

**T.C.**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI VE ANEMİ**

**Dr. Fatih KAYA**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**2016**

**T.C.**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI VE ANEMİ**

**Dr. Fatih KAYA**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Ömer ŞENTÜRK**

**Anabilim Dalı Başkanı**

**Prof.Dr. Sadettin HÜLAGÜ**

**Etik Kurul Onay Tarihi ve Numarası: 16.06.2015 – KOÜ KAEK 2015/192**

**Karar No: 12/11 2016**

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR .....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları.....	2
2.1.1.Tanım ve Epidemiyoloji .....	2
2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez.....	3
2.2.Ülseratif Kolit .....	7
2.3. Crohn Hastalığı.....	10
2.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları ve Anemi.....	21
2.4.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları'nda Anemi Nedenleri .....	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1.İstatistiksel Analiz .....	30
4.BULGULAR .....	32
5.TARTIŞMA .....	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	45
7. ÖZET .....	46
8. ABSTRACT .....	47
10. KAYNAKÇA .....	48

## ÖNSÖZ

Yakın bir gelecekte bizleri tıp alanında nelerin beklediğini net olarak bilemesek de modern tıbbın daha bir çok yeniliğe açık olduğunu tahmin etmek zor değil. İnflamatuvar barsak hastalıkları bu nedenle yakın bir zamana kadar etyolojisinden tedavisine kadar her alanda yeni bilgilerin elde edildiği ve halen de yeniliklere açık bir grup hastalığı bünyesinde barındırmaktadır.

Anemi de İBH için önemli bir problem teşkil etmektedir çünkü primer hastalığın prognozunu, tedaviye yanıtı ve hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilediği aşıkardır. Bu açıdan da bu hastalık grubuyla olan ilişkisi hala ilgi çekmektedir ve üzerinde birçok çalışma yapılmaktadır.

Ülkemizde ise tez çalışmasına başladığımızda gördük ki maalesef henüz yeterli ve nitelikli bilimsel çalışma sayısı çok az ve dünyanın bu alanda ilerlemiş ülkelerine göre ise üzücü denebilecek bir seviyede. İşte bu gibi nedenlerden ötürü bu çalışma bizim için daha bir önemli oldu aslında.

Bu çalışmamızda yukarıda değindiğimiz gibi esas amacımız Kocaeli Üniversitesi Gastroenteroloji Bölümü'nde İnflamatuvar Bağırsak hastalığı tanılı hastalardaki anemi sıklığı ve tipine kesitsel olarak bakmak ve bu ilişkinin boyutunun ne denli yakın olduğunu görmektir.

Çalışmamızın sonunda bu konunun önemi ve ülkemizdeki bu alandaki bilimsel çalışmaların yetersizliğini bir kez daha gözlemledik. Vardığımız sonuçların bir kısmı bizlerin bu konudaki eksikliği ve Türkiye'de bilimsel çalışmaların bir çok açıdan zorluğunu tekrardan görmemizi sağladı. Benim için çalışma sonrasındaki en büyük mutluluk bu çalışmanın az da olsa bu alanda Türkiye'de ve Kocaeli Üniversitesi'ndeki benzer çalışmalara az da olsa katkı sunması olacaktır şüphesiz.

## TEŞEKKÜR

Öncelikle bu tez çalıőmasının planlanması ve yürütülmesinde emeği geçen değerli hocam ve tez danıőmanım Prof Dr Ömer ŞENTÜRK'e, yardımlarıyla hep yanımda olan ve eğitimim süresince beraber çalıőtıđım değerli çalışma arkadaşlarımlın tümüne ve bilhassa desteklerini her daim yanımda hissettiğim arkadaşlarıml Dr Ali EKİN ve Dr Fatih BALLI'ya, ve hepsinden öte varlıklarından duyduğum sevinci kelimelere dökemediğim kızlarıml Zeynep Ahsen, Őevval Rana ve özellikle de hayatımdaki en özel insan, hayatımlın geri kalanını inőallah beraber paylaőacađım biricik eőim Fatma Cansu'ya sınırsız desteği ve bana olan hiç bitmeyen inancı için en içten, en kalbi hislerimle teşekkür ederim...

Fatih KAYA

Mayıs 2016

## **KISALTMALAR**

**APC: Antijen sunan hücre**

**CARD 15: Caspase recruitment domain 15**

**CH: Crohn Hastalığı**

**CHAI: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi**

**CRP: C reaktif protein**

**DEA: Demir Eksikliği Anemisi**

**IFN: İnterferon**

**IL: İnterlökin**

**İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları**

**KHA: Kronik Hastalık Anemisi**

**MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini**

**MCV: Ortalama eritrosit hacmi**

**NO: Nitrik oksit**

**NOD 2: Nucleotid binding oligomerization domain-2**

**NSAİİ: Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar**

**RDW: Eritrosit dağılım genişliği**

**TBR:Toll benzeri reseptör**

**TDBK: Total demir bağlama kapasitesi**

**Th: T helper hücresi**

**TNF: Tümör nekrozis faktör**

**ÜK: Ülseratif Kolit**

**5-ASA: 5 Amino salisilik asit**



## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.....	9
Tablo 2.....	10
Tablo 3.....	13
Tablo 4. ....	14
Tablo 5. ....	21
Tablo 6.....	22
Tablo 7. ....	27
Tablo 8. ....	32
Tablo 9.....	33
Tablo 10:.....	33
Tablo 11:.....	34
Tablo 12: .....	<u>36</u>
Tablo 13:.....	<u>37</u>
Tablo 14: .....	<u>38</u>
Tablo 15.....	39
Tablo 16:.....	39
Tablo 17: .....	40



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH) etyopatolojisi tam olarak aydınlatılamayan ve temelde immün sistemin rol aldığı, primer olarak gastrointestinal sistemi tutan kronik seyirli hastalıklardır. Esas olarak iki klinik form mevcuttur; Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH). Her iki hastalığın da genetik olarak duyarlı bir kişide, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı oluşan, aşırı bir immün yanıt sonucunda geliştiğine inanılmaktadır. Her ne kadar aynı başlık altında ele alınsalar da benzer özellikleri olduğu gibi tamamen farklı özellikleri de barındırırlar, bu nedenle hem tanı hem de tedavide farklılaşan yaklaşımlar sözkonusudur.

CH'de transmural bir inflamasyon vardır ve sindirim kanalının herhangi bir bölümünü etkileyebilir, bununla birlikte birçok ekstraintestinal bulguyla da ilişkili olduğu bilinmektedir (1). ÜK ise kabaca söylenecek olursa kolonun bir veya daha fazla segmentinin kronik inflamasyonu neticesinde ortaya çıkar ve genellikle arada sağlam alan bırakmadan rektumdam proksimale doğru devam etme eğilimindedir. CH gibi ÜK'de de ekstraintestinal bulgular görülebilir ve yaşam konforunu bozabilir; bunların başında çalışmamızın konusu olan anemiler gelmektedir.

Anemi de İBH için önemli bir problem teşkil etmektedir çünkü primer hastalığın prognozunu, tedaviye yanıtı ve hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler (2-4). Bu hastalarda anemi sıklığı %7-94 arasında bildirilmektedir (5). İBH'da anemi akut veya kronik olabilir ve tip olarak da demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi bunların başında gelir. Primer hastalığın tedavi başarısı kadar spesifik olarak da aneminin tanısı ve tedavisi önemli olduğundan son yıllarda konu ile ilgili yapılan çalışmalar da artmaktadır.

Çalışma kapsamında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği' ne 2015 yılı içinde ayaktan başvuran ve yine aynı yıl içinde Gastroenteroloji Kliniği'ne yatırılan İBH tanılı ve/veya yeni tanı almış hastalar tek seferde anemi parametreleri ile değerlendirilmiştir. Çalışmamız bu yönüyle kesitsel-gözlemsel bir çalışma özelliğindedir. Kocaeli Üniversitesi'nde araştırmamız bu konu ile ilgili yapılan ilk tez konusu özelliğindedir. Ülkemizde de bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar maalesef halen yetersiz düzeydedir. Gelişen tanı ve tedavi yöntemleriyle birlikte bilgi edinmenin kolaylığı eklenince hasta ve hekimlerin farkındalığı da konu özelinde artmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

#### 2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

İBH etiyojisi tam olarak bilinmeyen, primer olarak gastrointesinal sistemi tutan, temelde immün sistemin yer aldığı kronik seyirli hastalıklardır. Esas olarak Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) olarak ikiye ayrılan kronik inflamatuvar bir tablodur. Her iki hastalığın da genetik olarak duyarlı bir kişide, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı oluşan, aşırı bir immün yanıt sonucunda geliştiğine inanılmaktadır. CH'de transmural bir inflamasyon vardır ve sindirim kanalının herhangi bir bölümünü etkileyebilir. Segmenter tutulum gösterir. ÜK ise kabaca kolonun bir veya daha fazla segmentinin kronik inflamasyonu neticesinde ortaya çıkar ve genellikle arada sağlam alan bırakmadan rektumdam proksimale doğru devam etme eğilimindedir. Her ne kadar aynı başlık altında ele alınsalar da benzer özellikleri olduğu gibi tamamen farklı özelliklere de sahiptirler bununla beraber tanı ve tedavide gelişmelerin artmasına rağmen hastaların hala %10-15 inde ÜK ve CH arasında ayırım yapmak oldukça zordur ve bu durum indetermine kolit olarak adlandırılır (6).

ÜK ve CH insidans ve prevalansı coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermekte olup etnik grup ve ırka göre de değişiklikler gösterir. Her iki hastalığın da insidansı Avrupa, İngiltere ve Kuzey Amerika'da en yüksektir. Kuzey Amerikada, yıllık insidans oranı her 100.000 kişide ÜK için 2,2-14,3 arasında ve CH için 3,1-14,6 arasında değişir (7,8). Prevalans oranı her 100.000 kişide ÜK için 37-246 arasında ve CH için 26-199 arasında değişir. Latin Amerika'da (Panama ve Arjantin) son zamanlarda veriler yayınlanmıştır ve bu bölgelerde ÜK ve CH seyrek olarak gözlenir. 1987-1993 yılları arasında Arjantin'de CH insidansı 100.000 kişide 0,03 bulunmuştur, ÜK insidansı Arjantin'de 100.000 kişide 2,2 ve Panama'da 100.000 kişide 1,2 bulunmuştur (9).

Avrupada CH ve ÜK insidansının kuzeyden güneye doğru gidildiğinde azaldığı farkedilmiştir. Bu durum Amerika'da da gözlenilmektedir. Avrupa'da ÜK ve CH insidansı sırasıyla her 100.000 kişide 1,5-20,3 ve 0,7-9,8 aralığındadır. Avrupa'da en yüksek insidans oranları ÜK için İskandinavya ülkelerinde ve CH için Büyük Britanya'da

bulunmuştur, tam aksine Akdeniz Ülkeleri'nde, Güney Afrika'da ve Avustralya'da daha düşük oranlar göze çarpmaktadır. En düşük insidans oranı ise Hırvatistan'da gözlenmiştir. ÜK için raporlanmış en yüksek insidans oranı Danimarka'da (100.000 de 20,3) ve CH için İskoçya'da (100.000 de 9,8) bulunmuştur. En düşük ÜK ve CH insidansı Hırvatistan'da (sırasıyla 100.000 de 1.5 ve 0.7) gözlenmiştir. Avrupa'da Crohn hastalığı prevalansı 100.000 kişide 8.3 ile 214 kişi arasında değişir, ÜK prevalansı 21.4 ile 243 kişi arasında değişir. Bu değerler Kuzey Amerika'daki değerlere benzerdir. Her iki hastalık için de prevalansın en yüksek olduğu bölge Büyük Britanya olup, en düşük olduğu bölge Hırvatistan'dır (10).

Türkiye'de ise İBH Çalışma Grubunun Türkiye genelinde yaptığı çok merkezli bir araştırma Prof. Dr. Nurdan Tözün başkanlığında gerçekleştirilmiştir. "Inflammatory Bowel Disease in Turkey" çalışmasına 12 merkez katılmıştır. 2001-2003 döneminde çalışmaya 661 ÜK, 216 CH dahil edilmiştir. ÜK için insidans 100.000'de 4,4, CH için ise 100.000'de 2,2 olarak saptanmıştır. Bu bulgularla birlikte ailesel hikaye; ÜK'de %4,4, CH de ise %8,3 olarak bildirilmiştir. (11).

İBH her yaşta görülebilir ama eldeki verilere göre hayatın ikinci ve üçüncü dekadında ilk pikini, altıncı ve sekizinci dekadında ikinci pikini yapar. Kadın erkek oranı CH de 1.2/1, ÜK de ise 1/1'dir. Diğer bir özellik de sosyoekonomik gelişmişlik düzeyidir. İBH insidansı kentsel alanlarda, kırsal alanlara göre daha fazladır. Sosyoekonomik koşulların daha iyi olduğu toplumlarda insidansın hafif bir artışın varlığı dikkat çekicidir (12, 13).

### **2.1.2. Etyoloji ve Patogenez**

İnflamatuar barsak hastalıklarının etyopatogenezi hala net olmamakla birlikte üzerinde en çok durulan 3 temel faktörden sözedilebilir. Bunlar çevresel faktörler, genetik predispozisyon ve bozulmuş immün yanıt mekanizmalarıdır (14).

#### **Çevresel Faktörler**

İBH patogenezinde çevresel faktörlerin rolü üzerinde yapılan çalışmalarda bir takım sonuçlara ulaşılmıştır ama bu faktörlerin de önemli bir kısmı tabii ki belirleyici değildir. Anne sütü ile yeterince beslenememe, oral kontraseptifler, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, diyet, meslek, prenatal olaylar, bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonlar,

hijyen, sigara, çocukluk çağı enfeksiyonları, psikolojik faktörler ve diğer çevresel faktörler İBH' nin ortaya çıkmasına ya da alevlenmesine yol açabilir (14).

Çevresel faktörler içerisinde İBH ile ilişkili en önemli faktör sigara kullanımınıdır. Sigara içiminin ÜK ve CH üzerine farklı etkileri mevcuttur. Yapılan çalışmalar neticesinde sigara içimi ile CH arasında pozitif bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin doza bağımlı olduğu aksine uzun süreli içiciliğin ise ÜK riskini azalttığı, mevcut sigara içiciliğinin de ÜK açısından koruyucu olduğu görülmüştür. ÜK başlangıcı veya alevlenmeleri bazen sigara bırakma ile ortaya çıkabilir.(15,17)

Gıda antijenlerinin İBH'da inflamasyonu tetikleyebileceğine dair önemli görüşler olmasına rağmen, İBH gelişiminde risk faktörleri olarak diyetleri inceleyen çalışmalar da tam bir tutarlılık söz konusu değildir. İnek sütü, rafine şeker, azalmış sebze tüketimi ve fazla yağ alımı üzerinde en çok durulan faktörlerdir.

Çevresel faktörlerin bir diğeri de ilaçlardır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve oral kontraseptifler ile İBH arasında ilişki bulunduğu ileri sürülmüştür (15).

