



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA SERUM
KİTOTRİOZİDAZ ENZİM AKTİVİTESİ**

Dr. Meryem Balçeli

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Enver Üçbilek**

MERSİN - 2019



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA SERUM
KİTOTRİOZİDAZ ENZİM AKTİVİTESİ**

Dr. Meryem Balceli

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Enver Üçbilek**

Bu tez, BAP-TF DTB (BB) 2018-2-TP3-2927 protokol no'lu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir

MERSİN - 2019

TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkanı bulduğum, uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında gösterdiği destek ve yardımlarından dolayı, tez danışmanım ve hocam Doç. Dr. Enver ÜÇBİLEK'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez yazım süresince desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. M. Burak Yavuz ÇİMEN hocama teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma olanağı bulduğum İç Hastalıkları A.B.D'da görevli hocalarıma, asistanlık süremi birlikte geçirdiğim yan dal ve asistan doktor arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi bünyesinde çalışan tüm servis, yoğun bakım, poliklinik hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve her koşulda yanımda olan canım annem, babam, kardeşim ve ablama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Meryem Balceli

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

1-ÖZET	5
2-ABSTRACT	6
3- GİRİŞ VE AMAÇ	7
4-GENEL BİLGİLER	8
4.1 İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	8
4.1.1 Tanım	8
4.1.2 Epidemiyoloji.....	8
4.1.3 Etiyopatogenez	9
4.1.4 Patofizyoloji.....	12
4.1.5 Histopatoloji	14
4.1.6 Klinik	15
4.1.7 Ekstraintestinal bulgular	22
4.1.8 Laboratuvar.....	25
4.1.9 Tanı	27
4.1.10 Tedavi	29
4.1.11 İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Komplikasyonları	35
4.1.12 Ayırıcı Tanı	36
4.1.13 Ülseratif Kolit ile Crohn Hastalığının Ayırıcı Tanısı	38
4.2 İrritabl Bağırsak Sendromu	39
4.2.1 Klinik Bulgular	40
4.2.2 Tanı	41
4.2.3 Tedavi	42
4.3 Kitotriozidaz Enzimi.....	42
4.3.1 Kitotriozidaz Enziminin Fonksiyonları	44
5-GEREÇ VE YÖNTEMLER	46
6-BULGULAR	48
7-TARTIŞMA	51
8-SONUÇ VE ÖNERİLER	56
9-KAYNAKLAR	57
10.SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	82
11-TABLolar DİZİNİ	84
12-EKLER	85

1-ÖZET

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Kitotriozidaz Enzim aktivitesi

Giriş ve amaç: Gastrointestinal kanalda tekrarlayan immün aktivasyon ve inflamasyon ile karakterize olan inflamatuvar bağırsak hastalıkları(İBH), bugün için bilinmezliğini koruyan, genetik-immün-infeksiyöz faktörlerin tetiklediği kronik inflamatuvar hastalık grubudur. İBH'de aktiviteyi belirlemek tedavinin düzenlenmesi ve prognozu göstermesi açısından büyük önem taşımaktadır. Kitotriozidaz, aktif makrofajlardan salınan bir enzim olup inflamasyonun yer aldığı birçok hastalıkta (lizozomal depo hastalıkları, sarkoidoz, tüberküloz, talasemi, multiple skleroz vb.) rol aldığı gösterilmiştir. Bu çalışma İBH'de serum kitotriozidaz düzeyinin hastalık aktivitesi ile arasındaki ilişkisinin varlığını araştırmayı amaçlamıştır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya; klinik olarak aktivasyonda olan 20 ülseratif kolit(ÜK), 17 crohn hastası(CH) ve kontrol grubu olarak 17 irritabl bağırsak sendromu hastası olmak üzere toplam 54 olgu dahil edildi. Aktivasyonda olan ülseratif kolit ve crohn hastalarının tümüne kolonoskopi yapıldı. Tüm hastalardan fibrinojen, C-reaktif protein, hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı ve serum kitotriozidaz düzeyi çalışıldı. Kitotriozidaz enzimi ELISA yöntemiyle ölçüldü.

Bulgular: Serum kitotriozidaz düzeyi aktif İBH'de anlamlı düşük saptandı. CRP düzeyi aktif CH'de anlamlı yüksek saptandı. ESR düzeyi aktif İBH'de anlamlı yüksek bulundu. Trombosit düzeyi aktif İBH'de anlamlı yüksek saptandı. RDW düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Sonuç: Çalışmamızda inflamasyonda rol aldığı bilinen serum kitotriozidaz düzeyi aktif İBH'de kontrol grubuna göre düşük olarak saptandı. İBH'de kitotriozidazın fonksiyonunun belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, İrritabl bağırsak sendromu, Kitotriozidaz, Makrofaj

2-ABSTRACT

Enzymatic activity of chitotriosidase in inflammatory bowel diseases

Background and aim: Inflammatory bowel diseases (IBD) characterized by recurrent immune activation and inflammation in the gastrointestinal tract are chronic inflammatory disease group triggered by genetic-immune-infectious factors that remain unknown today. Determining the activity in inflammatory bowel diseases is very important in terms of regulating treatment and showing prognosis. Chitotriosidase is an enzyme released from active macrophages and has been shown to play a role in many diseases involving inflammation (lysosomal storage diseases, sarcoidosis, tuberculosis, thalassemia, multiple sclerosis, etc.). The aim of this study was to investigate the relationship between serum chitotriosidase level and disease activity in IBD.

Materials and methods: A total of 54 subjects which consist of 20 patients with ulcerative colitis (UC), 17 patients with Crohn disease (CD) who have been on activation and 17 irritable bowel syndrome patients as control group are involved in the study. Colonoscopy was performed for every patients with UC and CD who are on activation. Fibrinogen, C-reactive protein, hemogram, erythrocyte sedimentation rate and serum chitotriosidase levels were studied in all patients. Serum chitotriosidase level was measured by ELISA.

Results: Serum chitotriosidase enzyme level was significantly lower in active IBD. CRP level was significantly higher in active CD. ESR level was significantly higher in active IBD. Platelet levels were significantly higher in active IBD. There was no significant difference between RDW levels.

Conclusion: In our study, serum chitotriosidase enzyme level, which is known to be involved in inflammation was found to be lower in inflammatory bowel diseases compared to the control group. Further studies are needed to determine the function of chitotriosidase in inflammatory bowel diseases.

Key Words: Ulcerative colitis, Crohn's disease, Irritable bowel syndrome
Chitotriosidase, Macrophage

3- GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal kanalda tekrarlayan immün aktivasyon ve inflamasyon ile karakterize olan İBH, bugün için bilinmezliğini koruyan, genetik-immün- enfeksiyöz faktörlerin tetiklediği kronik inflamatuvar hastalık grubudur.¹ ÜK ve CH aktivasyon ve remisyonlarla seyretmektedir. İBH'de aktivite klinik, laboratuvar, endoskopik ve histopatolojik bulgulara dayanılarak tayin edilmektedir. İBH'de aktiviteyi belirlemek tedavinin düzenlenmesi ve prognozu göstermesi açısından büyük önem taşımaktadır.⁽²⁻⁴⁾ Bu nedenle yapılan çalışmalarda ideal bir hastalık belirteci bulunmaya çalışılmıştır. Son yıllarda hastalık aktivitesini ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için non-invaziv, kolay ve hızlı yapılabilen laboratuvar belirteçleri arayışına girilmiştir. İdeal olarak bir hastalığın belirteci o hastalığa spesifik olmalı, hastalığın aktivitesini yansıtmalı ve son olarak da klinik olarak şüphelenildiğinde kolaylıkla ölçülebilmelidir.^(2,5)

Kitotriozidaz(KİT), doğuştan gelen bağışıklık yanıtlarında ana rol oynayan makrofajlar ve nötrofiller tarafından üretilir ve bu da doğuştan gelen bağışıklık sisteminde homeostazın korunmasında aktif bir rol olduğunu göstermektedir.⁶ Ancak, fonksiyonunun tam mekanizması henüz tanımlanmamıştır. KİT, mantar ve malarya enfeksiyonları gibi bulaşıcı hastalıkların tanısı ile Gaucher hastalığının hem tanısı hem de tedavisinde kullanılmaktadır. İnflamasyonun temelinde rol aldığı multipl skleroz, alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda ve tüberküloz, sarkoidoz gibi akciğer hastalıklarında plazmada KİT düzeyleri yüksek saptanmıştır.⁷

İBH'nin patogenezinde inflamasyon yer almaktadır. Daha önce inflamasyonda rol alan mediyatörlerle birçok çalışma yapılmasına rağmen inflamasyon belirteci olan KİT'in İBH patogenezinde rolü olup olmadığı hakkında şimdiye kadar yapılmış bir çalışma yoktur. Bu çalışmada İBH'de serum KİT düzeyinin hastalık aktivitesi ile arasındaki ilişkinin varlığını araştırmayı amaçladık.

4-GENEL BİLGİLER

4.1 İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

4.1.1 Tanım

İBH, akut alevlenmeler ve remisyonlar ile seyreden, gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabilen kronik inflamatuvar hastalık grubudur. İBH; CH, ÜK ve ikisi arasında yer alan İndetermine kolit (İK) olmak üzere 3 grupta incelenmektedir.⁸ ÜK kolonik mukozaya sınırlı diffüz tutulum gösterirken, CH ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistem mukozasını transmural ve segmenter tarzda tutmaktadır. Bu gruptaki hastalıkların başlıca ortak özellikleri genetik yatkınlık, alevlenme ve remisyon dönemleri ile tanımlanan klinik seyir, ekstraintestinal belirtiler ve uzun süreli hastalıkta görülen kanser riskidir.⁹

4.1.2 Epidemiyoloji

ÜK ve CH insidansı coğrafik bölgelere ve aynı bölge içinde yaşayan popülasyonlara göre büyük farklılıklar göstermektedir. İBH, Kuzey Amerika ve Kuzey-Batı Avrupa'da daha sık görülmektedir. Özellikle 1950'li yıllardan sonra bu bölgelerde hastalık insidansı belirgin olarak artmış olup günümüzde ise artışların stabilize olduğu belirtilmektedir. Doğu Avrupa, Güney Amerika, Asya ve Afrika'da insidans ve prevalans oranları önceki yıllarda daha düşük olmakla beraber son 10 yılda bu bölgelerde de hastalığın görülme sıklığı giderek artmaktadır. Bu oranlardaki değişikliklerin yaş, zaman ve coğrafik bölgelere göre değişmesi çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında belirgin rol aldığını düşündürmektedir.¹⁰ ÜK insidansı 2-10/100.000, CH insidansı 1-6/100.000 arasında değişmektedir. Türkiye'de CH prevalansı 47/1.000 ve ÜK prevalansı 79/1.000 olarak bildirilmiştir.^(11,12)

CH'de en sık 20-30'lu yaşlarda, ÜK ise 30-40'lı yaşlarda daha sık görülmektedir. Bazı çalışmalarda bu hastalıklarda görülme sıklığında ikinci artışın 60-70'li yaşlarda olabileceği belirtilmektedir, ancak bu gözlem henüz tam olarak doğrulanamamıştır. Her iki hastalıkta sıklık ile cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde İBH'nin en sık görüldüğü bölgelerde ÜK erkeklerde biraz daha fazla görülürken, CH kadınlarda daha sık görülmektedir. Düşük insidans olan bölgelerde ise CH erkeklerde daha sık görülmektedir. Ülkemizde ise İBH'nin

erkeklerde biraz daha fazla görüldüğü erkek/kadın oranının ÜK için 1.2/1.0; CH için 1.6/1.0 olduğu bildirilmiştir.⁽¹³⁻¹⁵⁾

4.1.3 Etiyopatogenez

İBH, gastrointestinal sistemi etkileyen, nedeni bilinmeyen kronik hastalık grubudur. Patogenezde genetik, immünolojik, çevresel, bakteriyel ve psikolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.^(16,17)

Çevresel faktörler: ÜK ve CH'nin genetik temellerini ortaya koymak için geçtiğimiz dekatta birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen bu hastalıkların etiopatogenezini yalnızca genetik nedenlerle açıklanamamıştır. Bu nedenle İBH gelişiminde rol oynayan genetik faktörlere etki edebilecek, genetik yatkınlık olan bireylerde hastalığın ortaya çıkmasına katkıda bulunabilecek birçok çevresel faktör üzerinde araştırma yapılmıştır.^(18,19) Bunlardan en önemlileri prenatal olaylar, anne sütü ile beslenme, çocukluk çağı enfeksiyonları, mikrobiyal ajanlar, sigara içimi, oral kontraseptifler, diyet, hijyen, meslek, eğitim, iklim, stres, psikolojik faktörler, appendektomi, tonsillektomi, kan transfüzyonu, hayvanlarla temas, fiziksel aktivite olarak bildirilmektedir.²⁰

Sigara: İBH'nin ortaya çıkmasına neden olan çevresel risk faktörleri içinde en etkili risk faktörü olduğu düşünülmektedir. ÜK ile sigara içimi arasında ters bir ilişki bulunmaktadır. Sigara içenlerde ÜK daha az görülmektedir.²¹ Ayrıca sigara ÜK'in seyrini etkileyebilir. Bir çalışmada, ÜK'li hastalarda aktif sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre hastaneye başvuru olasılığının %50 daha az olarak bulunmuştur.²² Bir başka çalışmada, sigara içmeye devam eden ÜK hastalarının yaklaşık % 45'inde semptomlarda düzelme kaydedildiği bildirilmiştir.²³ Yine aktif ÜK için yapılan placebo-kontrol randomize iki çalışmada, nikotin alan hastaların %40-50 sinde iyileşme gösterilmiştir.^(24,25) ÜK'nin aksine birkaç çalışma, sigara içiminin CH için bir risk faktörü olduğuna işaret etmektedir.⁽²⁶⁻³⁰⁾ Meta-analitik çalışmalarda, sigara içenlerde CH'nin gelişme olasılığının iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.³¹ Sigara CH klinik seyrini etkileyebilir. Sigara içen CH'de ileal tutulum kolonik veya ileokolonik tutulumu göre daha fazladır.^(32,33) Pasif sigara içimi İBH riskiyle bağlantılıdır, ancak sonuçlar çelişkilidir. Bir çalışmada, çevresel tütün dumanına çocukken maruz kalan erişkin bireylerin ÜK gelişiminin daha az olduğu gösterilmiştir.³⁴ Bununla birlikte, başka bir çalışmada gebelikte pasif sigara maruziyetinin,

İBH'nin her iki alt tipinin gelişimiyle anlamlı derecede ilişkili olduğunu gösterilmiştir.³⁵

Diyet: Değişik önyargılar altında diyetin İBH gelişim üzerine etkisini araştıran birçok geniş, geriye-dönük vaka-kontrol çalışmaları yapılmıştır.³⁶ Bu tür çalışmaların incelendiği güncel sistematik bir derlemede, yağdan zengin diyet, omega-6 yağ asitleri, rafine şeker, tatlandırıcılar ve hayvansal proteinden zengin beslenmenin İBH gelişim riskinde artışa neden olduğu düşünülmektedir. Yüksek oranda sebze ve meyve ile beslenmenin ise bu hastalıkların görülme riskini azalttığı vurgulanmaktadır.³⁷

Appendektomi: Appendektominin ÜK gelişiminde koruyucu olduğu görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, appendektominin ÜK riskinde % 69'luk bir azalma sağladığı gösterilmiştir.³⁸ Sigara içiminin etkisine benzer şekilde apendektomi ÜK oluşumunun yanı sıra, klinik seyrini de etkileyebilir. Japonya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, appendektomiden sonra ÜK gelişen hastalara daha ileri yaşta tanı konulduğu gösterilmiştir.³⁹ Çoğu çalışma, appendektominin gelecekteki CH riski ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür ancak bu çalışmaların çoğunda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlenmemiştir.⁴⁰ Apendektominin CH gelişme riskini arttırdığı, bu durumun özellikle apendektomi hikayesi 20 yıldan daha eski, kadın ve perfore apandisit tablosu gelişmiş hastalarda mevcut olup kötü klinik seyre neden olduğu bildirilmiştir.⁴¹

NSAİ: Gastrointestinal sistemde mukozal inflamasyona neden olarak İBH olan bireylerde hastalığın alevlenmesine neden olduğu düşünülmektedir. Siklooksijenazın ve lökotrien aktivitesinin inhibisyonu potansiyel etki mekanizmaları olarak düşünülmekte ise de tam olarak gösterilememiştir.⁽⁴²⁻⁴⁴⁾

Oral kontraseptif ilaçlar(OKİ): İçerdikleri östrojenin makrofaj aracılı tümör nekrozis faktörü artırarak immün yanıtı güçlendirici etkisinden dolayı hem ÜK hem de CH riskini artırdıkları düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, hem ÜK hem de CH'de OKİ kullanımı ile riskin artırıldığı gösterilmiştir. Risk artışının östrojene maruz kalma süresi ile doğru orantılı olduğu düşünülmektedir.⁴⁵

Anne sütü ile beslenme: Anne sütünün immün birçok hastalıktan koruduğu, aynı zamanda İBH gelişiminde azalma sağlayacağı düşünülmektedir. Birçok çalışma bunu desteklerken, aksini ispat eden çalışmalarda azımsanmayacak düzeydedir.⁴⁶ Bir metaanalitik çalışmada, anne sütünün ÜK ve CH'den koruyucuğu etkisinin olduğu gösterilmiştir.⁴⁷

Enfeksiyöz nedenler: Kronik enfeksiyon hastalığına benzerliği nedeniyle enfeksiyöz ajanların İBH'nin etyolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Bakteriler doğrudan doğruya etkili olabileceği gibi salgıladıkları toksik faktörler, enzimler ya da sitokinler aracılığıyla etki edebilirler. Çalışmalarda ÜK ve basilli dizanteri arasında ilişki kurulmuş ve %7 vakada dışkıda shigella üretilmiştir. Benzer şekilde E.coli, Campylobacter, Yersinia ve Salmonella da saptanmıştır. Mycobacteriumlar özellikle CH'de ilgi çeken ajanlar olmuşlardır. Anaerob bakteriler, E.histolytica gibi parazitler ve başta kızamık virüsü olmak üzere özellikle bazı virüslerin etyolojide rol oynayabileceği düşünülmektedir. Kızamık virüs enfeksiyonunu perinatal veya çocukluk döneminde geçirenlerde CH'nin daha sık görülebileceğini ve kızamık virüsünün CH patogenezinde rol oynadığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Kızamığın mezenterik damarlarda granülomatöz vaskülit, mikrovasküler tromboz, multifokal bağırsak infarktı ve inflamasyon, fistül, fibrozis ve darlıklara yol açtığı bildirilmiştir. Bunlara ek olarak bağırsakta hasar yapan ancak kültürde üretilmeyen bir mikroorganizmanın varlığında söz konusu olabileceği düşünülmektedir.⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾

Genetik faktörler: Yapılan çalışmalarda İBH'ye karşı duyarlılıkta genetik faktörlerin rol oynayabileceği gösterilmiştir. Hastaların yaklaşık % 10'unda aile öyküsü mevcuttur. İBH olan bireylerin 1. ve 2. derece akrabalarında prevalans artışı gözlemlenmiştir. Her iki hastalık için monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha yüksek birliktelik saptanmıştır. ÜK'nin monozigotik ikizlerde görülme oranı %6-17, dizigotik ikizlerde %0-5 arasındadır. CH'de ise bu oran monozigotlarda %37-58, dizigotlarda %3.9-12 arasındadır.^(51,52) Son yıllarda İBH patogenezinde rol oynadığı düşünülen faktörlerden hiçbiri genetik kadar hızlı bir ilerleme göstermemiştir. NOD 2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2) geni ile ileal CH arasındaki ilişki ve interleukin 23 (IL-23) ile hem CH hem de ÜK arasındaki ilişki gösterildikten sonra İBH ile genetik etkileşim arasında yapılan çalışmalarda artış gözlemlenmiştir. NOD 2

günümüzde CARD15 (caspase-recruitment domain 15) olarak adlandırılmaktadır ve IBD 1 ile ilişkili 16 q12-13 odakları üzerinde bulunmaktadır ve örnek tanımlama reseptörü olarak işlev görmektedir.⁽⁵³⁻⁵⁵⁾ Son yıllarda NOD 2 genlerinde oluşan 3 önemli mutasyonun CH ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. NOD 2 genleri apoptozis ve immün yanıtta önemli olan nükleer faktör aktivasyonundan sorumlu proteinleri sentezlemektedir. Bu proteinlerin başlıca etkileri makrofajların üzerinde eksprese olmaktadır ve bakteriyel lipopolisakkaridler için sitozolik bir taşıyıcı reseptör gibi davranmaktadır. Hücre içi endotoksinlere bağlanarak nükleer faktör kappa-B'nin aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, makrofajların apoptozisini arttırmaktadır ve inflamatuvar sitokinlerin üretilmesine yol açmaktadır. CH'nin % 29'unda en az bir adet NOD2 gen çifti bulunduğu ancak ÜK ile NOD 2 arasında ilişki saptanmamıştır. Bu bölgede oluşan mutasyonların sadece hastalığa yatkınlığı değil, hastalığın tipini ve görülme yaşını da etkilediği düşünülmektedir. 12.kromozdaki IBD 2 loküsünün daha çok ÜK'ye yatkınlıktan sorumlu olduğu bulunmuştur.⁽⁵⁶⁻⁶¹⁾ IL-23 geni ilk olarak CH duyarlılık geni olarak tanımlanmasına rağmen günümüzde ÜK'de de rol oynadığı düşünülmektedir. Kusurlu IL-23 sinyal yolağı İBH'ye yakalanma riskini artırmaktadır. CH ve ÜK'de kolonik mukozal yüzeyde IL-23 seviyelerinde artış görülmekte ve mukozal inflamasyona neden olduğu düşünülmektedir.⁶²

