



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

**REMİSYONDA İNFLAMATUVAR BARSAK  
HASTALIKLARINDA İRRİTABL BARSAK SENDROMU  
SIKLIĞI VE FEKAL KALPROTEKTİN İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Burcu BOZTEPE**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Orhan SEZGİN**

**MERSİN - 2013**



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

**REMİSYONDA İNFLAMATUVAR BARSAK  
HASTALIKLARINDA İRRİTABL BARSAK SENDROMU  
SIKLIĞI VE FEKAL KALPROTEKTİN İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Burcu BOZTEPE**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Orhan SEZGİN**

Bu tez, BAP-TF DTB (BB) 2012-8 TU protokol no'lu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir

**MERSİN- 2013**

## TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum, uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında gösterdiği destek ve yardımdan dolayı, tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Orhan Sezgin'e sonsuz saygı ve Őükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen İç Hastalıkları A.B.D'da görevli değerli bütün hocalarıma, asistanlık eğitimim süresince tamamladığım rotasyonlarda klinik bilgi ve deneyimlerini aktararak mesleki gelişimime katkılar sağlayan değerli hocalarıma, asistanlık süremi birlikte geçirdiğim yan dal ve asistan doktor arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca ihtisas sürem boyunca yardım ve güler yüzlerini esirgemeyen Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi bünyesinde çalıőan tüm servis, yoğun bakım, poliklinik hemőire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere ulaşmam da emeklerini unutmayacağım, desteklerini hayatımın her anında hissettiğim ve her zaman yanımda olan canım anneme, babama ve kardeőime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burcu BOZTEPE

# İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa No:</u></b>
ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	11
İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	11
Epidemiyoloji	11
Demografik Özellikler	12
Etyoloji	12
Patogenez	16
Histopatoloji	21
Klinik	23
Ekstraintestinal Bulgular	31
Laboratuvar	33
Tanı	34
Tedavi	40
İnflamatuvar Barsak Hastalığının Komplikasyonları	44
Ayırıcı Tanı	47
İrritabl Barsak Sendromu	49
İrritabl Barsak Sendromunda Tedavi	51
Fekal Kalprotektin	51
GEREÇ VE YÖNTEMLER	54
TARTIŞMA	73
SONUÇ VE ÖNERİLER	83
KAYNAKLAR	85
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	114
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ	116
TABLolar DİZİNİ	117
EKLER	119

## ÖZET

İnflamatuvar barsak hastaları (İBH), gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabilen, remisyona ve alevlenmelerle gidebilen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Klinik ve/veya endoskopik remisyona sağlanan İBH hastalarının %20-50'sinde karın ağrısı ortaya çıkmaktadır. Bunun nedenleri arasında irritabl barsak sendromu (İBS) da yer almaktadır. Bu çalışmanın amacı klinik remisyonda olan inflamatuvar barsak hastalığında İBS sıklığını saptamak, klinik remisyona ile endoskopik ve histopatolojik remisyona ilişkisini ve bunların yine İBS ve fekal kalprotektin ile ilişkisini araştırmaktır.

Bu çalışmaya en az 6 aydır klinik olarak remisyonda olan 43 ülseratif kolit (ÜK) ve 38 Crohn hastası (CH) ile 41 İBS hastası ve 41 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 163 olgu dahil edildi. Remisyonda olan ÜK ve CH'larının tümüne kolonoskopi yapıldı ve histopatolojik remisyona değerlendirmek için biyopsiler alındı. Olguların tümüne İBS yönünden Roma III kriterlerini içeren anket uygulandı ve gaita örnekleri alınarak fekal kalprotektin çalışıldı.

Klinik remisyonda olan ÜK ve CH'larında endoskopik ve histopatolojik iyileşme oranları klinik aktivite indeksleri ile düşük korelasyon göstermektedir. Klinik remisyonda olan ÜK olgularında İBS sıklığı %20,9, CH'da %28,9 ve bu oran endoskopik ve histopatolojik remisyona varlığı ya da yokluğu ile değişiklik göstermemektedir. Fekal kalprotektin ÜK ve CH grubunda, İBS ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olmasına rağmen, fekal kalprotektin düzeyleri İBS varlığında ya da yokluğunda farklılık göstermemektedir. Fekal kalprotektin klinik, endoskopik ve histopatolojik remisyona belirlenmesinde CRP, sedimentasyon ve fibrinojenden daha değerlidir.

Sonuç olarak remisyondaki İBH hastalarımızda İBS sıklığı %21-29 arasında olup, bu endoskopik ve histopatolojik remisyona olup olmamasıyla ve fekal kalprotektin düzeyleri ile ilişkili değildi. Bu da İBS'nin remisyondaki İBH'da halen devam eden subklinik inflamasyona bağlı olma fikrinden bizi uzaklaştırmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, irritabl barsak sendromu, fekal kalprotektin

## **ABSTRACT**

### **Frequency Of Irritable Bowel Syndrome In Remission At The Inflammatory Bowel Disease and Associated With Fecal Calprotectin**

Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic inflammatory diseases which can involve any part of the gastrointestinal tract and characterized by periods of remission and exacerbations. Abdominal pain occurs in 20-50% of IBD patients who are in clinical and/or endoscopic remission. One of the reasons for abdominal pain is irritable bowel syndrome (IBS). The aim of this study is to determine the frequency of IBS in IBD patients who are on remission, and to investigate the relationship between clinical, endoscopic and histopathologic remission, and association of these with IBS and fecal calprotectin.

A total of 163 subjects which consist of 43 patients with ulcerative colitis (UC), 38 patients with crohn disease (CD) who have been on remission for 6 months, 41 irritable bowel syndrome patients and 41 healthy control subjects, are involved in the study. Colonoscopy was performed for every patients with UC and CD who are on remission, and biopsies were taken to evaluate histopathologic remission. Questionnaire including Rome III criteria for irritable bowel syndrome were administered to all subjects and fecal samples were taken to measure fecal calprotectin.

Endoscopic and histopathologic recovery rates of UC and CD in remission are poorly correlated with clinical disease activity index. Frequency of IBS is 20.9% in UC, 28.9% in CD and this does not change according to presence or absence of histopathologic remission. Although fecal calprotectin was found higher in UC and CD group, fecal calprotectin levels do not make any difference due to presence or absence of IBS. Fecal calprotectin is more valuable than CRP, sedimentation rate and fibrinogen level in determining clinic, endoscopic and histopathologic remission.

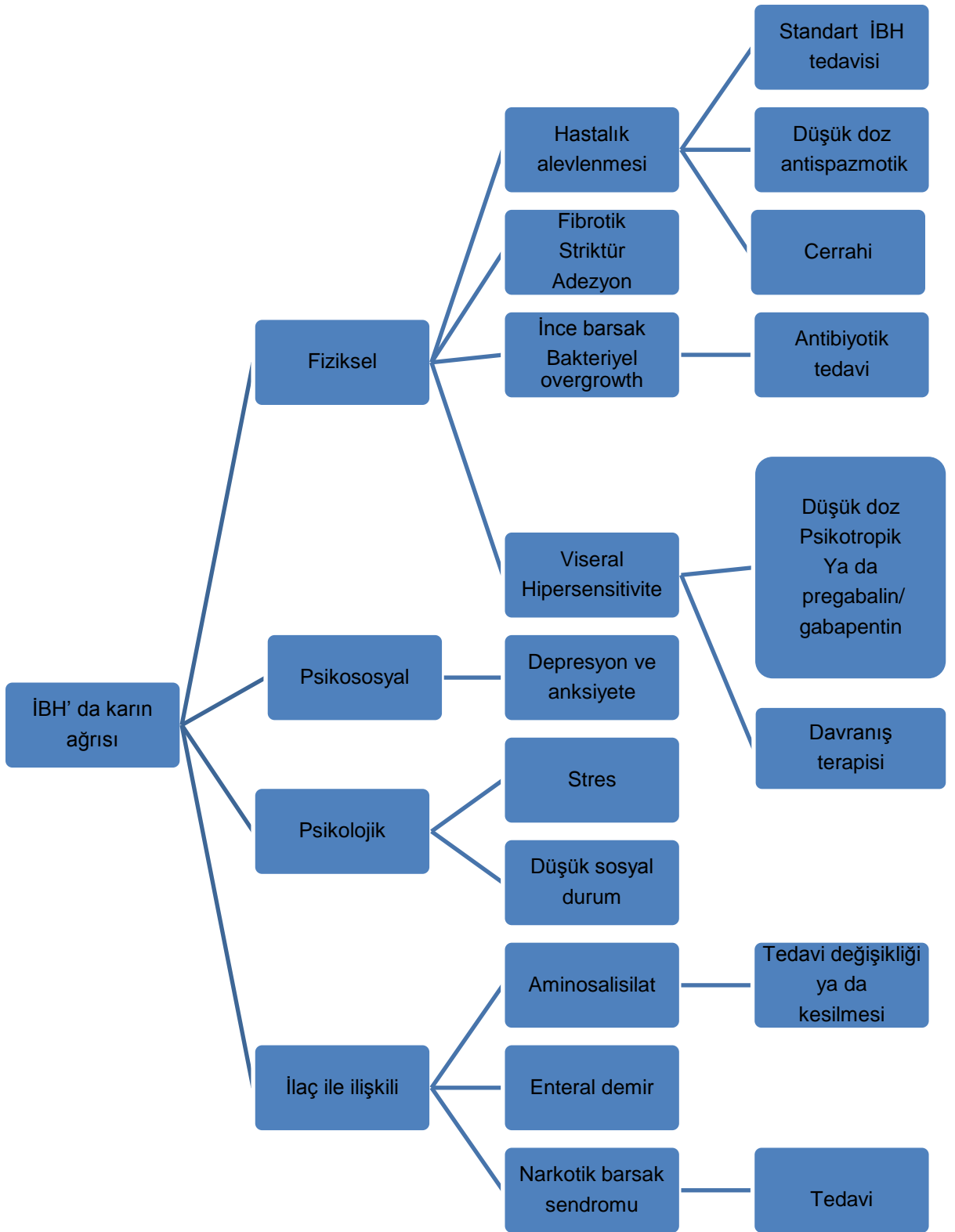
Finally, frequency of IBS is 21-29% in IBD patients and this is not related to presence of endoscopic and histopathologic remission and fecal calprotectin level. This makes it less likely that IBS is developed due to continued subclinic inflammation in IBD patients in remission.

**Key words:** Ulcerative colitis, crohn disease, irritable bowel syndrome, fecal calprotectin

## GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastaları (İBH), gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabilen, remisyon ve alevlenmelerle gidebilen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Ülseratif kolit (ÜK), Crohn hastalığı (CH) ve indetermine kolit bu grupta yer alır. İnflamatuvar barsak hastalıkları etyopatogenezinde genetik, çevresel ve konakçı immün cevabı gibi faktörler sorumludur. İBH klinik, endoskopik ve histolojik özelliklerin birleşimi ile teşhis edilirler, ancak hiçbir bulgu kesin tanısal değildir. İBH'nin tanısında, halen %10-15 vakada tam bir sınıflama mümkün değildir. Bu durum İndetermine kolit olarak adlandırılır ve iki hastalığın ayırt edilemediği durumlarda kullanılan bir terimdir. İBH'da tedavide ki amaçlar; klinik remisyonun sağlanması, klinik remisyonun sürdürülmesi, yaşam kalitesinin düzeltilmesi, komplikasyonların önlenmesi ve hastaneye yatma/cerrahi gereksinim ile toplam maliyetin azaltılmasıdır. İBH'da tedavi; medikal ya da cerrahi olarak hastalığın tipi, lokalizasyonu, hastalık aktivitesi, hastalığın davranış şekli, sistemik tutulumu dikkate alınarak belirlenir.

Remisyona giren İBH hastalarında İBH kliniği ve labarotuar bulguları düzelirken kronik karın ağrısı, dışkılama sıklığında ve kıvamında değişiklik sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda klinik ve/veya endoskopik remisyon sağlanan İBH hastalarının %20-50'sinde karın ağrısı ortaya çıktığı gözlenmiştir.<sup>(1-4)</sup> İBH hastalarında karın ağrısı etyopatogenezinde inflamasyon, obstrüksiyon, psikolojik, psikososyal, nörobiyolojik ve genetik faktörler rol oynamaktadır (Şekil1)<sup>5</sup>. İBH hastalarında karın ağrısının sebepleri arasında fonksiyonel bir barsak hastalığı olan irritabl barsak sendromu (İBS) da karşımıza çıkabilmektedir. İBS kronik bir hastalık olup etyogenezinde biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörler yer almaktadır, tanı için Roma 3 kriterleri kullanılmaktadır.<sup>6</sup>



**Şekil 1.** İnflamatuvar barsak hastalıklarında karın ağrısı nedenleri



İBS'de anterior singulate kortekste değişiklikler<sup>7</sup> ile hipotalamus-hipofizer-adrenal aks arasında disfonksiyon ve abartılı stimölasyon gösterilmiştir<sup>8</sup>. Yine İBH ve İBS'de otonomik disregölasyon tanımlanmıştır, bu durum nitrik oksit aracılı sinir hasarı ile ortaya çıkmaktadır.<sup>(9-10)</sup> İBS klinik olarak kronik ya da tekrarlayıcı karın ağrısı veya rahatsızlık hissi, defekasyon alışkanlığında ve sıklığında değişiklik ve defekasyon ile karın ağrısında gerileme, şişkinlik olarak karşımıza çıkmaktadır. İBS sağlıklı popölasyonda %12 oranında saptanır ve hastalar en çok 30-50 yaş arasında kliniğe başvurur. İBS tanısı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar ile konulduktan sonra diyet, hayat tarzı değişiklikleri, medikal tedavi ya da psikoterapi önerilir. İBH hastalarında sağlıklı popölasyona göre İBS 2-3 kat daha sık ortaya çıkmaktadır<sup>11</sup>. Bununla birlikte bazı çalışmalarda İBH tanısından önce ortaya çıkan prodromal semptomların İBS olarak tanı aldığı gösterilmiştir.<sup>(12,13)</sup> Bazı çalışmalarda da İBS'de düşük dereceli inflamasyon olduğu gösterilmiştir.<sup>(14-17)</sup> Bu amaçla klinik remisyondaki İBH hastalarında yapılan çalışmalar da Crohn hastalarında %60 oranında, ülseratif kolit hastalarında %30 oranında İBS semptomları gösterilmiştir.<sup>18</sup>

Remisyonda olan İBH hastalarında takip için, hastalık aktivite indeksleri, akut faz reaktanları, kalprotektin ve endoskopik görüntölleme kullanılabilir.<sup>19</sup> Hastalık aktivite indeksleri ile karın ağrısı arasında zayıf bir ilişki vardır.<sup>20</sup> Remisyonda olan İBH hastaları için akut faz reaktanları (c-reaktif protein-CRP) spesifitesi ve sensitivitesi düşüktür.<sup>21</sup> Kolonoskopi ise tam mukozal iyileşmeyi gösterebilmek için en ideal yöntemdir ancak invaziv, pahalı, zaman alıcı ve hastalar tarafından kabul görmemesi dezavantajları arasındadır.

Kalprotektin kalsiyum ve çinko bağlayıcı 36 kDa ağırlığında bir nötrofilik protein olup 1 hafif zincir ve 2 ağır polipeptid zincir içermektedir. Nötrofil, makrofaj ve monosit sitoplazmasında %60 oranında bulunmaktadır. Barsak inflamasyonunda major rol oynamaktadır.<sup>(22-23)</sup> Kalprotektin inflamatuvar barsak hastalıkları ile non-inflamatuvar barsak hastalıkları ayırıcı tanısında ideal bir faktördür.<sup>(24-25)</sup> Yeni yapılan bir çalışmada İBH'yi İBS'den ayırt etme de fekal kalprotektin sensitivitesi %95, spesifitesi %91 olarak saptanmıştır<sup>26</sup>. İBH hastalarında hastalık aktivitesini gösteren klinik, endoskopik ve histolojik parametreler ile kalprotektin korelasyon gösterir.<sup>27</sup> Fekal kalprotektin ve laktoferrin mukozal iyileşmenin bir göstergesi olabilir.<sup>28</sup> Klinik remisyonda olan hastalarda artmış fekal kalprotektin düzeyleri histopatolojik düzeyde inflamasyon

göstergesidir. İBH hastalarında artmış fekal kalprotektin düzeyi hastalığın nüksü ile ilişkili olabilir.<sup>29</sup> Bununla birlikte kalprotektin inflamasyona spesifik olmakla birlikte hastalığa spesifik değildir, kolorektal maligniteler, viral ya da bakteriyel gastroenteritler, divertikülit, çölyak hastalığı, peptik ülser hastalığı, non-steroid enteropatisi ve pelvik radyasyon sonrası da kalprotektin düzeyleri yüksek saptanabilir.<sup>30</sup> Ayrıca psikolojik faktörler, yaş, obezite ,fiziksel aktivite, lifli beslenme kalprotektin düzeylerini etkileyebilir. Fekal kalprotektin kolonik bakteriyel degradasyona dirençli olup 1 hafta süreyle oda ısısında beklemiş en az 5 gram gaytadan ELİSA yöntemi ile çalışılabilir.<sup>31</sup> Roon ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde İBH tanısında fekal kalprotektin düzeyinin CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, anti-saccharomyces cerevisiae antikoru, perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikora göre daha üstün olduğu gösterilmiştir.<sup>26</sup>

İBS hastalarında ise fekal kalprotektin düzeyleri normal bulunmuştur,<sup>32</sup> İBH hastalarında İBS semptomları olanlarda fekal kalprotektin düzeyleri İBS semptomları olmayan hastalara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.<sup>(32-33)</sup> Bu da remisyonun gerçek bir remisyon olup olmadığı konusunda kuşku yaratmak yanında gerçek derin remisyonda yine de İBS benzeri semptomların görülebileceğini göstermiştir.İBH hastaları klinik remisyonda olsa bile endoskopik ve histopatolojik olarak remisyonda olmayabilir ve remisyonda olan hastalarda saptanan bu semptomlar tesadüfi ortaya çıkan İBS ya da klinik olarak saptanamayan düşük dereceli bir inflamasyon göstergesi olabilir, işte bu aydınlatılması gereken bir ikilemdir.

Biz bu çalışmada klinik remisyonda olan inflamatuvar barsak hastalığında İBS sıklığını incelemeyi ve klinik remisyon ile endoskopik ve histopatolojik remisyon ilişkisi ve bunların yine İBS ilişkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Özel olarak fekal kalprotektin düzeyinin inflamasyon ve İBS semptomları ile ilişkisini değerlendirmek istedik.

## GENEL BİLGİLER

### **İnflamatuvar Barsak Hastalıkları**

#### **Tanım**

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabilen, remisyon ve alevlenmelerle gidebilen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Ülseratif kolit (ÜK), Crohn hastalığı (CH) ve indetermine kolit bu grupta yer alır. İnflamatuvar barsak hastalıkları etyopatogenezinde genetik, çevresel ve konakçı immün cevabı gibi faktörler sorumludur. İBH klinik, endoskopik ve histolojik özelliklerin birleşimi ile teşhis edilirler, ancak hiçbir bulgu kesin tanısal değildir. İBH'nin tanısında, halen %10-15 vakada tam bir sınıflama mümkün değildir. Bu durum İndetermine kolit olarak adlandırılır ve iki hastalığın ayırt edilemediği durumlarda kullanılan bir terimdir. Bu gruptaki hastalıkların başlıca ortak özellikleri; alevlenme ve remisyon dönemleri ile devam eden klinik seyir, genetik yatkınlık, ekstraintestinal belirtiler ve uzun hastalık döneminde görülebilen kanser riskidir. Ülseratif kolitte sadece kolon tutulumu olmakla birlikte inflamasyon genellikle mukoza ve submukozaya sınırlıdır ancak Crohn hastalığında gastrointestinal kanalın herhangi bir bölümü tutulabilir ve inflamasyon, mukozadan serozaya kadar tüm duvar boyunca yayılır.

#### **Epidemiyoloji**

İBH'nin iki formu olan ülseratif kolit ve Crohn hastalığı dünyada insidans ve prevalansı giderek artan sağlık sorunlarıdır<sup>34</sup>. Özellikle gelişmiş ülkelerin hastalığı olan İBH, endüstrileşmenin yaygınlaşması ve batı tarzı yaşam alışkanlıklarının benimsenmesinin de etkisi ile daha önceden hastalığın nadir görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde de sorun olmaya başlamıştır.<sup>34</sup> CH ve ÜK insidansı Sri Lanka'da 0.09/100.000 ve 0.69/100.000 gibi düşük değerlerde iken, Avustralya'da 17.4/100.000 ve 11.2/100.000 gibi yüksek değerlere ulaşabilmektedir.<sup>(35-36)</sup> Kuzey Amerika 'da ÜK insidansı 2.2-14.3/100.000, prevalansı 37-246/100.000 arasında, CH insidansı 3.1-14.6/100.000, prevalansı 26-199/100.00 arasında bildirilmektedir. Türkiye Trakya bölgesinde yapılan bir

çalışmada ülseratif kolit insidansı 0.59-0.89/100.000 ve prevalansı 4.9/100.000 olarak bulunmuştur.<sup>37</sup> Yine Türkiye’de İBH Derneği Veri Tabanına göre, CH prevalansı 0.047/100.000, ÜK prevalansı 0.079/100.000 olarak bulunmuştur.<sup>38</sup>

### **Demografik Özellikler**

**Cinsiyet:** ÜK erkeklerde, CH ise kadınlarda biraz daha sık görülmektedir.<sup>39</sup> Ülkemizde İBH’nın erkeklerde biraz daha fazla görüldüğü, erkek/kadın oranının ÜK için 1.2/1.0; CH için 1.6/1.0 olduğu bildirilmiştir.<sup>40</sup> Diğer bir çalışmada da hem ÜK hem CH için erkek/kadın oranı 1.3/1.0 olarak rapor edilmiştir.<sup>41</sup>

**Yaş:** İBH tanısı sıklıkla geç adölesan veya erken erişkinlik döneminde konmakla beraber hastalık her yaşta başlayabilmektedir. İBH ilk olarak 15-30 yaşları arasında pik yapar, hem CH hem ÜK için 50-70 yaşlarında küçük ikinci bir pik daha görülür.<sup>42</sup> Çalışmalar İBH vakalarının %10-15’inin 60 yaş üzerinde tanı aldığını göstermektedir.<sup>43</sup> Ülkemizde yapılan 20 merkezli bir çalışmada İBH’da 20-30 ve 50-70 yaşlarda iki pik gösteren bir yaş dağılımı saptanmıştır.<sup>41</sup>

**İrk ve Etnik Köken:** Bazı ırklar ve etnik kökenler İBH’ya daha yatkın görünmektedir. Beyaz ırkta (Kafkas) ve Askenazik Yahudilerinde İBH daha sık oranlarda görülmektedir.<sup>42</sup> Güney –Doğu Asya’da Hintliler, Çinli ve Malezyalılara göre daha yüksek İBH oranlarına sahiptir.<sup>44</sup>

**Coğrafik Bölge:** İBH insidansı coğrafik bölgelere göre farklılık göstermektedir. Avrupa’da İskandinav ülkelerinden yüksek oranlar bildirilirken Akdeniz bölgesinde düşük oranlar rapor edilmektedir.

**Sosyoekonomik Durum:** İBH’nın yüksek sosyoekonomik durum ile pozitif ilişkisi olduğu bildirilmektedir. Bu durum ‘hijyen hipotezi’ile açıklanmaktadır; çocukluk döneminde bulaşıcı enfeksiyon hastalıklarının az görüldüğü toplumlarda erişkin dönemlerde kronik immün hastalıklarda artış görülmesi olarak açıklanmaktadır.<sup>45</sup>

### **Etyoloji**

**Çevresel Faktörler:** İBH ile ilişkili birçok çevresel risk faktörü araştırılmıştır. Bunlar arasında diyet, sigara, ilaçlar, barsak florası, intestinal permeabilite, apendektomi, stres, hava kirliliği, güneş ışığı ile az temas yer alır.<sup>(46-48)</sup>

**Sigara:** Sigara ile İBH ilişkisi karmaşıktır. CH sigara kullanımı ile ilişkili iken, ÜK daha çok sigara içmeyen veya önceden içmiş olanlarda görülür. Sigara kullanımının ÜK seyrinde yararlı etkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>(38,49,50)</sup> Birçok vaka-kontrol çalışmada sigara içiminin ülseratif kolite karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>41</sup> İkizlerde yapılan bir çalışmada sigara içiminin Crohn hastalığı ile yakın bir ilişki gösterdiği ortaya konulmuştur.<sup>51</sup> Sigara kolonun mukus salgısını bozar, barsak motilitesini etkiler, rektum kan akımını azaltır, helper/supresör T hücre oranını değiştirir ve sitokin yapımını bozar. CH'de ise olumsuz vasküler etki yapmaktadır. Nikotinin vasküler prostasiklin yapımını baskılayarak Crohn hastalığında en erken görülen lezyon olan mikrotrombüs oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir.<sup>(52-54)</sup> Hastalığın çeşitli ülkelerdeki insidansının zaman zaman farklılık göstermesi, bazı ülkelerde belirli dönemlerde kadın/erkek baskınlığının değişmesi sigara içimi ile ya da sigara kampanyaları sonucu sigaranın bırakılması ile yakından ilişkili olmaktadır. Örneğin İsveç'te erkeklerin sigarayı bırakması ile birlikte ÜK insidansı bu grupta artmıştır. Danimarka'da ise kadın sigara içicilerin artması ile birlikte CH insidansı artmıştır.<sup>55</sup>

**Diyet:** Diyetle İBH ilişkisi farklı coğrafik bölgelerdeki İBH insidans farklarını ve göç edenlerdeki insidans artışını izah edebilir. Ancak diyet ile İBH arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar genellikle kesin bir sonuca ulaşamamıştır. Artmış şeker alımının İBH, özellikle Crohn hastalığı ile ilişkisi 3 dekat önce tanımlanmış ve çeşitli araştırmalarda doğrulanmıştır.<sup>38</sup> Diyetle fazla yağ asidi alımının ve hazır gıda tüketiminin İBH riskini arttırdığını öne süren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>41</sup> Yüksek lif içeren gıdaların, sebze ve meyvelerin İBH için koruyucu olabileceği, ancak çalışmalarda farklı sonuçlar alındığı bildirilmektedir.<sup>38</sup>

**Stres:** İBH hastalarında negatif psikolojik aktivitelerin hastalık aktivitesi ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. İBH olanların yaşam boyu duygu-durum bozuklukları ve panik tanısı alma ihtimalinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>48</sup>

**Diğer Faktörler:** Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) hastalığın alevlenmesine yol açabilir. NSAİİ'lerin, prostanooidlerin azalması, lökosit adheransı ve migrasyonunun arttırılması ile intestinal bariyeri değiştirerek etkili oldukları düşünülmektedir.<sup>56</sup> Oral kontraseptif (OKS) kullanımının kadınlarda İBH riskinin arttığı öne sürülmüş, ancak özellikle sigara içimine göre düzeltme

yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Özellikle çocuk ve genç erişkin popülasyonda appendektominin ülseratif kolit için koruyucu olduğu, ancak Crohn hastalığının ortaya çıkışı için uygun ortam yarattığı gösterilmiştir.<sup>(38,46)</sup> Bununla birlikte yapılan çalışmalarda 20 yaş öncesinde iltihabi nedenlerden dolayı appendektomi geçirenlerde ÜK gelişim riskinin azaldığı, iltihabi olmayan nedenlerden dolayı appendektomi geçirenlerde ise riskin azalmadığı saptanmıştır.<sup>(57-59)</sup> Ayrıca 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 seyri öngürdüğü bildirilmiştir<sup>60</sup>. İngiltere’de 13444 kişi üzerinde yapılan ve İBH’nin erken risk faktörlerinin incelendiği ilk prospektif ve longitudinal çalışmada, gebelik döneminde annenin geçirdiği ya da erken dönemlerde başta kızamık ve farenjit olmak üzere karşılaşılan enfeksiyonlar ve tonsillektomi ile İBH arasında etyolojik bir ilişkiyi düşündürecek kanıtlar elde edilememiş, keza appendektominin, ÜK gelişme riskini azalttığı yönündeki görüşleri destekleyecek bulgular da gözlenmemiştir.<sup>61</sup> Ayrıca kötü hijyenik şartların CH için koruyucu olmadığı, anne sütü ile beslenmenin ise ÜK riskini artırırken, CH için koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir<sup>61</sup>. Kronik enfeksiyon hastalığına benzerliği nedeniyle enfeksiyöz ajanların İBH’nin etiyolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Bakteriler doğrudan doğruya etkili olabilecekleri gibi salgıladıkları toksik faktörler, enzimler ya da sitokinler aracılığıyla etki edebilirler. Bazı çalışmalarda ÜK ve basilli dizanteri arasında ilişki kurulmuş ve %7 vakada dışkıda Shigella üretilmiştir. Benzer şekilde E. Coli suşları, Campylobacter, Yersinia ve Salmonella da saptanmıştır. Mycobacteriumlar özellikle CH’da ilgi çeken ajanlar olmuşlardır.<sup>(62-64)</sup> Anaerob bakteriler, Entamoeba Histolytica gibi parazitler ve başta kızamık virüsü olmak üzere bazı virüslerin etiyolojide rol oynayabileceği düşünülmektedir.<sup>(65-66)</sup> Barsakta hasar yapan ancak kültürde üretilmeyen mikroorganizmaların varlığından da şüphelenilmektedir.