### **Genetik Faktörler**

Genetik faktörler artık birçok hastalıkta üzerinde en çok durulan konulardan birisi olmuştur ve hala merak uyandırmaktadır. İBH'da buna yönelik en önemli kanıtlar monozigot ikizlerde görülen hastalık oranının yüksek olmasıyla ilgili olduğu söylenebilir. Her monozigot ikizde hastalığın görülme oranı; CH' da %67 iken ÜK hastalarında %13-20 dir (12). Çift yumurta ikizlerinde hastalığın görülme oranı ise %2 olarak bulunmuştur (18). Özellikle, Crohn hastalığında kromozom 16'da, her iki hastalık için ise kromozom 3, 6, 7 ve 12'de hastalığa yatkınlık lokusu görülmesi, bazı hastalarda da HLA ve sitokin genlerinde (TNFalfa, IL-1ra) polimorfizm saptanması genetik faktörlerin önemini göstermektedir (19). HLA-DRB1/dQw5 CH'ye, HLA-DR2 ise ÜK'ye yatkınlıkta önemli faktörlerdir. 16. kromozomun IBD1 lokusunda, makrofajlarda "nucleotide-binding oligomerization domain 2" (NOD2) ya da "caspase recruitment domain 15"(CARD15) olarak adlandırılan bir sitoplazmik proteini kodlayan gen bulunmuştur. Bu protein makrofajların üzerinde eksprese olmakta ve bakteriyel lipopolisakkaridler için sitozolik bir taşıyıcı reseptör gibi davranmakta, hücre içi endotoksinlere bağlanarak nükleer faktör

kappa-B'nin aktivasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca makrofajların apoptozisini arttırmakta ve inflamatuvar sitokinlerin üretilmesine yol açmaktadır. NOD2 geninde meydana gelen mutasyonlar doğal immunitiyi bozarak daha çok mikrobiyal ajanın subepitelyal alana geçmesine ve edinsel bağışıklık sisteminin kontrolsüz aktivasyonuna ve immun aracılıklı hasara sebep olur. NOD2/CARD15 mutasyonu Crohn hastalarının % 15-30'unda görülür (20-22). Bu hastaların daha genç hastalar oldukları, ileal tutulum ve striktür oluşumu açısından daha yüksek riske sahip oldukları görülmüştür. NOD2/CARD15 geni %100 gen ekspresyonu olan bir gen değildir. Gen penetransının %1'in altında olması, hastalığın gelişiminde çevresel faktörlerin önemli rolü olduğunu gösterir (23). İBH patogenezinde tanımlanan bir başka gen ise 2006 yılında Duerr ve ark. tarafından tanımlanan IL23R genidir (24). IL23 reseptörü aktive myeloid ve T hücreleri üzerinde eksprese edilir ve Th17 cevabının sürdürülmesinde görevlidir (25). Th17'nin anahtar sitokini olan IL17 hem İBH'da hem de deneysel T hücre aracılıklı oluşturulan kilit modellerinde yüksek miktarlarda bulunmuştur. Bu bulgu, IL23'ün IFN gama ve IL17 sitokinleri aracılığıyla mukozal inflamasyonun gelişmesinde önemli bir rol oynadığını gösterir (26-27).

### **İmmunolojik Faktörler**

İBH'nın son dönem yeni tedavi yöntemlerini belirleyen ve yeni tedavi ajanları geliştirilmesinde kilit rol oynayan faktörlerin başında immünolojik faktörler ve buna dayanan mekanizmalar gelmektedir.

İntestinal lümeninde doğal immun sistemi oluşturan epitel hücreleri, nötrofiller, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve doğal öldürücü hücreler saatler içerisinde aktive olabilen non-spesifik bir savunma hattı meydana getirirler. İntestinal lümendeki mikroorganizmaların sayısal çokluğu ile oluşan sürekli hasarlar ise immun sistemin bileşenleri tarafından devamlı kontrol altında tutulur. Bu sistemin herhangi bir yerinde bir olumsuzluk meydana gelmesi durumunda ise kontrolsüz bir immün yanıtın başlamasına zemin müsait hale gelir. Luminal toksinler ve enfeksiyöz ajanlar da genetik olarak hassas kişilerde bu mukozal bariyeri geçerek inflamasyonu başlatırlar.

Bu mekanizmada mikrobiyal antijenlerin hücre yüzeyindeki Toll Benzeri Reseptör (TBR) ve sitoplazma içerisindeki NOD proteinleri tarafından tanınması en önemli

fonksiyonel ara basamaklardır. İnflamatuvar barsak hastalıklarında bu ara basamaklara dair bozukluklar tanımlanmıştır (28). Esas anahtar basamakta ise T hücre aracılıklı edinsel immün sistem cevabı vardır ve bu da günler içerisinde olur. T hücreleri ile antijen sunan hücreler (APC) arasındaki etkileşim kuvvetli ve kontrolsüz immün cevabı hazırlar. CH'de apoptozis mekanizmasının bozulmasıyla artan Th1 hücre kütleleri IFN gamma'nın aşırı üretimine yol açarak inflamatuvar hasara sebep olur. Diğer bir T hücre alt tipi olan T regülatör hücrelerinden de salınan TGF-beta, IL-10 ve diğer inhibitör sitokinlerin azalmış üretimi sonucu, T hücre kütlelerinde ve proinflamatuvar sitokinlerde artış meydana gelir (28). Her iki hastalıkta da CD4+ T hücreleri mukozada artış gösterir. CD4+ T hücrelerinin sekrete ettikleri sitokinler hem mukozada hem de periferik kanda artar. CD4+ T hücrelerinin Th1 ve Th2 olmak üzere 2 major tipi vardır. Th1 hücreler, interferon gamma ve TNF, IL-12 oluştururken, Th2 hücreler IL4, IL-5, IL-10, IL-13 oluştururlar. CD4 efektör hücre grubunda, Th1 ve Th2 dışında bulunan üçüncü alt hücre grubu Th17 hücrelerinin farklılaşmasında ve çoğalmasında IL-23, TGF-beta1 ve IL-6 gereklidir. IL-23 Th17 hücre üretiminde en önemli aracı sitokin olup, IFN üretimi için IL-12 gereklidir.

### **Patogenez**

CH ve ÜK'de gastrointestinal sistemde kronik inflamatuvar değişiklikler mevcuttur. Her ikisi de T-hücre aktivasyonunun bir sonucu olmasına karşın her bir hastalık için değişik immunolojik faktörler aracılık eder. İBH'da tespit edilen inflamatuvar mediatörler bu hastalıkların patolojik ve klinik özelliklerinde mediatörlerin önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Makrofajlar tarafından çeşitli antijenik uyarılara yanıt olarak üretilen sitokinler, farklı reseptörlere bağlanarak otokrin, parakrin ve endokrin etkiler meydana getirirler. Sitokinler, lenfositleri çeşitli T hücrelerine farklılaştırır. Tip 1 T-helper hücreler (Th-1) esas olarak CH ile Tip-2 T-helper hücreler (Th-2) ise esas olarak ÜK ile ilişkilidir. Ortak noktada ise immün yanıt barsak mukozasını bozar ve kronik inflamatuvar sürece yol açar (29).

Bağırsak epitel, bir taraftan antijen sunan hücre olarak antijeni MHC aracılığıyla T hücrelerine sunar diğer yandan antijenler aracılığıyla uyarılan sitokin, kemokin ve diğer proinflamatuvar maddelerin oluşturduğu inflamasyonu yayarak iltihabi süreci başlatır. İBH'da barsak epitel hücresi antijen sunan hücre olarak görev yaptığında, normal kişilerin tersine T hücre toleransı yerine T hücre aktivasyonu meydana gelir. Aktive olmuş fagositik

hücreler, kompleman hücreleri ve lenfositler hücre nekrozuna yol açar, matriks proteini hasar görür ve buna bağlı ödem meydana gelir. INF-gamma, villöz atrofi ve kript hiperplazisine yol açar. LTB<sub>4</sub>, trombosit aktive edici faktör ve bakteriyel ürünlerin uyarısı ile makrofaj ve nötrofil kaynaklı reaktif oksijen metabolitleri, protein, karbonhidrat, hyalüronik asit ve müsini degrade eder ve lipid peroksidasyonu yapar. Reaktif oksijen metabolitleri damar duvarına toksik etki gösterir. Buna ek olarak makrofaj ve nötrofillerde yapılan nitrik oksid de doku hasarına neden olur. Prostaglandinler, prostasiklinler, IL-1, TNF-alfa, INF-gamma ve bakteri lipopolisakkaritleri NO'yu indükler, indüklenen NO ise mitokondri fonksiyonlarını bozar ve DNA sentezini inhibe eder. Bu arada sitokinler ve büyüme faktörleri, mezenkim hücre proliferasyonunu ve kollajen sentezini uyarır. Bunların neticesi olarak da fibrozis gelişir (30).

İBH'de yukarda söz edilen enterik inflamasyon bazen bir eksojen faktörle başlar ve immün sistem aracılı üretilen toksinlerin etkisi ile nonspesifik intestinal inflamasyon oluşur. Bu süreçte meydana gelen önemli bir durum da mukozal hasar neticesinde meydana gelen premeabilite artışıdır. Mukozal permeabilite artışı ile toksik bakteriyel ürünler emilir ve lokal doku hasarını artırır. Netice de mukozadaki olay süreklilik kazanır, kronikleşir. Kronik inflamasyon, doku hasarı ve fibrozis gelişir (31).

ÜK ve CH her ikisinde de barsak duvarı akut ve kronik inflamatuvar hücreler ile infiltridir. Her iki hastalık arasında patogeneizde farklı sitokinler rol alsada birçok hastada ancak histopatolojik inceleme ile ayırım yapılabilir. Hatta bazı durumlarda patolojik tablo ikisini birbirinden ayırmaya yetmeyebilir. Bu nedenle hastaların klinik, endoskopik ve patolojik olarak değerlendirilmesi uygun olan yaklaşımdır.

## **2.2 Ülseratif Kolit**

ÜK hastalığında, kolon mukozasının ve submukozasının yüzeyel bölümünde inflamasyon bulunur, müsküler ve seroza kısmı fulminant hastalık dışında tutulmaz. Hastalık %95 olguda rektumdan başlar, proksimale doğru yayılım gösterir. Lezyonun başladığı ve bittiği yer arasında sağlam mukoza alanı bulunmaz proksimale doğru kesintisiz bir şekilde ilerleyerek proksimal kolon ve sonunda kalın bağırsağı boylu boyunca tutar (32). ÜK'de histolojik bulgular hastalığın endoskopik görünümü ve kliniği ile uyum gösterir. ÜK'nin klasik histolojik bulgusu kript distorsiyonu, dallanması ve

kriptlerde goblet hücre kaybıdır. Paneth hücre metaplazisi de diğer histopatolojik bulgudur. Aktif ÜK mukoza ve submukozadaki nötrofiller ve kript lümenlerindeki nötrofil kümeleri (kript abseleri) ile belirgindir. Kript abseleri, ÜK'yi CH'den ayıran en önemli özelliklerdendir.

Tutulum yerine göre üç tipte sınıflandırılır; proktit, sol kolon tutulumlu ve yaygın ÜK. Proktitte hastalık rektuma sınırlıdır. Sol tutulumda splenik fleksuraya uzanır yaygın kolit ise proksimalden tüm kolon segmentlerine kadar uzanır diğer ifadeyle pankolit olarak adlandırılır (33). Literatürdeki vakaların yaklaşık olarak %40-50'sinde rektum ve rektosigmoid tutulumu, %30-40'ında sigmoidin ilerisine uzanan tutulum ve %20' sinde tüm kolon tutulumu görülür. Pankolitli hastaların az bir kısmında "backwash ileitis" tarzında terminal ileumda inflamasyon görülebilir (34). ÜK hastalık seyri olarak üç tip klinik ile karşımıza çıkar; 1) Kronik intermittan tip: Remisyon ve alevlenmelerle seyredir. 2) Kronik devamlı tip: Devamlı hafif aktivasyon bulguları ile karakterizedir. 3) Akut fulminan tip: Şiddetli tek bir atak ile karakterizedir.

### **Klinik Sunum**

ÜK'de klinik belirtiler hastalığın şiddeti ve yaygınlık derecesi ile orantılıdır. Sık görülen belirtiler diyare, rektal kanama, mukuslu feçes, tenezm ve karın ağrısıdır. Ciddi vakalarda ateş ve kilo kaybı belirgindir. Semptomlar yavaş başlangıçlı sinsi olabilir veya ilk atak akut ve fulminan da olabilir. Hastalığın tipik semptomu kanlı mukuslu ishaldir ve hastaların %90'ında görülür (32). Rektal kanama mukozal inflamasyon sonucunda dilate olmuş kapiller damarların hasarı sonucu oluşur. Rektal kanama sıklıkla ishal ile birlikte görülmesinin yanı sıra, rektuma sınırlı konstipasyon ile birlikte görülebilir. Diyare sıklıkla noktürnal ve/veya postprandiyaldir. Tenesmus, rektum tutulumlu hastalarda sık görülür. Hastalar tarafından defekasyon isteğinin olup defekasyonla rahatlayamama şeklinde tanımlanır. Karın ağrısı da sık görülebilir ve ağrı, sol alt kadrana lokalize olabilir veya anal ağrı, sızı şeklinde tanımlanabilir. Orta veya şiddetli aktivite gösteren hastalık durumunda ve özellikle de pankolit durumlarında ateş, kilo kaybı, terleme, iştahsızlık, bulantı ve kusma gibi sistemik semptomlar da görülebilir.

Fizik muayene bulguları hafif hastalık varlığında genellikle normaldir. Şiddetli hastalık durumunda yaygın batın hassasiyeti, normal veya hiperaktif barsak sesleri, fulminan



hastalık varlığında ise barsak seslerinin kaybolması ve periton inflamasyonu ile birlikte akut batın tablosuna benzer tablo görülebilir. Yaygın abdominal hassasiyet ve defans varlığı toksik megakolon gelişimi açısından anlamlı olabilir ve hastalığın en korkulan komplikasyonlarından biridir.

Hastalık aktivitesi prognoz ve tedavi açısından önemlidir. ÜK’de hastalık şiddetinin belirlenmesinde birçok skorlama sistemi mevcuttur. Örneğin Truelove-Witts kriterleri kolay hatırlanması bakımından klinik pratikte sık kullanılan bir skorlama sistemidir. Ancak bu sistemde hastanın mevcut klinik durumu ve kolonoskopik bulgularının değerlendirmeye dahil edilmemiş olması bir dezavantaj olarak değerlendirilebilir (Tablo 1). Mayo skorlama sistemi ise daha karışık olmasına karşın mevcut klinik tabloyu ve kolonoskopik bulguları da değerlendirmeye dahil etmektedir (Tablo 2).