4.1.4 Patofizyoloji

İBH patofizyolojisi hakkındaki bilgilerimiz son yıllardaki çalışmalarla daha anlaşılır bir hale gelmiştir. Çalışmalar, İBH'nin mukozal immün yanıtı bozan genetik defektler, bariyer disfonksiyonu, intestinal bakteri ve spesifik antijenlerin içinde olduğu çevresel tetikleyicilere duyarlılığın sonucu olduğunu düşündürmektedir.⁶³ İBH patogenezinin araştırılması, mukozal bağışıklık özellikle T hücre yanıtı çalışmaları ile uzun süredir hakimiyetini korumaktadır. Elde edilen kanıtlar doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık yollarının işlev bozukluğunun İBH'li hastalarda anormal bağırsak inflamatuvar yanıtına katkıda bulunduğunu ileri sürmektedir. Son yirmi yıldaki birçok çalışma, İBH patogenezinde anormal adaptif immün yanıtların rolü üzerine yoğunlaşmıştır. İmmünolojik çalışmalar son zamanlarda, epitelyal bariyer bütünlüğü, doğuştan kazanılan mikrobiyal duyarlılık, ve otofaji gibi mukozal doğuştan kazanılan

immün yanıtın üzerine odaklanmıştır.⁶⁴ Patojenik ajanlar gastrointestinal sistemde ilk olarak mukozal yüzeyle temas etmektedir. Mukozal yüzeyin antijenik ajanı nötralize edici etkisi ile sistemik savunma mekanizması birlikte çalışarak etken etkisiz hale getirilmektedir. Bu savunmanın etkinliğinin sadece antijen gücüne bağlı olmayıp bağırsaktaki mukozal ve mural düzeyde etkili lokal faktörlere de bağlı olabileceği düşünülmektedir. Normal insanlarda intraluminal antijenler bu mekanizmalar sayesinde ortadan kaldırılır ve kalıcı değişiklik olmaksızın iyileşme görülmektedir. Ancak duyarlı bireylerde olaylar ilerler, immünolojik sistem de devreye girerek kronik inflamasyon ve hasar meydana gelir.⁶⁵ İBH'de lümeden bağırsak duvarına geçen antijenler buradaki lenfoid foliküllerdeki antijen sunan hücreler aracılığı ile lenfositlere sunulmaktadır. Lenfositlerin uyarılmasıyla IL'ler, TNF-alfa, INF-gama gibi sitokinler salgılanır ve hücrel immün yanıt oluşur.⁶⁶ İBH'deki immünolojik disregülasyon epitelyal hasar (anormal mukus üretimi, defektif tamir) bağırsak florasına bağlı inflamasyonun genişlemesi ve T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve nötrofiller dahil olmak üzere lamina propria içine sızan çok sayıda hücre ve inflamatuvar yanıtı kontrol etmek için immun sistemde yetersizlik ile karakterizedir.⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾ İBH'de temel patofizyolojik mekanizmanın, Th1 ve Th2 lenfositlerinin aktivasyonunda bir bozukluk ya da proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-alfa, INF-gama, TxA2, LTB4) ile antiinflamatuvar sitokinler (IL-1RA, TNF bağlayan proteinler, IL-4, IL-10, IL11, IL-13, PGE2) arasındaki dengenin bozulması olduğu düşünülmektedir. Th1 hücreleri inflamatuvar yanıtta abartılı olarak artar ve bu yanıtın süregenliğini sağlayan proinflamatuvar sitokinleri, Th2 hücreleri ise antiinflamatuvar sitokinleri salgılamaktadırlar.⁶⁷ Bu nedenle CH'nin bir Th1 bağışıklık yanıtı ile karakterize edildiği düşünülürken; ÜK'nin bir Th2 aracılı hastalık olarak düşünülmektedir.⁶⁴ Bağırsak inflamasyonunun başlatılması, yönlendirilmesi, sürdürülmesi ve doku hasarında sitokinlerin rolü yoğun bir şekilde incelenmiştir. Çünkü, İBH patogenezinde potansiyel terapötik hedefler olabileceği düşünülmektedir.^(70,71) Çalışmalar, IL-12 ve IL-23 sitokinlerinin CH patogenezinde önemli rol aldığını göstermiştir. Birçok çalışma, CH'de IL-12'nin mide mukozası, lamina propriyum mononükleer hücreler ve makrofajlarda aşırı miktarda üretildiğini göstermiştir.^(72,73) Son zamanlarda yapılan çalışmalar, CH'nin patogenezinde IL-

23'ün rol oynayabileceğini düşündürmektedir.^(68,75-78) Kolonik CH'de IL-23 düzeyi artmaktadır.⁷⁷

4.1.5 Histopatoloji

İBH'de histopatolojik bulgular hastalığın tanısı ve tedavinin düzenlenmesinde yol göstericidir. Ayrıca, histopatolojik inceleme İBH tanılı hastalarda tedaviye cevabın değerlendirilmesi ile displazi ve malignite gibi komplikasyonların saptanmasında önem taşımaktadır.^(79,80)

Ülseratif kolit : ÜK'nin histolojik özellikleri tutulan segmentte diffüz yaygın, yüzeysel inflamasyon gösterirken; hasarlı bölgenin proksimalindeki mukoza normaldir. En önemli özellik mukozadaki glandüler yapının bozulması ve inflamatuvar birikimin bulunmasıdır.⁸¹ Bu hastalığı enfeksiyöz kolitten ayıran en önemli özellik mukozal bütünlüğün bozulmasıdır. Kolon mukozasındaki bezlerin parmaksı ve aşağıya doğru uzayan tüp görüntüsünün bozularak düzensiz bir hal almasına kript distorsiyonu denmektedir. Ayrıca, bu şekilsiz glandüler dokunun tabanına nötrofiller infiltrate olarak tipik kript apseleri görünümünü oluşturmaktadır. Ağır hastalıkta lamina propriayı açıkta bırakacak kadar derin ülserasyonlar oluşabilmektedir. Genellikle ülserasyonlar muskularis mukozaya sınırlı ve yüzeysel olma eğilimindedir. Fulminan kolit durumunda ise bağırsak duvarı kas tabakasına ilerleyen derin ülserler nedeniyle sadece serozanın kaldığı kağıt kadar ince olabilir. İyileşme fazında ise glandüler kriptalar atrofik, küçülmüş ve düzensiz şekillidir. Sessiz kolitte ise yine yapısal bütünlük bozulmuş olmakla beraber akut inflamasyon bulguları (nötrofiller ve kript apseleri) gözlenmemektedir.⁸² Mukozada lümene sarkan polipler izlenebilir, bunlar psödopolip olarak adlandırılır, epitelden fakir granülasyon dokusu içerir, gerçek adenom değildirler. Uzun dönemde displastik değişiklikler izlenebilir ve bu durum kolon kanseri riskini arttırmaktadır.

Crohn hastalığı: CH'nin patolojik bulguları fokal ve asimetric bağırsak tutulumu gösteren aftöz ülserlerdir ve bu ülserasyon lineer ya da transmural yayılmaktadır. Primer lezyon lenfoid kümelerin üzerindeki küçük aftöz ülserlerdir.^(83,84) Kript apseleri sık görülmektedir. Genelde inflamatuvar birikimler normal mukozaya yakın yerleşimlidir. Histolojik olarak lenfosit, plazma hücreleri ve nötrofillerden oluşan karışık akut ve kronik inflamatuvar hücre birikimleri görülmektedir. Mukozal biyopsilerde ya da rezeksiyon

materyallerinde görülebilen non kazeifiye granülomlar CH için karakteristiktir. Fakat hastaların sadece 1/3'ünde görülebildiğinden tanı için şart değildir.⁸⁵ Normal görünen mukozada granülomların görülmesi CH tanısını destekler.⁸⁶ Granülomlar aynı zamanda lenf nodları, mezenter, periton ve karaciğerde de görülmektedir.⁸⁷ CH'de akut ya da daha önceden tutulmuş olan bağırsak segmentinde inflamatuvar psödopolipler görülebilir.⁸⁸

4.1.6 Klinik

Her iki hastalık içinde semptom ve bulguların şiddeti; hastalığın yayılımı, inflamasyonun şiddeti, hastanın yaşı ve sürecin uzunluğu ile yakından ilişkilidir. Kronik diyare ve karın ağrısı İBH'de ortak yakınmadır.

Ülseratif Kolit

ÜK, kolon mukozasının diffüz, yüzeysel inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Kolon mukozasındaki inflamasyon rektumdan başlar ve proksimal kolon segmentlerine doğru yayılım göstermektedir. İnce bağırsak mukozası inflamasyona katılmaz fakat özellikle bazı ekstensif yayılım gösteren olgularda kolon mukozasındakine benzer şekilde distal ileumda yüzeysel inflamasyon bulguları görülebilir.⁸⁹ ÜK kolon mukozasındaki inflamasyonun kolonda tuttuğu bölgelere göre sınıflandırılmaktadır. Sadece rektumun (distal 12 cm'lik kısım) tutulması proktit (%30), inflamasyonun splenik fleksuraya kadar devamlılık göstermesi sol kolon tutulumu (%40) ve transvers kolon ve ötesinin tutulması pankolit /ekstensif kolit (%30) olarak adlandırılır. Distal tutulum şeklinde başlayan olguların yaklaşık %30'unda hastalık daha proksimale doğru ilerleyebilmektedir. Aynı şekilde pankolit olan olgularda da gerileme görülebilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, ÜK'de tutulum hastaların yaklaşık üçte birinde proktit, üçte birinde sol kolit, üçte birinde yaygın kolit olarak bildirilmiştir.⁹⁰

Bu hastalıkta en sık görülen semptomlar ishal, rektal kanama, bunlara mukus eklenmesi, tenezm, ani dışkılama hissi ve karın ağrısıdır. Daha şiddetli olgularda klinik tabloya ateş ve kilo kaybı da eklenebilir. Belirtilen bu semptomlar hastalığın kolon segmentlerindeki tutulum yerine göre değişiklik gösterebilir. Geniş bir seri de olguların %75'inde diyare ve kanama, %15'inde ise sadece rektal kanama olduğu bulunmuştur. Hastaların % 10'unda ise ya

yalnızca ishal vardır ya da ne ishal ne de kanama vardır.⁹¹ İshal sık görülen bir semptom olup ÜK'li hastaların yaklaşık %77'sinde hastalığın başlangıcında ilk semptom olarak görülür. Fakat proktit ya da proktosigmoidit olan hastaların %30 kadarında konstipasyon olabilir.⁹² Orta ve ağır şiddetli ÜK hastalarında sistemik semptomlar da görülebilir. Hastalarda iştahsızlık, bulantı ve bazen de kusma görülebilir. Hastalarda gelişen anemi ve hipoalbuminemiye bağlı olarak halsizlik, yorgunluk, dispne ve periferik ödem bulunabilir. Orta ve ağır şiddetteki ÜK'de etkilenmiş kolon alanının üzerinde hassasiyet olabilir, rektal muayenede hassasiyet ve eldivende kan görülebilir. Ağır ataklar sırasında hastalarda ateş, taşikardi ve hipotansiyon bulunabilir. Hastalığın şiddeti arttıkça karındaki hassasiyet daha yaygın ve şiddetli hale gelebilir. Fulminan kolit olgularında periton irritasyon bulguları tabloya eklenmektedir.

ÜK'de hastalık şiddetinin belirlenmesinde standardizasyon sağlanabilmesi için Truelove-Witts kriterleri (Tablo 1), "SEO" ve "Rachmilewitz Endoskopik İndeksi" (Tablo 2), Mayo skorlama sistemi (Tablo 3) ve 'Simple Clinical Colitis Activity Index'den yararlanılmaktadır(Tablo 4)^(2,93-95).

Tablo 1. ÜK'de Truelove-Witts Kriterleri

HAFİF
Dışkılama; günde 4 kez veya daha az kanlı ya da kansız dışkılama Ateş; yok Taşikardi; yok Anemi; yok veya hafif derecede Sedimentasyon hızı;<30mm/saat
AĞIR
Dışkılama; günde 6 kez veya daha fazla kanlı ishal Ateş; ortalama akşam ısı >37.5 C ya da en az iki gün herhangi bir zamanda >37.7 C Taşikardi; dakikada 90 vurdan yüksek nabız sayısı Anemi; Hb<7.5 gr/dl ya da son zamanlarda transfüzyon gerektirecek ağırlıkta anemi Sedimentasyon hızı;>30mm/saat
ORTA
Ağır ve hafif hastalık kriterleri arasında bulgular içeren hastalar

Tablo 2. Rachmilewitz Endoskopik İndeksi

PARAMETRE	PUAN
Işığđ dağıtın granölasyon	
Yok	0
Var	2
Vasküler patern	
Normal	0
Azalmış	1
Yok(İzlenmiyor)	2
Mukozanın frajilitesi	
Yok	0
Dokunmayla kanama	2
Spontan kanama	4
Mukoza hasar (mukus,fibrin eksuda, erozyon,ülser)	
Yok	0
Hafif	2
şiddetli	4

**** >4 puan aktif hastalık lehinedir.**

Tablo 3. Mayo Skorlama Sistemi

Dışkılama sıklığı	
Normal sıklıkta defekasyon	0
Normalden 1-2 fazla defekasyon	1
Normalden 5 veya daha fazla defekasyon	2
Rektal kanama	
Kan yok	0
Yarıdan az zamanda gaytada çizgi şeklinde kan görölmesi	1
Gayta ile beraber zamanın çoğunda belirgin kan görölmesi	2
Sadece kan gelmesi	3
Endoskopi bulguları	
Normal veya inaktif hastalık	0
Hafif aktiviteli hastalık	1
Orta aktiviteli hastalık	2
Ağır aktiviteli hastalık	3
Klinisyenin global deđerlendirmesi	
Normal	0
Hafif aktiviteli hastalık	1
Orta aktiviteli hastalık	2
Ağır aktiviteli hastalık	3

****Puanlama 0-12 arasında değişir.**

Tablo 4. Simple Clinical Colitis Activity Index

SEMPTOM	SKOR
Günlük barsak hareketleri	
1-3	0
4-6	1
7-9	2
>9	3
Gece barsak hareketleri	
1-3	1
4-6	2
Acil defekasyon hissi	
Hafif	1
Orta	2
Şiddetli	3
Kanlı gayta	
Hafif	1
Sıklıkla	2
Genellikle	3
Genel iyilik hali	
Çok iyi	0
İyi	1
Kötü	2
Çok kötü	3
Berbat	4
Ekstraintestinal tutulum	1

Crohn hastalığı

CH'de belirgin semptomlar diyare, abdominal ağrı ve kilo kaybıdır. Kolon lezyonlarının hakim olduğu hastalarda rektal kanama, perianal fistül toksik megakolon, deri ve eklem komplikasyonları görülebilir. Diyare CH olan hastaların hemen hepsinde olur, ancak diyarenin şekli hastalığın anatomik lokalizasyonuna göre değişir. Diyare özellikle rektal tutulumlu kolon hastalığı olanlarda az hacimlidir, acil dışkılama hissi ve tenesmus ile beraberdir. İnce bağırsağa sınırlı hastalıkta gayta daha hacimlidir, acil dışkılama hissi ve tenesmus genelde görülmez. Terminal ileumun cerrahi rezeksiyonu olan ve terminal ileumun ağır tutulumu olan hastalarda safra tuzu diyaresi veya steatore olabilir. Abdominal distansiyon, bulantı, kusma ve karın ağrısına eşlik edebilir. CH'nin birçoğunda bir miktar kilo kaybı görülür. Bunun nedeni karın ağrısı, diyare veya anoreksi yüzünden oluşan malabsorbsiyon veya oral alımın yetersiz olmasıdır. Ateş ve titreme genelde hastalığın aktivitesine eşlik eder. Ateş, hastalığın alevlenmesinin ilk uyarıcısı olabilir.⁹⁶ CH'de dudak, dişeti ve yanak mukozasında aftöz ülserler görülebilmektedir. Batında hastalığın

lokalizasyonuna göre hassasiyet vardır. Kalınlaşmış bağırsak ansları, kalınlaşmış mezenter veya abse oluşumu sağ alt kadranda kitle oluşumuna neden olabilir. Anüs kenarında fistül ağzı, endurasyon, kızarıklık ve hassasiyet olması perianal hastalığı düşündürür. Anemi, kronik hastalık, kan kaybı, demir, folat veya B12 vitaminin nütrisyonel eksikliğinden kaynaklanabilir.⁹⁷

CH'nin fenotip alt sınıflandırılması konuları son yıllarda gözden geçirilmiştir. 1991'de Roma'da raporunu yayınlayan Uluslararası Çalışma Grubu, anatomik dağılım, operatif geçmiş ve klinik davranışa (inflamatuvar, fistülizasyon veya stenotik hastalık) dayanan bir sınıflandırma önermiştir. Bununla birlikte, bu sınıflandırma sonraki yıllarda klinik uygulama için uygun görülmemiş ve 1998'de Viyana'daki Dünya Gastroenteroloji Kongresi, bu sınıflamanın tekrar gözden geçirilmesi ve yeniden analizi için bir fırsat sağlamıştır. Sonuçta ortaya çıkan Viyana sınıflaması, başlangıç yaşını, hastalık yeri ve davranışını içeriyordu. Viyana sınıflandırması hala klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmamasına rağmen, araştırmacılar giderek ona geri dönmüşler ve uygulanabilirliğini ve faydasını değerlendirmişlerdir. Viyana sınıflamasının Montreal revizyonu, tanı yaşı, lokasyon ve davranış olan üç belirleyici parametreyi değiştirmede ancak bu kategorilerin her birinde değişiklikler yapılmıştır. CH için Viyana ve Montreal Sınıflaması (Tablo 5)'de gösterilmiştir.^(98,99)

Tablo 5. Crohn hastalığı için Viyana ve Montreal Sınıflaması

	VİYANA	MONTREAL
TANI YAŞI	A1 40 yaş altı A2 40 yaş üstü	A1 16 yaş altı A2 17-40 yaş arası A3 40 yaş üstü
LOKASYON	L1 ileal L2 kolonik L3 ileokolonik L4 daha yukarı bölge	L1 ileal L2 kolonik L3 ileokolonik L4 daha yukarı bölgede izole hastalık*
DAVRANIŞ	B1 striktürel-penetran değil B2 striktürel B3 penetran	B1 striktürel-penetran değil B2 striktürel B3 penetran p perianal hastalık †

* L4 eşlik eden üst gastrointestinal hastalık mevcut olduğunda L1-L3'e eklenebilecek bir modifikatördür.

† Eşlik eden perianal hastalık olduğunda B1-B3'e "p" eklenir.

CH aktivitesi için 'Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi' (CAI, Tablo 6-7)

Harvey Bradshaw İndeksi (Tablo 8), Crohn hastalığı endoskopik aktivite indeksi (Tablo 9) kullanılır. CAI'inde toplam puanın 150'nin altında olması hastalığın remisyon sürecinde olduğunu gösterir. CAI değerleri 450 üzerinde ise ciddi hastalık varlığını işaret eder. CAI değerinde 70 puandan fazla düşüş olması tedaviye cevap kriteri olarak kabul edilmiştir.⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁴⁾

Tablo 6. Crohn hastalığı aktivite indeksi

x2=	Yedi günlük cıvık veya çok yumuşak dışkılama sayısı
x5=	Yedi günlük karın ağrısı (yok=0 hafif=1 orta=2 şiddetli=3)
x7=	Yedi günlük genel iyilik hali iyi=0, normalin hafif altında=1, daha kötü=2, oldukça kötü=3, çok kötü=4
x20=	Crohn hastalığı ile ilişkili diğer semptom ve bulgular Artrit ve ya artralji İritis veya üveitis Eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, aftöz stomatit Fissür, anal fistül ve perirektal abse Diğer intestinal fistüller Ateş (38 C, son haftada) (her bir bulgu için 1 puan eklenir, total 0-6)
x30=	Diyare için loperamid veya opiat kullanımı hayır=0 evet=1
x10 =	Abdominalkitle yok=0 evet=1
x6 =	Hematokrit Erkek: 47-hct= Kadın:42-hct=
	Ağırlık 100x(1-şimdiki ağırlık/normal ağırlık) =
	TOPLAM =

< 150: Remisyonunda hastalık

>150: Aktif hastalık

150-220: Hafif-Orta aktiviteli

221-400: Orta aktiviteli

>400: Ağır aktiviteli

Tablo 7. Crohn hastalığı aktivite indeksine göre hastalık ciddiyetinin belirlenmesi

Aseptomatik remisyon (CDAI<150)	Hasta spontan, medikal veya cerrahi tedavi sonrası aseptomatiktir. Steroid tedavisi altında aseptomatik hastalar remisyonda kabul edilmez.
Hafif-orta şiddette Crohn hastalığı (CDAI 150-220)	Ayaktan tedaviyi ve oral diyeti tolere edebilen hastalardır. Toksikite bulgusu, dehidratasyon, abdominal defans, kitle ve obstrüksiyon veya <%10'dan fazla kilo kaybı olmaması durumudur.
Orta-şiddetli Crohn hastalığı (CDAI 220-450)	Hafif-orta şiddette tedaviye cevap vermeyen veya ateş, kilo kaybı, karın ağrısı ve defans, bulantı kusma ve anemi gibi toksisite bulguları olan hastalardır.
Ciddi-fulminan hastalık (CDAI>450)	Konvansiyonel kortikosteroid veya biyolojik ajanlara rağmen semptomların devam ettiği ayaktan hastalar veya yüksek ateşli, kusma, intestinal obstrüksiyon bulgularının olması, peritonit bulgularının olduğu, kaşeksinin eşlik ettiği veya apse saptanan hastalardır.

