

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI TANILI HASTALARDA 13 VALANLI
KONJUGE PNÖMOKOK AŞISINA ANTİKOR YANITININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.NİLAY ERDİK

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2019

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI TANILI HASTALARDA 13 VALANLI
KONJUGE PNÖMOKOK AŞISINA ANTİKOR YANITININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.NİLAY ERDİK

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞRETİM ÜYESİ GÖKTUĞ ŞİRİN

KÜ GOKAEK 2018/5.6 2018/105

2019

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları ihtisasım süresince bilgi ve tecrübelerini her daim paylaşan, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Saadettin Hülagü ve diğer öğretim üyesi hocalarıma,

Tez seçimi, uygulaması ve yazımı süresince desteğini sürekli hissettiren, karşılaştığım her sorunumda bana destek olan, yardım eden saygıdeğer tez hocam Dr. Öğretim Üyesi Göktuğ Şirin'e,

İç Hastalıkları asistanlık süresince her koşulda yanımda olan, bilgilerini paylaşan kıdemlilerim Uzm. Dr. Burçin Gönül İremli, Uzm. Dr. Haşim Atakan Erol, Uzm. Dr. Hayati Arvas, Uzm. Dr. Galip Egemen Atar'a, eşkıdemlilerim Dr. Ayşe Belevi, Dr. Esra Çayır, Dr. Berat Furkan Çayır, Dr. Sıraç Mirzaoğlu'na, çalışma arkadaşlarım Dr. Özge Özgün, Dr. Ece Sevim, Dr. Özlem Şafak, Dr. Mikdat Sevim'e,

Tez çalışmam sırasında desteklerini esirgemeyen periton diyaliz hemşireleri; Hemş. Şengül Gençoğlu, Hemş. Suna Kaya Kalendar ve Hemş. Aysel Ünal 'a,

Bu dört yıllık süreçte birlikte çalıştığım tüm hemşire, sağlık personeli ve sekreter arkadaşlarıma,

Hayatımın her önemli anında beni destekleyen, yardım eden ve bana güvendiğini hissettiren aile fertlerim; babam Rıza Akçay, abilerim Mustafa Ümit Akçay ve Hakan Akçay'a, bir abla gibi her sorunumu dinleyen ve içten tavsiyelerde bulunan Remziye Canik Akçay'a,

Tıp Eğitim hayatım esnasında hayatıma dahil olan, her önemli adımında yanımda olan, en büyük destekçim, sevgili eşim Dr. Anıl Erdik'e

Ve son olarak belki de meslek seçimimde bilmeden en büyük rolü üstlenen canım Annem'e,

Sonsuz teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	1
TABLolar DİZİNİ.....	3
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	4
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2.GENEL BİLGİLER.....	6
2.1.Tanım.....	6
2.2.Epidemiyoloji.....	6
2.3.Etyoloji ve Patogenez.....	6
2.3.1. Genetik Faktörler.....	7
2.3.1.1.Aile Hikayesi.....	7
2.3.1.2. Genetik Mutasyonlar.....	7
2.3.2. Çevresel Faktörler.....	8
2.3.2.1. Sigara.....	8
2.3.2.2.Fiziksel aktivite.....	8
2.3.2.3.Beslenme.....	8
2.3.2.4. Uyku Süresi.....	9
2.3.2.5.Apendektomi.....	9
2.3.3.Mikrobiyal Faktörler.....	9
2.3.4. İmmun Faktörler.....	10
2.4.Patoloji.....	12
2.4.1.Ülseratif Kolit.....	12
2.4.2.Crohn Hastalığı.....	13
2.5.Klinik Bulgular.....	14
2.5.1.Ülseratif Kolit.....	14
2.5.2.Crohn Hastalığı.....	15
2.5.3.Ekstraintestinal Bulgular.....	16
2.6.Hastalık Tutulum Yeri ve Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	18
2.6.1.Ülseratif Kolit.....	18
2.6.2.Crohn Hastalığı.....	20
2.7.Tanı.....	22
2.7.1. Anamnez ve Fizik Muayene.....	23
2.7.2.Laboratuvar Tetkikleri.....	23

2.7.3.Endoskopi ve Biyopsi.....	23
2.7.4.Radyolojik İnceleme	25
2.8.Ayırıcı Tanı	26
2.9.Komplikasyonlar	27
2.9.1.Ülseratif Kolit Komplikasyonları.....	27
2.9.1.1.Akut Komplikasyonlar	27
2.9.1.2.Kronik Komplikasyonlar.....	28
2.9.2.Crohn Hastalığı Komplikasyonları	28
2.9.3.Diğer Komplikasyonlar	29
2.10.Tedavi	29
2.10.1.Oral ve Topikal 5-aminosalisilik asit	29
2.10.2.Kortikosteroidler	30
2.10.3.İmmünomodülatörler.....	31
2.10.4.Biyolojik İlaçlar	31
2.10.5.Diğer İlaçlar	32
2.10.6.Cerrahi Tedavi	32
2.11.Aşılama	33
2.11.1.Streptococcus Pneumoniae ve Pnömonokok Enfeksiyonları	33
2.11.2.Pnömonokok Aşıları.....	34
2.11.3.Pnömonokok Aşısı Endikasyonları ve Şeması	35
3.GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1.Kitin İçerdiği Materyaller	39
3.1.1.Kalibratörler.....	39
3.1.2. Yüksek Düzey Kontrol Serumı	39
3.1.3. Anti-Human IgG-HRP konjugat konsantresi.....	39
3.1.4. TMB Substratı.....	39
3.1.5. Durdurma Solüsyonu.....	39
3.2.Çalışma Metodu	40
4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	41
5.BULGULAR	42
6. TARTIŞMA.....	47
7. SONUÇ	50
ÖZET	51

ABSTRACT	52
KAYNAKÇA	54



KISALTMALAR

6-MP: 6-merkaptopürin

ACIP: The Advisory Committee on Immunization Practices (Aşılama Önerileri Danışma Kurulu)

ADA: Adalimumab

ALT: Alanin aminotrasferaz

ALP: Alkalın fosfataz

Anti-TNF: Anti-tümör nekroz faktör

5-ASA: 5-aminosalisilik asit

AST: Aspartat aminotransferaz

APC: Antigen-presenting cells (antijen sunan hücreler)

AZA: Azatiyoprin

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

CDAI: Crohn's Disease Activity Index (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi)

CDC: The United States Centers for Disease Control and Prevention (Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)

CH: Crohn hastalığı

CMV: Sitomegalovirüs

CRP: C reaktif protein

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

FDA: US Food and Drug Administration (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi)

G-CSF: Granülosit-koloni uyarıcı faktör

HBI: Harvey-Bradshaw Index (Harvey-Bradshaw İndeksi)

İBH: İnfalamatuar barsak hastalığı

İBS: İrritabl barsak sendromu

İFN-gama: İnterferon gama

İFX: İnfliksimab

İL: İnterlökin

İPH: İnvaziv pnömokok hastalığı

KRK: Kolorektal kanser

MHC: Major histocompatibility complex

MTX: Methotreksat

NSAİİ: Non steroid anti-inflamatuvar ilaçlar

pANCA: Perinükleer antineutrofil sitoplazmik antikor

PCV7: 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7 valanlı konjuge pnömokok aşısı)

PCV13: 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (13 valanlı konjuge pnömokok aşısı)

PPSV23: 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (23 valanlı polisakkarit pnömoni aşısı)

PSK: Primer Sklerozan Kolanjit

Th: T helper (yardımcı T)

TNF-alfa: Tümör nekroz faktör alfa

TPMT: Tiyopurin-S-metiltransferaz

USG: Ultrasonografi

ÜK: Ülseratif kolit

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Ülseratif Kolitte Montreal Sınıflaması

Tablo 2: Montreal Ülseratif Kolit Şiddetinin Sınıflandırılması

Tablo 3: Mayo Skorlama Sistemi

Tablo 4: Crohn Hastalığında Montreal Sınıflaması

Tablo 5: Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI) hesaplanırken göz önünde bulundurulmuş parametreler ve ağırlık katsayıları

Tablo 6: Crohn hastalığı aktivite indeksine göre hastalık ciddiyetinin belirlenmesi

Tablo 7: Harvey-Bradshaw İndeksi

Tablo 8: Polisakkarit ve konjuge pnömokok aşılarının içerdiği serotipler

Tablo 9: Hastaların demografik ve klinik özellikleri 1

Tablo 10: Hastaların demografik ve klinik özellikleri 1

Tablo 11: Aşı öncesi ve aşı sonrası birinci ayda, anti pnömokokkal antikor titrelerinin gruplar ve alt gruplarda karşılaştırılması

Tablo 12: Hasta grupları ve sağlıklı kontrollerde, aşı öncesine göre, aşı sonrası birinci ayda, anti pnömokokkal antikor titrelerinde, 0.35 µg/ml ve üzerinde veya iki kata varan artış olan hasta sayısı ve oranları

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: 65 yaş ve üzeri immunkompetan erişkinlerin pnömokok aşılması

Şekil 2: İmmun sistemi baskılayan bir durum, BOS kaçağı varlığı, koklea implantı olan, fonksiyonel veya anatomik aspleni varlığında erişkin hastalarda pnömokok aşılması

Şekil 3: 65 yaş altı komorbitesi olan immunkompetan hastalarda pnömokok aşılması



1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar Barsak Hastalığı(İBH); sindirim sistemini etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının, Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı olmak üzere iki farklı ana tipi bulunur⁽¹⁾. Nedeni kesin olarak bilinmeyen, oluşumunda kalıtsal nedenlerin, bağırsağa ait savunma mekanizmalarının bozulmasının ve çevresel faktörlerin suçlandığı bu hastalığın izleminde, enfeksiyonlar sık karşılaşılan komplikasyonlardandır ve önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir ^(2,3).

İBH tedavisinde, steroidler, immünomodülatörler (6-merkaptopürin, metotreksat veya azatiyoprin gibi) ve / veya biyolojik ilaçlar (infiximab, adalimumab, certolizumab veya natalizumab dahil) gibi immün baskılayıcı ilaçların kullanımı gerekmektedir. Sonuç olarak, Hem hastalığın kendisi hem de tedavisi için kullanılan immün sistemi etkileyen ilaçların oluşturduğu durum nedeniyle, İBH'li hastalar, aşı ile önlebilir bazı enfeksiyonlar (Pnömonokokal pnömoni, İnfluenza ve Hepatit B) açısından genel popülasyondan daha fazla risk altındadır ve enfeksiyonlar bu hasta grubunda ciddi ve ölümcül olabilir ^(4,5).

Pnömonokokal enfeksiyonların aşı ile önlenilebilir olması, İBH tanılı hastaların takibinde pnömonokok aşı uygulamalarının enfeksiyonlardan korunmadaki etkinliğinin ne olduğu konusunu gündeme getirmiştir. İki tip pnömonokok aşısı bulunmaktadır; 23 valanlı polisakkarit pnömoni aşısı (PPSV23) ve 13 valanlı konjuge pnömonokok aşısı (PCV13)⁽⁶⁾. İBH tanılı hastalarda çeşitli mekanizmalarla hücrenel ve hümorale bağışıklık cevabı bozulmuştur. Bu hastalarda 23 valanlı polisakkarit pnömonokok aşısına (PPSV23) genel popülasyona kıyasla daha düşük bir immünolojik yanıt olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda antikor titreleri de genellikle 6 ay içinde hızlı bir şekilde azalmaktadır ^(7,8).

2011'den bu yana, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), 50 yaş ve üstü yetişkinlerin PCV13 ile aşılmasını önermektedir ⁽⁹⁾. 2012 yılı itibarıyla Amerikan hastalık kontrol ve önleme merkezi (CDC) tarafından oluşturulan Aşılama Önerileri Danışma Kurulu (ACIP) kriterleri kapsamında, seçilmiş yüksek riskli yetişkinler için PCV13 ile aşılama yapılması önerilmeye başlanmıştır ⁽¹⁰⁾.

Bağışıklığı baskılanmış erişkinlerde, PCV13'ün immünojenitesi üzerine veriler oldukça sınırlıdır. İBH tanılı hastalarda, PVC13'e antikor yanıtını araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda ise, genellikle aşı yanıtları, sağlıklı bireylerde elde edilen yanıt ile karşılaştırılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, İBH tanısı ile Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilmekte olan, immünespresif tedavi alan ve almayan hasta grupları ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu arasında, PCV13 ile aşılama sonrası oluşan kısa süreli anti-pnömonokokal antikor yanıtının karşılaştırılması ve değerlendirilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH); sindirim sistemini etkileyen kronik (müzmin) inflamatuvar (iltihabi) bir hastalıktır. İnflamatuvar barsak hastalığı iki ana hastalıktan oluşur: Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH). Her iki hastalığın bazı özelliklerini aynı anda taşıyan durumlar ise indetermine kolit olarak isimlendirilir. Bu tablo, grubun %10-15' lik kısmını oluşturur ve bu grup hastalar zaman içinde ÜK veya CH olarak tanımlanacak şekilde değişim gösterebilirler (^{1,3}). İnflamatuvar barsak hastalıkları klinik, immünolojik ve tedavi bakımından birbiriyle benzer özellik göstermekle birlikte, bazı patolojik ve klinik durumlar bakımından farklılıklar da taşıyabilmektedir. İBH patogenezi net olarak bilinmemekte olup, oluşumunda, genetik, çevresel ve immün faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (¹¹).

2.2.Epidemiyoloji

İnflamatuvar barsak hastalığı epidemiyolojisinin dünyada önemli coğrafi farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. İBH, sosyoekonomik düzeyi daha yüksek olan ve gelişmiş batı ülkelerinde daha sık görülmektedir (¹²). En sık Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da izlenmektedir (¹³). Kuzey Amerika'da ÜK insidansı 100.000 de 2,2-19,2 ve CH insidansı 100.000 de 3,1-20,2 iken, ÜK prevalansı 100.000'de 200, CH prevalansı ise 100.000'de 150 olarak saptanmıştır (^{14,15}).

CH ve ÜK insidansı ve prevalansı Asya ve Orta Doğu'da daha düşük görünmekle birlikte, Afrika, Asya ve Güney Amerika'daki gelişmekte olan bazı ülkelerde İBH insidansı giderek artmaktadır (^{16,17}). Öte yandan, etnik kökenlerin de İBH sıklığı üzerinde etkili olduğu söylenebilir. Hem ÜK hem de CH, beyaz ırkta özellikle Yahudilerde daha sık görülmektedir (^{18,19,20}). Bununla birlikte, etnik ve irksal farklılıklar, çevresel ve yaşam tarzı faktörleriyle bunun altında yatan genetik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir (²¹). Örneğin, İsrail'deki İBH oranları, Avrupa ve Amerika doğumlu Yahudilerden ya da Asya ve Afrika'daki Yahudilerden daha yüksektir (²²). Ek olarak, İBH oranı beyaz olmayan bireylerin yaşadığı kentlerde, kentleşmeye bağlı olarak artmaktadır ve sıklığı bazı durumlarda beyazlarınkine eşit veya daha fazla olabilmektedir (^{13,23}).

Ülkemiz sosyoekonomik seviye, kentleşme ve sanayileşme bakımından, Asya ve Avrupa arasında geçiş yapan gelişmekte olan ülkeler arasında yer almaktadır. İBH insidansı, Avrupa ve Amerika'daki kadar yüksek olmayıp, Asya'daki kadar düşük değildir. Bu anlamda, ülkemiz, İBH açısından Asya ve Avrupa arasında bir noktada yer almaktadır (^{24,25,26}).

2.3.Etyoloji ve Patogenez

İnflamatuvar Barsak Hastalığının etyolojisi net olarak bilinmemekte olup, multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Özellikle bugün için en çok dikkat çeken faktörler; genetik hassasiyet, çevresel faktörler, immün cevap ve mikrobiyal faktörler olarak sıralanmaktadır.

2.3.1. Genetik Faktörler

2.3.1.1. Aile Hikayesi

İBH gelişimi için, en önemli risk faktörlerinden birinin aile hikayesi olduğu, yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir⁽²⁷⁾. İBH'da genetik faktörlerin etkisi, yapılan ikiz çalışmaları ile tespit edilmiş olup, CH'da ÜK'e göre genetik faktörlerin daha etkili olduğu görülmüştür^(28, 29, 30). Monozigot ikizlerde yapılan bir çalışmada Crohn Hastalığının % 50 birlikte olduğu görülürken, Ülseratif kolitte bu oran %19 olarak izlenmiştir⁽³¹⁾.

İBH'lı hastaların birinci derece akrabalarında, hastalığın gelişme olasılığı genel popülasyona göre yaklaşık 3 ila 20 kat daha fazladır^(32, 33, 34). CH tanılı hastaların birinci derece akrabalarında CH gelişme riski, ÜK'dan daha fazladır; bu akrabalarda ÜK gelişme riski ise genel popülasyondan daha yüksektir. Benzer şekilde, ÜK hastalarının birinci derece akrabalarında, ÜK gelişme riski CH'den daha fazladır ve bu akrabalarda CH gelişme riski de genel popülasyondan daha yüksektir⁽³⁵⁾.

Yahudi olan hastaların birinci derece akrabalarında hastalığın meydana gelme riski, Yahudi olmayan hastaların akrabalarına göre daha yüksek saptanmıştır⁽³⁶⁾.

Birkaç çalışmada, hastalığın lokalizasyonu ve tipi ile aile hikayesi arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Crohn hastalığı sahibi aile bireyleri arasında, hastalık tipi ve lokalizasyonu açısından uyum izlenirken, ülseratif kolit tanılı aile bireyleri arasında böyle bir ilişki saptanmamıştır^(37, 38, 39, 40).

2.3.1.2. Genetik Mutasyonlar

İBH'lı hastalarda, mendelian olmayan bir kalıtım modeli olduğu görülmüştür. Genetik faktörlerin etkisi, Crohn hastalığında Ülseratif Kolite göre daha ön plandadır. Crohn hastalığında kromozom 16 ve her iki hastalıkta kromozom 3, 6, 7 ve 12'de yatkınlık bölgesi bulunmaktadır. Kromozom 16 üzerindeki IBD1 geni NOD2 (CARD15) proteinini kodlar ve bu proteinin İBH'lı hastalarda sorumlu gen proteini olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda CH tanısı olan hastaların önemli bir kısmında NOD2 (CARD15) gen mutasyonu olduğu izlenmiştir^(41, 42, 43). Aynı zamanda CH ve ÜK aile hikayesi bulunan ailelerden gelen ÜK hastalarının da, NOD 2 mutasyonuna sahip olabileceği gösterilmiştir⁽⁴⁴⁾.

Öte yandan, hem IL-17 hem de IL-23 reseptör yolunu düzenleyen uyarlanabilir bağışıklık genleri ile, hem ÜK hem de CH gelişim riski arasında kuvvetli bir ilişki olduğu izlenmiştir⁽⁴⁵⁾.

Hassasiyet genlerinden bağımsız olarak hastalığın seyrine etki eden başka genler de saptanmıştır. Bu genlerin üzerinde en iyi çalışılanı, human leukocyte antigen (HLA) allelleridir. Bu çalışmalar, HLA-DR2'nin özellikle Japon hastalarda ÜK ile ilişkili olduğunu ve CH'nin ekstraintestinal belirtilerinin HLA-A2, HLA-DR1 ve DQw5 olan hastalarda daha sık gözlemlendiğini göstermiştir^(46, 47)

2.3.2. Çevresel Faktörler

Yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, İBH'ya yatkınlığı olan kişilerde, çeşitli çevresel faktörlere maruz kalınması sonrası hastalığın gelişebileceğini, hastalık gelişmiş kişilerde ise bu faktörlerin alevlenme ve iyileşmelere etki edebileceğini göstermiştir. Sigara içimi, beslenme, fiziksel aktivite, uyku, enfeksiyon, psikolojik faktörler, geçirilmiş apendektomi, oral kontraseptifler, perinatal olaylar ve diğer çevresel faktörler, hastalık oluşumuna ya da hastalık seyrinde değişikliklere yol açabilir ⁽⁴⁸⁾.

2.3.2.1. Sigara

Sigara içilmesi, Crohn hastalığı için risk faktörüdür; ancak ülseratif kolit için değildir ⁽⁴⁹⁾. Bu farklılığın temel nedeni henüz çözülmemiş olsa da, nikotin ve / veya sigaranın yan ürünlerinin doğrudan mukozal immün yanıtları, düz kas tonusunu, bağırsak geçirgenliğini ve mikro damarları etkileyebildiği bilinmektedir ⁽⁵⁰⁾.

Sigara içme, Crohn hastalığı riskinin artmasıyla ilişkilidir. 200.000'den fazla kadını içeren bir kohort çalışmasında, hem mevcut hem de eski sigara içenlerin, hiç sigara içmeyenlere kıyasla Crohn hastalığı geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür ⁽⁵¹⁾. Sigara içilmesi, aynı zamanda, Crohn hastalığından (örneğin darlık, fistül) veya crohn cerrahisinden kaynaklanan komplikasyon risklerini de arttırmaktadır ⁽⁵²⁾.

Yapılan birçok çalışmada, sigara içenlerin aksine içmeyenlerde ÜK'in daha sık meydana geldiği saptanmıştır ⁽⁵³⁾. ÜK için en fazla risk altında olanlar ise, daha önceden sigara içip bırakmış olanlardır. Bu risk, sigara bırakımını takip eden ilk iki yıl içinde daha yüksektir ⁽⁵⁴⁾. Bu durumun, sigara içindeki nikotinin, IL-10 oluşumunu baskılayarak, Th2 hücre yolunu baskılamasına ve kolondaki mukus yapısını değiştirmesine bağlı olduğu saptanmıştır ⁽⁵⁵⁾.

2.3.2.2.Fiziksel aktivite

Fiziksel aktivitede artış, Crohn Hastalığı riskinde azalma sağlarken, benzer etki Ülseratif kolit hastalarında elde edilememiştir ⁽⁵⁶⁾. Aynı zamanda başka bir çalışma, Crohn Hastalığı tanısı konmuş hastalarda fiziksel aktivitenin, hastalık aktivitesinde azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir ⁽⁵⁷⁾.

2.3.2.3.Beslenme

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, diyet faktörlerinin, İBH gelişme riskinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Lifler: Özellikle meyve ve sebzelerden elde edilen yüksek oranda lif alımı, Crohn Hastalığı riskinde bir azalmayla ilişkilendirilmiştir, ancak Ülseratif Kolit için böyle bir etki görülmemiştir ⁽⁵⁸⁾.

Yağlar: Hayvansal yağ ve çoklu doymamış yağ asitlerinin diyet ile artmış alımı, ÜK ve CH sıklığını arttırırken, ÜK'li hastalarda nüks ile de ilişkili bulunmuştur (⁵⁹). Ek olarak, yüksek omega-3 yağ asidi alımı ve düşük omega-6 yağ asidi alımı, Crohn Hastalığı riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (⁶⁰).

D vitamini: Yapılan çalışmalar D vitamini alımının, Crohn Hastalığı riski ile ters ilişkili olduğunu ve D vitamini eksikliğinin İBH hastalarında yaygın olduğunu göstermektedir (⁶¹).