### **Genetik Faktörler:**

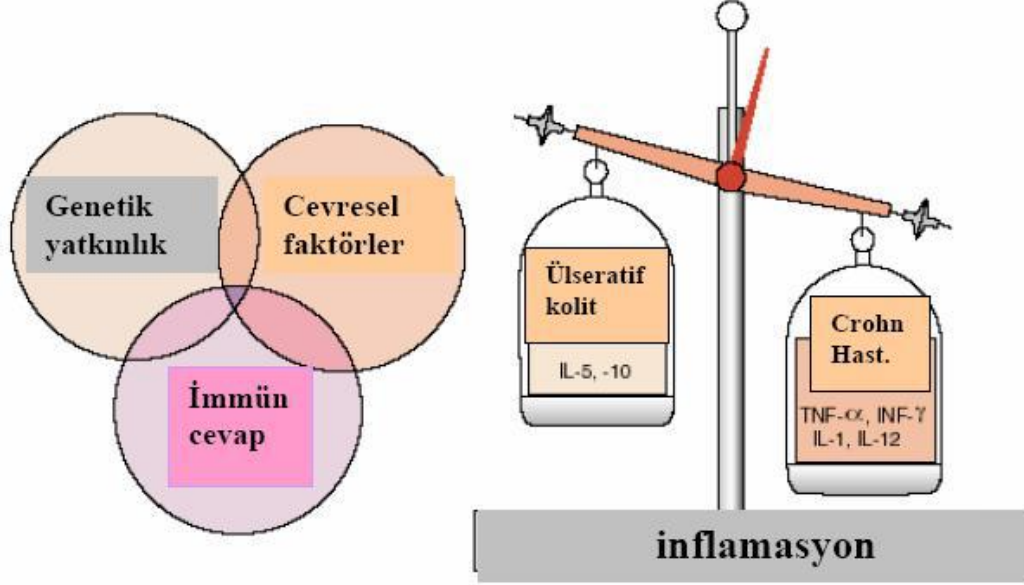
Bazı klinik çalışmalar genetik faktörlerin İBH gelişme riskini arttırdığını göstermektedir. İBH için en önemli risk faktörü pozitif aile hikayesidir. İBH’li hastaların %15’inin birinci derece akrabaları da etkilenmiştir ve birinci derece

akrabalarında İBH gelişme riski 4-20 kat daha fazladır. Aşkenazi Yahudilerinin kendileriyle aynı bölgede yaşayan ve Yahudi olmayan popülasyona göre 2-4 kat daha fazla inflamatuvar barsak hastalıklarına yakalanma riskine sahip olmaları genetik zeminin önemini desteklemektedir.<sup>67</sup> Genetik faktörlerin etkisi Crohn hastalığında Ülseratif kolite göre daha fazladır.<sup>68</sup> Crohn hastalarının birinci derece akrabalarında hastalığın ortaya çıkma riskinin genel popülasyona göre 14-15 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>67</sup> Yine yapılan bir çalışmada monozigot ikizlerde konkordans oranının %44-58 oranında iken dizigotik ikizlerde %0-3 oranında bulunması CH'da genetik faktörlerin önemini göstermektedir.<sup>(69-70)</sup> CH ile ilgili 16. kromozomun perisentromik bölgesinde IBD1 lokusunda İBH'den sorumlu bir gen tanımlanmıştır. Bu genin, makrofajlarda NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2) ya da CARD15 (caspase-recruitment domain 15) olarak adlandırılan bir sitoplazmik proteini kodladığı bulunmuştur. Bu protein makrofajların üzerinde eksprese olmaktadır ve bakteriyel lipopolisakkaridler için sitozolik bir taşıyıcı reseptör gibi davranır. Hücre içi endotoksinlere bağlanarak nükleer faktör kappa-B'nin aktivasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca makrofajların apoptozisini arttırmaktadır ve inflamatuvar sitokinlerin üretilmesine yol açmaktadır.<sup>(71,72)</sup> NOD2/CARD15 (caspase recruitment domain 15) olan hastalar daha genç hastalar olup ileal tutulum ve striktür oluşumu açısından daha yüksek riske sahiptir.<sup>(73,74)</sup> NODS ve ATG16L1 etkileşimi ile bakteri invazyonu sırasında otofaji sağlanmaktadır, bu fonksiyonda aksama epitel defans bozukluğu ile CH'nin nedenleri arasında yer alır.<sup>75</sup> IL-23R geni 2006 yılında Duerr ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır.<sup>76</sup> IL-23 reseptörü T hücreleri üzerinde eksprese edilir, Th17 cevabının sürdürülmesi ile mukozal inflamasyonda rol oynamaktadır.<sup>77</sup> ÜK gelişimi için çoklu genlerin sorumlu olduğu gösterilmiştir.<sup>78</sup> Ülseratif kolitli ailelerde yapılan geniş çalışmalarda 12.kromozom üzerinde IBD2 lokusu tespit edilmiştir.<sup>79</sup> Yine insan çoklu ilaç direnç geni 1'deki (MDR1) C3435T polimorfizmi ile ülseratif kolit gelişimi arasında bağlantı olduğu tespit edilmiştir.<sup>80</sup>

### **İmmün Faktörler:**

İBH gelişiminde barsak immün sisteminin önemli rolleri vardır. Barsak mukozası ve lümeninde fizyolojik olarak antijen ve bakterilere karşı olan sürekli

düşük dereceli bir inflamasyon mevcuttur, bu inflamasyon normal şartlarda kontrol altındadır. Ancak İBH 'da inflamasyon kontrolsüz ve kronik bir hal alır, immün yanıtta humoral ve hücrel immünite rol oynamaktadır. (Şekil 2)



**Şekil 2.** İBH etiolojisinde genetik, çevresel ve konakçı immün cevap faktörleri<sup>81</sup>

### Patogenez

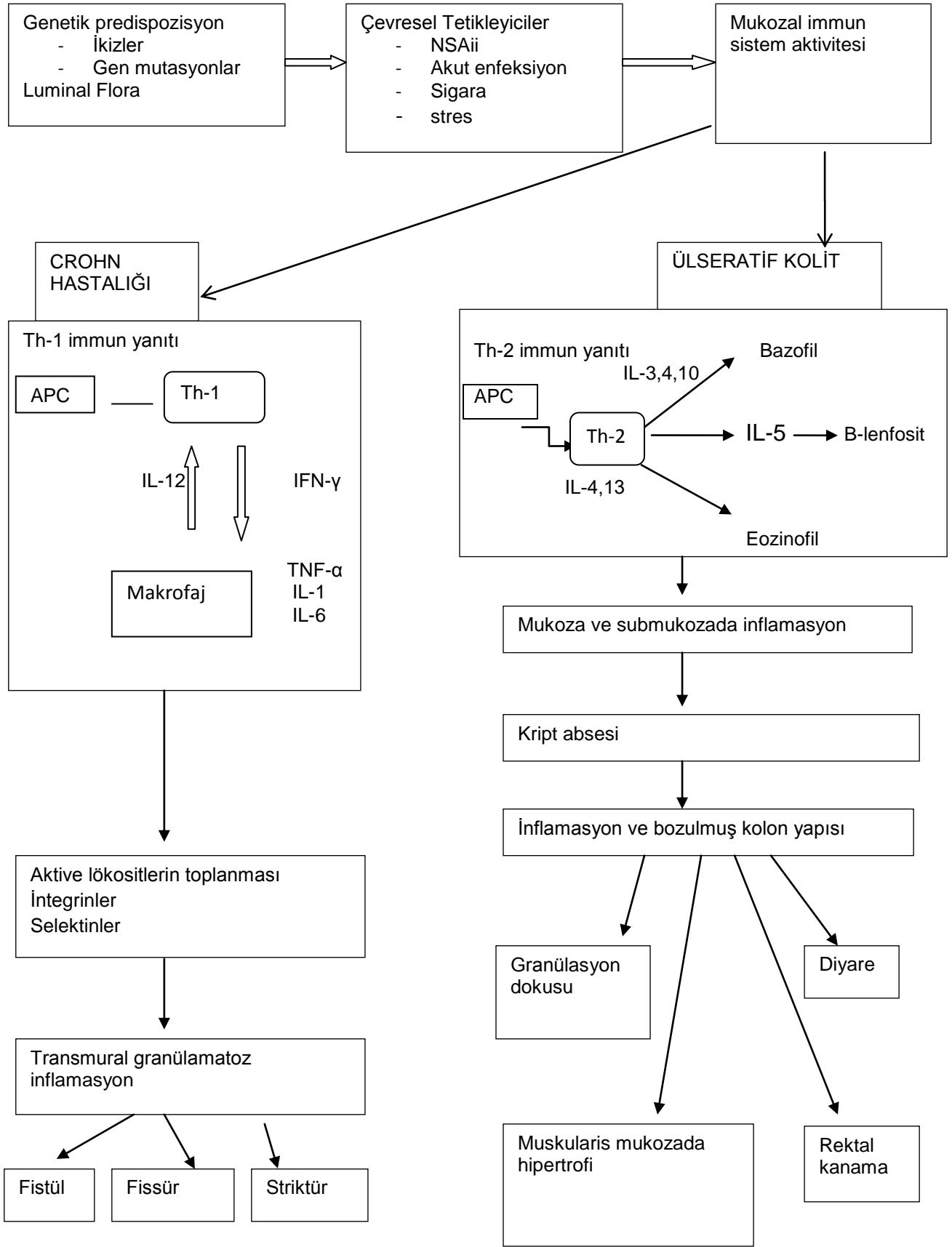
İBH'nın genetik, çevresel ve immünolojik nedenlerin ortaya çıkardığı, mukozal inflamasyonla sonlanan multifaktöriyel ve heterojen bir grup patoloji olduğu kabul edilmektedir.<sup>82</sup> Genetik, çevresel ve diğer faktörler, mukozal immün cevapta devam eden bir aktivasyona yol açarlar (Şekil 3). En sık sorulan iki soru; mukozal immün sistem aktivasyonu intrinsik bir defekte mi bağlı, yoksa mukoza epitel bariyerindeki bozulmaya mı bağlı olduğu sorularıdır. Muhtemelen her ikisinin de bir arada olması gerekmektedir.<sup>83</sup>

Gastrointestinal mukozal bariyerin bütünlüğünün bozulmasından sonra, luminal antijenler mukozal immün sistemi aktive eder. Böylece doku hasarı ve İBH'nın klinik bulguları ortaya çıkar.

ÜK de inflamasyonlu kolonun incelemesinde plazma hücrelerinde belirgin artış gözlenir. Ülseratif kolitte IgG1 (immünoglobulin G1) ve IgG3 düzeyleri artmış olup, Crohn hastalığında IgG2 baskın olarak artan subtiptir.<sup>(84-85)</sup> Bu farklılık her iki inflamatuvar barsak hastalığının gelişiminde farklı immünoregülatuar cevapların etkili olduğunu göstermektedir. Bakteriye



antijenler ve kolonik epitelyal epitopla arasındaki çapraz reaksiyon neticesinde immün cevabın tetiklendiği düşünülmektedir. Ülseratif kolit gelişiminde otoimmüitenin rolü diabetes mellitus, tiroid hastalıkları ve pernisiyöz anemi ile artmış ilişkiye dayanmaktadır<sup>86</sup>. Ülseratif kolit hastalarının barsak duvarında tespit edilen en önemli otoantijen 40-kDa ağırlığında antijenik yapı olup sitoskelatal proteinlerin tropomyozin ailesinin bir komponentidir.<sup>87</sup> ÜK hastalarda spesifik olarak bu otoantijene karşı IgG tabiatında antikor gelişmektedir.<sup>88</sup> ÜK hastalarında diğer önemli bir antikor ise perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikordur<sup>89</sup> (p-ANCA), ÜK hastaların %60-85'nde mevcuttur.<sup>(90-91)</sup> ÜK de hücrel immünite kalıtsal ve adaptif immünite olarak karşımıza çıkar, kalıtsal immün sistem monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerden ve yabancı antijenlere karşı verilen ilk nonspesifik immün cevaptan; adaptif immün cevap T ve B hücreleri ile oluşmaktadır. CH'da mukozada biriken lökositlerin çoğu, Th-1 CD4+ lenfositleridir. CD4+,T hücreleri, özgül immün cevabı düzenlerler. Bu hücreler, yardımcı T1 (Th-1) ve yardımcı T2 (Th-2) ve yardımcı T17 (Th-17) olarak üç gruba ayrılırlar. Th-1 hücreleri, hücrel bağışıklığı düzenler, IL-2 ve İnterferon Gama (IFN- $\gamma$ ) salgırlar. Th2 hücreleri ise, humoral cevabı düzenlerler ve IL4, IL5, IL6, IL10, IL13 ve transforming growth faktör beta (TGF- $\beta$ ) salgırlar,<sup>83</sup> Sitokin üretimi Th-1 ve Th-2 yolları arasında etkileşim sonucu dengelenmektedir.<sup>92</sup>



**Şekil 3.** İnflamatuvar Barsak Hastalıkları'nın patogenezi

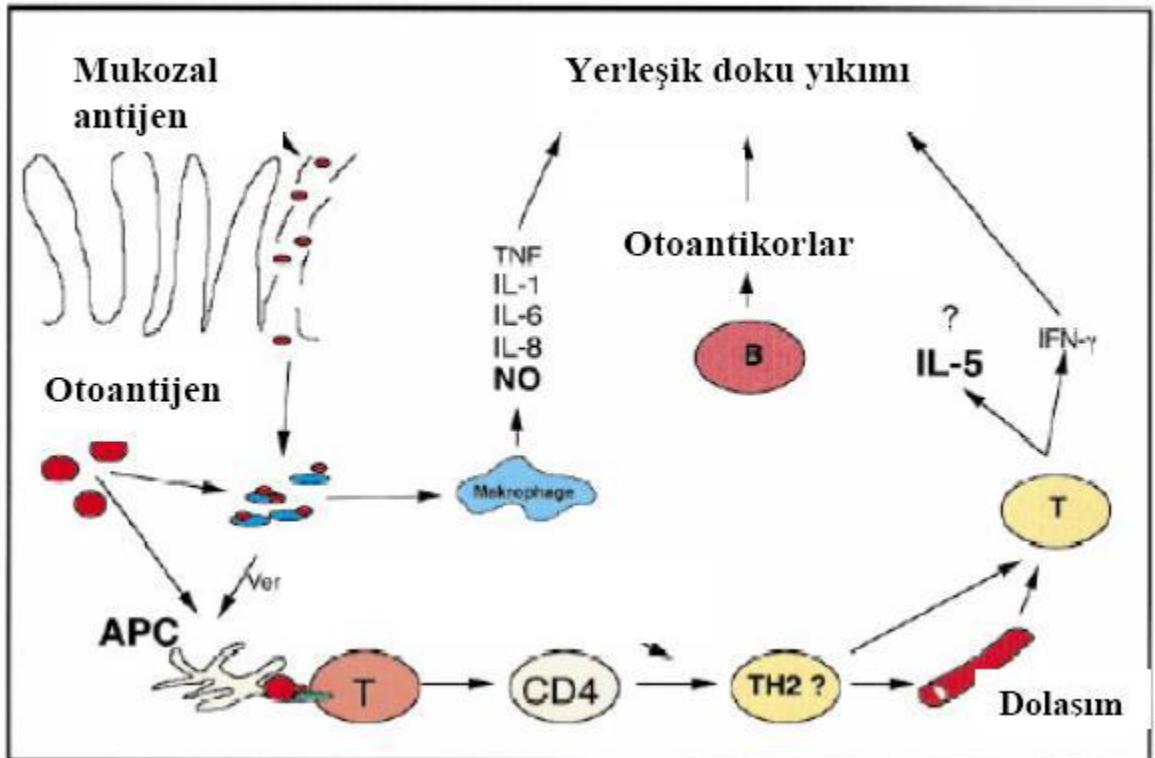
ÜK'de Th-2 CD4+ lenfositler hakimdir. Ayrıca, Th1 ve Th2 hücreleri, anahtar sitokinler aracılığı ile birbirlerini de kontrol ederler. Th1'in salgıladığı IFN- $\gamma$ , Th2 gelişimini baskılar, Th2'nin salgıladığı IL-4, IL-10 ve IL-13, Th-1'e cevabı baskılar.<sup>83</sup> Th-1 hücreleri ve barsaktaki folliküler T hücrelerinden salgılanan IL-21 in inflamatuvar barsak hastalığı gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>93</sup> Th-17 inflamasyonda önemi yeni ortaya konmuş T hücre topluluğu olup başlıca IL-6 ve IL-17 sitokinlerini üretir.<sup>94</sup> Th-17 güçlü bir proinflamatuvar sitokin olup IL-1, IL-6, TNF alfa ve kemokinleri salgılamaktadır.<sup>95</sup> Th-17 hücre gelişimi Th-1 ve Th-2 hücreleri tarafından inhibe edilmekte olup IL-6, TGF- $\beta$ , IL-21 ve IL-23R tarafından uyarılmaktadır.<sup>96</sup> Çeşitli kolit modellerinde IL-23 ve reseptör ilişkisinin inflamasyon gelişiminde anahtar rolü oynadığı gösterilmiştir.<sup>(97-98)</sup> İBH'de inflamatuvar yanıt, bilinmeyen bir patojene karşı geliştirilmiş normal bir yanıt olabileceği gibi, bilinen bir ajana karşı gelişen sıra dışı bir yanıt da olabilir. Barsak epiteli, bir taraftan antijen sunan hücre olarak antijeni MHC aracılığıyla T hücrelerine sunarken, diğer yandan antijenler aracılığıyla uyarılan sitokin, kemokin ve diğer proinflamatuvar maddelerin oluşturduğu inflamasyonu yayarak iltihabi olayları başlatır. İBH'de barsak epitel hücresi antijen sunan hücre olarak görev yaptığında, normal kişilerin tersine T hücre toleransı yerine T hücre aktivasyonu meydana gelir. Aktive olmuş fagositik hücreler, kompleman hücreleri ve lenfositler hücre nekrozuna yol açar, matriks proteini hasar görür ve ödem meydana gelir. INF-gamma, villöz atrofi ve kript hiperplazisi yapar. LTB<sub>4</sub>, trombosit aktive edici faktör ve bakteriyel ürünlerin uyarısı ile makrofaj ve nötrofil kaynaklı reaktif oksijen metabolitleri, protein, karbonhidrat, hiyalüronik asit ve müsini degrade eder ve lipid peroksidasyonu yapar.

Reaktif oksijen metabolitlerinin damar duvarına direkt toksik etkisi vardır. Nitrik oksid de doku hasarı yapar. Nitrik oksid (NO) makrofaj ve nötrofillerde yapılıır. Prostaglandinler, prostasiklinler, IL-1, TNF-alfa, INF-gamma ve bakteri lipopolisakkaritleri NO'yu indükler, NO ise mitokondri fonksiyonlarını durdurur ve DNA sentezini inhibe eder. Bu arada sitokinler ve değiştirici büyüme faktörleri, mezenkim hücre proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırır. Böylece fibrozis olur.<sup>(99-100)</sup>

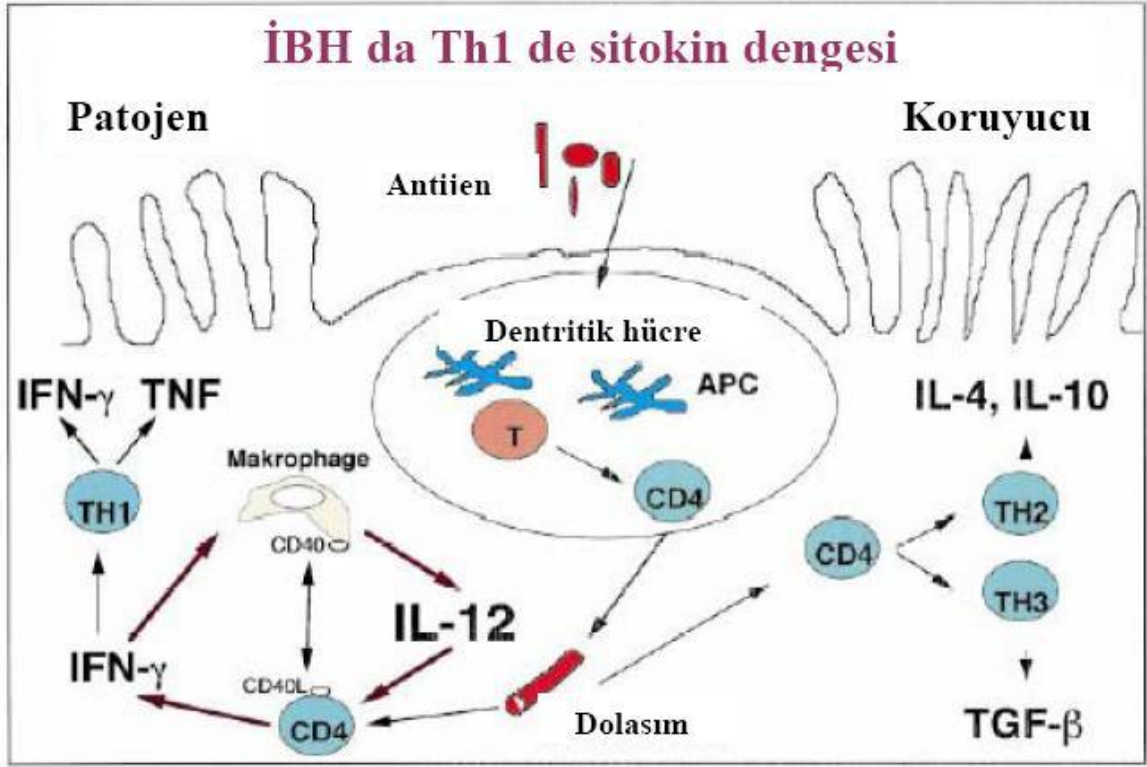
İBH'de enterik inflamasyon ve toksinlerin etkisi ile nonspesifik intestinal inflamasyon oluşur. Mukozal permeabilite artışı ile toksik bakteriyel ürünler

emilir, bunun sonucunda da lokal doku hasarı başlamış olur. Genellikle bu durumda gelişen hasar genetik yatkınlığı olmayan kişilerde inflamatuvar yanıtla önlenir ve mukozal hasar düzelir. Ancak genetik yatkınlığı olanlarda süpresyon yeterli olmaz ve inflamatuvar yanıt artar, immün sistem aktive olur. Böylece mukozadaki olay süreklilik kazanır, kronik inflamasyon, doku hasarı ve fibrozis gelişir.<sup>101</sup>

İBH'deki defektlerin en önemlilerinden biri de barsak epitelinin geçirgenliliğinin artması ve normalde bu bariyeri geçemeyen antijenlerin ve proinflamatuvar hücrelerin barsak epitelini geçebilir hale gelmesidir. Ayrıca müsin yapısında oluşan değişiklikler de bu olaya katkıda bulunur. İBH'nin, bakteri sayısının en yüksek konsantrasyonda olduğu terminal ileum ve kolonu tutması nedeniyle, barsak lümenindeki bakterilerin hastalığın oluşumunda önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Aktif hastalık sırasında nötrofil ve monosit sayısı kanda ve inflamasyonlu dokuda artar. Fagositik PMNL hücrelerinden potent proinflamatuvar mediyatörler salgılanır<sup>102</sup> (Şekil 4, Şekil 5).



**Şekil 4.** İBH'de inflamatuvar mediyatörler ve immün hücreler



**Şekil 5.** İBH'de sitokinlerin etkisi

İBH sonuç olarak, genetik, immünolojik ve enfeksiyöz faktörlerin tetiklediği kronik inflamatuvar hastalıktır.

### Histopatoloji

İBH'nda histopatolojik bulgular hastalığın tanısı ve tedavinin düzenlenmesinde yol göstericidir<sup>103</sup>. Ayrıca histopatolojik inceleme İBH tanılı hastalarda tedaviye cevabın değerlendirilmesi ile displazi ve malignite gibi komplikasyonların saptanmasında önem taşımaktadır.<sup>(104-105)</sup> İnflamatuvar barsak hastalıklarının ayırıcı tanısında farklılıklar değerlendirilmelidir. ÜK ve CH'nin ayırıcı tanısının mümkün olmadığı olgularda indetermine kolit denir. Bu olguların patolojik ve radyolojik bulgularının değerlendirilmesi ayırıcı tanıyı mümkün kılabilir.<sup>(106-107)</sup>

**Ülseratif Kolit:** Ülseratif kolitte patolojik bulgular hastalığın şiddeti, yaygınlığı, klinik evresi ve süresine göre değişkenlik gösterir. İnflamasyon barsak duvarında devamlılık gösterir ve mukozaya sınırlıdır. Rektum hastalıkta daima tutulur ve proksimal segmentlere doğru ilerleyebilir. Erken safhalarda mukozal konjesyonda artma vardır. Aktif hastalıkta mukoza granüler, kadifemsi

ve yüzeysel erozyonlarla kolay hasarlanıp silinebilen bir özellik kazanır. Mukozadan kan sızması aktif hastalığa bağlı damarlanma artışının bir göstergesidir. İnflamasyon yüzey epitelinde, kriptlerde ve lamina propriada izlenir, nötrofil hakimiyeti mevcuttur. Kript epiteli nekrozu ve kript abseleri izlenir. Bu durum kronik bir hal aldığında lamina propriada başta plazma hücresi olmak üzere lenfosit ve eozinofil izlenir, kriptlerde hasarlanma, kayıp ve distorsiyon belirgindir. Düşük dereceli aktif hastalıkta inflamasyon daha az şiddetlidir. İnaktif hastalıkta akut inflamasyon yoktur, lamina propriada eozinofil hakimiyeti devam eder, kript düzensizliği, dallanması ve paralel diziliminin bozulması izlenir.

Mukozada lümen sarkan polipler izlenebilir, bunlar psödopolip olarak adlandırılır, epitelden fakir granülasyon dokusu içerir, gerçek adenom değildirler.

Uzun dönemde displatik değişiklikler izlenebilir ve bu durum kolon kanseri riskini arttırmaktadır.

**Crohn Hastalığı:** Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar gastrointestinal kanalın tüm segmentlerini ve ekstraintestinal sistemleri de tutabilen kronik idiyopatik inflamatuvar barsak hastalığıdır. Tutulan segmentte makroskopik olarak ülser, striktür ve fistül ortaya çıkar. Crohn hastalığı segmental ve tam kat tutulum yapar.

**İnce barsak:** Tutulan bölge barsak duvarı kalınlaşmıştır, mukoza ülseredir. Ülserler devamlılık göstermezler, çevrelerinde normal mukoza bulunur, bu görüntü kaldırım taşı görüntüsü olarak adlandırılır. Fissürleşen ülserlerin daha da derinleşmesi ile fistül ve abse gelişebilir.

**Kolon:** Kolon tutulumu izole olabilir de genellikle terminal ileumla birliktedir. Mukozal yüzeyde sağlam mukoza ile çevrili yaygın ülserasyonlar vardır, striktürler, duvar kalınlaşması, serozal yangı, adezyon ve fistüller izlenebilir. Anal tutulum sıktır ve ülser, anorektal fistül ve ödemli skin taglarla karakterizedir.

**Ağız içi, Özofagus ve Mide:** Oral kavitede ülserler diğer gastrointestinal trakt tutulumları ile birliktelik gösterebilir. Özofagusta ülser, striktür ve fistül izlenebilmekle beraber, izole özofagus tutulumu da olabilir. Mide tutulumu genelde distalde izlenir, mide tutulumu izole olabileceği gibi duodenum ve diğer ince barsak segmentleri ile birlikte de tutulmuş olabilir.<sup>108</sup>

Granülom CH'nın tipik bulgusudur, Langhans tipti multinükleer dev hücreleri olan ya da olmayan histiyosit toplulukları izlenir, santral kazeifiye nekroz beklenen bir bulgu değildir. Kript abseleri sıklıkla izlenir, fissür tarzındaki ülserasyonlar CH'nın ayırt edici, ancak her olguda görünmeyen histopatolojik bulgusudur. Fissürler dallanma ve kıvrımlanma gösterdiğinden kesitlerde yüzeyle bağlantılı olmayabilir ve intramural abse olarak izlenebilir. Fissürler CH için spesifik değildir, fulminan ülseratif kolit, lenfoma ve ağır enfeksiyonlarda da izlenir. Aftöz ülserler ve erozyonlar CH'nın karakteristik bulgusudur. Submukozada belirgin yangısal infiltrasyon CH lehine bir bulgudur.<sup>(106,109)</sup>

CH'nda ince veya kalın barsakta karsinom gelişebilir,<sup>110</sup> tümör tutulmuş ya da tutulmamış segmentlerden displazi zemininden kaynaklanabilir.

### **Klinik**

**Ülseratif Kolit:** Rektumun yanı sıra daha proksimaldeki kolon segmentlerini hatta tüm kolonu tutabilen, değişik şiddette, kesintisiz mukozal inflamasyon ile giden, relapslar ve remisyonlar ile seyredabilen kronik bir hastalıktır. Tutulan kolon segmentinin uzunluğu ve şiddeti kliniği belirler<sup>111</sup>. Hastalık en sık 3. ve 4.dekatta ortaya çıkarken 6. Ve 7. dekatta ikinci bir pik yapar. Kolon tutulumu distalden 10-12 cm'e kadar uzanım gösteriyorsa ülseratif proktit, splenik fleksuraya kadar tutulum gösteriyorsa sol taraf kolit, splenik fleksurayı aşmış ise yaygın kolit olarak tanımlanır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ÜK'de tutulum, hastaların yaklaşık üçte birinde proktit, üçte birinde sol kolit, üçte birinde yaygın kolit olarak bildirilmiştir<sup>41</sup>. Kronik ishal ve rektal kanama, hastalığın karakteristik yakınmaları olmakla birlikte ÜK'de klinik bulguların değerlendirilmesi her zaman kolay olmayabilir. Rektal kanama sıklıkla ishal ile birlikte görülmekle birlikte, rektuma sınırlı hastalıkta konstipasyon ile birlikte de görülebilir<sup>112</sup>. İshal, dışkı volümündeki artışın yanında rektal kompliansta bozulma ve rektal irritasyon ile ilişkilidir<sup>113</sup>. Proktitli ya da proktosigmoiditli hastaların %30'unda kabızlık, katı ve zor dışkılama mevcuttur<sup>111</sup>. Ülseratif kolitte inflamasyon yüzeyel ve genellikle mukozaya sınırlı olduğundan ciddi karın ağrısı beklenmez. Yapılan bir çalışmada ülseratif kolitli hastalarda en sık klinik prezantasyon nedeni dışkıda kan (%92) ve diyare (%66) olarak bildirilmiştir<sup>114</sup>. Hafif şiddette hastalığı olan hastaların %90'ından fazlası ilk ataktan sonra remisyona girer. Ancak bazı hastalarda semptomları kontrol

altına almak mümkün değildir. Yaşlı hastalarda remisyon süresi uzun sürmesine rağmen tedaviye yanıtızsızlık yüksek oranlardadır. Orta ve ağır şiddetteki Ülseratif kolitte, etkilenmiş kolon alanının üzerinde hassasiyet olabilir, rektal muayenede hassasiyet ve eldivende kan görülebilir. Ağır şiddette atak geçirenlerin genel durumları iyi değildir, karında distansiyon, timpanizm, barsak seslerinde azalma görülebilir. Sıvı kaybı, elektrolit imbalansı, özellikle hipokalemi ciddi sorun oluşturabilir. Anemi, lökositöz ve eritrosit sedimentasyon hızında artma ağır şiddetteki hastalığın durumunun tespitinde ve ağır alevlenmenin klinik seyrini takip etmede yararlıdır. Ülseratif kolitte hastalık şiddetinin belirlenmesinde standardizasyon sağlanabilmesi için Truelove-Witts kriterleri<sup>115</sup> (Tablo 1), Mayo skorum sistemi(Tablo 3),<sup>116</sup> “SEO”<sup>117</sup> ve “Rachmilewitz Endoskopik İndeksi”<sup>118</sup> (Tablo 2) ve ‘Simple Clinical Colitis Activity Index’den yararlanılmaktadır (Tablo 4). ÜK tanısı alan hastaların 5 yılda %12’sinde, 10 yılda %30’unda yıllar içinde kolon tutulumu daha proksimale uzanabilir.<sup>119</sup> Şiddetli hastalık ile başvuran hastaların %10’nunda kolektomi gerekli olur.<sup>120</sup>

**Tablo 1.** ÜK’de Truelove-Witts Kriterleri

Hafif:
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
Ağır:
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 vuruşdan 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
IşığI dağıtan granülasyon	
Yok	0
Var	2
Vasküler patern	
Normal	0
Silinmiş/bozulmuş	1
Kaybolmuş	2
Mukoza'nın frajilitesi	
Yok	0
Dokunmayla kanama	2
Spontan kanama	4
Mukoza'l hasar (mucus, eksuda, ülser, vb.)	
Yok	0

\*\* >4 puan aktif hastalık lehinedir.