Tablo 8. Harvey&Bradshaw aktivite indeksi

A.Günlük dışkılama sayısı (Her bir dışkılama 1 puan)
B. Karın ağrısı (yok=0, hafif=1, orta=2, ciddi =3)
C.Genel iyilik hali (Çok iyi=0, normalin biraz altında=1, daha kötü=2, oldukça kötü=3, çok kötü=4)
D.Abdominal kitle (yok=0, şüpheli=1, kesin =2, belirgin=3)
E.Komplikasyonlar (Her bulgu için 1 puan hesaplanır) Artralji, üveit, ağızda ülserler, eritema nodosum, pyoderma gangrenozum, fissür, anal fistül, abse
A,B,C,D ve E skorları toplamı= Skor

Tablo 9. Crohn hastalığı endoskopik aktivite indeksi

Değişkenler	Rektum	Sigmoid kolon	Transvers Kolon	Sağ kolon	İleum	Puan	Toplam
Derin ülser 0:Ülser yok 12:Var							Toplam1
Yüzeysel ülser 0:Ülser yok 6:Var							Toplam2
Ülser yüzeyi (0-10 cm)							Toplam3
Lezyon yüzeyi (0-10 cm)							Toplam4
Total 1+total 2+total 3+ total4= Tutulan segment(1-5) Total A/n =							Toplam A n Toplam B
Herhangi bir segmentte ülserle stenoz (3 puan ekle)							Toplam C
Herhangi bir segmentte ülserle stenoz (3 puan ekle)							Toplam D
Total B+Total C+Total D=Crohn hastalığı endoskopik aktivite indeksi							

4.1.7 Ekstraintestinal bulgular

İBH klinik olarak oldukça heterojen şekillerde karşımıza çıkan; değişken, sistemik ve ekstraintestinal tutulumlarla seyredabilen; kronik, tekrarlayıcı inflamasyon ile karakterizedir. İBH'de ekstraintestinal tutulum genellikle %40'a varan oranlarda görülmektedir.^(105,106) Eklem, göz ve cilt tutulumları İBH'de görülen en sık sistemik manifestasyonlardır.

Periferik artrit

İBH'nin en sık ekstraintestinal belirtisi artritir.¹⁰⁷ Periferik artrit oligoartrit (dört ve daha az eklem tutulumu) veya poliartrit şeklinde (beş ve daha fazla eklem tutulumu) olabilir.¹⁰⁸ Oligoartiküler artrit sıklıkla bağırsak hastalığının aktivitesi ile ilişkili olmasına rağmen; poliartrit bağırsak hastalığının aktivitesinden bağımsız olarak seyretmektedir. Çoğu artrit alevlenmesi birkaç haftada sona ererken, primer hastalığın alevlenmesi ile tekrarlayan artrit atakları izlenebilir. Bu hastalarda romatoid faktör serolojisi negatiftir. Periferik artrit üveit ve eritema nodozum ile birlikte görülebilir. Hepsinin sıklıkla bağırsak aktivitesi ile

paralel aktivite gösterdiği düşünülmektedir. Eklem ağrıları için asetaminofen tedavisi kullanılabilir.

Aksiyal artrit

İBH ile birlikte ankilozan spondilit görülür ancak hastalığın aktivitesi bağırsak hastalığının aktivitesi ile ilişkili değildir ve bağırsak hastalığının tedavi edilmesi spondiliti etkilemez.¹⁰⁹ ÜK'li hastalarda ankilozan spondilit riski genel toplum ile kıyaslandığında 30 kat daha yüksektir. İBH'ye bağlı ankilozan spondilit kadınlarda sık görülürken, İBH ile ilişkisiz ankilozan spondilitte erkek:kadın oranı 9:1 saptanmıştır. Periferik artrit tam tersi ankilozan spondilit ilerleyicidir ve sekel bırakarak iyileşir. İBH ile ilişkili ankilozan spondilitte medikal tedavi sonuçları yeterli değildir. Ankilozan spondilit tedavisinde İBH medikal tedavisi ve kolektomi yardımcı değildir. İnfliksımab ise etkili bir seçenektir.¹¹⁰

Osteoporoz-Osteopeni

İBH'nin en az yarısında osteoporoz veya osteopeni görülmektedir.¹¹¹ Kontrol grubuna kıyasla İBH'li bir gruptaki kemik kırığı insidansı %40 daha yüksek bulunmuştur. Malnütrisyon, malabsorbsiyon ve sigara kullanımı gibi çok sayıda faktör osteopeni oluşumuna neden olmaktadır. Osteopeni steroid kullanımından bağımsız olarak oluşabileceği gibi, steroid kullanımı problemi daha da kötüleştirebilir. Östrojen replasman tedavisi, raloxifene, kalsitonin, bifosfanatlardan alendronat ve risedronat tedavide kullanılmaktadır.¹¹²

Hepatobiliyer tutulum

İBH'nin hepatik komplikasyonları yağlı karaciğer, perikolanjit, kronik aktif hepatit, portal ven trombozu, ilaca bağlı pankreatit ve sirozdur. Safra yolları komplikasyonları arasında ise sklerozan kolanjit ve safra taşı sayılmaktadır. Sklerozan kolanjit intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarının fibrotik inflamasyonu ile seyreden kronik kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. ÜK'ye %1-4 oranında eşlik ederken, CH'de bu oran daha düşüktür. Sklerozan kolanjitte esas sorun intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanalı darlığıdır. Hastalık iyice ilerleyene kadar hastalar asemptomatik seyretmekte olup sonrasında ateş, sağ üst kadranda ağrısı ve sarılık ile karşımıza çıkmaktadır. Alkalen fosfataz, karaciğer transaminazları ve bilirubin yüksekliği sıklıkla görülür. 5-10 yıl içerisinde sklerozan kolanjit; siroz, karaciğer yetmezliği ve ölüm

ile sonuçlanmaktadır. Sklerozan kolanjitte kolektomi veya bağırsak hastalığının ilaçla tedavisi yarar sağlamamaktadır. Ursodeoksikolik asit alkalen fosfataz ve aminotransferaz düzeyini azalttığından dolayı kullanılabilir. Ancak, histolojik veya klinik olarak hastalık ilerleyişini, transplantasyona veya ölüme gidiş süresini değiştirmez. Perikolanjit İBH'de en sık gözlenen hepatik komplikasyondur. Çoğunlukla asemptomatik seyrederek. Sıklıkla ALP düzeyinde artış ile daha az oranda bilirubin yüksekliği ile seyretmektedir.

Üriner sistem tutulumu

İBH'de renal taş oranı %1-25 arasında değişmektedir.¹¹³ Kalsiyum oksalat taşları ince bağırsak CH'de görülmektedir. Hastalarda kalsiyum oksalat taşlarının oluşabilmesi için sağlam ve emilimi sağlayabilen kolonun olması gerekir, bu nedenle ileostomisi olan hastalarda kalsiyum oksalat taşları görülmez ancak ileostomisi olan hastalarda ileostomiden belirgin hacim kaybı nedeniyle gelişen dehidratasyona bağlı olarak böbreklerde urat taşları oluşabilir.¹¹⁴ CH'de fistüller ince bağırsaktan mesaneye uzanarak tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuna neden olabilir.¹¹⁵ İnflamasyonun bağırsaktan retroperitoneal bölgeye yayılması ile üreterler tıkanarak hidronefroz gelişebilir.¹¹⁶ CH'de seyrek olarak amiloidoz görülebilir ve böbrek yetersizliğinden dolayı ölüme neden olabilir.¹¹⁷ Renal amiloidoz konvansiyonel CH tedavisine cevap vermez ve hastalıklı segmentin cerrahi olarak çıkarıldığı durumlarda dahi düzelme görülmez.

Cilt tutulumu

İBH'de iki yaygın cilt bulgusu eritema nodosum ve piyoderma gangrenozumdur. Bu cilt bulgularının aktivitesi bağırsak hastalığınıniki ile korelasyon göstermektedir. Bağırsak hastalığının tedavisi ile düzelmektedir. Genellikle kolit ve ileokoliti olan uzun süreli hastalıkta görülür.¹¹⁸ Sweet sendromu (akut febrilnötrofilik dermatoz) eritema nodosuma benzerlik gösteren ve İBH ile birlikte olabilen diğer bir dermatolojik hastalıktır.¹¹⁹

Göz tutulumu

İBH hastalarının yaklaşık %0.3-5'inde göz komplikasyonları görülmektedir. İleokolit ya da kolitli hastalarda daha sıktır. Bunun nedeninin kolon mukozasındaki bir antijene karşı oluşan immunkompleks olduğu

düşünülmektedir. Üveit ve episklerit İBH'de görülen göz komplikasyonlarıdır.¹²⁰ Episkleritte skleraların kızarıklığı, inflamasyonu ve gözlerin yanması en sık görülen semptomlardır. Üveit episkleritten daha sık görülen göz anterior kamarasının inflamatuvar hastalığıdır ve genelde kendini baş ağrısı, görme bulanıklığı, gözde kızarıklık, fotofobi ve konjonktivit ile göstermektedir.¹²¹

Tromboembolik komplikasyonlar

İBH olan kişilerde %1-2 oranında tromboembolik komplikasyonlar olabilir.⁴⁸ Aktif hastalık durumunda hastalarda derin ven trombozu ve pulmoner emboli görülebilir. Yapılan bir toplum çalışmasında, İBH tanılı hastalarda derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskinin kontrol grubuna göre 3-4 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.

4.1.8 Laboratuvar

İnflamatuvar bağırsak hastalığında tanısal amaçlarla, hastalık aktivitesinin ve komplikasyon riskinin değerlendirilmesi, nükslerin öngörülmesi, tedavi etkinliğinin izlenmesi ve ayırıcı tanıda kullanılması için laboratuvar belirteçleri önem taşımaktadır.

C-Reaktif Protein

C-reaktif protein(CRP), pentamer yapıda bir protein olup karaciğerden sentezlenmektedir. CRP enfeksiyon, hücre hasarı ve neoplazm gibi çeşitli patofizyolojik durumlarda, IL-6 uyarısına cevap olarak artış gösteren akut faz reaktanıdır. Yarılanma süresi 19 saattir. Enfeksiyon, malignite, kollajen doku hastalıkları gibi inflamatuvar durumlarda CRP'de artış saptanmaktadır.^(122,123) CRP, inflamasyonun önemli bir göstergesidir ve CH'de hastalık aktivitesi ile oldukça ilişkili olmasına rağmen ÜK'de daha az ilişkili olduğu saptanmıştır.¹²⁴

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR)

ESR, eritrositlerin plazmadan göç etme hızıdır. ESR, plazma konsantrasyonuna, eritrositlerin sayısına ve boyutuna bağlı olacaktır. Anemi, polisitemi ve talasemi gibi durumlardan etkilenmektedir.¹²⁵ CRP ile karşılaştırıldığında daha yavaş pik yapar. Hastanın klinik durumu ve inflamasyonu iyileşse dahi birkaç gün içinde düşmektedir.¹²⁶

Lökosit Sayısı

Lökosit sayısı, akut faz cevabının bir parçası olarak artmaktadır. Lökositoz bu nedenle İBH'nin spesifik bir özelliği değildir. Diğer inflamatuvar durumlarda ve stres olaylarında da artmaktadır. Lökosit sayısı ayrıca tedavilerden etkilenmektedir. Glukokortikoid kullanımına bağlı lökosit sayısı artarken; azatioprin ve 6-merkaptopürin kullanımına bağlı azalmaktadır.¹²⁴

Trombosit sayısı

İBH'de trombosit sayısı artarak mikrotrombus oluşumu gibi hiperkoagülabilitate durumuna katkıda bulunmaktadır.⁽¹²⁷⁻¹²⁹⁾ Ayrıca, ÜK'li hastalarda immatür trombosit düzeyleri belirgin olarak artmaktadır.¹³⁰

Ortalama trombosit hacmi(MPV)

MPV, ortalama trombosit boyutunu göstermektedir. Trombosit uyarımı ve üretim oranını yansıtmaktadır. Kapsoritakis ve ark.'ları, aktif İBH'de MPV değerinin önemli ölçüde azaldığını göstermişlerdir. Lökosit, CRP ve ESR gibi bazı inflamasyon belirteçleri ile negatif ilişkilidir. Ancak başka araştırmada hastalık aktivitesi ile herhangi bir ilişkisi olmadığı saptanmıştır.^(131,132)

Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)

Eritrosit dağılım genişliği (RDW), dolaşımdaki eritrositlerin büyüklüğündeki değişkenliğin kantitatif bir ölçüsüdür. Tam kan sayımı için kullanılan otomatik laboratuvar ekipmanları ile rutin olarak ölçülür, ölçümünde ilave bir maliyet gerekmez. Anemi ayırıcı tanısında sıklıkla kullanılır. Yapılan son çalışmalarda yüksek RDW seviyeleri ile kardiyovasküler hastalıklar ve çölyak hastalığı gibi bazı hastalıklar arasındaki ilişkiyi kanıtlamıştır. Ayrıca, bazı çalışmalarda RDW'nin, özellikle de yatan hastalarda İBH için inflamatuvar bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür.¹³³

Fekal Kalprotektin

Kalsiyum ve çinko bağlayıcı nötrofil sitoplazmasında %60 oranında yer alan bir proteindir ve inflamasyon derecesi ile korelasyon gösterir.¹³⁴ Fekal kalprotektin inflamasyonda regülatör rol oynamaktadır ve gastrointestinal sistemde inflamasyonu saptamada oldukça sensitif bir belirteçtir. Fekal

kalprotektin İBH ile non-inflamatuvar bağırsak hastalıkları ayırıcı tanısında kullanılan non-invaziv ve hastalar tarafından kabul edilen bir belirteçtir.¹³⁵

Diğer Belirteçler

Diğer akut faz reaktanları arasında sialik asit, alfa-1 asit glikoprotein veya orozomukoid, fibrinojen, laktoferrin, beta-2 mikroglobulin, serum amiloid A, alfa-2 globulin ve alfa-1 antitripsin bulunmaktadır. Bu belirteçlerin çoğu İBH'de geniş çapta çalışılmamıştır ve çoğu çelişkili sonuçlar göstermiştir. Bunların İBH'de kullanımı, genel olarak, bu proteinlerin yarılanma ömrünün daha uzun olması nedeniyle CRP'ye üstün değildir.¹²⁶

4.1.9 Tanı

İBH'de tanı yöntemleri, hastalığın yaygınlığını, aktivitesini ve spesifik komplikasyonlarını belirlemek için kullanılmaktadır. İyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra gayta tetkiki, biyokimyasal testler, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi, arkasından da histopatolojik değerlendirme ile tanı desteklenmelidir. Radyolojik incelemeler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme gerektiğinde yapılmalıdır. İBH tanısı için en değerli tanı aracı kolonoskopi ve işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesidir.¹³⁶

Görüntüleme

a-Baryumlu Görüntüleme Yöntemleri: ÜK'nin erken döneminde tutulan segmentte daralma, kısalma ve lümeninde tübüler oluşumlar görülmektedir. Kolonun normal torsiyöz görüntüsü düzleşir. Mukozada erozyon ve ülserler görülebilir. Hava kontrast verilerek yapılan baryumlu incelemede ince mukozal granüler görünüm saptanır. Daha ağır şiddetteki hastalıkta bu granüler görünüm daha kabadır ve nodüler hale gelmektedir. Ülserler mukozaya doğru penetre olur ve kolon lümeninin arkasında küçük yaka düğmesi şeklinde baryum birikintileri görülür. Psödopoliplere bağlı nodüler dolma defektleri görülebilir. Uzun süren hastalıkta haustrasyon kaybolur, zamanla kolonda kısalma ve daralma olur, böylece kurşun boru görüntüsü ortaya çıkmaktadır.^(137,138) CH'de aftöz ülserler en erken görülen lezyonlardır. Aftöz ülserler baryumlu grafide etrafında radyolüsen haleler ile çevrili küçük ayrı baryum birikintileri şeklinde görülmektedir. CH daha ağır hale gelince bu aftöz ülserler genişler, derinleşir

ve birbirleriyle birleşerek lineer ülserleri oluşturmaktadır. Arada kalan mukoza, grafide nodüler bir görünüm oluşturur. Buna kaldırım taşı manzarası adı verilmektedir. CH'de ülserlerin derinliğinin artması ile abse formasyonu veya fistüller oluşabilir. Kontrastlı baryum grafisi fistülleri tespit etmekte endoskopik yöntemden daha iyidir. CH'de transmural inflamasyon ve fibrozis, lümen çapının azalmasına ve striktür oluşmasına neden olmaktadır. Striktürler de fistüller gibi endoskopik yöntemden çok kontrastlı baryum grafisi ile daha iyi tespit edilir. Transmural inflamasyon ve fibrozis baryumla dolu olan iltihaplı bağırsak anslarının arasında geniş aralıklar ile bağırsak duvarının kalınlaşmasına neden olmaktadır. CH'de ince bağırsaklar görüntülenmelidir. Pililerin kalınlaşması ile bağırsak konturunun ve pililerin düzensizliği erken belirtilerdir. Sonrasında lümende darlık olur ve inflame poliplerin oluşturduğu küçük dolma defektleri görülmektedir. Tutulan segmentlerin arasında normal atlama segmentleri görülür. Bu atlama segmentlerine 'skip area' adı verilmektedir. Submukozanın kalınlaşması, fibrozis ve spazm nedeniyle ileri derecede stenoz gelişir ve bunun proksimalinde dilatasyon görülmektedir. Terminal ileum ileri derecede daralır, buna grafide ip belirtisi "string sign" adı verilir. Terminal ileum tutulumunda çekum dıştan bası nedeniyle konkav hale gelmektedir. Çekumun ileri derecede daralması da grafide balıkçıl kuşu başı görünümünü 'heron sign' ortaya çıkarmaktadır.¹³⁹

b-Diğer Radyolojik Görüntülemeler: Bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve ultrasonografi; fistül, abse ve diğer sıvı koleksiyonlarının tespit edilmesinde ve bağırsak duvarının kalınlığının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ayakta direkt batın grafisi, aktivitesi yüksek İBH'de mutlaka çekilmelidir. Toksik megakolon açısından transvers kolon çapı ölçülmelidir, ileus açısından değerlendirilmelidir. CH'de galyum sintigrafisi, absenin lokalizasyonunu gösterebilir. İBH'de sintigrafi, bağırsak tutulumunu gösterebilmektedir. Enterovezikal fistülü göstermede IVP kullanılmaktadır. MRCP primer sklerozan kolanjit tanısında kullanılabilir.¹⁴⁰

c-Endoskopi: İBH'de endoskopik incelemeler tanı, ayırıcı tanı, hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi, displazi ve kanser gelişiminin saptanması gibi tanısal amaçlarla olabildiği gibi biyopsi alınmasında ve polipektomi ile striktürlerin dilatasyonu gibi tedavi amacıyla da yapılmaktadır. Diffüz eritem gelişmesi ve

normalde rektal mukozada görülen ince vasküler paternin kaybı ÜK'nin en erken endoskopik bulgularıdır. Genellikle eritem ile birlikte mukozal ödem de görülür. İnflamasyon mukoza üzerindeki sarımsı eksüda ile beraber görülmektedir. Hastalık şiddeti arttığında yüzeysel küçük ülserasyonlar görülür. Kolonda haustrasyon kaybı olur. Ayrıca, psödopolipler de görülebilir. ÜK'nin endoskopik bulgularında önemli bir durum da dağılımıdır. İnflamasyon rektumda başlar, proksimalde belirli bir uzaklığa kadar yayılmaktadır. Bu noktanın proksimalindeki bütün mukoza normaldir ve distalindeki bütün mukozada inflamasyon görülmektedir.¹⁴¹

CH'nin en erken endoskopik bulgusu birden çok, birkaç milimetre çapında, etrafı ödemli dokunun ince kırmızı bir halesi ile çevrili küçük aftöz ülserlerdir. Bağırsak eksenine paralel ve dik yerleşen ülserler normal mukoza adacıklarını sararak kaldırım taşı görünümünü oluşturmaktadır. Derin, geniş ve penetran ülserler normal görünümlü mukoza ile çevrili olabilir.¹⁴² ÜK'de belirgin olan ödem, eritem, granüler ve diffüz mukozal düzensizlikler CH'de daha az sıklıkta ve geç dönemlerde görülmektedir. Tutulan alanlar arasında 'skip area' (atlama segmentleri) denilen tamamen normal bağırsak segmentleri bulunmaktadır.