Gıda antijenlerinin, İBH gelişmesine neden olan immünolojik bir yanıtı tetiklediği düşünülmektedir; ancak, spesifik patojenik antijenler tanımlanmamıştır (⁶²).

2.3.2.4. Uyku Süresi

Uyku yoksunluğu, İBH hastalarında artmış ÜK ve hastalık alevlenmesi riski ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada, günde 6 saatten az veya 9 saatten fazla uyku süresi bildiren kadınlarda, günde yedi ila sekiz saat uyku süresi bildirmiş olan kadınlara göre, ÜK gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Fakat aynı çalışmada, uyku süresi ile CH gelişme riski arasında ilişki izlenmemiştir (^{63, 64}). Uykunun, bağırsak iltihabını etkileyebileceği mekanizmaları araştırmak ve uyku süresi ile İBH riski arasındaki ilişkiyi saptamak için, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.3.2.5. Apendektomi

Bazı çalışmalar, apendektomiden sonra CH riskinin arttığını göstermiştir (⁶⁵). Fakat bir meta analiz, ortaya çıkan artmış riskin, yeni başlayan CH olan bireylerde, yanlış tanı nedeniyle yapılan gereksiz apendektomilerden kaynaklanıyor olabileceğini, öne sürmüştür (⁶⁶).

Veriler, apendektominin, ÜK gelişme riskini azaltabileceğini ve koruyucu etki mekanizması bilinmediğini göstermektedir (⁶⁷). Apendektomi uygulanan bir vaka kontrol çalışmasında, apandisit veya mezenterik lenfadenitli hastalarda, kontrollere kıyasla ülseratif kolit gelişme riski daha düşük bulunmuştur (⁶⁸).

2.3.3. Mikrobiyal Faktörler

İBH'nın günümüzde kabul gören patogenezi; mikropların öldürülmesinde veya immunoregülasyon ya da mukozanın bariyer fonksiyonunda noksanlıkları bulunan ve aynı zamanda genetik bakımdan hassas olan konaklarda, funguslar veya virüslere karşı kommensal enterik bakteriler tarafından devamlı antijenik stimülasyonun meydana getirdiği kronik inflamasyonun bir sonucu olarak olduğu şeklindedir (⁶⁹).

Yapılan gözlemler, CH ve ÜK hastalığının, bağırsakların daha ziyade, en çok bakteri konsantrasyonu içeren bölgelerinde meydana geldiğini göstermiştir. Buralarda, bakteriyel konsantrasyonların, luminal muhtevanın bir gramında 10^{12} 'ye yakın düzeylerde bulunduğu saptanmıştır. İnsan gastrointestinal mikrobiyomunun en az 1800 generasyon ve yaklaşık

15.000 ile 36.000 arasında bakteri türünden oluştuğu saptanmış ve 4 ayrı gruba ayrılmıştır (70).

Firmicutes ailesi (örneğin; clostridium) % 64, Bacillus ailesi (Örneğin; Streptococcaceae ve Lactobacillales) % 23, Proteobacteria, Enterobacteriaceae ailesi (örneğin; E.coli) % 8 ve Actinobacteria % 3 oranında bulunduğu izlenmiştir (70).

Kronik inflamatuvar durumun gelişmesine yardım eden veya onu başlatabilen bu normal intestinal mikrobiyomun etkisi, dört genel mekanizma ile izah edilmeye çalışılmıştır (71).

Birinci mekanizma, mikroplar intestinal epitel hücrelerine yapışarak veya onları istila edip, intestinal inflamasyonu oluşturarak, akıntı yönünde proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olarak veya enterotoksinleri meydana getirerek inflamasyona sebep olurlar.

İkinci mekanizma, koruyucu ve zararlı intestinal bakteriler arasındaki dengenin bozulması hastalığa sebep olur. İBH tanılı bireyler ile sıhhatli kontrol gruplarını mukayese eden birçok çalışmada, intestinal mikrobiyomda % 30-% 50 orasından azalma saptanmıştır (70).

Konağın bizzat kendisiyle ilişkili olan İBH patogenezinin üçüncü ve dördüncü yollarında da bakteriler rol alabilirler. Konağın mikropları öldürmesi ile ilgili genetik defektler veya mukozal bariyer fonksiyonun zayıflaması, immun sistemin bakterilere karşı aşırı derecede cevap vermesine sebep olabilir, böylece epitel hücreleri mikroplara daha çok maruz kalır ve proinflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyede salınımı tetiklenebilir. Son olarak, konağın immunregülasyonundaki genetik eksikliklerin kendisi, nonpatojenik bakteriler dahil artan immun cevaba sebep olabilir (72,73).

2.3.4. İmmun Faktörler

İmmün yanıtın, hem ÜK hem de CH da olmak üzere, İBH patogenezinde etkili olduğu, uzun süredir bilinmektedir. İBH oluşumunda, hem konakçı hem de mikrobiyal faktörler için roller tanımlanmış olup, bağırsak lümeninde bulunan mikroplara karşı uygunsuz immün yanıtın oluştuğu görülmüştür. Bu uygunsuz yanıt, hem aşırı bağışıklık reaktivitesine hem de bağırsak mikrobiyotasına yetersiz bağışıklık tepkileri şeklinde olabilir (11).

Temel besin maddelerinin emilimini gerçekleştirme sürecinde, insan bağırsağının zararsız gıda antijenleri ve bulaşıcı veya toksik ajanlar arasında ayırım yapması gerekir. Toksik ajanlardan korunmak için bağırsak, etkili bir bariyer fonksiyonundan ve doğal ve edinilmiş bir bağışıklık sisteminden yararlanır.

İntestinal epitel hücre tabakası, goblet hücreleri tarafından salgılanan yüzeyel mukus tabakasıyla, normal peristaltizm ve çok sayıda koruyucu faktörün (örneğin, sitokin salgıları, kemokinler, lökosit adhezyon molekülleri) salgılanmasıyla etkili bir bariyer oluşturur (74). Çalışmalar, mukus üretmedeki rollerine ek olarak, goblet hücrelerinin,

bağırsak lümeninden bağırsak lamina propriyadaki hücelere antijenlerin verilmesine de aktif olarak katıldığını göstermiştir (75). İntestinal mukustaki değişiklikler, mukus içerisinde yüksek sayıda bakteri ve artan intestinal geçirgenlik İBH ile ilişkilendirilmiştir(76,77). Çalışmalar, epitel bariyer fonksiyonunda kusur olan farelerin, spontan kolit geliştirebileceğini ve / veya duyarlılıkta artış gösterdiğini ortaya koymuştur (78,79). İntestinal epitel hüceleri, sınıf 2 majör histokompatibilite kompleks (MHC) antijenlerini içerir ve antijen sunan hüceler gibi fonksiyon gösterir (80,81). Bazı çalışmalar, epitel hüceleri tarafından anormal antijen sunumunun ve / veya intraepitelyal lenfositlerle etkileşimin, İBH ile ilişkili olduğunu göstermiştir (82,83).

Adaptif bağışıklık sistemi, esas olarak, spesifik bağışıklık sağlayan B ve T lenfositlerden oluşur. Elde edilen bağışıklık sistemi, MHC molekülleri ile birlikte "profesyonel" antijen sunan hüceler (APC'ler) (örneğin, dendritik hüceler ve makrofajlar) tarafından gösterilen yabancı antijenlere cevap vermek üzere tasarlanmıştır.

Hem humoral hem de hücre aracılı mekanizmalar, kazanılmış bağışıklık sistemine dahil yapılardır. Hümorale immüniteye, büyük ölçüde immünoglobulin (Ig) A sınıfından antikorlar salgılayan bağırsak içindeki B hüceleri aracılık eder. Hücrele immüniteye, fonksiyonel olarak CD4 yardımcı T hüceleri (Th), CD8 T hüceleri (sitotoksik) ve düzenleyici T hüceleri olarak sınıflanan, T lenfositleri aracılık eder. CD4 T hüceleri, profesyonel APC'ler üzerinde işlenmiş antijene, MHC sınıf II molekülleri ile birlikte yanıt verir. CD8 T hüceleri, MHC sınıf I molekülleri ile bağlantılı olarak tüm hücre tiplerinde işlenmiş antijene yanıtı verir.

CD4 Th hüceleri, ayrıca, kısmen ürettikleri sitokinler tarafından tanımlanan çeşitli T-hücreleri alt gruplarında kategorize edilebilmektedir. Bunlara örnek olarak, Th 1 hüceleri, Th 2 hüceleri, Th 9 hüceleri, Th 17 hüceleri, T foliküler yardımcı hüceleri, dokuda yerleşik bellek T hüceleri ve düzenleyici T hüceleri verilebilir. Th 1 hüceleri ağırlıklı olarak interferon gama (IFN-gama), tümör nekroz faktörü (TNF) -alfa ve interleukin (IL)-2 salgılar. IL-12 ise Th 1'i stimüle eder. Th 2 hüceleri, IL-4 tarafından indüklenir ve IL-12 tarafından inhibe edilir. Th 2 hüceleri, ağırlıklı olarak IL-4, IL-5 ve IL-13'ü salgılayarak B-hücre farklılaşmasını düzenler. Th17 hüceleri ağırlıklı olarak IL-17, IL-21, IL-22 ve granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF) salgılar. Bu hüceler biraz heterojendir, öyle ki Th17 hücelerinin alt grupları ayrıca IFN-gama, TNF-alfa veya IL-10 salgılayabilir; kombine sitokinlerin repertuarı, Th17 hücelerinin mukozal yüzeylerdeki davranışını belirlemeye yardımcı olur (84).

Enflamatuvar sitokin seviyeleri, aktif İBH ile koreledir. Crohn hastalığı olan hastalardan izole edilen CD4 + T lenfositleri, belirgin bir proinflamatuvar etkiye sahip olup, büyük miktarlarda IFN-gama, TNF-alfa ve sitokinler salgılar ve böylece İBH'nın patogeneğinde Th1 hüceleri rol alır (85,86). IL-4, IL-5 ve IL-13'ün Th2 hüceleri tarafından salgılanması Th 1 aracılı tepkileri bastırır, ancak aynı zamanda eozinofillerin infiltrasyonuna yol açar ve hem insan İBH'sında hem de fare kolitinde gösterilen bağırsak iltihabına katkıda

bulunabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (^{87,88}). Th17 hücreleri ile ilişkili sitokinler, İBH hastalarının bağırsak mukozasında da tanımlanmıştır (^{89,90}).

2.4.Patoloji

2.4.1.Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit, kolonun mukozal tabakası ile sınırlı bölümlerinin tekrarlayan kronik enflamatuvar bir durumudur. Tutulum gösteren alanda, lezyone bölgede, arada normal alan bulunmaz, tutulum devamlı ve simetriktir. Çoğunlukla rektum tutulumu ile karakterizedir ve kolonun diğer bölümlerini de sürekli ve proksimal yayılım ile tutabilir (⁹¹).

Tutulum yerine göre sınıflandırma yapılmaktadır. Proktit sadece rektum tutulumu iken, proktosigmoidit rektum ve sigmoid kolonun birlikte tutulumunu tanımlamaktadır. Sol kolon tutulumu rektumdan başlayıp splenik fleksuraya kadar olan kısmın, yaygın kolit ise rektumda başlayıp splenik fleksura proksimaline uzanım gösteren çekumun ise tutulmadığı tabloyu tarif etmek için kullanılır. Çekum tutulumu ile birlikte tüm kolon tutulumu olmasına pankolit adı verilir. ÜK hastalarının % 40-45'inde hastalık rektum ve rektosigmoid ile sınırlıdır; % 30-40'ında sigmoid ötesine yayılmış fakat tüm kolonu tutmaz iken, % 20'sinde ise tüm kolon tutulumu mevcuttur. Pankolitli hastaların %10-20'sinde inflamasyonun terminal ileumun içine doğru 2-3cm kadar ilerlediği görülmektedir ve bu durum "backwash ileitis" olarak isimlendirilir (⁹²).

Kolon mukozasının görünümü hastalığın yaygınlığı ve ciddiyetine göre değişir. Eğer hastalığın derecesi hafif (mild) ise makroskopik olarak, mukozada hiperemik, ödematöz ve granüler bir görünüm hakimdir. Hastalık ilerledikçe, mukozada hemoraji ile küçük küçük zımba ile delinmiş gibi (punctate ulcers) ülserler görülmeye başlar. Bunlardan bazıları, daha da büyürler ve lamina proprianın derinliğine kadar inebilirler. Hastalığın uzun sürmesi durumunda rejenere olmuş epitelin çoğalması sonucu inflamatuvar polipler (psödopolipler) meydana gelebilir.

Mikroskopik olarak, inflamasyonun hakimiyeti mukoza ile sınırlıdır. Lamina propria ödematöz görünümde olup, kapillerler dilate ve konjesyonedir ve kırmızı hücrelerin ekstrasvazase olduğu görülür. Burada nötrofillerin, lenfositlerin, plazma hücrelerinin ve makrofajların inflamatuvar infiltrasyonu söz konusudur. Hatta bu alanda çok sayıda eozinofil ve mast hücreleri de bulunmaktadır. Nötrofiller, çoğunlukla kriptlerin içinde epitelini işgal ederek önce kriptitise, sonra da kript apselerinin oluşmasına sebep olurlar. Kriptitis, goblet hücrelerinde mukus akıntısı ve epitel hücre yenilenmesi ile birlikte dir. Böylece, akut inflamatuvar infiltrasyon, eksuda formasyonu, epitel hücre nekrozu ve goblet hücresinde müsin azalması karakteristik olan histopatolojik görünümle sonuçlanır (⁹³). Fakat, bu histolojik bulguların hiç birisi, ülseratif kolit hastalığı için spesifik değildir.

Uzun süren hastalıkta, kolon mukozasında displastik değişiklikler oluşabilir. Bu nedenle, hastalığın remisyonunda olduğu dönemde, kolorektal kanser gelişimi açısından kolonoskopik inceleme yapılmalıdır.

2.4.2.Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı, transmural enflamasyon ve atlamalı giden lezyonlarla karakterize bir durumdur. Bu hastalık, transmural enflamasyon göstermesi sebebiyle, fibrozise, darlıklara ve ülseratif kolitte tipik olarak görülmeyen obstrüktif klinik durumlara neden olabilir. Bu durumlar, minör perforasyonlar veya fistüller olarak, kendini gösterebilir.

Crohn hastalığı, tüm gastrointestinal sistemin, ağızdan perianal alana kadar herhangi bir yerini etkileyebilir. En sık tutulan bölge ise, ileum ve proksimal kolondur.

Hastaların yaklaşık % 30'unda, genellikle distal ileumda olmak üzere ileal tutulum, % 50'sinde hem ileum hem de kolon tutulumu (ileokolit), % 20'sinde kolonla sınırlı tutulum mevcuttur. Ülseratif kolitli hastalardaki rektal tutulumun aksine, kolonik tutulumu olan CH'da, hastaların yarısında rektum korunmaktadır ve hastaların yaklaşık üçte birinde perianal hastalık mevcuttur. Yaklaşık % 5-15 oranında baskın ağız veya gastroduodenal alan tutulumu varken, daha az sayıda hastada özofagus ve proksimal ileum tutulumu bulunur (⁹⁴).

Makroskopik olarak CH'nda ayırıcı bulgular; rektal tutulumda diffüz yaygın inflamasyonun olmaması, mukozal vaskülaritenin artmamış olması, mukozal hassasiyetin olmadığı, aktif hastalık bölgelerinin normal mukoza alanlarıyla çevrelediği ve derin keskin sınırlı ülserler, nodüler mukozanın lineer ülserlerle kesildiği "kaldırım taşı" manzarasının olmasıdır. CH'nın en erken endoskopik bulgusu, aftöz ülserlerdir. Aftöz ülserler, sıklıkla multipldir ve aralarındaki mukoza normaldir. Bunlar birkaç milimetre çapında, ayrık ince kırmızı ödemli hale ile çevrili oluşumlardır. Geniş zımba deliği, uzun serpiginoz ya da geniş uydu ülserler şekline dönüşebilirler. Longitudinal ve transvers ülserler aradaki kaldırım taşı mukozası ile birlikte ızgara görüntüsü oluşturabilirler. Eritem, ödem ve granülarite gibi ÜK'e ait mukoza görüntüleri, CH'da pek görülmez (⁹⁵).

CH'nın patolojik bulguları, fokal ve asimetric bağırsak tutulumu gösteren aftöz ülserlerdir ve bu ülserasyon lineer ya da transmural yayılır. Primer lezyon, lenfoid kümelerin üzerindeki küçük aftöz ülserlerdir (^{96,97}). Histolojik olarak plazma hücreleri, nötrofil ve lenfositlerden meydana gelen, karışık akut ve kronik inflamatuvar hücre birikimleri izlenir (⁹⁸). Mukozal biyopsilerde ya da rezeksiyon materyallerinde izlenebilen granülomlar, CH için en önemli belirti olsa da, hastaların sadece üçte birinde görülmektedir. Bu yüzden tanı için bulunması şart değildir. Ayrıca varlığı da tanıyı kesin olarak koydurmaz. Çünkü granülomlar, Yersinia spp., Behçet sendromu, tüberküloz ve lenfoma gibi diğer bozukluklarda da görülebilir. Ülseratif kolitte de görüldüğü gibi psödupolipler (poliplere benzeyen hipertrofik mukoza kitleleri) de sıklıkla bulunabilir (⁹⁹).

2.5.Klinik Bulgular

2.5.1.Ülseratif Kolit

Diyare, rektal kanama, mukus pasajı, kramp tarzında abdominal ağrı, acil defekasyon ihtiyacı veya dışkı yapmada zorluk(tenesmus), ÜK'in en temel semptomlarıdır. Daha ciddi vakalarda, ateş ve kilo kaybı da gözlenebilir (¹). Semptomların birlikteliği, hastalığın tutulum yerine göre farklılık gösterebilir. Örneğin, proktitli hastalar çoğunlukla tenezm, acil defekasyon ihtiyacı, mukus ve kanama gibi lokal semptomlardan şikayet ederken, yaygın kolitli hastalar daha çok ciddi diyare, kilo kaybı, ateş, klinik olarak belirgin kan kaybı ve abdominal ağrı gibi semptomlar gösterir. Çoğunlukla semptomların şiddeti, hastalığın şiddeti ile koreledir (¹⁰⁰).

Hastalık semptomları; aniden, yavaş yavaş veya kronik olarak farklı şekilde ortaya çıkabilir. Fakat çoğunlukla yavaş ve sinsi başlangıçlıdır. Bazen, başlangıçtan aylar sonra, tanı konulması mümkün olabilir (¹⁰¹). Bazen de, akut enfeksiyöz kolit semptomlarını taklit ederek, çok daha akut bir şekilde başlayabilir.

Rektal Kanama: ÜK'te sık görülen bir semptom olup, hastalık tutulumu hakkında fikir verebilir. Proktiti olan hastalarda genellikle sert dışkının üzerinde tıpkı çizgi gibi taze kanama şeklinde ve mukuslu izlenirken; tutulum rektum proksimaline ilerledikçe, kanama çoğunlukla dışkı ile karışmış olarak ya da kanlı diyare şeklinde görülür.

Kanama, mukoza inflamasyonunun bir sonucu olarak, dilate olmuş kapillerlerin hasarı nedeniyle oluşmaktadır. Bundan dolayı, mukozadaki inflamasyonu azaltıcı tedavi ile kanamanın kontrol altına alınması beklenir.

Diyare: Sıklıkla görülen bir semptom olmasına rağmen, bazen görülmeyebilir. Proktitli ve proktosigmoiditli hastaların % 30'u sert dışkı ve kabızlıktan şikayet edebilirler (¹⁰²). Fakat aktif hastaların çoğunda, sık sık yumuşak dışkı veya sıvı dışkılama görülebilir. Gece diyaresi de duruma eşlik edebilir.

ÜK'li diyarenin patofizyolojisinde en önemli faktör, tuz ve su absorpsiyonundaki bozukluktur (¹⁰³). Diğer bir nedense, lipid yapıdaki inflamatuvar mediatörlerin mukozanın permeabilitesini artırarak, diyare oluşumuna yardım etmeleridir.

Karın Ağrısı: Aktif ÜK'li hastalar, sık sık karın ağrısından şikayetçidirler. Hastalık aktivitesi arttıkça, karın ağrısı daha çok gözlenir. Dışkılama öncesi, aralıklı abdominal kramp tarzında ağrı olabilir. Ağrının sebebi net olmamakla birlikte, kas kontraksiyonu sırasında iltihaplı kolon duvarının içindeki basıncın artışıyla ilgili olabileceği sanılmaktadır.

Diğer Semptomlar: Orta (moderate) veya ciddi (severe) aktiviteli hastalık, çoğunlukla sistemik semptomlarla birliktelik gösterir. Hastalarda bulantı, iştahsızlık veya kilo kaybı olabilir; hastalar ateş, anemi, nefes darlığı gibi ciddi semptomlardan da şikayet edebilirler. Bu semptomlar tipik olarak hastalık aktivitesi ile paraleldir.

Fizik Muayene Bulguları: Fiziksel muayene, özellikle hafif hastalığı olan hastalarda genellikle normaldir. Orta veya şiddetli ÜK'i olan hastalarda, palpasyon ile karında hassasiyet, ateş, hipotansiyon, taşikardi ve solukluk olabilir. Rektal muayenede, kan görülebilir. Uzun süreli diyare semptomları olan hastalarda, kas kaybı, deri altı yağ dokusu kaybı, kilo kaybı ve yetersiz beslenmeden kaynaklanan periferik ödem belirtileri bulunabilir.

Laboratuvar Bulguları: Aktif olmayan ÜK'li hastalarda, laboratuvar testlerinde tipik bir bozukluk çoğunlukla gözlenmez. Kronik kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi görülebilir. Şiddetli ülseratif kolitli hastalarda ise, anemi, yüksek eritrosit sedimantasyon hızı (ESR ≥ 30 mm / saat), artmış C-reaktif protein (CRP) veya düşük albümin düzeyi, lökositoz, trombositoz, ve diyare veya dehidratasyon nedeniyle elektrolit anormallikleri olabilir (^{104, 105}).

Ülseratif kolit ve primer sklerozan kolanjit (PSK) birlikte olan hastalarda, serum alkalen fosfataz düzeyi yükselebilir.

Kolon inflamasyonu nedeniyle, fekal kalprotektin veya laktoferrin yüksek bulunabilir (¹⁰⁶).

2.5.2.Crohn Hastalığı

Crohn hastalığının klinik belirtileri, ülseratif kolitin belirtilerinden daha değişkendir. Hastaların, tanıdan önce, yıllarca semptomları olabilir (^{101, 107}). Yorgunluk, abdominal ağrılı uzun süreli diyare, kilo kaybı ve ateş, rektal kanamanın olması veya olmaması, CH'nin özellikleridir (¹⁰⁸).

Karın ağrısı: Kramp tarzında karın ağrısı, hastalık yaygınlığına bakılmaksızın CH'nin yaygın bir belirtisidir. Transmural yapıdaki tutulumla bağlı olarak, enflamatuvar süreçler fibrotik darlıklara neden olabilir. Bu striktürler, sıklıkla tekrarlayan ince barsak veya daha az sıklıkla kolonik tıkanıklıklara neden olur. Distal ileum ile sınırlı hastalığı olan bir hasta, sıklıkla sağ alt kadranda ağrısı ile kendini gösterir. Ek olarak, darlıklara bağlı tıkanıklık olduğu zaman, kabızlık, bulantı ve kusma görülebilir.