**Tablo 3. Mayo Skorlama Sistemi**

Dışkı'lama 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 görülmesi	1
Gayta ile beraber zamanın çoğunda belirgin kan görülmesi	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 değerlendirmesi	
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

\*\*\* <2 Remisyon

**Crohn Hastalığı:** Orofarenksten anüse kadara tüm gastrointestinal kanalın transmural tutulabildiği ve farklı bölümlerdeki lezyonlar arasında sağlam alanların varlığı ile karakterize inflamatuvar kronik bir hastalıktır. Tutulum şekli inflamatuvar, obstrüktif ya da fibrostenotik olabilir. Klinik sınıflama için en sık Montreal sınıflaması kullanılır<sup>121</sup> (Tablo 5). Tanı alan hastaların %45-47'sinde terminal ileum, %30'unda kolon, %20'sinde ileokolik, %3-5'inde üst gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttur. CH'nin %30'unda fistül/abse, fissür ve skin tag oluşumu ile perianal hastalık gelişebilir. CH'nin %20-40'ında fistülizan/penetran hastalık vardır, bunlar enteroenterik, enterokolonik, rektovajinal ya da perianal fistül olarak karşımıza çıkar. En sık başvuru

semptomları kronik ishal, karın ağrısı, kilo kaybı, halsizlik, ateş, subileus atakları ve rektal kanama şeklinde olabilir.<sup>(122-123)</sup> Karın ağrısı tanı almadan önce olguların %70'inde mevcuttur, CH'nın yaygın bir belirtisidir. Abdominal ağrının tipi hastalığın lokalizasyonuna göre değişir. İleal hastalığı olan hastalarda yemekten sonra kramp tarzında sağ alt kadranda ağrısı olur. Bu ağrı daralmış intestinal lümenin parsiyel aralıklı obstrüksiyonuna bağlıdır. Abdominal distansiyon, bulantı ve kusma karın ağrısına eşlik edebilir. Crohn hastalarının birçoğunda bir miktar kilo kaybı görülür. Bunun nedeni karın ağrısı, diyare veya anoreksi yüzünden oluşan malabsorbsiyon veya oral alımın yetersiz olmasındandır. Diyare, Crohn hastalığı olan hastaların hemen hepsinde olur, ancak diyarenin şekli hastalığın anatomik lokalizasyonuna göre değişir. Diyare, özellikle rektal tutulumlu kolon hastalığı olanlarda az hacimlidir, aciliyet hissi ve tenesmus ile beraberdir. Rektum inflamasyonunun uzaması ve rektumda skar oluşması rektumun rijid olmasına neden olur, inflamasyonun gerilemesine engel olur. Böylece hastada inkontinans gelişir. İnce barsağa sınırlı hastalıkta gayta daha hacimlidir, aciliyet hissi ve tenesmus genelde görülmez. Terminal ileumun cerrahi rezeksiyonu olan ve terminal ileumun ağır tutulumu olan hastalarda safra tuzu diyaresi veya steatore olabilir. Ateş ve titreme genelde hastalığın aktivitesine eşlik eder. Ateş hastalığın alevlenmesinin ilk uyarıcısı olabilir<sup>124</sup>. Anemi kronik hastalık, kan kaybı, demir, folat veya B12 vitaminin nütrisyonel eksikliğinden kaynaklanabilir. Hafif lökositoz aktif hastalığı gösterir ancak belirgin lökositoz absenin varlığını veya Crohn hastalığının süpüratif komplikasyonunu gösterir. Eritrosit sedimentasyon hızı, hastalığın aktivitesinde kullanılmaktadır, ileal hastalıkta kolon tutulumuna göre daha yüksektir. Albümin düşüklüğü malnütrisyonun sonucudur. 100 cm ve üzeri ileum rezeksiyonu B12 vitamini düzeyinin azalmasına neden olur.<sup>125</sup>

**Tablo 5.** Montreal sınıflandırması

Tanı yaşı	
A1 16 veya daha küçük	
A2 17-40 yaş	
A3 >40 yaş	
Lokalizasyon	Üst GIS
L1 Terminal ileum	L1+L4
L2 Kolon	L2+L4
L3 İleokolon	L3+L4
L4 Üst gastrointestinal sistem (GIS)	-
Davranış	Perianal hastalık (p)
B1 Stenozan ve penetran olmayan	B1+p
B2 Stenozan	B2+p
B3 Penetran	B3+p

Toplum temelli insidans kohortlarından elde edilen CH doğal seyir verilerinde; hastaların büyük çoğunluğunda, inflamatuvar hastalığın progresyonu ile darlık, fistül ve abse gibi komplikasyonların geliştiği gösterilmiştir.<sup>126</sup> Tanıdan sonraki birinci yılda hastaların %10-30'unda belirgin aktivasyon ve %15-20'sinde hafif dereceli aktivasyon görülürken, %55-60'si remisyondadır. Crohn hastalarının %15-20'sinde kronik aktif hastalık söz konusuken %65-75'inde kronik intermitant gidiş, %10-15'inde de uzun süreli remiyon gözlenir.<sup>(126-128)</sup> Tanı sonrasındaki 10 yıl içinde hastaların yaklaşık yarısında cerrahi gerekli olur, opere olan hastaların %44-55'inde 10 yıl içinde nüks gelişir.

CH aktivitesi için 'Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi'(CDAI, Tablo 6), 'Harvey Bradshaw İndeksi'<sup>129</sup> (Tablo 7), Crohn hastalığı endoskopik aktivite indeksi<sup>130</sup> (Tablo 8) kullanılır. CDAI 'inde toplam puanın 150'nin altında olması hastalığın remiyon sürecinde olduğunu gösterir. CDAI değerleri 450 üzerinde ise ciddi hastalık varlığını işaret eder. CDAI değerinde 70 puandan fazla düşüş olması tedaviye cevap kriteri olarak kabul edilmiştir.<sup>(131-133)</sup>

**Tablo 6. Crohn hastalığı aktivite indeksi**

Yedi günlük cıvık veya çok yumuşak dışkılama sayısı	x2=
Yedi günlük karın ağrısı (yok=0, hafif=1, orta=2, şiddetli=3)	x5=
Yedi günlük genel iyilik hali (iyi=0, normalin hafif altında=1, daha kötü=2, oldukça kötü=3, çok kötü=4)	x7=
Crohn hastalığı ile ilişkili diğer semptom ve bulgular Artrit ve ya artralji İritis veya üveitis Eritma nodozum, 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)	x20=
Diyare için loperamid veya opiat kullanımı (hayır=0, evet=1)	x30=
Abdominal kitle (yok=0, evet=1)	x10 =
Hematokrit Erkek: 47-hct= Kadın:42-hct=	x6 =
Ağırlık	100x(1-şimdiki ağırlık/normal ağırlık) =
	TOPLAM =

< 150: Remisyonda hastalık

>150: Aktif hastalık

150-220: Hafif aktiviteli

221-400: Orta aktiviteli

>400: Ağır aktiviteli

**Tablo 7.** Harvey&Bradshaw aktivite indeksi

A.Sulu dışkılama sayısı: (günlük)
B. Karın ağrısı: (yok=0, hafif=1, orta=2, şiddetli=4)
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, var=2, kitle+defans=3)
E.Komplikasyonlar: (Her bulgu için 1 puan hesaplanır) Artralji, üveit, ağızda ülserler, eritema nodozum, pyoderma gangrenozum, fissür, anal fistül, abse

A,B,C,D ve E skorları toplamı= Skor

**Tablo 8.** Crohn hastalığı endoskopik aktivite indeksi

	Rektum	Sigmoid kolon	Transvers Kolon	Sağ kolon	İleum	puan	total
Derin ülserler Var Yok							Total1
Süperfisyal ülserler Var Yok							Total 2
Hastalık yüzeyi (cm)							Total 3
Ülsere yüzey							
Total 1+total 2+total 3+ total4: Tutulan segment(n)(1-5)							total A
Total A/n							total B
Herhangi bir segmentte ülsere stenoz (3 puan)							total C
Herhangi bir segmentte ülsersiz stenoz (3 puan)							total D
Total B+Total C+Total C: Crohn hastalığı endoskopik aktivite indeksi							

## **Ekstraintestinal Bulgular**

İnflamatuvar barsak hastalıkları, sindirim kanalı dışındaki organları etkileyen çeşitli klinik durumlar ile birliktelik gösteren sistemik hastalıklardır. İBH olan bireylerin %20-40'ında en azından bir ekstraintestinal tutulum olduğu gösterilmiştir.<sup>(134-138)</sup> Patogenez multifaktöriyel olup genetik faktörler, kolondaki bakteriyel veya diğer lokal faktörler ile antijen sunumu yapan hücreler arasındaki kompleks etkileşimler, T hücrelerinin aktivasyonunu tetkikleyerek, etkilenmiş organlardaki paylaşılan antijenlere karşı oluşmuş sitokin ve otoantikörlerin fazla miktarda üretimi yer almaktadır. Ekstraintestinal bulgu geliştiğinde tekrarlama ya da başka bir ekstraintestinal bulgunun gelişme riski yüksektir. Ekstraintestinal bulguların bir kısmı İBH aktivitesi ile ilişkilidir, diğer bir kısmı ise İBH aktivitesi ile ilişkili değildir.<sup>139</sup> En sık ekstraintestinal bulgular; karaciğer, göz, cilt ve eklem tutulumu olarak karşımıza çıkar.

**Artrit-artropati:** İBH'ında %20-30 oranında saptanır,<sup>(127,137,140)</sup> periferik ya da aksiyal artropati olarak sınıflandırılır. Periferik artropati Tip 1 ve Tip 2 olarak sınıflandırılır.<sup>141</sup> Tip 1 artrit akut gelişir, kendini sınırlar, 5'den az büyük eklem tutulumu mevcuttur, hastalık aktivitesi ile paralellik gösterir ve diğer ekstraintestinal bulgular ile birlikte olabilir. Tip 2 artrit kronik seyir gösterir, bilateral ve simetrik, 5 veya daha fazla küçük eklem tutulumu mevcuttur, hastalık aktivitesinden bağımsızdır. Aksiyel artropati, sakroileit ve ankilozan spondilit olarak karşımıza çıkar, İBH'da %2-6 oranında görülür, İBH'da sağlıklı popülasyona göre 20 kat daha fazla görülür.<sup>142</sup> Kolon tutulumu olan kadın Crohn hastalarında artrit daha sık ortaya çıkmaktadır. Tip 1 artrit penetran ve stenotik Crohn hastalarında daha sık izlenir.<sup>(137,141)</sup> Tedavi semptomları kontrol altına almak ve eklem fonksiyonun sağlamaktadır. Kas ve iskelet sistemi diğer tutulumları; periostit, osteoporoz, aseptik nekroz, çomak parmak ve polimiyozittir.

**Cilt tutulumu:** Eritema nodozum(EN), pyoderma gangrenozum(PG) ve aftöz stomatit en sık cilt tutulumları olup hastalık aktivitesi ile paralellik göstermektedir. Psöriazis, vaskülit ve Sweet sendromu nadir olarak ortaya çıkabilir. EN'nin tedavisi altta yatan İBH tedavisi ile yeterlidir. PG paterji testi pozitif olup dermiste nekroz ile giden nonpürülan bir lezyondur, %35 oranında tekrarlar, agresif ve erken tedavi önerilir, steroid ve immunomodülatör ilaçlar verilebilir.<sup>143</sup>

**Göz tutulumu:** Üveit ve episklerit İBH'nın en sık göz tutulumu olup %3-6 oranında saptanır.<sup>(137,144)</sup> İBH nüksü ile ilişkilidir, %30 oranında tekrarlar. Göz tutulumu, cilt tutulumu ve eklem tutulumu ile birliktelik gösterir.<sup>(137,145,146)</sup> Episklerit için İBH tedavisi ve lokal steroid tedavisi yeterlidir, ancak üveit görme kaybı ile sonuçlanabileceği için göz hastalıkları uzman görüşü ile sistemik tedavi önerilir.

**Hepatobiliyer Tutulum:** Kolelitiazis, perikolanjit, steatoz, kronik hepatit, portal ven trombozu, hepatik abseler ve primer sklerozan kolanjit(PSK) yer almaktadır. Primer sklerozan kolanjit, intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarında fibröz inflamasyonunun görüldüğü bir kronik karaciğer hastalığıdır. Crohn hastalarının %1-2'sinde, Ülseratif kolit hastalarının %2-4'ünde ortaya çıkar.<sup>(137,140,147)</sup> PSK, prekanseröz bir lezyon olup kolanjiyosellüler karsinom ve kolorektal kanser gelişme riski artmaktadır. Tanı; yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri, seroloji, magnetik rezonans kolanjiopankreatografi ve histolojik bulgular ile konur. Primer sklerozan kolanjit, karaciğer transplantasyonu endikasyonlarında önemli orandadır. İBH'nin medikal tedavisi ve kolektomi primer sklerozan kolanjitin seyrini değiştirmez.<sup>(148-149)</sup> Ursodeoksikolik asit karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik geliştiğinde 10-15 mg/kg olarak başlanabilir.

**Osteoporoz ve osteopeni:** İBH hastalarında kemik kaybı %18-42 oranında saptanır, fraktür riski %40 oranında artar, yaş ve kümülatif steroid dozu risk faktörlerini oluşturmaktadır.<sup>150</sup> Yine kalsiyum, magnezyum malabsorbsiyonu, D vitamini eksikliği, yaygın ince barsak hastalığı, sigara kullanımı, osteopeni nedenleri arasında yer almaktadır.<sup>151</sup> İBH hastalarından, postmenapozal tüm kadınlar, 50 yaş üzerinde erkek hastalar, 3 aydan daha uzun steroid tedavisi alan hastalar, hipogonadizm ya da travma fraktür öyküsü olan hastalara kemik dansitometrisi önerilmektedir.<sup>152</sup> Kalsiyum replasmanı (1000-1500 mg/gün), vitamin D replasmanı (400-800IU/gün) ve sigaranın bırakılması önerilmektedir.<sup>(152-153)</sup> Osteoporoz varlığında bifosfanat ve kalsitonin tedavisi eklenmesi önerilmektedir<sup>154</sup>. Crohn hastalarında infliksimab tedavisi ile de kemik mineral dansitesinde iyileşme gösterilmiştir.<sup>155</sup>

**Venöz Tromboemboli:** İBH'de venöz tromboemboli patogenezi multifaktöriyel nedenlere bağlıdır, önemli morbidite ve mortalite nedenidir.<sup>156</sup> İBH hastalarında derin ven trombozu (DVT) %1,2-6,7 oranında ortaya çıkar.<sup>(157-</sup>



<sup>158)</sup> İBH hastalarında venöz tromboemboli gelişme oranı sağlıklı popülasyona göre 3,6 kat daha fazladır,<sup>157</sup> venöz tromboembolinin tekrarlama oranı ise 2,5 kat daha fazladır.<sup>159</sup> DVT aktif hastalık varlığında daha sık ortaya çıkar.<sup>157</sup> Hospitalize edilen İBH hastalarında DVT 4-8 kat daha sık görülür, mortalite riski 2,5 kat artmıştır.<sup>158</sup> DVT tedavisinde en az 3 ay süre ile düşük moleküler ağırlıklı heparin, faktör Xa inhibitörleri ve vitamin K antagonistleri gibi antikoagülan tedavi verilir.

**Kardiyovasküler Tutulum:** Kardiyak tutulum sık olmamakla birlikte perikardit, miyokardit olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>160</sup>

**Pulmoner Tutulum:** İBH hastalarında üst hava yolu darlığı, kronik bronşit, interstisyel akciğer hastalığı, bronşektazi, bronşiolitis obliterans organize pnömoni(BOOP), sarkoidoz, pulmoner vaskülit, pulmoner ödem gelişebilir.<sup>161</sup>

**Nörolojik Tutulum:** En sık tutulum periferik nöropati olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>162</sup> Diğer tutulumlar myastenia Gravis, geçici iskemik atak, çift görme, nöbet, serebral kanama, migren ve optik nörit olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>163</sup>

**Üriner sistem tutulumu:** Nefrolityazis %2-6 oranında görülmektedir, Crohn hastalığı ile birlikteliği daha sıktır.<sup>164</sup> Hastaların %1'inde renal amiloidoz gelişir, Crohn hastalığı ile birlikteliği daha sıktır. Amiloidoz gelişimi için İBH geçmişinin en az 10-15 yıl olması gerekmektedir.<sup>165</sup>

## **Laboratuvar**

İBH'da laboratuvar bulgularının ideal olarak rolü, non-invaziv bir yolla hastalığın özel formlarının tanımlanması, hastalık aktivitesinin derecesinin belirlenmesi, hastalığın seyrinin tahmin edilmesi ve tedavi girişimlerine yanıtın öngörülmesidir. İBH'deki temel laboratuvar belirteçleri akut faz proteinleri, fekal ve serolojik belirteçlerdir. Anemi sıklıkla ortaya çıkar, kronik hastalık, kan kaybı veya barsak rezeksiyonu ve ileokolonik hastalıkta malabsorbsiyon sonucu gelişmiş olan demir, B12 vitamini veya folik asit eksikliği nedeniyledir. İBH'de anemi, hastalığın şiddeti ve süresi ile ilgilidir. Uzun süren hastalık sonucu kullanılan ilaçlar nedeniyle kemik iliği süpresyonu gelişebilir, bu da anemiye katkıda bulunur. Ağır şiddetli hastalıkta hipoalbuminemi, hipergammaglobulinemi ve hipokalemi görülebilir. C-reaktif protein (CRP) ve

eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) artışı hastalığın aktivite derecesini gösterme de önemli faktörlerdir. Trombositoz hastalık şiddeti ile ilişkilidir, barsak rezeksiyonu sonrası da bu yükseklik devam eder.<sup>166</sup> İBH'de artmış tromboembolik olayların plateletlerin önemini vurgulamaktadır, İBH olan hastaların %30'undan fazlasında spontan platelet agregasyonunun olduğunu göstermiştir ve bu durum hastalık aktivitesinden bağımsızdır.<sup>167</sup> İBH'sı olan hastaların geçirgenliği artmış inflame mukozalarından barsak lümenine nötrofil aktivasyonunun protein sitokinleri ve belirteçlerinin salınımı artmıştır.<sup>(168-169)</sup> Bu proteinler fekal kalprotektin, fekal S100A12, fekal laktoferrin olmak üzere inflamasyon sırasında feçesle atılımı artar. Fekal belirteçler İBH olan hastalarda İBS'li hastalara göre anlamlı olarak yüksektir, İBH'de klinik ve endoskopik hastalık ile korelasyon gösterir.<sup>(24,170)</sup>

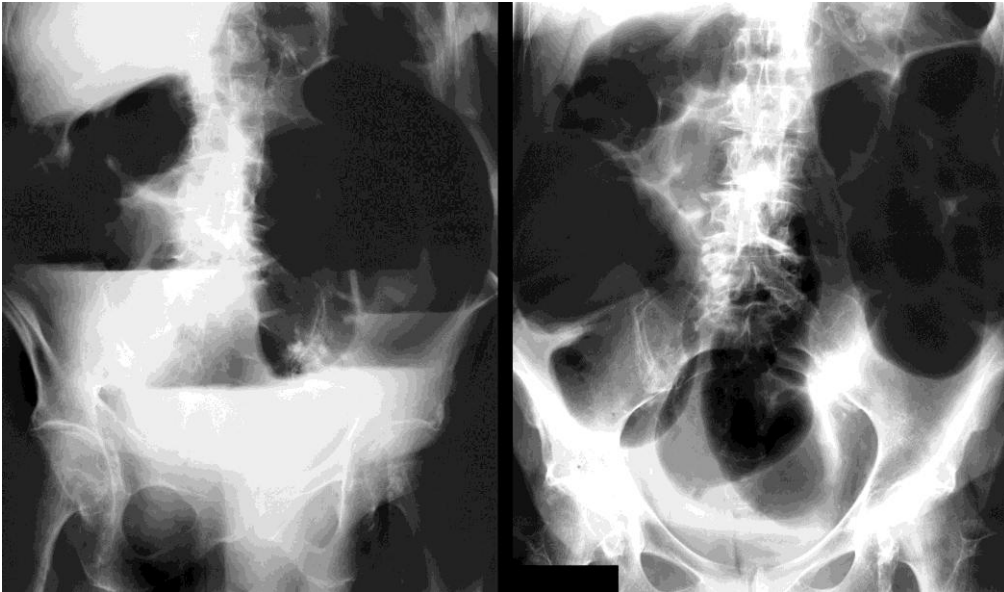
Diğer laboratuvar bulguları serolojik markerlardır. Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) bunlardan biri olup sitoplazmik granüler patern (c-ANCA) ve perinükleer patern (p-ANCA) gibi indirekt immünofloresans ile farklı boyanma paterni izlenir. İBH'da daha çok p-ANCA paterni gözlenir. Crohn hastalarında p-ANCA seroprevalansı %2-28 oranında değişirken, ülseratif kolit hastalarında %20-85 arasında pozitiflik görülür. ÜK için duyarlılığı %56, özgüllüğü %89'dur.<sup>(171-172)</sup> Anti- *saccharomyces cerevisiae* antikoru (ASCA) diğer bir antikor olup Crohn hastalarının %39-69'unda, ülseratif kolit hastalarının %5-15'inde bulunur.<sup>(173-174)</sup> İBH'li hastaların ÜK ile CH arasındaki ayırıcı tanısında p-ANCA ve ASCA birlikte kullanılmaktadır.<sup>101</sup>

## **Tanı**

İnflamatuvar barsak hastalığında tanı yöntemleri, hastalığın yaygınlığını, aktivitesini ve spesifik komplikasyonlarını belirlemek için kullanılır. İyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra gayta tetkiki, biyokimyasal testler, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi, arkasından da histopatolojik değerlendirme ile tanı konulmalıdır. Gerektiğinde radyolojik incelemeler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme de yapılmalıdır. Bu tetkikler arasında İBH tanısı için en değerli tanı aracı kolonoskopi ve işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesidir.

### **Radyoloji:**

**Direkt Grafiler:** İBH tanısında katkısı oldukça sınırlıdır. Batın içi gaz dağılımı hakkında bilgi vermesi nedeni ile ileus gibi komplikasyonların gelişimini tespit etmede kullanılabilir. Direkt grafilerde herhangi bir kolon segmentinin 6 santimetreden daha geniş olması toksik megakolon tanısını düşündürmektedir, bir kolon ansı en fazla 15 cm kadar genişliğe ulaşabilir<sup>175</sup> (Resim 1). İBH'da direkt grafide anormal gaz dağılımı, barsak segmentlerinde daralma ve genişlemeleri temsil eden lokalize hava sıvı seviyeleri, kolon segmentleri konturlarında parmakla basılmış indentasyonlar (thumbprinting) ve kolonda haustra kaybı gibi bulgular saptanabilir.<sup>(175-176)</sup>



**Resim 1.** Ayakta direk batın grafisinde Toksik megakolon görünümü

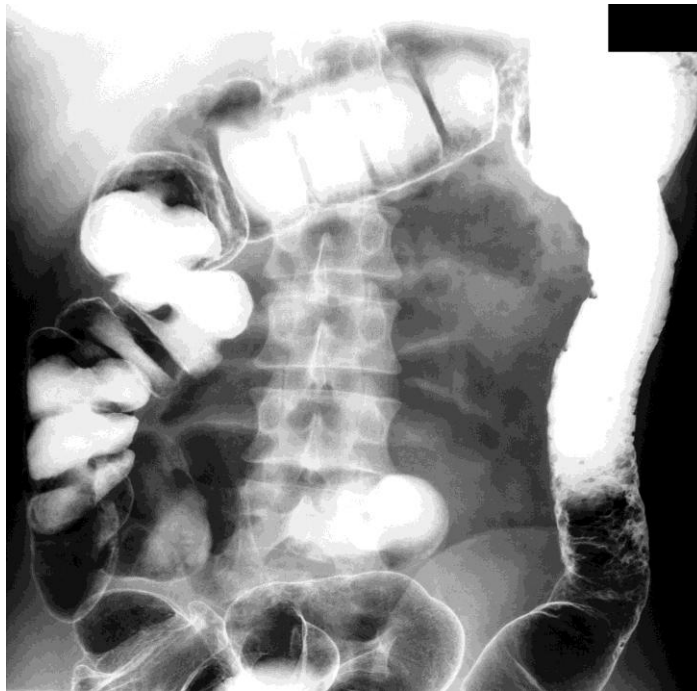
**Kontrastlı Görüntüleme Yöntemleri:** Kontrastlı skopik incelemelerde elde edilen görüntüler lümenografik görüntülerdir. Barsak duvarı hakkında net bilgi vermez.

Crohn hastalığında erken evrede mukozal katlantılarda kalınlaşma, düzleşme, nodülerite gibi değişiklikler görülür. CH'da ülserler longitudinal ve lineer özellik gösterip daha derindir, bu ülserlerin birbiriyle kesişmeleri ile gelişen 'kaldırım taşı' görünümü tipiktir<sup>177</sup> (Resim 2). Ülserlerin arasında kalan ödemli mukozanın oluşturduğu lümen uzayan mukozal yapılar psödopolip görünümüne neden olmaktadır<sup>178</sup> (Resim 3). Yine ileal veya kolonik segmentlerde striktürler gelişebilir.<sup>(177,179)</sup> Crohn hastalığında fistül gelişimi sıklıkla,

fistül traktı kontrastlı incelemelerde saptanabilir.<sup>178</sup> Terminal ileum ileri derecede daralır, buna grafide ip belirtisi “string sign” denir. Terminal ileum tutulumunda çekum dıştan baskı nedeniyle konkav hale gelir. Çekumun ileri derecede daralması da grafide balıkçıl kuşu başı görünümünü “heron sign” ortaya çıkarır.<sup>180</sup>



**Resim 2.** Ödematöz inflame mukoza arasında dağılmış baryumun oluşturduğu kaldırım taşı manzarası



**Resim 3.** İnen kolonda psödopolip görünümü

Ülseratif kolit de mukozadaki küçük ülserasyonlar kolon duvarında granüler patern oluşturur.<sup>176</sup> Hastalığın ileri dönemlerinde tutulan kolon segmentleri kalınlaşır ve haustral yapısını kaybeder, 'kurşun boru görüntüsü' ortaya çıkar.

**Ultrasonografi (USG) :** Kesitsel bir görüntüleme tekniğidir, barsak duvarı hakkında bilgi verir, mukozal detayları gösteremez. Dopler görüntüleme yöntemi ile etkilenen segmentlerin vasküler yapıları hakkında bilgi verir. İBH'da en önemli USG bulgusu barsak duvar kalınlığı artışıdır, normal şartlarda 3 mm'yi aşmamalıdır.<sup>181</sup> Crohn hastalığında striktür gelişimine bağlı proksimalde lümen çapında artış ve subileus-ileus gelişimi değerlendirilebilir.<sup>176</sup> Enterokutanöz fistüller ile abse ya da sıvı lokülasyonlarına saptama da USG önem taşımaktadır<sup>181</sup>.

**Bilgisayarlı Tomografi(BT):** İBH'da en belirgin bulgu barsak duvarında kalınlaşmadır. Hastalığın ileri dönemlerinde psödopoliplerin gelişimi ile barsak duvarında lümen protrüde nodüler yapılar izlenir.<sup>179</sup> Hastalığın kronik döneminde submukozal yağ dokusu birikimine bağlı 'halo belirtisi (halo sign) gözlenir.<sup>(179,182)</sup> Fistüllerin değerlendirilmesinde BT'nin önemli bir yeri vardır, fistül traktlarında kontrast madde veya hava görülmesi tipiktir.<sup>183</sup>

**Manyetik Rezonans Görüntüleme(MR):** Ülseratif kolitte erken dönemde kolon duvarı MR'da diffüz kontrast tutar, geç dönemde kolon duvarında kalınlaşma, diffüz kontrast tutulumu ve haustrasyon kaybı izlenir. Crohn hastalığında duvar kalınlaşması, çevre mezenter dokuda heterojen sinyal değişiklikleri izlenir. Perianal fistül varlığında anatomik detayları göstermede üstündür.

**Diğer Görüntüleme Yöntemleri:** PSK tanısı ve değerlendirilmesinde manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi yöntemleri kullanılabilir. Ekstraintestinal tutulum tipi olan aksiyel tutulum için de direkt grafi ve MR çekilebilir.

**Endoskopi:** Gastrointestinal endoskopi; inflamatuvar barsak hastalıkları tanısında çok önemli rol oynar.<sup>(184-186)</sup> İBH'da endoskopi endikasyonları tanı, ayırıcı tanı, hastalık yaygınlığının değerlendirilmesi, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, tıbbi tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi, perioperatif değerlendirme, kitle ve darlıkların değerlendirilmesi ile neoplastik gelişimlerin takibi oluşturmaktadır.

**ÜK'de Endoskopik Bulgular:** Ülseratif kolit sadece kolonu tutan bir hastalık olup, ÜK'nın endoskopik bulguları, anal girimde başlar, rektum her zaman hastalığa katılır ve hastalık proksimale doğru uzanır. Barsak tutulumu kesintisiz ve çepeçevredir, sağlam mukozaya görülmez. Hastalığın başlangıç noktasından itibaren ilerleyen ve normal mukozaya tedrici geçiş yapan inflamasyonla çepeçevre ve devamlı tutulum vardır.<sup>187</sup> Kolonda distalden proksimale doğru giderek azalan inflamasyon ÜK tanısını destekler.<sup>188</sup> Eritem ve vasküler konjesyon ÜD'de ilk ve en sık görülen bulgu olup yüzeysel kan akımının artmasında bağlı en erken doku cevabıdır, beraberinde ödeme bağlı olarak submukozal damar ağı bulanıklaşır (Resim 4). Kolonik kriptlerde ödem granüler görünüme yol açar ve bu ışığın küçük noktalar halinde yansımalarına yol açar (ıslak zampara kağıdı görünümü).<sup>187</sup> ÜK'daki mukozal inflamasyon ve ödem frajiliteye neden olur, bu da kendini kolonoskopi esnasında kendiliğinden kanama ya da kolonoskopun değmesi ile zedelenmesi ve kanama olarak gösterir. ÜK'ya spesifik olmasa da psödopolipler bu hastalıkta daha sık görülür.<sup>187</sup> Psödopolipler birkaç milimetreden bir santimetreye veya daha büyük boyutta olacak şekilde boyutları değişkenlik gösterebilir.<sup>(189-190)</sup> Psödopolipler ya rejeneratif epitelyum adalarından ya da inflamatuvar granülasyon dokusundan oluşur malign potansiyeli yoktur.<sup>(191-192)</sup> Backwash ileiti ÜK hastalarında distal ileumda inflamasyon varlığıdır, Crohn hastalığı olasılığı dışlanmış hastalarda prevalans %17 bulunmuştur.<sup>193</sup>



**Resim 4.** Yaygın mukozal ülserler endoskopide en sık görülür. Yüzey düzensiz, kırılğan, eritamatöz ve normal vasküler sınırlar kaybolmuş

**CH'da Endoskopik Bulgular:** CH ÜK'den farklı olarak tüm gastrointestinal sistemi; ağızdan anüse kadar tutabilen, tüm barsak katlarını içine alabilen ve hastalıklı ve normal alanların iç içe geçtiği, atlama alanlarının olduğu hastalıktır. CH'nın tanısında özgül olan ve ÜK'dan ayırımına yardımcı olan üç temel endoskopik bulgu vardır;<sup>184</sup>

1. Aftöz Ülserler: Mukozada iyi sınırlı, küçük ülserler CH'nın erken bulgusudur. Başlangıçta küçük aftöz inflamatuvar erozyonlar birleşip genişleyerek derin ülserlere yol açarlar (Resim 5).

2. Kaldırım Taşı Görünümü: Ülserler serpiginöz ve çizgisel olarak kolonun uzun eksenini boyunca santimetrelerce uzanabilirler.<sup>187</sup> Bu ülserasyon kaldırım taşı lezyonlarına ilerler (Resim 6).

3. Aralıklı Lezyonlar: CH'da lezyonlar tipik olarak aralıktır, normal doku ile yan yana görülebilir, atlamalı bölgelere yol açar.<sup>194</sup> CH riski olan tüm hastalara ileoskopi uygulanmalıdır.

CH'da endoskopik inceleme, hastalığın komplikasyonu olan fistüllerin ve darlıkların da değerlendirilmesinde önem taşır. Darlıkların fibrotik, inflamatuvar ya da malign olup olmadığını tespit etme ve endoskopik tedavisini yapmakta ve fistüllerin iç ağzının tespitinde yardımcı olur.