4.1.10 Tedavi

Tedavinin secimi hastalık aktivitesinin derecesine, yaygınlığına, hastalığın seyrine, nükslerin sıklığına, ekstraintestinal bulgulara, daha önce alınan ilaçlara, ilaçların yan etkisine ve hastanın tercihine göre yapılmaktadır. Tedavideki amaç remisyonu sağlamak, yaşam kalitesini iyileştirmek, uzun süreli steroid kullanım ihtiyacını azaltmak ve tedavide kullanılan ilaçların komplikasyonlarını önlemektir.¹⁴²

Tedavide kullanılan ilaçlar

5 –Aminosalisilat (ASA)

Bu grup ilaçlar sülfasalazin, mesalazin, oksalazin ve balsalazid 'dir. Ülkemizde mesalazin ve sülfasalazin bulunmaktadır. Bu ilaçlar siklooksijenaz ve lipooksijenazı inhibe ederek prostoglandin ve lökotrien oluşumunu baskılar. Ayrıca, lenfosit DNA sentezini inhibe ettiği ve T hücre proliferasyonunu, aktivasyonunu ve diferansiyasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bunun yanında

sitokinleri de inhibe eder. CH'de remisyona indüksiyonu için kullanılmaktadır. ÜK'nin ise remisyona indüksiyonunda ve idame tedavisinde kullanılır. Crohn kolitinin remisyona indüksiyonu için kullanılabilir.¹⁴³ Sülfasalazinin sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, artralji, baş ağrısı, ateştir. Kemik iliği süpresyonu meydana gelebilir.¹⁴⁴ Mesalazin ile ilişkili diyare, baş ağrısı, bulantı, döküntü gibi yan etkiler bildirilmiştir.¹⁴⁵ Nadir olarak 5-ASA kullanımında renal yetmezlik ile sonuçlanabilen nefrotik sendrom ve interstisyel nefrit vakaları bildirilmiştir.

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, protein sentezinin inhibisyonu, nötrofil migrasyonunu inhibe olması ve kapiller permeabilitenin azalması inflamasyonun baskılanmasında rol alırlar.¹⁴⁶ Orta-ağır aktiviteli ÜK ve CH'nin remisyona tedavisinde kullanılır. Remisyona indüksiyonunda etkilidirler ancak idame tedavisinde yan etkileri nedeniyle sürekli kullanılmaları mümkün değildir. ÜK'de kortikosteroid tedavisi hastalığın tutulum yeri ve şiddetine göre belirlenir. CH'de kortikosteroidler klinik remisyona sağlanmasında yüksek etkinliğe sahip olup birinci basamak tedavisinde kullanılır. Orta-ağır aktiviteli aktif lüminal hastalığı olan CH tedavisinde sistemik kortikosteroidler genelde ilk tercih edilecek ilaçlardır.¹⁴⁷

Budesonid

Budesonid, sistemik steroide nazaran yan etkileri kısmen daha az olan bir ilaçtır. Karaciğerden ilk geçiş metabolizması hızlı olduğu için sistemik yan etkileri daha azdır. Budesonid, orta-hafif aktiviteli ve terminal ileum tutulumlu CH'de kullanılabilir. Başlangıç dozu 9 gr'dır. İlk 3 aydan sonra 6 gr inilmeli ve azaltılarak maksimum 6 ayda kesilmelidir.¹⁴⁷

Steroidlerin Yan Etkileri

Steroidler, kozmetik bozukluklar (deride incelme, telenjektazi, akne), aydede yüzü, ödem ve stria oluşumu yaratabilmektedir. Uyku bozukluğu, duygudurum değişiklikleri ve hatta psikoz meydana gelebilir. Dispepsi görülebilir. Hiperglisemi ortaya çıkabilir. Genellikle 3 aydan fazla kullanımı posterior subkapsüler katarakt, glokoma, osteoporoz, femur başı aseptik nekrozu, myopati ve enfeksiyon yatkınlığı meydana getirebilmektedir.¹⁴⁶

PÜRİN ANALOGLARI

Azatiopürin(AZA) ve 6-Merkaptopürin(6-MP)

Thioguanin derivativesi olan AZA bir ön ilaçtır.¹⁴⁸ Gastrointestinal absorpsiyonu iyi olup eritrositler tarafından alındıktan sonra hücre içerisinde glutatyon tarafından asıl metaboliti olan 6-MP'e dönüşmektedir. İmmünmodülatör özelliği olan hücre içerisindeki bu metabolitlerdir. Pürin biyosentezini etkileyerek hücre proliferasyonunu inhibe ederler. AZA ve 6-MP pürin analogu olarak DNA, RNA ve bazı koenzimlerin yapısına katılan endojen pürinlere karşı antagonist etki gösterirler.¹⁴⁹ Bunun yanında aktive T lenfositlerinin apoptozunda artışa neden olmaktadır.¹⁵⁰ AZA/6-MP CH'de remisyon indüksiyonu, remisyonun idamesi, steroidin kesilmesinin sağlanması, fistülizan hastalık, refrakter hastalık ve cerrahi sonrası rekürrensini önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Doza bağımlı ve dozdan bağımsız olarak 2 yan etki bildirilmiştir. İlki pankreatit, ateş, kızarıklık, halsizlik, mide bulantısı, ishal ve hepatit gibi alerjik olan ve dozdan bağımsız yan etkiler; ikincisi lökopeni ve hepatitin bazı formları gibi alerjik olmayan ve muhtemelen doza bağımlı yan etkilerdir.¹⁵¹

Metotreksat

Folik asidin yapısal analogudur. Dihidrofolik asidin (FH2) dihidrofolat redüktaza (DHFR) bağlanmasını inhibe etmektedir. DHFR enzimi FH2'nin folinik aside (FH4) indirgenmesini sağlar. İBH'de inflamasyonu nasıl baskıladığı tam olarak bilinmemektedir.¹⁵² Metotreksat, AZA/6-MP tedavilerini tolere edemeyen hastalarda kullanılmaktadır. Bir diğer tercih nedeni CH'ye eşlik eden artropatidir.

Siklosporin ve Takrolimus

Aktive T hücrelerinde transkripsiyon faktörünün translokasyonunu inhibe ederler. Bunun sonucunda T hücreden salgılanan sitokinlerin transkripsiyonunun başlaması engellenir. CH'de kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı sınırlıdır. İBH'de genellikle steroide refrakter ÜK vakalarında kullanılmaktadır.⁽¹⁵³⁻¹⁵⁵⁾

TNF-Alfa Blokerleri

TNF-alfa, monosit, aktive makrofaj ve T hücrelerinden salınan bir sitokindir. İnflamasyonda hücreler arası iletişimi düzenler.¹⁵⁶ TNF-alfa, inflamatuvar sitokinlerin salınımında, endotelial adezyon moleküllerinin ve kemokinlerin regülasyonunda ve lökosit migrasyonunda rol oynamaktadır. TNF-alfa granülom oluşumunu sağlayan bir sitokindir.¹⁵⁷ İnfliksımab, adalimumab ve certolizumab pegol hem membrandaki hem de soluble olarak dolaşımdaki TNF-alfa'ya bağlanır. Bu sayede TNF-alfa'nın TNF reseptörlerine bağlanmasını engeller.¹⁵⁸

İnfliksımab: Biyolojik tedavi grubundaki anti-TNF ajanların prototipidir. İnfliksımab, TNF-alfa'ya spesifik şimerik monoklonal IgG1 antikoru olup %75 insan ve %25 sıçan sekanslarından oluşmuştur ve TNF-alfa reseptörüne bağlanarak TNF-alfa'nın biyolojik aktivitesini nötralize etmektedir. Refrakter ve fistülizan CH'de infliksımabın etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁵⁹

Adalimumab: Subkutan olarak kullanılan, insan TNF-alfa'sına yüksek spesivite ve afinite ile bağlanan Ig-G1 tipinde monoklonal antikordur. CH'de plaseboya göre daha yüksek remisyon oranları bildirilmiştir.¹⁶⁰

Certolizumab: Monoklonal humanize, anti TNF-alfa antikordur. Fab kısmı kimyasal olarak polietilen glikol ile bağlanmıştır. Certolizumab, CH'nin remisyon indüksiyonu ve idame tedavisinde denenmiştir ve plaseboya göre klinik cevap ve remisyon oranları belirgin olarak daha iyi bulunmuştur.¹⁶¹

TNF-Alfa Blokerlerinin Yan Etkileri

Anti-TNF ajanlar, bazen ciddi olan lokal ve sistemik yan etkilere neden olabilmektedirler.

1-İnjesiyon bölgesi reaksiyonları: Subkutan uygulanan (infliksımab dışı) TNF-alfa antagonistleri kullanan hastaların %37'sinde lokal cilt reaksiyonları ortaya çıkmaktadır.¹⁶²

Akut (%90): İlk 24 saatte, genelde 10 dakika-4 saat arasında ortaya çıkar. Hafif, orta ve şiddetli olabilmektedir. Şiddetli reaksiyonlar IgE'nin aracılık ettiği Tip-1 anaflaktik reaksiyonlar olabileceği gibi daha çok IgE'nin aracılık etmediği anaflaktoid tip reaksiyonlardır. Tip-1 anaflaktoid reaksiyonlarda ilacın

infüzyon hızının azaltılması tabloda düzelmeye neden olmazken; anaflaktoid tip reaksiyonlarda bu yaklaşıma genellikle cevap olmaktadır.

Gecikmiş: 1-14 gün arasında, genelde 5-7. günler arasında ortaya çıkmaktadır. Tip-3 immün kompleks tipi reaksiyonlardır. Hafif, orta ve şiddetli olabilmektedir.

2-İnfeksiyon: Özellikle pnömoni, tüberküloz ve fırsatçı enfeksiyon sıklığı artmaktadır.

3-Sitopeni: Ciddi sitopeni ve aplastik anemi nadir komplikasyonlardır.¹⁶³ Nötropeni genellikle ilacın kesilmesini gerektirmez. Ciddi nötropeni durumunda başka bir anti-TNF ajan denenebilir. Anti-TNF dışı ilaçlar ile nötropeni gelişmiş hastalarda anti- TNF ajanlarla nötropeni gelişme riski artmıştır.

4-Demyelinizan Hastalık: Multiple skleroz hastalarında ve demyelinizasyon bulgu ya da semptomu ortaya çıktığında kesinlikle kullanılması kontrendikedir.

5-Kalp yetmezliği: Anti-TNF ajanlar, kalp yetmezliği tedavisinde kullanılabileceği iddiası ile bazı çalışmalarda denenmiş ancak ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda mortalite oranlarının plaseboya göre yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenle kalp yetersizliği olan bir hastada anti-TNF ajan dışında bir ajan ile tedaviye devam etmek daha uygundur.

6-Pulmoner hastalık: Sarkoid benzeri bir tablo oluşturabilir. İlacın kesilmesi ile tablo genellikle düzelmektedir.

7-Hepatotoksisite: Nadir görülmektedir. Akut hepatit, akut karaciğer yetmezliği veya kolestaz ile karşımıza çıkabilmektedir.

8-Cilt hastalıkları: Psöriasis, egzamatöz dermatit, lupus benzeri döküntüler, liken planus ve kutanöz enfeksiyonlar görülebilir.

Yeni Biyolojik Ajanlar

Fontalizumab: INF-alfa'ya karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. INF-alfa proinflamatuvar aktivitesi yüksek bir sitokindir. Fontalizumabın, CH'de plasebo ile karşılaştırıldığında cevap oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür.¹⁶⁴

Natalizumab: Natalizumab, CH'de remisyon oluşturmak ve sürdürmek için gösterilen bir anti-alfa4 integrin antikordur. Natalizumab, bağırsak mukozasındaki lenfosit birikimini engeller ve bağırsak inflamasyonunda düzelmeye neden olur.¹⁶⁵

Vedolizumab: Vedolizumab, $\alpha 4\beta 7$ integrin ve MAdCAM-1 arasındaki etkileşimi bloke eden bir anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin antikordur. Randomize plasebo kontrollü çalışmalarda, vedolizumabın hem ÜK hem de CH'de klinik yanıtın indüksiyonu ve sürdürülmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁵

Etrolizumab: Etrolizumab, $\beta 7$ integrinin MAdCAM-1 ve E-cadherine bağlanmasını önleyen $\hat{A}4\beta 7$ ve $\hat{A}E77$ integrinlerinin $\beta 7$ alt-birimine yönelik monoklonal antikordur. EUCALYPTUS çalışması, plasebo kontrollü randomize faz II bir çalışmasıdır ve bu çalışma, aktif ÜK'li 124 hastada etrolizumabın etkinliğini değerlendirmiştir.¹⁶⁵

PF-00547659: PF-00547659, bağırsağa spesifik endotelial adezyon molekülü MAdCAM-1'e yönelik monoklonal bir antikordur.¹⁶⁵

Tofacitinib : Tofacitinib, esas olarak JAK1 ve JAK3 izoformlarını inhibe eden ve IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, IL-15, IL-21 ve INF-gama'yı içeren proinflamatuvar sitokinlerin geniş bir alt grubunun alt baştaki etkilerini bloke eden oral bir JAK inhibitörüdür. JAK-bağımlı hücre içi sinyal yolları, romatoid artrit ve İBH'de dahil olmak üzere birçok kronik inflamatuvar hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır.¹⁶⁵

Mongersen: Mongersen, TGF- β anti-inflamatuvar özelliklere sahip olan ve hücre homeostazı için önem taşıyan pleiotropik bir sitokindir. CH'de artmış seviyelerde SMAD7, yani TGF- $\beta 1$ reseptörüne bağlanan ve aşağı akışta TGF- $\beta 1$ ile yönlendirilen sinyalleşmeyi önleyen hücre içi bir protein nedeniyle defektif TGF- $\beta 1$ aktivitesi sıklıkla gözlenir. Bu nedenle TGF- $\beta 1$ sinyalleşmesinin manipülasyonu İBH için potansiyel bir tedaviyi temsil etmektedir.¹⁶⁵

Ustekinumab: IL-12 ve IL-23, ortak bir alt birimi paylaşan proinflamatuvar sitokinlerdir. Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün p40 alt-birimini hedefleyen monoklonal bir IgG1 antikordur. Anti-TNF ajanlara dirençli orta-şiddetli CH'de remisyonun başlatılması ve sürdürülmesinde ustekinumabın etkinliği değerlendirilmiştir.¹⁶⁵

Crohn Hastalığında Cerrahi Tedavi

CH'de ince bağırsak obstrüksiyonu veya perforasyonu en sık ameliyat nedenidir. Crohn kolitinde ise tedaviye cevap vermeyen hastalarda cerrahi seçilebilir. Bunun dışında fistülizan hastalıkta fistül kapatılması ve perkütan yolla drene edilemeyen veya sık tekrarlayan apse oluşumu cerrahi tedavi gerektirebilir. CH'de cerrahi uygulanacak ise bağırsaklarda semptomlara neden olan (kanama, perforasyon veya obstrüksiyon) bölgeye yönelik cerrahi girişim tercih edilmelidir.¹⁶⁶ İntraabdominal apse gelişen ve perkütan tedavi ile başarı sağlanamayan hastada apse cerrahi olarak drene edilir. Abdominal duvarda (psoas kası ve rektus kasında) gelişen apseler genellikle perkütan yolla drene edilemez ve cerrahi drenaj gerekir.¹⁶⁷ Striktüroplasti striktür gelişmiş bağırsak segmentinin longitudinal kesilip, transvers olarak dikilmesidir. Bu yöntem özellikle tekrarlayan cerrahi girişimlerde veya tekrar cerrahi riski yüksek hastalarda kısa bağırsak sendromundan hastayı koruması ve striktür nedeni ile semptomatik olan hastanın rahatlaması açısından önemli bir yöntemdir.¹⁶⁸

Ülseratif Kolitte Cerrahi Tedavi

Tedaviye refrakter toksik megakolon varlığı, perforasyon ve şiddetli rektal kanama acil cerrahi gerektiren durumlardır.¹⁶⁹ Acil cerrahi sırasında genellikle rektumu bırakacak şekilde kolektomi ile beraber ileostomi yapılması önerilir. Akut cerrahi sırasında ileo-anal poş yapılması önerilmemektedir. İmmünsüpresif tedaviye dirençli kronik kolit varlığı, displazi veya malignite varlığı ve total veya kısmi tıkanıklığa sebep olan striktür varlığı elektif cerrahi için girişim endikasyonudur. Elektif cerrahi sırasında sıklıkla total proktokolektomi ile beraber ileal-J poş anal anastomoz yapılması tercih edilen tedavi yöntemidir.^(170,171)

4.1.11 İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Komplikasyonları

Crohn Hastalığı Komplikasyonları

Transmural inflamasyon CH'de fistül gelişimine eğilim yaratmaktadır. Hem internal hem de eksternal fistüller sıvı-elektrolit dengesizliği, malnütrisyon ve sepsis nedeni ile önemli morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Eksternal fistüller kızarıklık, ağrı, abse ve akıntı ile karakterizedir; genellikle perianal bölgeye, ciltte skar dokusunun bulunduğu yerlere ve insizyon bölgelerine drene

olmaktadırlar. İnternal fistüllerin ise çoğu enteroenteriktir ve genellikle semptom vermezler. İnternal fistüller komşu peritoneal kaviteye yada retroperitoneal alana sonlanarak abselere neden olabilir. Genellikle kolon ve rektum tutulumu olan hastalarda perianal hastalık saptanmaktadır. Fissür, ülser ve striktür gibi anal kanal lezyonları, perianal fistül ve abseler görülebilmektedir. Striktürler uzun süreli kronik inflamasyon sonucunda gelişmektedir. İntestinal duvarın kronik inflamasyonu sonucu obstrüksiyon gelişip flegmon ve abse formasyonu ile birlikte görülebilmektedir.¹⁷²

Ülseratif Kolit Komplikasyonları

Alt gastrointestinal sistem kanamalarının %1'ini İBH oluşturmaktadır. İBH'de kanamaların çoğu kendiliğinden durmaktadır. Ancak bazı vakalarda acil kolektomi gerekebilir. Perforasyon en sık sigmoid kolonda görülmektedir. Kortikosteroid tedavisi ile risk artmaktadır. Hastalarda halsizlik, taşikardi, bağırsak seslerinde azalma saptanır; ayakta direkt batın grafisinde diyafram altında serbest hava görülmektedir. İBH'de en sık hastaneye yatışa neden olan komplikasyon toksik megakolondur. Çoğunlukla pankolitli hastalarda ve transvers kolonda izlenmektedir. Hastalarda ateş, taşikardi, hipotansiyon, bağırsak seslerinde azalma/kaybolma, batında hassasiyet, rebound ve lökositoz saptanır. Striktürler ekstensif hastalığı olan ve remisyona girmeyen hastalarda daha sık görülmektedir. Çoğunlukla malignite riski ile ilişkilidir; mutlaka biyopsi alınmalı, uzun süredir olan striktürlerde rezeksiyon düşünülmelidir. ÜK'de anal fissür, perianal abse ve hemoroid nadir gelişmektedir.¹⁷²

4.1.12 Ayırıcı Tanı

İBH'nin ayırıcı tanısında akla ilk olarak enfeksiyöz kolitler gelmektedir. Shigella, Yersinia, Campylobacter, amip ve Esherichia coli O157:H7 ile gelişen enfeksiyonlarda kanlı ishal ile kramplar olmaktadır. ÜK ile benzer endoskopik bulgular görülmektedir. Amip dışındaki bu enfeksiyöz kolitlerde kanlı ishal günler veya haftalar içinde düzelmektedir. İBH'deki ishal daha uzun sürelidir. Amebiasisde ileoçekal bölgede ameboma görülebilir ve CH ile karışabilir. Amebiasis tanısı gaytada trofozoitlerin görülmesi ve serolojik olarak konulmaktadır. Ancak gaytada amip antijenlerinin ELISA ile saptanması tanıda daha spesifiktir. İBH'nin enfeksiyöz ishalden ayırımında, bakteriyel patojenler için spesifik gayta kültürleri önemli bir yere sahiptir.¹⁷³

İBH'nin akut alevlenmesinde eğer bir antibiyotik kullanımı varsa Clostridium difficile toksin- A araştırılmalıdır ve psödomembranöz enterokolit akla gelmelidir. Psödomembranöz enterokolitte ağır sulu ishal görülür. İshal birkaç gün veya aylarca sürebilir. Rektosigmoidoskopide patognomonik olarak mukozaya yapışık küçük membranöz plaklar görülmektedir.

İBH rektal kanamanın hakim olduğu durumlarda hemoroid ve anal fissürler ile karışabilmektedir. Sigmoidoskopi ÜK'nin hemoroid ve anal fissürden ayırt edilebilmesinde kolay bir tanı aracı olarak kullanılır.¹⁷⁴

Kollajenöz kolit, İBH ile karışabilen bir diğer hastalıktır. Kollajenöz kolit, kolon mukozasının subepitelyal katmanında kollajen birikimi ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Genelde orta yaşlı kadınlarda kronik sulu ishal şeklinde görülmektedir. Histopatolojik değerlendirme ile tanı konulmaktadır.

İBH'nin ilk atağının ayırıcı tanısında önemli olan diğer bir kolit iskemik kolittir. İskemik kolit yaşlı, iskemik hastalık öyküsü ve iskemik hastalık için risk faktörü olan hastalarda akla gelmelidir. İskemik kolitte en sık tutulan yer kanlanmanın yetersiz olduğu splenik fleksuradır.

İntestinal lenfoma CH'nin semptomlarının aynısını taklit edebilir. İntestinal lenfomada ince bağırsak grafisinde bağırsak duvarında kitleler ve diffüz tutulum görülebilir.