**Tablo 1: Hastalık aktivitesi için Truelove-Witts kriterleri**

<b>Kriterler</b>	<b>Hafif</b>	<b>Orta</b>	<b>Şiddetli</b>
Kanlı dışkılama	<4 kez	4-6 kez	≥6 kez
Nabız	<90 atım/dk	≤90 atım/dk	>90atım/dk
Vücut sıcaklığı	<37.5°C	≤37.8°C	>37.8°C
Hemoglobin	>11,5 g/dl	≥10,5 g/dl	<10,5 g/dl
Sedimentasyon	<20 mm/saat	≤30 mm/saat	>30 mm/saat

**Tablo 2: ÜK’de Hastalık aktivitesi için Mayo Skorlama Sistemi**

<b>Dışkı paterni</b>	<b>Hastanın normal sayıda günlük dışkılaması</b>	<b>0</b>
	<b>Normalden 1-2 fazla/gün</b>	<b>1</b>
	<b>Normalden 3-4 fazla/gün</b>	<b>2</b>
	<b>Normalden <math>\geq 5</math> fazla/gün</b>	<b>3</b>
<b>Günlük en belirgin rektal kanama</b>	<b>Yok</b>	<b>0</b>
	<b>Yarısından az seferde görülen kan izleri</b>	<b>1</b>
	<b>Çoğu seferde görülen kanama</b>	<b>2</b>
	<b>Bütünüyle kan gelmesi</b>	<b>3</b>
<b>Endoskopi bulgular</b>	<b>Normal veya inaktif kolit</b>	<b>0</b>
	<b>Hafif kolit: Hafif fragilite, eritem, vaskülaritede azalma</b>	<b>1</b>
	<b>Orta kolit: Fragilite, belirgin eritem, vaskülarite kaybolmuş, erozyonlar mevcut</b>	<b>2</b>
	<b>Ağır kolit: Ülserasyon ve kendiliğinden kanamalar</b>	<b>3</b>
<b>Doktorun değerlendirmesi</b>	<b>Normal</b>	<b>0</b>
	<b>Hafif kolit</b>	<b>1</b>
	<b>Orta kolit</b>	<b>2</b>
	<b>Ağır kolit</b>	<b>3</b>

### 2.3 Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar, gastrointestinal traktüsün herhangi bir bölümünü tutabilir. CH’daki intestinal inflamasyon tüm katları tutar ve segmenter tutulum özelliği sergiler. Lenfosit, plazma hücreleri, histiosit, polimorf nüveli lökositler ve eozinofiller tüm barsak katlarını infiltre etmişlerdir ve mezenterik lenf bezleri de tutulmuştur. Hastalığın en erken lezyonu ince barsakta peyer yamaları ve kolonda lenfoid kümeleri üzerinde oluşan aftöz ülserler ve fokal kript apseleridir. Lenfoid agregatların üzerinde gelişen bu ülserler,

lineer şekilde uzanırlar ve aralarında sağlam mukozayı sınırladıklarından klasik kaldırım taşı görünümünü oluştururlar. Ülserler derinlemesine ilerleyerek barsak duvarının tüm katmanlarını aşip barsak ile mezenter ve komşu organlar arasında fistül gelişmesine neden olabilirler (12).

Granülomlar genellikle submukozada rastlanan, sınırları belirli, kazeifikasyon nekrozu olmayan, multinukleuslu dev hücreleri içeren oluşumlardır. CH için patognomonik bulgudur. Diğer karakteristik bir bulgu ise mezenterin kaba, yağlı görünümde olup barsağın serozal yüzeyine doğru uzanmasıdır (12).

Hastaların %30-40'ında yalnızca ince barsak hastalığı, % 40-55'inde hem ince hem de kalın barsak tutulumu ve % 15-25'inde yalnızca kolit vardır. ÜK'li hastalardaki rektal tutulumun aksine, kolitli Crohn hastalarının yarısında rektum korunmuştur. Yaklaşık 1/3 hastada perianal hastalık vardır. Nadiren özefagus ve proksimal ince bağırsak tutulumu gözlenir.

CH'da inflamatuvar değişiklikler transmural olup, barsak duvarının kalınlaşmasına ve lümenin daralmasına neden olur. Zamanla fibrozis gelişir ve striktürlere neden olur.

### **Klinik Sunum**

CH belirti ve bulguları hastalığın şiddet, yaygınlık derecesi ve tutulan segment ve tutulum şekline göre değişir. Tutulum şekli; inflamatuvar, fistülizan (penetran) ya da fibrostenotik tipte olabilir. Bu nedenle CH'de klinik belirtiler değişkendir. Hastalar tanıdan yıllar önce semptomatik olabilir (35,36). Başlıca semptomlar yorgunluk, karın ağrısı, kanlı veya kansız uzun süredir olan ishal, kilo kaybı ve ateşten oluşur.

İleum tutulumu olan hastalarda yaygın kolik tarzda ya da sağ alt kadranda karın ağrısı görülebilir Kolon tutulumu olan hastalarda da diyare ve karın ağrısı görülür. İzole kolonik CH tüm hastaların yaklaşık %25'inde görülür; bu hastalarda ishal, hematokezya ve karın ağrısı tipik semptomlar olarak karşımıza çıkar. Rektal tutulum olması durumunda ise tanı esnasında ÜK ile ayırıcı tanı açısından zorluk oluşturabilir (37).

Perianal bulgular; cilt lezyonları, anal kanal lezyonları ve perianal fistüller şeklinde sıralanabilir. Cilt lezyonları maserayon, yüzeysel ülser ve abse şeklindedir. Anal kanal

lezyonları da fissür, ülser ve stenoza kapsar (38). CH'de hastaların %20-40'ında fistülizan/penetran hastalık gelişir. Enteroenterik ya da enterokolonik bir fistül var ise "internal fistül" olarak; enterokutanöz, rektovajinal ya da perianal bir fistül var ise "eksternal fistül" olarak adlandırılır. Fistülizan/penetran Crohn hastalığı, intraabdominal veya perianal abse oluşumuna ya da perforasyona neden olabilir.

CH'de hastalığın aktivitesini değerlendirmek için farklı indeksler kullanılmakla birlikte klinik çalışmalarda standardizasyon sağlanması açısından Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CHAI) olarak tanımlanmış olan bir sistem ile hastalığın aktivite indeksi belirlenmektedir (Tablo 3).

### **Tanı**

İBH'da endoskopik incelemeler tanı, ayırıcı tanı, hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi, displazi ve kanser gelişiminin saptanmasında en değerli araçtır. Ayrıca biyopsi alınması, polipektomi ve striktürlerin dilatasyonu gibi girişimsel tedavi amacıyla da kullanılmaktadır.

ÜK'nin en erken endoskopik bulguları normalde rektal mukozada görülen ince vasküler paternin kaybı ve diffüz eritem gelişmesidir. Diffüz eriteme sıklıkla mukozal ödem de eşlik eder. Mukoza granüler olabilir ve kolonoskop ile dokunulduğunda kolaylıkla kanamaya eğilimlidir. Hastalık şiddeti arttığında ise mukozaya herhangi bir müdahaleye gerek olmadan kendiliğinden kanar, yüzeysel küçük ülserasyonlar görülür ve kolonda hastrasyon kaybı ve pseudopolipler görülmeye başlar. İnflamasyon rektumda başlar, atlama yapmadan aralıksız olarak proksimale kadar uzanır. Boylu boyunca tüm mukozada inflamasyon görülür (39).

CH'de ise endoskopik olarak birden çok, birkaç milimetre çapında, etrafı ödemli dokunun ince kırmızı bir halesi ile çevrili küçük aftöz ülserler görülür. Barsak eksenine paralel ve dik yerleşen ülserler, normal mukozaya adacıklarını sararak kaldırım taşı görünümünü oluştururlar. Derin, geniş ve penetran ülserler normal görünümlü mukozaya çevrili olabilirler (40). CH'de tutulan alanlar arasında inflamasyon görülmeyen tamamen normal barsak segmentleri vardır. CH ile ÜK arasında benzeşen noktalar olduğu gibi farklı özellikler de mevcuttur. Aşağıdaki tablo iki hastalığın karşılaştırması ile ilgilidir (Tablo 4).

**Tablo 3. Crohn Hastalığı Aktivite indeksi**

Bir haftadır sıvı veya çok yumuşak dışkılama sayısı	Bir hafta içinde bu şarta uyan günlerin toplam sayısı x 2
Son yedi günlük karın ağrısı durumu (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli)	Son yedi günün ortalaması x 5
Son yedi günlük genel iyilik durumu: (0=iyi, 1=ortalamanın biraz altı, 2=kötü, 3=çok kötü, 4=berbat)	Son yedi günün ortalaması x 7
Crohn hastalığı ile ilgili olduğu varsayılan aşağıdaki hastalık belirti veya semptomlarından herhangi birisinin varlığı: a-Eklem problemleri (Artrit veya artralji) b-Göz problemleri (İris veya üveitis iltihaplanması) c-Cilt veya deri sorunları d-Anal fissür, fistül veya perirektal abse e-Bağırsakla ilişkili diğer fistül oluşumu f-Son bir hafta içinde ateşin 37°C nin üstünde artmış olması	Hiçbiri yoksa 0 puan Herbir var olan şık için 20 puan
Son bir haftadır ishal için lomotil veya benzeri ishal kesici ilaç kullanımı	Hayır ise 0 puan Evet ise 30 puan
Batında (karın bölgesi) anormal kütle varlığı (0=yok; 0.4=şüpheli; 1=var)	yok ise 0 puan şüpheli ise 4 puan var ise 10 puan
Eğer bir hafta içerisinde kan hemogram testi yapıldıysa; (Hematokrit değeri (Htc): Normal ortalamalar: Erkek için Htc:%47 Kadın için Htc: %42)	(Normal ortalama Htc değeri – Şuanda ölçülen Htc değeri) x 6
100 x [sağlıklı bir insanın kilosu – hasta kilosu) / sağlıklı bir insanın kilosu]	
<b>TOTAL PUAN: &lt;150: Remisyonda</b> <b>150-220: Hafif Aktivite</b> <b>220-450: Orta Aktivite</b> <b>&gt;450: Şiddetli Aktivite</b>	

**Tablo 4. CH ve ÜK arasındaki farklar**

	<b>Crohn</b>	<b>Ülseratif Kolit</b>
<b>Klinik</b>		
<b>Dışkıda kan ve mukus</b>	Bazen	Evet
<b>Sistemik semptomlar</b>	Sık	Bazen
<b>Ağrı</b>	Sık	Bazen
<b>Abdominal kitle</b>	Evet	Nadir
<b>Perineal hastalık</b>	Sık	Hayır
<b>Fistüller</b>	Evet	Hayır
<b>Obstrüksiyon</b>	Sık	Nadir
<b>Antibiyotiklere cevap</b>	Evet	Hayır
<b>Cerrahi sonrası nüks</b>	Evet	Hayır
<b>Endoskopik</b>		
Rektal atlama	Sık	Nadir
Devamlı tutulum	Bazen	Evet
'Kaldırım taşı' görünümü	Evet	Hayır
Biyopside granülom	Bazen	Hayır
<b>Radyolojik</b>		
<b>İnce barsakta anormallik</b>	Evet	Hayır
<b>Anormal terminal ileum</b>	Evet	Bazen
<b>Segmental kolit</b>	Evet	Hayır
<b>Asimetrik kolit</b>	Evet	Hayır
<b>Darlık</b>	Sık	Nadir

## **Laboratuvar**

İBH hastalarının değerlendirilmesi klinik, laboratuvar, endoskopik, histopatolojik ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesini gerektirir. İBH'da laboratuvar bulguları, non-invaziv bir yolla hastalığın tanımlanması, hastalık aktivite derecesinin belirlenmesi, hastalığın seyrinin tahmin edilmesi ve tedaviye yanıtın takibinde yardımcı olmaktadır. İBH'da laboratuvar belirteçleri; akut faz proteinleri, hemogram parametreleri, fekal ve serolojik belirteçlerden oluşur.

ÜK'de aktif hastalıkta akut faz reaktanları, eritrosit sedimentasyon hızında yükselme ve hemoglobinde düşüş ile birlikte olabilir. Fekal kalprotektin seviyesinin histolojik inflamasyon ile korelasyonu vardır, relaps gelişimini öngörür. Şiddetli hastalığı olanlarda serum albümin seviyesi de düşer.

CH'de ise laboratuvar bulguları ÜK kadar zengin olmasa da sedimentasyon hızında ve CRP'de artış görülebilir. Daha şiddetli hastalıkta anemi, hipoalbüminemi ve lökositoz gelişebilir.

## **Komplikasyonlar**

CH'da komplikasyonlar, ÜK'li hastalara oranla daha fazla görülür. Bu nedenle yaşam kalitesi daha kötüdür. CH ile takipli hastaların önemli bir bölümünde bu komplikasyonlardan dolayı cerrahi girişim gerekebilir. Mukozal fissür, abse ve fistüller CH'nin sık görülen komplikasyonlarıdır. Abse oluşumu hastaların % 15-20'sinde görülür (41).

İnflamasyonun komşu organ duvarına ilerlemesi veya karın duvarından dışarı ulaşması sonucu fistüller oluşmaktadır. Fistüller CH'de % 20-40 oranında görülmektedir. Fistüllerin çoğu enterokütan veya enteroenterik şeklinde olmaktadır.

ÜK'de masif kanama, fulminan kolit, intestinal perforasyon veya striktür ve kolon kanseri gelişimi gözlenebilir. Masif kanama ÜK hastaların %3'ten azında meydana gelir ve acil kolektomi gerektirebilir. ÜK'nin en ciddi komplikasyonu toksik megakolondur. Şiddetli ve yaygın hastalığı olan olgularda gelişir ve narkotik analjezikler tarafından

tetiklenebilir. Klinik tablo hızla bozulur. Akut olarak geliştiğinde olguların ancak yarısında tablo medikal tedavi ile düzelir.

Darlıklar hastaların % 5-10'unda oluşur ve neoplazi ihtimali nedeniyle ÜK'de daha önemli bir hale gelir. ÜK'li hastalarda kolorektal kanser gelişme riski artmıştır. En önemli risk faktörü, hastalığın süresi ve boyutudur.

### **Ayırıcı Tanı**

İnflamatuvar barsak hastalıklarının ayırıcı tanısında öncelikli olarak enfeksiyöz ajanlar gözden geçirilmelidir. Shigella, Yersinia, Campylobacter, amip ve Esherichia coli O157:H7 ile gelişen enfeksiyonlarda da kanlı diyare görülebilir. Şiddetli ağrı ile beraber kramplar nadir değildir. Ülseratif kolit ile benzer endoskopik bulgulara da rastlanabilir. Amebiasisde ileoçekal bölgede ameboma görülebilir ve CH ile karışabilir. Uzamış diyaresi olan hastalarda başta giardiazis olmak üzere protozoal hastalıklar mutlaka akılda tutulmalıdır (42). İBH'nın alevlenmesinde eğer bir antibiyotik kullanım öyküsü varsa psödomembranöz enterokolit akla gelmelidir ve Clostridium difficile toksin-A araştırılmalıdır. Ayırıcı tanıyı enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenler olarak ayırmak mümkün olduğu gibi semptomlara göre de ayırıcı tanıda akılda bulunması gereken farklı hastalıklar aynı klinikle hekime başvurabilir.