Diyare: Diyare sık rastlanan bir semptom olmakla birlikte, genelde uzun süreli ve aralıklı olarak bulunur. Kanama olmadan uzun süre diyare semptomu olan hastalarda, eşlik eden cilt, göz, eklem problemleri veya ailede İBH öyküsü varsa, bireyde CH olabileceği akılda tutulmalıdır. Crohn hastalığında diyarenin birkaç nedeni olabilir; kolonda ya da ileumda aşırı sıvı salgınımı ve emiliminde bozulma, safra tuzu kaybıyla steatore olması, intestinal bakteriyel aşırı çoğalma, eşlik eden huzursuz barsak sendromu, emilim alanlarının atlanmasına sebep olan enterokutan fistüller gibi.

Rektal Kanama: Mikroskopik olarak kanama saptanabilmektedir; fakat ülseratif kolitte olduğu gibi, büyük miktarda kanama çok nadiren izlenir.

Fistüller: Transmural tutulumla ilgili, inflamasyon nedeniyle, sinüs traktlarının gelişmesiyle ilişkilidir. Serozaya giren sinüs traktları, fistüllere neden olabilir. Fistüller, bağırsaktan mesaneye (enterovezikal), cilde (enterokutanöz), bağırsaklara (enteroenterik) ve vajinaya (enterovajinal) bağlanır. Fistüllerin klinik belirtileri, açıldığı yere göre farklılık gösterir. Enteroenterik fistüller asemptomatik olabileceği gibi, ele gelen kitle şeklinde semptom verebilir. Enterovezikal fistüller, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına sebep olabilir. Retroperitoneal fistüller, psoas apselerine veya hidronefroza yol açabilir. Enterovajinal fistüller, vajina içinden gaz veya dışkı geçişi ile kendini gösterebilir. Enterokutan fistüller ise, barsak içeriğinin cilt yüzeyine boşalmasına neden olabilir (109).

Flegmon/Abse: Sinüs traktları bazen, fizik muayenede palpe edilebilecek, bakteriyel enfeksiyonu olmayan, duvarla kaplanmış enflamatuvar bir kitle olan flegmon olarak ortaya çıkabilir. Çoğunlukla sağ alt kadranda palpe edilebilir. Bazı sinüs traktları, apse oluşumuna sebep olur ve ateş, karın ağrısı ve hassasiyeti ile seyreden lokalize peritonit tablosuna neden olabilir.

Malabsorbsiyon: Safra asitleri, normal şartlarda, terminal ileumdan emilerek yağ emilimine katkı sağlar. CH'na bağlı yaygın tutulum olması ya da yaygın cerrahi rezeksiyon (100cm üzerinde) yapılması durumunda, safra tuzları ve yağ emilim bozuklukları oluşmaktadır. Yağ emiliminin bozulması durumunda, steatore, ağır malnütrisyon, pıhtılaşma anormallikleri, osteomalazi ve tetaniye neden olabilecek hipokalsemi görülebilmektedir.

Diğer Gastrointestinal Tutulum: Ciddi oral tutulum varlığında, ağızda ve diş etlerinde aftöz ülserler veya ağrı ile semptom verebilir. Özofagus tutulumu, odinofaji ve disfaji ile ortaya çıkabilir. Hastaların yüzde 15'inde görülen gastroduodenal CH, üst karın ağrısı, bulantı ve / veya postprandiyal kusma ile ortaya çıkabilir (110).

Sistemik Semptomlar: Yorgunluk, CH'nın ortak bir özelliğidir. Kilo kaybı, çoğu zaman oral alımın azalmasıyla ilişkilidir; emilim bozukluğu ile de ilgili olabilir. Ateş daha az görülür ve enflamatuvar süreçten kaynaklanabilir.

2.5.3. Ekstraintestinal Bulgular

Kas-İskelet Sistemi: Artrit, İBH'nın en sık görülen ekstraintestinal tutulum yeridir. Çoğunlukla sinoviyal yıkım yapmadan, periferik tutulum ile seyreder. Periferik eklem tutulumları, tip 1 ve tip 2 olmak üzere gruplandırılır. Tip 1, büyük eklem tutulumu ile karakterize olup, İBH aktivasyonu ile paralel seyreder. Tip 2 ise, beşten fazla küçük eklem tutulumu yapar ve İBH aktivitesinden bağımsız olarak ortaya çıkar. Daha az sıklıkla, aksiyel tutulum da olabilir (Örneğin; sakroileit) ve çoğunlukla İBH aktivitesinden bağımsız seyreder (111). Ek olarak, tedavide kullanılan kortikosteroidlere bağlı olarak, osteoporoz, osteopeni ve osteonekroz da görülebilir (112).

Göz Tutulumu: İBH'nın en sık görülen oküler bulguları, üveit ve episklerittir. Episklerit, ağrısız ve görme kaybı olmayan, semptomsuz bir durumdur. Çoğunlukla

hastalık aktivasyonu ile paralel olarak oluşur ve alınan anti inflamatuvar tedaviye yanıt verir. Üveit, akut veya subakut ağrılı göz ile birlikte oluşan görme bulanıklığı, baş ağrısı ve fotofobi ile prezente olur. Üveit, İBH'nın hastalık aktivitesi ile korele değildir. Görme kaybı riskinden dolayı, üveit tedavisinin hemen başlanması gerekir. İBH tedavisi nedeniyle kortikosteroid almakta olan hastalarda üveit geçirme riski artmıştır ve bu sebeple yıllık oftalmolojik muayene yapılması önerilir ⁽¹¹³⁾.

Deri Tutulumu: İBH ile ilişkili olarak, en sık görülen cilt lezyonları, eritema nodozum ve pyoderma gangrenozumdur. Eritema nodozum en sık ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde, özellikle ön tibial alanın üzerinde bulunur. Lezyonlar barsak semptomlarının başlamasından sonra meydana gelir. Genellikle, İBH'nın hastalık aktivitesine paraleldir ve altta yatan hastalığa yönelik tedavi, genellikle lezyonların çözülmesine yol açar. Pyoderma gangrenosum başlangıçta, ciltte travma sonucu tek veya çoklu eritemli papüller veya püstüller olarak ortaya çıkar. En sık olarak bacaklar üzerinde görülürler; ancak vücudun herhangi bir bölgesinde de gelişebilirler. Pyoderma gangrenosum lezyonları, genellikle İBH'nın hastalık aktivitesine paralel değildir. Hastaların çoğu intralezyonal steroid enjeksiyonuna ve topikal steroid tedavilerine yanıt verir ⁽¹¹⁴⁾.

Hepatobilyer sistem tutulumu: Primer sklerozan kolanjit (PSK), yağlı karaciğer ve otoimmün karaciğer hastalığı, İBH ile ilişkilendirilmiştir. ÜK hastalığı ile ilgili en önemli hepatobilyer komplikasyon, PSK'tir. PSK hastaları, genellikle asemptomatiktir ve sadece serum alkalin fosfataz (ALP) konsantrasyonundaki izole bir yükselmenin var olması ile saptanabilirler ⁽¹¹⁵⁾. Hastalar yorgunluk, kaşıntı, ateş, titreme, gece terlemesi ve sağ üst kadranda ağrısı gibi semptomlar gösterebilir. PSK, biliyer ağacın kronik inflamatuvar bir hastalığı olup, önce fibrozis, sonra siroz, ve sonunda karaciğer yetmezliği gelişmesine neden olur. Maalesef PSK'in etkili ve kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Ek olarak, PSK'li hastaların, kolanjiokarsinoma ve kolon kanseri gelişimi açısından, belirgin olarak artmış risk taşıdığı gösterilmiştir ⁽¹¹⁶⁾.

Hematolojik Tutulum: İBH'lı hastalar, hem venöz hem de arteriyel tromboembolizm gelişimi açısından yüksek risk altındadır ⁽¹¹⁷⁾. Bu yüzden hastaneye yatan tüm İBH'lı tanılı hastalara, düşük molekül ağırlıklı heparin ile profilaksi yapılması önerilmektedir ⁽¹¹⁸⁾. Anemi sık görülen bir komplikasyondur. Akut veya kronik kan kaybına, sulfasalazin kullanımına bağlı gelişen folat eksikliğine veya otoimmün hemolize bağlı olarak oluşabilir. Otoimmün hemolitik anemi, sulfasalazin kullanan hastalarda, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliğinde veya sepsis varlığında görülebilir.

Pulmoner Tutulum: Nadirde olsa, pulmoner tutulum İBH'lı hastalara eşlik edebilir. Bronşiektazi, bronşiolit, fibrozis ve pılmoner vakülit gibi tutulumlar görülebilir.

Diğer tutulumlar: Sekonder amilodoz çok nadir olarak gözükmele birlikte, en ciddi komplikasyondur. Böbrek yetmezliğine ve diğer organ sistemi tutulumlarına yol açabilir ⁽¹¹⁹⁾. Crohn hastalığının ciddi ileal tutulumunda, steatoreye bağlı kalsiyum oksalat ve ürik

asit böbrek taşları gelişebilir. Yine yaygın ileal tutulumlu Crohn hastalarında B12 eksikliği gelişip, anemiye neden olabilir (¹²⁰).

2.6.Hastalık Tutulum Yeri ve Aktivitesinin Değerlendirilmesi

2.6.1.Ülseratif Kolit

ÜK tanılı hastalar, tutulum yerine göre Montreal sınıflamasıyla; proktit, sol kolon tutulumu ve yaygın tutulum olmak 3 gruba ayrılır (Tablo 1). Zamanla hastalık tutulum bölgesi, progresyon gösterebilir (¹²¹).

Tablo 1: Ülseratif Kolitte Montreal Sınıflaması

TUTULUM DERECEŚİ	ANATOMİ
E1 - Proktit	Tutulum rektumla sınırlı (Rektosigmoid bileşkeye kadar)
E2 - Sol kolit	Splenik fleksuraya kadar distal tutulum
E3 – Yaygın kolit (Pankolit)	Splenik fleksuranın proksimaline uzanım

Ülseratif kolitli hastalarda, hastalığın şiddeti, tedaviyi belirlemede önemlidir ve uzun vadeli sonuçların öngörülmesine katkı verebilir. Hastalık aktivitesinin şiddeti, klinik hastalık aktivite endeksi kullanılarak, objektif olarak ölçülebilir. Ülseratif kolit şiddetinin sınıflandırılması için kullanılan Montreal sınıflaması, ülseratif kolit şiddetini, ishalin sıklığı ve şiddeti, sistemik semptomların ve laboratuvar anormalliklerinin varlığına bağlı olarak hafif, orta ve ağır olmak üzere sınıflandıran, bir endekstir (Tablo 2)(⁹¹).

Tablo 2: Montreal Ülseratif Kolit Şiddetinin Sınıflandırılması

TUTULUM ŞİDDETİ	TANIMLAMA
S0 - Klinik Remisyon	Asemptomatik
S1 - Hafif (Mild)	Günde dört veya daha az dışkılama (kanlı veya kansız), sistemik belirti yokluğu ve normal ESR
S2 - Orta (Moderate)	Günde dörtten fazla dışkılama ve eşlik eden hafif sistemik semptomlar
S3 – Ciddi (Severe)	Günde altıdan fazla dışkılama, nabız ≥ 90 , ateş $\geq 37,5$ ° C, ESR > 30 mm/st, hemoglobin $< 10,5$ g/dl

Hafif klinik hastalığı olan bireylerde, günde 4 veya daha az dışkılama sayısı, sistemik belirti yokluğu ve normal ESR olması beklenir. Ek olarak hafif kramp tarzı ağrı, tenesmus

ve kabızlık dönemleri de olabilir; ancak şiddetli karın ağrısı, şiddetli kanama, ateş ve kilo kaybı, hafif hastalık spektrumunun bir parçası değildir.

Orta derecede klinik hastalığı olan hastalarda, sık sık gevşek, kanlı dışkı (günde > 4), kan nakli gerektirmeyen hafif anemi ve şiddetli olmayan karın ağrısı olabilir. Hastalar, düşük dereceli ateş de dahil olmak üzere minimal sistemik belirtiler gösterebilir. Yeterli beslenme genellikle korunur ve kilo kaybı orta derecede klinik hastalık ile ilişkili değildir.

Şiddetli klinik tabloya sahip hastalarda ise, tipik olarak şiddetli krampları olan ve ateş, taşikardi, anemi veya yüksek ESR'nin eşlik ettiği sistemik toksisite belirtileri bulunabilir. Hastalarda hızlı kilo kaybı olabilir.

Ülseratif kolitli hastaların çoğu, hafif şiddette bir atak ile ortaya çıkar; hastaların yaklaşık % 27'sinde orta şiddette hastalık vardır ve % 1'inde ciddi hastalık bulunur (122).

Mayo skorlama sistemi de, hastalığın ciddiyetini değerlendirmek ve tedavi sırasında hastaları izlemek için kullanılabilir (Tablo 3).

Tablo 3 : Mayo Skorlama Sistemi

SKOR	KRİTER
Gaita sıklığı	
0	Normal
1	Normalden 1-2 fazla dışkılama
2	Normalden 3-4 fazla dışkılama
3	Normalden 5 veya daha fazla dışkılama
Rektal Kanama	
0	Kan yok
1	Dışkılama sıklığının yarısında çizgi şeklinde kan görülmesi
2	Dışkılamanın çoğunda belirgin kan görülmesi
3	Sadece kan gelmesi
Endoskopi Bulguları	
0	Normal veya inaktif hastalık
1	Hafif aktiviteli hastalık (eritem, azalmış vasküler patern, hafif frajilite)

2	Orta aktiviteli hastalık (belirgin eritem, vasküler paternin kaybı, erozyonlar)
3	Ağır aktiviteli hastalık (spontan kanama, ülserasyonlar)
Klinisyen Değerlendirmesi	
0	Normal
1	Hafif aktiviteli hastalık
2	Orta aktiviteli hastalık
3	Ağır aktiviteli hastalık

Bu skora, endoskopik değerlendirme bulgularını da içermektedir. Skorlar 0 ile 12 arasında değişmekte olup, skor arttıkça hastalık şiddeti de artmaktadır. Klinik yanıt ve remisyon, Mayo skoruna göre tam veya parsiyel olarak değerlendirilir. Dışkılama frekansının normale dönmesi, rektal kanamanın kalmaması, hastanın fonksiyonel değerlendirmesinde genel iyilik hali ve klinisyen değerlendirme skorunun sıfır olması tam yanıt (remisyon) olarak değerlendirilir. Başlangıç klinisyen değerlendirmesine göre, en az 1 puanlık düzelme olması, en az bir diğer değerde düzelme ve diğer hiçbir değerlendirmede kötüleşme olmaması ise parsiyel yanıt olarak kabul edilir ⁽¹²³⁾.

2.6.2.Crohn Hastalığı

Crohn hastalığının tutulum yerine, davranışına ve kişinin yaşına göre sınıflandırılması Montreal Sınıflamasına göre yapılmaktadır ⁽⁹¹⁾(Tablo 4).

Tablo 4: Crohn Hastalığında Montreal Sınıflaması

YAŞ	A1: Tanı anında yaş 16'nın altındadır A2: Tanı anında yaş 17 ve 40 arasındadır A3: Tanı anında yaş 40 üzerindedir
LOKALİZASYON	L1: Terminal ileum L2: Kolon L3: İleokolon L4: İzole üst gastrointestinal sistem tutulumu
HASTALIK DAVRANIŞI	B1: Darlık veya penetrasyon yapmayan B2: Darlık yapan B3: Penetrasyon yapan P: Perianal hastalık (fistül veya abse)

Daha önce kullanılan Vienna sınıflamasına göre, Montreal sınıflamasında 3 ana başlık sabit kalırken alt grup sınıflaması genişletilmiştir. Yaş grubunda, bu sınıflama ile erken başlangıçlı CH için sınıflama imkanı mevcuttur. Ek olarak L4 tutulumu tek başına

sınıflandırılmış olup, gerekli durumlarda L1-L3'e eklenebilen bir değişken olarak kabul edilmiştir. Son olarak perianal hastalık grubu bu sınıflama ile oluşturulmuş olup, Vienna sınıflamasında bulunmamaktadır.

Tedavide etkinliği değerlendirebilmek, tedavi öncesi hastalık ciddiyetinin ve tedavi sonrası düzelme oranlarının standart şekilde değerlendirilip yorumlanabilmesi için, hastalık aktivite indeksleri oluşturulmuştur. Crohn hastalığının aktivite derecesini belirlemek için yaygın olarak kullanılan iki sistem, Crohn Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI) ve Harvey-Bradshaw İndeksidir (HBI). HBI'nin CDAI ile korele olduğu gösterilmiştir (¹²⁴). CDAI'nın her 100 puanı HBI'nın 3 puanına denk gelmektedir. CDAI <150 olması, remisyon olarak kabul edilirken, HBI <4 olması remisyon olarak kabul edilmektedir.

Tablo 5: . Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI) hesaplanırken göz önünde bulundurulmuş parametreler ve ağırlık katsayıları

Klinik veya Laboratuvar Değişkenleri	Faktör Ağırlık Katsayısı
Yedi gün boyunca her bir gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	x2
Yedi gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arasında değerlendirilerek)	x5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0: iyi; 4: çok kötü)	x7
Komplikasyon varlığı	x20
İshal nedeni ile loperamid veya opiat alımı	x30
Abdominal kitle varlığı (0: yok; 2: şüpheli; 5: kesin)	x10
Hematokrit (erkek için < %47 kadın için < %42)	x6
Hasta kilosundaki standart sapma	x1

Crohn hastalığında, hastalık ciddiyeti, klinik olarak hastanın CDAI puanına göre belirlenir. Buna göre, 150 puan altı remisyonunda hastalık olarak kabul edilir iken, 450 puan üzeri ciddi-fulminan hastalık olarak değerlendirilir (Tablo 6)(¹²⁵). CDAI skorunda 100 ve üzerinde düşüş olması ise, tedaviye yanıt alındığı, şeklinde yorumlanır.

Tablo 6: Crohn hastalığı aktivite indeksine göre hastalık ciddiyetinin belirlenmesi

Asemptomatik remisyon (CDAI <150)	Hasta spontan, medikal veya cerrahi tedavi sonrası asemptomatiktir. Steroid tedavisi altında asemptomatik hastalar remisyonunda kabul edilmez. Steroid bağımlı kabul edilir.
Hafif-orta şiddette Crohn hastalığı (CDAI 150-220)	Ayaktan tedaviyi ve oral diyeti tolere edebilen hastalardır. Toksikite bulgusu, dehidratasyon, abdominal defans, kitle ve obstrüksiyon veya %10'dan fazla kilo kaybı olmaması durumudur

Orta-şiddetli Crohn hastalığı (CDAI 220-450)	Hafif-orta şiddette tedaviye cevap vermeyen veya ateş, kilo kaybı, karın ağrısı ve defans, bulantı-kusma ve anemi gibi toksisite bulguları olan hastalardır.
Ciddi-fulminan hastalık (CDAI>450)	Konvansiyonel kortikosteroid veya biyolojik ajanlara rağmen semptomların devam ettiği, ayaktan hastalar veya yüksek ateş, kusma, intestinal obstrüksiyon bulgularının olması, peritonit bulgularının olduğu, kaşeksinin eşlik ettiği veya apse saptanan hastalardır.

Harvey-Bradshaw indeksi, remisyon ve aktiviteyi tanımlamak için kullanılan bir diğer indekstir (Tablo 7).

Tablo 7: Harvey-Bradshaw İndeksi

Genel iyilik hali (0: çok iyi; 1: ortalamanın biraz altında; 2: kötü; 3: çok kötü; 4: berbat)
Karın ağrısı (0: yok; 1: hafif; 2: ortalama; 3: ciddi)
Günlük sıvı dışkılama sayısı
Abdominal kitle (0: yok; 1: şüpheli; 2: kesin; 3: belirgin, gergin)
Komplikasyonların her biri için 1 puan

Harvey-Bradshaw indeksinde 4'in altındaki skor remisyonu, 4-7 arası hafif aktiviteyi, 8-16 arası orta aktiviteyi, 16'nın üzerindeki skor ise ağır aktiviteyi gösterir⁽¹²⁶⁾.

2.7.Tanı

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit tanısı, patognomonik bulgularının bulunmaması nedeniyle, klinik, radyolojik, endoskopik görünüm ve histolojik bulgulara dayanılarak yapılmaktadır. İBH için ortak semptomlar diyare, karın ağrısı, rektal kanama ve bazen kabızlıktır.

Spesifik semptomları olmayan İBH'da, tanı konulması için, ayırıcı tanı yapılması gerekmektedir. Dışkıda lökosit ve eritrosit varlığı, İBH'nı düşündürür. Fakat Salmonella, Shigella, Campylobacter, Enteropatojen E.coli, Clostridium difficile gibi, enfeksiyöz kolite sebep olacak patojenlerin ekartasyonu yapılmalıdır⁽¹²⁷⁾. Ek olarak irritabl barsak sendromu (İBS), laktoz intoleransı gibi hastalıklarla da ayırıcı tanı yapılmalıdır⁽¹²⁸⁾.

Ülseratif kolitte, belirgin bir fizik muayene bulgusu bulunmaz. İleri evrede ekstraintestinal bulgular ortaya çıkabilir. Crohn hastalığında, karında ele gelen kitle ve sertlik, perianal fistül ve abse gibi bulgular görülebilir.

Laboratuvar tetkiklerinde, aktif dönemde CRP, ESR yüksekliği ve hemogramda lökositöz saptanabilir. Dışkıda direkt bakı, lökosit ve eritrosit varlığı açısından yararlıdır. Fekal kalprotektin düzeyi de bize yardımcı olabilir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT), ultrasonografi (USG), abse, sıvı koleksiyonu veya barsak duvar kalınlık artışını değerlendirme açısından faydalıdır.

Hastalık tanısı açısından bize yardımcı olacak en önemli inceleme yöntemi ise, sindirim sisteminin doğrudan görüntülenmesine olanak veren, endoskopik görüntülemelerdir.

2.7.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Anamnezde hastalara antibiyotik kullanım öyküsü, seyahatleri, non steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) dahil ilaç kullanımı, geçirilmiş enfeksiyon, sigara kullanımı sorulmalıdır. Yine, ailede İBH varlığı ve/veya malignite öyküsü olup olmadığı sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede, hastalık tutulum derecesine göre, derin palpasyonda ağrı bulunabilir. Crohn hastalığında, perianal fistül, abse veya batın içi ele gelen kitle gibi bulgular olabilir.