Bağırsak tüberkülozu İBH ile karışabilir. Ayrıca, İBH'de steroid tedavisi alan hastalarda bağırsak tüberkülozu gelişebilmektedir. Primer veya sekonder amiloidoz da İBH'yi taklit edebilir, biyopsi ile tanı konulur.¹⁷⁵

Mide, pankreas, meme, malign melanom, kalın bağırsak gibi çeşitli doku ve organların metastatik kanserleri CH'yi taklit edebilmektedir. Özellikle çekum kanseri ileoçekal valvden başlayıp terminal ileuma kadar uzanarak ileal tıkanıklık oluşturabilir.

Sistemik vaskülitlerin bazıları İBH'yi taklit edebilmektedir. Bunlara Behçet hastalığı, poliarteritis nodosa, sistemik lupus eritematosus, esansiyel mikst kriyoglobulinemi, dermatomiyozit, romatoid artrit ve progresif sistemik skleroz örnek olarak verilebilir.

Eozinofilik gastroenterit daha çok CH'yi taklit etmektedir. CH'de mide her zaman tutulmayabilir ancak eozinofilik gastroenteritte midenin tutulumu kuraldır. Ayrıca, eozinofilik gastroenteritte periferik eozinofili tanıya destek olmaktadır.

Yaygın immün yetmezlik sendromlu (AIDS) hastalarda görülen mycobacterium avium intracellulare ve sitomegalovirus enfeksiyonları da ileite neden olabilmektedir. Biyopside organizmanın gösterilmesi ile kesin tanı konur.¹⁷⁶

4.1.13 Ülseratif Kolit ile Crohn Hastalığının Ayırıcı Tanısı

İBH'de medikal tedavi kararını verirken hastanın ÜK ya da CH olup olmadığını bilmek çok önemli olmamasına rağmen cerrahi tedaviye karar verilirken bu ayırım önemlidir. Çünkü, ÜK için kolektomi küratif bir operasyondur.

Tablo 10. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının ayırıcı tanısı

	ÜLSERATİF KOLİT	CROHN HASTALIĞI
EPİDEMİYOLOJİ		
Erkek/kadın oranı	1/1	2/1
Nikotin etkisi	Hastalıktan koruyucu	Hastalığı ve aktiviteyi arttırıcı
Genetik komponent	Evet, daha az	Evet
KLİNİK BULGULAR		
Hematokezya	Sık	Nadir
Rektumda kan/mukus	Sık	Nadir
Üst GIS tutulumu	Hayır	Evet
Abdominal kitle	Nadir	Sağ alt kadranda
Ekstraintestinal manifestasyonlar	Sık	Sık
İnce barsak ileusu	Nadir	Sık
Kolonik obstrüksiyon	Nadir	Sık
Fistül	Hayır	Sık
SEROLOJİK GÖSTERGELER		
ANCA	Sık	Nadir
ASCA	Nadir	Sık
HİSTOPATOLOJİ		
Transmural tutulum	Hayır	Evet
Anormal kript yapısı	Evet	Alışılmamış
Kriptit/Kript apsisi	Evet	Evet
Granülom	Hayır	Evet
Fissür	Nadir	Sık
Atlamalı tutulum	Nadir	Sık
Kaldırım taşı görünümü	Hayır	Sık

4.2 İrritabl Bağırsak Sendromu

Tanım

İrritabl bağırsak sendromu (İBS), fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar içinde en sık karşılaşılan hastalık olmakla birlikte, gastroenteroloji kliniğine sevk edilen hastalar içinde de en sık karşılaşılan gastrointestinal patolojidir.⁽¹⁷⁷⁻¹⁸⁰⁾ İBS tekrarlayan karın ağrılarıyla beraber bağırsak alışkanlığında değişiklik olmasıdır. Tipik olarak ishal, konstipasyon veya değişen konstipasyon ve ishal ile birlikte karında şişkinlik ve gerginlik gözlemlenmektedir.

Epidemiyoloji

İBS prevalansı dünya çapında ortalama %10-20 civarındadır. Prevalansın en yüksek olduğu bölge %21 ile Güney Amerika iken, en düşük prevalans %7 ile Güneydoğu Asya'da izlenmektedir. Türkiye'de İBS prevalansı ile ilgili yapılmış çalışmalara bakıldığında, prevalans %6.2 ile %19.1 arasında değişmekle birlikte belirgin bir kadın predominansı vardır.^(177,181,182)

Patofizyoloji

Günümüzde İBS'nin psikolojik, genetik, psikososyal, kognitif ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşiminin sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.¹⁸¹ İBS'nin etiyojisi ile ilgili son zamanlarda en çok konuşulan mekanizmalar intestinal motilitede değişme, visseral hipersensitivite, intestinal bariyer disfonksiyonu, intestinal bakteriyel aşırı çoğalma ve intestinal florada değişiklikler, intestinal mukozal inflamasyon, genetik ve epigenetik değişiklikler, beyin-intestinal sistem etkileşimi ve psikososyal disfonksiyon olarak sıralanmaktadır.¹⁸⁴

İntestinal motilitede değişme

İBS'de gastrointestinal motilitede, algıda ve sekresyonda önemli değişiklikler olmaktadır.¹⁸⁵ Serotonin reseptörleri, intestinal sistemde bu fonksiyonların regülasyonunda önemli rol oynamaktadır. Vücuttaki serotonin reseptörlerinin %95'i intestinal sistemde olup, intestinal sistemde enterositler, enterik nöronlar ve düz kas hücreleri arasında iletişimi sağlamaktadırlar.¹⁸⁶ Serotonin, enterositler ve nöronlarda serotonin gerilim taşıyıcıları (SERT) tarafından etkisiz hale getirilmektedir. SERT'de meydana gelebilecek bir değişiklik fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. İshal ağırlıklı İBS'de serotoninin

SERT tarafından azalmış gerilimi ve inaktivasyonu, kabızlık ağırlıklı İBS'de ise serotoninin azalmış salgılanması mevcut kliniği açıklamaktadır.^(187,188)

Visseral hipersensitivite

İBS'deki semptomların temel nedenlerinden birini visseral hipersensitivite oluşturmaktadır. Uyarılara karşı artmış algılama, İBS hastalarında normal popülasyona göre daha sık görülmektedir.^(189,190) Bağırsaktaki distansiyon veya gaz, barsak duvarındaki anormal sensitivitesi olan mekanoreseptörler tarafından algılanıp visseral afferent sinir lifleri vasıtasıyla kortekse ulaşmaktadır. Kortekste meydana gelen algıdaki değişim bağırsağa anormal motor aktivite olarak yansımaktadır.¹⁹¹

İntestinal Bariyer Disfonksiyonu

İBS'de intestinal mukozal geçirgenlikte artış olduğu bildirilmektedir.¹⁹² Bazı safra asitlerinin enterik sinirlerde disfonksiyona neden olarak intestinal geçirgenliği arttırdığı düşünülmektedir.¹⁹³ Enfeksiyöz gastroenterit sonrası bazı hastalarda yıllarca sürebilen İBS benzeri semptomlar görülebilir. Post-enfeksiyöz İBS'nin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, akut gastroenterit sırasında artan intestinal mukozal geçirgenlik mukozal inflamasyona neden olmaktadır. Oluşan inflamasyon ve intestinal mikrobiyotada ortaya çıkan değişiklikler intestinal bariyer disfonksiyonuna yol açmaktadır.¹⁹⁴

4.2.1 Klinik Bulgular

İBS'de temel semptomlar, karın ağrısı veya karında rahatsızlık hissi, ishal, kabızlık ve şişkinlik olarak sıralanmaktadır. Bu belirtiler hastalarda farklı karışımlarda, farklı şiddette olabilir. Semptomlar genellikle intermittan olup arada haftalarca semptomsuz dönemler olabilir.¹⁹⁵ Hastalar en çok karın ağrısından şikayet ederken, sırasıyla en çok rahatsız oldukları belirtiler acil dışkılama hissi şişkinlik ve dışkılama sayısıdır.¹⁹⁶ İBS hastalarında karın ağrısı, genellikle kramp şeklinde, değişken şiddette, alt kadranlarda lokalize olup gece uykudan uyandırmamaktadır. Karın ağrısıyla beraber ishal ve konstipasyon ya da her ikisi olmalı ve defekasyonla geçmelidir. Haftada 3 seferden fazla, farklı şekillerde feçes çıkarılması diyare dominant İBS'yi desteklemektedir; birkaç gün üst üste defekasyon olmaması konstipasyon dominant İBS'yi desteklemektedir. Konstipasyon dominant İBS'lilerde defekasyonların dörtte birinden fazlasında keçi pisliği şeklinde veya sert, katı topaklar şeklinde ve

dörtte birinden daha azında sulu, şekilsiz feçes çıkarma öyküsü bulunmaktayken; diyare predominant İBS tipinde ise defekasyonların dörtte birinden azında keçi pisliği şeklinde veya sert, katı topaklar şeklinde ve dörtte birinden daha fazlasında sulu, şekilsiz feçes çıkarma öyküsü bulunmaktadır. Mikst tip İBS'de ise defekasyonların dörtte birinden fazlasında keçi pisliği şeklinde veya sert, katı topaklar şeklinde ve dörtte birinden fazlasında sulu, şekilsiz feçes çıkarma öyküsü bulunmaktadır. Defekasyon paterni tam olarak yukarıdaki herhangi bir gruba dahil edilmeyenler ise sınıflandırılmamış İBS grubuna girmektedir. Karın ağrısına iştahsızlık ve kilo kaybı eşlik etmez ve ilerleyici karakterde değildir. İBS'de üst gastrointestinal sistem ile ilgili yakınmalar da bulunabilmektedir. Geğirme, bulantı, kusma ve midede yanma hissi sıklıkla eşlik etmektedir.¹⁹⁷ İBS hastalarında intestinal sistem dışında diğer sistemlerle ilgili bulgular da bulunabilir. Üriner sistem ile ilgili olarak pollaküri, acil idrar yapma, gece idrara kalkma ve tam boşalamama hissi İBS hastalarının yaklaşık yarısında bulunmaktadır. Jinekolojik yakınmalardan dismenore ve disparoni İBS hastalarında anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.¹⁹⁸ Bunların dışında depresyon belirtileri, anksiyete, uyku bozukluğu, boğazda sıkılma veya nefes alamama hissi ve göğüs ağrısı gibi psikolojik yakınmalar da bulunabilir.¹⁹⁹

4.2.2 Tanı

İBS tanısı organik bir hastalığın dışlandığı durumlarda semptomlara dayalı olarak konulmaktadır. İBS'de biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik bir bulgu olmadığı için en önemli tanı aracı çok iyi alınmış bir anamnez ve iyi yapılmış bir fizik muayenedir. Hikayede, alarm semptomları(>50 yaş, hikayenin kısa sürede başlaması, tespit edilmiş kilo kaybı, gece semptomu, erkek cinsiyet, dışkıda kan, yakın zamanda antibiyotik kullanımı, ailede kanser hikayesi, anemi), fiziksel veya cinsel taciz öyküsü, beslenme alışkanlıkları, stres faktörleri ve hastalıkla ilişkili kullandığı ilaçlar, kişisel ve ailede organik hastalık hikayesi sorgulanmalıdır. FM'de asit, LAP ve organomegali gibi bulguların varlığı alternatif tanıları düşündürmelidir. Anemi, lökositoz ve artmış CRP varlığı başka tanıyı desteklemektedir. CRP veya fekal kalprotektin ölçülmelidir. Bu testler İBH'yi İBS'den ayırmada yardımcı testlerdir.²⁰⁰ Tarayıcı kolonoskopi, 50 yaşından büyük olanlarda, alarm semptomları bulunanlarda, ailede kolon kanseri hikayesi bulunanlarda ve ampirik tedaviye cevap vermeyen inatçı ishal

olanlarda yapılmalıdır.²⁰¹ İBS tanısında, semptomlara dayalı olarak oluşturulan ROME-IV kriterleri kullanılmaktadır. ROME-IV kriterlerine göre şikayetlerin tanıdan en az 6 ay önce başlamış olması gerekir ve son 3 ay tanı kriterlerini doldurmalıdır. Buna göre son 3 ayda, haftada en az bir gün tekrarlayan karın ağrısı olmalı ve defekasyon ile ilişkili, dışkılama sıklığında değişme ve dışkı şeklinde değişme kriterlerinden 2 veya daha fazlası eşlik etmelidir.²⁰²

4.2.3 Tedavi

Karın ağrısında tedavinin temelini antispazmotik ajanlar oluşturmaktadır. İBS tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar olup, etkilerini intestinal düz kasların kontraktilitelerini azaltarak gösterirler.^(184,203) Ağrıya yönelik kullanılan başka bir ilaç grubu antidepresanlardır. Trisiklik antidepresanlar (TCA) ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ağrı algısını değiştirerek etki gösteren ajanlardır. Amitriptilin, düşük dozda en sık kullanılan TCA'dır.²⁰³ Şişkinlik için daha çok antiflatulan etkisi olan antispazmotik ajanlar tercih edilmektedir. Bu grupta en sık kullanılan ajan simetikondur.^(197,203) Şişkinlik için antibiyotik (Rifaksimın) ve probiyotik (Bifidobacterium infantis ve VSL #3) kullanımının faydalı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Muhtemel mekanizması gaz üreten bakterilerin supresyonu, kolonik floranın dengelenmesi veya intestinal bakteriyel aşırı çoğalmayı azaltması olabilir.^(203,204) Bu gruptaki hastalarda antidiyareik ajanlar genel olarak etkilidir. En sık kullanılan ajan loperamid, bir μ -opioid reseptör agonisti olup, kan-beyin bariyerini geçmemektedir. Kolestiramin, ishal ağırlıklı İBS'de faydalı olabilir, fakat kullanımı ile ilgili net bir kanıt bulunmamaktadır.^(197,199) Rifaksimının global olarak kabızlık dışı İBS hastalarında etkinliği gösterilmiştir. İshal ağırlıklı İBS'de antidiyareik ajanlardan sonra kullanılabilir. Stimulan ve osmotik laksatifler de kabızlık dominant İBS'de kullanılmaktadır. SSRI'leri de yan etki olarak ishal oluşturdukları için kabızlık dominant İBS'de tercih edilebilir.²⁰³

4.3 Kitotriozidaz Enzimi

Kitin, (beta-1,4 bağlı N-asetilglukozamin polimeri) selülozdan sonra doğada en çok bulunan polisakarittir. Kitin, birçok canlı türünün kabuğunda (birçok mantarın hücre duvarında, parazitik nematodların mikrofilarial kabuğunda) ve birçok böceğin sindirim kanalının duvarında yapısal eleman olarak bulunur.²⁰⁵ Bakteri, mantar, böcek, bitki, virüs ve protozoan parazit gibi

organizmaların birçoğunda kitindeki β -1,4 bağlarını hidrolize eden kitinaz enzimleri bulunmaktadır.²⁰⁶ Kitin, insan vücudunda bulunmamaktadır.²⁰⁷ Fakat, insan genomunda kitinaz ve benzeri proteinleri kodlayan GH-18 (glikozid hidrolaz) ailesine ait 8 adet gen bulunmuştur.²⁰⁸ 1994'de Hollak ve ark.'ları ilk olarak semptomatik Gaucher hastalarının plazmalarında aşırı artmış (100-1000 kat) kitinaz aktivitesi saptamışlar ve bu kitinaza, sentetik substrat kitotrioz'a da etki etmesi nedeniyle KİT adını vermişlerdir.²⁰⁹ Boot ve ark.'ları 1995'te insan KİT cDNA'sı klonlanmış ve aminoasit dizisi belirlemiştir.²¹⁰ İnsan KİT geni 1q31-q32'de bulunmakta ve 12 ekzondan oluşan 20 kilobazlık dizi içermektedir.²¹⁵ İnsanlarda kitinaz protein ailesinin (GH-18 gen ailesi) diğer tüm üyelerinin genleri de 1. kromozomda bulunmaktadır.²¹⁶ İnsan KİT gen dizisi, asit memeli kitinaz geni ile %57 oranında benzemektedir. Ve doğada bulunan diğer kitinazlara (bitki, bakteri, nematod, mantar, böcek vb) da önemli oranda benzemektedir.^(213,214) İnsanda kitinaz, izoelektrik noktasına ve moleküler kütlesine göre farklılık göstermektedir.

KİT 39 ve 50 kilodalton (kDa) olmak üzere başlıca iki formdan oluşur. Majör izoformu olan 50 kDa'luk form 5,0-7,0'luk heterojen bir izoelektrik noktaya sahiptir.²¹⁵ Bu izoform kitin bağlayan C-terminal içermekte ve nötrofilik granülosit progenitörlerinden sentezlenerek depolanmaktadır. Makrofaj aktivasyonu ile 50 kDa'luk form 39 kDa'luk forma dönüşmekte ve bu form hidrolizden sorumludur.²¹²

Farklı etnik gruplarda, KİT geninin 10.ekzonundaki 24.baz çifti duplikasyonunun yol açtığı KİT aktivitesinin resesif geçişli eksikliği tanımlanmıştır.²¹⁰ Bu mutasyon açısından homozigot olan kişilerde enzim tamamen inaktiftir ve bu kişilerin test edilen tüm materyallerinde KİT aktivitesi tespit edilememektedir. Heterozigot olan kişilerde ise normal KİT aktivitesinin yaklaşık yarısı kadar aktivite saptanmaktadır. Buna ek olarak KİT gen defekti olan kişilerin makrofajlarında da neredeyse hiç enzim sentezlemeyen anormal mRNA'lar da gözlemlenmiştir.²¹² KİT'in genetik eksikliği farklı etnik gruplarda sık görülmektedir. Beyaz ırkta %30-40 oranlarında taşıyıcılık saptanırken, % 6 oranlarında homozigot gen defekti ve %30 enzimin yokluğu saptanmıştır. Ayrıca, homozigot mutant allel sıklığı Avrupa ve ülkemizde ortalama %6-8 iken, Afrika' da ise bu oran %0' dır.²¹⁶

KİT'in fizyolojik fonksiyonu henüz tam bilinmemekte olup; son bulgular KİT'in inflamatuvar süreç ve immün yanıtla ilgili mekanizmalarla ilişkili olduğunu ve kitin içeren patojenlere karşı konakçı savunmasında rol aldığını göstermektedir.²¹⁷ KİT enzimi, özel uyarılara cevap olarak başlıca aktiflenmiş makrofajlardan ve nötrofillerden salgılanmaktadır. İnsan aktive olmamış monosit ve lenfositlerinde belirgin sentez ve sekresyonu yoktur. Hücre kültürlerinde KİT'in mRNA'sı sadece monositlerin aktive makrofajlara dönüşümünün son aşamasında eksprese olmaktadır.²¹⁸ Prolaktin, TNF α , İNF-gama ve lipopolisakkarit (LPS) uyarımıyla KİT'in m-RNA ekspresyonu artmaktadır.²¹⁹ Patolojik durumlarda KİT üretimi; makrofaj lizozomlarında glikosfingolipid, demir veya glikojen birikimiyle uyarılmaktadır.²²⁰

4.3.1 Kitotriozidaz Enziminin Fonksiyonları

KİT enziminin detaylı olarak özellikleri saptanmış olsa da fonksiyonları tam olarak aydınlatılamamıştır. Mantarlara karşı bağışıklık kazanılmasında rolü olabileceğine dair kanıtlar elde edilmiştir. Mantarlara karşı primer defansta rolü olan makrofajların KİT'in ana kaynağı olduğu düşünülmektedir. Sistemik kandidiazis ve sistemik aspergillozisli nötropenik fare modellerinde rekombinant insan KİT'i sağ kalımda artış sağlamış olup rekombinant KİT'in hayatı tehdit eden mantar enfeksiyonlarının tedavisinde bir rolü olabileceği düşünülmektedir.²²² KİT, makrofajlar tarafından özel koşullar altında sentezlenmektedir. Makrofajların İNF-gama, TNF- α ve LPS ile uyarılması sonucunda KİT aktivitesi artmaktadır. Bu durum KİT'in çeşitli lizozomal ve hematolojik hastalıklarda makrofaj aktivasyonunun biyokimyasal belirteci olmasının yanı sıra immunolojik cevabın bir bileşeni de olabileceğini düşündürmektedir. KİT enzimi inflamatuvar bir protein olarak düşünülebilir, çünkü aktive makrofajlardan salgılanmaktadır. Ancak üretimi hücre kültüründe uyarımdan en az 1 hafta sonra olmakta ve zamanla artmaktadır. Bu nedenle KİT' i bir akut reaktif proteinden çok kronik bir inflamatuvar belirteç olarak kabul etmek gerekmektedir. Yakın zamandaki bazı çalışmalar ön hipofiz bezinin asidofilik hücrelerinden sekrete edilen polipeptit yapıda bir hormon olan prolaktinin monosit-makrofaj fonksiyonlarının düzenlenmesinde rolü olduğunu ispatlamıştır. İnsan monosit kaynaklı makrofaj kültürlerine prolaktin verildiğinde KİT aktivitesinde artış saptanmış olup prolaktinin insan monosit kaynaklı

makrofaj aktivasyonunu düzenlediği ve KİT aktivitesini arttırarak immün fonksiyonu etkilediği düşünölmektedir.²²³



5-GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya; Aralık 2017 ile Mayıs 2018 ayları arasında, Mersin Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Polikliniğinde takip edilmekte olan, klinik olarak aktif 20 ÜK, 17 CH toplam 37 hasta ve kontrol grubu olarak 17 İBS hastası çalışmaya dahil edildi. Çalışma dışı bırakma kriterleri Tablo 11'de verilmiştir. Çalışma, Mersin Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 08.10.2017 tarihli ve 20121345 karar sayılı ile onaylanmış, ayrıca çalışma Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonu tarafından desteklenmiştir (BAP-TF 2018-2-TP3-2927). Çalışmaya katılacak hasta ve kontrol gruplardaki bireyler için çalışmanın amaç ve içeriğini belirten aydınlatılmış onam formu düzenlenmiş, yazılı onam veren bireyler çalışmaya alınmıştır.