Diyarenin ön planda olduğu ayırıcı tanıdaki hastalıklar şu şekildedir (43):

-*Gastrointestinal enfeksiyonlar* ( intestinal tüberküloz, amebiasis, kronik Yersinia enfeksiyonu ve antibiyotiğe bağlı kolit/ Clostridium difficile enfeksiyonu)

- *İrritabl barsak sendromu*

- *AIDS*

- *Mikroskopik Kolit*

- *Fonksiyonel diyare*

- *Laktoz intoleransı*

- *Behçet hastalığı*



- *Çölyak Hastalığı*
- *Adenokarsinom, lenfoma*
- *CI esteraz eksikliği, herediter anjioödem*

Abdominal ağrı, gastrointestinal kanama ve/veya intestinal ülserasyon olan durumlarda ayırıcı tanıda şu hastalıklar düşünülmelidir:

- *İntestinal tüberküloz*
- *Arteriovenöz malformasyon*
- *İskemik kolit*
- *Kolorektal maligniteler*
- *Nonsteroid anti-inflamatuarlara bağlı enteropati*
- *Behçet hastalığı*
- *Radyasyon koliti*

### **Ekstraintestinal Bulgular**

Ekstraintestinal bulgular İBH'lı hastaların %21 ile %36'sında görülür (44). İBH'da ekstraintestinal bulgularının patogenezi iyi anlaşılmamıştır. Muhtemelen immünolojik mekanizmalar sık rastlanan bağırsak dışı bulguların çoğundan sorumludur.

### **Kas-iskelet sistemi**

Kas-iskelet sistemi ile ilgili olarak en sık görülen bulgular başta periferik artrit olmak üzere ankilozan spondilit, sakroileit ve osteoporoz ile osteomalazi olarak sayılabilir. Ankilozan spondilit; ÜK ve CH'de yaklaşık olarak %2-6 arasında gelişir. Ankilozan spondilit gelişim riski, genel popülasyona göre 20– 30 kat daha fazladır İBH'da.

## **Dermatolojik**

Pyoderma gangrenozum bir veya birden fazla olabilir. Papül, püstül veya nodül olarak başlar. ÜK' de daha sık gözlenir. Hastalığın aktivitesi ile ilişkili olmayıp, yıllar önce de gelişebilir. Eritema nodozum ise daha çok bacağın ön yüzünde gözlenen, ağrılı, eritemli, çapları 1-5 cm arasında değişen nodüllerdir. Hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir.

## **Göz Bulguları**

Göz bulguları, eklem ve deri bulguları ile İBH'da en sık görülen ekstraintestinal bulgulardandır. Crohn hastalığında %7,3 Ülseratif Kolit'te %5,8 oranında saptanır. İBH'da en sık konjonktivit ve anterior üveit ve episklerit görülür.

## **Hepatobiliyer Bulgular**

Özellikle ÜK ve primer sklerozan kolanjit arasında sıkı bir ilişki vardır. Primer sklerozan kolanjitli hastaların %70'inde ÜK vardır, bunların %90'ında da pankolit saptanır. Hastalığın ortaya çıkışı inflamatuvar bağırsak hastalığının aktivitesi, şiddeti ve seyrinden tamamen bağımsızdır. ÜK olduğu bilinen hastada, sürekli saptanan alkalen fosfataz yüksekliği primer sklerozan kolanjit açısından uyarıcı olmalıdır. Diğer hepatobiliyer bulgular ise çok çeşitli olup bunlar arasında hepatosteatoz, safra taşı, amiloidoz görülebilir.

## **Renal bulgular**

CH'de özellikle ürik asit ve oksalat taşları sıktır. Nadir olarak da glomerülonefritler görülebilir.

## **Hematolojik bulgular**

İBH'lı hastalarda genellikle venöz tromboemboliye eğilim vardır, nadiren arteryel emboli de görülebilir.

## **Anemi**

Anemi İBH'lı hastalarda oldukça sık görülen bir bulgu olmakla beraber tedavisi en çok göz ardı edilen durumların başında gelmektedir. İBH ve anemi birlikteliği tezimizin ana konusu olduğundan ilerleyen sayfalarda daha detaylı değerlendirilecektir.

## **Tedavi**

İBH tedavisi düzenlenirken hastalığın ÜK ya da CH olması, hastalığın lokalizasyonu, süresi, aktivitesi, hastanın tolerabilitesi ve daha önce uygulanan tedavilere verdiği yanıt göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalığın durumuna göre genellikle basamaklı tedavi uygulanmaktadır. Tedavide kullanılan ilaçlar başlıca; antiinflamatuvarlar, immünsüpresifler, immünomodülatörler, antibiyotikler, nutrisyonel ve destekleyici ajanlardır.

ÜK tedavisi hastalığın yaygınlığı ve şiddetine göre düzenlenir. Aktif proktiti ve sol kolon tutulumu olan hastalarda gece uygulanan kortikosteroid lavmanları, rektal 5-aminosalisilik asit (5-ASA) suppozituar ve köpük formları ya da 5-ASA lavmanları çoğunlukla tercih edilmelidir. Distal kolonun 60 cm'e kadar tutulumu olan hastalarda 5-ASA veya kortikosteroid lavmanları birlikte kullanılabilir. Aynı zamanda lavmanlara ek olarak oral 2-4 gr/gün 5-ASA preparatları da tedaviye eklenebilir. Hafif veya orta şiddette yaygın koliti olan hastalarda tedaviye oral 2-4 gram/gün 5-ASA preparatları ile başlanabilir. 3-4 hafta içinde bu tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda oral kortikosteroid başlanması düşünülmelidir. Semptomlar kontrol altına alındıktan sonra, kortikosteroid dozu 1-2 haftada bir 5-10 mg azaltılarak kademeli olarak kesilmelidir (45).

Remisyona giren hastalarda tedaviye oral 5-ASA ile devam edilmelidir. Steroide yanıt alınamayan veya steroid tedavisi kesildikten sonra alevlenme görülen hastalarda tedaviye mutlaka bir immünomodülatör ajan (azatioprin 1,5-2,5 mg/kg/gün veya 6-merkaptopürin 5 mg/kg/gün) eklenmelidir. Eğer immünomodülatör ajanlardan da yanıt alınmazsa Siklosporin veya anti-TNF ajanlar kullanılabilir. Bunlara da cevap alınmazsa hastalarda cerrahi tedavi seçenekleri düşünülmelidir (45).

Ağır veya fulminan pankoliti olan hastaların tedavisi hastanede yatırılarak planlanmalıdır. Bu hastalara tedavi olarak intravenöz kortikosteroid (hidrokortizon

300 mg/gün, metilprednizon 40-60 mg/gün veya prednizon 60-80 mg/gün) planlanmalıdır. Ağır aktif ÜK'li hastalarda toksik megakolon gelişme riski akılda tutulmalıdır.

ÜK tedavisinde hemen hemen bütün hastalar oral 5-ASA preparatları ile idame tedavisi almalıdırlar. İdame tedavi ile ÜK'li hastalarda nüks insidansının azaldığı belirtilmiştir. Kortikosteroidlerin idame tedavisinde yerinin olmadığını belirtmek gerekir. İdame tedaviye rağmen yılda iki veya daha fazla atak geçiren hastalarda, uzun etkili immünomodülatör ilaçlardan birinin (azatioprin, 6-merkaptopürin) tedaviye eklenmesi düşünülmelidir (46).

CH'de tedavi hastalığın anatomik lokalizasyonu, klinik prezentasyonu ve şiddeti tedaviyi belirler. Klinik prezentasyon şekli, inflamatuvar, fistülizan ve fibrostenotik tip olmak üzere üç tiptir. Tedavi sırasıyla klinik remisyonun indüksiyonu ve sonrasında remisyonun sürdürülmesini hedeflemelidir. İnflamatuvar tip hastalıkta antiinflamatuvar ilaçlar ve antibiyotikler, tek başına veya kombine olarak kullanılabilirler. Antiinflamatuvar ilaçlardan oral 5-ASA preparatları kullanılmaktadır. Tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda kısa süreli kortikosteroidler de eklenebilir.

5-ASA ilaçların Crohn hastalığında etkinliği tartışmalıdır (47). Ancak genellikle hafif orta şiddette hastalıkta, özellikle kolon tutulumu mevcutsa oral 5-ASA ile tedaviye başlanması önerilebilir. Sonrasında alınan yanıtı göre antibiyotikler, glukokortikoidler ve immunsupresif ajanlar kullanılabilir. Glukokortikoidler başlangıç semptomları şiddetlenen veya önceki tedaviye yanıtız olan hafif orta şiddetteki hastalarda tedavinin temelini oluşturur (48). Prednizonun başlangıç dozu günlük 40-60 mg'dır. Hastaların %60-80'i bu doza 10-14 gün içinde yanıt verir. Sonrasında ise 5 mg'lık kademeli bir doz azaltımı ile prednizon kesilmesi hedeflenmelidir. Remisyonun sürdürülmesinde ise etkinliği yoktur (49).

İleit, kolit veya ileokolit durumu varlığında bu tedavilere rağmen hastalık remisyona girmezse anti-TNF ajan (influximab, adalimumab) tedavisi veya cerrahi tedavi düşünülmelidir (50). 6-merkaptopürin, azatioprin gibi immünomodülatörler ve anti-TNF ajanlar kullanılabilir. Steroidlerin fistülleri iyileştirmede faydası olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca idame tedavide immünomodülatör ilaçların kullanımının uzun dönemde fistülün iyileşmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir.

## 2.4 İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları ve Anemi

Anemi, kırmızı kan hücrelerin esas ölçümlerinde (hemoglobın konsantrasyonu, hematokrit, eritrosit sayısı) azalma olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütünün anemi tanımlaması en yaygın kabul gören tanımlamadır (Tablo 5). Anemi gelişebilmesi için eritroid seride üretim azlığı veya yıkım olması gerekmektedir.

**Tablo 5. Dünya Sağlık Örgütü Anemi Tanımlaması**

Yaşa veya cinsiyete göre	Hgb (g/dl) □	Hgb (mmol/l)
Çocuk (0,5–5,0 yaş)	11,0	6,8
Çocuk (5–12 yaş)	11,5	7,1
Genç (12–15 yaş)	12,0	7,4
Kadın (>15 yaş)	12,0	7,4
Gebe kadın	11,0	6,8
Erkek (>15yaş)	13,0	8,1

\*Hb; 1 g/dl = 0,6206 mmol/L

Anemi İBH tanılı hastalar için önemli bir problemdir; çünkü primer hastalığın prognozunu, tedaviye yanıtı, hastanın yaşam kalitesini önemli oranda etkiler (2-4). Anemi tablosu farklı şekillerde gelişebilir; kronik inflamasyon, akut veya kronik kan kaybı, malnutrisyon (alım ve/veya emilim bozukluğuna bağlı), hemoliz (ilaçlara bağlı), kemik iliği supresyonu (primer tedavide kullanılan ilaçlara bağlı) veya vitamin eksikliği sonucunda görülür (51-53).

İBH’da anemi sıklığı %7-94 arasında değişen bir oranda görülmektedir. Voegtlin ve ark’nın yaptığı 66 Crohn ve 59 ÜK hastasının değerlendirildiği bir çalışmada üniversite hastanelerindeki hastalarda anemi sıklığı diğer sağlık kurumlarına göre anlamlı olarak

yüksek bulunmuştur (5). İBH'da anemi akut veya kronik olabilir ve tip olarak da demir eksikliği anemisi (DEA) ve kronik hastalık anemisi (KHA) bunların başında gelir. Primer hastalığın tedavi başarısı kadar spesifik olarak da aneminin tanısı ve tedavisi önemlidir.

#### 2.4.1 İBH'da Anemi Nedenleri

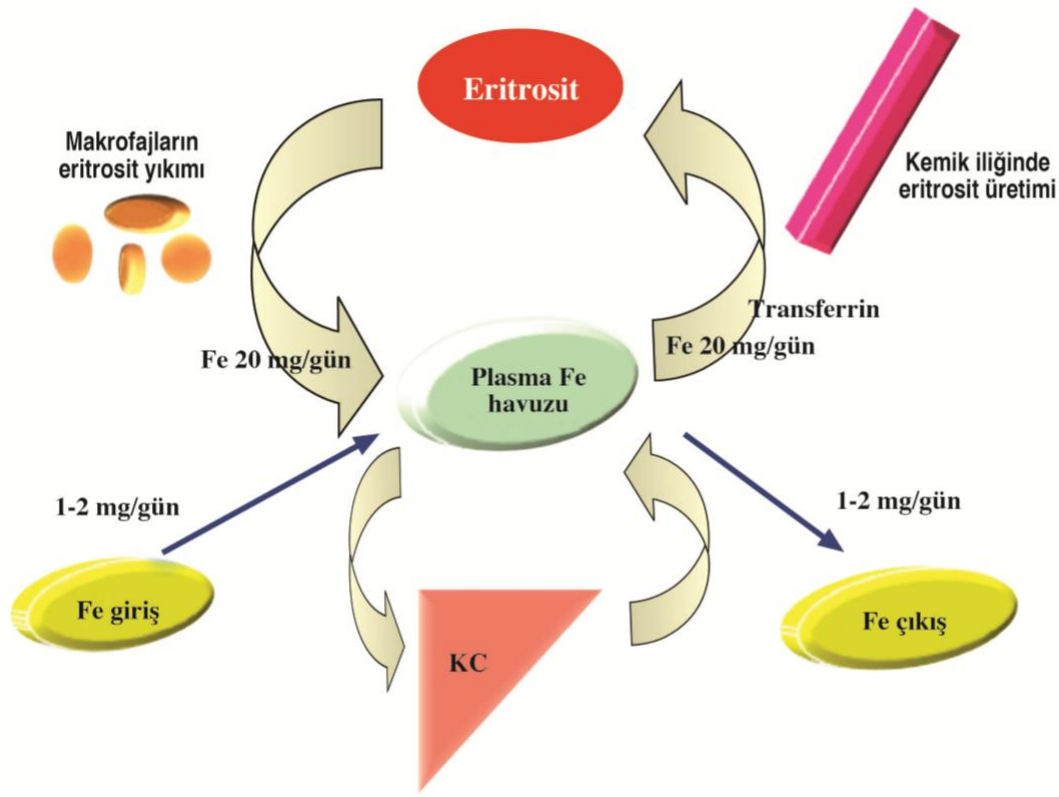
CH tüm gastrointestinal sistemi tutabilir. Duodenumdan demir, jejunumdan folik asid ve ileumdan B12 Emilimi gerçekleşmesi nedeni ile Crohn hastalığında aneminin malabsorbsiyon nedeni ile daha fazla olması beklenen bir durumdur. Özellikle ameliyat hikayesi olan hastalarda rezeksiyon yeri önemlidir. İleoçekal rezeksiyonda B12 eksikliği sıktır. İBH hastalarında en fazla demir eksikliği anemisi, daha sonra kronik hastalık anemisi, B12 eksikliği, tiopürinlere bağlı anemi ve diğer nadir nedenler görülmektedir (Tablo 6). Çocuklarda ve aktif hastalığı olanlarda anemi daha sık bulunmuştur (54).