İBH geleneksel olarak klinik özellikler, radyolojik çalışmalar ve endoskopik yöntemler ve histopatoloji kullanılarak tanı konulur, endoskopik ve radyolojik İBH tanısı arasındaki uyum %50-90 arasındadır.<sup>(195,196)</sup>



**Resim 5.** CH'daki en erken bulgular olan aftöz ülserler



**Resim 6.** Nodüler kalınlaşmanın eşlik ettiği lineer veya kıvrımlı ülserlerin neden olduğu kaldırım taşı manzarası

### **Tedavi**

Tedavi hastalığın aktivitesine, lokalizasyonuna, yayılımına ve ekstraintestinal tutulumuna bağlıdır. Aynı zamanda hastanın tedaviye uyumu ve tedavinin hasta tarafından tolere edilebilmesi önem taşımaktadır. Doğru tanı, etkili bir tedavinin temel taşıdır. Tedavinin başarılı olabilmesi için, ÜK ve CH'nin kesin ayırımının yapılmış olması gerekir. Tedavide amaç; semptomların kaybolması, mukozal iyileşme ile belirlenen remisyona ulaşılması, steroid bağımsız remisyona ulaşılması ve rekürrensün önlenmesidir.<sup>197</sup>

**Crohn Hastalığı:** Hastalık olguların %47'sinde terminal ileumda, %28'inde kolonda, %21'inde ileokolik bölgede ve %3-5'inde üst gastrointestinal sistemde yerleşir<sup>198</sup>. CH'nin üç değişik fenotipi vardır; %70'inde non-penetrant ve non-striktürel tip, %17-20'sinde striktürlü tip, %13-15'inde penetrant tip görülür.<sup>199</sup>

**İleoçekal CH:** Hafif ve orta şiddette CH varlığında (CDAI <300) remisyona ulaşmak için budesonid 9 mg/gün başlanması önerilmektedir, plasebo ve mesalazine göre üstünlüğü gösterilmiştir<sup>200</sup> ve sistemik steroide göre daha az yan etkisi bulunmaktadır. Ancak bir çalışmada da 4.5 gr/gün mesalazin ile budesonidin remisyona ulaşma oranları benzer çıkmıştır.<sup>201</sup> Ciddi hastalık varlığında (CDAI >300) sistemik steroid 40-60 mg/gün (prednizolon 0.75-1mg/kg/gün) tedaviye eklenmelidir, 30 mg'a kadar haftalık 10 mg, 30 mg'dan sonra haftada 5 mg azaltılarak kesilmelidir.<sup>201</sup> CH steroid refrakter (4 hafta süre ile 0.75mg/kg/gün steroide yanıtızsızlık ya da steroid bağımlı (tedaviye başladıktan sonra relaps olmaksızın 3 ay içinde steroid dozunun 10mg/gün



altına indirilememesi ya da steroid kesildikten sonra 3 ay içinde relaps olması) durumlarda ise erken dönemde anti-TNF ajan başlanması yarar sağlamaktadır. İlioçekal tutulum için cerrahi tedavi birinci sırada yer almamaktadır, medikal tedaviye dirençli hastalarda önerilmektedir.<sup>(202,203)</sup> Remisyon sağlandıktan sonra idame tedavide azatioprin (2-2.5mg/kg/gün) önerilmektedir.<sup>204</sup> Metotreksat idame tedavide 15 mg/hafta intramuskuler olarak etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>(205,206)</sup>

**Kolonik CH:** Aktif hastalık varlığında remisyonu sağlayabilmek için sistemik steroidler verilmelidir. Steroid bağımlı hastalarda remisyonu sağlayabilmek için azatioprin, 6-merkaptopurin ya da metotreksat kullanılabilir.<sup>(204-206)</sup> Relaps varlığında antitümör nekrozis faktör (anti-TNF) ajanlar remisyonun sağlanmasında ve idame tedavide immünomodulator ilaçlar (azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat) ile birlikte ya da tek başına kullanılabilir.<sup>207</sup>

**Yaygın İnce Barsak Tutulumlu CH:** 100 cm üzerinde ince barsak segmentinin etkilenmesi olarak tanımlanır, nutrisyonel yetersizlikler riski daha fazladır.<sup>208</sup> Steroid bağımlı hastalarda remisyonu sağlayabilmek için azatioprin (AZT), 6 merkaptopurin (6-MP) ya da metotreksat (MTX) önerilmektedir.<sup>208</sup> Genç yaşta tanı alan, perianal hastalık ile başvuran ve başlangıç tedavi için steroid ihtiyacı olan hastalarda remisyonu sağlayabilmek için anti-TNF tedavi önerilmektedir.<sup>209</sup>

**Perianal CH:** Perianal fistül basit ve kompleks fistüller olarak sınıflandırılır.<sup>210</sup> Perianal CH'da tedaviye karar vermeden önce hastalık lokalizasyonu ve ciddiyetini belirleyebilmek için pelvik MR çekilmelidir.<sup>211</sup> Tedavi semptomatik hastalarda önerilmektedir.<sup>211</sup> Tedavide antibiyotikler, immünomodulator ilaçlar ve anti-TNF ajanlar verilebilir. Antibiyotikler (siprofloksasin ve/veya metronidazol) ile tedavinin semptomları azalttığı ancak fistül iyileşmesini sağlamadığı gösterilmiştir.<sup>212</sup> AZT ya da 6-MP tedavileri ile fistül iyileşmesi ile ilgili yeterli kadar randomize kontrollü çalışma yoktur. MTX, AZT ve 6-MP tedavisine yanıtız hastalar da kullanılabilirliği belirtilmektedir.

### **Biyolojik ajanlar:**

İnfliksımab, şimerik (%75 fare, %25 insan), anti TNF- $\alpha$  monoklonal antikorudur. TNF- $\alpha$  proinflamatuvar etkileriyle İBH patogeneğinde çok önemli rol

oynar. Refrakter ve fistülizan CH'da infliksimabın etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>213</sup> Adalimumab Subkutan olarak kullanılan, insan TNF- $\alpha$ 'sına yüksek spesivite ve afinite ile bağlanan Ig-G1 tipinde monoklonal antikordur. CH'da, plaseboya göre daha yüksek remisyon oranları bildirilmiştir.<sup>214</sup>

Sertolizumab Monoklonal humanize, anti TNF- $\alpha$  antikorudur. Fab kısmı, kimyasal olarak polietilen glikol ile bağlanmıştır. Sertolizumab, CH'nın remisyon indüksiyonu ve idame tedavisinde denenmiştir ve plaseboya göre klinik cevap ve remisyon oranları belirgin olarak daha iyi bulunmuştur.<sup>215</sup>

Fontalizumab, IF- $\alpha$ 'ya karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. IF- $\alpha$  proinflamatuvar aktivitesi yüksek bir sitokindir. Hayvan deneylerinde, kolit modellerinde ve CH'da mukozal düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Fontalizumab'ın, CH'da plasebo ile karşılaştırıldığında, cevap oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür.<sup>216</sup> İBH tedavisinde denenmekte olan pek çok ajan vardır. Bunlar; alfa-4 integrine karşı antikorlar (Natalizumab), aktive T hücrelerinde eksprese edilen T cell reseptörlerinin CD3 zincirine karşı geliştirilen monoklonal antikor (Visilizumab), Anti IL-6 reseptör antikor, Anti IL-2 antikor ve Talidomid'dir.<sup>217</sup>

Siklosporin ve oral takrolimus ile kısa süreli tedavi ile iyileşme sağlanmıştır, ancak tedavi kesilmesi ile hastalık relaps etmiştir.<sup>218</sup> Her iki ilacın uzun dönem kullanımında istenmeyen yan etkileri nedeni ile fistülizan CH'da kullanımları kısıtlıdır.<sup>211</sup>

Steroid dirençli CH'da tedavi: Steroid dirençli hastalarda tedavi değişikliğine gidilmeden önce abse, enfeksiyon ekarte edilmelidir. Steroid bağımlı klinik tabloda, remisyonu sağlayabilmek için AZT, 2-2.5 mg/kg/gün veya 6-MP, 1-1.5mg/kg/gün verilebilir.<sup>219</sup> CH'da remisyon sağlamak için MTX 25mg/hafta intramuskuler tedavi verilebilir.<sup>(220-221)</sup> Anti TNF ajanlar infliximab (INF), adalimumab ve sertulizumab olup aktif ve steroide refrakter hastalık varlığında tek başına ya da immünomodülatör ilaçlar ile birlikte önerilmektedir.<sup>211</sup>

**Ülseratif Kolit:** Rektumdan başlar, %50-60 oranında proktosigmoidit, %20-30 oranında sol kolon tutulumu, %20 pankolit tutulumu olarak karşımıza çıkar.<sup>222</sup> Tedavinin belirlenmesinde hastalığın lokalizasyonu ve şiddeti önem taşımaktadır.

**Ülseratif Proktit:** Aktif hastalık varlığında lokal 5-aminosalisilat (5-ASA) tedavisi verilmelidir, 5-ASA'nın lokal steroid tedavisine göre semptomların iyileşmesinde, endoskopik ve histolojik iyileşme de üstünlüğü gösterilmiştir.<sup>223</sup> Lokal 5-ASA tedavisi 1gr/gün başlanmalıdır, anal kanaldan en fazla 50 cm uzaklığa etki edebilir<sup>224</sup>, tedavi başarısızlığında lokal steroid fayda edebilir,<sup>225</sup> remisyona sağlanamayan hastalara oral steroid tedavisi verilebilir.<sup>224</sup> Sol Kolon Tutulumlu ÜK: Oral ve lokal 5-ASA kombine tedavisi önerilmektedir.<sup>224</sup> Remisyona sağlayabilmek için oral 5-ASA en az 3 gr/gün başlanmalıdır. 5-ASA'ya yanıtız ya da ciddi hastalık varlığında oral steroid verilmelidir. Remisyona sağlandıktan sonra idame tedavide 5-ASA daha düşük dozlarda verilebilir.

**Pankolit:** Hafif ve orta şiddette hastalık varlığında remisyona sağlayabilmek için oral ve lokal 5-ASA tedavisi önerilmektedir, şiddetli hastalık varlığında oral steroid eklenmelidir, steroid bağımlı hastalık da immunomodülatör tedavi başlanmalıdır.<sup>226</sup> İdame tedavide 5-ASA tedavisi kullanılabilir,<sup>227</sup> sık tekrarlayan ya da steroid bağımlı hastalarda azatioprin başlanmalıdır. Akut ciddi kolit varlığı kolektomi riski taşımaktadır, erken dönemde intravenöz steroid başlanmalıdır ve 3-5 gün içinde yanıt değerlendirilmesi yapılır, yanıt olmaması durumunda infliksimab ya da siklosporin başlanmalıdır. Akut dönemden sonra idame tedavide infliksimab ya da azatioprin verilmelidir.<sup>224</sup>

**Steroid Dirençli ÜK'de Tedavi:** steroide direnç varlığında enfeksiyon, kanser ekarte edilmelidir. Steroid dirençli ancak klinik olarak stabil hastalarda AZT 2-2.5mg/kg ya da 6-MP1,1.5 mg/kg verilebilir.<sup>224</sup> İmmünomodülatör ilaçlar ile 12-24. haftalarda yanıt yoksa biyolojik ajan önerilmektedir.

Tedavi yaklaşımı Tablo 9'da özetlenmiştir.

**Tablo 9.** İBH'da indüksiyon tedavisi<sup>208</sup>

	<b>Hafif Hastalık</b>	<b>Orta Hastalık</b>	<b>Ciddi Hastalık</b>
Crohn			
İlioçekal	budesonide	Budesonide	Steroid
kolonik	steroid	Steroid	Steroid Anti-TNF
İnce barsak	Steroid Anti-TNF	Steroid Anti-TNF	Steroid Anti-TNF
Perianal	Antibiyotik Cerrahi drenaj	Antibiyotik Cerrahi drenaj Anti TNF	Antibiyotik Cerrahi drenaj Anti TNF
Ülseratif kolit proktit	Topikal aminosalisilatlar	Topikal aminosalisilatlar	Topikal aminosalisilatlar Topikal steroid
Sol kolon	Topikal ve oral aminosalisilatlar	Topikal ve oral aminosalisilatlar Steroid	Topikal ve oral aminosalisilatlar Steroid
Pankolit	Topikal ve oral aminosalisilatlar Steroid	Topikal ve oral aminosalisilatlar Steroid	Topikal ve oral aminosalisilatlar Steroid Anti TNF Siklosporin

### **İnflamatuvar Barsak Hastalığının Komplikasyonları**

**Ülseratif Kolitin Komplikasyonları:** Ülseratif kolitin en ağır komplikasyonu toksik megakolondur. Toksik megakolon da olay kolonda dilatasyon olmasıdır. Ayakta direkt karın grafisinde transvers kolon çapı 6

cm'den daha büyük saptanır. Genellikle pankolitli hastalarda ve hastalık başlangıç dönemlerindeki akut alevlemelerde daha sık görülür. Hastanın kliniğinde bozulma olur. 38 derece üzerinde ateş, taşikardi ve lökositoz vardır. Fizik muayenede postural hipotansiyon, kolonun yerleştiği bölgede hassasiyet, azalmış veya kaybolmuş barsak sesleri saptanabilir. Bazı hastalarda anemi, dehidratasyon, hipotansiyon, elektrolit bozuklukları ve şuur bozukluğu görülebilir. Antispazmotikler, narkotik analjezikler, antikolinerjikler ve antidiyareik ilaçlar toksik megakolonun başlamasına veya artmasına neden olabilirler. Medikal tedavi çok hızlı bir şekilde yapılmalı ve kolonun perforasyon riski en aza indirilmelidir. Oral alım kesilmelidir ve nazogastrik drenaj yapılmalıdır. Sıvı elektrolit dengesi açısından intravenöz mayiler verilmelidir. Peritonit riskinden dolayı geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Tedaviye intravenöz kortikosteroidler eklenebilir. Medikal tedavi ile iyileşme bulguları; abdominal çapın azalması ve barsak seslerinin duyulabilmesidir. Batında rebound gelişmesi, abdominal çapın artması ve kardiyovasküler kollaps gelişmesi hastalığın kötüye gittiğine işaret eder. Medikal tedavinin 48. saatinin sonunda iyileşme olmaması durumunda perforasyon riski artmıştır ve cerrahi tedavi endikasyonu vardır.

Anal fissür, fistül, abse ve hemoroid gibi perianal lezyonlar ile psödopolipler Ülseratif kolitte Crohn hastalığına oranla daha az da olsa %15-20 olguda görülür. Özellikle sol kolon tutulumu olan hastalarda perforasyon riski vardır ve en tehlikeli lokal komplikasyonlardandır. Striktür gelişimi %5-10 vakada görülebilir. Ülseratif kolitte kolon kanserinin gelişme riski, ileri derecede hastalığı olanlarda normal popülasyona oranla belirgin olarak yüksektir. ÜK'de kolon kanseri riski göz önüne alınarak, hastalık başlangıcından ortalama 8-10 yıl sonra takip kolonoskopilerine başlanmalıdır. Pankolitli hastalar en yüksek risk grubunda iken proktitli hastalar en az risk grubundadırlar. ÜK'de kolon kanserleri genellikle submukozaldır ve kolonoskopide saptanamayabilirler. Bu yüzden tanı içi biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi gerekir. Biyopsi materyalinde görülen displazik değişiklikler kolon kanseri gelişiminde önemlidir. Eğer biyopside displazi saptanırsa hasta cerrahiye yönlendirilmelidir<sup>228</sup>.

**Crohn Hastalığının Komplikasyonları:** Crohn hastalığı olan hastalarda komplikasyonlar Ülseratif kolitli hastalara göre daha fazla oranda görülür. Bu nedenle yaşam kalitesi daha bozuktur. CH'li hastaların önemli bir bölümünde bu

komplasyonlardan dolay cerrahe girişim gerekmektedir. Mukozal fissür, abse ve fistüller Crohn hastalığının sık görülen komplasyonlarındandır. Abse oluşumu CH'li hastaların %15-20'sinde görülür. En sık terminal ileumda olur. Klinikte ateş, lökositoz, karın ağrısı, batında hassasiyet ve genel durum bozukluğu vardır. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Tanı sıklıkla bilgisayarlı tomografi ile konulur. Absenin geliştiği barsak segmentinin rezeksiyonu ile kesin tedavi sağlanabilir. İnflamasyonun komşu organ duvarına ilerlemesi veya karın duvarından dışarı ulaşması sonucu fistüller oluşur. Fistüller CH'de %20-40 oranında görülmektedir. Fistüllerin çoğu enterokütan veya enteroenteriktir. Total parenteral nütrisyon ve infliksimab başta olmak üzere immünomodülatör tedavi fistülün kapanmasını sağlayabilir. Ancak TPN ve immünomodülatör tedavi kesildiğinde fistül tekrarlar. Kesin tedavi cerrahe olarak tutulan barsak segmentinin rezeksiyonudur. Perianal hastalık Crohn hastalığının tedavisi zor bir komplasyonudur. CH'li hastaların yaklaşık yarısında görülür. Anal kanaldaki ülserler problemlidir ve genellikle fistüllerle sonuçlanır. Fistül ağız çoğunlukla perianal cilttedir ancak vulva, skrotum veya kasıkta da olabilir. Eğer fistüller kendiliğinden drene olmazsa perianal abse oluşabilir. Perianal hastalığın değerlendirilmesi için proktoskopik değerlendirme gerekir. Bu muayene çok ağrılı olacağı için genellikle işlem sırasında anestezi gerekir. Perianal hastalığın amacı, lokal semptomların giderilmesi ve en önemlisi de sfinkterin korunmasıdır. Eğer perianal hastalık tedavi edilmezse sfinkter fonksiyonu bozulur ve fekal inkontinans gelişir<sup>229</sup>. Obstrüksiyon, CH'nin sık görülebilen bir komplasyonudur. En sık olarak ince barsakta görülür ve cerrahe endikasyonu vardır. CH'nin komplasyonları içinde en sık cerrahe endikasyonu olan komplasyonudur. İnce barsak obstrüksiyonu, akut inflamasyona bağlı mukozal kalınlaşma, muskuler hiperplazi, yapışıklıklar veya önceki inflamasyonlara bağlı skar oluşumu ile gelişen fibrozis nedeniyledir. Obstrüksiyonda yemek sonrası ortaya çıkan kramp tarzında karın ağrısı ve kusma görülür. Ağrının açlık ile azalması tipiktir. Eğer medikal tedavi ile düzelmiyorsa cerrahe tedavi endikedir.<sup>230</sup> Crohn hastalığında kolon kanseri gelişme riski normal popülasyona oranla artmıştır. Ancak Crohn hastalığında Ülseratif kolite göre bu risk belirgin olarak daha azdır. Bu bilgiye rağmen hastalarda kolon kanseri gelişimi açısından tetikte olunmalıdır. Kolonoskopik takibin yararı kesin olarak bilinmekle birlikte yapılmasında fayda vardır. Crohn

hastalığında ayrıca Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, vulva ve anal yassı hücreli karsinom gelişme riski de artmıştır.<sup>231</sup>

### **Ayırıcı Tanı**

ÜK ve CH değerlendirilirken hastalığın belirli evreleri için bir dizi klinik tablo ayırıcı tanıda bulundurulmalıdır. Bu yüzden bu hastalarda başlangıçta detaylı bir anamnez, fizik muayene, uygun ve yeterli tetkik seçimi özen kazanmaktadır. Gastrointestinal enfeksiyonlar İBH ile en sık karışan hastalıklardır. Enfeksiyöz kolit nedenleri arasında en sık Salmonella, Shigella, Campylobacter jejuni, Escherichia coli O157:H7, Yersinia enterocolitica, Clostridium difficile ve entamoeba histolitica bulunmaktadır. Amebiasisde ileoçekal bölgede ameboma görülebilir ve Crohn hastalığı ile karışabilir. Amebiasis tanısı, gaytada trofozoitlerin görülmesi ile ve serolojik olarak konulur ancak gaytada amip antijenlerinin Elisa ile saptanması tanıda daha spesifiktir. İBH'nin enfeksiyöz diyareden ayırımında, bakteriyel patojenler için spesifik gayta kültürlerinin önemli bir yeri vardır. Uzamış diyaresi olan hastalarda başta giardiasis olmak üzere protozoal hastalıklar da akla gelmelidir.<sup>232</sup>

İBH'nin akut alevlenmesinde eğer bir antibiyotik kullanımı varsa Clostridium difficile toksin-A araştırılmalıdır ve psödomembranöz enterokolit akla gelmelidir. Psödomembranöz enterokolit ağır sulu diyare ile ortaya çıkar. İshal birkaç gün veya aylarca sürebilir. Rektosigmoidoskopide patognomonik olarak mukozaya yapışık küçük membranöz plaklar görülür. Gayta toksin analizleri yapılarak tanı kesinleştirilmelidir.<sup>233</sup>

Uzun dönem steroid alan ve immünsüprese, tedaviye yanıt vermeyen ya da tedaviye yanıtı kaybolan ÜK hastalarında fırsatçı bir enfeksiyon olan sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu akla getirilmelidir, endoskopik biyopsiler de intranükleer inklüzyon cisimciklerinin olduğu dev hücreler tespit edilir.

Proktit nedenleri arasında cinsel yolla bulaşan Chlamidya, gonorrhoea ve lenfogradüloz venereum yer alır, ishal yapmazlar, bol miktarda sulu mukus içeren akıntı yaparlar.

Diğer nedenler; divertiküler kolit, iskemik kolit, soliter rektal ülser, diversiyon koliti, mikroskopik kolit, ilaçlara bağlı kolitler, radyasyon koliti, vaskülitler, sarkoidoz, Behçet Hastalığı, nötropenik kolit, eozinofilik kolit ve İBS yer almaktadır.

İleal tutulum yapan hastalıklar; CH, ÜK (backwash ileiti), enfeksiyonlar, jinekolojik hastalıklar, intestinal iskemi, vaskülitler, Behçet Hastalığı, amilodoz, neoplaziler, spondiloartropati ile ilişkili ileit, ilaçlar, apandisit yer almaktadır.

**Ülseratif Kolit ile Crohn Hastalığının Ayırıcı Tanısı:** İBH'de medikal tedavi kararını verirken hastanın ÜK ya da CH olup olmadığını bilmek çok önemli değildir. Ancak cerrahi tedaviye karar verilirken bu ayırım önemlidir. Çünkü Ülseratif kolit için kolektomi küratif bir operasyondur. Endoskopik olarak ÜK hastalarında rektumun hemen daima tutulduğu, proksimale ilerleyen bir inflamasyon olduğu gözlenir; inflamasyon bulguları diffüz eritem, vasküler belirginliğin erken dönemde kaybı, mukozal granülarite saptanır. CH'da ise rektum sıklıkla korunmuşken proksimale doğru atlayan lezyonlar izlenir; inflamasyon fokal ve asimetrik, kaldırım taşı görüntüsü saptanır, mukozal granülarite daha nadirdir. CH'da fokal inflamasyon, submukozal hastalık, transmural inflamasyon, granülomlar ve fistül oluşumu bu hastalığı ÜK'dan belirgin olarak ayırt etmektedir. ÜK'de kript distorsiyonu, akut ve kronik diffüz inflamatuvar hücre infiltrasyonu, goblet hücrelerinin yokluğu, kript abseleri ve lenfoid agregatları izlenir (Tablo 10).

İndetermine kolit tanısı CH ve ÜK ayırımı yapılamadığında konur ve İBH'nin yaklaşık %10 kadarı başlangıçta bu grupta değerlendirilir. Genel olarak bu hastalar CH'nin karakteristik özelliklerini ortaya koymaya başlayana kadar ÜK şeklinde tedavi edilir.



**Tablo 10.** Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının ayırıcı tanısı

	Ülseratif kolit	Crohn hastalığı
Epidemiyoloji		
Erkek/kadın oranı	1/1	2/1
Nikotin etkisi	Hastalıktan koruyucu	Hastalığı ve aktiviteyi arttırıcı
Genetik komponent	Evet, daha az	Evet
Klinik 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
Serolojik göstergeler		
ANCA	Sık	Nadir
ASCA	Nadir	Sık
Histopatoloji		
Transmural tutulum	Hayır	Evet
Anormal kript yapısı	Evet	Alışılmamış
Kriptit/Kript apsesi	Evet	Evet
Granülom	Hayır	Evet
Fissür	Nadir	Sık
Atlamalı tutulum	Nadir	Sık
Kaldırım taşı görünümü	Hayır	Sık

### İrritabl Barsak Sendromu

İBS karın ağrısı ya da huzursuzluk hissi ile barsak alışkanlığında değişiklik ile karakterize kronik, tekrarlayıcı fonksiyonel barsak hastalığıdır.<sup>234</sup> İBS hastalarında semptomlar 10 yıl ve üzerinde olmak yıllarca devam edebilir<sup>234</sup>. İBS hastalarının sadece %25'i tanı ve tedavi alabilmektedir, diğerlerinde tanı ve tedavi de yetersizlik yaşanmaktadır.<sup>235</sup> İBS prevalansı Batı toplumlarında %10-15 oranında değişmektedir.<sup>(236-239)</sup> İBS kronik bir hastalık olup etyogenezinde biyolojik, psikolojik, sosyal ve çevresel faktörler yer almaktadır, tanı için Roma 3 kriterleri kullanılmaktadır<sup>6</sup>.

İBS'de geleneksel görüş gastrointestinal motilitede değişiklik ve viseral hipersensitivitenin rol oynadığıdır. Viseral hipersensitivite İBS hastalarında sıklıkla bulunmaktadır, klinik olarak yansıması distansiyon ve karın şişkinliğidir.<sup>(240-243)</sup> Hatta bir çalışma da viseral hipersensitivitenin İBS için biyolojik marker olarak kullanılması önerilmiştir<sup>244</sup>. Birçok çalışmada inflamasyon, fekal florada değişiklik, bakteriyel çoğalma, yiyeceklere karşı sensitivitenin gastrointestinal motilite de rol oynadığı gösterilmiştir. İBS'de serotonin ve kinin aracılı barsakta hiperaljezi gelişir,<sup>(245,246)</sup> yine N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör aktivasyonu ile spinal kord uyarılabilirliği artırılır.<sup>247</sup> İBS'de gastrointestinal kanalda luminal uyarılara yönelik enterokromafin hücrelerden salınan serotonin (5-hidroksitriptofan-5-HT) metabolizmasında değişiklikler gösterilmiştir. 5-HT'nin fazla olması ile diyare baskın İBS, 5-HT'nin az olması ile konstipasyon baskın İBS ilişkisi gösterilmiştir<sup>(248-250)</sup>. İBS'de anterior singulate kortekste değişiklikler<sup>7</sup> ile hipotalamus-hipofizer-adrenal aks arasında disfonksiyon ve abartılı stimülasyon gösterilmiştir<sup>251</sup>. Yine İBH ve İBS 'de otonomik disregülasyon tanımlanmıştır, bu durum nitrik oksit aracılı sinir hasarı ile ortaya çıkmaktadır<sup>(9,252)</sup>. Diyare baskın İBS ve postinfeksiyöz İBS'de immün hücreler ve markerlar aracılığıyla mukozal immün sistem aktivasyonu gösterilmiştir.<sup>(16,253,254,255)</sup> İBS hastalarında kolon ve ince barsakta lenfosit artışı gösterilmiştir.<sup>(16,253,254)</sup> Bu hücrelerden dolaşıma bırakılan nitrik oksit, histamin ve proteazlar enterik sinir sistemini uyararak anormal motor ve viseral yanıtı neden olur. Diyare baskın İBS hastalarının gayta incelemelerinde serin proteaz aktivitesi yüksek düzeylerde bulunmuştur.<sup>(256-257)</sup> Mast hücreleri de immün sistemin etkili hücreleri olup İBS hastalarında terminal ileum, jejunum ve kolonda artmış oranlarda izlenmiştir.<sup>(258,259)</sup> İBS'de ortaya çıkan karın ağrısı ile aktive mast hücre sayısı arasında korelasyon gösterilmiştir.

Postinfeksiyöz İBS bakteriyel, protozoal, helmintler ve viral enfeksiyonlar sonrası görülebilir,<sup>(260,261)</sup> risk faktörleri arasında genç yaş, ateş, anksiyete ve depresyon yer almaktadır<sup>262</sup>. Postinfeksiyöz İBS nedenleri kesin olmamakla birlikte, idiopatik safra asit malabsorpsiyonu<sup>(263,264)</sup>, enteroendokrin lenfositlerde artış<sup>265</sup> ve antibiyotik kullanımının etkisinin olduğu gösterilmiştir.<sup>(266,267)</sup> İBS'de genetik geçiş ile ilgili net veriler yoktur, bazı çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre yüksek uyum gösterilmiştir,<sup>268</sup> ancak bir çalışmada da tek yumurta ve çift yumurta ikizleri

arasında fark gösterilememiştir.<sup>269</sup> Gen çalışmaları devam etmektedir, özellikle serotonin reseptör transport gen polimorfizmi üzerinde durulmaktadır.<sup>(270,271)</sup>

İBS'de psikososyal faktörler önemli bir rol oynamaktadır, özellikle duygu durum bozuklukları, somatizasyon, anskiyete, fobi İBS'de sık görülmektedir.<sup>(272,273)</sup> İBS'de psikososyal semptomlar %60-90 oranında ortaya çıkmaktadır.<sup>(274-276)</sup> Diğer yandan akut stres sonrası motor fonksiyon ve viseral hipersensitivitenin etkilendiği gösterilmiştir.<sup>(277,278)</sup> Çalışmalarda İBS semptomlarının akut gastroenterit sonrası gelişmesi,<sup>279</sup> remisyonda İBH hastalarına ortaya çıkması<sup>(280,281)</sup> ve İBS'de histopatolojik düzeyde inflamatuvar hücrelerin izlenmesi İBS patogenezinde düşük dereceli bir inflamasyonun rol oynayabileceğini göstermiştir.<sup>(282,283)</sup> Bununla birlikte İBS ile minimal inflamasyon arasında etki-sonuç ilişkisi net olarak gösterilememiştir. Bir çalışmada postinfeksiyöz İBS sonrası verilen steroid tedavisi semptomlarda iyileşme sağlamamıştır.<sup>284</sup>

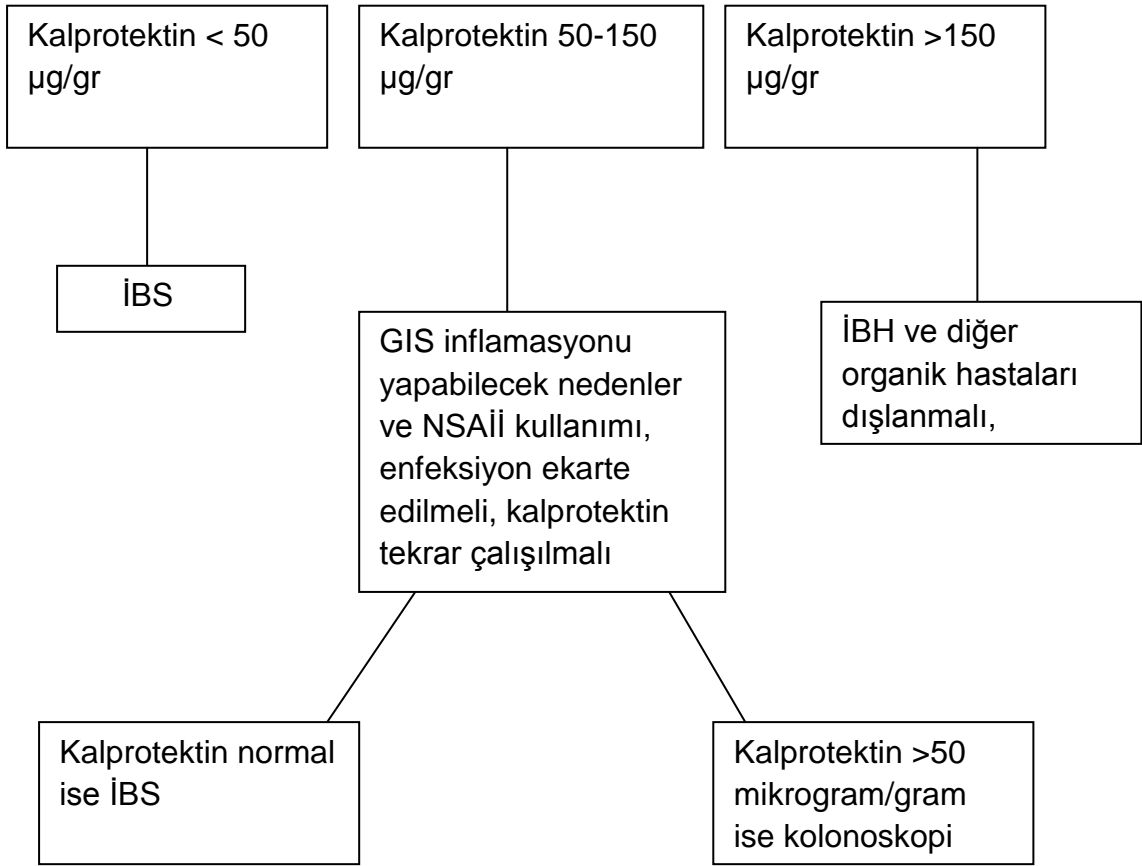
### **İrritabl Barsak Sendromunda Tedavi**

İBS tüm tedavilere rağmen tekrarlayıcı ve kronik bir hastalıktır. İBS tedavisine geleneksel yaklaşım, genel olarak bireysel semptomlara özgü yaklaşımla sınırlı kalmıştır. Bu tarz semptom bazlı tedaviler, tüm sendrom yapılarını iyileştirme de sınırlı etkinlikte kalmış, hastalığın doğal geçmişinde herhangi bir etki yaratamamıştır.<sup>285</sup> Bu tedaviler, posa etkisi yaratan ajanların (bulking), antidiyareik ve antispazmodik ilaçlar, triskiklik antidepresanların kullanımını içermektedir.