2.7.2.Laboratuvar Tetkikleri

İBH şüphesi olan hastalarda, değerlendirme esnasında, rutin olarak şu testlerin yapılması gerekmektedir; Hemogram, CRP, ESR, elektrolitler, üre, kreatinin, alanin aminotrasferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), total protein, albümin, globülin. Klinik şüphe durumunda, amebiyazis serolojisi, enterik patojenler, parazitler açısından mikrobiyolojik tetkikler yapılmalıdır. Ek olarak, D vitamini, demir parametreleri ve B12 vitamini düzeyleri de, tanı ve değerlendirme aşamasında kontrol edilebilir. Yapılan tetkiklerde, hastalık varlığında, anemi, lökositöz, trombositöz, elektrolit bozukluğu, hipoalbuminemi, ALP, AST, CRP ve ESR yüksekliği saptanabilir.

Fekal kalprotektin bakılması ve yüksek bulunması, hastalığın tanısında yardımcı olabilir.

İBH tanısı olan hastalarda, çok sayıda otoantikor tespit edilmiştir. Ülseratif kolitli hastalarda, perinükleer antineutrofil sitoplazmik antikor (pANCA) yüksekliği bulunabilir. Bununla birlikte, biyopside “indetermine kolit” olan hastalarda, ülseratif kolitin crohn hastalığından ayırt edilmesinde, antikor testlerinin katkısı belirsizdir ⁽¹²⁹⁾. Bu nedenle antikor testi, İBH şüphesi olan hastaların tanısal değerlendirmesinin bir parçası değildir ⁽¹³⁰⁾.

2.7.3.Endoskopi ve Biyopsi

İnflamatuvar barsak hastalıklarında kolonoskopi tanı, ayırıcı tanı, hastalık tutulumu yeri, aktivitesini saptamak için tanısal amaçlı olarak veya polipektomi, striktür dilatasyonu için tedavi amacıyla yapılabilir. Ek olarak, ameliyat sonrası nüksün saptanmasında, tıbbi tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde, neoplazmalar için sürveyansta ve özellikle Crohn hastalığında preoperatif değerlendirmede önemli bir role sahiptir ^(131, 132).

Ülseratif kolitte endoskopide tipik olarak; Eritem, ödem, ince damar düzeninin kaybı, mukozal granülarite, psödopolipler, erozyonlar, ülserler ve friajil (kendiliğinden ya da kolonoskopi cihazının meydana getirdiği kanama odakları) gibi bulgulara rastlanabilir. Granüler görünüm, kolonoskopi sırasında ışık yansımadaki değişikliklerle kendini gösterir. Granüler mukoza, ışığı geniş yamalar halinde yansıtmak yerine, çok sayıda küçük ışık noktasını yansıtır ve “ıslak zımpara kağıdı” görüntüsü verir (133)

ÜK'deki endoskopik bulgular, anal sınırında başlar ve proksimale uzanır. Bu tutulum neredeyse her zaman sürekli ve simetriktir. Başlangıç noktasından normal mukozaya kademeli olarak geçmeye devam eder.

Psödopolipler, ÜK için spesifik değildir, ancak vakaların yaklaşık % 20'sinde daha sık görülür. Birkaç milimetre çaptan santimetre veya daha fazlasına kadar değişen büyüklüklerde olabilirler. Geniş olduklarında, daha uzun olma eğilimindedirler ve neoplazmaları taklit edebilirler; biyopsi, neoplastik olmadıklarını doğrulamaktadır (133). Psödopolipler, daha geniş tutulumlu hastalık ve artmış aktivite ile ilişkilidir.

Backwash ileitis, ülseratif kolitli hastalarda, distal ileumda inflamasyonun varlığına işaret eder. Backwash terimi, iltihaplanmaların ileal mukozanın çekal içeriğe maruz bırakılmasından kaynaklandığına dair bir inançtan gelişmiş olup, kesin patogenezi tam olarak anlaşılammıştır. İleal inflamasyonun ciddiyeti, kolonik inflamasyonun ciddiyetine paraleldir ve pankolitli hastalarda, sadece distal hastalığı olanlara göre, daha yaygındır (134). Backwash ileitisi olan hastaların, crohn hastalığından ayırt edilmesinde, yeterli sayıda alınacak biyopsiler yardımcı olabilir.

Ülseratif koliti düşündüren biyopsi özellikleri, kript apselerini, kript dallanmasını, kısalmasını ve kript atrofisini içerir. Müsin salgısında azalma ve Paneth hücre metaplazisi dahil olmak üzere, epitel hücre anormallikleri görülebilir. Lamina propriada lenfositler, plazma hücreleri ve eozinofillerde artış bulunur. Bu özelliklerin hiçbiri ülseratif kolite özgü olmamakla birlikte, iki veya daha fazla histolojik özelliğin varlığı, ülseratif kolit tanısı için oldukça değerlidir (98, 135).

İleokolonik CH tanısını koymak için, terminal ileumu da değerlendirebilecek kolonoskop kullanılır. Crohn Hastalığı için endoskopik özellikler arasında, normal görünen mukozanın alanlarına bitişik aftöz ülserler ve kaldırım taşı görünümü veren polipoid mukozal değişiklikler yer alır. Atlamalı tutulum bölgeleri, geniş hastalık alanları tarafından kesilen normal görünen barsak segmentleri ise tipiktir. Bu patern, ülseratif kolitin sürekli tutulumundan farklıdır. Hastalığın erken döneminde, küçük ayrık aftöz ülserler görülür (136). Daha derin ülsere lezyonlar ise, ülseratif kolitte yalnızca mukozayı tutan ülserlerden farklı olarak, kolonun tüm katlarını tutar. Lineer ülserler, CH'da, kolonun uzunlamasına eksenini boyunca birkaç santimetre ilerleyebilir. Bu ülser türü, tipik kaldırım taşı lezyonlarına neden olur; derin doğrusal ülserler, taşlar arasındaki "çatlaklardır", iltihaplı veya normal doku alanları ise "taşları" oluşturur (133).

Ülseratif kolitte de görüldüğü gibi, psödopolipler (poliplere benzeyen hipertrofik mukoza kitleleri) sıklıkla bulunur. Rektal tutulumun olmaması, CH'da yaygındır. İlk kolonoskopide, mikroskopik enflamasyonu değerlendirmek için, görünüş endoskopik olarak normal olsa bile, sağ kolondan, sol kolondan ve rektumdan biyopsiler alınmalıdır.

CH biyopsisinde önemli bulgular, fokal ülserasyonlar, akut ve kronik inflamasyondur. Bu bulgular, genellikle tanıdan ziyade doğrulayıcıdır. Enflamasyonun odağı, tipik olarak ülseratif kolitte görülen yaygın düzenden farklıdır.

Granülomlar, CH tanılı hastaların % 30'unda görülebilir ve uygun enfeksiyonlar dışlanırsa, hastalığın tanısı için yararlı olabilir. Teşhisin konulması için, bir granülom gösterilmesi gerekli değildir. Ayrıca varlığı da tanıyı doğrulamaz; çünkü granülomlar, Yersinia, Behçet sendromu, tüberküloz ve lenfoma gibi diğer bozukluklarda da görülebilir.

Kapsül endoskopi, ince bağırsağı görüntülemek için kullanılmaktadır. Bağırsak daralma şüphesi olan hastalarda yapılmamalıdır, çünkü kapsül darlıktan geçemeyebilir. Radyasyon maruziyeti yaratmadan görüntüleme sağlaması avantajları arasındadır (¹³⁷).

Proksimalden orta ince bağırsağa kadar şüpheli Crohn hastalığını değerlendirmek için, push enteroskopi kullanılabilir. Başlıca kısıtlamaları, ince barsakların hepsinin veya çoğunun incelenememesidir. Enteroskopinin ana faydası, radyografik veya kapsül endoskopisi ile görülen lezyonların değerlendirilmesi ve biyopsi alınabilmesidir.

Cihaz destekli enteroskopi (örneğin, çift balon ve tek balon enteroskopi) ince bağırsağın doğrudan endoskopik muayenesinin yapılmasında önemli bir ilerlemedir. Oral veya rektal olarak uygulanabilir ve % 86 oranında ince barsağın tamamı görüntülenebilir (¹³⁸).

2.7.4.Radyolojik İnceleme

İBH tanısı için, endoskopi daha ön planda olmasına rağmen, radyolojik görüntülemeler de ayırıcı tanıda, komplikasyonların değerlendirilmesinde ve hastalık yaygınlığı açısından fikir edinilmesinde hala kullanılmakta ve önemini korumaktadır. Düz batın grafisi, tek kontrastlı baryum enema (SCBE), çift kontrastlı baryum enema (DCBE), BT, MR, sintigrafi ve kapsül endoskopi, yapılabilecek radyolojik görüntülemelere örnek verilebilir (^{139, 140}).

Düz batın grafisi, kolon duvar kalınlık artışı, mukoza adacıkları, ince bağırsakta distansiyon, kolona ait dilatasyon, ekstralüminal gaz, diyafram altında serbest hava varlığı ve ileus hakkında fikir verebilir. Ek olarak, fekal materyalin varlığı, değerlendirmede yol gösterici olabilir.

ÜK'te, çift kontrastlı baryum enema ile erken dönemde, mukoza granülaritesi incelemesi yapılabilir. Daha ciddi hastalıklarda, "collar button" tarzı derin ülserler, kolonun kısalması, haustra kaybı, lümende daralma ve psödopolipler saptanabilir. Toksik megakolon ve ileus gibi durumların varlığından şüpheleniliyorsa, tabloyu ağırlaştırabileceği için baryumlu görüntülemelerin yapılmasından kaçınılmalıdır.

BT, MR ve USG gibi görüntüleme yöntemleri, fistül, abse, perforasyon ve sıvı koleksiyonu gibi komplikasyonları saptama açısından önemlidir. Ek olarak, barsak duvar kalınlığının gösterilmesi konusunda da yararlıdır. MR ile değerlendirme, inflamasyonu göstermede yardımcı olabilir ve bu sebeple MR'a dayalı aktivite indeksleri geliştirilmeye çalışılmıştır (¹⁴¹). MR kullanımı durumunda radyasyon maruziyetinin olmaması, tercih edilmesini sağlayan önemli bir husustur.

Sintigrafik görüntüleme ise, ince bağırsakta inflamasyonun mevcudiyetini göstererek, bazı durumlarda ÜK ve CH ayırıcı tanısının yapılabilmesine imkan verir. Ek olarak, lökosit işaretli sintigrafik görüntülemeler, inflamasyonu göstererek apse lokalizasyonu ve komplikasyonlar hakkında ek bilgiler verebilir (¹⁴²).

2.8. Ayırıcı Tanı

İBH ayırıcı tanısı, başlıca diğer kronik diyare nedenlerini içerir. Enfeksiyöz kolitler, radyasyon koliti, divetiküler kolit, iritabl barsak sendromu (İBS) gibi nedenler bunların başında gelir.

İBH ayırıcı tanısında, ilk önce enfeksiyöz kolitler ekarte edilmelidir. Diyare şikayeti olan hastalarda, Shigella, Salmonella, Campylobacter, Escherichia coli O157: H, Yersinia, parazitler ve amebiyazis dahil enfeksiyonlar dışlanmalıdır. Clostridium difficile enfeksiyonu, özellikle yakın zamanda antibiyotiklerle tedavi edilen hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu İBH ile karışmaktadır. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (Neisseria gonorrhoeae ve Chlamydia trachomatis dahil), rektal lezyonlara ve CH'na benzeyen perianal fistüllere neden olabilir (¹⁴³). Öncelikli olarak, direkt dışkı bakışı ve kültürleri alınmalıdır. Ek olarak, doku endoskopik biyopsileri, immün sistemi baskılanmış hastalarda CMV için analiz edilmelidir.

Radyasyon koliti, abdominal veya pelvik ışınlamanın ardından, haftalar veya yıllar geçtikten sonra görülebilir. Radyasyona bağlı kolit; radyasyon dozu, verildiği bölge, radyasyonu tipi ve fraksiyonuna bağlı olarak gastrointestinal kanalın her hangi bir bölümünü tutabilir ve İBH ile karışabilir. Radyasyon koliti için spesifik olmasa da, radyasyon kolitini düşündüren histolojik bulgular, eozinofilik infiltratlar, epitelyal atipi, fibroz ve kapiller telenjektazidir.

Divertiküler kolit, divertiküler orifisin tutulmasına gerek kalmadan, interdivertiküler mukozada inflamasyonla karakterizedir. Buna karşın, İBH ve divertikülozlu hastalarda inflamasyon, divertikülü barındıran kolonik bölgeyi ve divertiküler orifisi birlikte tutar; bu özellik ayırıcı tanının yapılmasında yararlı olabilir (¹⁴⁴).

İritabl bağırsak sendromu (İBS), diyare, karın ağrısı ve yorgunluk gibi bazı gastrointestinal semptomlara neden olabildiği için, İBH ile karışabilir. Fakat laboratuvar bulgularının normal olması, endoskopik ve histolojik olarak patolojik bulgu saptanmaması sayesinde İBH'dan ayırt edilebilir.

Laktoz içeren gıdalara intolerans (başlıca süt ürünleri), yaygın bir sorundur ve tanı genellikle başlangıçta CH ile karışabilir. Laktoz intoleransının klinik semptomları arasında, ishal, karın ağrısı ve süt ya da süt içeren ürünlerin tüketilmesinden sonra gelişen şişkinlik vardır.

Soliter rektal ülser sendromlu hastalarda, kanama, karın ağrısı ve değişmiş bağırsak alışkanlıkları olabilir. Endoskopide, İBH'na benzer mukozal ülserasyonlar görülebilir. Ancak soliter rektal ülser sendromu, kalınlaşmış mukozal tabaka ve kript mimarisinin bozulması ile seyreden, karakteristik histolojik bir görünüme sahiptir ve bu şekilde ayırıcı tanı yapılabilir.

Diversiyon koliti, benign veya malign kolorektal hastalık için cerrahi bir ostomi geçirmiş, öncesinde İBH bulunmayan hastaların, geriye kalan barsak segmentlerinde meydana gelmiş inflamasyon süreci olarak tanımlanır (¹⁴⁵). İBH bulgularını taklit edebileceği için, ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Kript yapısının normal olması sayesinde ÜK'ten ayırt edilebilir; fakat CH'dan ayırt etmek zordur.

İskemik kolit hastalığı da, İBH ile karışabilir. İskemik proçes, ülseratif kolit hastalığında olduğu gibi kronik ve diffüz veya crohn hastalığında olduğu gibi segmental olabilir. Ayırt ettirici spesifik laboratuvar yada radyolojik bulgusu yoktur. İskemik kolit daha çok yaşlılarda, % 90'dan fazla oranda 70 yaş üzerinde görülmesi ile İBH dan ayırt edilebilir.

İlaça bağlı kolit hastalığı da, İBH ayırıcı tanıları arasında yer almaktadır. NSAİİ'lar kronik diyare ve kanamaya neden olabilir (¹⁴⁶). Hatta striktüre ve membranöz weblere, kolonik ve ileal ülserlere sebep olabilirler (¹⁴⁷). Benzer klinik tabloya neden olabilecek diğer ilaçlar arasında, retinoik asit, ipilimumab, mikofenolat ve altın bulunur. Teşhis, ilaç kullanımı öyküsü ve iskemik değişiklikleri andıran biyopside spesifik olmayan mukozal inflamasyon veya mukozal erozyonların varlığı ile konur.

2.9.Komplikasyonlar

2.9.1.Ülseratif Kolit Komplikasyonları

2.9.1.1.Akut Komplikasyonlar

Kanama: Hastaların % 10'unda şiddetli kanama görülebilir. Masif kanama ise hastaların % 3'ünde görülebilir ve acil kolektomi gerektirebilir (¹⁴⁸).

Fulminan Kolit ve Toksik Megakolon: Fulminan kolit, günde 10'dan fazla dışkılama, sürekli kanama, karın ağrısı, şişkinlik, ateş ve anoreksi dahil olmak üzere, ciddi toksik semptomlar içeren, akut bir tablodur. Fulminan kolitte, inflamasyon mukozayı geçerek, kas katmanlarına akut olarak ulaşabilir ve toksik megakolon tablosu gelişebilir. Transvers kolon çapının, radyolojik incelemede, 6 cm'den fazla olması ve birlikte sistemik bulguların varlığı toksik megakolon olarak adlandırılır. Radyolojik bulgulara; ateş > 38°C, kalp atımı > 120/dk, nötrofilik lökositoz > 10.500, anemi bulgularından en az üçünün eşlik etmesi ve dehidratasyon, bilinç değişikliği, elektrolit bozukluğu ve hipotansiyondan en az

birinin bulunması toksik megakolon tanısı için gereklidir (¹⁴⁹). Mortalite ile sonuçlabilen bir tablodur.

Perforasyon: Perforasyon, en sık toksik megakolon ile ilişkilidir; fakat nadir de olsa toksik megakolon olmadan da görülebilir (¹⁵⁰). Perforasyon riski, akut hastalığın yaygınlığı ve ciddiyeti ile orantılı olarak artar. Tedavisi cerrahi müdahaledir.

2.9.1.2.Kronik Komplikasyonlar

Striktür: Ülseratif kolitli olguların yaklaşık % 10'unda tekrarlayan inflamasyon ve kas hipertrofisi nedeniyle benign striktürler ortaya çıkabilir (¹⁵¹). Striktürler en sık rektosigmoid kolonda görülür ve tıkanma semptomlarına neden olabilir. Striktürler aksi kolonoskopik biyopsi ile ispat edilene kadar malign olarak kabul edilmelidir. Uzun süreli tıkanıklık semptomu olan ya da malign-benign ayrımı yapılamayan hastalarda cerrahi uygulanabilir.

Displazi ve Kolorektal Kanser: Ülseratif kolit tanılı hastalar, kolorektal kanser (KRK) gelişimi açısından yüksek risk altındadır. Hastalık süresi ve tutulum derecesi, bu riski arttıran en önemli iki risk faktörüdür. Ek olarak, PSK bulunması, ailede KRK anamnezi olması, tanı yaşı, psödopolip varlığı, backwash ileitis varlığı KRK riskini arttıran diğer faktörlerdir. Pankolitli hastalarda, tanının 8.-10. yıllarından sonra KRK riskinin senede % 0,5-1 oranında arttığı ve sol kolon tutulumu olanlarda ise riskin 30-40 yıl sonra benzer oranlarda artış gösterdiği tespit edilmiştir (¹⁵²). Proktit ve protosigmoiditli hastalarda KRK riskinin arttığı ise gözlenmemiştir.

Hastalara bu risklerin azaltılması amacıyla sürveyans kolonoskopilerinin yapılması ve biyopsi alınarak kontrol edilmesi önerilmektedir (¹⁵³). Başlıca amaç, displazi varlığını erken dönemde saptayabilmektir. Displazi, şüphe götürmez neoplastik epitel olarak tanımlanmıştır. Çünkü displazi, birlikte olan veya sonradan oluşabilecek kanseri ortaya çıkarabilecek en önemli göstergedir.

2.9.2.Crohn Hastalığı Komplikasyonları

Fistüller: Crohn hastalığı olan hastalarda fistüller, bitişik bir organ veya cilt içine nüfuz ederek bir apse ve / veya enflamasyona sebep olabilirler. Fistüller daha çok deriye açılım göstermekte olup, mesane, vajina, bağırsağa da açılım gösterebilir. Tedavisi çoğunlukla cerrahi ya da medikal tedavi kombinasyonlarını içermektedir (¹⁵⁴).

Perianal Abse: Crohn hastalığı olan bir hastada, bir perianal apse, genellikle bir perianal fistül kanalının tıkanmasıyla ilişkilidir. Anal ve rektal bölgede ağrı, ateş, halsizlik gibi semptomlara ek olarak, eğer abse kendiliğinden drene olduysa, perianal akıntı da görülebilir (¹⁵⁵). Acil tedavi yaklaşımında, abse drenajı, antibiyotik ve cerrahi yapılması düşünülebilir. Eğer fistül ile ilişkili abse oluştuysa, abse drenajı sonrası CH'nın medikal tedavisi planlanır.

Malabsorbsiyon: Safra asitleri, terminal ileumdan emilerek yağ emilimine katkı sağlar. CH'na bağlı yaygın tutulum olması ya da yaygın cerrahi rezeksiyon (100cm üzerinde) yapılması durumunda, safra tuzları ve yağ emilim bozuklukları oluşmaktadır. Yağ emilimi bozulması steatoreye ve ağır malnütrisyona, pıhtılaşma anormalliklerine, osteomalaziye ve tetaniye sebep olabilecek hipokalsemiye neden olabilir.

Kolorektal Kanser: Kolonik tutulumlu CH'nda, KRK riski ülseratif kolit ile benzerdir. Ek olarak anüs ve derinin skuamöz hücreli karsinomu, duodenal neoplazi, testis kanseri, lösemi ve çeşitli diğer kanserlerin görülme sıklığı da artmıştır (156).

2.9.3. Diğer Komplikasyonlar

İBH tanılı hastalarda, altta yatan hastalıkları, yetersiz beslenmeleri, geçirilmiş ameliyatları veya immünsüpresif ilaçları nedeniyle, enfeksiyon riski artar (157, 158). Bu enfeksiyonlardan bazılarının ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir (159, 160). Pnömonokokkal pnömoni de bu enfeksiyonlardan biridir. İmmunsüpresif ve immunmodülatör ilaç kullanımı, invazif pnömonokok enfeksiyon gelişimi açısından daha fazla risk oluşturmaktadır, İBH tanılı olmak bu riski daha da fazla arttırmaktadır (157, 161). Bu enfeksiyon için ve diğer artmış riskler nedeniyle enfeksiyonlardan korunma adına, bu grup hastalara aşılama yapılması önerilmektedir (162).

2.10. Tedavi

Tedavide amaç mukozal iyileşme ile birlikte semptomları azaltarak, hastayı remisyona sokmak (remisyon indüksiyonu) ve remisyonda kalmasını sağlamaktır (163). Bununla birlikte, hastaya kaliteli bir yaşamın, gerekli nutrisyonun sağlanması, komplikasyonların önlenmesi ya da tedavisi, kortikosteroide duyulan ihtiyacın azaltılması ve kanser riskinin azaltılması da tedavinin amaçları arasındadır.

Tedaviye yanıtta, ilk olarak semptomatik iyileşme izlenirken, ardından endoskopik ve histolojik iyileşme gözlenir. Tedavi ile klinik remisyon sağlandıktan sonra, remisyonun idamesi önemli bir durumdur. Eğer remisyon indüksiyon tedavisi gerektiği gibi ya da yeteri kadar alınmazsa, hastalara sonrasında verilen idame tedavisinin başarı şansı da azalır. Fakat iki tedavi dönemi arasındaki geçiş için standart bir yöntem bulunmamaktadır. Hem ÜK tanılı hastalarda, hem de CH tanılı hastalarda, hastalık ciddiyeti, aktivasyonu ve tutulum yerine göre, tedaviler kişiden kişiye farklılık göstermektedir.

İBH 'nın medikal tedavisi için, aminosalisilatlar, immunmodülatörler (azatiyopirin, 6-merkaptopürin, methotreksat gibi), kortikosteroidler ve biyolojik ajanlar (infliksimumab, adalimumab, vedolizumab gibi) kullanılmaktadır. Gerekli olduğu durumlarda, cerrahi tedavi de uygulanabilmektedir.

2.10.1. Oral ve Topikal 5-aminosalisilik asit

Topikal 5-aminosalisilik asit (5-ASA) ilaçları proktit ve proktosigmoidit (distal ülseratif kolit) olan hastalarda ilk tercihtir. Lavman, fitil, köpük ve jel gibi formları mevcuttur.