**Tablo 6. İBH'da Anemi Nedenleri**

<b>Sık Nedenler</b>	Demir Eksikliği
	Kronik Hastalık Anemisi
<b>Nadir Nedenler</b>	B 12 eksikliği
	Folat Eksikliği
	İlaca Bağlı
<b>Çok Nadir Nedenler</b>	Hemoliz
	MDS
	Aplastik Anemi

## Demir Metabolizması

Demir her gün belli bir miktar alınması zorunlu bir mineraldir. Vücuttaki demirin %60'ı eritrositlerde bulunur. Eritrositlerin yaşam süresinin ortalama 120 gün olduğu düşünülürse sürekli eritropoez ile ilişkili olarak günde yaklaşık 30 mg demir gerekmektedir. Vücudun demir ihtiyacı duodenum ve üst jejunum enterositlerinin membranından emilerek ve yaşlı eritrositlerin parçalanmasıyla ortaya çıkan demirin tekrar kullanıma sunulması ile sağlanır (55). Vücutta demirin emilimi ve atılması bir denge halinde ilerler. Demirin vücuttan atılması için hücre kaybı ve hemoraji dışında başka bir mekanizma yoktur (Şekil 1).

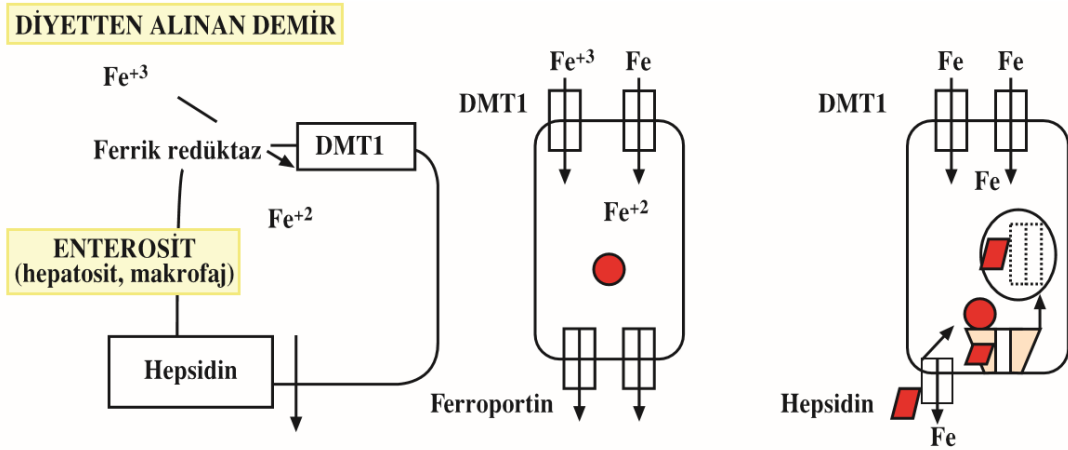


Şekil 1. Vücutta demir döngüsü

Normal bir diyetle günlük 12-15 mg demir bulunur ve bunun %5-10'u (0,6-1,5 mg) emilir. Diyetteki demir hem (myoglobin, kümes hayvanları ve balık) ve hem dışı (bitkiler) olmak üzere 2 formda bulunur. Hem dışı demirin emilimi mide asiti, askorbik asit ve inhibitör (fitik asit, polifenol) faktörlerin varlığından etkilenir. Hem demiri ise myoglobinin mekanik ve enzimatik sindirimi ile ortaya çıkar ve emilim sırasındaki faktörlerden az etkilenmesinden dolayı hem dışı demire göre daha iyi emilir (3).

Demir diyetten  $Fe^3$  veya hem olarak alınır. Trivalan demir, duodenal sitokrom B (ferrik redüktaz) aracılığı ile  $Fe^{2+}$ 'ye indirgenir. Divalan metal transporter (DMT1) ile hücre membranını geçer. Enterosit içine geçen demirin bir kısmı ferritin olarak depo edilmekte bir kısmı ise bazolateral bölgeden plazmaya aktarılmaktadır. Emilen demir plazmada transferrine bağlı olarak taşınır. Plazma demir deposu 3,5-5 gr arasındadır ve transferrin vücuttaki total demirin küçük bir kısmını yansıtır. Enterositten (hepatosit ve makrofajlardan da) demirin dışarı çıkması "hepsidin" diye adlandırılan bir peptid tarafından düzenlendiği son dönemde keşfedilmiştir. Hepsidin doğrudan ferroportine bağlanır. Böylece ferroportin içeri alınır ve yıkılır. Hücre membranından ferroportinin kaybı, demirin hücre dışına çıkmasına engel olur (Şekil 2).

Antimikrobiyal bir peptid olan hepsidin, demir emilimini ve salınımını düzenleyen demir hormonu gibi davranır. Anemide hepsidin düzeyleri düşer ve bu yüzden inhibitör etkisi azalır. Neticede, diyetten ve makrofaj ile hepatosit havuzundan daha çok demir kullanılabilmesi sağlanır. Hepsidin demir yükü ile de dengelenir; transfüzyon ve diyetteki fazla demir negatif etki ile hepsidin sentezini artırır.



Şekil 2. Demir ve hepsidin metabolizması

Demir depoları yeterli veya yüksekse, karaciğer hepsidin üretir ve enterosite gider. Ferroportini içeri alır ve yıkılır. Böylece enterositten demir plazmaya geçemez. Demirin hepsidin tarafından dışarı çıkmasının bloke edilmesi, hücre içi demiri artırır. DMT1 sentezi



azalır ve demir alımı da buna bağlı olarak azalır. Bu yönüyle hepsidin daha çok kronik hastalık anemisi gelişiminde kilit rol oynadığı düşünölmektedir.

Emilen demir plazmada transferrine bağlı olarak taşınır. Transferrin 2 adet demir bağlama bölgesi içerir. Fizyolojik koşullarda bu bağlanma bölgelerinden %30-40'ı doludur (transferrin saturasyonu). Transferrine bağlı demirin, eritroid öncül hücreler başta olmak üzere karaciğer ve immün hücrelere geçişi transferrin reseptörleri ile olur (2).

İntrasellöler demir eksikliği durumunda hücrenin demir ihtiyacının karşılanması için hücredeki transferrin reseptör ekspresyonu artırılır. Hücre içinde demir ferritin formunda saklanır. Ferritin proteinlerin sentezinde kullanılacak demir havuzunu sağlamaktadır. Dolaşımdaki ferritin düzeyleri, intrasellöler ferritin ve demir kaynaklarının miktarını yansıtır. İnflamasyon ve neoplazi varlığında serum ferritin konsantrasyonu artar. Ferritin inflamasyona cevap olarak akut faz proteini gibi davranır ve inflamasyon varlığında yanlış olarak yüksek düzeylerde ölçülebilir (56).

Demirin vücuttaki en önemli rolü hemoglobin sentezinde kullanımüdür. Eritroid prekürsör hücrelerdeki hemoglobin sentezi intrasellöler demir varlığına bağlıdır. Hemoglobin total vücut demirinin % 60'ını taşır. Demir metabolizması hemoglobinin, plazma demir, transferin saturasyonu ve ferritin konsantrasyonları ölçümü ile izlenir (2). Hemoglobinin yanı sıra demir bağışıklık hücrelerinin proliferasyonu ve fonksiyonu için de gereklidir. Nötrofil ve makrofaj aracılı sitotoksitede gerekli olan reaktif oksijen metabolit oluşumunda demir katalizör görevi görür. Demir eksikliği B ve Th 1 lenfositlerinin proliferasyonu ve diferansiyasyonunu etkiler.

### **Demir Eksikliği Anemisi (DEA)**

İBH'da DEA başlıca kronik intestinal kan kaybına bağlı olarak gelişir. Kronik intestinal kanamaya cevap olarak bağırsaktan demir absorpsiyonu arttırılsa da günlük kaybedilen demir miktarı emilen demir miktarından fazla olur ve negatif demir dengesi oluşur. Demir eksikliğinin sonucu olarak eritroblast gelişimi için gereken demir sağlanamaz, kırmızı hücre hemoglobinizasyonu bozulur. Kemik iliğinden mikrositik ve hipokromik kırmızı hücreler salınır. Hastalarda da bunun neticesi olarak baş dönmesi, baş ağrısı, solukluk, nefes darlığı ve çarpıntı gibi semptomlar ortaya çıkar.

Laboratuvar bulguları demir depoları tükendiğinde ve demir eksikliği hipokromi ve mikrositozla sonuçlandığı zaman gelişir. Ortalama eritrosit hacmi (MCV) azalır (<80 fl, mikrositoz), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) azalır (<28 pg, hipokromi). Serum ferritin düzeyinde azalma (<30 ng/ml) demir eksikliği açısından anlamlıdır. Serum demir düzeyi düşük (<30 µg/dl), total demir bağlama kapasitesi yüksektir (TDBK 350-500 µg/dl). Transferin saturasyonu (serum demiri/serum demir bağlama kapasitesi x100) azalmıştır (<%15).

### **Kronik Hastalık Anemisi (KHA)**

İBH'da anemi nedenlerinden ikinci sırada KHA yer alır. Kronik hastalık anemisinde asıl sorun demirin retiküloendotelial sistemde tutulması, biriktirilmesi ve eritrositlere ve öncül hücrelere sunulmamasıdır. Patogeneizde bunu başlatan ana neden inflamasyonun varlığıdır. Sonrasında ise inflamasyona bağlı olarak sitokinlerin etkisi, eritroid öncül hücrelerin farklılaşmasının bozulması, eritrosit ömrünün kısalması ve eritropoetine azalmış yanıtta söz edilebilir. Burda kilit rolü hepsidinin aldığı söylenebilir.

İnflamasyon ve infeksiyon hepsidin sentezini artırmaktadır. İBH'da olduğu gibi otoimmün dengenin bozulması T hücre aktivasyonu ve monosit aktivasyonuna neden olur. Bu hücrelerin uyarılması sitokin salınımına neden olur (TNF-alfa, IL-1, IL-6 ve IL-10). Özellikle IL-6 ve lipopolisakkarid sentezinin uyarılması akut faz proteini olan hepsidin sentezini artırır (yukarıda bahsedilen mekanizmalar ile demir emilimini azaltır). Aynı zamanda TNF-alfa ve interferon gamma böbrekten eritropoetin sentezini inhibe eder. Özet olarak, tüm bu mekanizmalar demir kullanımını bozar, dolaşımdaki demir havuzunu azaltır (57). Böylece KHA gelişir.

Kronik hastalıklarda anemi genellikle orta ya da hafif derecedir. Genellikle eritrosit morfolojisi normokrom normositiktir. İleri olmayan hipokromi ve mikrositoz da görülebilir. Serum demir düzeyi düşük, TDBK normal veya azalmıştır. Transferrin saturasyonu genelde azalmıştır ama demir eksikliği anemisi düzeyinde değildir. Serum ferritin düzeyi kronik inflamasyona bağlı artmıştır.

KHA'da ve DEA ayırımında biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi Tablo 6'da özetlenmiştir. Ancak, pratikte bu parametrelerin hepsini kullanmak mümkün değildir. Bu

nedene kabaca transferrin saturasyonu <%16 ise; ferritin düzeyi <30 ng/ml olanlarda demir eksikliği, >100 ng/ml olanlarda kronik hastalık anemisi, 30-100 ng/ml arasında olanlarda ise demir eksikliği ile birlikte kronik hastalık anemisi tanısı koymak daha pratik bir yaklaşımdır.

**Tablo 7. Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği ayırımında biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi**

	KHA	DEA	KHA+DEA
Demir	<b>Azalmış</b>	<b>Azalmış</b>	<b>Azalmış</b>
TDBK	<b>Azalmış</b>	<b>Artmış</b>	<b>Azalmış/Normal</b>
Transferrin saturasyonu	<b>Azalmış/Normal</b>	<b>Azalmış</b>	<b>Azalmış</b>
Ferritin	<b>Normal/Artmış</b>	<b>Azalmış</b>	<b>Normal/Azalmış</b>
Transferrin reseptörü	<b>Normal</b>	<b>Artmış</b>	<b>Normal/Artmış</b>
Sitokin düzeyleri	<b>Artmış</b>	<b>Normal</b>	<b>Artmış</b>

### **Vitamin B12 ve Folat Eksikliği**

Normal bir diyet yaklaşık 15 µg/gün vitamin B12 içerir. Günlük ihtiyaç 1-2 µg'dır. Besinlerle alınan kobalamin mideden salgılanan intrinsek faktör ile birleşerek terminal ileumdan emilir. Vitamin B12 (kobalamin) nükleoprotein sentezi için gerekli olan kofaktördür. Metilkobalamin homosisteinin metionine dönüşmesini sağlayan koenzimdir. Vit B12 eksikliğinde bu reaksiyon çalışmaz ve folat metabolizması da bozulur. Ve dolayısıyla nükleik asit sentezi bozulur. Eritrosit öncül hücrelerde DNA sentezi bozulur, nükleus olgunlaşamaz, sitoplazma olgunlaşması ise devam eder. Bu nükleostoplazmik dissosiyasyon morfolojik olarak megaloblastik terimi ile ifade edilir (58).

Normal günlük diyet 500-700 mcg folat içerir. Alınan folatın %50-60'ı duodenum ve jejunumdan emilir. Karaciğerde poliglutamit formunda depolanır. Total olarak 10-15 mg depo folat bulunur ve hiç alınmadığı zaman 1-2 ayda depolar tükenir. Folat da hücre metabolizmasında önemli rol oynar ve nükleoprotein sentezi için gereklidir. Eksikliğinde

nükleik asit sentezi bozulur. Eritrosit öncül hücrelerde DNA sentezi bozulur, nükleus olgunlaşması geri kalır (59).

İBH'da vitamin B12 ve folat eksikliği özellikle CH'da kronik ileal inflamasyon veya ileum rezeksiyonu nedeniyle olur (60). Ayrıca tedavide kullanılan sülfosalazin ve metotreksat da folat eksikliğine neden olur. Klinik belirtiler başlıca hematopoetik sistem, gastrointestinal sistem ve sinir sistemini etkiler. Anemi yavaş gelişir ve hasta belirtileri tolere edebilir. Glossit, hazımsızlık, diyare ve zayıflama gözlemlenebilir.

### **Hemolitik Anemi**

Hemolitik anemi periferik kandaki eritrositlerin yaşam sürelerinin kısalması sonucu oluşur. İBH'da otoimmün veya 5-ASA tedavisine bağlı hemolitik anemi gelişebilir.

Klinik belirtiler hemoglobinde hızlı azalma sonucu hastanın anemiyi tolere edememesine bağlıdır. Sarılık ve ciddi vakalarda ateş, karın ağrısı, sırt ağrısı veya siyah-kırmızı idrar görülür. Laboratuvar bulgularında retikülositoz, indirekt bilirubinde artış, laktat dehidrogenaz düzeyinde artma ve haptoglobulinde azalma görülür. Direkt Coombs testi pozitifdir. Periferik yaymada hemolize bağlı sferositler, polikromazi ve parçalanmış hücreler görülür.

### **Kemik İliği Depresyonu**

Yüksek doz 6-merkaptopürin, azathiopürin veya metotreksatın toksik kemik iliği depresyonu yaptığı gösterilmiştir.

### **Tedavi**

Primer hastalığın tedavisi ile birlikte eksiklerin tespiti ve tedavisi de önemlidir. Tedavide ana prensip eksik olanın yerine konmasıdır.