### **Fekal Kalprotektin**

Kalsiyum ve çinko bağlayıcı nötrofil sitoplazmasında %60 oranında yer alan bir proteindir ve inflamasyon derecesi ile korelasyon göstermektedir. Fekal kalprotektin kolonik bakteriyel parçalanmaya dirençlidir, oda ısısında 1 hafta süre ile stabil kalmaktadır, 'enzymelinked immunosorbent assay' (ELISA) ile düzeyi ölçülebilmektedir.<sup>286</sup> Fekal kalprotektin inflamasyonda regülatör rol oynamaktadır ve gastrointestinal sistemde inflamasyonu saptamada oldukça sensitif bir belirteçtir. Fekal kalprotektin inflamatuvar barsak hastalıkları ile non-inflamatuvar barsak hastalıkları ayırıcı tanısında kullanılan noninvaziv ve hastalar tarafından kabul edilen bir belirteçtir. Fekal belirteçler, İBS ve İBH

ayırıcı tanısında, İBH varlığında hastalık aktivitesi ile İBH'da tedaviye yanıtı değerlendirmek ve hastalık nüksünü erken saptamak için kullanılır. 30 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde erişkinlerde 50 µg/g altındaki değerler ile endoskopik ve histopatolojik hastalık aktivitesi paralellik göstermektedir.<sup>287</sup> Tibble ve arkadaşları tarafından 602 kişiyi kapsayan çalışmada fekal kalprotektinin organik hastalıkları belirlemedeki sensitivitesi %89, spesifitesi %79 olarak saptanmıştır.<sup>288</sup> von Roon ve arkadaşları tarafından yapılan metaanalizde İBH tanısında fekal kalprotektin c-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, anti-saccharomyces cerevisiae antikor, perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor göre daha üstün bulunmuştur.<sup>287</sup> Klinik olarak remisyonda olan hastalara yapılan kolonoskopi sonucu anormal histopatolojik bulguları olan hastalarda fekal kalprotektin düzeyleri belirgin yüksek saptanmıştır.<sup>289</sup> Opere olmuş klinik remisyonda olan İBH hastalarında fekal kalprotektin düzeyleri yüksek seyreder, bir çalışmada 247 ng/ml ± 22.7 ng/ml olarak gösterilmiştir.<sup>290</sup> Opere olmuş 13 hastayı kapsayan başka bir çalışmada da operasyondan 2 ay sonra fekal kalprotektin düzeylerinin normale gerilediği, 2 aydan sonra fekal kalprotektin düzeyinde yükselmenin hastalık nüksüne işaret ettiğini gösterilmiştir.<sup>291</sup> Yeni tanı almış ÜK ve CH'nda fekal kalprotektin düzeyleri 1000 µg/g üzerinde saptanmıştır. Steroid ve anti-TNF tedavilerine iyi bir yanıt fekal kalprotektin düzeyinin 500 µg/g ve altındaki değerler kabul edilmektedir. Yapılan bir çalışmada fekal kalprotektin düzeyi > 150 µg/g olan hastalarda anormal histolojik bulgular saptama da spesifitesi %84, sensitivitesi %75 olarak saptanmıştır.<sup>289</sup> İBS ve İBH ayırıcı tanısında fekal kalprotektin kullanımı ile ilgili algoritma Şekil 12'de verilmiştir. Ancak bir çalışma da ileal tutulumlu CH'da endoskopik ve histolojik bulgular ile fekal kalprotektin düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır.<sup>295</sup> Fekal kalprotektin ÜK ve CH arasında ayırıcı tanıda ve hastalığın lokalizasyonunu belirlemede faydalı değildir. Fekal kalprotektin İBH'a spesifik değildir, bakteriyel gastroenterit, viral gastroenterit, helicobakter pilori gastriti, gastroözefagiyak reflü, giardia, divertikülit, kolorektal kanser, gastrik karsinom, NSAİİ kullanımı, Çölyak hastalığı (tedavi almayanlarda), mikroskopik kolit, karaciğer sirozu, obezite gibi durumlarda anormal fekal kalprotektin düzeyleri karşımıza çıkmaktadır.<sup>(293,294)</sup>



**Şekil 6.** İBS ile İBH ayırıcı tanısında fekal kalprotektin kullanımı ile ilgili algoritma<sup>292</sup>

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya; 2013 yılı Ocak ile Haziran ayları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğinde takip edilmekte olan ve kontrol amaçlı başvurmuş klinik olarak remisyonda olan 43 ülseratif kolit, 38 Crohn hastası ile 41 İBS hastası ve 41 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 163 gönüllü alınmıştır. Çalışma dışı bırakma kriterleri Tablo 11’de verilmiştir. Tez çalışmamız Mersin Üniversitesi Etik Kurul’ndan 18/10/2012 tarihli ve 20121345 karar sayılı onay ile ve etik kurul kurallarına uygun olarak yapıldı. Ayrıca çalışma Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonu tarafından desteklenmiştir (BAP-TF DTB (BB) 2012-8 TU). 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

- 18 yaş altında olmak
- Gebe olmak
- Aktif hastalık varlığı
- Barsak operasyon öyküsü
- Steroid ve NSAİİ kullanan hastalar
- Peptik ülser ile Çölyak hastalığı varlığı
- Kolon kanseri, obezite varlığı

Çalışmaya alınan tüm olgularda tam bir öykü alındı ve fizik muayene yapıldı. Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran ve Crohn hastaları için Crohn hastalık aktivite indeksi; (<150) ÜK hastaları için Truelove-Witts aktivite indeksi (hafif) ve ‘Simple Clinical Colitis Activity Index’(<2) kullanılarak klinik remisyonda olan gönüllü 81 hasta alınarak demografik özellikleri, hastalığın tipi, süresi, tutulum alanı, aldıkları tedavi, remisyon süresi, sigara kullanımı, aile öyküsü, ekstraintestinal semptomları ve komorbid hastalıklar sorgulandı ve bu

bilgiler tüm bireyler için yapılandırılmış veri formuna kaydedildi. İBS yönünden ROMA 3 kriterleri baz alınarak anket uygulandı, CRP, fibrinojen, sedimentasyon ile hastalardan gayta örnekleri alınarak fekal kalprotektin çalışıldı.

İBS hasta grubu için 18 yaş ve üzeri , bilinen inflamatuvar barsak hastalığı olmayan, yaş cinsiyet uyumlu, Roma 3 kriterleri sorgulanarak İBS tanısı alan ve gönüllü 41 kişi alındı, CRP, sedimentasyon, fibrinojen ile gayta örneklerinde fekal kalprotektin çalışıldı.

Kontrol grubu için 18 yaş ve üzeri , bilinen inflamatuvar barsak hastalığı ve İBS semptomları olmayan, sağlıklı ve gönüllü 41 kişi alındı, CRP, fibrinojen, sedimentasyon ile gayta örneklerinde fekal kalprotektin çalışıldı.

Klinik olara remisyonda olan İBH hastalarına onamları alınarak kolonoskopi işlemleri uygulandı; ÜK hastaları, Rachmilewitz Endoskopik İndeksi, Crohn hastaları, Crohn Hastalığı Endoskopik Aktivasyon İndeksi ile endoskopik remisyon yönünden değerlendirildi, histopatolojik remisyon yönünden önceden hastalık saptanan ve saptanmayan barsak duvarından multiple biyopsiler alındı. Histopatolojik remisyon değerlendirilmesinde ECCO 2013 kriterleri kullanıldı.<sup>324</sup> Böylece klinik remisyonda olan inflamatuvar barsak hastalığında İBS semptomlarını sorgulayarak, klinik remisyonun endoskopik ve histopatolojik düzeyde varlığını ya da yokluğunun, İBS semptomları ile ilişkisini ve sıklığını ortaya koymak, fekal kalprotektin düzeyinin inflamasyon ve İBS semptomları ile ilişkisini inceleme imkanı bulduk.

Fekal kalprotektin için hastalardan toplanan gayta örnekleri ekstraksiyon tüplerine alındı ve Tablo 12'de belirtildiği gibi ekstraksiyon buffer ile muamele edildi. Örnekler vortekslenerek homogenize edildi. Ardından 3000 g'de 5 dakika santrifüj edilen örneklerin süpernatant kısımları 2 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine ayrılarak ölçüm gününe kadar -20 derecede muhafaza edildi. Çalışma günü gaita örnekleri, oda ısısına gelene kadar bekletildikten sonra Calprotectin Elisa kiti (Bühlmann Calprotectin Elisa, Switzerland, Lot:3948) kullanılarak, 450 nm dalga boyunda, DSX™ Four-Plate Automated ELISA Processing System mikroELISA cihazında (Dyner Technologies, Virginia, USA) analiz edildi. Standartların absorbansları ve konsantrasyonları ile oluşturulan eğriye göre örneklerin içerdiği Calprotectin miktarı hesaplandı. Örneklerdeki Calprotectin konsantrasyonu için alt ölçüm sınırı 10 µg/g, üst ölçüm sınırı 1800 µg/g'dır (10, 30, 100, 300, 1800 µg/g).

**Tablo 12.** Fekal kalprotektin için ekstraksiyon hacimleri

<b>Gayta Ağırlığı (miligram)</b>	<b>Ekstraksiyon Buffer Hacmi (mililitre)</b>
50	2.5
55	2.7
60	2.9
65	3.2
70	3.4
75	3.7
80	3.9
85	4.2
90	4.4
95	4.7
100	4.9

**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 ya da medyan (yüzdeler) cinsinden özetlenmiştir. Kategorik değişkenler arasında ilişki analizi için çapraz tablo istatistiklerinden Pearson ki-kare ve Likelihood Ratio test istatistikleri kullanılmıştır. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında verilerin dağılım şekline bağlı olarak non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den çok grup karşılaştırılması ise ANOVA ile değerlendirilmiştir. Farklılık çıkan değişkenler için farklılık yaratan gruplar belirlenirken post hoc Scheffe ve Dunnett çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı.



## BULGULAR

Bu çalışmaya 43 Ülseratif Kolit hastası, 38 Crohn hastası, 41 İrritabl Barsak Sendromu hastası, 41 sağlıklı kontrol olgusu olmak üzere toplam 163 olgu dahil edildi. ÜK hastalarının yaş ortalaması  $49,32 \pm 11,85$ , CH hastalarının yaş ortalaması  $46,84 \pm 12,33$ , İBS hastalarının yaş ortalaması  $45,14 \pm 13,15$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $40,21 \pm 13,20$  olarak saptandı. ÜK hastalarının 18'i kadın (%41,9), 25'i erkek (%58,1), CH hastalarının 19'u kadın(%50), 19'u erkek (%50), İBS hastalarının 33'ü kadın (%80,5), 8'i erkek (%19,5), kontrol grubunun 22'si kadın(%56,4), 19'u erkek (%46,3) olarak saptandı. ÜK, CH, İBS ve kontrol gruplarının demografik veriler açısından karşılaştırılması Tablo 13'de gösterilmektedir. ÜK, CH gruplarının hastalık tutulum yerleri ve aldıkları tedavi açısından karşılaştırılması Tablo 14 ve Tablo 15'te gösterilmiştir.

**Tablo 13.** Demografik veriler ve sonuçların karşılaştırılması

TANI	CİNSİYET		YAŞ ort±s.s (minimum-maksimum)
	Kadın	Erkek	
ÜK	18 (%41,9)	25(%58,1)	49,32±11,85 (27-76)
CH	19 (%50)	19 (%50)	46,84±12,33 (20-74)
İBS	33 (%80,5)	8 (%19,5)	45,14±13,15 (18-75)
KONTROL	22(%53,7)	19(%46,3)	40,21±13,21 (21-76)

**Tablo 14.** ÜK, CH Grupların hastalık tutulum yerlerinin karşılaştırılması

Özellikler	ÜK	CH
Tutumum yeri (ÜK)		
Rektit	9 (20,9%)	
Distal kolit	11 (%25,6)	
Sol kolit	10 (%23,3)	
Yaygın kolit	11 (%25,6)	
Backwash ileit+kolit	2 (%4,7)	
Tutumum yeri (CH)		
İleit		15 (39,5%)
Kolit		6 (15,8%)
İleokolit		17 (44,7%)
CH tip		
İnflamatuvar		31 (%81,6)
Obstruktif		1 (%2,6)
Fistülizan		1 (%2,6)
İnflamatuvar+Fistülizan		2 (%5,3)
İnflamatuvar+Obstruktif		3 (%7,9)

**Tablo 15.** Grupların tedavilerinin karşılaştırılması

Tedavi	ÜK	CH
5-ASA oral tedavi	13 (%30,2)	12 (%31,6)
5-ASA lokal tedavi	6 (%14)	0 (%0)
5-ASA oral tedavi+azatioprin	3 (%7)	19 (%50)
5-ASA oral tedavi+ lokal tedavi	21 (%48,8)	1 (%2,6)
Sulfasalazin+budenofalk	0 (%0)	1 (%2,6)
5-ASA oral tedavi + azatioprin +budenofalk	0 (%0)	1 (%2,6)
5-ASA oral tedavi + azatioprin +adalimumab	0 (%0)	2 (%5,3)
Metotreksat	0 (%0)	1 (%2,6)
Tedavisiz	0 (%0)	1 (%2,6)

ÜK ve CH hastalarının ortalama hastalık süreleri 1-5 yıl, 5-10 yıl ve 10 yıl üzeri olarak sınıflandırıldı. ÜK 'de 1-5 yıl hastalık süresi olan 23 olgu (%53,5), 5-10 yıl hastalık süresi olan 13 olgu (%30,2), 10 yıl ve üzeri hastalık süresi olan 7 olgu (%16,3) olarak saptandı. CH'da 1-5 yıl hastalık süresi olan 18 olgu (%47,4), 5-10 yıl hastalık süresi olan 16 olgu (%42,1), 10 yıl ve üzeri hastalık süresi olan 4 olgu (%10,5) olarak saptandı.

ÜK ve CH hastaları remisyon süreleri 6 ay, 6-12 ay, 12-24 ay ile 24 ay üzeri olmak üzere sınıflandırıldı. ÜK'de 6 ay remisyon süresi olan 2 olgu (%4,7), 6-12 ay remisyon süresi olan 4 olgu (%9,3), 12-24 ay remisyon süresi olan 8 olgu (%18,6), 24 ay üzeri remisyon süresi olan 29 olgu (%67,4) saptandı. CH'da 6 ay remisyon süresi olan 6 olgu (%15,8), 6-12 ay remisyon süresi olan 8 olgu (%21,1), 12-24 ay remisyon süresi olan 13 olgu (%34,2), 24 ay üzeri remisyon süresi olan 11 olgu (%28,9) olarak saptandı. Hastalar klinik remisyon süresi açısından 24 aydan az klinik remisyonda olanlar, 24 ay ve üzeri klinik remisyonda olanlar olarak iki gruba ayrıldı ve fekal kalprotektin düzeyleri karşılaştırıldı, anlamlı fark saptanmadı.

ÜK ve CH grupları ile ailede İBH öyküsü arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır( $p=0,835$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16.** ÜK, CH ve aile öyküleri

Hastalık tipi	Aile öyküsü	
	Yok	Var
Ülseratif Kolit	38 (88,4%)	5 (11,6%)
Crohn Hastalığı	33(86,8%)	5 (13,2%)

ÜK ve CH gruplarında ekstraintestinal bulgular ve sıklık oranları Tablo 17’de verilmiştir.

**Tablo 17.** ÜK ve CH ekstraintestinal bulgular ve oranları

Hastalık tipi	Ekstraintestinal Bulgular			
	Yok	Cilt	Eklem	Diğer
Ülseratif Kolit	41 (95,3%)	1 (2,3%)	0 (,0%)	1 (2,3%)
Crohn Hastalığı	33 (86,8%)	0 (,0%)	5 (13,2%)	0 (,0%)

ÜK, CH, İBS ve kontrol gruplarında sigara içme oranları ve karşılaştırılması Tablo 18’de verilmiştir. Hastalık tipi ile sigara kullanımı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p=0,055$ ).

**Tablo 18.** ÜK, CH, İBS ve kontrol gruplarında sigara içme oranları

Hastalık tipi	Sigara		
	Var	Yok	Sigara kullanmış, bırakmış
Ülseratif Kolit	7 (16,3%)	32 (74,4%)	4 (9,3%)
Crohn Hastalığı	11 (28,9%)	22 (57,9%)	5 (13,2%)
İBS	9 (22,0%)	31 (76,6%)	1 (2,4%)
Kontrol	12 (29,3%)	29 (70,7%)	0 (,0%)

ÜK, CH, İBS ve kontrol gruplarında komorbid hastalıklar tablo 19'da verilmiştir.

**Tablo 19.** ÜK, CH, İBS ve kontrol gruplarında komorbid hastalıklar ve oranları

Hastalık tipi	Komorbid Hastalıklar					
	Yok	Diabetes Mellitus	Koroner Arter Hastalığı	Hipertansiyon	Diabetes Mellitus+ Hipertansiyon	Diabetes Mellitus+ Hipertansiyon+ Koroner Arter Hastalığı
Ülseratif Kolit	36 (83,7%)	1 (2,3%)	2 (4,7%)	2 (4,7%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)
Crohn Hastalığı	37 (97,4%)	0 (,0%)	0(,0%)	1 (2,6%)	0(,0%)	0(,0%)
İBS	33 (80,5%)	3 (7,3%)	0 (,0%)	3 (7,3%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)
Kontrol	33 (86,8%)	0(,0%)	0(,0%)	3 (7,9%)	2 (5,3%)	0(,0%)

ÜK hastalarında bakılan CRP ortalama değeri  $2,63 \pm 3,39$  mg/dl, sedimentasyon ortalama değeri  $7,51 \pm 5,90$  mm/saat, fibrinojen ortalama değeri  $287,94 \pm 60,93$  mg/dl, fekal kalprotektin ortalama değeri  $314,65 \pm 477,88$  µg/gr olarak saptandı. CH hastalarında bakılan CRP ortalama değeri  $3,86 \pm 3,30$  mg/dl, sedimentasyon ortalama değeri  $11,36 \pm 7,80$  mm/saat, fibrinojen ortalama değeri  $304,07 \pm 78,21$  mg/dl, fekal kalprotektin ortalama değeri  $335,67 \pm 449,63$  µg/gr olarak saptandı. Tablo 20'de gösterilmiştir. Sedimentasyon değerlerinde gruplar arasında farklılık bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Bu farklılık CH ve ÜK grupları arasında ( $p = 0,047$ ), kontrol ve CH grupları arasında ( $p < 0,001$ ), kontrol ve İBS grupları arasındaki ( $p = 0,017$ ) farklılıktan kaynaklanmaktadır. Fibrinojen değerlerinde gruplar arasında farklılık bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Bu farklılık CH ve İBS grupları arasında ( $p = 0,001$ ), İBS ve ÜK grupları arasında ( $p = 0,018$ ), kontrol ve CH grupları arasında ( $p < 0,001$ ), kontrol ve ÜK grupları arasındaki ( $p = 0,001$ ) farklılıktan kaynaklanmaktadır. Fekal kalprotektin düzeylerinde gruplar arasında farklılık bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Bu farklılık CH ve İBS grupları arasında ( $p = 0,010$ ), İBS ve ÜK grupları arasında ( $p = 0,016$ ), kontrol ve CH

grupları arasında (p=0,001), kontrol ve ÜK grupları arasındaki (p=0,002) farklılıktan kaynaklanmaktadır.

**Tablo 20.** ÜK, CH, İBS ve kontrol gruplarında sedimentasyon, CRP, fibrinojen ve fekal kalprotektin değerleri

Gruplar	Ülseratif kolit (ort+s.s.) (minimum- maksimum)	Crohn hastalığı (ort+s.s.) (minimum- maksimum)	İBS (ort+s.s.) (minimum- maksimum)	Kontrol (ort+s.s.) (minimum- maksimum)
CRP mg/dl	2,63±3,39 (,00-20,00)	3,86±3,30 (,00-15,00)	3,58±3,78 (,00-20,00)	2,52±2,06 (,00-7,20)
Sedimentasyon mm/saat	7,51±5,90 (2,00-20,00)	11,36±7,87 (1,00-30,00)	9,21±6,36 (1,00-27,00)	5,48±3,54 (1,00-15,00)
Fibrinojen mg/dl	287,94±60,93 (209,00-445,53)	304,07±78,21 (184,00-477,00)	242,51±54,37 (176,00-354,00)	235,41±64,82 (123,00-365,00)
Fekal kalprotektin µg/gr	314,65±477,88 (19,90-1800,00)	335,67±449,63 (20,12-1800,00)	79,80±75,65 (19,90-401,17)	69,42±52,36 (9,00-213,84)

Klinik olarak remisyonda olan ÜK ve CH hastalarında endoskopik remiyon oranları Tablo 21’de verilmiştir. Klinik olarak remisyonda olan ÜK hastalarının 34’ünde (%79,1) endoskopik remiyon mevcuttu, 9’u (%20,9) endoskopik olarak remisyonda değildi. Klinik olarak remisyonda olan CH hastalarının 20’sinde (%52,6) endoskopik olarak remiyon mevcuttu, 18’inde (%47,4) endoskopik remisyonda değildi. Bu hastalardan alınan biyopsilerde ortaya çıkan histopatolojik remiyon oranları Tablo 22’de verilmiştir. Endoskopik olarak remisyonda olan 34 ÜK hastasından 19’unda(%55,8) histopatolojik remiyon, 20 CH hastasının 14’ünde (%70) histopatolojik remiyon saptandı.

**Tablo 21.** Tüm ÜK ve CH olgularında endoskopik remisyon oranları

Hastalık tipi	Endoskopik remisyon	
	Evet	Hayır
Ülseratif Kolit	34 (79,1%)	9 (20,9%)
Crohn Hastalığı	20 (52,6%)	18 (47,4%)

**Tablo 22.** Tüm ÜK ve CH olgularında histopatolojik remisyon oranları

Hastalık tipi	Histopatolojik remisyon	
	Evet	Hayır
Ülseratif Kolit	19 (44,2%)	24 (55,8%)
Crohn Hastalığı	14 (36,8%)	24 (63,2%)

ÜK ve CH'da Roma III kriterleri sorgulanarak saptanan İBS sıklığı Tablo 23'de gösterilmiştir. Klinik olarak remisyonda olan ÜK hastalarının %20,9'nda, CH hastalarının %28,9'nda İBS semptomları saptandı. Klinik olarak remisyonda olan 81 İBH hastasının (43 ÜK ve 38 CH) 20'sinde (%24,6) İBS semptomları mevcuttu, İBS semptomların da cinsiyet, hastalık süresi, remisyon süresi bakımından anlamlı fark yoktu.

**Tablo 23.** ÜK, CH'da İBS sıklığı

Hastalık tipi	İBS	
	Yok	Var
Ülseratif Kolit	34 (79,1%)	9 (20,9%)
Crohn Hastalığı	27 (71,1%)	11 (28,9%)

Klinik remisyonda olan ÜK ve CH hastaları ile İBS ve kontrol grubunda fekal kalprotektin düzeylerinin sonucu Tablo 24'de verilmiştir. Bu tabloda fekal kalprotektin düzeyleri <50, 50-150, >150 µg/gr olacak şekilde gruplanarak verilmiştir. Fekal kalprotektin > 150 µg/gr değerlerinde gruplar arasında farklılık bulunmuştur (p=0,003). Bu farklılık ÜK ve kontrol grupları arasında (p=0,017); ÜK ve İBS grupları arasında (p=0,007); CH ve İBS grupları arasında (p=0,001); CH ve kontrol grubu arasındaki (p=0,003) farklılıktan kaynaklanmaktadır.

ÜK hastalarında endoskopik remisyonda olan ve olmayan gruplar CRP, sedimentasyon, fibrinojen ve fekal kalprotektin düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Sonuçlar Tablo 25'te verilmiştir. ÜK'de; endoskopik remisyonda olan ve olmayan gruplar arasında CRP ( $p=0,002$ ) ve fekal kalprotektin ( $p<0,001$ ) ölçümleri bakımından aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Bu iki grup arasında sedimentasyon ve fibrinojen düzeyleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p >0,05$ ).

CH hastalarında endoskopik remisyonda olan ve olmayan gruplar CRP, sedimentasyon, fibrinojen ve fekal kalprotektin düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Sonuçlar Tablo 26'te verilmiştir. CH'da; endoskopik remisyonda olan ve olmayan gruplar arasında fekal kalprotektin düzeyleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Bu iki grup arasında CRP, sedimentasyon ve fibrinojen düzeyleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 24.** ÜK, CH, İBS ve kontrol grubunda fekal kalprotektin düzey grupları

Hastalık tipi	Fekal kalprotektin		
	<50 µg/gr	50-150 µg/gr	>150 µg/gr
Ülseratif Kolit	13 (30,2%)	14 (32,6%)	16 (37,2%)
Crohn Hastalığı	11 (28,9%)	10 (26,3%)	17 (44,7%)
İBS	20 (48,8%)	17 (41,5%)	4 (9,8%)
Kontrol	20 (48,8%)	16 (39,0%)	5 (12,2%)

**Tablo 25.** ÜK hastalarında endoskopik remisyonda olan ve olmayanlar da CRP, sedimentasyon, fibrinojen ve fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması

Ülseratif kolit	Endoskopik Remisyon	Sedimentasyon	Fibrinojen	Fekal kalprotektin	CRP
34 hasta	Evet	5,00 (2,00-10,00)	263,00 (238,00-301,75)	65,01 (39,23-148,93)	1,10 (0,70-2,17)
9 hasta	Hayır	11,00 (2,50-12,50)	347 (250,00-401,00)	878,00 (459,45-1677,06)	4,20 (2,45-7,80)



**Tablo 26.** CH hastalarında endoskopik remisyonda olan ve olmayanlarda CRP, sedimentasyon, fibrinojen ve fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması

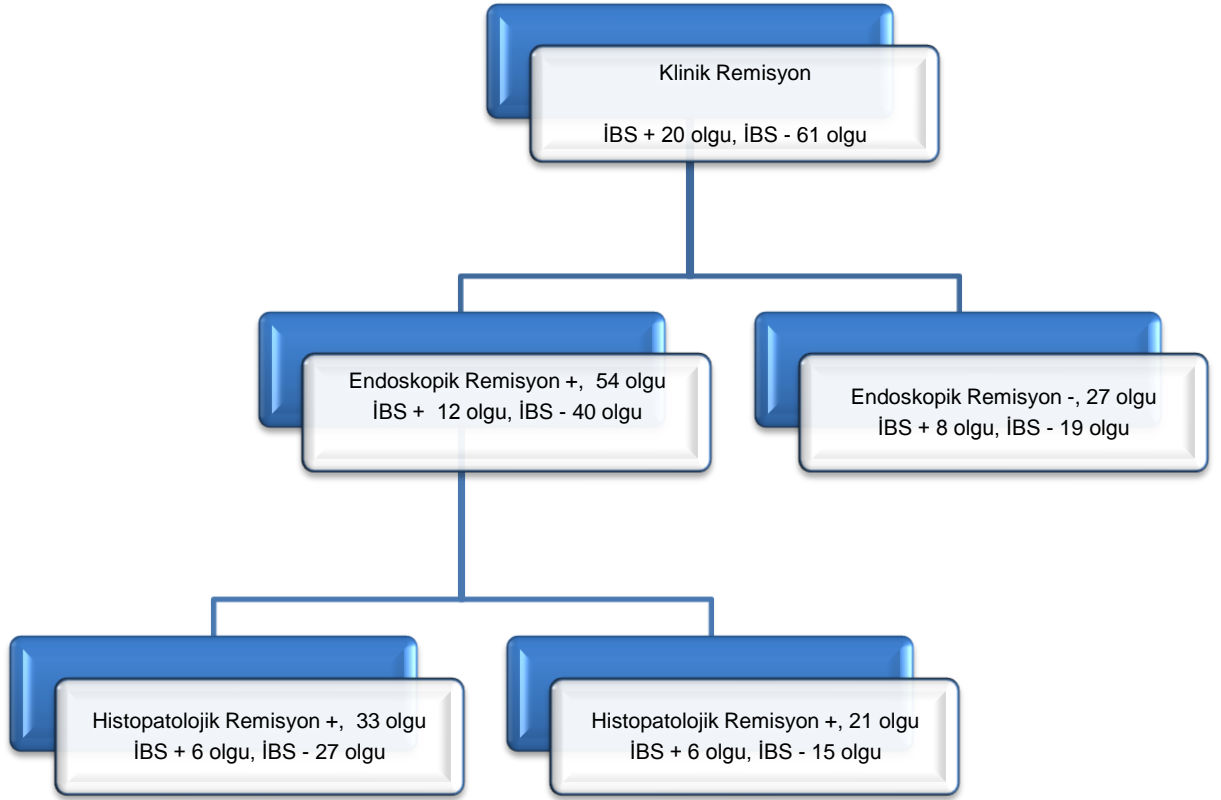
Crohn hastalığı	Endoskopik Remisyon	Sedimentasyon	Fibrinojen	Fekal kalprotektin	CRP
20 hasta	Evet	7,00 (5,00-14,75)	249,50 (233,25-333,75)	44,59 (25,73-115,57)	2,60 (1,80-3,87)
18 hasta	Hayır	11,00 (6,75-21,25)	304,50 (225,25-391,25)	418,03 (171,63-847,10)	4,50 (1,57-7,22)

Endoskopik olarak remisyonda olan toplam 54 hastanın 12'sinde (%22,2; 7 ÜK, 5 CH) İBS semptomları mevcuttu; endoskopik olarak remisyonda olmayan toplam 27 hastanın 8'inde (%29,6, 2 ÜK, 6 CH) İBS semptomları mevcuttu. Histopatolojik remisyonda olan 19 ÜK'den 3'ünde, 14 CH'dan 3'ünde İBS semptomları mevcuttu. Klinik, endoskopik ve histopatolojik remisyonda olan 33 hastanın (19 ÜK ve 14 CH) 6'sında İBS semptomları vardı(%18,2)(Şekil 7).

Klinik remisyonda olan ÜK ve CH hastalarında İBS semptomları olanlar ve olmayanlar fekal kalprotektin düzeyleri bakımından karşılaştırıldı, istatistiksel fark saptanmadı. Endoskopik remisyonda olan ÜK ve CH hastalarında İBS semptomları olanlar ve olmayanlar fekal kalprotektin düzeyleri bakımından karşılaştırıldı, istatistiksel fark saptanmadı. Histopatolojik remisyonda olan ÜK ve CH hastalarında İBS semptomları olanlar ve olmayanlar fekal kalprotektin düzeyleri bakımından karşılaştırıldı, istatistiksel fark saptanmadı(Tablo 27).