Lavmanlar, sigmoid kolon proksimaline ve splenik fleksuraya ulaşır. Öte yandan, köpük preparatları genellikle orta-sigmoid kolona ulaşırken, fitiller sadece rektumun 5 ila 8 cm distalinde etkilidir. Topikal 5-ASA'lar ile hafif ve orta dereceli distal ÜK hastalarının % 90'ı remisyona girer (¹⁶⁴). Tedaviye hızlı yanıt alınması ve daha az sistemik emilimin olması, topikal tedavinin avantajıdır.

Oral 5-ASA türevleri içerisinde, ilk kullanılan ajan, sülfasalazindir; fakat bu ilacın birçok yan etkisi saptanmıştır. Bileşimindeki sulfapiridin bu yan etkilere sebep olduğu anlaşılınca, yeni oral bileşimler geliştirilmiştir. Örneğin mesalazin, olsalazine ve balsalazide gibi. 5-ASA'ların jejunumda çabuk emilmesinden dolayı, kolona ulaşan kısmı çok azdır. Bu sebeple ilaçların kolonda daha etkili olması için çeşitli formülasyonlar ve kontrollü salınım sistemleri geliştirilmiştir. Tüm mesalazin preparatlarının eşit derecede etkili olduğu izlenmiştir (¹⁶⁵). 5-ASA'lar hafif ve orta aktiviteli ülseratif kolit hastalarında tek başına ya da rektal preparatlarla kombine olarak kullanılabilirler. Hafif ve orta aktiviteli kolonik tutulumu olana crohn hastalarında da kullanımı endikedir. 5-ASA'lar hem remisyon indüksiyonunda, hem de remisyon idame tedavisinde kullanılabilir. Remisyon indüksiyonu tedavisinde, günde 2 gr'dan az verilen mesalazinin etkili olmadığı, 4-4,8 gr dozlarında verildiğinde ise alınan cevapta artış olduğu saptanmıştır (¹⁶⁶).

2.10.2.Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler; orta ve ciddi inflamatuvar barsak hastalığının tedavisinde, verilen aminosalisilat tedavisine refrakter olan hafif-orta ÜK hastalığında ve düşük hafif aktif crohn hastalığının tedavisinde endikedir. Oral, intravenöz ve topikal olarak kullanılabilir.

İleum ve proksimal kolonda, hafif aktif Crohn hastalığı olan, düşük riskli hastalarda remisyon indüksiyonunda ilk tedavi seçeneği olarak, enterik kaplı budesonid verilmesi önerilmektedir (¹⁶⁷). 5-ASA tedavisine yanıt vermeyen ya da tolere edemeyen hastalarda da budesonid tedavisinin etkili olduğu izlenmiştir (¹⁶⁸). Diğer steroidlere göre, sistemik etkileri yok denecek kadar azdır.

Hem Crohn hastalığında, hem de ülseratif kolit hastalarında, 5-ASA ve budesonid tedavisi ile remisyon indüksiyonu sağlanamadıysa, prednizon ya da prednizolon başlanabilir. Oral glukokortikoidler, İBH hastalarında remisyonun indüklenmesinde oldukça etkilidir (^{169,170}). Steroidler, sistemik yan etkilerinde dolayı, remisyon indüksiyonu sağlandıktan sonra azaltılarak, toplamda 2-3 ayı geçmeyecek şekilde kullanımlarının ardından kesilmelidir. Eğer hastalık tekrarlamadan, steroid kullanımını takiben 3 ay içinde, verilen steroid dozu günde 10 mg'dan daha aşağı düzeye indirilemezse ya da steroid kesilmesi sonrası 3 ay içinde hastalık nüks ederse, hastalığın steroide bağımlı İBH olduğu düşünülür (¹⁷¹).

2.10.3. İmmünomodülatörler

Azatiyoprin (AZA), 6-merkaptopürin(6-MP), methotreksat (MTX) ve siklosporin gibi ilaçlar, immün sistemin aktivitesini değiştirebilme özelliğine sahiptir.

Kortikosteroid bağımlı, refrakter veya tolere edemeyen İBH tanılı hastalarda, remisyon idamesi için, AZA ve 6-MP kullanımı önerilmektedir (^{172,173}). AZA ve 6-MP, yavaş etkili ilaçlardır. Terapötik bir yanıt, tipik olarak üç aylık tedavinin ardından gözlenir; ancak bazı hastalarda yanıt için, daha uzun (yani altı aya kadar) süre beklenmesi gerekebilir. Tedavi, dozun kademeli olarak artırılması, ya da bakılabiliyorsa tiyopurin-S-metiltransferaz (TPMT) genotip çalışması normal bulunursa, doğrudan etkin dozda başlanması şeklinde düzenlenebilir (¹⁷⁴). Fakat TPMT testi yapılması, maliyeti yüksek olduğu ve her yerde bakılamadığı için, birinci basamak tedavide pek tercih edilmez. AZA ve 6-MP'den biri günde 50 mg dozda başlanabilir. İlaçların yan etkileri açısından, haftalık kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve bilirübinlere bakılması gerekir (¹⁷⁵). Eğer anormallik yoksa ilaç dozu kademeli olarak artırılır. AZA günlük maksimum dozu, tahmini yağsız vücut ağırlığına göre, 2.5 mg / kg'dır. 6-MP günlük maksimum dozu ise, tahmini yağsız vücut ağırlığına göre 1.5 mg / kg'dır. Sitopeni yada karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanırsa, mevcut tedavi dozunun % 50 oranında azaltılması ya da kesilmesi gerekir (¹⁷⁶).

Methotreksat, bir folik asit antagonisti olup, antimetabolit ve anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir. Metotreksat, tiyopurinlere tolerans göstermeyen ve Crohn hastalığına bağlı artropatili hastalarda, azatiyoprin veya 6-MP'ye tercih edilebilir (¹⁷⁷). Fakat ÜK tanılı hastalarda, sınırlı sayıda çalışma olup, yararlı olduğu gösterilememiştir (¹⁷⁸). MTX, genel olarak iyi tolere edilir. %15 sıklıkla bulantı görülebilir; fakat günlük 1 mg folat kullanımı ile bulantılar azalabilmektedir. Hepatotoksisite ve lökopeni yan etkileri arasındadır.

Siklosporin, bir kalsinörin inhibitörü olup, pro-inflamatuvar lenfokinlerin antijenle indüklenen sekresyonunu, kalsinörini inhibe ederek azalttığı düşünülmektedir. Kalsinörin inhibitörlerinin, İBH'da kullanımı ile ilgili bilgiler kısıtlı olup, refrakter ÜK'de remisyonun indüksiyonunda etkili görünmekle birlikte, CH'da kullanımının etkinliği net olarak gösterilmiş değildir (^{179,180}). Siklosporin, AZA veya 6-MP dahil olmak üzere, daha yavaş, daha uzun etkili ilaçlarla tedavi etmek için, remisyon indüksiyonunda, kısa süreli bir köprü görevi görür. Anaflaksi, nöbet, pneumocystis carinii pnömonisi ve kalıcı nefrotoksisite gibi ciddi yan etkileri nedeniyle, daha az tercih edilmektedir.

2.10.4. Biyolojik İlaçlar

İBH'nın tedavisindeki en önemli ilerleme, anti-tümör nekroz faktörlerin (anti-TNF) kullanıma girmesi ve bunu diğer biyolojik tedavilerin izlemesiyle gerçekleştirmiştir. Bu tedaviler, hem CH hem de ÜK'de oldukça etkin bulunmuşlardır.

İnfliksimab (İFX), direkt olarak TNF-alfaya karşı yönlendirilmiş kimerik (% 75 insan, % 25 fare) monoklonal immunglobulin G1(Ig G1) antikorudur ve intravenöz uygulanır (¹⁸¹). İFX, steroid-refrakter, orta-şiddetli veya fistülü olan crohn hastalarında, remisyon

indüksiyonu ve idamesinde kullanılmaktadır (^{181,182}). IFX'ın ÜK'de de, özellikle konvansiyonel tedavilerin etkisiz kaldığı durumlarda, etkin olduğu gösterilmiştir (¹⁸³). IFX, genel olarak güvenli ve rahat tolere edilen bir ilaçtır. Fakat tüberküloz gelişimi, kalp yetmezliği ve otoimmünitenin indüklenmesi ve ciddi enfeksiyon oluşumu gibi ciddi yan etkilere neden olabilir (¹⁸⁴). Kullanımından önce, risk-fayda oranı değerlendirilmelidir; ek olarak tüberküloz taraması ve gerekli aşılama yapılmalıdır.

Adalimumab (ADA), rekombinant insan immunglobulin G1 antikorudur ve subkutan uygulanır. ADA tedavisi, CH'da hem IFX naif orta-şiddetli hastalarda, hem IFX'a yanıtı kaybetmiş hastalarda, hem de fistülü olan CH'da remisyona indüksiyonu ve idamesinde etkili bulunmuştur (¹⁸⁵). ADA, orta ve şiddetli ÜK'de, steroidler, immünmodülatörler gibi konvansiyonel ve diğer anti-TNF'lere refrakter hastalık durumunda remisyona indüksiyonu ve idamesinde etkili bulunmuş olsa da, etkinliğin daha önce anti-TNF kullanmış hastalarda daha düşük olduğu görülmüştür (¹⁸⁶).

Certolizumab, natalizumab, golimumab ve vedolizumab gibi diğer biyolojik ajanların da, İBH tedavisinde kullanılabileceği, son yıllarda gündeme gelmiştir. Ancak bu ajanlar, henüz IFX ve ADA kadar yaygın kullanılmış değildir. Yapılan çalışmaların sayısı artıca, kullanım yaygınlığı da artabilir.

2.10.5.Diğer İlaçlar

Metronidazol ve siprofloksasin gibi antibiyotikler, İBH tedavisinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Fakat crohn hastalığına bağlı, abse, fistül, perianal lezyonlar ve ülseratif kolite bağlı fulminan kolit, perforasyon ve toksik megakolon gibi komplikasyonlarda ya da cerrahi operasyon öncesi kullanımı, yarar sağlayabilir(^{187,188}).

Antidiyareik ilaçlar, hafif ve orta dereceli İBH hastalarında, düşük dozda kullanılabilir. Loperamid gibi antidiyareik ilaçlar yanısıra, kolestimamin gibi safra asiti bağlayıcıları da dışkılama düzeninin sağlanmasına yardımcı olabilir. Fakat ciddi hastalık ve tutulumu olan hastalarda, komplikasyona sebep olabilecekleri için kullanımları önerilmez(¹⁸⁹).

2.10.6.Cerrahi Tedavi

Ülseratif kolit hastalarının cerrahi gerekliliği, acil ve elektif şartlar altında olmak üzere, iki başlık altında özetlenebilir. Hayatı tehdit eden bir veya daha fazla komplikasyon gelişen ülseratif kolitli hastalara acil cerrahi müdahale yapılması gerekmektedir (¹⁹⁰). Toksik megakolon, perforasyon, hayatı tehdit eden gastrointestinal kanama ve medikal tedaviye dirençli fulminan kolit hastaları bu gruba girmektedir. Uzun süredir devam ülseratif kolit varlığı, kalıcı semptomları olan hastalar ve kanser gelişim riski yüksek olan hastalara ise elektif koşullarda cerrahi müdahale yapılması gerekebilir (¹⁹¹).

Acil cerrahi gereken hastaların çoğuna, subtotal kolektomi ile birlikte end-ileostomi yapılmaktadır. Rektum hariç, kolonun tamamı çıkarılır. Hasta stabilize edildiği zaman, restoratif cerrahi olabilme avantajına sahiptir. Elektif cerrahi planlanan hastalar için ise, cerrahi seçeneği daha fazladır. Fakat en çok ileal pouch anal anastomoz ile restoratif

proktokolektomi operasyonu yapılmaktadır. Bu durum hastaların korunmuş vücut görüntüsü ile normal bir yaşam sürmelerini ve kalıcı bir stomaya ihtiyaç duymamalarını sağlar (192). Kolonun tamamının çıkarıldığı cerrahi prosedürlerde, hastalık için kürden bahsedilebilir.

Crohn hastalığında da benzer şekilde, komplikasyonların sebep olduğu acil durumlarda ya da elektif şartlarda operasyon gerekli olabilir. Fakat crohn hastalığının tüm gastrointestinal sistemi tutabilmesinden dolayı, ÜK hastalarında olduğu gibi operasyondan sonra kürden bahsedilemez. Perforasyon, abse, obstrüksiyon, dirençli gastrointestinal sistem kanaması ya da tedaviye dirençli fistüllerde, acil cerrahi müdahale gerekmektedir. Medikal tedaviye dirençli ve devam eden semptomları olan hastalar ve uzun hastalık süresine bağlı artmış kanser riski varlığında, elektif cerrahi işlem düşünülebilir (193). İnce bağırsak ya da kolon rezeksiyonu, striktüroplasti, abse direnaji, endoskopik balon dilatasyonu gibi yöntemlerden, hastalığın konumuna ve cerrahi endikasyonuna göre, seçim yapılabilir. Crohn hastalığında, operasyon sonrası, endoskopik ve klinik nüks olasılığı yüksektir (194).

2.11.Aşılama

İBH tanılı hastalar, altta yatan hastalıklar, yetersiz beslenme, komplikasyonlar ve buna bağlı geçirilen operasyonlar veya aldıkları immünsüpresif ilaçlar nedeniyle fırsatçı enfeksiyon gelişimi açısından artmış risk altındadır (158). Bu sebeple, hastalar aşılama durumlarına bakılıp, gerekli olan aşılama ile aşılanmalıdır. İBH tanılı hastalar, pnömokokal pnömoni gelişimi için yüksek risk altındadır ve bu risk, kortikosteroid, tiyopurin ve biyolojik ajan tedavisi alanlarda daha da artmaktadır (157). Aşılama Önerileri Danışma Kurulu'nun güncellenmiş önerileri gereğince, İBH tanılı hastalara, pnömokokal pnömoni aşılması önerilmektedir.

2.11.1.Streptococcus Pneumoniae ve Pnömokok Enfeksiyonları

Pnömokoklar (*Streptococcus Pneumoniae*), gram pozitif diplokoklar olup, insanlarda nazofarenkste kolonizasyona yol açarlar. Kolonizasyon, sağlıklı erişkinlerde % 40-50 oranında bulunur. Sigara kullanımı (aktif ya da pasif) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı, erişkinlerde kolonizasyon riskini arttırırken, çocuklarda kreşe gidiyor olma, küçük kardeşinin olması ya da kış ayları bu riskin artmasına yol açmaktadır (195). Viral enfeksiyon, malnutrisyon ve mukozal hasar sonucu, asemptomatik olarak kolonize olan pnömokoklar, alt solunum yollarına ulaşarak enfeksiyon meydana getirirler.

Pnömokok enfeksiyonları, invaziv ve noninvaziv pnömokok enfeksiyonları olarak, iki gruba ayrılır. Otit ve sinüzit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları, noninvaziv pnömokok enfeksiyonlarına örnek verilebilir. Menenjit, bakteriyemi ve bakteriyemik pnömoniler ise invaziv enfeksiyonlara örnektir (196). Pnömokok enfeksiyonları, çocuklarda, yaşlılarda, komorbit hastalığı olanlarda, immun sistemi baskılanmış kişilerde daha yüksek morbidite ve mortaliteye neden olur (197).

Pnömonokok enfeksiyonlarının yaşa bağlı olarak dağılımı değişebilir. Çocuklarda en sık akut otit görülürken, erişkinlerin büyük bir kısmında ise pnömoni olarak ortaya çıkar. Pnömonokok pnömonisi, toplum kaynaklı pnömonilerin en önemli bölümünü oluşturmaktadır ve %10-30 kadarına bakteriyemi eşlik etmektedir (198). Bakteriyemi geliştiğinde, endokardit, artrit ve menenjit gibi komplikasyonlar gelişebilir. Konvansiyonel tanı yöntemlerinin yeterince duyarlı ve özgül olmamasından dolayı, bakteriyemi olmadıkça pnömonokok pnömoni tanısını koymak güçtür (199).

Pnömonokok enfeksiyonlarının tedavisinde, makrolidler, sefalosporinler, penisilinler ve solunum yolu florokinolonları gibi antibiyotikler kullanılmaktadır. Altta yatan immunsupresif hastalık varlığı ya da daha önceden antibiyotik kullanılmış olması durumu, antibiyotik direncini arttırmaktadır. Gün geçtikçe artan antibiyotik kullanımı, antibiyotik dirençli pnömonokokların oluşumuna neden olmaktadır. Bu sebeple aşıyla korunmanın önemi giderek artmaktadır.

2.11.2. Pnömonokok Aşları

Pnömonokokların polisakkarid kapsülü, mikroorganizmanın granülositler ve makrofajlar tarafından fagositozuna karşı onu koruyan, en önemli virülans faktördür. Pnömonokokların en önemli virülans faktörünün kapsülleri olması sebebiyle, mevcut tüm pnömonokok aşılarının temel bileşeni, bu mikroorganizmanın kapsül polisakkarit yapıları olmuştur. 90'dan fazla farklı pnömonokokal kapsül serotipi tanımlanmıştır. Tüm serotiplerin bir pnömonokok aşısına dahil edilmesi mümkün olmadığından, mevcut aşılar, yaygın olarak hastalığa neden olan serotipleri içermektedir.

PPSV23, 23 tane serotipten (serotip 1, 2, 3, 4, 5,6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F) elde edilmiş, saflaştırılmış kapsül polisakkarit antijeni içermektedir. PPSV23, yetişkinlerde tüm pnömonokok enfeksiyonlarının yaklaşık %60'ına neden olan serotipleri içermektedir (200). PPSV23, özellikle yetişkinlerde ve 2 yaş üstü çocuklarda kullanılır. PPSV23'ün etkisi, humoral immun yanıt oluşturmaya ile meydana gelir ve T hücreleri uyarılmadığı için, kalıcı immun yanıt oluşmaz. Bu sebeple immun sistemi baskılanmış kişilerde ve çocuklarda yeterli immun yanıt oluşturamazlar. Hatta polisakkarit antijenleri, zayıf immünojenik olduğu için 2 yaş ve altında olan çocuklarda kullanılmaz.

Konjuge pnömonokok aşıları, kapsül polisakkaritlerinin difteri bakterisiyle neredeyse aynı olan nontoksik bir proteine (CRM197) kovalent olarak bağlanması ile oluşturulur. Konjuge edildikleri bu proteinden dolayı, konjuge aşılar güçlü immünojenik etki oluşturabilirler. Bu proteinler, T hücre aracılı immun yanıt ile hem mukozal immüniteye hem antikor yanıtına hem de immünojen bellek hücre yanıtına yol açarlar ve daha uzun süreli bağışıklık oluştururlar. PPSV23'ün aksine konjuge pnömonokok aşıları, 2 yaş ve altında olan çocuklarda da, immünojen olduğundan dolayı, kullanılmaktadır.

7 valanlı ve 13 valanlı olmak üzere iki tip konjuge aşı bulunmaktadır. 2000 yılında, 7 valanlı konjuge pnömonokok aşısı (PCV7), çoğu çocuklarda pnömonokok enfeksiyona

neden olan, 7 tane pnömokok serotipinin (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F) kapsül antijeninin polisakkaritleriyle CRM197 proteininin konjuge edilmesi ile elde edilmiştir. 2010 yılında ise, bu 7 serotipe, yaygın olarak görülen 6 serotipin (serotip 1, 3, 5, 6A, 7F ve 19A) daha eklenmesi ile 13 valanlı konjuge pnömokok aşısı (PCV13) elde edilmiştir (Tablo 8). Bu aşıda da, taşıyıcı protein olarak yine CRM197 kullanılmıştır ⁽²⁰¹⁾.

Pnömokok serotiplerinin dağılımı, coğrafik bölgelere, yaşa ve pnömokokal hastalıkların tipine göre farklılıklar gösterir; örneğin invaziv pnömokok hastalığı, erişkinlerde çocuklara göre daha geniş bir serotip profili gösterir. Avrupa’da, invaziv pnömokok hastalığında (İPH) en sık karşılaşılan serotiplerin 1, 3, 4, 6A, 7F, 8, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F olduğu bildirilmiştir ⁽²⁰²⁾. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir sürveyans çalışmasında, İPH’lerden izole edilen 346 pnömokok suşu tiplendirilmiş ve en sık görülen serotipler, sıklık sırasına göre, 3, 19F, 19A, 14 ve 6B olarak bulunmuştur. Bu beş serotip, hem PCV13’te hem de PPSV23’te yer almaktadır. İzole edilen tüm serotipler değerlendirildiğinde, aşı kapsayıcılık oranları KPA7 için % 27.4, KPA13 için % 53.5, PPA23 için % 62.3 olarak saptanmıştır ⁽²⁰³⁾. Bazı serotipler, gelişmekte olan ülkelerde daha fazla görülürken (örneğin 1 ve 5), çok az sayıdaki Avrupa ülkesinde ancak nadiren görülürler. Ayrıca bazı serotipler (örneğin; 23F, 19F, 14, 9V), antimikrobiyal dirençle ilişkilidirler ⁽²⁰⁴⁾.

PCV7	PCV13	PPSV23	
4	4	4	2
6B	6B	6B	8
9V	9V	9V	9N
14	14	14	10A
18C	18C	18C	11A
19F	19F	19F	12F
23F	23F	23F	15B
			17F
	1	1	20
	3	3	22F
	5	5	33F
	7F	7F	
	19A	19A	
	6A		

Tablo8:Polisakkarit ve konjuge pnömokok aşılarının içerdiği serotipler (ortak serotipler renkli olarak işaretlenmiştir.)

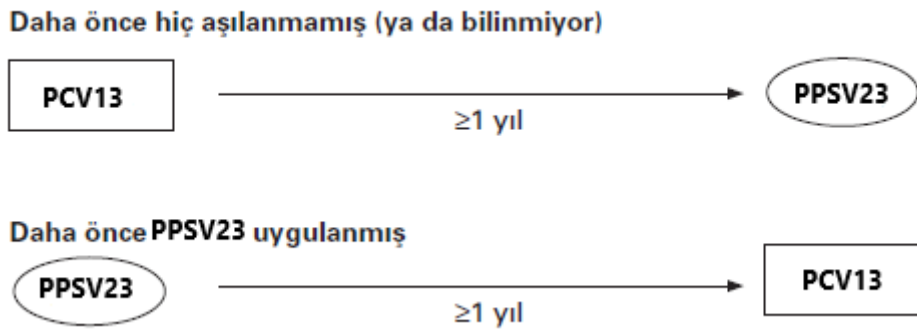
2.11.3.Pnömokok Aşısı Endikasyonları ve Şeması

5 yaş altındaki çocuklar, invaziv pnömokok hastalığı için risk altında olduğundan, tek başına PCV13 ile aşılama rutin aşı programlarında yer almaktadır. 19 ve 64 yaş arası, eşlik eden kronik hastalığı (kronik kalp yetmezliği, diyabet, kronik akciğer hastalığı gibi) olan yetişkin bireylerde ise, tek başına PPSV23 ile aşılama yapılması önerilmektedir.