Demir eksikliği anemisinde replasman tedavisi planlanan hastaya oral ve parenteral demir tedavisi seçenekleri hastanın hemoglobin değerine ve hastalık aktivitesine göre belirlenmelidir.

Oral replasman için demir sülfat, demir fumarat, demir glukonat gibi demir preparatları kullanılabilir. Yetişkinlerde günlük doz genellikle 180 mg elementer demir olarak belirlenmiştir. Demir tedavisinde unutulmaması gereken bir durum demirin, ülser alanında, hidroksi radikallerinin oluşumuna neden olmasıdır. Hidroksil radikalleri organik moleküllerin yıkımına neden olarak mukozal hasarı artırır ve bu da hastalık aktivitesinin artmasıyla sonuçlanabilir. Bu nedenle aktif dönemde oral demir tedavisi tercih edilmez. Gastrointestinal sistem ile ilgili yan etkiler de sık görülebilir ve tedavinin efektif olmasını engeller.

Parenteral demir tedavisi özellikle hastanede yatan aktif dönemdeki hastalar için daha uygun olabilir. Yukarıda söz edilen mukozal hasarın oluşmaması için de alternatif olarak parenteral tedavi verilmesi uygun olan yaklaşım gibi kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra ek avantajı, tek seferde 500-2000 mg gibi yüksek doz verilebilme imkanı tanınmasıdır. En büyük dezavantajı ise infüzyon başlangıcından birkaç saniye içinde gelişen bazen ölümcül olabilen anafilaktik reaksiyondur.

Parenteral tedavide hastanın demir eksikliği basit bir formül ile hesaplanabilir [Toplam Fe dozu (mg)= ağırlık (kg) x (Normal Hb-hasta Hb farkı) x 2,4 + 500 ] ve buna göre replasman yapılır.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma kapsamında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne 2015 yılı içinde ayaktan başvuran ve yine aynı yıl içinde Gastroenteroloji Kliniği'ne yatırılan İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları tanılı veya yeni tanı almış toplam 102 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların 53'ü CH ve 49'u da ÜK tanısı almıştı. Hastaların değerlendirilmesi rutin poliklinik kontrol muayenesinde ve yatan hastaların da yatışlarındaki ilk vizitlerinde yapılmıştır. Araştırmada hastaların o gün için yapılan rutin laboratuvar değerlendirmeleri veri olarak alınmış olup bu anlamda kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Laboratuvar tetkikleri hastaların şikayetlerinden bağımsız olarak rutin kontrol tetkikleri olarak istendi. Her hasta için ayrı bir değerlendirme formu doldurulmuş olup hastaların fizik muayeneleri ile birlikte özgeçmişleri, soygeçmişleri, operasyon öyküleri ve ilaç kullanımları sorgulanmıştır.

Çalışmada sadece 18 yaş üstü hastalar değerlendirmeye alındı. Hastaların laboratuvar testlerinde hemogram, sedimentasyon, CRP, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, vitamin B12 ve folat değerleri istendi. Çıkan sonuçlarda ise erkekler için Hgb:13 g/dl 'nin altı ve gebe olmayan kadınlar için de Hgb:12 g/dl'nin altı anemi olarak kabul edildi. Hastalar DEA, KHA, DEA+KHA, ilaca bağlı anemi ve diğer anemiler açısından değerlendirildi. DEA için transferrin satürasyonu %16'nın altı ve/veya ferritin değeri de 30 ng/ml'nin altı olarak, KHA'da ise transferrin satürasyonu %16'nın üstü ve/veya ferritin 100 ng/ml'nin üstü olarak kabul edildi. KHA+DEA ise transferrin satürasyonu %16'nın altı ve ferritin değeri 30-100 ng/ml olan hastalar kabul edildi. Bunların dışında anemisi olmayan ama demir eksikliği olan hastaların varlığı da değerlendirildi ve transferin satürasyonu %15'in altında ve/veya ferritin değeri 30 ng/ml'nin altında olan ve anemik olmayan hastalar bu grupta değerlendirildi (61). İlaça bağlı anemi de ise tüm bu parametreler değerlendirilip dışlandıktan sonra tanı kondu.

#### 3.1 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler -yaş- ortalama +/- standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. persantil - 75.

persantil), kategorik değişkenler ise –cinsiyet, tanı- frekans (yüzdelikler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık 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 için Tukey ve Dunn testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Ki-kare analizi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Araştırma kapsamında değerlendirilen 102 hastanın 53'ü CH (%52), 49'u Ülseratif Kolit tanısı almıştı (%48). Hastaların 65'i erkek hastaydı (%63,7) (Tablo 8). Yaş ortalamaları  $41,24 \pm 14,86$  idi. CH ve ÜK kadın-erkek dağılımı açısından değerlendirildiğinde; 65 erkek hastanın 32'si CH (%49,2) ve 33'ü de ÜK (%50,8) tanılı ve 37 kadın hastanın 21'i CH (%56,8), diğer 16 hasta da ÜK (%43,2) tanılıydı (Tablo8).

**Tablo 8. Genel Bilgiler**

Grup		Hasta sayısı (n=102)	Sıklık (%)
CH	Kadın	21	20,5
	Erkek	32	31,4
ÜK	Kadın	16	15,7
	Erkek	33	32,4
Toplam		102	100

Tüm hastalar hemogram ve demir parametreleri açısından istatistiksel olarak değerlendirildi. Hastaların ortalama Hgb  $11,97 \text{ g/dl} \pm 2,33$ , MCV  $82,20 \text{ fL} \pm 9,79$ , MCH  $27,14 \text{ pg} \pm 4,14$ , RDW  $17,2 \pm 4,0$ , serum Fe  $50,29 \text{ mcg/dl} \pm 39,77$ , TDBK  $312,17 \text{ mcg/dl} \pm 80,68$ , transferin saturasyonu  $\% 15,96 \pm 10,91$ , ferritin  $66,43 \text{ ng/ml} \pm 135,76$ , folat  $8,04 \text{ ng/ml} \pm 4,97$  ve vitamin B12 ise  $394,05 \text{ pg/ml} \pm 233,75$  olarak saptandı. CH ve ÜK tanılı hastaların ortalama hgb değeri ve demir parametreleri aşağıda verilmiştir (Tablo 9).



**Tablo 9. CH ve ÜK Anemi Parametreleri**

Değer	Crohn (n=53)	Ü.Kolit (n=49)
Hgb (g/dl)	12,01±2,52	11,92±2,13
MCV(fL)	83,90(77,80-91,15)□	82,50(75,00-86,30)*
MCH (pg)	28,10(24,85-30,75)*	27,00(23,70-29,00)*
RDW	16,00(14,80-18,20)*	16,30(15,20-18,85)*
Demir (mcg/dl)	45,00(23,00-72,50)*	36,00(17,50-63,50)*
TDBK(mcg/dl)	302,38±74,15	322,55±86,63
Ferritin(ng/ml)	45,30(10,95-86,90)*	18,00(7,35-50,00)*
Trans. Sat (%)	15,70(8,40-24,28)*	11,90(5,75-19,65)*
Folat (ng/ml)	6,70(4,69-9,55)*	6,58(5,33-9,05)*
VitaminB12 (pg/ml)	310,00(220,00-426,00)*	374,00(272,50-513,50)*
CRP (mg/dl)	0,70(0,20-3,69)*	0,50(0,15-2,19)*

\*:25-75. persentil değerler ±: standart sapma

**Tablo 10. Tanı ve Cinsiyete Göre Anemi varlığı değerlendirilmesi**

Grup		Anemik	Non-anemik	Toplam	p değeri*
CH	Kadın	15(%71,4)	6(%28,6)	21(%100)	p=0,206
	Erkek	16(%50)	16(%50)	32(%100)	
Toplam		31(%58,5)	22(%41,5)	53(%100)	
ÜK	Kadın	13(%81,3)	3(%18,7)	16(%100)	p=0,091
	Erkek	17(%51,5)	16(%48,5)	33(%100)	
Toplam		61(%59,8)	41(%40,2)	102(%100)	

\*p<0,05 ise anlamlı

Hastalar tutulan bağırsak segmentleri açısından değerlendirildi. CH tanılı hastaların endoskopik olarak 46'sı değerlendirilmişti. Bunların 27'si (%58,7) ileal tutulumlu, 10'u (%21,7) kolonik, 7'si (%15,2) ileokolonik ve 2'si de (%4,3) üst gastrointestinal sistem tutulumluydu. ÜK tanılı hastaların 32'sinin endoskopisi mevcuttu. Bu hastaların ise 5'inde proktit (%15,6), 17 hastada sol tutulum-distal tip-(%53,1) ve 10 hastada pankolit (%31,3) şeklinde tutulum vardı. Endoskopik olarak aktivite durumu değerlendirilen hastaların 64'ü aktif (%82) olarak tespit edildi (Tablo 11).

**Tablo 11. CH ve ÜK tutulum oranları**

Tanı	Tutulum	Sayı (n)	Sıklık (%)
Crohn	üst gis	2	4,3
	ileal	27	58,7
	ileokolonik	7	15,2
	kolonik	10	21,7
Toplam		46	100
Ülseratif Kolit	proktit	5	15,6
	sol/distal	17	53,1
	yaygın/pankolit	10	31,3
Toplam		32	100

Anemi açısından değerlendirildiğinde 61 hasta anemikti (%59,8). Anemisi olan hastaların ise ortalama hgb'si 10,45 g/dl  $\pm$  1,56, MCV 78,53 fL  $\pm$  10,41, MCH 25,67 pg  $\pm$  4,47 olarak saptandı ve diğer parametrelerde ise median değer ve 25. ile 75. persentil değerleri de; RDW 17,30 (15,70-20,70), serum Fe 23,00 mcg/dl (15,00-42,00), TDBK 301,12 mcg/dl  $\pm$  94,75, Transferrin saturasyonu 8,25 (5,10-15,60), ferritin 17,30 ng/ml (6,00-78,30), folat 6,90 ng/ml (4,75-9,80), vitamin B12 390 pg/ml (243,50- 573,00) olarak saptandı.

Anemi ile diğer parametrelerin birbirleriyle olan ilişkisi incelendi. Anemi ve cinsiyete birlikte bakıldığında 65 erkek hastanın 33'ü (%50,8) anemikti. 37 kadın hastanın ise 28'i

anemikti (%75,7). Bu anlamda cinsiyet ve anemi arasında kadın cinsiyet açısından anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,024$  tablo 12). Bu ilişkiye ek olarak hastalar tanıları açısından da bakıldığında CH tanılı 53 hastanın cinsiyetten bağımsız olarak 31'inde (%58,5) anemi mevcuttu. Cinsiyet açısından ise; 32 erkek hastanın 16'sında anemi saptandı (%50). Yine CH tanılı 21 kadın hastanın 15'i anemikti (%71,4). ÜK tanılı 49 hastanın cinsiyetten bağımsız olarak 30'unda (%61,2) anemi mevcuttu cinsiyet olarak da 33 erkek hastanın 17'sinde anemi saptandı (%51,5). ÜK'li 16 kadın hastanın 13'ü anemikti (%81,3) (Tablo 10 ve Tablo 12).

Hastalık aktivitesi yönünden endoskopik olarak incelenen 78 hastadan remisyonda olarak değerlendirilen 14 hastanın 8'i (%57,1) anemikti. Endoskopik olarak hastalığı aktif olan 64 hastanın ise 41'inde anemi saptandı (%64,1). Bu anlamda değerlendirildiğinde aktivite ile anemi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.(Tablo 12). Endoskopik aktiviteye ek olarak tutulum yerlerine göre hastalıkların anemi ile ilişkileri değerlendirildiğinde ise anemi tipi ile hastalığın tutulum yeri arasında da anlamlı ilişki olmadığı görüldü (Tablo 12).

**Tablo 12. Grupların anemi varlığı açısından değerlendirilmesi**

	Anemi n (%)	Non anemi n (%)	P değeri*
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	28 (%75,7)	9 (%24,3)	<b><i>p=0,024</i></b>
Erkek	33 (%50,8)	32 (%49,2)	
Toplam	61	41	
<b>CH-tutulum</b>			
Üst gis	2 (%100)	0 (%0)	p=0,22
İleal	12 (%44,4)	15 (%55,6)	
İleokolonik	5 (%71,4)	2 (%28,6)	
Kolonik	7 (%70)	3 (%30)	
Toplam	26	20	
<b>ÜK-tutulum</b>			
Proktit	3 (%60)	2 (%40)	p=0,42
Sol/distal	11(%64,7)	6 (%35,3)	
Yaygın/pankolit	9 (%90)	1(%10)	
Toplam	23	9	
<b>Aktivite(endoskopi)</b>			
Aktif	41(%64,1)	23(%35,9)	p=1,0
Remisyon	10(%71,4)	4(%28,6)	
Toplam	51	27	

\*Anlamlı olan p değerleri koyu yazılmıştır (p<0,05 ise anlamlı)

Anemisi olan 61 hasta tanıdan bağımsız olarak kendi içinde DEA, KHA, KHA+DEA ve ilaca bağlı anemi olarak gruplandırıldı. 35 hastada DEA (%57,4), 12 hastada KHA

(%19,7), 10 hastada KHA+DEA (%16,4) ve 4 hastada azatiyopurine bağılı anemi (%6,5) olduğu görüldü. CH ve ÜK hastaları anemi tipi yönünden değerlendirildiklerinde sonuçlar şöyleydi: CH tanılı 31 anemik hastanın 14'ünde (%45,1) DEA, 8'inde (%25,8) KHA ve 5'inde de (%16,1) KHA+DEA ve 4 hastada (%12,9) azatiyopurine bağılı anemi saptandı. ÜK grubunda ise 30 hastada anemi mevcuttu. Bu grupta 21 hastada DEA (%70), 4 hastada KHA (%13,3) ve 5 hastada da KHA+DEA (%16,7) saptandı. Vitamin B12 ve folat eksikliğine bağılı anemi ise saptanmadı (gruplar arasında anemi tipi açısından anlamlı ilişki saptanmadı, Tablo 13).

**Tablo 13. Tanı ve Anemi Tipleri arasındaki ilişki**

Tanı	Cinsiyet	Anemi Tipi n (%)				p değeri*
		DEA	KHA	DEA+KHA	Diğer**	
Crohn	Kadın	5(%16,1)	3(%9,7)	4(%12,9)	3(%9,7)	p=0,22
	Erkek	9(%29)	5(%16,1)	1(%3,2)	1(%3,2)	
	Toplam	14(%45,1)	8(%25,8)	5(%16,1)	4(%12,9)	
Ü.Kolit	Kadın	10(%33,4)	0	3(%9,7)	0	p=0,16
	Erkek	11(%36,6)	4(%13,3)	2(%7,0)	0	
	Toplam	21(%70)	4(%13,3)	5(%16,7)	0	

\*p<0,05 ise anlamlı, \*\*:diğer: Azatiyopurin'e bağılı anemi

Anemi tiplerinin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan parametreler MCV, MCH ve RDW değerleri ile birlikte demir parametreleridir. Bu araştırmada anemi tiplerinin bu değerleri de karşılaştırıldı. Hgb, MCV, MCH ve RDW değerlerinden yalnızca RDW yüksekliği ile anemi tipleri arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 13). Demir parametreleri incelendiğinde ise anemi tiplerinin değerlendirilmesinde RDW ile beraber TDBK, ferritin ve transferin satürasyonu açısından farklılık vardı. Hgb değerleri açısından da değerlendirilen hastaların anemi tipleri yönünden Hgb değerlerinde anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Tablo 14).