Tablo 11. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

- | |
|--|
| -Ostomili ya da torbalı hastalar |
| -Kolon kanseri, displazi, adenomatöz polipleri olan hastalar |
| -Gebeler |
| -Aydınlatılmış onam formunu imzalamayan hastalar |
| -18 yaşın altında veya 75 yaşın üzerinde olanlar |
| -Malignitesi olan hastalar |
| -Remisyonda olan İBH hastaları |

Çalışmaya alınan tüm olgulardan tam bir öykü alındı. Tüm olgulara fizik muayene yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık tipi, sigara kullanımı, karın ağrısının varlığı, ateş, kilo kaybı ve günlük dışkılaması (kanlı, mukuslu dışkılama olup olmaması, dışkının kıvamı) sorgulandı ve bu bilgiler tüm bireyler için yapılandırılmış veri formuna kaydedildi. Crohn hastaları için CDAI>220; ÜK hastaları için Truelove-Witts aktivite indeksi (orta-ağır) olan 37 hasta alındı. Aktivasyonda olan ÜK ve CH hastalarının tümüne kolonoskopi yapıldı. Hastalardan hemogram, CRP, ESR, fibrinojen ve serum KİT düzeyi çalışıldı.

İBS kontrol grubu için bilinen inflamatuvar bağırsak hastalığı olmayan, Roma 4 kriterleri sorgulanarak İBS tanısı alan, gönüllü 17 kişi çalışmaya alındı.

Hastalardan muayeneden hemen sonra en az 5 ml venöz kan örnekleri alındı. KİT serum örnekleri toplanarak, 10.000 rpm/dak ile 10 dakika santrifüj edilerek serumları elde edildi. Santrifüj sonrası örnekler 2 ayrı tüpe ayrılarak çalışma zamanına kadar -80 C 'de derin dondurucuda saklandı. Numunelerin toplanması ve saklanması aşamalarında ışıktan sürekli olarak korundu.

KİT düzeyleri sandviç ELISA yöntemi (Human CHIT1, Catalog No: E-EL-H5620, Elabscience Biotechnology Co. Ltd) kullanılarak ölçüldü. Numuneler Mersin Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı.

İstatiksel Analiz: Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden, sürekli veriler ise verinin dağılım şekline bağlı olarak ortalama \pm standart sapma cinsinden özetlenmiştir. Sigara kullanımının ilişki analizi için çapraz tablo istatistiklerinden Pearson ki-kare istatistiği kullanılmıştır. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında verilerin dağılım şekline bağlı olarak T testi kullanılmıştır. İki den çok grup karşılaştırılması ise ANOVA ile değerlendirilmiştir.

6-BULGULAR

Bu çalışmaya 17 orta-ağır aktiviteli CH (%31,5), 20 orta-ağır aktiviteli ÜK hastası (%37,0) ve 17 kontrol grubu (%31,5) olmak üzere toplam 54 olgu dahil edilmiştir. CH hastalarının yaş ortalaması $37,06 \pm 12,63$ /yıl, ÜK hastalarının yaş ortalaması $47,75 \pm 15,17$ /yıl kontrol grubunun yaş ortalaması $33,24 \pm 6,54$ /yıl olarak saptandı ($p < 0,05$). Cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). ÜK, CH ve kontrol gruplarının demografik veriler açısından karşılaştırılması (Tablo 12)'de gösterilmektedir. Çalışmaya katılan olguların sigara kullanım dağılımı incelendiğinde 6 CH hastası (%35,3), 7 ÜK hastası (%35) ve kontrol grubunda 5 olgunun (%29,4) sigara kullanıldığı tespit edildi. Sigara kullanımıyla hastalık arasındaki ilişkide anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 13).

Tablo 12. Demografik Veriler ve Sonuçların Karşılaştırılması

TANI	CİNSİYET		YAŞ (yıl) Ort±S.S (Minimum- Maksimum)
	Kadın	Erkek	
CH	7 (%41,2)	10(%58,8)	37,06±12,63 (18-71)
ÜK	10(%50,0)	10(%50,0)	47,75±15,17(27-74)
Kontrol grubu	9(%52,9)	8 (%47,1)	33,24±6,54 (25-45)

$p=,0773$ $p=0,002$

Tablo 13. CH, ÜK ve Kontrol Grubunun Sigara Kullanım Dağılımı

Sigara kullanımı	Crohn hastalığı		Ülseratif kolit		Kontrol grubu		Toplam	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Sigara kullananlar	6	35,3	7	35,0	5	29,4	18	33,3
Sigara kullanmayanlar	11	64,7	13	65,0	12	70,6	36	66,7
Total	17	100,0	20	100,0	17	100,0	54	100,0

$\chi^2 = ,172$ $df = 2$ $p = ,918$

CH, ÜK ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum KİT değeri kontrol grubunda yüksek saptanmış olup anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0,05$). CRP değeri CH'de yüksek saptandı ($p<0,05$). ESR, trombosit, fibrinojen ve RDW değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Laboratuvar Bulgularının CH , ÜK ve Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması

Gruplar	Crohn Hastalığı (Ort+S.S.)	Ülseratif Kolit (Ort+S.S.)	Kontrol Grubu	p
KİT (pg/ml)	4536,42±3015,16	6866,82±2123,26	8125,88±1110,21	0,007
ESR(mm/saat)	38,59±18,67	26,05±19,99	9,8±11,11	0,080
CRP(mg/l)	119,11±103,24	15,56±25,26	2,18±1,93	0,000
Trombosit(sayı/ul)	407000±82717	388700±184353	293470±104741	0,911
Fibrinojen(mg/dl)	440,29±113,1	401,85±138,03	360,24±61,58	0,099
RDW(%)	15±2,9	14,28±2,16	13,72±3,12	0,684

İBH (ÜK+CH) hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum KİT değeri kontrol grubunda yüksekti ($p<0,05$). Ancak; ESR, CRP, trombosit, fibrinojen değerleri İBH hasta grubunda yüksek saptandı ($p<0,05$). RDW değeri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Laboratuvar Bulgularının İBH ve Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması

Gruplar	İBH (Ort±S.S.)	Kontrol Grubu (Ort±S.S.)	p
KİT(pg/ml)	5796,10±2793,94	8125,88±1110,21	0,000
ESR(mm/saat)	31,81±20,15	9,8±11,11	0,000
CRP(mg/l)	63,14±88,38	2,18±1,93	0,000
Trombosit(sayı/ul)	397108±145133	293470±104741	0,011
Fibrinojen(mg/dl)	419,51±126,95	360,24±61,58	0,025
RDW(%)	14,63±2,52	13,72±3,12	0,264

CH ve ÜK birbirleri ile karşılaştırıldı. Serum KİT değeri ÜK hastalarında CH'ye göre yüksek saptandı($p<0,05$). Diğer inflamatuvar belirteçler olan ESR, CRP, fibrinojen, trombosit ve RDW değerlerinden yalnızca CRP değeri CH'de yüksek bulundu($p<0,05$). Diğer inflamatuvar belirteçler arasında anlamlı farklılık saptanmadı(Tablo 16).

Tablo 16. Laboratuvar Bulgularının CH ve ÜK ile Karşılaştırılması

Gruplar	Crohn Hastalığı (Ort±S.S.)	Ülseratif Kolit (Ort±S.S.)	p
KİT(pg/ml)	4536,42±3015,16	6866,82±2123,26	0,012
ESR (mm/saat)	38,59±18,67	26,05±19,99	0,058
CRP(mg/l)	119,11±103,24	15,56±25,26	0,001
Trombosit(sayı/ul)	407000±82717	388700±184353	0,708
Fibrinojen(mg/dl)	440,29±113,1	401,85±138,03	0,366
RDW(%)	15±2,9	14,28±2,16	0,375

7-TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları olarak sınıflandırılan ÜK ve CH, kronik bir süreci yansıtmaları ve seyirleri boyunca alevlenme ve remisyon periyodları ile karakterize olmaları nedeni ile kolonu etkileyebilen diğer birçok sayıdaki inflamatuvar hastalıktan ayrılmaktadır.²²⁴ Hastalık sırasında birçok inflamatuvar belirteç açığa çıkmaktadır, fakat bunların bağırsak inflamasyonu için özgüllüğü ve duyarlılığı düşüktür ve tek başına kullanıldığında hastalık aktivitesini göstermede yeterli olamamaktadır.¹²⁴ Günümüze kadar İBH'nin tanısında ve aktivitesinin tayininde kullanılacak tartışmasız tek bir test tanımlanmadığı için klinik, endoskopik, radyolojik ve histolojik verilerin bir arada kullanılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Özellikle aktivite tayini ve tedavinin düzenlenmesi amacı ile çok sayıda indeks geliştirilmiş olup, bunlardan bazıları klinik ve endoskopik verilere dayanılarak oluşturulmuştur.^(225,226) Son yıllarda intestinal inflamasyonun değerlendirilebilmesi amacı ile çok sayıda non-invaziv metod denenmiş, ancak genel kabul gören ve yüksek başarı gösteren basit bir test bulunamamıştır.^(227,228) Ana patogenetik mekanizmanın intestinal inflamasyon olduğu İBH grubunda inflamatuvar belirteçlerin tanı ve aktivite tayini amacı ile kullanımı akılcı gözükmemektedir.

1994'de Hollak ve ark.'ları ilk olarak semptomatik Gaucher hastalarının plazmalarında aşırı artmış (100-1000 kat) kitinaz aktivitesi saptamışlar ve bu kitinaza, sentetik substrat kitotrioz'a da etki etmesi nedeniyle KİT adını vermişlerdir.²⁰⁹ KİT'in fizyolojik fonksiyonu henüz tam bilinmemekte olup; son bulgular inflamatuvar süreç ve immün yanıtla ilgili mekanizmalarla ilişkili olduğunu ve kitin içeren patojenlere karşı konakçı savunmasında rol aldığını göstermektedir. KİT enzimi, özel uyarılara cevap olarak başlıca aktiflenmiş makrofajlardan ve nötrofillerden salınmaktadır. Niemann-Pick, Gangliosidozis ve Krabbe hastalığı gibi diğer lizozomal depo hastalıklarında da plazma KİT aktivite düzeylerinde daha ılımlı yükseklikler gösterilmiştir. Bu durum KİT'in lizozomal depo hastalıklarında tarama testi olarak kullanılmasına olanak sağlamıştır.²¹⁷ Tüberkülozun vücut tarafından savunulmasında rol alan en önemli hücrelerin makrofajlar olması ve KİT'in makrofaj aktivasyonunu gösteren bir marker olması nedeniyle tüberkülozda KİT'i araştırmışlardır. Akciğer

tüberkülozu olan ve sarkoidozu bulunan hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların serum KİT aktivite düzeyleri karşılaştırılmış ve sarkoidozlu grupta KİT aktivitesinin tüberkülozlu gruba göre 10 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir.²²⁹ Sarkoidoz hastalığında KİT aktivitesi ilk kez Grosso ve ark.'ları tarafından 2004 yılında araştırılmış olup sarkoidozlu hastalarda, KİT aktivitesi kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Böylece granülom bölgesindeki aktif makrofajlarla KİT enziminin ilişkili olabileceği düşünülmüştür.²³⁰ Hunnighake ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada; stabil ve ileri evre sarkoidozlu hastaların serum ACE düzeyleri ve bronkoalveolar lavajlarındaki (BAL) KİT düzeylerine bakılmış olup BAL'daki KİT düzeyinin serum ACE düzeyi ve hastaların radyolojik evreleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.²³¹ Akut plasmodium falciparum malaryalı çocuklarda KİT aktivite düzeylerine bakılmış ve sağlıklı çocuklara göre hasta çocuklarda daha yüksek KİT aktivite düzeyleri saptanmıştır. Böylece malaryada görülen plazma KİT aktivite seviyesindeki artışın, retikuloendotelial sistemin aktivasyonundan ve makrofajlarda membran glikolipidlerinin depolanmasından kaynaklanabileceğini; ayrıca eritrosit membran yıkım ürünlerinin ve intraselüler demir birikiminin malaryada KİT üretimini tetikleyebileceğini düşündürmektedir.²³² Hem akut hem de kronik nörolojik hastalıklarda makrofaj-mikroglia aktivasyonu KİT düzeyi artmaktadır. KİT'in sadece MS'de değil, hiperakut iskemik inmeden; demansla seyreden nörodejenatif bir hastalık olan Alzheimer'a kadar daha birçok nörolojik hastalıklarda da düzeyi yükselmektedir.²³³ Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da kesin MS tanısı alan fakat İNF-beta tedavisi almayan bir grup ile sağlıklı bir grupta plazma KİT aktivite ölçümü yapılmış ve MS hastalarında KİT aktivitesi anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Ancak, MS'in farklı klinik formları arasında fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada interferon tedavisi alan MS hastalarından bir subgrup oluşturulmuş ve tedavi almayan MS hastaları ile bu hastaların KİT aktivite düzeyleri karşılaştırılmıştır ancak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada MS hastalarında KİT aktivite düzeylerinin MS'in klinik formlarından ve tedaviden bağımsız şekilde yükseldiği gösterilmiştir.²³⁴ Aktive olmuş mikroglial hücreler santral sinir sisteminin kalıcı makrofajları olup Alzheimer hastalığında görülen amiloid B plaklarının etrafında birikmektedir ve bu durum aktif olan mikroglial hücrelerin Alzheimer hastalığının patogenezinde rol aldığını düşündürmektedir. 25 alzheimer hastası ve 25 sağlıklı bireyin dahil edilip

beyin omurilik sıvısından KİT, kitinaz-3 benzeri protein(YKL-40) ve monosit kemoatraktan protein (MCP-1) düzeylerine bakıldığı bir çalışmada; KİT ve YKL-40 düzeyleri Alzheimer hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre yaklaşık 2 kat daha yüksek bulunmuştur.²³⁵ Akut inme geçiren, başka bir infeksiyon hastalığı yada anlamlı inflamasyonu bulunmayan 44 hasta alınan ve bu hastaların kan örneklerinden KİT, TNF- α , IL-6 düzeylerine bakıldığı bir çalışmada KİT düzeyinin iskeminin şiddeti ile korele şekilde arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, bu çalışmada KİT ve TNF- α arasında doğru KİT ile IL-6 arasında ters orantılı bir ilişki saptanmıştır.²³⁶ Bizim çalışmamızda serum KİT düzeyleri CH, ÜK ve kontrol grubu hem ayrı ayrı hem de İBH ve kontrol grubu olarak karşılaştırıldı. Serum KİT düzeyi her iki karşılaştırmada kontrol grubunda, hastalık grubuna göre yüksek saptandı. KİT'in yapılan diğer çalışmalarda inflamasyonda rol oynadığı saptanmış olmasına rağmen bizim çalışmamızda farklı bir sonuç ortaya çıktı. Ayrıca, çalışmamızda CH ve ÜK hastalarındaki serum KİT düzeyi birbirleri ile karşılaştırıldı. ÜK hastalarında serum KİT düzeyi CH'ye göre anlamlı yüksek saptandı. Bu iki hasta grubunda CRP düzeyi CH'de, ÜK'ye göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Burada da görülmektedir ki; CRP yüksekliğinden dolayı inflamasyonun daha fazla olduğu düşünülen CH'de serum KİT düzeyi daha düşük saptanmıştır.

CRP, pentamer yapıda bir protein olup karaciğerden sentezlenmektedir. CRP enfeksiyon, hücre hasarı ve neoplazm gibi çeşitli patofizyolojik durumlarda, IL-6 uyarısına cevap olarak artış gösteren akut faz reaktanıdır. Yarılanma süresi 19 saattir. Enfeksiyon, malignite, kollajen doku hastalıkları gibi inflamatuvar durumlarda CRP'de artış saptanmaktadır.^(122,123) CRP, inflamasyonun önemli bir göstergesidir ve CH'de hastalık aktivitesi ile oldukça ilişkili olmasına rağmen ÜK'de daha az ilişkili olduğu saptanmıştır.¹²⁴ ESR, eritrositlerin plazmadan göç etme hızıdır. ESR, plazma konsantrasyonuna, eritrositlerin sayısına ve boyutuna bağlı olacaktır. Anemi, polisitemi ve talasemi gibi durumlardan etkilenmektedir. CRP ile karşılaştırıldığında daha yavaş pik yapar.¹²⁵ Yapılan birçok çalışmada, CRP ve ESR değerinin İBH hastalarının klinik aktivite izleminde yararlı olacağı kanısına varılmıştır.^(237-245,249) Solem ve ark.'ları CH'de klinik aktivasyona ek olarak CRP'nin endoskopik inflamasyon ve histolojik inflamasyon ile iyi bir

korelasyonu olduğunu saptamışlardır.²⁴⁶ Yang ve ark.'ları yaptığı bir çalışmada ESR'nin CH aktivitesi ile ilişkili olup histopatolojik ve endoskopik aktivite ile ilişkili olmadığını saptamışlardır.²⁴⁷ Öte yandan Dolwani ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ise, CRP'nin İBH aktivitesini belirlemede kullanıldığını, ancak intestinal inflamatuvar hastalıklara spesifik olmadığını, hastalık aktivitesi ve hastalık semptomları ile CRP düzeyleri arasında zayıf korelasyon olduğu gösterilmiştir.²⁴⁸ Çalışmamızda CRP düzeyi, İBH-kontrol ve ÜK-CH-kontrol grubu karşılaştırılmasında kontrol grubunda anlamlı düşük saptanmıştır. ÜK-CH karşılaştırılmasında CH'de ÜK'ye göre anlamlı yüksek saptandı. CRP'nin yapılan diğer çalışmalarda inflamasyonda rol oynadığı saptanmış olup bizim çalışmamızda da benzer bir sonuç ortaya çıkmıştır. ESR düzeyine bakıldığında İBH-kontrol grubu karşılaştırılmasında İBH'de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. ÜK ve CH karşılaştırılmasında ise CH'de ÜK'ye göre yüksek saptanmış olup anlamlı farklılık izlenmedi. ESR'nin yapılan diğer çalışmalarda İBH aktivasyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer bir sonuç ortaya çıkmıştır.

Son on yılda trombositlerin çeşitli inflamatuvar süreçlerde rol oynadığı düşünülmektedir. İBH patogenezinde genetik, çevresel, immunolojik ve enfeksiyöz faktörler suçlanmakla birlikte trombositlerin olayın patogenezine katkıları çalışmalarda gösterilmiştir. Trombosit sayısının artışı hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur.⁽²⁵⁰⁻²⁵³⁾ Trombositler diğer kronik inflamatuvar hastalıklar gibi İBH'nin patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Trombositlerin hem sistemik hem de mezenterik dolaşımında ve ayrıca bağırsak mukozasında da aktif olduğu gösterilmiştir. Özellikle aktif hastalık döneminde görülen trombosit aktivasyonu sadece koagülasyonu düzenlemekle kalmayıp aynı zamanda mukozal inflamasyonu da arttırmaktadır. Son zamanlarda, Kayo ve ark.'ları trombosit aktivasyonuna ve İBH'de lokal inflamatuvar süreç tarafından etkilenen kolon dokusundaki trombosit ve lökositler arasındaki etkileşime dikkat çekmiştir.⁽²⁵⁴⁻²⁵⁶⁾ İBH'de trombosit sayısı artarak mikrotrombus oluşumu gibi hiperkoagülabilitateye katkıda bulunmaktadır.⁽¹²⁷⁻¹²⁹⁾ Andoh ve ark.'ları yaptığı çalışmada İBH hastalarının aktivasyonunda trombositin dolaşımında yükseldiğini ve İBH patogenezinde trombositlerin rolü olabileceğini bulmuşlardır.²⁵⁷ Chiarantini ve ark.'ları İBH hastalarında hastalığın aktif döneminde trombosit

sayısının arttığını saptamışlardır.²⁵⁸ Bizim çalışmamızda trombosit düzeyleri İBH'de anlamlı yüksek saptanmıştır. ÜK ve CH karşılaştırılmasında ise CH'de ÜK'ye göre yüksek saptanmış olup anlamlı farklılık izlenmedi.

RDW, dolaşımdaki eritrositlerin boyutlarındaki değişkenliğin kantitatif bir ölçümüdür. Son yıllarda, çok sayıda çalışma, daha yüksek bir RDW'nin birçok patolojik durumla ilişkili olduğunu göstermiştir; bunların bazıları, İBH için bir inflamatuvar belirteç olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir.⁽²⁵⁹⁻²⁶¹⁾ Ayrıca bazı çalışmalarda kronik inflamasyon göstergesi olarak RDW yüksekliği gözlenebileceği ve yaşlı bireylerde RDW yüksekliğinin önemli bir mortalite belirteci olabileceği saptanmıştır.⁽²⁶²⁻²⁶⁴⁾ İBH'de RDW yüksekliğinin hastalığın aktivasyonunun değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilirliğini gösteren çalışmalar mevcuttur.^(265,267-269,271) Clarke ve ark.'ları RDW düzeyinin ÜK hastalara kıyasla CH'de önemli ölçüde daha yüksek olduğunu saptamışlardır ve RDW'nin iki farklı İBH formu arasında ayırım yapmak için bir belirteç olarak kullanılabilirliğini önermişlerdir.²⁷⁰ Öte yandan Yeşil ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada ise, RDW'nin ÜK'deki aktif hastalığın önemli bir göstergesi olmadığı saptanmıştır.²⁶⁶ Bizim çalışmamızda ÜK-CH-kontrol grubu, ÜK-CH ve İBH- kontrol grubu karşılaştırılmasında RDW düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda İBH'de hastalık aktivitesi ile serum KİT düzeyi arasındaki ilişkinin varlığını değerlendirdik. İBH grubunda serum KİT düzeyinin anlamlı derecede düşük oluşu dikkati çekmiştir. İnflamasyonda artması beklenen serum KİT düzeyi İBH'de anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamızın eksik yanı pilot çalışma olması nedeniyle hasta sayısının yetersiz olmasıdır.