**Tablo 27.** Klinik, endoskopik, histopatolojik remisyonda İBS ile fekal kalprotektin ilişkisi

İBS	Klinik Remisyon Fekal kalprotektin		Endoskopik Remisyon Fekal kalprotektin		Histopatolojik Remisyon Fekal kalprotektin	
	ÜK	CH	ÜK	CH	ÜK	CH
Var	142,95 (51,55-1392,06)	306,23 (33,24-1142,08)	76,33 (41,71-218,84)	118,99 (5,85-724,15)	41,71 (19,90-142,95)	306,23 (28,47-1142,08)
Yok	76,56 (43,77-306,88)	105,31 (33,72-383,30)	62,75 (31,81-142,48)	38,3 (25,14-78,59)	44,28 (29,12-90,23)	33,72 (22,30-78,59)



**Şekil 7.** Klinik, endoskopik ve histopatolojik remisyon ve İBS olgu sayısı

Klinik ve endoskopik remisyonunda olan Ülseratif kolit hastaları histolojik remisyonunda olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı, bu gruplar arasında sedimentasyon, CRP, fibrinojen ve fekal kalprotektin düzeyleri karşılaştırıldı. Fekal kalprotektin düzeyleri bakımından farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p=0,009$ ). CRP, Sedim ve Fibrinojen ölçümleri bakımından farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucu gözlemlendi ( $p>0,05$ ). Klinik ve endoskopik remisyonunda olan Crohn hastaları histopatolojik remisyonunda olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı, bu gruplar arasında; CRP, Sedim, Fibrinojen, fekal kalprotektin ve cdai ölçümleri bakımından farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucu gözlemlendi ( $p>0,05$ ).

Endoskopik remisyonunda olan 34 ÜK hastasında histopatolojik remisyonunda olan ve olmayan hastalar ile sedimentasyon, fibrinojen, CRP ve fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 28’de verilmiştir.

Endoskopik remisyonunda olan 20 CH hastasında histopatolojik remisyonunda olan ve olmayan hastalar ile CRP, sedimentasyon, fibrinojen ve fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 29’de verilmiştir.

ÜK hastalarında tutulum yeri ile İBS sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi ( $p=0,726$ )(Tablo 30).

CH hastalarında tutulum yeri ile İBS sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ( $p= 0,321$ )(Tablo 31).

**Tablo 28.** ÜK hastalarında histopatolojik remisyonda olan ve olmayanlarda CRP, sedimentasyon, fibrinojen ve fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması

Ülseratif kolit	Endoskopik Remisyon	Sedimentasyon	Fibrinojen	Fekal kalprotektin	CRP
19 hasta	Evet	4,00 (2,00-10,00)	250,00 (234,00-293,00)	44,10 (29,10-94,41)	1,72 (0,40-2,40)
15 hasta	Hayır	6,00 (3,00-10,00)	268 (250,00-333,00)	118,05 (61,39-299,11)	1,10 (0,89-2,10)

**Tablo 29.** CH hastalarında histopatolojik remisyonda olan ve olmayanlarda CRP, sedimentasyon, fibrinojen ve fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması

Crohn hastalığı	Endoskopik Remisyon	Sedimentasyon	Fibrinojen	Fekal kalprotektin	CRP
14 hasta	Evet	7,00 (3,75-14,25)	249,50 (232,75-323,25)	36,01 (26,21-85,27)	2,80 (1,59-4,15)
6 hasta	Hayır	8,00 (5,00-23,25)	250 (230,75-434,50)	89,96 (24,66-163,08)	2,10 (1,38-7,22)

**Tablo 30.** ÜK tutulum yeri ile İBS ilişkisi

ÜK Tutulum Yeri		İBS	
		Yok	Var
Rektit	Sayı	8 (88,9%)	1 (11,1%)
Distal kolit	Sayı	8 (72,7%)	3 (27,3%)
Yaygın kolit	Sayı	8 (72,7%)	3 (27,3%)
Backwash ileit+kolit	Sayı	2 (100%)	0 (,0%)
Sol kolit	Sayı	8 (80,0%)	2 (20,0%)

**Tablo 31.** CH tutulum yeri ile İBS ilişkisi

Crohn Tip	İBS	
	Yok	Var
Obstruktif	1 (100,0%)	0 (,0%)
İnflamatuvar	23 (74,2%)	8 (25,8%)
Fistülizan	1 (100,0%)	0 (,0%)
İnflamatuvar+Fistülizan	1 (50,0%)	1 (50,0%)
İnflamatuvar+Obstruktif	1 (33,3%)	2 (66,7%)

Klinik olarak remisyonda olan Ülseratif Kolit hastalarında sigara kullanımı ve İBS sıklığı ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ( $p=0,163$ ).

Klinik olarak remisyonda olan Crohn hastalarında sigara kullanımı ve İBS sıklığı ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ( $p=0,371$ ).

Klinik olarak remisyonda olan Crohn hastalarının tipleri ile İBS ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (Tablo 32).

**Tablo 32.** Crohn hastalığı tipi ile İBS ilişkisi

Crohn hastalığı tutulum yeri		İBS	
		Yok	Var
İleit	Sayı	12 (80,0%)	3 (20,0%)
Kolit	Sayı	5 (83,3%)	1 (16,7%)
İleokolit	Sayı	10 (58,8%)	7 (41,2%)

Ülseratif kolit hastalarında fekal kalprotektin düzey grupları ve endoskopik remisyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p=0,001$ ). Crohn hastalarında fekal kalprotektin düzey grupları ve endoskopik remisyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p<0,001$ ). Tablo 33'de gösterilmiştir.

**Tablo 33.** Endoskopik remisyon ile fekal kalprotektin düzey grupları

Hastalık tipi				Endoskopik Remisyon	
				Evet	Hayır
Ülseratif Kolit	Fekal kalprotektin düzeyleri	<50	Sayı	13 (100,0%)	0 (,0%)
		50-150	Sayı	13 (92,9%)	1 (7,1%)
		>150	Sayı	8 (50,0%)	8 (50,0%)
Crohn Hastalığı	Fekal kalprotektin düzeyleri	<50	Sayı	10 (90,9%)	1 (9,1%)
		50-150	Sayı	7(70,0%)	3 (30,0%)
		>150	Sayı	3 (17,6%)	14 (82,4%)

Ülseratif kolit hastalarında fekal kalprotektin düzey grupları ve histopatolojik remisyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p=0,001$ ). Crohn hastalarında fekal kalprotektin düzey grupları ve histopatolojik remisyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p=0,003$ ). Tablo 34’de gösterilmiştir.

**Tablo 34.** Histopatolojik remisyon ile fekal kalprotektin düzey grupları

Hastalık tipi				Histopatolojik Remisyon	
				Evet	Hayır
Ülseratif Kolit	Fekal kalprotektin düzeyleri	<50	Sayı	11 (84,6%)	2(15,4%)
		50-150	Sayı	6 (42,9%)	8 (57,1%)
		>150	Sayı	2 (12,5%)	14 (87,5%)
Crohn Hastalığı	Fekal kalprotektin düzeyleri	<50	Sayı	8 (72,7%)	3 (27,3%)
		50-150	Sayı	4 (40,0%)	6 (60,0%)
		>150	Sayı	2 (11,8%)	15 (88,2%)

Ülseratif kolit hastalarında fekal kalprotektin düzey grupları ve İBS varlığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktur ( $p=0,812$ ). Crohn hastalarında fekal kalprotektin düzey grupları ile İBS varlığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktur ( $p=0,686$ ). Tablo 35’de gösterilmiştir.

**Tablo 35.** ÜK ve CH’da İBS varlığı ve fekal kalprotektin düzey grupları ile ilişkisi

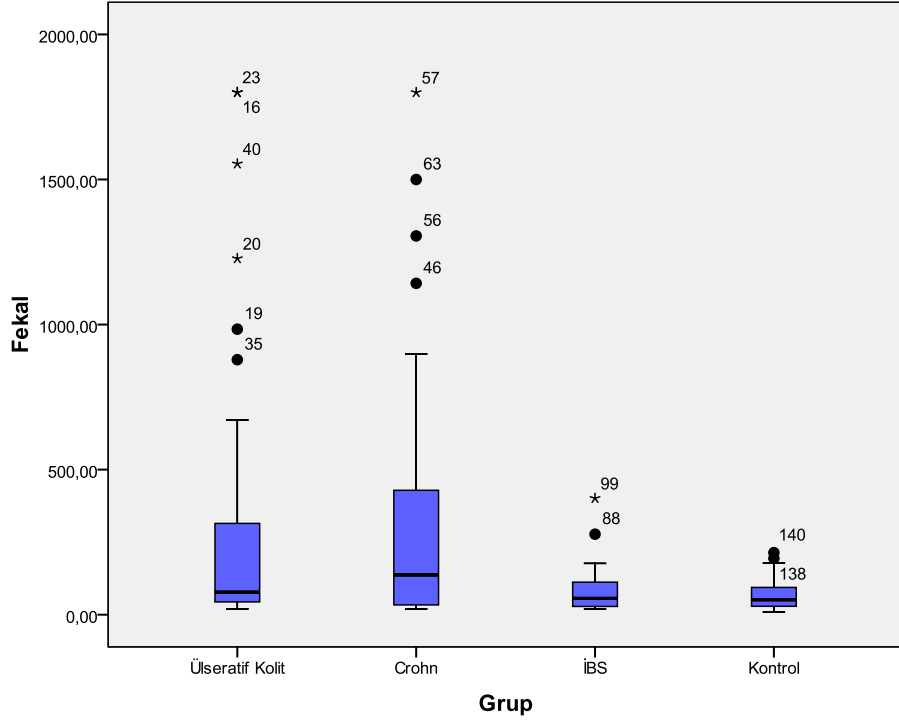
Hastalık tipi				İBS	
				Yok	Var
Ülseratif Kolit	Fekal kalprotektin düzeyleri	<50	Sayı	11 (84,6%)	2 (15,4%)
		50-150	Sayı	11 (78,6%)	3 (21,4%)
		>150	Sayı	12 (75,0%)	4 (25,0%)
Crohn Hastalığı	Fekal kalprotektin düzeyleri	<50	Sayı	8 (72,7%)	3 (27,3%)
		50-150	Sayı	8 (80,0%)	2 (80,0%)
		>150	Sayı	11 (64,7%)	6 (35,3%)

ÜK, CH, İBS ve kontrol grubu ile fekal kalprotektin arasındaki ilişki şekil 8’de gösterilmiştir (box-plot grafiği).

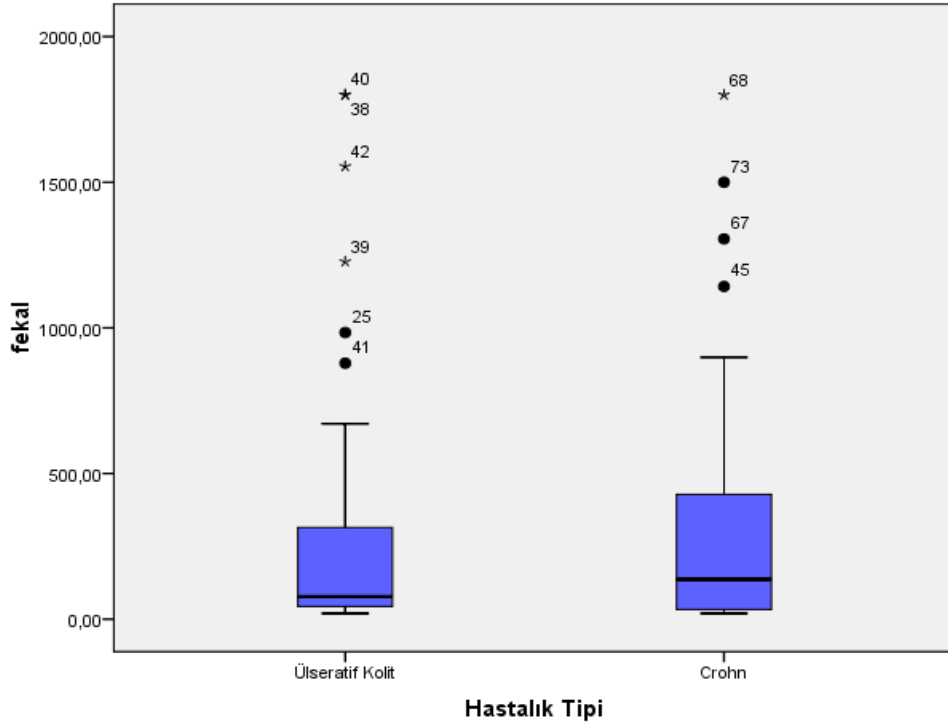
Klinik remisyondaki ÜK ve CH grupları ile fekal kalprotektin arasındaki ilişki şekil 9’de gösterilmiştir (box-plot grafiği).

Endoskopik remisyondaki ÜK ve CH grupları ile fekal kalprotektin arasındaki ilişki şekil 10’da gösterilmiştir (box-plot grafiği)(34 ÜK, 20CH).

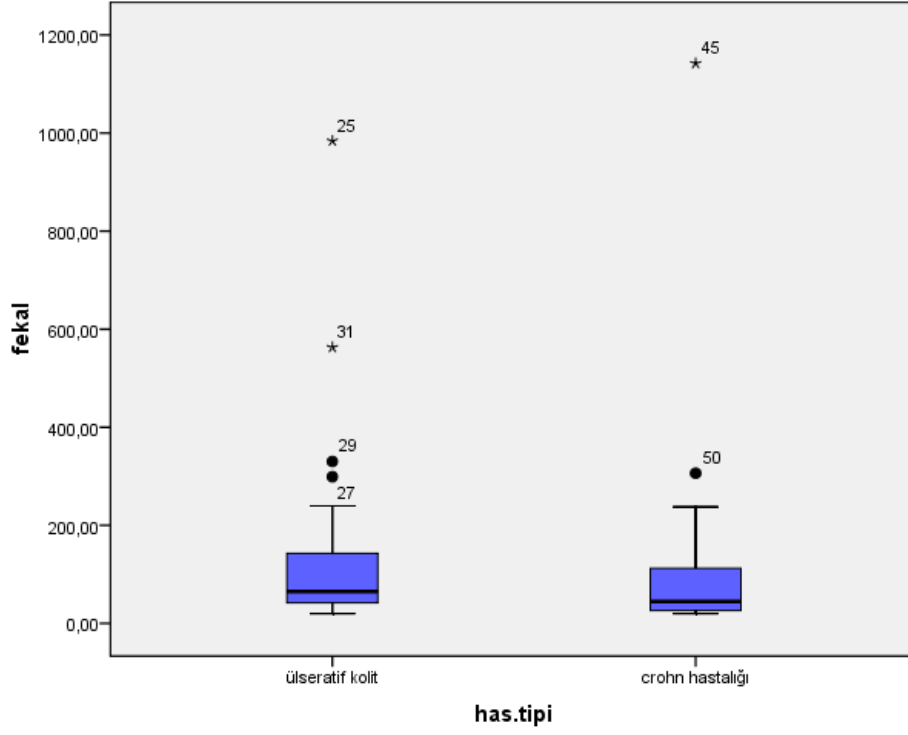
Histopatolojik remisyondaki ÜK ve CH grupları ile fekal kalprotektin arasındaki ilişki şekil 11’de gösterilmiştir (box-plot grafiği)(19ÜK, 14CH).



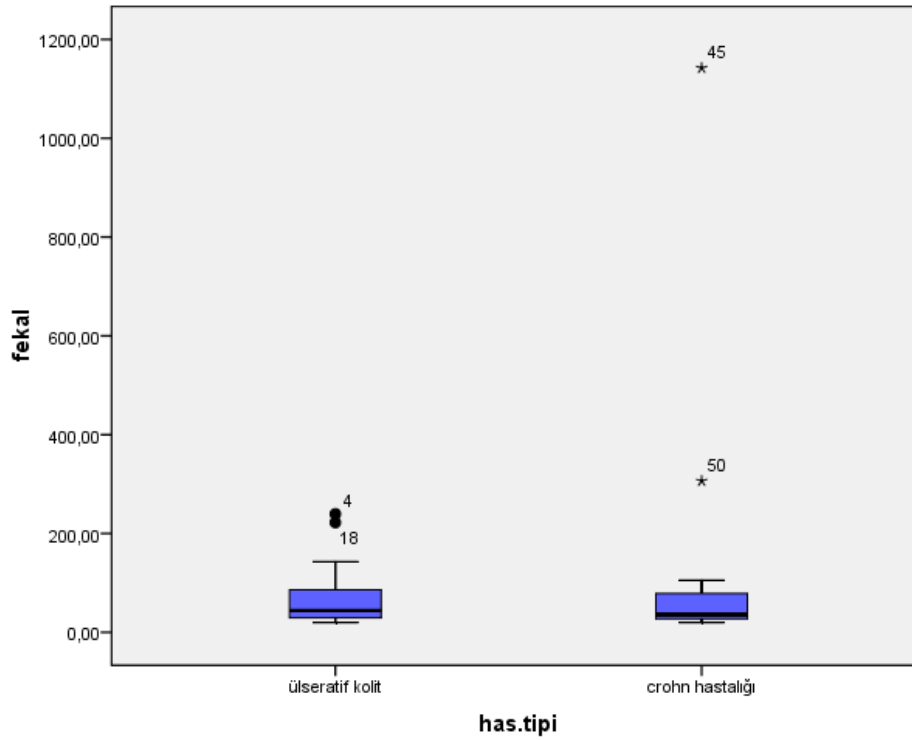
**Şekil 8.** ÜK, CH, İBS ve kontrol grupları ile fekal kalprotektin düzeyi



**Şekil 9.** Klinik remisyondaki ÜK ve CH'da fekal kalprotektin düzeyi



**Şekil 10.** Endoskopik remisyondaki ÜK, CH'da fekal kalprotektin düzeyi



**Şekil 11.** Histopatolojik remisyondaki ÜK, CH'da fekal kalprotektin düzeyi



## TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastaları (İBH), gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabilen, remisyona giren ve alevlenmelerle gidebilen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Klinik remisyona giren İBH hastalarında İBH kliniği ve laboratuvar bulguları düzelirken kronik karın ağrısı, dışkılama sıklığında ve kıvamında değişiklik sık görülmektedir. Yapılan çalışmalar da klinik ve/veya endoskopik remisyona sağlanan İBH hastalarının %20-50'sinde karın ağrısı ortaya çıktığı gözlenmiştir<sup>(1-4)</sup>. İBH hastalarında karın ağrısı etyopatogenezinde inflamasyon, obstrüksiyon, psikolojik, psikososyal, nörobiyolojik ve genetik faktörler rol oynamaktadır<sup>5</sup>. İBH hastalarında karın ağrısının sebepleri arasında fonksiyonel bir barsak hastalığı olan irritable barsak sendromu (İBS) da karşımıza çıkabilmektedir. İBS kronik bir hastalık olup etyogenezinde biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörler yer almaktadır, tanı için Roma 3 kriterleri kullanılmaktadır<sup>6</sup>. İBH hastalarında sağlıklı popülasyona göre İBS 2-3 kat daha sık ortaya çıkmaktadır<sup>11</sup>. Bununla birlikte bazı çalışmalarda İBH tanısından önce ortaya çıkan prodromal semptomların İBS olarak tanı aldığı gösterilmiştir<sup>(12,13)</sup>. Bazı çalışmalarda da İBS'de düşük dereceli inflamasyon olduğu gösterilmiştir<sup>(14-17)</sup>. Ayrıca kronik inflamasyon ile barsak duvarında ve enterik sinir sisteminde ortaya çıkan fizyolojik değişim sonucu viseral hipersensitivite ve barsak motilitesindeki değişiklikler İBS tipi semptomlara neden olmaktadır.<sup>(296-297)</sup> Bu amaçla klinik remisyondaki İBH hastalarında yapılan çalışmalar da Crohn hastalarında %60 oranında, ülseratif kolit hastalarında %30 oranında İBS semptomları gösterilmiştir<sup>18</sup>.

Klinik remisyonda ve tedavi altındaki İBH hastalarında düşük dereceli inflamasyon ve mukozada kalıcı değişiklikler ortaya çıkar.<sup>298</sup> Remisyonda olan İBH hastalarında tedavinin ana amacı mukozal iyileşme olup<sup>299</sup> takip için, hastalık aktivite indeksleri, akut faz reaktanları, kalprotektin ve endoskopik görüntüleme kullanılabilir<sup>19</sup>. Hastalık aktivite indeksleri ile karın ağrısı arasında zayıf bir ilişki vardır<sup>20</sup>. Yine hastalık aktivite indeksleri ile endoskopik iyileşme arasında ilişki saptanmamıştır.<sup>300</sup> Remisyonda olan İBH hastaları için akut faz reaktanları (c-reaktif protein-CRP) spesifitesi ve sensitivitesi düşüktür<sup>21</sup>. Kolonoskopi ise tam mukozal iyileşmeyi gösterebilmek için en ideal yöntemdir

ancak invaziv, pahalı, zaman alıcı ve hastalar tarafından kabul görmemesi dezavantajları arasındadır. Fekal Kalprotektin barsak inflamasyonunda major rol oynamaktadır<sup>(22-23)</sup>. Kalprotektin inflamatuvar barsak hastalıkları ile non-inflamatuvar barsak hastalıkları ayırıcı tanısında ideal bir belirteçtir<sup>(24-25)</sup>. Yeni yapılan bir çalışmada İBH'yı İBS'den ayırt etme de fekal kalprotektin sensitivitesi %95, spesifitesi %91 olarak saptanmıştır<sup>26</sup>. İBH hastalarında hastalık aktivitesini gösteren klinik, endoskopik ve histolojik parametreler ile fekal kalprotektin düzeyi korelasyon gösterir<sup>27</sup>. Klinik remisyonda olan hastalarda artmış fekal kalprotektin düzeyleri histopatolojik düzeyde inflamasyon göstergesidir. İBH hastalarında artmış fekal kalprotektin düzeyi hastalığın nüksü ile ilişkili olabilir<sup>29</sup>.

İBS hastalarında ise fekal kalprotektin düzeyleri normal bulunmuştur<sup>32</sup>. İBH hastalarında İBS semptomları olanlarda fekal kalprotektin düzeyleri İBS semptomları olmayan hastalara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur<sup>(32-33)</sup>. Bu da remisyunun gerçek bir remisyon olup olmadığı konusunda kuşku yaratmak yanında gerçek derin remisyonda yine de İBS benzeri semptomların görülebileceğini göstermiştir. İBH hastaları klinik remisyonda olsa bile endoskopik ve histopatolojik olarak remisyonda olmayabilir ve remisyonda olan hastalarda saptanan bu semptomlar tesadüfi ortaya çıkan İBS ya da klinik olarak saptanamayan düşük dereceli bir inflamasyon göstergesi olabilir.

Bizim çalışmamızda inflamatuvar barsak hastalıklarında klinik remisyunun endoskopik ve histopatolojik remisyon ile ilişkisi ve İBS ile ilişkisi olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca fekal kalprotektin düzeyinin inflamasyon ve İBS semptomları ile ilişkisi değerlendirildi.

Çalışmaya aldığımız ÜK hastalarının 34'ünde (%79,1) endoskopik remisyon mevcuttu, 9'u (%20,9) endoskopik olarak remisyonda değildi. Endoskopik olarak remisyonda olan 34 ÜK hastasından 19'unda(%55,88) histopatolojik remisyon mevcuttu, 16'sı (%44,12) histopatolojik remisyonda değildi. CH hastaların 20'sinde (%52,6) endoskopik remisyon mevcuttu, 18'inde (%47,4) endoskopik olarak remisyonda değildi. Endoskopik olarak remisyonda olan 20 CH hastasından 14'ünde (%70) histopatolojik remisyon mevcuttu, 6'sı (%30) histopatolojik remisyonda değildi. Klinik remisyon, semptomların tamamen yok olması anlamına gelmemekle birlikte endoskopik ve biyokimyasal remisyondan ayırt edilmelidir. Bu sonuçlar; klinik aktivite indekslerinin

endoskopik ve mukozal iyileşmeyi göstermede yetersiz kaldığını göstermektedir. Benzer şekilde Saverymattu ve arkadaşları da CDAI ile inflamasyon arasındaki ilişkinin zayıf olduğunu göstermişlerdir.<sup>298</sup> Hastalık aktivite indeksleri ile karın ağrısı arasında zayıf bir korelasyon vardır<sup>20</sup>. Yine hastalık aktivite indeksleri ile endoskopik iyileşme arasında korelasyon saptanmamıştır.<sup>300</sup>

Klinik olarak remisyonda olan Ülseratif kolit hastalarında İBS sıklığını %20,9, Crohn hastalarında İBS sıklığını %28,9 olarak saptadık. Bu konuyla ilişkili ilk kez Isgar ve arkadaşları klinik remisyondaki 98 ÜK hastasında İBS sıklığını %33 olarak saptamıştı.<sup>280</sup> Literatürde yer alan 2 ayrı çalışmada, klinik remisyonda olan ÜK hastalarında İBS semptomlarının sıklığı %33, Crohn hastalarında İBS sıklığı %42-57 olarak bildirilmiştir<sup>(3,281)</sup>. Bu oran genel popülasyondaki İBS prevalansından daha fazladır. Batı toplumlarında İBS sıklığı %10-20 olarak bildirilmiştir<sup>239</sup>. Yine Piche ve arkadaşları remisyonda olan 92 Crohn hastasında İBS semptomlarının sıklığını %45,6 olarak saptamış, hastalık süresi ve yaşla ilişki saptamamıştır, ancak İBS sıklığı ciddi psikolojik faktörler ile ilişkilendirilmiştir.<sup>301</sup> Simren ve arkadaşları Crohn hastalarında İBS semptomlarının hastalık süresi ile ilişkili olduğunu, ancak yaş ile ilişkili olmadığını göstermiştir<sup>18</sup>. John Keohane ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klinik remisyonda olan (normal fizik muayene, CRP< 10, 6 aydır steroid ve biyolojik ajan kullanmaması ve CDAI <150 ile UCAI<3 olmasına göre belirlenmiş) 111 hasta (62 CH, 44 ÜK) alınmış, ÜK'de İBS semptomlarının sıklığı %38,6 (17/44), CH'da İBS semptomlarının sıklığı %59,7 (37/67) olarak saptanmıştır<sup>32</sup>. Bu çalışmada İBS, Roma II kriterlerine göre belirlenmiştir ve opere olan hastalar da çalışmaya alınmıştır. ÜK hastalarından, İBS semptomları olanlar ile olmayanlar arasında demografik özellikler arasında fark saptanmamıştır. CH'da İBS semptomları olanlar da CDAI skoru ile sigara içme oranı yüksek saptanmıştır. İBS semptomlarının hastalık lokalizasyonu, hastalık süresi ve CH tipi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda İBS tanısı Roma III kriterlerine göre konuldu, opere olan hastalar çalışmaya alınmadı ve remisyon kriterleri oldukça katı-kesin bir biçimde en az 6 aydır klinik remisyonda olan ve steroid kullanmayan hastalar olacak şekilde belirlendi ve çalışmamızın sonucunda İBS semptomlarının sıklığı ile cinsiyet, sigara kullanımı, CDAI skoru, hastalık lokalizasyonu ve CH tipi arasında ilişki saptanmadık. John Keohane ve

arkadaşlarının çalışmasında dahil edilen hastaların CRP<10 mg/l kriterinin olması ve barsak operasyonu geçiren hastaların dahil edilmesi, İBS için Roma II kriterlerinin kullanılması, İBH'da İBS semptomlarının bizim çalışmamıza göre daha fazla oranda bulunmasını açıklayabilir. Halpin ve arkadaşlarının yayınladığı bir metaanalizde klinik remisyondaki hastalarda İBS sıklığı %25-46 saptanmıştır ve CH'da ÜK'e göre İBS semptomları daha sık olup nedenleri arasında ince barsak bakteriyel aşırı çoğalma ve safra asit malabsorbsiyonuna neden olan terminal ileum cerrahisi olabileceği düşünülmüştür.<sup>302</sup> J. W. Berrill ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klinik remisyonda olan 97 İBH hastasında İBS sıklığı %32 olarak saptanmıştır, bu grupta kadın hastalar daha sık olup depresyon ve anksiyete oranları yüksek saptanmıştır, hastalık süresi, lokalizasyonu, aktif inflamasyon ve sigara içme ile İBS ilişkisi saptanmamıştır.<sup>303</sup> Yine bu çalışmada CH'da barsak operasyon öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastalarda İBS semptom oranları daha yüksek saptanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Simren ve arkadaşlarının yaptığı çalışma dışında hiçbir çalışmada İBS sıklığı hastalık süresi ile ilişkilendirilmemiştir<sup>18</sup>. İBH'de İBS semptomlarının varlığında yaşam kalitesinin düştüğü gösterilmiştir.<sup>302</sup>

Diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda klinik remisyonda olan CH ve ÜK hastalarında endoskopik ve histopatolojik remisyon varlığı ya da yokluğunun İBS semptomları ile ilişkisini değerlendirdik. Buna göre ÜK'de İBS semptomları, klinik remisyonda olan olguların 9'unda (%20,9), endoskopik remisyonda olan olguların 7'sinde (%20,5), endoskopik remisyonda olmayan olguların 2'sinde (%22,2), histopatolojik remisyonda olan olguların 3'ünde (%15,7), histopatolojik remisyonda olmayan olguların 4'ünde (%25) saptandı. CH'da İBS semptomları, klinik remisyonda olan olguların 11'inde (%28,9), endoskopik remisyonda olan olguların 5'inde (%25), endoskopik remisyonda olmayan olguların 6'sında (%33,3), histopatolojik remisyonda olan olguların 3'ünde (%21,42) histopatolojik remisyonda olmayan olguların 3'ünde (%50) saptandı. Bu gruplar içerisinde İBS sıklığı en çok histopatolojik remisyon olmayan Crohn hastalığı grubunda saptandı, ancak hasta sayısının az olması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Bizim çalışmamızda endoskopik ve histopatolojik aktif hastalık varlığında İBS semptomlarında artış saptanmadı. Oysaki İBH 'da aktif hastalık varlığında İBS sıklığının daha fazla olduğu

gösterilmiştir.<sup>(18-304)</sup> Çalışmamız da olduğu gibi aktif hastalık varlığında İBS sıklığında artış olmaması, İBS'nin patofizyolojik mekanizmalarında yer alan submukozal inflamasyondan çok, kolon biyopsilerinde gösterilen mukozal ağrı reseptör sayısının artması ve stres gibi psikososyal faktörlerin daha çok rol oynadığını düşündürebilir.<sup>(13,255,296,297)</sup> Çalışmamızda hastalarımızın psikososyal durumları çalışma dahilinde olmadığı için değerlendirilememiştir. Diğer bir yandan klinik remisyonda olan hastalarda ortaya çıkan İBS semptomları, hastalık aktivitesinin klinik değerlendirmesini etkileyebileceği ve bu nedenle gereksiz invaziv işlemler uygulamaya ya da medikal tedavi değişikliğine neden olabileceği endişelerini doğurmuştur.<sup>(307-308)</sup> Berrill ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İBS semptomları olmayan hastalarda klinik remisyon tanısının doğruluğu biraz daha yüksek bulunmuştur, bununla birlikte İBS semptomları olanlarda klinik ve biyokimyasal değerlendirmeler İBS semptomları olmayanlarda göre oldukça benzer saptanmıştır. Bu nedenle klinik remisyonda olan hastalarda hastalık aktivitesi ve endoskopik bulgular ile korelasyon gösteren ve noninvaziv bir yöntem olarak fekal belirteçlerin önemi ortaya çıkmaktadır.<sup>(173,202)</sup>

Çalışmamızda klinik remisyonda olan 43 ÜK, 38 CH ve 41 İBS ile 41 sağlıklı kontrol hastasında fekal kalprotektin düzeylerine baktık. ÜK grubunda fekal kalprotektin ortalama değeri 314,65±477,88 µg/gr, CH grubunda fekal kalprotektin ortalama değeri 335,67±449,63 µg/gr, İBS grubunda 79,80±75,65 µg/gr ve kontrol grubunda 69;42±52,36 µg/gr olarak saptandı. Hem ÜK'de (p=0,0016/p=0,002) hem de CH'da(p=0,010/p=0,001) fekal kalprotektin düzeyleri İBS ve kontrol grubunun her biri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Ayrıca fekal kalprotektin düzeyleri <50 µg, 50-150 µg ve >150 µg olmak üzere 3 gruba ayrılıp incelendiğinde fekal kalprotektin düzeylerinin 150 µgdan yüksek olmasının ÜK grubu ile İBS (p=0,007) ve kontrol grubundan (p=0,017) daha belirgin ayırt ettirdiği saptandı. Yine aynı şekilde fekal kalprotektin düzeylerinin 150 µgdan yüksek olmasının CH grubu ile İBS (p <0,001) ve kontrol grubundan (p=0,003) daha belirgin ayırt ettirdiği saptandı. Bununla birlikte klinik remisyondaki ÜK ve CH'da İBS semptomları olan ve olmayan olgular fekal kalprotektin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (CH, İBS+:306,23(median); CH, İBS-:105,31 (median); ÜK, İBS+:142,75(median); ÜK, İBS-:76,56(median)). Ancak

John Keohane ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klinik remisyonda olan Crohn ve Ülseratif kolit hastalarında İBS semptomları varlığında fekal kalprotektin düzeyleri, İBS semptomları olmayanlara göre oldukça yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (CH, İBS+: 414,7±80,3; CH, İBS-: 174,9±49,1) (ÜK, İBS+: 591,1±172,5; ÜK, İBS-:229,8±83,4) Sonuç olarak; artmış fekal kalprotektin düzeylerinin devam eden hastalık aktivitesine bağlı olduğunu ve bunun klinik yansıması olarak İBS semptomlarının ortaya çıktığı yorumunu yapmıştır. Ancak bizim çalışmamızda İBS semptomlarının varlığı ya da yokluğunda fekal kalprotektin düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı, fekal kalprotektin düzeyi yüksek olan hastalarda İBS semptomları artmadı, bu da bizi İBS patogenezinde yer alan subklinik inflamasyondan uzaklaştırmaktadır ve İBS'nin genel popülasyondaki İBS gibi ortaya çıkabileceğini ve İBH ile eş zamanlı bulunabileceğini gösterdi. Diğer bir yandan İBH'da saptanan ışık mikroskopu ile inflamasyon görünümünün İBS'de saptanmadığı, İBH'de belirgin olarak artan sitokin ve kemokinlerin, İBS'de azaldığı gösterilmiştir.<sup>309</sup> Bununla birlikte İBS'de ortaya çıkan immünolojik değişiklikler, İBH'da ortaya çıkan immünolojik değişiklikler kadar belirgin değildir. Shanahan F ve arkadaşları ile Mawe GM ve arkadaşlarının yaptığı iki geniş çalışmada, İBH hastalarında düşük dereceli inflamasyonun İBS semptomlarını taklit edebileceğini göstermişlerdir.<sup>(310-311)</sup>

Berrill ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klinik remisyondaki İBH hastalarında İBS semptomları olan ve olmayanların fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştı (İBS+: 111; İBS-: 50 µg/g). Ayrıca fekal kalprotektin düzeyi yüksek olan olgularda, normal fekal kalprotektin düzeyine sahip olan olgulara göre İBS semptomları daha fazlaydı, ama istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Ancak aktif hastalık varlığında fekal kalprotektin düzeyi yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı (233 µg/g, p <0.01). Fekal kalprotektin düzeyi < 90 µg/g altında olan klinik remisyondaki İBH hastalarında İBS semptomları %31 olarak saptandı. Bu çalışmada İBS semptomlarının artmış fekal kalprotektin düzeylerinde daha sık ortaya çıkması (100-200 µg/g) düşük seviyede inflamasyona işaret etmekle birlikte, fekal kalprotektin düzeyi < 90 µg/g olanlarda İBS semptomlarının sıklığının %31 olması subklinik inflamasyondan uzaklaştırmaktadır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada İBH aktivitesi için altın standart yöntem olan

ileokolonoskopi yapılmamıştır, bu yönüyle bizim çalışmamızdan ayrılmaktadır ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi İBS semptomlarına neden olabilecek safra asit malabsorpsiyonu, laktoz intoleransı ve bakteriyel aşırı çoğalma gibi nedenler ekarte edilememiştir. Berrill ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada sonuç olarak, İBH'da ortaya çıkan İBS semptomlarının genel popülasyondaki İBS tanısı ile benzer karakteristik özellikler taşıdığı ve bu hastalıkların birbirine eşlik eden hastalıklar olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada biyokimyasal remisyon kriterleri ile klinik değerlendirme arasında kappa istatistik ile zayıf ilişki saptanmıştır.<sup>312</sup>

A.G.Roseth ve arkadaşları; fekal kalprotektin düzeyi <50 µg/g olacak şekilde klinik remisyonda olan toplam 44 hasta (28 ÜK, 17 CH) ile yaptıkları çalışmada, hastalara mukozal iyileşme açısından endoskopi yapılarak biyopsi alınmış ve 44 hastadan 38'inde tam mukozal iyileşme gösterilmiştir.<sup>313</sup> Fekal kalprotektin mukozal iyileşmenin bir göstergesi olarak kullanılabilir.<sup>314</sup> Ayrıca düşük fekal kalprotektin düzeylerinde prognoz daha iyidir ve nüks riski azalmaktadır<sup>288</sup>.