**Tablo 14. Anemi Tiplerinin Anemi Parametreleri Yönünden Karşılaştırılması**

	Anemi Tipi			p değeri**
	DEA (n:35)	KHA (n:12)	KHA+DEA(n:10)	
Hgb (g/dl)	10,60±1,45	10,74±1,92	10,16±1,96	p=0,63
MCV(fL)	74,94±9,07	80,74±7,55	79,23±5,04	p=0,77
MCH(pg)	24,08±3,58	26,58±2,96	25,87±2,43	p=0,55
RDW	18,30 (16,10-21,40)*	15,80 (14,07-21,50)*	15,90 (14,00-17,55)*	<b>p=0,027</b>
Serum Fe(mcg/dl)	24,00 (15,00-42,00)*	19,50 (12,75-44,50)*	22,50 (7,25-26,75)*	p=0,43
TDBK(mcg/dl)	350,29±74,73	197,17±73,57	256,40±67,88	<b>p&lt;0,001</b>
Trans. Sat. %	6,60 (4,75-12,28)*	14,50 (7,68-24,50)*	7,75 (4,18-10,10)*	<b>p=0,026</b>
Ferritin (ng/ml)	6,70 (5,20-15,60)*	156,40 (101,48-331,73)*	60,40 (28,40-77,70)*	<b>p&lt;0,001</b>

±: standart sapma, \*:25.\*75.persentil, \*\*:p<0,05:anamlı

Hastalık aktivitesinin endoskopik olarak değerlendirmesi dışında hastalar CRP yüksekliği ile bunun anemi varlığı ve tipleriyle olan ilişkisi açısından değerlendirildi. Endoskopisi yapılmış hastalardan CRP değeri yüksek olan (CRP>0,5mg/dl) 44 hastanın 38'i (%86,4) endoskopik olarak aktif olduğu tespit edildi. CRP değeri normal olan 34 hastanın 26'sının (%76,5) endoskopik olarak aktif olduğu görüldü (bu yönüyle anlamlı ilişki saptanmadı).. CRP değeri normal olan 49 hastanın 29'unda (%59,2) anemi yoktu; CRP değeri yüksek olan 53 hastanın 41'inde anemi saptandı (%77,4) (p<0.001, Tablo 15). CRP değeri normal olup anemisi olan 17 hastanın 17'sinde de (%100) DEA mevcuttu ve KHA veya KHA+DEA görülmedi ve CRP değeri ile anemi varlığı ve tipi arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0.001, tablo 16).

**Tablo 15. CRP ve Anemi varlığının değerlendirilmesi**

		Anemi n:61	Non anemi n:41	p değeri*
CRP	Normal	20(%32,8)	29(%70,7)	<b>p&lt;0,001</b>
	Yüksek	41(%67,2)	12(%29,3)	
Toplam		61(%100)	41(%100)	

\*p<0,05 ise anlamlı

**Tablo16. Anemi tipleri ile CRP arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi**

		Anemi n:57			Toplam	p değeri*
		DEA n:35	KHA n:12	KHA+DEA n:10		
CRP	Normal	17(%100)	0	0	17(%100)	<b>p&lt;0,001</b>
	Yüksek	18(%45)	12(%30)	10(%25)	40(%100)	

\*p<0,05 ise anlamlı

Araştırmamızda anemik hastalarla beraber anemisi olmayanlardaki demir eksikliğini de değerlendirdik. Buna göre 102 hastanın 41'inde (%40,2) anemi yoktu. Bu non-anemik hastalar demir eksikliği yönünden değerlendirildiğinde 23'ünde (%56,1) demir eksikliği yoktu. Hastalar aynı zamanda tanıları açısından incelendiğinde non anemik 41 hastanın 22'si (%53,7) CH tanılı diğer 19 hasta (%46,3) ÜK tanılıydı. 22 non-anemik Crohn hastasının yalnızca 6'sında (%27,3) demir eksikliği mevcuttu ve 19 non-anemik ÜK hastasının ise 12'sinde (%63,2) demir eksikliği mevcuttu. Bu sonuçlar ile ÜK açısından demir eksikliği ile arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı (p=0,046, tablo 17).

Tanı grupları dışında hastalar cinsiyet, CRP ve endoskopik aktivite ile demir eksikliği açısından beraber değerlendirildi ve anlamlı ilişki olmadığı saptandı (Tablo 17).

**Tablo 17. Demir Eksikliği Olan Grupların Karşılaştırması**

	Demir Eksikliği n(%)	Normal n(%)	P değeri*
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	4(%44,4)	5(%55,6)	p=1,0
Erkek	14(%43,8)	18(%56,2)	
Toplam	18	23	
<b>Tanı</b>			
CH	6(%27,3)	16(%72,7)	<b>p=0,046</b>
ÜK	12(%63,2)	7(%36,8)	
Toplam	18	23	
<b>Aktivite(endoskopi)</b>			
Aktif	8(%34,8)	15(%65,2)	p=0,64
Remisyon	3(%50)	3(%50)	
Toplam	11	18	
<b>CRP</b>			
Normal	13(%44,8)	16(%55,2)	p=1,0
Yüksek	5(%41,7)	7(%58,3)	
Toplam	18	23	

\*Anlamlı olan p değerleri koyu yazılmıştır (p<0,05 ise anlamlı)



## 5. TARTIŞMA

Araştırmamız esas olarak İBH ve anemi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla kesitsel çalışma olarak planlandı.

Anemi İBH tanılı hastalar için önemli bir problem olup, primer hastalığın prognozunu, tedaviye yanıtını, hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler (2-4). Kronik inflamasyon, akut veya kronik kan kaybı, malnutrisyon (alım ve/veya emilim bozukluğuna bağlı), hemoliz (ilaçlara bağlı), kemik iliği supresyonu (primer tedavide kullanılan ilaçlara bağlı) veya vitamin eksikliği sonucunda anemi tablosu gelişebilir (51-53). İBH'da anemi sıklığı %7-94 arasında değişen bir oranda görülmektedir ve üniversite hastanelerindeki hastalarda anemi sıklığı diğer sağlık kurumlarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (5). Çalışmamızda anemi oranı %59,8 olarak bulundu. Kronik kan kaybına bağlı DEA, İBH'da en sık görülen anemi tipidir (%85-90). KHA ise % 5 -15 oranında görülmektedir (52,53). Kendi araştırmamızda ise DEA oranı %57,4 olarak tespit edildi.

Araştırmamızda İBH hastalarındaki anemi oranı %59,8 (61 hasta) olarak saptandı. Tanı açısından anemi oranlarını değerlendirdiğimizde tüm Crohn hastalarında bu oranın %58,5 ve ÜK'de ise %61,2 olduğu saptandı ve istatistiksel olarak iki grup arasında fark olmadığı görüldü ( $p=0,206$  ve  $p=0,091$ , Tablo 10). Cinsiyet açısından anemi varlığını değerlendirdiğimizde 37 kadın hastanın ise 28'inde anemi mevcuttu (%75,7) ve bu oranlara göre kadın cinsiyet ile anemi arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ( $p=0,024$ , Tablo 12). Brezilya merkezli yapılan 44 CH ve 55 ÜK hastasının değerlendirildiği kesitsel-gözlemsel bir çalışmada da CH'da anemi oranı %20,5 ve ÜK'de ise %23,6 olarak ve cinsiyet açısından bakıldığında bu araştırmada kadınlarda anemi oranı %77,3 olarak saptanmıştı (61). Yine Wilson ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ayaktan hastalarda anemi oranı CH için %10,2 ile %70,7 arasında ve ÜK'de ise %8,8 ile %66,6 arasında bulunmuştur (63). 8 farklı Avrupa ülkesinden 2192 İBH tanılı hastanın değerlendirildiği 2014 yılında yayınlanan bir meta-analizde ise cinsiyet ve anemi arasında anlamlı ilişki saptanmamış (64). Türkiye'den de Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi'nde Kalaycı ve ark.'nın yaptığı 2008 yılında yayınlanan 106 İBH tanılı hastanın değerlendirildiği bir araştırmada ÜK'de anemi oranı %60 ve CH'de ise %62 olarak bulunmuş (65). Çalışmamızdaki anemi oranları ilk bakışta yüksek olsa da literatürdeki anemi oranlarıyla uyumluydu. Kadınlarda aneminin daha fazla görülmesi genel

popülasyonda da kadınların anemiye olan yatkınlığı ile açıklanabilir. Bununla birlikte bu oranın yüksek olduğunu ifade etmek gerekir. Aneminin daha ayrıntılı değerlendirilmesinde ise 35 hastada DEA (%57,4), 12 hastada KHA (%19,7), 10 hastada KHA+DEA (%16,4) ve 4 hastada azatiyopurin'e bağlı anemi (%6,5) saptandı. CH tanılı anemik 31 hastanın 14'ünde (%45,1) DEA, 8'inde (%25,8) KHA, 5'inde (%16,1) KHA+DEA ve 4 hastada (%13) Azatiyopurin'e bağlı anemi mevcuttu. ÜK içinse; anemik 30 hastanın 21'inde (%70) DEA, 4'ünde (%13,3) KHA ve 5 hastada (%16,7) KHA+DEA mevcuttu. Kalaycı ve ark.'nın yaptığı çalışmada ÜK'de DEA %21,8 ve KHA %38,2, CH içinse DEA %27,4 ve KHA %35,3 oranında bulunmuş (65). Brezilya'daki çalışmada anemik CH tanılılarda DEA %88,8, DEA+KHA ise %11,2 ve ÜK tanılı anemiklerde DEA oranı %76,9 ve DEA+KHA oranı da %23,1 şeklindeydi (62). Blumenstein ve ark.'nın Almanya'da yaptığı çok merkezli, prospektif ve gözlemsel bir çalışmada 79 ÜK ve 115 CH tanılı anemik hastanın değerlendirmesinde de; ÜK'de DEA oranı %62,0, KHA %5,1, KHA+DEA %27,8 ve %5,1 de diğer anemiler; CH olan anemiklerde DEA %76,1, KHA %4,2 ve KHA+DEA ise %18,2 olarak bulunmuş (66). Yukarıda değindiğimiz 2014 yılında meta-analizde tüm İBH'lı hastalar içinde anemi oranı %24, tüm CH'lerde anemi oranı %27, tüm ÜK'lilerde ise %21 ve bu anemiler içinde DEA oranı %57 olarak bulunmuş. (64). Çalışmamızda tüm hastalardaki anemi oranı bu çalışmadakilere benzer orandaydı ve hastalarımız ayaktan hastalarla beraber yatan hastaları da içeriyordu. Yine söz ettiğimiz çalışmalarda hastalar çalışmamızdaki hastalara göre daha fazla oran da demir tedavisi almış olması da muhtemeldir. Çünkü hastaların anamnezinde dönem dönem kan transfüzyonu ve demir tedavisi alan hastalar olduğu gibi hiç almayanlar daha yoğunlukta idi.

Literatürde daha eski çalışmalarda İBH'da DEA'den sonra KHA ikinci sıklıkta görülen anemiyken yeni çalışmalarda KHA+DEA oranının da arttığı görülmektedir. KHA+DEA kavramı aslında ilk olarak romatoid artritli hastalarda tanımlanmış ve bu hastalıkta kullanılmıştır. Ahluwalia ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 70 yaş üstü kadınlarda KHA+DEA birlikteliğinin %64 olduğu gözlenmiştir (67). Bazı çalışmalarda bu anemi tipiyle ilgili olarak farklı oranlar mevcuttur. Bunun en önemli nedenlerinden biri laboratuvar olarak hastalar değerlendirildiğinde kriter olarak hangi değerlerin alınacağına net olmaması ve mevcut demir parametrelerinin ölçümünün KHA+DEA tanısını koymada yetersiz kalışı olarak kabul edilebilir. Çalışmamızdaki KHA+DEA oranı da literatürdeki

oranlara yakındı. Ama bu anemi tipi için daha ayrıntılı laboratuvar değerlendirilmesi yapıldığında oranların değişmesi muhtemeldir.

Anemi tiplerinin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan parametreler MCV, MCH ve RDW değerleri ile birlikte demir parametreleridir. Tablo 14’de bulduğumuz sonuçlara göre MCV, MCH ve RDW değerlerinden yalnızca RDW değeri; demir parametrelerinden de TDBK, ferritin ve transferrin saturasyonu açısından anlamlı farklılık vardı (Tablo 14).

İBH’lı hastalarda üzerinde durulan bir diğer konu da hastalık aktivitesi ve anemi ile olan ilişkidir. İBH’da ÜK ve CH’de farklı aktivite ölçüm yöntemleri kullanılmakla birlikte çalışmamızda endoskopik olarak aktif olan hastaları değerlendirmeye aldık. Ama 102 hastanın ancak 78’inin kolonoskopisi mevcuttu. Değerlendirdiğimiz bu 78 hastanın 64’ünün endoskopik olarak aktif olduğu saptandı (%82,1). Bu hastalar anemi varlığı ve tipi açısından değerlendirildiğinde anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 12). Brezilya’da Alves ve ark.’nın yaptığı çalışmada da İBH hastalarında hematolojik anormalliklerle bunların tipleri arasında yalnızca ÜK’de hastalık aktivitesi açısından anlamlı ilişki saptanmış ama tutulum yeri ile ilgili hem CH hem de ÜK’de anlamlı ilişki olmadığı görülmüş (61). Gasche ve ark.’nın da 49 CH olgusunda yaptıkları bir başka çalışmada hastalık aktivitesi ile anemi varlığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüş (68). Ama başka araştırmacılardan bunu tersine hastalık aktivitesiyle anlamlı ilişki saptayan çalışmalar da mevcuttur (69,70). Çalışmamızda mevcut sonuçları değerlendirdiğimizde hastalık aktivitesi ve tutulum yeri ile anemi arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmek için mevcut verilerin yetersiz olabileceği düşünüldü.

İBH’lı hastaların laboratuvar değerlendirilmesinde sık olarak kullanılan parametrelerin ilk sıralarında C reaktif protein (CRP) gelmektedir. Çalışmamızda CRP yüksekliği ile anemi varlığı ve tipi arasında anlamlı ilişki saptandı. CRP değeri yüksek olan hastaların %77,4’ünde anemi mevcuttu ( $p<0,001$ , Tablo 15) ve CRP değeri normal olan 17 hastanın hepsinde (%100) DEA saptandı ( $p<0,001$ , Tablo 16). Buna ek olarak CRP ile anemi varlığı ve endoskopik aktivite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; endoskopik aktivite ve demir eksikliği ile CRP arasında anlamlı ilişki olmadığı saptandı (Tablo 17). Blumenstein ve ark.’nın yaptığı çalışmada da CRP ile hastalık aktivitesinin korele olmadığı ve anemi tiplerinden de KHA olanlarda CRP düzeyinin daha yüksek olduğu belirtilmiş (65). Çalışmamızla bu veriler uyumluydu ve bu da daha önce yapılan çalışmalarda KHA

tanısında inflamasyon belirteci olan CRP yüksekliğinin bu tanıyı desteklediği şeklinde yorumlandı.