8-SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızda serum KİT değeri İBH'de düşük olarak saptanmıştır. Çalışmamız İBH'de KİT enzimi ile yapılan ilk çalışma olması açısından anlamlıdır. Ancak İBH'de KİT'in fonksiyonunun belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



9-KAYNAKLAR

- 1- Hugot JP, Zouali H, Lesage S, et al. Etiology of the inflammatory bowel diseases. *Int J Colorectal Dis* 1999; 14: 2-9.
- 2- Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminoalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989; 298: 82-86
- 3-Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in Ulcerative Colitis: Final Report on Therapeutic Trial. *BMJ* 1955; 2: 1041.
- 4-Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. *National Coopera*
- 5-Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. et al. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 24:1625-9.
- 6- Kurt, İ., Abaslı, D., Haşimi, A., Erbil M.K., "Yeni Makrofaj/ Fagosit Aktivasyon Göstergesi Serum Kitotriozidazın Klinik Kullanımı", *J LSD*,1(1), 51-54 (2008).
- 7-Elmolem, M.A. et al., "Blood Spot versus Plasma Chitotriosidase: A Systematic Clinical Comparison", *Clinical Biochemistry*, 47, 38-43, (2014)
- 8-Friedman SL. McQuaid KR. Grendell JH. *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. 2 nd. Ed. McGraw-Hill Company, 2003: 108-130.
- 9-Kaymakoğlu S. *İnflamatuvar Barsak Hastalıkları* ed.ÖktenA. *Gastroenterohepatoloji*, Nobel Tıp Kitapevi : İstanbul 2001:189-211
- 10- GÖKTÜRK S., KARACA Ç. *İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Epidemiyolojisi* The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease Türkiye Klinikleri *J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2012;5(3):11-6 Article Language: TR
- 11-Calkins BM, lilienfeld AM. Garland CF, Mendeloff AI. Trends in the incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease *Dig Dis Sci* 1984;29:913-20
- 12-Özderin Özin Y, Ülker A.İnflamatuvar bağırsak hastalıkları. In .Özden A Şahin B,Yılmaz U (eds).*Gastroenteroloji* 1. Basım. Ankara TGV Yayını .2002;283-7

- 13- Özin Y, Kiliç MZ, Nadir I, Çakal B, et al. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn'disease in Turkey. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009 Jun;18(2):157-62
- 14-Kelsen J, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. *Inflamm Bowel Dis* 2008;12:9-11.
- 15- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785-94.
- 16- Schirbel A, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Established and evolving considerations on its etiopathogenesis and therapy. *J Dig Dis* 2010; 1:266-76
- 17- Dotan I, Mayer L. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2002;18: 416-27.
- 18- Jess T, Riis L, Jespersgaard C, et al. Disease concordance, zygosity, and NOD2/CARD15 status: follow-up of a population-based cohort of Danish twins with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2486-92.
- 19- Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *Lancet* 2006;367:1271-84.
- 20- Kirsner JB. Overview of etiology, pathogenesis and epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, Eds. *Bocku Gastroenterology*. Vol:2 5 th Ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 1995:1293-317.
- 21- Harries, A.D, Baird, A, and Rhodes, J. Non-smoking (a feature of ulcerative colitis) . *BMJ*. 1982; 284: 706
- 22- Boyko, E.J, Perera, D.R, Koepsell, T.D, Keane, E.M, and Inui, T.S. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand Gastroenterol*. 1988; 23: 1147–1152
- 23- Rudra T, Motley R, Rhodes J. Does smoking improve colitis? *Scand J Gastroenterol Suppl* 989;170:61-63
- 24- Pullan, R.D, Rhodes, J, Ganesh, S, Mani, V, Morris, J.S, Williams, G.T, Newcombe, R.G, Russell, M.A, Feyerabend, C, and Thomas, G.A. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 1994;330: 811–815

- 25- Sandborn, W.J, Tremaine, W.J, Offord, K.P, Lawson, G.M, Petersen, B.T, Batts, K.P, Croghan, I.T, Dale, L.C, Schroeder, D.R, and Hurt, R.D. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
- 26- Tobin, M.V, Logan, R.F, Langman, M.J, McConnell, R.B, and Gilmore, I.T. Cigarette smoking and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1987; 93: 316–321
- 27- Franceschi, S, Panza, E, La Vecchia, C, Parazzini, F, Decarli, A, and Bianchi Porro, G. Nonspecific inflammatory bowel disease and smoking. *Am J Epidemiol*. 1987; 125: 445–452
- 28- Lindberg, E, Tysk, C, Andersson, K, and Jarnerot, G. Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut*. 1988; 29: 352–357
- 29- Harries, A.D, Jones, L, Heatley, R.V, and Rhodes, J. Smoking habits and inflammatory bowel disease (effect on nutrition) . *BMJ*. 1982; 284: 1161
- 30- Somerville K.W, Logan R.F, Edmond M, and Langman M.J. Smoking and Crohn's disease. *BMJ*. 1984; 289: 954–956
- 31- Calkins B.M. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1989; 34: 1841–1854
- 32- Lindberg E, Jarnerot G, and Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease (effect on localisation and clinical course) . *Gut*. 1992; 33: 779–782
- 33- Russel M.G, Volovics A, Schoon E.J, van Wijlick E.H, Logan R.F, Shivananda S, and Stockbrugger R.W. Inflammatory bowel disease (is there any relation between smoking status and disease presentation?) *Inflamm Bowel Dis*. 1998; 4: 182–186
- 34- Sandler R.S, Sandler D.P, McDonnell C.W, and Wurzelmann J.I. Childhood exposure to environmental tobacco smoke and the risk of ulcerative colitis. *Am J Epidemiol*. 1992; 135: 603–608
- 35- Lashner B.A, Shaheen N.J, Hanauer S.B, and Kirschner B.S. Passive smoking is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease in children. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88: 356–359
- 36- Chapman-Kiddell CA, Davies PS, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:137-51.

- 37- Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011;106:563-73.
- 38- Persson P.G, Ahlbom A, and Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease (a case-control study) . *Epidemiology*. 1992; 3: 47–52
- 39- Koutroubakis I.E, Vlachonikoli, I.G and Kouroumalis E.A. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis (a critical review) .*Inflamm Bowel Dis*. 2002; 8: 277–286
- 40- Naganuma M, Iizuka B, Torii A, Ogihara T, Kawamura Y, Ichinose M, Kojima Y, Hibi T, and Tokyo Gut, C. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis and reduces its recurrence (results of a multicenter case-controlled study in Japan. *Am Gastroenterol*. 2001; 96: 1123–1126
- 41- Radford-Smith G.L. The role of the appendix and appendectomy in patients with IBD. *IBD Monitor*. 2003; 4: 120–128
- 42- Feagins LA, Cryer BL. Do non-steroidal antiinflammatory drugs cause exacerbations of inflammatory bowel disease? *Dig Dis Sci* 2010;55: 226-32.
- 43-Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65: 963-970.
- 44-Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4: 196-202.
- 45-Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2394-400.
- 46-Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2010;6: 339-46.
- 47-Klement E, Cohen RV, Boxman J, et al. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004;80 1342-52

- 48- Tözün N, Hamzaoğlu Över H. İltihabi barsak hastalıklarında etyolojik faktörler. *Güncel Gastroenteroloji* 1997;1/2:287-294
- 49- Hermon-Taylor J. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* is a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001;49: 755-757.
- 50- Chamberlin W, Graham DY, Hulten K. Review article: *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* as one cause of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15: 337-346.
- 51- Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006 Jan;12 Suppl 1:S3-9
- 52- Satsangi J, Morecroft J, Shah NB, et al. Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003; 17:3-18.
- 53- Schirbel A, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Established and evolving considerations on its etiopathogenesis and therapy. *J Dig Dis* 2010; 11:266-76.
- 54- Hugot J-P, Chamaillard M, Zouali H et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
- 55- Duerr RH, Taylor KD, Brant SR et al. A genomewide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314:1461-3.
- 56- Hugot JP, Cho JH: Update on genetics of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2002;18: 410-415.
- 57- Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:867-874.
- 58- Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C. Mapping of susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996;379:821-823.
- 59- Ogura Y, Bonen DK, Inohara N. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-606.

- 60-Büller H. Inflammatory Bowel Disease and Genetics. the 36th Annual meeting of Esphgan. Post –Graduate Course Book Prag ; 4 Haziran 2003:36-48
- 61-Duerr RH. The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol.Clin North Am* 2002;31(1):21-39
- 62- Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009;19: 2066-78.
- 63- Kucharzik T, Maaser C, Lügering A, et al. Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:1068-83
- 64-Yi-Zhen Zhang and Yong-Yu Li Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. Published online 2014 Jan 7. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.91. *World J Gastroenterol.* 2014 Jan 7; 20(1): 91–99.
- 65- Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester A, Tarján Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2000;35:154-67.
- 66- Plevy S. The immunology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North Am* 2002;31: 77-92.
- 67- H. S. de Souza and C. Fiocchi, “Immunopathogenesis of IBD: current state of the art,” *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, vol. 13, no. 1, pp. 13–27, 2016.
- 68- J. R. Korzenik and D. K. Podolsky, “Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease,” *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 5, no. 3, pp. 197–209, 2006.
- 69- M. N. Ince and D. E. Elliott, “Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease,” *The Surgical Clinics of North America*, vol. 87, no. 3, pp. 681–696, 2007.
- 70- M. F. Neurath, “Cytokines in inflammatory bowel disease,” *Nature Reviews Immunology*, vol. 14, no. 5, pp. 329–342, 2014.
- 71- M. L. Chen and M. S. Sundrud, “Cytokine networks and T-cell subsets in inflammatory bowel diseases,” *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 22, no. 5, pp. 1157–1167, 2016

- 72- P. Parronchi, P. Romagnani, F. Annunziato et al., "Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease," *The American Journal of Pathology*, vol. 150, no. 3, pp. 823–832, 1997
- 73- D. Berrebi, M. Besnard, G. Fromont-Hankard et al., "Interleukin-12 expression is focally enhanced in the gastric mucosa of pediatric patients with Crohn's disease," *The American Journal of Pathology*, vol. 152, no. 3, pp. 667–672, 1998
- 74-D. Yen, J. Cheung, H. Scheerens et al., "IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 116, no. 5, pp. 1310–1316, 2006.
- 75-S. Hue, P. Ahern, S. Buonocore et al., "Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation," *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 203, no. 11, pp. 2473–2483, 2006.
- 76- M. C. Kullberg, D. Jankovic, C. G. Feng et al., "IL-23 plays a key role in *Helicobacter hepaticus*-induced T cell-dependent colitis," *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 203, no. 11, pp. 2485–2494, 2006.
- 77- C. Schmidt, T. Giese, B. Ludwig et al., "Expression of interleukin-12-related cytokine transcripts in inflammatory bowel disease: elevated interleukin-23p19 and interleukin27p28 in Crohn's disease but not in ulcerative colitis," *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 11, no. 1, pp. 16–23, 2005.
- 78-Ha C, Kronbluth A. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: where do we stand? *Curr Gastroenterol Rep*.2010 Dec ;12(6):471-8
- 79-Lichtenstein GR, Rutgeerts P.Importanca of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010, Feb;16(2):338-46
- 80-Loddenkemper C, Diagnostic standards in the pathology of inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2009;27(4):576-83
- 81- Tanaka M, Riddell RH, Saito H, et al. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:55.
- 82- Judge TA, Lewis JD, Lichtenstein GR. Colonic dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12:495.

- 83- Finkelstein SD, Sasatomi E, Regueiro M. Pathologic features of early inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31: 133.
- 84-Fujimura Y, Kamoi R, Iida M. Pathogenesis of aphthoid ulcers in Crohn's disease: correlative findings by magnifying colonoscopy, electron microscopy and immunohistochemistry. *Gut* 1996;38: 724.
- 85- Yantiss RK, Odze RD. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology* 2006; 48: 116
- 86- Surawicz CM, Meisel JL, Ylvisaker T, et al. Rectal biopsy in the diagnosis of Crohn's disease: value of multiple biopsies and serial sections. *Gastroenterology* 1981; 80: 66.
- 87-Kleer CG, Appleman HD. Surgical pathology of Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 13,vii.
- 88- Kelly JK, Gabos S. The pathogenesis of inflammatory polyps. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 251.
- 89-Ordas I, Eckman L, Talamani M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012;380:1606-19
- 90-Tözün N, Atuş O, İmeryüz N, Hamzaoğlu HO, Tiftikçi A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey; a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:51-7
- 91-Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, Hendriksen C, Binder V. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983 ;18:987-991
- 92-Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1988;29:342-5
- 93-Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955 Oct 29;2(4947):1041-8
- 94-Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Eng J Med* 1987 Dec 24;317(26):1625-9
- 95-Seo M, Okada M, Tsuneyoshi. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *A J G* 1992;87(8):971-5
- 96- Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J. et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:8-15.

- 97- J Satsangi, M S Silverberg, S Vermeire, and J-F Colombel. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006 Jun; 55(6): 749–753.
- 98-Kaymakoğlu S. İnflamatuar Barsak Hastalıkları. In: Mungan Z, Çakaloğlu Y, Ökten A, Eds. *Gastroenteroloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001:189-211.
- 99-Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980 Mar 8;1(8167):514
- 100-DapernonM, Van Assche G, Bulois P, et al. Development of Crohn's disease endoscopic score (CDES): A simple index to ases endoscopic severity of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:A216
- 101-Best WR, Bectel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976 Mar;70(3):439-44
- 102-Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagen BG, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004 Feb 26;350(9):876-85
- 103-Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P, ACCENT 1 Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomised trial. *Lancet* 2002 May;359(9317):1541-9
- 104-Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestina diseases in inflammatory bowel disease :a population – based study. *The American journal of gastroenterology* 2001;96:1116-1122
- 105-Ricart E, Panaccione R, Loftus EV , Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in-first degree familial and sporadic inflammatory bowel disease : a case-control study. *İnflamm Bowel Dis* 2004;10:207-214
- 106-McEwen, JC, Ling C, Kirsner, JB. Arthritis accompanying ulcerative colitis.

- Am J Med 1962;33:923., -Miller MM. Ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, psoriatic arthritis and arthritis of inflammatory bowel disease. *Prim Care* 1984; 11: 271.
- 107- Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP: Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387.
- 108- Miller MM. Ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, psoriatic arthritis and arthritis of inflammatory bowel disease. *Prim Care* 1984; 11:271.
- 109- Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, et al. Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet* 2000;356:1821.
- 110- Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, et al. The incidence of fractures among patients with IBD: a population-based study. *Ann Intern Med* 2000;133:795.
- 111-Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:639.
- 112- Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, McCarthy JT. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 504.
- 113- Grossman MS, Nugent FW. Urolithiasis as a complication of chronic diarrheal disease. *Am J Dig Dis* 1967;12:491.
- 114- Greenstein AJ, Sachar DB, Tzakis A, et al. Course of enterovesical fistulas in Crohn's disease. *Am J Surg* 1984;147:788.
- 115-Present D, Rabinowitz J, Banks P, Janowitz H. Obstructive hydronephrosis – a frequent but seldom recognized complication of granulomatous disease of the bowel. *N Engl J Med* 1969;280:573.
- 116- Verbanck J, Lameire N, Praet M, et al. Renal amyloidosis as complication of Crohn's disease. *Acta Clin Belg* 1979; 34: 6.
- 117-Thorton JR, Teague RH, Low-Beer TX, Read AE. Pyoderma gangrenosum in ulcerative colitis. *Gut* 1980; 21: 247. 278. Perry HO. Pyoderma ganrenosum. *South Med J* 1969; 62: 899.
- 118-Cuatrecasas M, De Moragas JM. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Int J Dermatol* 1993; 32: 261.

- 119-Baioco PJ, Gorman BD, Korelitz BJ. Uveitis occurring after colectomy and ileal rectal sleeve anastomosis for ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 570.
- 120- Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol* 2005;123:903.
- 121- Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW, Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 140.
- 122- Vermeire, S., G. Van Assche, and P. Rutgeerts, C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 2004. 10(5): p. 661-665.
- 123-Önder, F. and E. Keskin, İnterlökinlerin biyolojik etkileri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2006. 9(1): p. 127-138.
- 124- Vermeire S, et al. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*, 2006; 55: 426-31.
- 125- Thomas RD, Westengard JC, Hay KL, et al. Calibration and validation for erythrocyte sedimentation tests. Role of the International Committee on Standardization in Hematology reference procedure. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:719–23
- 126- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448–54.
- 127- Dong WG, Liu SP, Zhu HH, Luo HS, Yu JP. Abnormal function of platelets and role of angelica sinensis in patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2004;10: 606-9.
- 128- Collins CE, Rampton DS. Platelet dysfunction: a new dimension in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995 ;36: 5-8.
- 129- Danese S, Motte Cd Cde L, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 2004;99:938-45
- 130- Kayahan H, Akarsu M, Ozcan MA, Demir S, Ates H, Unsal B, et al. Reticulated platelet levels in patients with ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22 :1429-35.

- 131- Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 776-81.
- 132- Zubcevic N, Mesihovic R, Zubcevic S. Usefulness of Laboratory Data in Estimation of Chron's Disease Activity. *Med Arh* 2010; 64 :33-6.
- 133-C. S. Song, D. I. Park, M. Y. Yoon et al., "Association between red cell distribution width and disease activity in patients with inflammatory bowel disease," *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 57, no. 4, pp. 1033–1038, 2012.
- 134- Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, et al. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 793-8
- 135-Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:803-13
- 136-Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417-429.
- 137-Maklansky D, Lidner AE. Ulcerative colitis. Radiologic Features. In: Haubrich W, Schaffner F, Berk JE, Eds. *Bockus Gastroenterology*. Vol:2 5th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1995:1342-49.
- 138- Halligan S. The Large Bowel. In: Sutton D, Ed. *Textbook of Radiology and Imaging*, London: Churchill Livingstone, 2003:635-662.
- 139- Oktay E. İnflamatuar Barsak Hastalıkları; Etyopatogenez, Semptomatoloji, Tanı ve Komplikasyonlar. *Gastrointestinal Sistem Hastalıkları*. İstanbul : Cerrahpaşa Tıp Yayınları. 2001:199-206.
- 140- Shannahan F. Crohn's disease. *Lancet* 2002; 359: 62-69.
- 141- Çavuşoğlu H. İnflamatuar Barsak Hastalığı. In: İliçin G, Ünal S, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S, Eds. *Temel İç Hastalıkları*. 2. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:1577-1591.
- 142-Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-23

- 143-Ford AC, Achkar J-P, Khan KJ, Kane SV, Taller NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systemic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:601-16
- 144-Loftus EV Jr, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 15:19:179-89
- 145-ECCO Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *Journal of Crohn's* 2012 6,991-1030
- 146-Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheumdis*. 2007;66:1560-7
- 147-Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Taller NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:590-9
- 148-Andersson P, Soderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing. *Dig Dis* 2009; 27: 335-40
- 149-Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64: 753-67
- 150-Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992; 43:329-39
- 151-Watanabe K, Simmon JD, Orchard TR, et al. Allelic variants of thiopurine methyltransferase are associated with azathioprine-induced leucopenia. *Gastroenterology* 2000;119:A338.
- 152-Morabito L, Montesinos MC, Schreiber DM, Balter L, Thompson LF, Resta R et al. Methotrexate and sulfasalazine promote adenosine release by a mechanism that requires ecto-5'-nucleotidase-mediated conversion of adenine nucleotides. *J Clin Invest*. 1998 15;101:295-300

- 153-Inoue T, Murano M, Narabayashi K, Okada T, Nouda S, Ishida K, et al, The efficacy of oral tacrolimus in patients with moderate/severe ulcerative colitis not receiving concomitant corticosteroid therapy. *Intern Med.* 2013; 52:15-20
- 154-Landy J, Wahed M, Peake ST, Hussein M, Ng SC, Lindsay JO, Hart AL. Oral tacrolimus as maintenance therapy for refractory ulcerative colitis –an analysis of outcomes in two London tertiary centres. *J Crohns Colitis* .2013 1;7:516-21
- 155-Chang KH, Burke JP, Coffey JC. Infliximab versus cyclosporine as rescue therapy in acute severe steroid –refractory ulcerative colitis : a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* .2013;28:287-93
- 156-Lee TW, Fedorak RN. Tumor necrosis factor- α monoclonal antibodies in the treatment of inflammatory bowel disease treated with cyclosporine A. *Transplant Proc* 1988;20:530
- 157-Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ, TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol.* 2002 1;168:4620-7
- 158-Bourne T, Fossati G, Nesbitt A. A PEGylated Fab fragment against tumor necrosis factor for the treatment of Crohn disease : exploring a new mechanism of action. *BioDrugs* .2008;22:331-7
- 159-Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:601-608
- 160-Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132 : 52-65
- 161-Marshall JK. Review: azathioprine, infliximab, certolizumab, and adalimumab are effective for maintaining remission in Crohn's disease. *Evid Based Med* 2008; 13 :115

- 162-Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-7.
- 163- Hastings R, Ding T, Butt S, et al. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 764-9.
- 164-Hommes DW, Mikhajlova TL, Stoinov S, Stimac D, Vucelic B, Lonovics J, et al. Fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006; 55: 1131-1137
- 165-Hyo Sun Lee,* Soo-Kyung Park,* and Dong Il Park Novel treatments for inflammatory bowel disease *Korean J Intern Med.* 2018 Jan; 33(1): 20–27.
- 166-Maartense S, Dunker MS, Slors JF, et al. Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease: a randomized trial. *Ann Surg* 2006;243:143-9; discussion 50-3.
- 167- Neufeld D, Keidar A, Gutman M, Zissin R. Abdominal wall abscesses in patients with Crohn's disease: clinical outcome. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 445-9.
- 168- Dietz DW, Laureti S, Strong SA, et al. Safety and longterm efficacy of strictureplasty in 314 patients with obstructing small bowel Crohn's disease. *J Am Coll Surg* 2001;192:330-7; discussion 7-8.
- 169- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence- based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28-62
- 170- Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1575-80
- 171-Hueting WE, Buskens E, van der Tweel I, et al. Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of 43 observational studies comprising 9,317 patients. *Dig Surg* 2005; 22: 69-79
- 172- Dağlı Ük, Törüner M, Hamzaoğlu H, Tezel A, Ensari A. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları El Kitabı (Dağlı Ü, ed), 2006.