2012 yılında bu yana, ACİP, 19 yaşından büyüklerde, immün sistemi baskılayan bir durum veya beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı olması, koklea implantı bulunması, fonksiyonel veya anatomik aspleni olması durumları için, sırayla hem PCV13 hem de PPSV23'ün uygulanmasını önermektedir ⁽¹⁰⁾. 2014 yılından bu yana ise ACİP aynı öneriyi 65 yaş ve üstü tüm yetişkinleri (immunkompetan) kapsayacak şekilde genişletmiştir ⁽²⁰⁵⁾. 65 yaş ve üstü hastalarla yapılan bir çalışma sonucunda, PCV13'ün, aşığı oluşturan serotiplerine karşı antikor cevabı oluşturma etkinliğinin %71 olduğu izlenmiştir ⁽²⁰⁶⁾. Ek olarak, ACİP, invaziv pnömokok hastalığı (İPH) geçiren hastalar için, önce PSV13 ardından PPSV23 ile aşılamayı önermektedir.

İmmün sistemi baskılayan bir durum, BOS kaçağı varlığı, koklea implantı olması, fonksiyonel veya anatomik aspleni bulunması durumlarında, 19 yaşından büyükler için, daha önce PCV13 ya da PPSV23 ile aşılanmadıysa, öncelikli olarak PCV13 ile aşılamayı sonrasında 8.hafta veya sonrasında PPSV23 ile aşılamayı önerilmektedir. Bu durumları karşılamayan, 65 yaş ve üstü immunkompetan bireyler ise, eğer daha önce aşılanmadıysa, ilk önce PCV13 ile aşılamayı, sonrasında 1.yıl veya sonrasında PPSV23 ile aşılamayı önerilmektedir ^(200, 205). Eğer her iki hasta grubunda da, hastalar önceden PPSV23 ile aşılandıysa, bir yıl geçtikten sonra PCV13 ile aşılanabilirler.

Hastalara, PPSV23 ile aşılanmadan 5 yıl sonra, rapel doz yapılması önerilmektedir. Bunun sebebi ise, PCV13'ün aksine PPSV23 ile aşılamayı sonrası güçlü immün yanıt oluşmaması ve oluşan immün yanıtın giderek azalmasıdır. Fakat PCV13 ile aşılanmayı sonrası, rapel doz uygulaması önerilmemektedir ⁽²⁰⁷⁾. PCV13 ile aşılamayı sonrası, T hücre aracılı immün yanıt ile daha güçlü ve kalıcı immün yanıt oluşmaktadır.

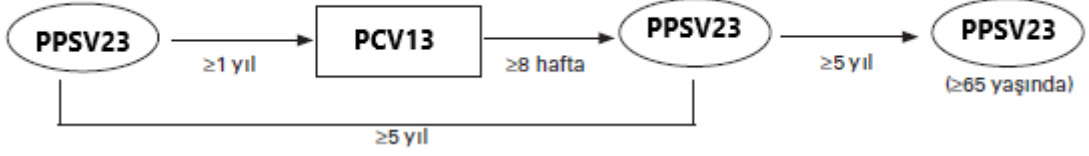


Şekil 1: 65 yaş ve üzeri immunkompetan erişkinlerin pnömokok aşılanması

Daha önce hiç aşılanmamış



Daha önce PPSV23 uygulanmış

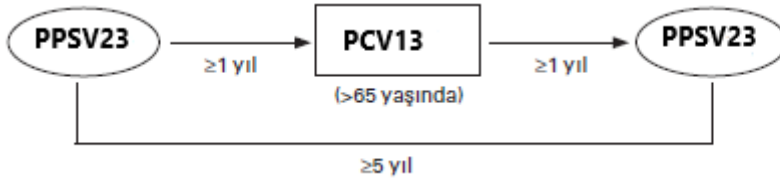


Şekil 2: İmmun sistemi baskılayan bir durum veya BOS kaçağı varlığı, koklea implantı olması, fonksiyonel veya anatomik aspleni olması halinde, erişkin hastalarda pnömokok aşılması (BOS kaçağı ya da koklea implantı olanlarda PPSV23 rapel doz gerekmez)

Komorbidesi Olan İmmünokompetan Erişkin

<65 yaşında

Daha önce hiç aşılanmamış



Şekil 3: 65 yaş altı komorbitesi olan immünkompetan hastalarda pnömokok aşılması

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Ağustos 2018 – Nisan 2019 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran ve Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) kılavuzu gereği pnömokok aşısı yapılması planlanan, en az 6 aydan uzun süredir İBH tanısı almış, immunsupresif tedavi alan ve de almayan hastalar, çalışmamıza dahil edilmek açısından değerlendirildi.

Aşı yapılması öncesindeki 3 ay içinde, 20 mg ve üzerinde dozda prednolü, 2 hafta veya daha uzun süre kullanmış olan hastalar; S.Pneumoniae enfeksiyonu (invaziv) geçirmiş olanlar; fonksiyonel veya anatomik aspleni olanlar; HIV pozitifliği bulunanlar; 5 yıl içinde pnömokok aşısı yaptırmış olanlar ve son 6 ay içinde gammaglobulin almış olanlar çalışmaya alınmadı.

Dışlama kriterleri sonrası, yaşları 19 ile 74 arasından değişen, 35 tane immunsupresif tedavi alan ve 25 tane immunsupresif dışı tedavi alan, toplam 60 tane İBH tanılı hasta ile Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Bankasına başvuran, 65 yaş üstü donörlerden, kontrol grubuna seçilen 10 tane sağlıklı kişi çalışmaya dahil edildi.

Çalışma şartlarına uyan bütün hastalara sözel olarak çalışma hakkında bilgi verildi ve çalışmaya katılmayı kabul edenlerden yazılı onam alındı.

Çalışmaya alınacak hastalar; yaş, özgeçmiş, inflamatuvar hastalık cinsi ve yaşı, tutulum yeri ve şekli, aldığı tedavi, ilaç dozları ve süresi ile geçirilmiş cerrahi operasyonlar açısından sorgulandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların poliklinik dosya kayıtlarından ve poliklinik takiplerinde bakılan bilgisayar sistemi üzerinde kaydedilen kan tetkik sonuçlarından faydalandı. Hastaların demografik verileri ve poliklinik takiplerinde bakılan glukoz, üre, kreatinin, total protein, albumin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ürik asit, hemoglobin, sedimentasyon, AST, ALT, LDH, CRP değerleri kayıt edildi.

İmmunsupresif tedavi alan grup, 1.grup olarak; immunsupresif dışı tedavi alan grup ise 2.grup olarak adlandırıldı. İmmün süpresif tedavi grubuna alınması için ise; AZA (2-2.5 mg/kg/g), 6-MP(1-1.5 mg/kg/g) veya MTX (15 mg/hf) (dozlarında) ile tedavinin aşı yapılması öncesinde en az 3 aydır alınıyor olması şartı arandı. Anti-TNF (IFX, ADA) için ise bu şart, aşılama öncesi 3 aylık süre içinde, en az bir doz alınmış olması (IFX için 5 mg/kg ve ADA için 160 mg) olarak belirlendi.

Katılımcılara Ağustos 2018 – Nisan 2019 tarihleri arasında PCV13 aşısı uygulandı. Kullanılan bu aşı, her biri ayrı ayrı difteri CRM 197 proteini ile konjuge edilmiş, pnömokok serotiplerinden 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ve 23F'nin kapsül polisakkaritlerine karşı geliştirilmiş antikörleri içeren Prevenar 13 (Pfizer) aşısı idi. Aşı 0,5ml deltoid kas içerisine intramusküler yolla uygulandı. Aşılama öncesi ve aşılama

yapıldıktan 30 gün sonra, serum antikor düzeyleri ölçümünün yapılabilmesi için, herhangi bir antikoagülan veya katkı maddesi içermeyen separatör tüplere, 2ml periferik kan alındı. Pıhtılaşmanın oluşması için, tüpler oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra, 3000 rpm'de 15 dakika çevrilerek, serum örnekleri ayrıldı. Santrifüj sonrasında ayrıştırılmış olan serum örneklerinden, yaklaşık 1,5ml'lik örnekler eppendorf tüpüne alındı ve tüpler çalışma gününe kadar -80 °C'de bekletildi. Serum örneklerindeki antikor düzeyleri, birinci ayda alınan kanlar tamamlandığında, bu örnekler ile birlikte, The Human Anti-Pneumococcal CPS13 IgG Elisa Kit (Alpha Diagnostic International, Inc. USA) kullanılarak Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle, otomatik elisa (Alisei, Roma, Italy) cihazında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışıldı. Antikor cevabı, tek tek aşırıyı oluşturan serotiplere yönelik olarak değil, aşırıya genel serolojik yanıt olarak tespit edildi.

Aşılama öncesi ve aşılama 1 ay sonra, serum antipnökokkal Ig G antikor düzeyleri, ölçülerek kaydedildi. Sonuçlar µg /ml cinsinden ifade edildi. Tedavi grupları ile kontrol grubunda elde edilen antikor yanıtları karşılaştırıldı.

Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 21.03.2018 tarih, KÜ GOKAEK 2018/5.6 sayılı ve 2018/105 proje numaralı onay alındı. Çalışma için gerekli olan bütçe ise, Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi tarafından karşılandı.

3.1.Kitin İçerdiği Materyaller

3.1.1.Kalibratörler

Her bir kalibratörde, sırasıyla 1 U/ml, 2.5 U/ml, 5 U/ml, 10 U/ml konsantrasyonlarında Pneumococcal CPS13 antikorunu içeren 0.65'er ml insan serumu mevcuttur.

3.1.2. Yüksek Düzey Kontrol Serumunu

Kalite kontrol sertifikasında belirtilen yüksek düzey kontrol grubunda beklenen değer >0,5/mL'dir.

3.1.3. Anti-Human IgG-HRP konjugat konsantresi

0,15 ml insan IgG antikorları ile işaretli pürifiye peroksida içermektedir.

3.1.4. TMB Substratı

12 ml 3,3', 5,5' tetrametil benzidin substratı ve peroksit içermektedir.

3.1.5. Durdurma Solüsyonu

12 ml sülfirik asit içermektedir.

3.2.Çalışma Metodu

Aşı öncesi ve aşı sonrası birinci ayda elde edilen örnekler için ayrılan serumlar aynı günde, aynı kit ile, aynı cihazda 3 seferde çalışıldı. Serumların öncelikle oda ısısında (18-30 °C) çözümleri beklendi. Çalışılan kit de, oda ısısında bir süre bekletildi.

Önce, 10 ml yıkama tamponu, 990 ml distile su ile dilüe edildi. 1/100'lük dilüsyon elde edildi. Çalışılacak bütün serumlar, ön dilüsyon 10 µL'ye 390 µL olacak şekilde distile su ile dilüe edildi. 1/40'lık bir dilüsyon elde edildi, iyice karıştırıldı. Daha sonra Low NSB ile 10 µL'ye 190 µL olacak şekilde dilüe edildi ve toplamda 1/800'lük dilüsyon elde edildi. İlk kuyucuk boş kalacak şekilde, sırasıyla kuyucuklara düşük ve yüksek kontrol serumundan, kalibratörlerden ve dilüe edilmiş serum örneklerinden 100'er µL koyuldu. 60 dakika oda ısısında inkübe edildi. Kit bilgilerine göre 4 kez yıkama yapıldı. Sonra her bir kuyucuğa 100 µL konjugat konuldu ve 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. Tekrar 5 kez yıkama yapıldı. Bu işlem sonrasında kuyucuklara 100'er µL substrat konuldu ve 15 dakika oda ısısında, karanlıkta inkübe edildi. Kuyucuklara 100'er µL durdurma solüsyonu konularak işlem tamamlandı. Bu esnada kuyucuklarda, sarıdan maviye doğru bir renk değişimi oluştu. Elisa plağı otomatik elisa cihazında 450 nanometre ışık dalga boyunda spektrofotometrik olarak okutuldu.

4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. - 75. persentil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılıklar normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için student-t testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise Mann Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile belirlendi. Çoklu karşılaştırmalar Tukey ve Dunn testleri ile yapıldı. Nümerik değişkenlerin iki farklı zamandaki ölçümleri normal dağılım varsayımı sağlandığında eşleştirilmiş t testi ile normal dağılım varsayımı sağlanmadığında ise Wilcoxon işaretli sıralar testi ile incelendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile değerlendirildi. İki yönlü hipotezlerin testi için, $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

5.BULGULAR

Çalışmada, yaşları 19-74 arasında değişen 35 tane immunsupresif tedavi alan ve 25 tane immunsupresif dışı tedavi alan, toplam 60 tane İBH tanılı hasta ile 10 tane kontrol hastasına, Ağustos 2018 – Nisan 2019 tarihleri arasında PCV 13 aşısı uygulandı. Çalışmaya katılan kişilerin aşıdan önce ve aşı sonrası birinci ayda alınan serum örneklerinde, antipnökokkal antikor düzeyleri bakılarak, kaydedildi. İmmunsupresif tedavi alan grup 1.grup olarak, immunsupresif dışı tedavi alan grup ise 2.grup olarak adlandırıldı. 1.grup yaş ortalaması $38,86 \pm 11,95$, 2.grup yaş ortalaması $46 \pm 15,32$, kontrol grubu yaş ortalaması $60,50 \pm 14,40$ olarak izlendi. Yaş açısından üç grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,001$). 1.gruptakilerin 12'si kadın (% 34,3), 23'ü erkek (% 65,7), 2.gruptakilerin 5'i kadın (% 20), 20'si erkek (% 80) iken, kontrol grubundakilerin 5'i kadın (% 50), 5'i erkek (% 50) idi. 1.grutakilerin ortalama hastalık süresi $6,77 \pm 5,1$ yıl iken 2.gruptakilerin hastalık süresi $7,72 \pm 5,03$ yıldır.

Tablo 9: Hastaların demografik ve klinik özellikleri 1

	1.Grup (ortalama \pm SS)	2.Grup (ortalama \pm SS)
Yaş	$38,86 \pm 11,95$	$46 \pm 15,32$
Hastalık süresi	$6,77 \pm 5,1$	$7,72 \pm 5,03$
Sedimentasyon, mm/h	$18,14 \pm 20,12$	$11,36 \pm 10,40$
CRP, mg/dL	$0,95 \pm 1,94$	$0,57 \pm 0,69$
Lökosit, $\times 10^3/\text{mL}$	$6922,06 \pm 1963,64$	$7369,92 \pm 2861,06$
Hgb, g/dL	$13,32 \pm 2,15$	$13,68 \pm 1,74$
Üre, mg/dL	$26,68 \pm 8,20$	$25,67 \pm 7,44$
Kr, mg/dL	$0,76 \pm 0,17$	$0,74 \pm 0,15$
ALT, U/L	$19,4 \pm 10,19$	$22,76 \pm 16,26$
AST, U/L	$22,43 \pm 8,98$	$22,64 \pm 7,64$
Na, mmol/L	$140,54 \pm 2,26$	$140,48 \pm 1,66$
K, mmol/L	$4,34 \pm 0,36$	$4,42 \pm 0,30$

Hastaların aşılama öncesi glukoz, kreatinin, total protein, albümin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ürik asit, hemoglobin, sedimentasyon, AST, ALT, LDH, CRP değerleri kayıt edildi. 1.grup için serum üre ortalaması $26,68 \pm 8,20$ mg/dL, serum kreatinin ortalaması $0,76 \pm 0,17$ mg/dL, serum albümin ortalaması $4,06 \pm 0,40$ g/dL, serum ALT ortalaması $19,4 \pm 10,19$ U/L, serum AST ortalaması $22,43 \pm 8,98$ U/L, serum CRP ortalaması $0,95 \pm 1,94$ mg/dL idi. 2.gruptakilerin ise serum üre ortalaması $25,67 \pm 7,44$ mg/dL, serum kreatinin ortalaması $0,74 \pm 0,15$ mg/dL, serum albümin ortalaması $4,21 \pm 0,35$ g/dL, serum ALT ortalaması $22,76 \pm 16,26$ U/L, serum AST ortalaması $22,64 \pm 7,64$ U/L, serum CRP ortalaması $0,57 \pm 0,69$ mg/dL olarak izlendi. 1.gruptakilerin sedimentasyon ortalaması $18,14 \pm 20,12$ mm/h, tam kan sayımında lökosit ortalaması $6922,06 \pm 1963,64 \times 10^3$ /mL, hemoglobin ortalaması $13,32 \pm 2,15$ g/dL, nötrofil ortalaması $4145,11 \pm 1527,28 \times 10^3$ /mL olarak saptanırken; 2.gruptakilerin sedimentasyon ortalaması $11,36 \pm 10,40$ mm/h, tam kan sayımında lökosit ortalaması $7369,92 \pm 2861,06 \times 10^3$ /mL, hemoglobin ortalaması $13,68 \pm 1,74$ g/dL, nötrofil ortalaması $4402,76 \pm 2199,97 \times 10^3$ /mL olarak saptandı.

Cinsiyet, hasta grupları, sigara kullanımı, ek hastalık ve operasyon öyküsü açısından, 1.grup ve 2.grup arasında fark izlenmedi.

Tablo 10: Hastaların demografik ve klinik özellikleri 2

		1.Grup n(%)	2.Grup n(%)	p değeri
Cinsiyet	Kadın	12(34,3)	5(20)	0,358
	Erkek	23(65,7)	20(80)	
Hastalık	ÜK	18(51,4)	19(76)	0,097
	CH	17(48,6)	6(24)	
Sigara	Kullanmıyor	29(82,9)	16(64)	0,209
	Kullanıyor	2(5,7)	5(20)	
	Kullanıp bırakmış	4(11,4)	4(16)	
Operasyon	Yok	17(48,6)	14(56)	0,803
	İBH ilişkili geçirmiş	4(11,4)	2(8)	
	İBH ilişkisiz geçirmiş	14(40)	9(36)	
Ek hastalık	Yok	27(77,1)	15(60)	0,253
	Var	8(22,9)	10(40)	

1.grupta, 2.grupta ve de kontrol grubunda, aşı sonrası birinci ayda, antipnömonokokkal antikor düzeylerinde, aşı öncesi döneme göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede artış tespit edildi (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo 11). Aşılama sonrası birinci ayda, her üç grupta antipnömonokokkal antikor düzeylerinde artış izlendi; gruplar arası ortalama değerler farklı olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,105$).

Tablo 11:Aşı öncesi ve aşı sonrası birinci ayda, anti pnömonokokkal antikor titrelerinin gruplar ve alt gruplarda karşılaştırılması

		0.ay Antikor Düzeyi(U/ml) ortalama±SS / ortanca(25-75.persentil)	1.ay Antikor Düzeyi(U/ml) ortalama±SS / ortanca(25-75.persentil)	P değeri
1.Grup		845 (775-883)	854 (814-921)	$p<0,001$
2.Grup		696,68 ± 78,07	899,88 ± 66,64	$p<0,001$
Kontrol		529,30 ± 190,26	900 ± 108,15	$p<0,001$
Tedavi (1.Grup için)	Anti-TNF dışı	824,71 ± 96,60	864,07 ±96,14	$P<0,001$
	Anti-TNF (tek ya da kombine)	832 (777,50-889,50)	838 (813,50-913)	$p=0,001$
Sigara	kullanmıyor	764 (685,50-879,50)	873 (821-929)	$p<0,001$
	kullanıyor	749,71 ± 71,27	879,29 ± 41,03	$P=0,005$
	Kullanıp bırakmış	788,38 ± 93,96	914,63 ± 67,61	$P=0,013$
Operasyon	yok	746 (662-832)	873 (809-935)	$P<0,001$
	İBH ilişkili geçirmiş	782,17 ± 77,75	846,67 ± 64,40	$P=0,203$
	İBH ilişkisiz geçirmiş	806,43 ± 102,45	896,17 ± 65,37	$P<0,001$
Hastalık (1.grup)	ÜK	829 (726,25-884,75)	839,50 (747,50-927,75)	$P=0,003$
	CH	846,65 ± 67,33	878,41 ± 51,38	$P<0,001$
Hastalık (2.grup)	ÜK	709,26 ± 78,99	906,26 ± 68,74	$P<0,001$
	CH	656,83 ± 65,51	879,67 ± 60,52	$P<0,001$

1. Grubun aldığı tedaviler anti-TNF dışı (AZA, 6-MP, MTX, budesonid tek ya da kombine) ve anti-TNF içeren (ADA, İFX) olarak gruplandırıldı. Hem anti-TNF dışı tedavi alan, hem de anti-TNF tedavi alanların aşı öncesi ve aşı sonrası birinci ay anti pnömokokkal antikor düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu görüldü (Tablo 11). Aşı öncesi ve aşı sonrası birinci ay anti pnömokokkal antikor düzeyleri açısından, anti-TNF dışı tedavi ve anti-TNF tedavi alanlar arasında yapılan karşılaştırmada ise istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla $p=0,899$, $p=0,263$).

Hem sigara içmeyen, hem sigara içen hem de sigara içip bırakmışlar olanlarda, aşı öncesi anti pnömokokkal antikor düzeyleri arasında fark olmadığı görüldü ($p=0,812$). Aşı öncesi ve aşı sonrası birinci aydaki anti pnömokokkal antikor düzeyleri için yapılan karşılaştırmada, tüm gruplarda antikor düzeylerinde anlamlı artış izlendi (Tablo 11). Hem sigara içmeyen, hem sigara içen hem de sigara içip bırakmışlar olanlarda, aşı sonrası birinci ayda oluşan anti pnömokokkal antikor düzeylerindeki artışlar arasında ise, istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,297$).

Operasyon geçirip geçirmeme durumlarına göre, aşı öncesi ve aşı sonrası birinci ay antipnömokokkal antikor düzeyleri arasında yapılan karşılaştırmada, operasyon geçirmeyen grupta ve İBH ilişkili operasyon geçirmeyen grupta, kontrole göre anlamlı antikor cevabı olduğu görüldü. Antikor cevabındaki artış, hiç cerrahi geçirmeyen grupta daha belirgin idi. İBH ilişkili operasyon geçiren hastalarda ise, aşı ile elde edilen antikor cevabının anlamlı düzeyde olmadığı izlendi (Tablo 11). Crohn hastalığı olan hastalarda, İBH ile ilişkili operasyon geçirme oranı daha yüksekti ve bu grupta, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, elde edilen antikor cevabının daha düşük olduğu görüldü.

Operasyon geçirmemiş, İBH ilişkili operasyon geçirmiş, İBH ilişkisiz operasyon geçirmiş olanlarda, aşı öncesi anti pnömokokkal antikor düzeyleri arasında ise fark izlenmedi ($p=0,101$).

1. grupta ülseratif kolit ve crohn hastalarında, aşı öncesi ve aşı sonrası birinci ay antipnömokokkal antikor düzeyleri arasında anlamlı fark izlendi (Tablo 11). ÜK ve CH olanlarda, aşı öncesi anti pnömokokkal antikor düzeyleri arasında fark izlenmedi ($p=0,483$). Yine, ÜK ve CH olanlarda, aşı sonrası birinci ayda elde edilen anti pnömokokkal antikor düzeyleri arasında fark izlenmedi ($p=0,121$).