Fekal kalprotektin CH ve ÜK'de aktif hastalığı inaktif hastalıktan ayırt etmektedir. İBH'da remisyonu değerlendirmede gümüş standart olan <sup>111</sup>Indium test sonuçları ile fekal kalprotektin sonuçları paralellik göstermektedir.<sup>315</sup> Çoğu çalışmada İBH hastalarında fekal kalprotektin düzeyleri, klinik, endoskopik ve histolojik aktivite ile paralellik göstermektedir.<sup>(295,316,317)</sup> Özellikle Crohn hastalarında olmak üzere, semptom bazlı aktivite indeksleri ile gerçek mukozal inflamasyon arasındaki kısıtlı ilişki önceden beri vurgulanmaktadır ve laktoferrin, fekal kalprotektin gibi klinik iyileşmeyi gösteren objektif inflamasyon markerlarının önemi belirtilmektedir.<sup>(295,316,317)</sup> Fekal kalprotektin ve laktoferrin mukozal iyileşme konusunda da umut vericidir<sup>28</sup>.

Bizim çalışmamızda endoskopik iyileşme olan ve olmayan olgular arasında fekal kalprotektin ölçümleri bakımından ÜK ve CH grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 36). Ancak histopatolojik remisyon olan ve olmayan olgular arasında ÜK grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark olmasında rağmen CH grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir (Tablo 37). Bunun nedenleri, çalışmamızda CH 'da ince barsak tutulumunun gösterilememesi ya da üst gastrointestinal sistem tutulumunun yeni eklenmesi olabilir. Ayrıca henüz İBH'de remisyonu belirlemek için kullanılacak standart cut

off değeri yoktur. Çoğu çalışmada fekal kalprotektin için cut off değerleri 50-60 µg/g olarak önerilmektedir. İBH olduğu bilinenlerde daha yüksek tutulabilir, tarama amaçlı ise daha düşük cut off değerleri kullanılabilir <sup>318</sup>. 2012 yılında Journal Clinical Pathology yayınlanan makalede fekal kalprotektin >150 µg/g değerlerde mutlaka organik nedenlerin dışlanması gerektiği vurgulanmıştır. Fekal kalprotektin 50-150 µg/g olan değerlerinde NSAİİ kullanımı, enfeksiyon ekarte edilmesi ve testin tekrar edilmesi, >50 µg/g olması halinde kolonoskopi önerilmektedir<sup>292</sup>. Ancak Fedorak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İBS ve kontrol grubunda fekal kalprotektin düzeyi 150 µg/g kadar çıkabildiği gösterilmiştir, neden olarak yaş ortalamasının 60 üzerinde olması ve buna bağlı fekal kalprotektin konsantrasyon artışı ileri sürülmüştür.<sup>319</sup> D'Inc`a ve arkadaşları İBH'da remisyon tanımlaması için fekal kalprotektin düzeyini 130 µg/g<sup>320</sup>, Sipponen ve arkadaşları 200 µg/g olarak önermişlerdir.<sup>295</sup> Bizim çalışmamızda kontrol grubunda ortalama fekal kalprotektin düzeyi 69,42±52,36 µg/g (minimum-maksimum: 9,00-213,84), İBS grubunda 79.80±75,65 µg/g (minimum-maksimum: 19,90-401,17) olarak saptanmıştır. Bu hastalar çalışmaya dahil edilirken peptik ülser ve çölyak hastalığı öyküsü, steroid ve NSAİİ kullanma öyküsü, barsak operasyon öyküsü ve obez olanlar çalışmaya alınmamıştır, yaş ortalamaları İBS grubunda 45,14±13,15, kontrol grubunda 40,12±13,20 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte bu hastalara endoskopi ve kolonoskopi yapılmamıştır, artmış fekal kalprotektin düzeyleri klinik olarak semptomu olmadan altta yatan bir inflamatuvar hastalığın göstergesi olabilir ya da coğrafik cut off değerlerinin farklılığı olabilir. Ayrıca yoğun fiziksel aktivite, aşırı lifli gıda tüketimi ile fekal kalprotektin düzeyinde gün ve gün değişikliklere neden olabilir, sonuç olarak fekal kalprotektin düzeyinin standart hale gelebilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamız da fekal kalprotektin düzeyi >150 µg/g olan grupta İBH ve kontrol grubu ile İBH ve İBS grupları arasında, ayrıca histopatolojik remisyon olan ve olmayan gruplar arasında belirgin farklılık vardı, bu sebeple inflamatuvar ya da non inflamatuvar ayırıcı tanısında fekal kalprotektin düzeyi < 100 µg/g ve hastalık aktivasyonunu göstermede fekal kalprotektin düzeyi >150 µg/g olarak cut off alınabilir.



**Tablo 36.** Endoskopik remisyonda ÜK ve CH'da median, minimum ve maksimum fekal kalprotektin düzeyleri

Endoskopik remisyon	Ülseratif kolit (p < 0.001)	Crohn hastalığı (p<0,001)
Var	65,01 (39,23-148,93)	44,59 (25,73-115,57)
Yok	878,00 (459,45-1677,06)	418,03 (171,63-847,10)

**Tablo 37.** Histopatolojik remisyonda ÜK ve CH'da median, minimum ve maksimum fekal kalprotektin düzeyleri

Histopatolojik Remisyon	Ülseratif kolit (p = 0.009)	Crohn hastalığı (p>0,05)
Var	44,10 (29,10-94,41)	36,01 (26,21-85,27)
Yok	118,05 (61,39-299,11)	89,96 (24,66-163,08)

Fekal kalprotektin organik hastalığı belirlemektedir ancak hastalık tipi için ayırıcı tanıda kullanılamaz.<sup>321</sup> Ayrıca fekal kalprotektin İBH ve İBS ayırıcı tanısında ve hastalık aktivasyonunu belirleme de rutin olarak kullanılan CRP ve sedimentasyondan daha değerlidir.<sup>317</sup> Dolwani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, CRP ve sedimentasyonun İBH aktivitesini belirleme de kullanıldığını, ancak intestinal inflamatuvar hastalıklara spesifik olmadığını, hastalık aktivitesi ve hastalık semptomları ile CRP, sedimentasyon düzeyleri arasında zayıf korelasyon olduğunu göstermiştir.<sup>322</sup> CRP, Crohn hastalığında hastalık aktivitesini göstermede ülseratif kolite göre daha güçlüdür.<sup>323</sup> Ayrıca high sensitive CRP semptomatik hastalarda düşük dereceli inflamasyona işaret edebilir.<sup>323</sup> Öte yandan ÜK de histolojik aktivite ile high sensitive CRP arasındaki korelasyon zayıf saptanmıştır<sup>46</sup>. Bizim çalışmamızda da klinik remisyondaki ÜK, CH ile İBS ve kontrol grupları arasında CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmedi. Sedimentasyon düzeylerinde klinik remisyondaki CH grubu ve kontrol grubu arasındaki, kontrol ve İBS grubu arasındaki farklılık anlamlıydı, diğer gruplarda anlamlı fark elde edilmedi. Fibrinojen düzeyleri klinik

remisyondaki CH ile ÜK grubunda, İBS ve kontrol gruplarının her birine göre istatistiksel olarak anlamlıydı. Endoskopik remisyonda olan ve olmayan ÜK grubunda, CRP (p=0,002) ve fekal kalprotektin (p <0,001) düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark vardı. Ancak sedimentasyon ve fibrinojen düzeylerinde iki grup arasında fark yoktu. Endoskopik remisyonda olan ve olmayan CH grubunda sadece fekal kalprotektin düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark vardı (p <0.001), CRP, sedimentasyon ve fibrinojen düzeylerinde anlamlı farklılık elde edilmedi. Histopatolojik remisyonda olan ve olmayan ÜK grubunda fekal kalprotektin düzeylerinde anlamlı farklılık elde edildi (p <0,009), CRP, sedimentasyon ve fibrinojen düzeylerinde anlamlı farklılık elde edilmedi. Histopatolojik remisyonda olan ve olmayan CH grubunda fekal kalprotektin, CRP, sedimentasyon ve fibrinojen düzeylerinde anlamlı farklılık elde edilmedi. Bu sonuçlar ile CRP, sedimentasyon, fibrinojenin inflamatuvar barsak hastalığına sensitif ve spesifik olmadığı, klinik remisyon değerlendirmesinde fibrinojenin CRP'ye göre daha değerli olduğunu, ÜK ve CH'da endoskopik remisyon açısından fekal kalprotektin ve CRP'nin fibrinojen ve sedimentasyona üstünlüğü, histopatolojik remisyonu göstermesi açısından fekal kalprotektine göre CRP, fibrinojen ve sedimentasyonun zayıf kaldığı sonuçları çıkarılabilir. Pineton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP ya da eritrosit sedimentasyonu barsak inflamasyonuna spesifite ve sensitivitesinin düşük olduğunu, hasta semptomları ve aktivite indeksleri ile ilişkisinin zayıf olduğunu gösterilmiştir.<sup>299</sup>

## SONUÇ VE ÖNERİLER

İnflamatuvar barsak hastaları (İBH), gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabilen, remisyon ve alevlenmelerle gidebilen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Klinik ve/veya endoskopik remisyon sağlanan İBH hastalarının %20-50'sinde karın ağrısı ortaya çıkmaktadır. İBH hastalarında karın ağrısı etyopatogenezinde inflamasyon, obstrüksiyon, psikolojik, psikososyal, nörobiyolojik ve genetik faktörler rol oynamaktadır. İBH hastalarında karın ağrısının sebepleri arasında fonksiyonel bir barsak hastalığı olan irritabl barsak sendromu (İBS) da karşımıza çıkabilmektedir. Biz de çalışmamızda klinik, endoskopik ve histopatolojik remisyon ile İBS ilişkisini araştırdık.

Klinik remisyonadaki İBH hastalarında endoskopik ve histopatolojik remisyon oranlarının düşük olduğunu saptadık, bu nedenle klinik remisyonu belirleme de kullanılan klinik aktivite indekslerinin yetersizliğini ve yeni kriterlerin geliştirilmesi ya da eski kriterlerin revize edilmesinin gerekliliğini vurgulamak isteriz.

İBH'da ortaya çıkan İBS semptomları bizim çalışmamızda subklinik bir inflamasyondan ziyade, genel popülasyonda görülen İBS gibi, İBH seyrinde eş zamanlı ortaya çıkabilen bir hastalık olarak düşünülmüştür. Bu sonuç İBS olan ve olmayan gruplar arasında fekal kalprotektin düzeyinde farklılık olmaması ile desteklenmiştir. Ayrıca İBS varlığının, sigara kullanımı, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık tutulum lokalizasyonu ve hastalık tipi ile ilişkisi saptanmamıştır. Çalışmamız da psikososyal değerlendirmelere yer veremedik, bu nedenle İBS ile psikolojik bozukluk arasında bir sonuca varamadık.

CRP, sedimentasyon, fibrinojen gibi sistemik inflamasyon belirteçleri İBH'da hastalık aktivitesini ya da remisyonu gösterme de yetersiz kalmıştır, ancak fekal kalprotektin İBH aktivitesini ve remisyonu gösterme de oldukça faydalı ve değerlidir. Bu değer fekal kalprotektin düzeyinin  $> 150 \mu\text{g/g}$  olması halinde artmaktadır. Bununla birlikte çalışmamızda fekal kalprotektin düzeylerinin kontrol grubunda  $69,42 \pm 52,36 \mu\text{g/g}$  ve İBS grubunda  $79,80 \pm 75,00 \mu\text{g/g}$  olması, literatürde bildirilen ortalama değerlere göre yüksek saptanmıştır, bu coğrafi farklılık, kişisel sebepler (yoğun egzersiz, lifli gıda tüketimi gibi) ya da

kullanılan elisa kist dilüsyonundan kaynaklanabilir, ancak literatür de tanımlanabilir bir cut off değeri yoktur. Fekal kalprotektinin hastalık aktivasyon ya da remisyonu belirleme, tedaviye yanıtın takibi gibi etkileri standart değerlerin elde edilmesi ile artacaktır, böylece hastaneye yatış azalacaktır, komplikasyon gelişimi daha erken fark edilerek tedavi erken başlanabilecek, tedavi maliyetleri azalacaktır. Ancak bunun için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Edwards J.T., Radford-Smith G.L., Florin T.H. Chronic narcotic use in inflammatory bowel disease patients: prevalence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2001, 16:1235–1238.
2. Farrokhyar F., Marshall J.K., Easterbrook B., Irvine E.J. Functional gastrointestinal disorders and mood disorders in patients with inactive inflammatory bowel disease: prevalence and impact on health. *Inflamm Bowel Dis* (2006) 12: 38–46
3. Minderhoud I.M., Oldenburg B., Wismeijer J.A., van Berge Henegouwen G.P., Smout A.J. IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission; relationships with quality of life and coping behavior. *Dig Dis Sci*(2004) 49: 469–474
4. Siegel C.A., MacDermott R.P. Is chronic pain an extraintestinal manifestation of IBD? *Inflamm Bowel Dis* (2009) 15: 769–771.
5. Grover M., Drossman D.A. Pain management in IBD. *Inflamm Dis Monitor* (2009) 10: 1–10
6. The Rome III book was published in condensed form in a journal supplement that appeared in *Gastroenterology* (volume 20, issue 5, May 2006) the official journal of the American Gastroenterological Association.
7. Tillisch ,K., Mayer, E.A. and Labus ,J.S. Quantitative meta-analysis identifies brain regions activated during rectal distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011, 140:91-100
8. (Myers, B. and Greenwood –Van Meerveld, B. Role of anxiety in the pathophysiology of irritable bowel syndrome: importance of the amygdala. *Front Neurosci* -2009, 3:47
9. Ananthakrishnan, A.N., Issa,M., Barboi , A., Jaradeh,S., Zadvornova, Y., Skaros, s. et al Impact of autonomic dysfunction on inflammatory bowel disease *J Clin Gastroenterol* 2010, 44:272-279
10. Kraneveld, A.D., Rijnierse, A., Nijkamp, F.P. and Garssen, J. Et al. Neuro-,immune interactions in inflammatory bowel disease and irritable syndrome: future therapeutic targets. *Eur J Pharmacol* 2008 585:361-374

11. Long M.D., Drossman D.A. Inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, or what? A challenge to the functional-organic dichotomy. *Am J Gastroenterol* (2010) 105: 1796–1798
12. Pimentel M, Chang M, Chow EJ *et al.* Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3458–62.
13. Barratt SM, Leeds JS, Robinson K *et al.* Prodromal irritable bowel syndrome may be responsible for delays in diagnosis in patients presenting with unrecognized Crohn's disease and celiac disease, but not ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:3270–5
14. (Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R *et al.* Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:693–702.
15. Barbara G, Wang B, Stanghellini V *et al.* Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007;132:26–37.
16. Chadwick V, Chen W, Shu D *et al.* Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;122:1778–83.
17. Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM *et al.* Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol* 2009;104:392–400
18. Simren M., Axelsson J., Gillberg R., *et al.* Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *Am J Gastroenterol* (2002) 97: 389–396
19. Girardin M., Manz M., Manser C., *et al.* First-Line Therapies in Inflammatory Bowel Disease *Digestion* 2012;86(suppl 1):6–10
20. Schirbel e., Cellier C, Sahmoud T, Groupe d'Etudes Therapeutiques des affections inflammatoires Digestive *Gut*.1994;35:231-235
21. Henriksen M, Jahnsen J, Results from a prospective population based study, *Gut* 2008;57:1518-1523

22. Sohnle PG, Collins-Lech c, Wiessner JH, Antimicrobial activity of an abundant calcium-binding protein in the cytoplasm of human neutrophils. *J Infect Dis* 1991;163:187-92
23. Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK, Scott H. Distribution of a new myelomonocytic antigen(L1) in human peripheral blood leukocytes. Immunofluorescence and immunoperoxidase staining features in comparison with lysozyme and lactoferrin. *Am J Clin Pathol* 1985;84:24-34
24. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M, Bjarnason I, A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000;47:506-13
25. Carroccio A, Iacono G, Cottone M, Di Prima L, Cartabellotta F, Cavataio F, Scalici C, Montalto G, Di Fede G, Rini G, Notarbartolo A, Aversa MR. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem* 2003;49:861-7
26. 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
27. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, Geens P, Iwens D, Aerden I, Van Assche G, Van Olmen G, Rutgeerts P: Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012, E-pub ahead of print)
28. Rutgeerts P, Vermeire S, mucosal healing in inflammatory bowel diseases: impossible ideal or therapeutic target? *Gut* 2007;56:453-456)
29. Otten CM, Kok L, Witteman BJ *et al.* Diagnostic performance of rapid tests for detection of fecal calprotectin and lactoferrin and their ability to discriminate inflammatory from irritable bowel syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2008;46 : 1275 – 80
30. Manz M, Burri E, Rothen C, et al. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC Gastroenterol* 2012;12:5

31. Roseth A, GıFagerhol MK, Aadland E, et al. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:793-8
32. Jphn Keohane,MB,Caitlin O'Mahony, PhD,Liam O'Mahony,PhD,Siobhan O'Mahony, irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease:a real association or reflection of occult inflammation? *Am J Gastoenterology*, 2010;doi:10.1038/ajg.2010.156)
33. Robin C.Spiller, overlap between irritable bowel syndrome anda inflammatory bowel disease, *Dig Dıs* 2009;27(suppl 1):48-54
34. Hanauer SB, Hommes DW, Inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2010 Jul;6(4):499-500
35. Niriella MA, De Silva AP, Dayaratne AH, et al. Prevalence of inflammatorybowel disease in two districts of Sri Lanka:a hospital based survey. *BMC Gastroenterol* 2010 Mar 19;10:32
36. Wilson J,Hair C, Knight R,Catto-Smith A,et al. High incidence of inflammatory bowel disease in Australia:a prospective population-based Australian incidence study. *Inflamm Bowel Dise* 2010Sep:1150-6
37. A Tezel, G Dökmeci, M Eskiocak, H Ümit and AR Soylu, Epidemiological Features of Ulcerative Colitis in Trakya, Turkey *Journal of International Medical Research* 2003 31: 141
38. Dağlı Ü. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Epidemiyolojisi. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Derneği el kitabı 2006; 3-10.
39. Loftus EV Jr, Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterology* 2004 May;126(6):1504-17
40. Ozin Y, Kilic MZ, Nadir I, Cakal B, et al. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn'disease in Turkey. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009 Jun;18(2):157-62
41. Tozun N, Atug O, Imeryuz N,et al. Members of the Turkish İBD Study Group. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol* 2009 Jan;43(1):51-7
42. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic oppurtunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006 Jan;12 Suppl 1:S3-9



43. Swaroop PP. Inflammatory bowel diseases in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2007 Nov;23(4):809-21,vi
44. Ahuja V,Tandon RK, Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis* 2010 Jun;11(3):134—47. Review
45. Bernstein C,2010-the year of inflammatory bowel disease: a special interview with WDHD campaign leader,Dr Charles Bernstein. *J Clin Gastroenterol* 2010 Sep;44(8):v-vi
46. Yamamoto-Furusho JK. Clinical epidemiology of ulcerative colitis in Mexico: a single hospital-based study in a 20- year period (1987-2006) *J Clin Gastroenterol* 2009 Mar;43(3):221-4
47. Kugathasan S,Fiocchi C.Progress in basic inflammatory bowel disease research. *Semin Pediatr Surg* 2007 Aug;16(3):146-53
48. Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J,et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2008 Jul;14(7):968-76
49. Bernstein CN. New insights into IBD epidemiology: Are there any lessons for treatment? *Dig Dis* 2010;28(3):406-10
50. Birrenbach T,Böcker U,Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and ve therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004 Nov;10(6):848-59
51. Halfvarson J, Jess T, Magnuson A, Montgomery SM, et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a co-twin, n control study of a Swedish-Danish twin population.*Inflamm Bowel Dis* 2006 Oct;12(10):925-33
52. Wakefield AJ, Sawyer AM, Hudson M. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1991;36(8):1147-1150.
53. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F. Smoking cessation and the course of Crohn's disease; an intervention study. *Gastroenterology* 2001;120:1093-1099
54. Odes HS, Fich A, Reif S. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1717-1721

55. Munkholm P, Langholtz E, Haagen N, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen 1962-1987: A sixfold increased in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:609-61.
56. Tözün N, Hamzaoğlu Över H. İltihabi barsak hastalıklarında etyolojik faktörler. *Güncel Gastroenteroloji* 1997;1/2:287-294
57. Reif S, Lavy A, Keter D, et al. Appendectomy is far more frequent but not a risk factor in Crohn's disease while being protective in ulcerative colitis; a compariso of surgical procedures in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:829-32.
58. Frisch M, Johansen C, Mellemkjaer L, et al. Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases. *Surgery* 2001;130:36-43
59. Naganuma M, Lizuka B, Torii A, et al. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis and reduces its recurrence; results of a multicenter case-controlled study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1123-26
60. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbohm A. (Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124:40-46
61. Thompson NP, Montgomery SM, Wadsworth MES, Pounder RE, Wakefield AJ. Early determinants of inflammatory bowel disease: use of two national longitudinal birth cohorts. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12(1):25-30.
62. Hermon-Tylor J, Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001;49:755-57.
63. Chamberlin W, Graham DY, Hulten K, et al. Rewiev article: Mycobacterium avium subsp. Paratuberculosis as one cause of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:337-46.
64. Quirke P: Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001;49:757-60.
65. Lavy A, Brodie E, Reif S, et al. Measles is more prevalent in Crohn's disease patients. A multicenter Israeli study. *Dig Liver Dis* 2001;33:472-76.
66. Haslam N, Mayberry JF, Hawthorne AB, et al. Measles, month of birth and Crohn's disease. *Gut* 2000;47:801-13.

67. Feldman M, Friedman SL, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases. In: Sands BE, Siegel CA. Crohn's disease. Philadelphia,2010:1942-1947
68. Duerr H. R. The genetics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology Clinics of North America 2002;31:63-76.
69. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a longterm follow-up of concordance and clinical characteristics. Gastroenterology 2003 Jun;124(7):1767-1773
70. Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO, Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twin. Results of a nationwide study. Scand J Gastroenterol 2000 Oct;35(10):1075-1081
71. Hampe J, Cuthbert a, Croucher, PJ, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. Lancet 2001;357:1925-1928
72. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001;411:599-603
73. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, et al. Association of NOD2(CARD15) genotype with clinical course of Crohn's disease: A cohort study. Lancet 2002;359:1661-1665
74. Abreu MT, Taylor KD, Lin YC, et al. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2002;123:679-688
75. Galluzi L, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G, Bacterial invasion: linking autophagy and innate immunity. Curr Biol 2010;20:106-108
76. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, et al. A genomewide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. Science 2006;314:1461-1463
77. Mangan PR, Harrington LE, Q'Quinn DB, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage Nature 2006;441:231

78. Satsangi J, Parkes M, Louis E, et al. Two stage genome –wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Nature Genet* 1996;14:199-202
79. Parkes M, Barmada MM, Satsangi J, et al, The IBD2 locus shows linkage heterogeneity between ulcerative colitis and Crohn's disease. *Am J Hum Genet* 2000;67:1605-1610
80. Schwab M, Schaeffeler E, Marx C, et al. Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:26-33
81. Baykal Y, Naharcı M İ İnflamatuvar barsak hastalığı. *Sendrom* 2005; 17(4):61-84.
82. Martins NB, Peppercorn MA. Inflammatory Bowel Disease. *Am J Manag Care* 2004; 10:544-552.
83. Yücesoy M. Etiology and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *TurkiyeKlinikleri J Int Med Sci* 2005; 1:49.
84. Kett K, Rognum TO, Brandtzaeg P; Mucosal subclass distribution of immunoglobulin G-producing cells is different in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Gastroenterology* 1987;93:919-924
85. Scott MG, Nahm MH, Macke H, et al: Spontaneous secretion of IgG subclasses by intestinal mononuclear cells; Differences between ulcerative colitis, Crohn's disease, and controls. *Clin Exp Immunol* 1986;66:209-215
86. Aronson RA, Cook SL, Roche JK: Sensitization to epithelial antigens in chronic mucosal inflammatory disease: Purification, characterization and immune reactivity of murine epithelial cell-associated components(ECAC) *J Immunol* 1983;131:2796-2804
87. Snook JA, de Silva HJ, Jewell DP: The association of auto-immune disorders with inflammatory bowel disease. *Q J MED* 1989;72:835-840
88. Das KM, Dasgupta A, Mandal A, et al: Autoimmunity to cytoskeletal protein tropomyosin: A clue to the pathogenetic mechanism for ulcerative colitis. *J Immunol* 1993;150:2487-2493
89. Saxon A, Shanahan F, Landers C, et al: A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:202-210

90. Seibold F, Slametschka D, Gregor M, et al: Neutrophil autoantibodies: A genetic marker in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;107:532-536
91. Shanahan F: Neutrophil autoantibodies in inflammatory bowel disease: Are they important? *Gastroenterology* 1994;107:586-589
92. Powrie F, Coffman RL, Cytokine regulation of T cell function: Potential for therapeutic intervention. *Immunol Today* 1993;14:270-274
93. Nitto DD, Sarra M, Pallone F, et al; Interleukin-21 triggers effector cell responses in the gut. *World J Gastroenterol* 2010 August 7;16(29):3638-3641
94. Liu Z-J, Yadav PK, Su J-L, et al. Potential role of Th-17 cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009 December 14;15(46):5784-5788
95. Kolls JK, Linden A: Interleukin -17 family members and inflammation. *Immunity* 2004; 21:467-476
96. Palmer MT, Weaver CT: Narcissistic helpers. *Nature* 2007;448:416-418
97. Wiekowski MT, Leach MW, Evans EW, et al: Ubiquitous transgenic expression of the IL-23 subunit p19 induces multiorgan inflammation, runting, infertility, and premature death. *J Immunol* 2001;166:7563-7570
98. Elson CO, Cong Y, Weaver CT, et al: Monoclonal anti-interleukin 23 reverses active colitis in a T cell-mediated model in mice. *Gastroenterology* 2007;132:2359-2370
99. Mullin GE, Lazenby A.J. Increased Interleukin-2 mRNA is in the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not of UC. *Gastroenterology* 1992;102:1620.
100. Caradonna L, Amati L, Lella P. Phagocytosis, killing, lymphocyte-mediated antibacterial activity, serum autoantibodies, and plasma endotoxins in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95(6):1495-502
101. Tözün N, Atuç Ö. İltihabi Barsak Hastalıkları. In: Memik F, Ed. *Klinik Gastroenteroloji*. Bursa: Nobel & Güneş Kitabevi, 2004:448-461.
102. Guslandi M. Probiotics for chronic intestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2003;98:520-1.) .