- 173- Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32:967-95.
- 174-Aydıntuğ O. Anti-nötrofil Sitoplazmik Anikorlar (ANCA) ile ilişkili Hastalıklar. *Klin Tıp Bilimleri*. 1992 ;12:222-230.
- 175-Williams CB, Waye ID. Colonoscopy and Flexible Sigmoidoscopy. In: Yamada T Ed. *Textbook of Gastroenterology*. Vol:2 2nd Ed., Philadelphia: JP Lippincott Company, 1995:2571-89.
- 176-Stenson WF. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. In: Goldman Lee, Ausiello D, Eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 22th Ed., Ankara: Güneş Kitabevi, 2006:861-869.
- 177- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-21.
- 178- Harvey RF, Mauad EC, Brown AM. Prognosis in the irritable bowel syndrome :a 5-year prospective study. *Lancet* 1987; 1: 963-5.
- 179-Jones R, Lydeard S. Irritable bowel syndrome in the general population. *BMJ* 1992; 304 :87-90.
- 180- Locke GR. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in North America. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25 :1-19.
- 181- Celebi S, Acik Y, Deveci SE, et al. Epidemiological features of irritablebowel syndrome in a Turkish urban society. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19:738-43.
- 182-Akpinar H, Kilic B, Amanvermez D, et al. Irritable bowel syndrome prevalance in Narlıdere district in Turkey. 8. United European Gastroenterolgy Weeks (UEGW), 10-11 Oct 2000, Belgium.
- 183- Tanaka Y, Kanazawa M, Fukudo S, Drossman DA. Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17:131-9.
- 184-Soares RL. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *World J Gastroenterol* 2014; 20 :12144-60.
- 185-Simrén M, Castedal M, Svedlund J, et al. Abnormal propagation pattern of duodenal pressure waves in the irritable bowel syndrome (IBS). *Dig Dis Sci* 2000; 45 :2151-61.

- 186- Saito YA, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. In: Talley NJ, Locke RG III, Saito YA, editors. *GI Epidemiology*. 1st ed. United States: Blackwell Publishing Press, 2007:176-83.
- 187-Cremon C, Carini G, Wang B, et al. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1290-8.
- 188-Spiller R. Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility in functional bowel disorders: alterations in 5-HT signalling and metabolism
- 189- Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P, et al. Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol* 1990 ; 98:1187-92.
- 190- Bouin M, Plourde V, Boivin M, et al. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterol* 2002;122:1771-7.
- 191- Tillisch K, Labus JS. Advances in imaging the brain-gut axis: functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol* 2011;140:407-11.
- 192- Barbara G. Mucosal barrier defects in irritable bowel syndrome. Who left the door open? *Am J Gastroenterol* 2006;101:1295-8.
- 193- Wedlake L, A'Hern R, Russell D, et al. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30 :707-17.
- 194- Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 : 535-44.
- 195-Thompson WG. Irritable bowel syndrome: a management strategy. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999; 13 :453-60.
- 196-Northcutt AR, Harding JP, Kong S, et al. Urgency as an endpoint in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol* 1999;116:A1036.
- 197- Ünal HÜ. İrritabl barsak sendromu. *Güncel Gastroenteroloji* 2012 ;16 :213-7.

- 198- Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH, Roberts CT, Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterol* 2006;130:1480-91.
- 199- Özden A. İrritabl Barsak Sendromu. Bölüm: İrritable Barsak Sendromu. Basım, Ankara, TGV Yayınları, 2006;1-5.
- 200-Menees S.T, Kurlander J., Goel A., et al. Meta-analysis of the utility of common serum and fecal biomarkers in adults with İBS. *Gastroenterology* 2014;146:S194
- 201-Limsui D., Pardi DS., Camilleri M., et al. Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *İnflamm Bowel DİS*;2007; 13:175-81
- 202-Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-40
- 203- Khan S, Chang L. Diagnosis and management of İBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 565-81.
- 204- Sezer E, Saka M. İrritabl barsak sendromunun tedavisinde prebiyotik ve probiyotik kullanımı. *Güncel Gastroenteroloji* 2014; 18 :174-80.
- 205-Elias, J.A., Homer, R.J., Hamid, Q., Lee, C.G., "Chitinases and Chitinase-like Proteins in TH-2 Inflammation and Asthma", *J Allergy Clin Immunol*, 116(3), 497-500, (2005).
- 206- Renkema G.H., Boot R.G., Muijsers A.O. et al., "Purification and Characterization of Human Chitotiosidase, A novel Member of the Chitinase Family of Proteins", *J Biol Chem*, 270,2198-2202, (1995).
- 207-Fusetti F., von Moeller H., Houston D. et al., "Structure of Human Chitotriosidase, Implications for Specific Inhibitor Design and Function of Mamalian Chitinase-like Lectins", *J. Biol Chem* 12, 277, (28), 25537-44, (2002).
- 208- Funkhouser, J.D. et al., "Chitinase Family GH18: Evolutionary Insights from the Genomic History of a Diverse Protein Family", *BMC Evol Biol*, 26, 7, 96, (2007).

- 209- Hollak C.E., van Weely S., van Oers M.H., Aerts J.M., "Marked Elevation of Plasma Chitotriosidase Activity. A Novel Hallmark of Gaucher Disease", *J Clin Invest.*, 93(3), 1288-92, (1994).
- 210- Boot R.G., Renkema H., Strijland A. et al., "Cloning of a cDNA Encoding Chitotriosidase, A Human Chitinase Produced by Macrophages", *J Biol Chem*, 270, 26252-26256, (1995).
- 211- Eiberg H. Et al. , "Assignment of Human Plasmamethylumbelliferyl-tetra N-acetyl Chitotetraoside Hydrolase or Chitineseto Chromosome 1q by A Linkage Study", *Human Genet*, 101, 205-207, (1997).
- 212- Boot R.G. et al., "The human Chitotriosidase Gene; Nature of Inherited Enzyme Deficiency", *J. Biol. Chem*, 273, 25680-25685, (1998).
- 213- Chou Y.T., Yao S. et al., "Kinetic Characterization of Recombinant Human Acidic Mammalian Chitinase", *Biochemistry*, 11, 45(14), 4444-54, (2006).82
- 214- Schlumbaum A., Mauch F., et al., "Plant Chitinases are Potent Inhibitors of Fungal Growth", *Nature*, 324, 365-367, (1986).
- 215- Boussac M, Garin J., "Calcium-dependent secretion in human neutrophils: A proteomic approach", *Electrophoresis*, 21; 665–672, (2000).
- 216- Barone R. , Simporé J. et al., "Plasma Chitotriosidase Activity in Acute Plasmodium Falciparum Malaria", *Clin Chim Acta*, 331, 79-85, (2003).
- 217- Michelakakis H., Dimitriou E., Labadaridis I., "The Expanding Spectrum of Disorders with Elevated Plasma Chitotriosidase Activity: An Update", *J Inherit Metab Dis*, 27, 705-6, (2004).
- 218- Renkema G.H., Boot R.G. et al., "Synthesis, Sorting and Processing into Distinct Isoforms of Human Macrophage Chitotriosidase", *Eur J Biochem*, 244, 279, (1997).
- 219- Malaguarnera L., Musumeci M., Licata F., et al., "Prolactin Induces Chitotriosidase Gene Expression in Human Monocyte-Derived Macrophages", *Immunol Lett*, 94, 57–63, (2004).

- 220- Aerts J.M., Hollak C. et al., "Biochemistry of glycosphingolipid storage disorders: implications for therapeutic intervention", *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci*, 385, 905, (2003).
- 221- Van Eij M. et al., "Characterization of Human Phagocyte-Derived Chitotriosidase, A Component of Innate Immunity", *Int. Immunol.*
- 222- Malaguarnera L., "Chitotriosidase: The yin and yang", *Cell Mol Life Sci.*, 63(24), 3018-29, (2006).
- 223- Malaguarnera L., et. al. "Interferon-gamma, Tumor Necrosis Factor-Alpha, and Lipopolysaccharide Promote Chitotriosidase Gene Expression in Human Macrophages", *J Clin Lab Anal.*, 19(3), 128-32, (2005).
- 224- Sipponen T, Nuutinen H, Turunen U, et al. Endoscopic evaluation of Crohn's disease activity: comparison of the CDEIS and the SES-CD. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:2131-5.
- 225- Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571-607.
- 226- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28- 62.
- 227- Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008;2:24-62.
- 228- Tromm A, Bunganic I, Tomsová E, et al. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011;140:425-34.
- 229- Bargagli E. et al. "Chitotriosidase Activity in the Serum of Patients with Sarcoidosis and Pulmonary Tuberculosis", *Respiration.*, 74(5), 548-52, (2007).
- 230- Grosso S., Margollicci M.A., Bargagli E. et al., "Serum Levels of Chitotriosidase as a Marker of Disease Activity and Clinical Stage in Sarcoidosis", *Scand J Clin Lab Invest*, 64, 57–62, (2004).

- 231-Hunninghake G.W., Gilbert S., Pueringer R. et al., "Outcome of the Treatment of Sarcoidosis", *Am J Respir Crit Care Med*, 149, 893– 898, (1994).
- 232-Barone R. , Simporé J. et al., "Plasma Chitotriosidase Activity in Acute Plasmodium Falciparum Malaria", *Clin Chim Acta*, 331, 79-85, (2003).
- 233-Sotgiu S., Barone R., et al., "Intrathecal Chitotriosidase and the Outcome of Multiple Sclerosis", *Mult Scler.*, 12(5), 551-7, (2006).
- 234-Comabella M., Rio J. et al., "Plasma Chitotriosidase Activity in Multiple Sclerosis", *Clinical Immunology*, vol. 131, issue 2, 216-222, (May 2009).
- 235-Rosen C., Zettenberg H., et al., "Increased Levels of Chitotriosidase and YKL-40 in CSF from Patients with Alzheimer's Disease", vol. 10 issue 4, 508-509, (July 2014).
- 236-Sotgiu S. et al. , "Chitotriosidase in Patients with Acute Ischemic Stroke", *Eur Neural*, 54(3), 149-53, (2005).
- 237-Erdil A, Tüzün A ve ark. Ülseratif Kolitli hastalarda immün aktivasyon göstergeleri. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 2003;14:121-5.
- 238- Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J et al. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 : 162 – 9
- 239-Koçhan K, Erdem E, Babacan G, Paker N, Gökden Y, Saltürk A et al. İnflamatuvar barsak hastalıklarında aktivite tayininde endoskopik aktivite indeksleri ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki. *Akad Gastroenterol Derg* 2014;13(3):101–6.
- 240- Uzun E, Şimşek E, Tüzün S, Orbay E, Ahışhalı E, Dabak M R. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Aktivasyonunda İnflamasyon ile Hemogram Parametrelerinin İlişkisi. *Kafkas J Med Sci* 2018; 8(2):83–87
- 241- Beattie R M, Walker-Smith J A, Murch S H. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 1995;73:354–355.

- 242- Zubcevic N, Mesihovic R, Zubcevic S. Usefulness of Laboratory Data in Estimation of Chron's Disease Activity. *MED ARH* 2010; 64
- 243- Shine B, Berghouse L, Jones J E. et al C-reactive protein as an aid in the differentiation of functional and inflammatory bowel disorders. *Clin Chim Acta* 1985;148:105–109.
- 244- Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *Journal of Crohn's & colitis* 2013;7:1-33.
- 245-Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 1982;12:351–9.
- 246- Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Correlation of C-reactive protein (CRP) with clinical, radiographic, and endoscopic activity in inflammatory bowel disease (IBD). *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:707–12.
- 247- Yang CH, Chen XY, Yang F, Ran ZH, Liu WZ, Xiao SD. Correlation of C-reactive protein with activity of Crohn's disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2006 May 16; 86(18): 1253-5.
- 248- Dolwani S, Metzner M, Wassell JJ, et al. Diagnostic accuracy of faecal calprotectin estimation in prediction of abnormal small bowel radiology. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:615
- 249-Charron M. Inflammatory bowel disease activity assessment with biologic markers and 99mTc-WBC scintigraphy: are there different trends in ileitis versus colitis? *J Nucl Med*, 2003 Oct; 44(10): 1586-91.
- 250-Morowitz DA, Allen LW, Kirsner JB. Thrombocytosis in chronic inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1968; 68: 1013–21.2.
- 251-Talstad I, Rootwelt K, Gjone E. Thrombocytosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1973; 8: 135–8.3.
- 252-Harries AD, Fitzsimons E, Fifield R, Dew MJ, Rhoades J. Platelet count: A simple measure of activity in Crohn's disease. *Br Med J* 1983; 286:1476.4.

- 253-Van Wersch JW, Houben P, Rijken J. Platelet count, plateletfunction, coagulation activity and fibrinolysis in the acute phase of inflammatory bowel disease. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 513–7.
- 254-Collins CE, Rampton DS, Rogers J, Williams NS (1997) Platelet aggregation and neutrophil sequestration in the mesenteric circulation in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 9(12):1213–1217
- 255-Kayo S, Ikura Y, Suekane T, Shirai N, Sugama Y, Ohsawa M, Adachi K, Watanabe K, Nakamura S, Fujiwara Y, Oshitani N, Higuchi K, Maeda K, Hirakawa K, Arakawa T, Ueda M (2006) Close association between activated platelets and neutrophils in the active phase of ulcerative colitis in humans. *Inflamm Bowel Dis* 12(8):727–735
- 256-Danese S, de la Motte C, Sturm A, Vogel JD, West GA, Strong SA, Katz JA, Fiocchi C (2003). Platelets trigger a CD40-dependent inflammatory response in the microvasculature of inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 124(5):1249–1264
- 257- Andoh A, Tsujikawa T, Hata K, Araki Y, Kitoh K, Sasaki M, Yoshida T, Fujiyama Y. Elevated circulating platelet-derived microparticles in patients with active inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100(9): 2042-8.
- 258-Chiarantini E, Valanzano R, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Ilari I, Prisco D, Tonelli F, Abbate R. Hemostatic abnormalities in inflammatory bowel disease. *Thromb Res*, 1996 Apr 15; 82(2): 137-46.
- 259-Arhan M, Onal İK, Taş A, Kurt M, Kalkan İH, Ozin Y, et al. The role of red cell distribution width as a marker in inflammatory bowel disease. *Turk J Med Sci* 2011;41(2):227-34.
- 260- Mitchell RM, Robinson TJ. Monitoring dietary compliance in coeliac disease using red cell distribution width. *Int J Clin Pract* 2002;56:249-50.
- 261-P. Oustamanolakis, I. E. Koutroubakis, I. Messaritakis, G. Kefalogiannis, M. Niniraki, and E. A. Kouroumalis, “Measurement of reticulocyte and red

- blood cell indices in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease,” *Journal of Crohn’s and Colitis*, vol. 5, no. 4, pp. 295–300, 2011.
- 262- Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;56:40–7.
- 263- Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med* 2009;169:588–94.
- 264- Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middleaged and older adults. *Arch Intern Med* 2009;169:515–23.
- 265-C. S. Song, D. I. Park, M. Y. Yoon et al., “Association between red cell distribution width and disease activity in patients with inflammatory bowel disease,” *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 57, no. 4, pp. 1033–1038, 2012.
- 266- Yeşil A, Şenates E, Bayoğlu İV, Erdem ED, Demirtunc R, Kurdaş Ovunc AO. Red cell distribution width: a novel marker of activity in inflammatory bowel disease. *Gut and Liver* 2011;5:460–7.
- 267-Cakal B, Akoz AG, Ustundağ Y, Yalınkılıç M, Ulker A. Ankaralı H. Red cell distribution width for assessment of activity of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2009;54:842–7.
- 268-Ipek S, Cekic C, Alper E, Coban E, Eliacik E, Arabul M, et al. Can red cell distribution width be a marker of disease activity in ulcerative colitis? *Int J Clin Exp Med* 2015;8(8):13848– 13853.
- 269- Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:628–632

- 270- Clarke K, Sagunathy R, Kansal S. RDW as an additional marker in inflammatory bowel disease/undifferentiated colitis. *Dig Dis Sci.* 2008;53:2521–2523
- 271- Oliveira AM, Cardoso FS, Rodrigues CG, Santos L, Martins A, Ramos de Deus J, Reis J. Can Red Cell Distribution Width Be Used as a Marker of Crohn's Disease Activity? *GE Port J Gastroenterol.* 2016;23:6–12.



10.SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

İBH	: İnflamatuvar Bağırsak hastalıkları
ÜK	: Ülseratif kolit
CH	: Crohn hastalığı
KİT	: Kitotriozidaz
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
OKİ	: Oral kontraseptif ilaçlar
NOD2	: Nucleotide binding oligomerization domain 2
CARD15	: Caspase recruitment domain
IL	: İnterlökin
IBD1	: İnflammatory Bowel Disease 1
IBD2	: İnflammatory Bowel Disease 2
TNF-alfa	:Tümör Nekrozis Faktör-alfa
INF-gama	:İnterferon-gama
Th	:T-Helper
CDAI	:Crohn disease activity index
IVP	:İntravenöz Pyelografi
MRCP	:Manyetik Rezonans Kolanjiografi
5-ASA	:5-Aminosalisilat
AZA	:Azotiopürin
6-MP	:6-Merkaptopürin
FH2	:Dihidrofolik asit
DHFR	:Dihidrofolat redüktaz
FH4	:Folinik asit
IgG1	:İmmüoglobulin G1
TGF	:Transforming growth faktör
AİDS	:Yaygın immün yetmezlik sendromu
İBS	:İrritabl Bağırsak Sendromu
SERT	:Serotonin gerilim taşıyıcıları
LAP	:Lenfadenopati
CRP	:C-Reaktif Protein
ESR	:Eritrosit Sedimentasyon Hızı

MPV	:Ortalama Trombosit Hacmi
RDW	:Eritrosit Dağılım Genişliği
TCA	:Trisiklik antidepresanlar
SSRİ	:Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
LPS	:Lipopolisakkarit
YKL-40	:Kitinaz -3 benzeri protein
MCP-1	:Monosit kemoatraktan protein
MS	:Multiple Skleroz
BAL	:Bronkoalveolar Lavaj



11-TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. ÜK'de Truelove-Witts Kriterleri	16
Tablo 2. Rachmilewitz Endoskopik İndeksi.....	17
Tablo 3. Mayo Skorlama Sistemi	17
Tablo 4. Simple Clinical Colitis Activity Index	18
Tablo 5. Crohn hastalığı için Viyana ve Montreal Sınıflaması.....	19
Tablo 6. Crohn hastalığı aktivite indeksi	20
Tablo 7. Crohn hastalığı aktivite indeksine göre hastalık ciddiyetinin belirlenmesi.....	21
Tablo 8. Harvey&Bradshaw aktivite indeksi.....	21
Tablo 9. Crohn hastalığı endoskopik aktivite indeksi	22
Tablo 10. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının ayırıcı tanısı.....	38
Tablo 11. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri	46
Tablo 12. Demografik Veriler ve Sonuçların Karşılaştırılması.....	48
Tablo 13. CH, ÜK ve Kontrol Grubunun Sigara Kullanım Dağılımı	48
Tablo 14. Laboratuvar Bulgularının CH , ÜK ve Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması	49
Tablo 15. Laboratuvar Bulgularının İBH ve Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması	50
Tablo 16. Laboratuvar Bulgularının CH ve ÜK ile Karşılaştırılması	50

12-EKLER

EK 1: İBS Anket Formu

Anket Soruları

1. Altı aydan beri var olan, son 3 ay içerisinde haftada en az 1 gün tekrarlayan karın ağrısı ya da karında huzursuzluk hissi oldu mu?

- a) Evet b) Hayır

2.Cevabınız evet ise karınızdaki bu ağrı ya da huzursuzluk hissi

2.1 Dışkılamayla geçiyor mu?

- a)Evet b) Hayır

2.2 Beraberinde dışkılama sıklığında değişim oluyor mu?

- a)Evet b) Hayır

2.3 Beraberinde dışkı şekil ve kıvamında değişim oluyor mu?

- a)Evet b) Hayır