2. grupta ülseratif kolit ve crohn hastalarında, aşı öncesi ve aşı sonrası birinci ay antipnömokokkal antikor düzeyleri arasında anlamlı fark izlendi (Tablo 11). ÜK ve CH olanlarda, aşı öncesi anti pnömokokkal antikor düzeyleri arasında fark izlenmedi ($p=0,156$). ÜK ve CH olanlarda aşı sonrası birinci ay anti pnömokokkal antikor düzeyleri arasında fark izlenmedi ($p=0,406$).

Aşılama öncesi dönemde, 1. grupta antipnömokokkal antikor düzeyleri, hem 2. gruba göre hem de kontrol grubuna göre yüksek izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$).

Aşılama öncesi anti pnömokok antikor düzeyleri açısından, 2.grup ve kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,216).

Aşılama sonrası birinci ayda, her üç grupta da antipnömokokkal antikor düzeylerinde belirgin ve anlamlı artış olduğu görüldü. Fakat ortalama değerler farklı olmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi (p=0,105). Başlangıçtaki antikor düzeylerine göre en az 0.35 µg/ml artış görülen ve iki katı artış görülen hasta sayısı ve oranları tespit edilerek, gruptaki antikor cevapları kıyaslandığında ise, yeterli antikor cevabı elde edilen hasta sayısı ve oranlarının (n (%)), sırasıyla, immün süpresif tedavi alan grupta 13 (% 37,1) ve 6 (% 17,1), İmmün süpresif tedavi almayan grupta 24 (% 96) ve 20 (% 80) ve sağlıklı kontrollerde 10 (% 100) ve 8 (%80) olduğu görüldü. Buna göre, immün süpresif hasta grubunda, aşılama ile yeterli düzeyde antikor yanıtı elde edilen hasta oranı, istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük idi (Tablo 12).

Tablo 12: Hasta grupları ve sağlıklı kontrollerde, aşı öncesine göre, aşı sonrası birinci ayda, anti pnömokokkal antikor titrelerinde, 0.35 µg/ml ve üzerinde veya iki kata varan artış olan hasta sayısı ve oranları

	0.35 µg/ml ve üzerinde antikor artışı n/(%)	0.35 µg /ml altında antikor artışı n/(%)	İki kat ve üzerinde antikor artışı n/(%)	İki kat ve altında antikor artışı n/(%)
1.Grup (n=35)	13 (37,1)	22 (62,9)	6 (17,1)	29 (82,9)
2.Grup (n=25)	24 (96)	1 (4)	20 (80)	5 (20)
Kontrol (n=10)	10 (100)	0 (0)	8 (80)	2 (20)

Sigara kullanımı ile antikor cevabı oluşması arasındaki ilişki incelendiğinde, kullanan ve kullanmayan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Ancak başlangıçtaki düzeye göre 1. ayda elde edilen antikor artışının, sayısal olarak, sigara içmeyenlerde, sigara içip bırakanlara göre daha fazla olduğu, en düşük artışın ise aktif sigara içicilerinde olduğu tespit edildi. İBH ilişkili cerrahi geçiren hastalarda aşılama antikor cevabı, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük iken, cerrahi uygulanmamış hastalar ve İBH dışı nedenle cerrahi geçirmiş hastaların birbirinden farklı olmadığı ve anlamlı antikor cevabı elde edildiği görüldü.

CRP düzeyi ile antikor ilişkisi incelendiğinde; eşik değer olarak 0.5 mg/dL alınarak yapılan değerlendirmede, antikor gelişiminin yeterli ve anlamlı olduğu görüldü. Ancak CRP değeri 0,5 mg/dl üzerinde olan 5 hastanın antikor cevapları karşılaştırıldığında, aşı ile elde edilen antikor cevabı istatistiksel açıdan anlamsız ve yetersiz idi.

Albumin düzeyi 3.5 gr/dL altında olan hastalarda da, 1.ayda oluşan antikor cevabı, 3.5 gr/dL üzerinde değerleri olan hastaların aksine, istatistiksel açıdan anlamsız düzeyde idi. CRP yüksekliği (>0,5 mg/dL) ve albumin düşüklüğü (<3.5 g/dL) bulunan hasta sayısının azlığı nedeniyle, ÜK ve CH tanılı hastalarda, subgrup analizlerinin yapılması ise mümkün olmadı.

6. TARTIŞMA

İBH tanılı hastalar aşı ile önlenbilir bazı enfeksiyonlar (pnömokokkal pnömoni, influenza ve hepatit b) açısından genel popülasyondan daha fazla risk altındadır ve bu enfeksiyonlar ciddi ve ölümcül olabilir (^{4,5}). Pnömokokkal enfeksiyonların aşı ile önlenbilir olması, İBH tanılı hastaların takibinde pnömokok aşı uygulamalarının enfeksiyonlardan korunmadaki etkisini ve rolünü gündeme getirmiştir. Gerek enfeksiyon riskindeki artış, gerekse immunsupresif tedavi kullanım yaygınlığı sebebiyle, İBH tanılı hastalar da, güncellenmiş aşılama programlarında, pnömokok aşılmasının önerildiği hasta grupları arasında yer almaktadır (¹⁰).

İBH tanılı hastalarda, PCV13'ün immunojenik yanıtını değerlendiren, kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bu çalışmalarda, genellikle kontrol grubu olarak immunsupresif tedavi almayan İBH tanılı hastalar kullanılmış olmasına rağmen, sağlıklı kişilerin antikor yanıtı değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda ise, kontrol grubu olarak sağlıklı gönüllüler kullanılmıştır. Aşılama sonrası birinci ayda, immunsupresif tedavi alan ve almayan İBH tanılı hastalarda ve kontrol grubunda antikor titrelerinde artış olduğu tespit edilmiştir. Her üç grubun, aşı sonrası birinci ay anti pnömokokkal antikor düzeyleri arasında, numerik anlamda istatistiksel fark izlenmemiştir.

Aalst ve ark., 2019 yılında yayınlanan (Tez çalışmamız devam ederken), İBH tanılı 141 hastada yaptıkları ve PCV13 ile aşılamayı takiben, uygulanan PPSV23 aşılması sonrası elde edilen aşı yanıtının değerlendirildiği çalışmalarında, immunsupresif tedavi alanlarda, özellikle kombinasyon tedavisi alanlarda, immunsupresif tedavi kullanmayanlara göre azalmış aşı yanıtları izlendiğini bildirmiştir (²⁰⁸). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu ve immunsupresif tedavi almayan grubun aşı sonrası birinci ay anti pnömokokkal antikor düzeyleri ortalaması, immunsupresif tedavi alan gruptan daha yüksek olsa da, istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Bu çalışmada immunsupresif tedavi alanlar ile immunsupresif tedavi kullanmayanların aşılama öncesi antikor düzeyleri arasında fark olmadığı görülmektedir. Tez çalışmamızda ise, immunsupresif tedavi alanlarda, diğer iki gruba göre aşı öncesi antipnökokkal antikor düzeyleri yüksek bulunmuş olup, istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür. Bunun sebebi, immunsupresif tedavi alan hastaların sık enfeksiyon geçirmiş olması ve yapılan aşılama öncesi dönemde farklı farklı pnömokok suşları ile karşılaşmış olması olabilir. Gruplar arasında antikor cevabı açısından fark olmayışının ardında, immüsupresif tedavi grubunda bazalde bulunan bu yüksekliğin etkisi de olabilir. Çalışmamızda, spesifik suşlara

karşı antikor yanıtı değerlendirilmemiş olmakla birlikte, gruplar arasında, başlangıç noktasındaki antikor düzeyine kıyasla 0.35 µg/ml artış gösteren veya çift kat antikor cevabına ulaşan hasta oranları karşılaştırıldığında, immün süpresif tedavi alan hastalarda bu oranın çok düşük olduğunun görülmesi, bu görüşü destekler mahiyettedir.

Yine benzer bir çalışmada Kantso ve ark., CH tanılı immunsüpresif tedavi alan ve immunsüpresif tedavi almayan hastalarda, PPSV23 ve PCV13 aşılması sonrası aşı yanıtlarını değerlendirmişlerdir. Her iki grupta da, aşı sonrası 4. haftada aşı yanıtı edilmiş olup, immunsüpresif tedavi almayanlarda bu yanıt daha yüksek izlenmiştir⁽²⁰⁹⁾. Bizim çalışmamızda immunsüpresif tedavi alan ÜK veya CH tanılı hastalarda, böyle baskılı aşı yanıtı görülmemiştir. Başlangıç noktasındaki antikor düzeyine kıyasla 0.35 µg/ml artış gösteren veya çift kat antikor cevabına ulaşan hasta oranları karşılaştırıldığında ise, immün süpresif tedavi alan ÜK ve CH tanılı hastalarda bu oranın daha düşük olduğu, ancak ÜK ve CH arasında farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Kantso ve arkadaşlarının çalışması dahil yapılan çalışmalar, pnömokok aşı uygulamasının, immunsüpresif tedavi başlanmadan önce yapılmasının, aşuya karşı yeterli immün yanıt oluşması açısından daha iyi olabileceğini ortaya koymaktadır.

Melmed ve ark., PPSV23 ile aşılama sonrası kontrol grubu ve immunsüpresif tedavi almayan İBH tanılı hastaların aşı yanıtları bakımından anlamlı fark bulunmadığını göstermişlerdir⁽⁶⁾. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde immunsüpresif tedavi almayan İBH tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu. Yine aynı çalışmada ÜK ve CH arasında aşı yanıtları bakımından anlamlı fark izlenmemiş olup, bizim çalışmamızda da hem immunsüpresif tedavi alan hem de immunsüpresif tedavi almayan hasta gruplarında benzer şekilde fark izlenmemiştir.

Kyun Lee ve ark.nın, CH tanılı 197 hastada yaptıkları çalışmalarında, PPSV23 ile yapılan aşuya antikor yanıtı değerlendirilmiştir. 5-ASA, immünomodülatörler, anti-TNF ve kombine tedavi alt gruplarında yapılan incelemelerde, grupların hepsinde aşı sonrası 4. haftada antikor yanıtı izlenirken, 5-ASA dışında tedavi alan gruplarda daha az antikor yanıtı olduğu görülmüştür⁽²¹⁰⁾. Bizim çalışmamızda immunsüpresif tedavi alan grupta benzer yanıt izlenmemesi, diğer faktörlerin yanında, hasta sayımızdaki yetersizlikle açıklanabilir.

Bizce çalışmamızdaki önemli eksiklikler şunlardır: hasta grupları ve kontrol grubundaki hasta sayısının görece az oluşu, serotip spesifik antikor yanıtının değerlendirilmemiş olması, antikor düzeylerinin birinci ayda değerlendirilmesi ve uzun dönem takip yapılmamış olması, aşılamanın immunsüpresif tedavi başlanmadan önce yapılmaması, PCV13 ile aşılama sonrası takiben PPSV23 ile aşılama yapılmamış olması.

Serotip spesifik antikor yanıtı bakılmadığı için, oluşan antikor düzeylerinin hangi serotip için daha fazla olduğu bilinmemektedir. Diğer yandan, sadece birinci aydaki antikor yanıtının değerlendirilmesi nedeniyle, aşının uzun dönem korucuyuluğu hakkında yorum

yapılması mümkün olmamıştır. Çalışma ve kontrol gruplarında, bir başka çalışma için, 6.ay ve 12.ayda yapılması planlanan kontrollerin, bu soruya cevap vereceği düşünülmektedir.

Fakat çalışmamız, PCV13'e karşı yeterli antikor yanıtlarının tüm hasta gruplarında tespit edilmesine rağmen, immün süpresif tedavi alan hastalarda ulaşılan optimal antikor seviyesi düzeylerinin istatistiksel açıdan anlamlı oranda daha düşük olduğunu göstermesi, ve bu durumun hem ÜK hem de CH tanılı hastalar için geçerli olduğuna işaret etmesi bakımından önem arz etmektedir. Bu şekilde az sayıda çalışma olması ve kontrol grubu olarak sağlıklı bireylerin kullanılmış olması da yine çalışmamızın öne çıkan özellikleri arasında bulunmaktadır. İmmünesüpresif tedavi alsın ya da almasın, İBH tanılı hastaların PCV13 ile aşılması ve bu aşılamanın mümkün olduğunca, immün süpresif tedavi başlanılmasından önce yapılması uygun olacaktır.



7. SONUÇ

1. PCV13 ile yapılan aşılama sonrası oluşan, koruyucu antikor titre elde etme başarısının, immunsupresif tedavi alan İBH tanılı hastalarda, immunsupresif tedavi dışı tedavi alan İBH tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre, anlamlı oranda daha düşük olduğu görülmüştür. İmmün süpresif kullanmayan İBH tanılı hastalar ve sağlıklı kontroller arasında yapılan karşılaştırmada ise, numerik farklılık olmasına rağmen, farkın istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde olmadığı tespit edilmiştir.
2. İBH tanılı hastalarda sigara kullanımı, operasyon öyküsü, hastalık tipi ve tedavileri bakımından aşı öncesi ve aşı sonrası birinci ay antipnömokokal antikor düzeyleri arasında anlamlı fark bulunduğu, yüksek CRP ve düşük albumin düzeylerinin olumsuz etkisi olduğu görülmüştür.
3. İBH tanılı hastalarda PCV13 aşı yanıtının daha iyi değerlendirilebilmesi için, çok sayıda hasta içeren ve uzun süreli prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

ÖZET

İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tanılı Hastalarda 13 Valanlı Konjuge Pnömomokok Aşısına Antikor Yanıtının Değerlendirilmesi

Giriş: İnflamatuvar Barsak Hastalığı, Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı olmak üzere başlıca iki hastalıktan oluşur. İBH tedavisinde, steroidler, immüno-modülatörler (6-merkaptopürin, metotreksat veya azatiyoprin gibi) ve / veya biyolojik ilaçlar (infiximab, adalimumab, certolizumab veya natalizumab dahil) gibi immün baskılayıcı ilaçlar kullanılmaktadır. İBH'li hastalar aşı ile önlenemeyen, ciddi ve ölümcül olabilen bazı enfeksiyonlar (pnömomokokal pnömoni, influenza ve hepatit b) açısından, genel popülasyondan daha fazla risk altındadır. Pnömomokokal enfeksiyonlarının aşı ile önlenemeyen olması, İBH tanılı hastaların takibinde, pnömomokok aşı uygulamalarının enfeksiyonlardan korunmadaki etkisini gündeme getirmiştir. İBH tanılı hastalarda PVC13'e antikor yanıtını araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcut olup, immüno-supresif kişilerde aşılarla karşı oluşan antikor cevabında azalma izlenmiştir. Biz de çalışmamızda, Gastroenteroloji polikliniğinde takip ettiğimiz İBH tanılı hastalarda yapılan PCV13 aşısına karşı oluşacak antikor yanıtını değerlendirmek istedik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji polikliniği'nde takip edilmekte olan 60 tane İBH tanılı hasta (35 tane immüno-supresif tedavi alan ve 25 tane immüno-supresif dışı tedavi alan) ile 10 sağlıklı gönüllü dahil edildi. İmmüno-supresif tedavi alan hastalar 1.grup olarak, immüno-supresif dışı tedavi alan hastalar ise 2.grup olarak adlandırıldı. Katılımcılara Ağustos 2018 – Nisan 2019 tarihleri arasında PCV13 aşısı uygulandı. Aşı öncesinde ve aşı sonrası birinci ayda alınan serum örneklerinde, antipnömomokokal Ig G antikor düzeyleri bakılarak kaydedildi ve karşılaştırıldı. Sonuçlar µg/ml olarak ifade edildi.

Bulgular: 1.grupta, 2.grupta ve de kontrol grubunda, aşı sonrası birinci ay antipnömomokokal antikor düzeylerinde aşı öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış tespit edildi (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). PCV13 ile yapılan aşılanma sonrası oluşan, koruyucu antikor titresi elde etme başarısının ise, immüno-supresif tedavi alan İBH tanılı hastalarda, immüno-supresif tedavi dışı tedavi alan İBH tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre, anlamlı oranda daha düşük olduğu görüldü (%37.1; %96 ve % 100).

Sonuç: İmmüno-supresif tedavi alan İBH tanılı hastalarda, PCV13 aşısı ile elde edilen antikor cevabı, immün süpresif tedavi almayan hasta grubuna göre daha düşüktür.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar barsak hastalığı, ülseratif kolit, crohn hastalığı, pnömomokok aşısı

ABSTRACT

Evaluation of Antibody Response to 13 Valent Conjugated Pneumococcal Vaccine in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Introduction: Inflammatory Bowel Disease consists of two main diseases as Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. In the treatment of IBD, immunosuppressive drugs such as steroids, immunomodulators (such as 6-mercaptopurine, methotrexate or azathioprine) and / or biological drugs (including infliximab, adalimumab, certolizumab or natalizumab) are used. Patients with IBD are at greater risk than the general population in terms of some preventable, potentially serious and fatal infections (pneumococcal pneumonia, influenza and hepatitis b). The prevention of pneumococcal infections by vaccination brought up the effect of pneumococcal vaccine applications in the prevention of infections in the follow-up of patients with IBD. There are a limited number of studies investigating the antibody response to PVC13 in patients with IBD, and decreased immunosuppressive antibody response to vaccines. In our study, we aimed to evaluate the antibody response to PCV13 vaccine in patients with IBD who were followed up in Gastroenterology outpatient clinic.

Materials and Methods: 60 patients with IBD (35 immunosuppressive treatment and 25 non-immunosuppressive treatment) who were followed in Kocaeli University Medical Faculty Hospital Internal Medicine Gastroenterology Outpatient Clinic were included in the study. Patients receiving immunosuppressive treatment were named as group 1 and patients receiving non-immunosuppressive treatment as group 2. PCV13 vaccine was administered to the participants between August 2018 - April 2019. Antipneumococcal Ig G antibody levels were recorded and compared in serum samples taken before and 1 month after vaccination. Results were expressed in $\mu\text{g} / \text{ml}$.

Results: In group 1, group 2 and control group, antipneumococcal antibody levels were significantly increased in the first month post-vaccination compared to the pre-vaccination period ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively). The protective antibody titer after PCV13 vaccination was significantly lower in IBD patients receiving immunosuppressive

therapy than IBD patients receiving non-immunosuppressive therapy and healthy control group (37.1%; 96% and 100%).

Conclusion: In patients with IBD whose given immunosuppressive therapy, the antibody response obtained with the PCV13 vaccine was lower than in the group of patients whose not given.



KAYNAKÇA

1. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005.
2. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, Yazdanpanah Y, Colombel JF. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: Prevention and diagnosis. *Gut.* 2008. doi:10.1136/gut.2006.114660
3. Irving PM, Gibson PR. Infections and IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008. doi:10.1038/ncpgasthep1004
4. Ritz MA, Jost R. Severe Pneumococcal Pneumonia Following Treatment with Infliximab for Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2003. doi:10.1097/00054725-200111000-00009
5. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2014. doi:10.1016/j.crohns.2013.12.013
6. Melmed GY, Agarwal N, Frenck RW, et al. Immunosuppression impairs response to pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(1):148-154. doi:10.1038/ajg.2009.523
7. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. doi:10.1002/14651858.CD000422.pub3
8. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein- polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol.* 2009. doi:10.1038/nri2494
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults aged 50 years and older. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012.
10. Use of 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *Am J Transplant.* 2013. doi:10.1111/ajt.12073
11. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2008. doi:10.1038/nri2340
12. Zheng JJ, Zhu XS, Huangfu Z, Gao ZX, Guo ZR, Wang Z. Crohn's disease in mainland China: A systematic analysis of 50 years of research. *Chin J Dig Dis.*

2005. doi:10.1111/j.1443-9573.2005.00227.x
13. Mendeloff AI, Calkins BM. The epidemiology of idiopathic inflammatory bowel disease. In: *Inflammatory Bowel Disease.* ; 1988.
 14. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus E V. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017. doi:10.1016/j.cgh.2016.10.039
 15. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.001
 16. Ng SC, Tang W, Ching JY, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology.* 2013. doi:10.1053/j.gastro.2013.04.007
 17. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017. doi:10.1016/S0140-6736(17)32448-0
 18. Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester Á, Tarján Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol.* 2000. doi:10.1016/S0720-048X(00)00238-2
 19. Mayberry JF, Judd D, Smart H, Rhodes J, Calcraft B, Morris JS. Crohn's disease in jewish people-an epidemiological study in south-east wales. *Digestion.* 1986. doi:10.1159/000199374
 20. Roth MP, Petersen GM, McElree C, Feldman E, Rotter JJ. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1989. doi:10.1016/0016-5085(89)91495-9
 21. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut.* 2012. doi:10.1136/gutjnl-2011-301574
 22. Niv Y, Abuksis G, Fraser GM. Epidemiology of ulcerative colitis in Israel: A survey of Israeli kibbutz settlements. *Am J Gastroenterol.* 2000. doi:10.1016/S0002-9270(99)00908-9
 23. Hiatt RA, Kaufman L. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a defined northern California population. *West J Med.* 1988.
 24. Tezel A, Dökmeci G, Eskiocak M, Ümit H, Soylu AR. Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey. *J Int Med Res.* 2003. doi:10.1177/147323000303100211
 25. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: A multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol.* 2009. doi:10.1097/MCG.0b013e3181574636

26. Y. O, M.Z.Y. K, I. N, et al. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkey. *J Gastrointest Liver Dis.* 2009.
27. Duerr RH. Update on the Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2003. doi:10.1097/00004836-200311000-00003
28. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut.* 1988. doi:10.1136/gut.29.7.990
29. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ.* 2011. doi:10.1136/bmj.312.7023.95
30. M. Orholm, V. Binder, T. I. A. Søre. Concordance of Inflammatory Bowel Disease among Danish Twins: Results of a Nationwide Study. *Scand J Gastroenterol.* 2002. doi:10.1080/003655200451207
31. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: A long- term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology.* 2003. doi:10.1016/S0016-5085(03)00385-8
32. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology.* 2001. doi:10.1053/gast.2001.22574
33. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut.* 1996. doi:10.1136/gut.38.5.738
34. Monsén U, Broström O, Nordenvall B, Sörstad J, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 1987. doi:10.3109/00365528708991882
35. Binder V. Genetic Epidemiology in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis.* 1998. doi:10.1159/000016891
36. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: Differences between Jews and non-Jews. *Gut.* 1993. doi:10.1136/gut.34.4.517
37. Lee JCW, Lennard-Jones JE. Inflammatory bowel disease in 67 families each with three or more affected first-degree relatives. *Gastroenterology.* 1996. doi:10.1053/gast.1996.v111.pm8780561
38. Annese V, Andreoli A, Astegiano M, et al. Clinical features in familial cases of Crohn's disease and ulcerative colitis in Italy: A GISC study. *Am J Gastroenterol.* 2001. doi:10.1016/S0002-9270(01)03247-6
39. Henckaerts L, Van Steen K, Verstreken I, et al. Genetic Risk Profiling and Prediction of Disease Course in Crohn's Disease Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009. doi:10.1016/j.cgh.2009.05.001
40. Colombel JF, Grandbastien B, Gower-Rousseau C, et al. Clinical characteristics of