103. Ha C, Kronbluth A. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: where do we stand? *Curr Gastroenterol Rep.* 2010 Dec ;12(6):471-8
104. Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010, Feb;16(2):338-46
105. Loddenkemper C. Diagnostic standards in the pathology of inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2009;27(4):576-83
106. Hamilton SR, Morson BC, Chapter 76 Ulcerative Colitis Part 1 Pathology. In Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (Eds): *Bockus Gastroenterology* 5th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1995, 1326-1337
107. Emory TS, Sobin LH. Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. In Iacobuzio-Donaahue CA, Montgomery EA, Goldblum JR, (Eds): *Gastrointestinal and Liver Pathology* 1st ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, 313-326
108. Robert AE: Inflammatory Disorders of the Small Intestine. In Odze RD, Goldblum JR (Eds): *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*, 2nd ed. China, Elsevier Saunders 2009; 321-354
109. Emory TS, Sobin LH. Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. In Iacobuzio-Danahue CA. Montgomery EA, Goldblum JR (Eds): *Gastrointestinal and Liver Pathology* 1st ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, 313-326
110. Ullman TA, Itzkowitz SH, Intestinal inflammation and cancer, *Gastroenterology*, 2011 May;140(6):1807-16
111. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, et al: Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:987
112. Rao SS, Holdworth CD, Read NW: Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1988;29:342
113. Travis S, Derik PJ, Inflammatory Bowel Disease In: Satsangi J, Sutherland L (Eds). Churchill Livingstone 2003, 169-181
114. Riegler G, Tartaglione MT, Carratu R, D'Inca R, Valpiani D, Russo MI, Papi C, Fiorentini MT, Ingrosso M, Andreoli A, Vecchi M. Age-related clinical severity at diagnosis in 1705 patients with ulcerative colitis: a study by GISC (Italian Colon-Rectum Study Group) *Dig Dis Sci.* 2000 Mar ;45(3):462-5

115. Truelove SC, Witts LJ, Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*.1955 Oct 29;2(4947):1041-8
116. 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
117. Seo M, Okada M, Tsuneyoshi. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *A J G* 1992;87(8):971-5
118. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5 amino salicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis; A Randomize Trial. *Br Med J* 1989;298:82-86.
119. Sinclair TS, Brunt PW, Mowat NA: Nonspecific proctocolitis in northeastern Scotland: A community study. *Gastroenterology* 1983;85:1& Edwards FC, Truelove SC: The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 1963;41:299
120. Rao SS, Read NW, Brown C, et al: Studies on the mechanism of bowel disturbance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987;93:934
121. Kohn A, Camastra CM, Monterubbianesi R,Rizzi M.Clinical Presentation. In Roberto Tersigni, Cosimo Prantera, editors. *Crohn's Disease*.Springer-Verlag ,Italia 2010,p 43-53
122. Baumgart DC, Sandborn WJ, Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007 May 12;369(9573)1641-57
123. Bruce E. Sands. *Crohn's Disease: Clinical Course and Complications*. In: Targan SR, Shanahan F, Karp LC, Editors. *Inflammatory Bowel Disease: Translating basic science into clinical practise*: Blackwell Publishing Ltd May 2010 p228-244
124. Kaymakoğlu S. İnflamatuar Barsak Hastalıkları. In: Mungan Z, Çakaloğlu Y, Ökten A,Eds. *Gastroenteroloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001:189-211
125. Aktan H, İltihabi Barsak Hastalığı. In: Aktan H, Aktan B, Alptuna E, Atmaca NS, Eds. *Gastroenteroloji*. 1. baskı, Ankara: Makro Yayıncılık, 1988:178-190

126. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ, The history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010 Feb;105(2):289-97
127. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001 Feb 15;91(4):854-62
128. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002 Jul;8(4):244-50
129. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980 Mar 8;1(8167):514
130. Dapernon M, Van Assche G, Bulois P, et al. Development of Crohn's disease endoscopic score (CDES): A simple index to assess endoscopic severity of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:A216
131. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976 Mar;70(3):439-44
132. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004 Feb 26;350(9):876-85
133. 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
134. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine* 1976;55:401-12
135. Rankin GB, Wats HD, Melynck CS, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: Extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979;77:914-20
136. Veloso FT, Carvalho J, Magro F, Immune -related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996;23: 29-34
137. Lakatos L, Pandur T, David G, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western



- Hungary with disease phenotype: results of a 25 year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2003;9:2300-2307
138. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV Jr, et al. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first –degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case – control study. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:207-14
  139. Charles N Bernstein: Osteoporosis and other complications of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2002; 18:428-434.
  140. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011;106:110-119
  141. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP: Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387-391
  142. Russell AS: Arthritis, inflammatory bowel disease and histocompatibility antigens. *Ann Int Med* 1911;86: 820-821
  143. Bennet ML, Jackson JM, Jorizzo JL, et al. Pyoderma gangrenosum: a comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine* 2000;79:37-469,
  144. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, et al. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002;123:714-718
  145. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease: a cohort study of 2,402 patients. *Medicine(Baltimore)* 2008;87:281-293
  146. Yüksel I, Başar O, Ataseven H, Ertuğrul I, Arhan M, Ibiş M, Dağlı U, Demirel BT, Ulker A, Seçilmiş S, Şaşmaz N: Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:546-550
  147. Bernstein CN: Treatment of the extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2002;4:513-516

148. Edward V, Loftus, Jr. William, Sandborn J. Interactions between chronic liver disease and inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease* 1997;3(4):288-302.
149. Wiesner RH, LaRusso NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1980;79:200-206
150. Miheller P, Lorinczy K, Lakatos P: Clinical relevance of changes in bone metabolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:5536-5542
151. Vestergaard P. Prevalence and pathogenesis of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Minerva Med* 2004;95:469-80
152. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS: AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;124:795-841
153. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO): The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohn Colitis* 2010;4:63-101
154. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41
155. Miheller P, Muzes G, Racz K, et al. Changes of OPG and RANKL concentrations in Crohn's disease after infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1379-1384
156. Koutroubakis IE. Venous thromboembolism in hospitalized inflammatory bowel disease: the magnitude of the problem is staggering. *Am J Gastroenterol* 2008;103(9):2281-83
157. Miehsler W, Reinisch W, Valic E. et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542-548
158. Nguyen GC, Sam J: Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1-9

159. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 2010;139:779-787
160. Molnar T, Hogye M, Nagy F, Lonovics J. Pericarditis associated with inflammatory bowel disease: Case report. *Am J Gastroenterol* 1999;94(4):1099-100
161. Mahadeva R, Walsh G, Flower CDR, Schneerson JM, Clinical and radiological characteristic of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000;15:41-48
162. Greco F, Pavone P, Falsaperla R, Sorge G. Peripheral Neuropathy as a first sign of Ulcerative Colitis in a Child. *J Clin Gastroenterol*. 2004 Feb;38(2):115-117
163. Foroozan R, Sasmbursky R, Ocular myasthenia gravis and inflammatory bowel disease: a case report and literature review. *Br J Ophthalmol* 2003;97:1186-87
164. Gasche C. Complications of inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 2000;96:2382-87
165. Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations of IBD. *World J Gastroenterol* 2005;11(46):7227-36
166. Chiarantini E, Valanzano R, Liotta AA, Cellai P, Ilari I, Prisco D, et al. Persistence of hemostatic alterations in patients affected by Crohn's disease after bowel surgery. *Thromb Res* 1997;87:539-46
167. Webberly MJ, Hart MT, Melikian V, Thromboembolism in inflammatory bowel disease role of platelets. *Gut* 1993;34:247-51
168. Tibble JA, Bjarnason I. Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2001;7:460-65
169. Angriman I, Scarpa M, D'Inca R, Basso D, Ruffolo C, Polese L, et al. Enzymes in feces: useful markers of chronic inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta* 2007;381:63-8
170. Walker TR, Land ML, Kartashov A, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker of disease activity in children and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:414-22)

171. Peyrin-Biroulet L, Standaert –Vitse A, Branche J, Chamaillard M. IBD serological panels: Fact and perspectives. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1561-6
172. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, et al. Diagnostic precision of anti-saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2410-22
173. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:661-5
174. Reumaux D, Sendid B, Poulain D, et al. Serological markers in inflammatory bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:19-35
175. Sheik RA, Yasmeen S, Prindiville T. Toxic megacolon: a review. *JK-Praktitioner* 2003;10(3)176-178
176. Ambrosini R, Barchiesi A, Di Mizio V, Di Terlizzi M, et al. Inflammatory chronic disease of the colon: How to image. *European Journal of Radiology* 2007;61:442-448
177. Tolan DJM, Zealley IA, Halligan S, Taylor SA. MR enterographic manifestations of small bowel Crohn's disease, *Radiographics* 2010;30:367-384
178. Buck JL, Dachman AH, Sobin LH. Polypoid and pseudopolypoid manifestations of inflammatory bowel disease, *Radiographics* 1991;11:293-304
179. Regge D, Neri E, Turini F, Chiara G. Role of CT colongraphy in inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2009;69:404-408
180. Halligan S. The Large Bowel. In: Sutton D, Ed. *Textbook of Radiology and Imaging*, London: Churchill Livingstone, 2003:635-662.
181. Nylund K, Odegaard S, Hausken T, Folvik G, et al. Sonography of the small intestine, *World J Gastroenterol* 2009;March 21,15(1):1319-1330
182. Elsayes KM, Al-Hawary M, Jagdish J, Ganesh HS, Platt JF. CT enterography: principles, trends, and interpretation of findings. *Radiographics* 2010;30:1955-1974
183. Maglante DDT, Sandrasegaran K, Lappas JC, Chiorean M. CT enteroclysis, *Radiology* 2007;245(3)Dec:661-667

184. Pera A, Bellando P, Caldera D, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1987;91:181
185. Coremans G, Rutgeers P, Geboes K, et al. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 1984;30:167
186. Leighton JA, Shen B, Baron TH, et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:558)
187. Waye J. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease *Gastrointest Endosc* 1977;23:150)
188. Waye J. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Indications and differential diagnosis. *Med Clin NorthmAm* 1990;74:51-65
189. Waye J, Braunfield S, Colonoscopy and the indications for surgery in ulcerative colitis. In Salmon P(ed):*Gastrointestinal Endoscopy. Advances in Diagnosis and Therapy*. London, Chapman&Hall,1984
190. Margulis A, Radiology of ulcerating colitis. *Radiology* 1972;105:251
191. Teague R, Waye J. Endoscopy in inflammatory bowel disease. In Hunt R, Waye J(eds): *Colonoscopy: Techniques, Clinical practise and colour atlas*. London, Chapman&Hall,1981
192. Edwards F, Truelove S,. The course and prognosis of ulcerative colitis. 3. And 4. *Gut* 1964;5:1
193. Haskell A, Andrews CW Jr, Reddy SI, et al. Pathologic features and clinical significance of ^backwash 'ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1472
194. Zwas F, Cirillo N, El-Serag H.colonic mucosal abnormalities associated with oral sodium phpphate solution. *Gastrointest Endosc* 1996;43:463
195. Lux G, Fruhmorgen P, Phillip J, Zeus J. Diagnosis of inflammatory diseases of the colon: Comparativea endoscopic and roentgenologic examinations. *Endoscopy* 1978;10:279
196. Lipson A, Bartram CI, Williams CB, et al. Barium studies and ileoscopy compared in children with suspected Crohn's disease. *Clin Radiol* 1990;41:5
197. Telatar H, Şimşek H. *Gastroenteroloji*. Ank. Hekimler Yayın Birliği 1993)

198. Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification; changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-82
199. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. Review article; treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:674-88
200. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH: Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD000296
201. Tromm A, Bunganic I, Tomsova E, et al., and the International Budenofalk Study Group. 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;140:425–434
202. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-786
203. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al: European evidence –based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55(suppl 1):i1-15
204. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M: Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD000067
205. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al: A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1627-1729
206. Arora S, Katkov W, Cooley J, et al: Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1724-1729

207. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al: Efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor of placebo –controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:644-653
208. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). *J Crohn's & Colitis* 2010;4:28-62)
209. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J: Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650-656
210. Bell SJ, William AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RC, Kamm MA: The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1145-1151
211. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude J, Sturm A, de Vos M, et al: The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohns Colitis* 2010;4:63-101
212. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P: Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:661-673
213. 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
214. 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
215. Marshall JK. Review: azathioprine, infliximab, certolizumab, and adalimumab are effective for maintaining remission in Crohn's disease. *Evid Based Med* 2008; 13:115
216. 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.

217. Patricia L Kozuch, Stephen B Hanauer. Treatment of inflammatory bowel disease: A review of medical therapy. *World J Gastroenterol* 2008;14:354-377
218. Ng SC, Arebi N, Kamm MA: Medium term results of oral tacrolimus for treatment of refractory inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:129-134
219. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR: Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD 000545
220. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagen BG: Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003459
221. Patel V, Macdonald JK, McDonald JW, Chande N: Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006884
222. Rogler G. Medical management of ulcerative colitis. *Dig Dis* 2009; 27: 542-549
223. Marshall JK, Irvine EJ: Rectal corticosteroid vs. alternative treatment in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997;40:775-781
224. Travis SPL, Stange EF, Lemann M, İresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohn's Colitis*. 2008;2:24–62
225. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(6):549.
226. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005;54:960-965
227. Sutherland L, MacDonald JK: Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD000544



228. Sutherland L, MacDonald JK; Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD000544
229. Jewel DP. Ulcerative Colitis. In: Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger MH, Eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. Vol:2 6th Ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 1998:1735-61
230. Meyers S. Crohn's Disease. Complications on their management. In: Yamada T, Ed. *Textbook of Gastroenterology*. Vol:2 2nd Ed., Philadelphia: JP Lippincott Company, 1995:1588-1645
231. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory Bowel Disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Lango DL, Jameson JL, Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th Ed., USA: McGraw-Hill Companies, 2005:1776-1788
232. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:967-95.
233. Veloso FT, Carvalho J, Margo F. Immune –related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 2006;23:29-34
234. Hahn BA, Yan S, Strassels S. Impact of irritable bowel syndrome on quality of life and resource use in the United States and United Kingdom. *Digestion* 1999; 60: 77-81
235. Luscombe FA. Health-related quality of life and associated psychosocial factors in irritable bowel syndrome: a review. *Qual Life Res* 2000; 9: 161-76.
236. Camilleri M, Choi MG. Review article: Irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 3-15.
237. Talley NJ. Irritable bowel syndrome: definition, diagnosis and epidemiology. *Ballieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999; 13: 371-84.
238. Thompson WG, Heaton KW, Smyth GT, *et al.* Irritable bowel syndrome in general practice: prevalence, characteristics and referral. *Gut* 2000; 46: 78-82.

239. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, *et al.* AGA technical review of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 2108-31
240. Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P, *et al.* Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990;98:1187
241. 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. *Gastroenterology* 2002;122:1771
242. Zuo XL, Li YQ, Shi L, *et al.* Visceral hypersensitivity following cold water intake in subjects with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2006;41:311
243. Nozu t, Kudaria M, Kitamori S, Uehara A, Repetitive rectal painful distention induces rectal hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2006;41:217
244. Delvaux M, Louvel D, Lagier E, *et al.* The kappa agonist fedotozine relieves hypersensitivity to colonic distension in patients with irritable bowel syndrome (IBS) *Gastroenterology* 1999;116:38-45
245. Bueno L, Fioramonti J, Garcia -Villar R, Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications. III. Visceral afferent pathways: a source of new therapeutic targets for abdominal pain. *Am H Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;278:G670
246. Faure C, Patey N, Gauthier C, *et al.* Serotonin signaling is altered in irritable bowel syndrome with diarrhea but not in functional dyspepsia in pediatric age patients. *Gastroenterology* 2010;139:249
247. Willert RP, Woolf J, Hobson AR, *et al.* The development and maintenance of human visceral pain hypersensitivity is dependent on the N-methyl-D-aspartate receptor. *Gastroenterology* 2004;126:683
248. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, *et al.* An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(Suppl 1):S1–S35.
249. Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M, *et al.* Meta-analysis: the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1253–1269.
250. Mayer EA, Berman S, Derbyshire SW, *et al.* The effect of the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist, alosetron, on brain responses to visceral stimulation

- in irritable bowel syndrome patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1357–1366
251. Myers Band Greenwood –Van Meerveld, B-009. Role of anxiety in the pathophysiology of irritable bowel syndrome: importance of amygdala. *Front Neurosci* 3:47
  252. Kraneveld , AD, Rijneirse, A., Nijkamp, F.P. and Garssen , J, 2008. Neuro-immune interactions in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome:future therapeutic targets. *Eur J Pharmacol* 585:361-374)
  253. Liebrechts T,Adam B, Bredack C, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome, *Gastroenterology* 2007;132:913
  254. Törnblom H, Lindberg G,Nyberg B, Veress B, Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:1972
  255. Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM, et al. Hypothalamic –pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology* 2006;130:304
  256. Bueno L. Protease activated receptor 2: a new target for IBS treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008;12 Suppl 1:95
  257. Gecse K, Roka R, Ferrier L, et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut* 2008;57:591
  258. Guilsrte M, Santos J, de Torres I, et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007;56:203
  259. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:693
  260. Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004;53:1096
  261. Dizdar V, Gilja OH, Hausken T, Increased visceral sensitivity in Giardia-induced postinfectious irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. Effect of the 5HT3 antagonist ondansetron. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:977

262. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;26:535
263. Niaz SK, Sandrasegaran K, Renny FH, Jones BJ. Postinfective diarrhoea and bile acid malabsorption. *J R Coll Physicians Lond* 1997;31:53
264. Sinha L, Liston R, Testa HJ, Moriarty KJ. Idiopathic bile acid malabsorption: qualitative and quantitative clinical features and response to cholestyramine. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:839
265. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, et al. Increased rectal mucosal enterolendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000;47:804
266. Törnblom H, Holmvall P, Svenungsson B, Lindberg G. Gastrointestinal symptoms after infectious diarrhea: a five year follow up in a Swedish cohort of adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:461
267. Maxwell PR, Rink E, Kumar D, Mendall MA. Antibiotics increase functional abdominal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2002;97:104
268. Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, et al. Irritable Bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* 2001;121:799
269. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, et al. Genetic influences in irritable bowel syndrome: a twin study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1340
270. Kim HJ, Camilleri M, Carlson PJ, et al. Association of distinct alpha adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2004;53:829
271. Yeo A, Boyd P, Lumsden S, et al. Associations between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut* 2004;53:1452
272. Ford MJ, Miller PM, Eastwood J, Eastwood MA. Life events, psychiatric illness and the irritable bowel syndrome. *Gut* 1987;28:160-5
273. Irwin C, Flasetti SA, Lydiard RB, Ballenger JC, Brock CD, Brenner W, Comorbidity of posttraumatic stress disorder and irritable bowel syndrome. *J Clin Psychiatry* 1996;57:576-8

274. Whitehead WE, Crowell MD, Robinson JC, Heller BR, Schuster MM. Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome compared with subjects without bowel dysfunction. *Gut* 1992;33:825-30
275. Lydiard RB, Laraia MT, Howell EF, Ballenger JC, Can panic disorder present as irritable bowel syndrome? *J Clin psychiatry* 1986;47:470-3
276. Walker EA, Roy-Byrne PP, Katon WJ. Irritable bowel syndrome and psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1990;147:565-72
277. Mayer EA, Naliboff BD, Chang L, Coutinho SVV. Stress and irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G519-G524
278. Welgan p, Meshkinpour H, Beeler M. Effect of anger on colon motor and myoelectric activity in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1988;94:1150-6
279. Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003;124:1662-71
280. Isgar B, Harman M, Kaye MD, Whorwell PJ, Symptoms of irritable bowel syndrome in ulcerative colitis in remission. *Gut* 1983 ;24:190-2
281. Simren M, Axelsson J, Gillberg R, Abrahamsson H, Svedlund J, Bjornsson ES. Quality of life in inflammatory bowel disease in remission: the impact of IBS-like symptoms and associated psychological factors. *Am J Gastroenterol* 2002;97:389-96
282. Chadwick VS, Chen W, Shu D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;122:1778-83
283. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:693-702
284. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, et al. Randomized, double blind, placebo-controlled trial of prednisolone in postinfectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:77-84
285. Camilleri M, Andresen V. Current and novel therapeutic options for irritable bowel syndrome management. *Dig Liver Dis* 2009; 41:854-862

286. 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
287. 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
288. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterol* 2002;123:450–60.
289. Shitrit AB, Braverman D, Stankiewics H, et al. Fecal calprotectin as a predictor of abnormal colonic histology. *Dis Colon Rectum* 2007;50(12):2188-93
290. Scarpa M, D'Inca R, Basso D, et al. Fecal calprotectin after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007;50:861-9
291. Lamb CA, Mohiuddin MK, Gicquel J, et al. Fecal calprotectin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. *Br J Surg* 2009;96(6):663-74
292. *J Clin Pathol.* 2012;65(11):981-985. © 2012 BMJ Publishing Group Ltd & Association of Clinical Pathologists
293. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010;341
294. Berni Canani R, Rapacciuolo L, Romano MT, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practise. *Dig Liver Dis* 2004;36:467-70
295. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, et al. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic finding. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:40-6
296. Collins SM. The immunomodulation of enteric neuromuscular function: implications for motility and inflammatory disorders. *Gastroenterology* 1996;111:1683-99
297. Farrokhyar F, Marshall JK, Easterbrook B, et al. Functional gastrointestinal disorders and mood disorders in patients with inactive

- inflammatory bowel disease:prevalance and impact on health. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:38-46
298. Saverymattu SH: Clinical remission in Crohn's disease-assessment using faecal 111 in granulocyte excretion. *Digestion* 1986;33:74-79
  299. Pineton de Chambrun G,Peyrin –Biroulet L,Lemann M,Colombel JF, Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:15-29
  300. Cellier C,Sahmoud T, Groupe d'Etudes Therapeutiques des affections inflmamtoires Digestive. *Gut*.1994;35:231-235
  301. Piche T, Ducrotte P, et al. Impact of functional bowel symptoms on quality of life and fatigue in quiescent Crohn disease and irritabl bowel syndrome, *Neurogastroenterol Motil*.2010;22:626-e174he
  302. Halpin SJ,Ford AC. Prevalance of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease:systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1474-82
  303. Berill W.J., Green J.T., Hood K., Campbell A, Symptoms of irritable bowel syndrome in patients with inflammatory bowel disease:examing the role of sub-clinical inflammation and the impact on clinical assessment of disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:44-51)
  304. Bryant RV, van Langenberg DR, Holtmann GJ et al. Functional gastronintestinal disorders in inflammatory bowel disease:impact on quality of life and psychological status. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:916-23
  305. Akbar a, Yiangou Y, Facer P, et al. Expression of the TRPV1 receptor differs in quiescent inflammatory bowel disease with or without abdominal pain, *Gut* 2010;59:767-74
  306. Collins SM. The immunomodulation of enteric neuromuscular function:implications for motility and inflammatory disorders. *Gastroenterology* 1996;111:1683-99
  307. Barratt HS. Kalantzis C, Polymeros D, et al. Functional symptoms in inflammatory bowel disease and their potential influence in misclassification of clinical status. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:141-7

308. Lahiff C, Safaie P, Awais A, et al. The Crohn's disease activity index (CDAI) is similarly elevated in patients with Crohn's disease and in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:786-94
309. Macsharry J, O'Mahony L, Fanning A et al. Mucosal cytokine imbalance in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007;27:1-10
310. Shanahan F. Enteric neuropathophysiology and inflammatory bowel disease. *Neurogastroenterol Motil* 1998;10:185-7
311. Mawe GM, Collins SM, Shea-Donohue T. Changes in enteric neural circuitry and smooth muscle in the inflamed and infected gut. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16(Suppl 1):133-6
312. Lndis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Bimetrics* 1977;33:159-74
313. A.G. Roseth, E. Aadland & K. Grzyb Normalization of Faecal Calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1017-1020
314. Arnott IDR, Watts D, Ghish S. Is clinical remission the optimum therapeutic goal in the treatment of Crohn's disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:857-67
315. Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK, et al. Distribution of a new myelomonocytic antigen (L1) in human peripheral blood leukocytes. Immunofluorescence and immunoperoxidase staining features in comparison with lysozyme and lactoferrin. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 24-34
316. Langhorst J, Eisenbruch S, Koelzer J, et al. Noninvasive markers in the assessment of intestinal bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 2008;103:162-9
317. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010;105:162-9
318. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2009;41:56-66



319. Michael J. Sydora, Beate C Sydora, Richard N. Fedorak *Journal of Crohn's and Colitis* 2012;6:207-214
320. R.D'Inc`a, E.Dal Pont, V.Di Leo et al., "Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease?" *American Journal of Gastroenterology*, vol. 103, no. 8, pp. 2007–2014, 2008
321. Gearry R, Barclay M, Florkowski C, *et al.* Faecal calprotectin: the case for a novel non-invasive way of assessing intestinal inflammation. *NZ Med J* 2005;118:U1444
322. 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
323. Henriksen M, Jahnsen J, Results from a prospective population based study, *Gut* 2008;57:1518-1523
324. F. Magro, C. Langner, A. Driessen et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* (2013) 7, 827–851

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>İBH</b>	: İnflamatuvar Barsak hastalıkları
<b>ÜK</b>	: Ülseratif kolit
<b>CH</b>	: Crohn hastalığı
<b>İBS</b>	: İrritabl Barsak Sendromu
<b>CRP</b>	: C reaktif protein
<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
<b>OKS</b>	: Oral kontraseptif
<b>NOD2</b>	: Nucleotide binding oligomerization domain 2
<b>CARD15</b>	: Caspase recruitment domain
<b>MDR 1</b>	: Çoklu ilaç direnci
<b>IgG1</b>	: immünoglobulin G1
<b>p-ANCA</b>	: Perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>TGF</b>	: Transforming growth faktör
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>CDAI</b>	: Crohn disease activity index
<b>EN</b>	: Eritema nodozum
<b>PG</b>	: Pyoderma gangrenozum
<b>PSK</b>	: Primer sklerozan kolanjit
<b>DVT</b>	: Derin ven trombozu
<b>c-ANCA</b>	: Sitoplazmik antinötrofilik antikor
<b>ASCA</b>	: Anti saccharomyces cerevisiae antikoru
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>MRCP</b>	: Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi
<b>Anti-TNF</b>	: Antitümör nekrozis faktör
<b>AZT</b>	: Azatioprin
<b>6-MP</b>	: 6-merkaptopürin

<b>MTX</b>	: Metoreksat
<b>İNF</b>	: İnfliximab
<b>5-ASA</b>	: 5-aminosalisilat
<b>TPN</b>	: Total parenteral nutrisyon
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>NMDA</b>	: N Metil D aspartat
<b>5-HT</b>	: Serotonin
<b>CTFR</b>	: Sistik fibröz transmembran regülatörü
<b>GC-C</b>	: Guanilat siklaz c

## ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b>	İnflamatuvar barsak hastalıklarında karın ağrısı nedenleri	8
<b>Şekil 2.</b>	İBH etiyolojisinde genetik, çevresel ve konakçı immün cevap faktörleri	16
<b>Şekil 3.</b>	İnflamatuvar Barsak Hastalıkları'nın patogenezi	18
<b>Şekil 4.</b>	İBH'de inflamatuvar mediyatörler ve immün hücreler	20
<b>Şekil 5.</b>	İBH'de sitokinlerin etkisi	21
<b>Şekil 6.</b>	İBS ile İBH ayırıcı tanısında fekal kalprotektin kullanımı ile ilgili algoritma	53
<b>Şekil 7.</b>	Klinik, endoskopik ve histopatolojik remisyon ve İBS olgu sayısı	66
<b>Şekil 8.</b>	ÜK, CH, İBS ve kontrol grupları ile fekal kalprotektin düzeyi	71
<b>Resim 1.</b>	Ayakta direk batın grafisinde Toksik megakolon görünümü	35
<b>Resim 2.</b>	Ödematöz inflame mukoza arasında dağılmış baryumun oluşturduğu kaldırım taşı manzarası	36
<b>Resim 3.</b>	İnen kolonda psödopolip görünümü	36
<b>Resim 4.</b>	Yaygın mukozal ülserler endoskopide en sık görülür. Yüzey düzensiz, kırılmalı, eritamatöz ve normal vasküler sınırlar kaybolmuş	38
<b>Resim 5.</b>	CH'deki en erken bulgular olan aftöz ülserler	39
<b>Resim 6.</b>	Nodüler kalınlaşmanın eşlik ettiği lineer veya kıvrımlı ülserlerin neden olduğu kaldırım taşı manzarası	40

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b>	ÜK'de Truelove-Witts Kriterleri .....	24
<b>Tablo 2.</b>	Rachmilewitz Endoskopik İndeksi .....	25
<b>Tablo 3.</b>	Mayo Skorlama Sistemi.....	25
<b>Tablo 4.</b>	Simple Clinical Colitis Activity Index .....	26
<b>Tablo 5.</b>	Montreal sınıflandırması.....	28
<b>Tablo 6.</b>	Crohn hastalığı aktivite indeksi.....	29
<b>Tablo 7.</b>	Harvey&Bradshaw aktivite indeksi .....	30
<b>Tablo 8.</b>	Crohn hastalığı endoskopik aktivite indeksi.....	30
<b>Tablo 9.</b>	İBH'da indüksiyon tedavisi <sup>208</sup> .....	44
<b>Tablo 10.</b>	Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının ayırıcı tanısı .....	49
<b>Tablo 11.</b>	Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri .....	54
<b>Tablo 12.</b>	Fekal kalprotektin için ekstraksiyon hacimleri.....	56
<b>Tablo 13.</b>	Demografik veriler ve sonuçların karşılaştırılması .....	57
<b>Tablo 14.</b>	ÜK, CH Grupların hastalık tutulum yerlerinin karşılaştırılması.....	58
<b>Tablo 15.</b>	Grupların tedavilerinin karşılaştırılması .....	58
<b>Tablo 16.</b>	ÜK, CH ve aile öyküleri .....	59
<b>Tablo 17.</b>	ÜK ve CH ekstraintestinal bulgular ve oranları .....	60
<b>Tablo 18.</b>	ÜK, CH, İBS ve kontrol gruplarında sigara içme oranları .....	60
<b>Tablo 19.</b>	ÜK, CH, İBS ve kontrol gruplarında komorbid hastalıklar ve oranları .....	61
<b>Tablo 20.</b>	ÜK, CH, İBS ve kontrol gruplarında sedimentasyon, CRP, fibrinojen ve fekal kalprotektin değerleri .....	62
<b>Tablo 21.</b>	Tüm ÜK ve CH olgularında endoskopik remisyon oranları.....	63
<b>Tablo 22.</b>	Tüm ÜK ve CH olgularında histopatolojik remisyon oranları .....	63
<b>Tablo 23.</b>	ÜK, CH'da İBS sıklığı .....	63
<b>Tablo 24.</b>	ÜK, CH, İBS ve kontrol grubunda fekal kalprotektin düzey grupları .....	64

<b>Tablo 25.</b> ÜK hastalarında endoskopik remisyonda olan ve olmayanlar da CRP, sedimentasyon, fibrinojen ve fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması .....	64
<b>Tablo 26.</b> CH hastalarında endoskopik remisyonda olan ve olmayanlarda CRP, sedimentasyon, fibrinojen ve fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması.....	65
<b>Tablo 27.</b> Klinik, endoskopik, histopatolojik remisyonda İBS ile fekal kalprotektin ilişkisi .....	65
<b>Tablo 28.</b> ÜK hastalarında histopatolojik remisyonda olan ve olmayanlarda CRP, sedimentasyon, fibrinojen ve fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması.....	67
<b>Tablo 29.</b> CH hastalarında histopatolojik remisyonda olan ve olmayanlarda CRP, sedimentasyon, fibrinojen ve fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması.....	67
<b>Tablo 30.</b> ÜK tutulum yeri ile İBS ilişkisi .....	67
<b>Tablo 31.</b> CH tutulum yeri ile İBS ilişkisi.....	68
<b>Tablo 32.</b> Crohn hastalığı tipi ile İBS ilişkisi.....	68
<b>Tablo 33.</b> Endoskopik remisyon ile fekal kalprotektin düzey grupları .....	69
<b>Tablo 34.</b> Histopatolojik remisyon ile fekal kalprotektin düzey grupları .....	69
<b>Tablo 35.</b> ÜK ve CH'da İBS varlığı ve fekal kalprotektin düzey grupları ile ilişkisi .....	70
<b>Tablo 36.</b> Endoskopik remisyonda ÜK ve CH'da median, minimum ve maksimum fekal kalprotektin düzeyleri.....	81
<b>Tablo 37.</b> Histopatolojik remisyonda ÜK ve CH'da median, minimum ve maksimum fekal kalprotektin düzeyleri .....	81

## EKLER

### EK 1: İBS Anket Formu

#### Anket Soruları

1. Altı aydan beri var olan, son 3 ay içerisinde ayda en az 3 gün süren 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