- Crohn's disease in 72 families. *Gastroenterology*. 1996.
doi:10.1053/gast.1996.v111.pm8780563
41. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001. doi:10.1038/35079114
 42. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002. doi:10.1053/gast.2002.32415
 43. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, et al. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: A cohort study. *Lancet*. 2002. doi:10.1016/S0140-6736(02)08590-2
 44. Pierik M, Vermeire S, Joosens S, Claessens G, Vlietinck R, Rutgeerts P. Card15/Nod2 mutations in ulcerative colitis (Uc) and Crohn's disease (Cd) patients belonging to mixed Ibd-families: A distinct entity? *Gastroenterology*. 2006. doi:10.1016/s0016-5085(03)81874-7
 45. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* (80-). 2006. doi:10.1126/science.1135245
 46. Bouma G, Oudkerk Pool M, Crusius JBA, et al. Evidence for genetic heterogeneity in inflammatory bowel disease (IBD); HLA genes in the predisposition to suffer from ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). *Clin Exp Immunol*. 1997. doi:10.1046/j.1365-2249.1997.4121510.x
 47. Asakura H, Tsuchiya M, Aiso S, et al. Association of the Human Lymphocyte-DR2 Antigen with Japanese Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 1982. doi:10.1016/S0016-5085(82)80387-9
 48. Ananthakrishnan AN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2013.
 49. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006. doi:10.4065/81.11.1462
 50. Johnson GJ, Cosnes J, Mansfield JC. Review article: Smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02424.x
 51. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*. 2012. doi:10.1038/ajg.2012.196
 52. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: An intervention study. *Gastroenterology*. 2001. doi:10.1053/gast.2001.23231
 53. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. Effects of cigarette

- smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1988. doi:10.3109/00365528809090183
54. Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Jarnerot G. Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut*. 1988. doi:10.1136/gut.29.3.352
 55. Ueno A, Jijon H, Traves S, et al. Opposing effects of smoking in ulcerative colitis and Crohn's disease may be explained by differential effects on dendritic cells. *Inflamm Bowel Dis*. 2014. doi:10.1097/MIB.0000000000000018
 56. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: Prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ*. 2013. doi:10.1136/bmj.f6633
 57. Jones PD, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Sandler RS, Long MD. Exercise decreases risk of future active disease in patients with inflammatory bowel disease in remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2015. doi:10.1097/MIB.0000000000000333
 58. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013. doi:10.1053/j.gastro.2013.07.050
 59. Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: A prospective cohort study. *Gut*. 2004. doi:10.1136/gut.2003.024828
 60. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol*. 2007. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01411.x
 61. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, Ferri C, Cominelli F. Association between inflammatory bowel disease and Vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015. doi:10.1097/MIB.0000000000000546
 62. Chapman-Kiddell CA, Davies PSW, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010. doi:10.1002/ibd.20968
 63. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. Sleep Duration Affects Risk for Ulcerative Colitis: A Prospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014. doi:10.1016/j.cgh.2014.04.021
 64. Ali T, Madhoun MF, Orr WC, Rubin DT. Assessment of the relationship between quality of sleep and disease activity in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013. doi:10.1097/MIB.0b013e3182a0ea54
 65. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003. doi:10.1053/gast.2003.50021
 66. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: A meta-analysis. *Am J*

- Gastroenterol.* 2008. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02118.x
67. Okazaki K, Onodera H, Watanabe N, et al. A patient with improvement of ulcerative colitis after appendectomy. *Gastroenterology*. 2000. doi:10.1053/gast.2000.9368
 68. &NA; Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003. doi:10.1097/00042737-200105000-00029
 69. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012. doi:10.1038/nature11582
 70. Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci.* 2007. doi:10.1073/pnas.0706625104
 71. Sartor RB. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2008. doi:10.1053/j.gastro.2007.11.059
 72. Eckburg PB, Eckburg PB, Bik EM, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science (80-)*. 2005. doi:10.1126/science.1110591
 73. Festen E, Szperl A, Weersma R, Wijmenga C, Wapenaar M. Inflammatory Bowel Disease and Celiac Disease: Overlaps in the Pathology and Genetics, and their Potential Drug Targets. *Endocrine, Metab Immune Disord - Drug Targets*. 2009. doi:10.2174/187153009788452426
 74. Huang GTJ, Eckmann L, Savidge TC, Kagnoff MF. Infection of human intestinal epithelial cells with invasive bacteria upregulates apical intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and neutrophil adhesion. *J Clin Invest.* 1996. doi:10.1172/JCI118825
 75. McDole JR, Wheeler LW, McDonald KG, et al. Goblet cells deliver luminal antigen to CD103 + dendritic cells in the small intestine. *Nature*. 2012. doi:10.1038/nature10863
 76. Schultsz C, Van den Berg FM, Kate FWT, Tytgat GNJ, Dankert J. The intestinal mucus layer from patients with inflammatory bowel disease harbors high numbers of bacteria compared with controls. *Gastroenterology*. 1999. doi:10.1016/S0016-5085(99)70393-8
 77. Brazil JC, Louis NA, Parkos CA. The role of polymorphonuclear leukocyte trafficking in the perpetuation of inflammation during inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013. doi:10.1097/MIB.0b013e318281f54e
 78. Hermiston ML, Gordon JI. Inflammatory bowel disease and adenomas in mice expressing a dominant negative N-cadherin. *Science (80-)*. 1995. doi:10.1126/science.270.5239.1203
 79. Salzman NH, Hung K, Haribhai D, et al. Enteric defensins are essential regulators of

- intestinal microbial ecology. *Nat Immunol*. 2010. doi:10.1038/ni.1825
80. Mayer L, Shlien R. Evidence for function of Ia molecules on gut epithelial cells in man. *J Exp Med*. 1987.
 81. Reinecker HC, MacDermott RP, Mirau S, Dignass A, Podolsky DK. Intestinal epithelial cells both express and respond to interleukin 15. *Gastroenterology*. 1996. doi:10.1016/S0016-5085(96)70036-7
 82. Strober W, Fuss IJ. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011. doi:10.1053/j.gastro.2011.02.016
 83. Mayer L, Eisenhardt D, Salomon P, Bauer W, Plous R, Piccinini L. *Expression of Class II Molecules on Intestinal Epithelial Cells in Humans Differences Between Normal and Inflammatory Bowel Disease.*; 1991.
 84. Diveu C, McGeachy MJ, Cua DJ. Cytokines that regulate autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2008. doi:10.1016/j.coi.2008.09.003
 85. Powrie F, Leach MW, Mauze S, Caddie LB, Coffman RL. Phenotypically distinct subsets of cd4 + t cells induce or protect from chronic intestinal inflammation in c. B-17 scid mice. *Int Immunol*. 1993. doi:10.1093/intimm/5.11.1461
 86. Monteleone G, MacDonald TT, Wathen NC, Pallone F, Pender SLF. Enhancing lamina propria Th1 cell responses with interleukin 12 produces severe tissue injury. *Gastroenterology*. 1999. doi:10.1016/S0016-5085(99)70391-4
 87. Iqbal N, Oliver JR, Wagner FH, Lazenby AJ, Elson CO, Weaver CT. T Helper 1 and T Helper 2 Cells Are Pathogenic in an Antigen-specific Model of Colitis. *J Exp Med*. 2002. doi:10.1084/jem.2001889
 88. Heller F, Florian P, Bojarski C, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology*. 2005. doi:10.1016/j.gastro.2005.05.002
 89. Fujino S, Andoh A, Bamba S, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2003.
 90. Hovhannisyan Z, Treatman J, Littman DR, Mayer L. Characterization of interleukin-17-producing regulatory T cells in inflamed intestinal mucosa from patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011. doi:10.1053/j.gastro.2010.12.002
 91. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006. doi:10.1136/gut.2005.082909
 92. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee. *Am J Gastroenterol*. 2010. doi:10.1038/ajg.2009.727
 93. Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SGM, Schipper NW, Lindeman J, Meijer

- CJLM. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: Diagnostic implications. *Gut*. 1991. doi:10.1136/gut.32.12.1514
94. D.C. B, W.J. S. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007. doi:10.1016/S0140-6736(07)60751-X
 95. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology*. 1990.
 96. Finkelstein SD, Sasatomi E, Regueiro M. Pathologic features of early inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002. doi:10.1016/S0889-8553(01)00009-7
 97. Fujimura Y, Kamoi R, Iida M. Pathogenesis of aphthoid ulcers in Crohn's disease: Correlative findings by magnifying colonoscopy, electron microscopy, and immunohistochemistry. *Gut*. 1996. doi:10.1136/gut.38.5.724
 98. Tanaka M, Riddell RH, Saito H, Soma Y, Hidaka H, Kudo H. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1999. doi:10.1080/00365529950172844
 99. Yantiss RK, Odze RD. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology*. 2006. doi:10.1111/j.1365-2559.2005.02248.x
 100. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, Hendriksen C, Binder V. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol*. 1983. doi:10.3109/00365528309182127
 101. M. P, M. C, E.J. C, et al. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000.
 102. Rao SSC, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 1988. doi:10.1136/gut.29.3.342
 103. Sandle GI, Higgs N, Crowe P, Marsh MN, Venkatesan S, Peters TJ. Cellular basis for defective electrolyte transport in inflamed human colon. *Gastroenterology*. 1990. doi:10.1016/0016-5085(90)91235-X
 104. Rodgers AD, Cummins AG. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2007. doi:10.1007/s10620-006-9691-2
 105. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004. doi:10.1097/00054725-200409000-00026
 106. 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. doi:10.1136/bmj.c3369

107. Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: Prolonged Symptoms Before Diagnosis-How Much Is Irritable Bowel Syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006. doi:10.1016/j.cgh.2006.03.003
108. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, Rankin GB, Brooks RK. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1979.
109. Schwartz DA, Loftus E V., Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002. doi:10.1053/gast.2002.32362
110. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's Disease: A prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci*. 2012. doi:10.1007/s10620-012-2072-0
111. Wordsworth P. Arthritis and inflammatory bowel disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2000. doi:10.1007/s11926-000-0045-3
112. Van Hogezaand RA, Hamdy NAT. Skeletal morbidity in inflammatory bowel disease. In: *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. ; 2006. doi:10.1080/00365520600664276
113. Thomas AS, Lin P. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016. doi:10.1097/ICU.0000000000000310
114. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008. doi:10.1097/MD.0b013e318187cc9c
115. Saich R, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008.
116. Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH, Coffey RJ, Larusso NF. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg*. 1991. doi:10.1097/00000658-199101000-00004
117. Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005. doi:10.1016/S1542-3565(05)00154-0
118. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008. doi:10.1378/chest.08-0656
119. Greenstein AJ, Sachar DB, Nannan Panday AK, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease: A 50-year experience with 25 patients. *Med (United States)*. 1992. doi:10.1097/00005792-199209000-00001
120. Ward MG, Kariyawasam VC, Mogan SB, et al. Prevalence and Risk Factors for Functional Vitamin B 12 Deficiency in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015. doi:10.1097/MIB.0000000000000559

121. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in Extent of Ulcerative Colitis: A Study on the Course and Prognostic Factors. *Scand J Gastroenterol*. 1996. doi:10.3109/00365529609004876
122. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol*. 1991. doi:10.3109/00365529108998621
123. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2010. doi:10.1056/nejm198712243172603
124. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation Between the Crohn's Disease Activity and Harvey-Bradshaw Indices in Assessing Crohn's Disease Severity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010. doi:10.1016/j.cgh.2010.01.001
125. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, et al. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009. doi:10.1038/ajg.2008.168
126. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet (London, England)*. 1980.
127. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004. doi:10.1053/j.gastro.2004.02.072
128. Bradesi S, McRoberts JA, Anton PA, Mayer EA. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: Separate or unified? *Curr Opin Gastroenterol*. 2003. doi:10.1097/00001574-200307000-00003
129. Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, et al. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut*. 2007. doi:10.1136/gut.2006.108043
130. Sandborn WJ, Loftus E V., Colombel JF, et al. Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001. doi:10.1097/00054725-200108000-00003
131. Pera A, Bellando P, Caldera D, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology*. 1987. doi:10.1016/0016-5085(87)90856-0
132. Leighton JA, Shen B, Baron TH, et al. ASGE guideline: Endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2006. doi:10.1016/j.gie.2006.02.005
133. Waye JD. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 1977. doi:10.1016/S0016-5107(77)73622-3
134. Haskell H, Andrews CW, Ready SI, et al. Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol*. 2005. doi:10.1097/01.pas.0000176435.19197.88

135. Farmer M, Petras RE, Hunt LE, Janosky JE, Galandiuk S. The importance of diagnostic accuracy in colonic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2000. doi:10.1016/S0002-9270(00)01992-4
136. Wayne JD. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Indications and differential diagnosis. *Med Clin North Am.* 1990. doi:10.1016/S0025-7125(16)30586-7
137. Gölder SK, Schreyer AG, Endlicher E, et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease. *Int J Colorectal Dis.* 2006. doi:10.1007/s00384-005-0755-0
138. Kita H, Yamamoto H. Double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small intestinal disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006. doi:10.1016/j.bpg.2005.09.004
139. Jobling JC, Lindley KJ, Yousef Y, Gordon I, Milla PJ. Investigating inflammatory bowel disease - White cell scanning, radiology, and colonoscopy. *Arch Dis Child.* 1996. doi:10.1136/ad.74.1.22
140. Schreyer AG, Rath HC, Kikinis R, et al. Comparison of magnetic resonance imaging colonography with conventional colonoscopy for the assessment of intestinal inflammation in patients with inflammatory bowel disease: A feasibility study. *Gut.* 2005. doi:10.1136/gut.2003.037390
141. Ajaj WM, Lauenstein TC, Feister G, et al. Magnetic resonance colonography for the detection of inflammatory diseases of the large bowel: Quantifying the inflammatory activity. *Gut.* 2005. doi:10.1136/gut.2003.037085
142. Charron M. Technetium leukocyte imaging in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 1999. doi:10.1007/s11894-999-0042-2
143. Lanjouw E, Van Daele PLA, Raes MPE, Van Der Meijden WI. Consecutively acquired sexually transmitted infections mimicking Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2009. doi:10.1038/ajg.2008.55
144. Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, Aiello F, Brandimarte G. Inflammatory manifestations at colonoscopy in patients with colonic diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04530.x
145. S. H. Editorial: Diversion colitis - 20 Years a-growing. *J Clin Gastroenterol.* 1992.
146. Davies NM. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum.* 1995. doi:10.1007/BF02049158
147. Aabakken L, Osnes M. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced disease in the distal ileum and large bowel. *Scand J Gastroenterol.* 1989. doi:10.3109/00365528909091175
148. Bennis M, Turet E. Surgical management of ulcerative colitis. *Langenbeck's Arch Surg.* 2012. doi:10.1007/s00423-011-0848-x
149. Hanan IM, Hanauer SB. Fulminant Colitis and Toxic Megacolon. *J Intensive Care*

- Med.* 1988. doi:10.1177/088506668800300305
150. Yamada's *Textbook of Gastroenterology.*; 2017. doi:10.1002/9781118512074
 151. De Dombal FT, Watts JMK, Watkinson G, Goligher JC. Local Complications of Ulcerative Colitis: Stricture, Pseudopolyposis, and Carcinoma of Colon and Rectum. *Br Med J.* 1966. doi:10.1136/bmj.1.5501.1442
 152. Greenstein AJ, Sachar D, Smith H, et al. Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors determining risk. *Gastroenterology.* 1979.
 153. Rozen P, Baratz M, Fefer F, Gilat T. Low incidence of significant dysplasia in a successful endoscopic surveillance program of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1995. doi:10.1016/0016-5085(95)90683-5
 154. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: Pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017. doi:10.1038/nrgastro.2017.104
 155. Vogel JD, Johnson EK, Morris AM, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. *Dis Colon Rectum.* 2016. doi:10.1097/DCR.0000000000000733
 156. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Cancer risks in Crohn disease patients. *Ann Oncol.* 2009. doi:10.1093/annonc/mdn595
 157. Long MD, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2013. doi:10.1038/ajg.2012.406
 158. Rahier JF, Yazdanpanah Y, Colombel JF, Travis S. The European (ECCO) Consensus on infection in IBD: What does it change for the clinician? *Gut.* 2009. doi:10.1136/gut.2008.175950
 159. Ananthakrishnan AN, McGinley EL. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis.* 2013. doi:10.1016/j.crohns.2012.02.015
 160. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: Need for primary prophylaxis. *Gut.* 2004. doi:10.1136/gut.2004.040675
 161. Kantsø B, Simonsen J, Hoffmann S, Valentiner-Branth P, Petersen AM, Jess T. Inflammatory bowel disease patients are at increased risk of invasive pneumococcal disease: A nationwide danish cohort study 1977-2013. *Am J Gastroenterol.* 2015. doi:10.1038/ajg.2015.284
 162. Reich J, Wasan S, Farraye FA. Vaccinating patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2016.
 163. Pineton De Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010. doi:10.1038/nrgastro.2009.203

164. Campieri M, De Franchis R, Porro GB, Ranzi T, Brunetti G, Barbara L. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) suppositories in the treatment of ulcerative proctitis or distal proctosigmoiditis: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 1990. doi:10.3109/00365529008997590
165. Marakhouski Y, Fixa B, Holomán J, et al. A double-blind dose-escalating trial comparing novel mesalazine pellets with mesalazine tablets in active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02312.x
166. Lichtenstein GR, Ramsey D, Rubin DT. Randomised clinical trial: Delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day vs. 2.4 g/day in endoscopic mucosal healing - ASCEND I and II combined analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04575.x
167. Lichtenstein GR, Loftus E V., Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018. doi:10.1038/ajg.2018.27
168. Travis SPL, Danese S, Kupcinskis L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: Results from the randomised CORE II study. *Gut*. 2014. doi:10.1136/gutjnl-2012-304258
169. Meyers S, Janowitz HD. Systemic corticosteroid therapy of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1985. doi:10.1016/0016-5085(85)90226-4
170. Benchimol EI, Seow CH, Steinhardt AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. doi:10.1002/14651858.CD006792.pub2
171. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: The Toronto consensus. *Gastroenterology*. 2015. doi:10.1053/j.gastro.2015.03.001
172. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *BMJ*. 2009. doi:10.1136/bmj.284.6325.1291
173. Rosenberg JL, Levin B, Wall AJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Am J Dig Dis*. 1975. doi:10.1007/BF01070829
174. Moreau AC, Paul S, Del Tedesco E, et al. Association between 6-thioguanine nucleotides levels and clinical remission in inflammatory disease: A meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014. doi:10.1097/01.MIB.0000439068.71126.00
175. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2003.
176. Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Utilisation of erythrocyte 6-thioguanine metabolite levels to optimise azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2001. doi:10.1136/gut.48.5.642

177. Patel V, Wang Y, Macdonald JK, McDonald JWD, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. doi:10.1002/14651858.CD006884.pub3
178. Feagan BG, Alfadhli A. Methotrexate in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2004. doi:10.1016/j.gtc.2004.03.001
179. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease [see comments]. *N Engl J Med.* 1989.
180. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: A five-year experience. *Am J Gastroenterol.* 1999. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01149.x
181. van Dullemen HM, van Deventer SJH, Hommes DW, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology.* 1995. doi:10.1016/0016-5085(95)90277-5
182. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002. doi:10.1016/S0140-6736(02)08512-4
183. Lichtenstein GR. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *Yearb Gastroenterol.* 2008. doi:10.1016/s0739-5930(08)70336-2
184. Ljung T, Karlén P, Schmidt D, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: Clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut.* 2004. doi:10.1136/gut.2003.018515
185. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial. *Gastroenterology.* 2006. doi:10.1053/j.gastro.2005.11.030
186. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.032
187. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut.* 1986. doi:10.1136/gut.27.10.1210
188. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011. doi:10.1038/ajg.2011.72
189. Barrett KE, Dharmasathaphorn K. Pharmacological aspects of therapy in inflammatory bowel diseases: Antidiarrheal agents. *J Clin Gastroenterol.* 1988. doi:10.1097/00004836-198802000-00013
190. Andersson P, Söderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: Indication and timing. In: *Digestive Diseases.* ; 2009. doi:10.1159/000228570

191. Leijonmarck CE. Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: An epidemiologic study. *Gut*. 1990. doi:10.1136/gut.31.3.329
192. Hultén L. Proctocolectomy and ileostomy to pouch surgery for ulcerative colitis. In: *World Journal of Surgery*. ; 1998. doi:10.1007/s002689900393
193. Strong S, Steele SR, Boutrous M, et al. Clinical practice guideline for the surgical management of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2015. doi:10.1097/DCR.0000000000000450
194. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, Allen PB, Desmond P V. Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2012. doi:10.1002/ibd.21825
195. Cillóniz C, Amaro R, Torres A. Pneumococcal vaccination. *Curr Opin Infect Dis*. 2016. doi:10.1097/QCO.0000000000000246
196. Mansbach JM, Camargo CA. Acute Respiratory Infections. In: *Vitamin D and the Lung: Mechanisms and Disease Associations*. ; 2012. doi:10.1007/978-1-61779-888-7_9
197. Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia: A prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2000. doi:10.1097/00005792-200007000-00002
198. Blasi F, Mantero M, Santus P, Tarsia P. Understanding the burden of pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2012. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03937.x
199. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015. doi:10.1056/nejmoa1500245
200. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015. doi:10.15585/mmwr.mm6434a4
201. Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM, et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis*. 2012. doi:10.1093/infdis/jis212
202. Aliberti S, Mantero M, Mirsaeidi M, Blasi F. The role of vaccination in preventing pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2014. doi:10.1111/1469-0691.12518
203. G. H, N. G, M. C, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance among isolates of streptococcus pneumoniae causing invasive pneumococcal disease in adults in Turkey: 2005-2015. *Int J Infect Dis*. 2016.
204. D. B, PW. H, PV. A, HC. R, R. de G. Pneumococcal vaccines: an update on current strategies. *Vaccine*. 2004. doi:10.1016/j.vaccine.2003.11.038

205. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014.
206. McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against hospitalization for community-acquired pneumonia in Older US Adults: A test-negative design. *Clin Infect Dis*. 2018. doi:10.1093/cid/ciy312
207. José RJ, Brown JS. Adult pneumococcal vaccination: Advances, impact, and unmet needs. *Curr Opin Pulm Med*. 2017. doi:10.1097/MCP.0000000000000369
208. van Aalst M, Garrido HMG, van der Leun J, et al. Immunogenicity of the currently recommended pneumococcal vaccination schedule in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Infect Dis*. 2019. doi:10.1093/cid/ciz226
209. Kantsø B, Halkjær SI, Thomsen OØ, et al. Immunosuppressive drugs impairs antibody response of the polysaccharide and conjugated pneumococcal vaccines in patients with Crohn's disease. *Vaccine*. 2015. doi:10.1016/j.vaccine.2015.08.011
210. Lee CK, Kim HS, Ye BD, et al. Patients with Crohn's disease on anti-tumor necrosis factor therapy are at significant risk of inadequate response to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Crohn's Colitis*. 2014. doi:10.1016/j.crohns.2013.09.022