Oranlarını verdiğimiz hematolojik anormalliklere ek olarak hastalardan anemik olmayanlarda demir eksikliği varlığını da inceledik. Anemisi 41 hasta mevcuttu ve bunların 18'inde (%43,9) demir eksikliği olduğu görüldü. CH olan non anemiklerde bu oran %27,3 ve ÜK'de ise %63,2 idi ve ÜK açısından anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $p=0,046$ , Tablo 17). Breazilya'daki çalışmada tüm İBH'lılarda demir eksikliği oranı %50, CH'de anemisiz demir eksikliği oranı %45,4, ÜK'de %53,5 olarak bulunmuş. Kulnigg ve Gasche'nin yaptığı bir araştırmada CH'de demir eksikliği oranı %36 ile %90 arasında değiştiği görülmüş (71). Çalışmamızdaki genel demir eksikliği oranı ve özelde ÜK'deki oran bu bulgularla uyumluydu. Bu oranlara çalışmamızdaki DEA ve KHA+DEA olan hastaları da dahil ettiğimizde toplam hastaların %50'sinden fazlasında demir eksikliği - anemi varlığından bağımsız olarak- saptandı. Yani her iki hastadan birinde tanıdan, cinsiyetten ve anemi varlığından bağımsız olarak demir eksikliği varlığından söz edilebilir.

Çalışma sonucunda elde ettiğimiz verileri bir bütün olarak değerlendirdiğimizde, İBH ve anemi birlikteliğinin çok yüksek oranlarda olduğu saptandı(%59,8). Elde ettiğimiz sonuçlar genel literatür verileri ile bir çok noktada uyumluydu. Çalışmamızın kesitsel olarak planlanması beraberinde birçok eksikliği de barındırmaktaydı. Hastaların birçok yönden bütüncül değerlendirilmesi ve geçmişe yönelik bir perspektifin yakalanması bu şekilde çalışma yapıldığında yetersiz kalmaktadır. Kesitsel olarak hazırlanan bu çalışmamızda İBH ve anemi arasındaki ilişkininin yalnızca bir boyutunu değerlendirmek mümkün olmaktadır. Bu ilişkinin bu kadar yoğun olmasına rağmen hastalar primer hastalıklarının tedavisine ek olarak anemi açısından yeterince değerlendirilmedikleri ve bu nedenle de yetersiz tedavi aldıklarını söylemek mümkün. Voegtlin ve ark.'nın yaptığı çalışmada bu hastaların yaklaşık %40-45'i anemi için demir tedavisi görüyor (5). Yine Almanya'da yapılan bir çalışmada bu oran %34 olarak verilmiş (72). Dolayısıyla İBH tedavisini primer tedaviye ek olarak anemi tedavisiyle bir bütün olarak değerlendirmek ve hastaların belli dönemlerde anemi veya demir eksikliği yönünden değerlendirilmesinin önemini bir kez daha vurgulamak yerinde olur.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız bu kesitsel gözlemsel çalışmada 102 İBH hastasını anemi ve anemi parametreleri açısından değerlendirdik. 53 hasta CH ve 49 hasta da ÜK tanılıydı. Toplamda anemik hasta sayısı 61'di (%59,8). Kadın cinsiyette anemi erkeklere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazlaydı (%75,7). Anemi tiplerinden en fazla görülen DEA'ydı (%57,4) ve ÜK'li hastalarda anlamlı olarak DEA daha çok saptandı.

Hastalık aktivitesi ve anemi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. CRP değerleri ile anemi arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. Aynı şekilde anemi tiplerinden KHA ile CRP yüksekliğinin korele olduğu saptandı.

Anemi tiplerinin ayrımında ise mevcut demir parametrelerinin inflamatuvar durumlarda yetersiz olduğu görüldü. Çalışmamızda ise anemi tiplerinin RDW, TDBK, ferritin ve transferin saturasyonu açısından farklılık arzettiği dolayısıyla ayırım yapılırken bu testlere başvurulması gerektiği tespit edildi.

Anemik hastalara ek olarak olmayanlarda da demir eksikliğinin var olduğu ve bunların ÜK tanılı hastalarda muhtemelen kanamaya bağlı olarak daha fazla olduğu saptandı. Anemik hastalarla beraber düşünüldüğünde hastalarda demir eksikliğinin sanılandan fazla olduğu varsayılabilir. Bu açıdan da hastaların değerlendirilmesi önerilebilir.

Son olarak; ülkemizde ve bölgemizde İBH ve anemi ilişkisi ile ilgili yeterli çalışma olmadığı ve daha kapsamlı, daha disiplinli ve daha fazla hastanın dahil edildiği yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

## 7. ÖZET

**Giriş ve Amaç:** İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları etyolojisi tam olarak aydınlatılmayan, primer olarak gastrointestinal sistemi tutan kronik seyirli hastalıklardır. Anemi de İBH için önemli bir problem teşkil etmektedir çünkü primer hastalığın prognozunu, tedaviye yanıtını ve hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler. Araştırmamızda amacımız İBH ve anemi arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma kapsamında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği' ne 2015 yılı içinde ayaktan başvuran ve yine aynı yıl içinde Gastroenteroloji Kliniği'ne yatırılan İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları tanılı ve/veya yeni tanı almış hastalar tek seferde anemi parametreleri ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Araştırma kapsamında değerlendirilen 102 hastanın 53'ü CH (%52), 49'u ÜK tanısı almıştı (%48). Hastaların 65' i erkek (%63,7) olup tüm hastaların yaş ortalamaları  $41,24 \pm 14,86$  idi. CH ve ÜK cinsiyet açısından değerlendirildiğinde; 65 erkek hastanın 32'si CH (%49,2) ve 33'ü de ÜK (%50,8) tanılı ve 37 kadın hastanın 21'i CH (%56,8), diğer 16 hasta da ÜK (%43,2) tanılıydı. Bu 65 erkek hastanın 33'ünde (%50,8) anemi mevcuttu ve 37 kadın hastanın ise 28'inde anemi saptandı (%75,7). 35 hastada DEA (%57,4), 12 hastada KHA (%19,7), 10 hastada KHA+DEA (%16,4) ve 4 hastada azatiyopurin'e bağlı anemi (%6,5) olduğu görüldü. CH ve ÜK hastaları anemi tipi yönünden değerlendirildiklerinde ise: CH tanılı 31 anemik hastanın 14'ünde (%45,1) DEA, 8'inde (%25,8) KHA ve 5'inde de (%16,1) KHA+DEA ve 4 hastada (%12,9) azatiyopurin'e bağlı anemi saptandı. ÜK grubunda ise 30 hastada anemi tespit edildi. Bu grupta 21 hastada DEA (%70), 4 hastada KHA (%13,3) ve 5 hastada da KHA+DEA (%16,7) saptandı.

**Sonuç:** Toplamda 61 hastada anemi saptandı (%59,8). Kadın cinsiyette aneminin erkeklere göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu görüldü (%75,7). Anemi tiplerinden en fazla DEA (%57,4) saptandı ve ÜK'li hastalarda anlamlı olarak DEA'nın daha sık olduğu görüldü. Kesitsel çalışmanın bu ilişkiyi saptamada yeterli olmayabileceği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Crohn, ülseratif kolit, anemi, demir parametreleri

## 8. ABSTRACT

**Introduction:** : Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic disease of gastrointestinal system, and etiology of IBD is not clear. Anemia is important problem and affect the prognosis of disease, response of therapy, life quality. The aim of this study is to evaluate the relationship between anemia and IBD, furthermore contribute to literature with this relationship

**Materials and Methods:** We evaluated the patients with a diagnosis of IBD, admitted to outpatient and inpatient clinic of Gastroenterology department of Kocaeli University followed in 2015. Anemia parameters were examined in the patients oncelly.

**Results:** 53 of 102 patients were diagnosed with chrohn and the other 49 patients were ulcerative colitis(%52, %48 respectively).65 of 102 patients were male and the other 37 patients were female(%63.7, %36.3 respevtively) and mean age was  $41,24 \pm 14,86$ . 32 of 65 male patients were with chrohn and 33 of the other male patients were ulserative colitis(%49,2 , %50,8 respectively); on the other hand 21 of 37 female patients were with chrohn , the other 16 female patients were with ulserative colitis(%56.8, %43,2 respectively).33 of 65 male patients were diagnosed with anemia however 28 of 37 female patients were diagnosed with anemia(%50,8, %75,7 respectively). Iron deficiency anemia (IDA), chronic disease anemia (CDA), chronic disease anemia plus iron deficiency anemia and azathiopurine related anemia( ARA) diagnosis were obtained in anemic patients, %57.4, %19.7, %16.4, %6.5 repectively. Of the patients with Chrohn Disease 45,1 % ( n=14) has IDA, 25.8% (n=8) has CDA%16,1 (n=5) has IDA+CDA and %12.9 has ARA. Of the patients with ulcerative colitis %70 ( n=21) has IDA, 13.3% (n=4) has CDA%13.3 (n=4) and %16.7 (n=5) has IDA+CDA.

**Conclusions:** The result of this study indicate that 61 of 102 patients have anemia and female gender is statistically higher than men; %75, %25 respevtively. Iron deficiency is the most common type of anemia in patients with IBD in the study.

**Key Words:** Crohn Disease, ulcerative colitis, anemia, iron parameters

## 10. KAYNAKÇA

1. Kornbluth A, Sachar DB, Salomon P. Crohn's disease. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. *Gastrointestinal and liver disease*, 6th ed. Philadelphia: Saunders; 1998. p. 1708-34.
2. Gasche C Anemia in IBD : the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis* 2000 May;6:142-50.
3. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, et al. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004;53:1190-7.
- 4 . Koutroubakis I E, Karmiris K, Makreas S, et al. Effectiveness of darbepoetin-alfa in combination with intravenous iron sucrose in patients with inflammatory bowel disease and refractory anaemia: a pilot study *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:421-5.
5. Voegtlin M, Vavricka SR, Schoepfer AM, et al. Prevalence of anaemia in inflammatory bowel disease in Switzerland: A cross-sectional study in patients from private practices and university hospitals. *J Crohns Colitis* 2010;4:642-8.
6. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; 62: 630-49.
7. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504.
8. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46.
9. Linares de la Cal JA, Canton C, Hermida C. Estimated incidence of inflammatory bowel disease in Argentina and Panama (1987-1993). *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 277-86.
10. Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31(1): 1-20.
11. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:51-7.
12. Sands BE. Crohn's disease. In: Feldman M (ed). *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 8th edition. Boston: Saunders; 2006. 2459-98.
13. Su C, Lichtenstein GR. Ulcerative colitis. In: Feldman M (ed). *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 8th edition. Changchun: Saunders; 2006. 2499-2548.



14. Kirsner JB, Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, Overview of etiology, pathogenesis and epidemiology of inflammatory bowel disease *Bockus Gastroenterology* 1995: 1293-317.
- 15) Wakefield AJ, Sawyer AM, Hudson M. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1147-50.
- 16) Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F. Smoking cessation and the course of Crohn's disease; an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120: 1093-9.
17. Odes HS, Fich A, Reif S. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1717-21.
18. Yang H, Shohat T, Rotter JI. The genetics of inflammatory bowel disease. In: Mac Dermott RP, Stenson WF (eds). *Inflammatory bowel disease*. New York: Elsevier; 1992.17.
19. Jean-Pierre Hugot, Judy H Cho: Update on genetics of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2002; 18: 410-5.
- 20) Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 867-74.
- 21) Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C. Mapping of susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996; 379: 821-3.
- 22) Ogura Y, Bonen DK, Inohara N. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-6.
- 23) Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJ, Mascheretti S, Jahnsen J, Moum B, Klump B, Krawczak M, Mirza MM, Foelsch UR, Vatn M, Schreiber S. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1661-5.
- 24) Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD. A genome-wide association study identifies I23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 441: 231-4.
- 25) Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, Hatton RD, Wahl SM, Schoeb TR, Weaver CT. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature* 2006 11; 441: 231-4.
- 26) Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52: 65-70.
- 27) Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, Kleinschek MA, Owyang A, Mattson J, Blumenschein W, Murphy E, Sathe M, Cua DJ, Kastelein RA, Rennick D. IL-23 is essential for T

- cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clinical Investigation* 2006; 116: 1310-6.
28. Scaldaferri F, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis* 2007; 8: 171-8.
29. Lashner B. Inflammatory bowel disease. In: Carey WD, ed. *Cleveland Clinic: Current Clinical Medicine* 2009 Philadelphia, Pa: Saunders; 2009.
- 30) Mullin GE, Lazenby A.J. Increased Interleukin-2 mRNA is in the itestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not of UC. *Gastroenterology* 1992; 102: 1620.
31. Tözün N, Atuğ Ö. İltihabi Barsak Hastalıkları. In: Memik F, Ed. *Klinik Gastroenteroloji*. Bursa: Nobel & Güneş Kitabevi, 2004:448-461.
32. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S et al. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:987-91.
33. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19 (Supl A): 5-36.
34. Kaymakoğlu S. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. Ökten A (editör). *Gastroenterohepatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. 189-211.
35. Pimentel M, Chang M, Chow EJ. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3458.
36. Gary R. Lichtenstein, Stephen B. Hanauer, William J. Sandborn. *Management of Crohn's Disease in Adults*. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 465-83.
- 37) Nugent FW, Roy MA. Duodenal Crohn's disease: an analysis of 89 cases. *Am J Gastroenterology* 1989; 84: 249-54.
38. Buchmann P, Alexander-Williams J: Classification of perianal Crohn's disease. *Clin Gastroenterol* 1980; 9:323.
39. Shannahan F. Crohn's disease. *Lancet* 2002; 359: 62-9.
40. Çavuşoğlu H. İnflamatuvar Barsak Hastalığı. In: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S, Eds. *Temel İç Hastalıkları*. 2. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 1577-91.
41. Jewel DP. Ulcerative Colitis. In: Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger MH, Eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. Vol:2 6th Ed. Philedelphia: WB Saunders Company, 1998:1735-61.
42. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 967-95.
43. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Disease* 2010; 16: 112-24.
44. Pascal Juillerat, Christian Mottet, Florian Froehlich, et al. Extraintestinal Manifestations of Crohn's Disease. *Digestion* 2005;71:31-36.

- 45) Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 540-9.
46. Gross V, Andus T, Fischbach W. Comparison between high dose 5-aminosalicylic acid and 6-methylprednisolone in active Crohn's ileocolitis. A multicenter randomized doubleblind study. German 5-ASA Study Group. *Z Gastroenterology* 1995; 33: 581-4.
47. Ford AC, Kane SV, Khan KJ. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 617.
48. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006792
49. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD000301
50. Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S. Budesonide CIR United States Study Group. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided doses) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *Am J Gastroenterology* 2002; 97: 1748-54.
- 51 . Oldenburg B, Koningsberger J C, Van Berge Henegouwen G P, et al . Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:429-38.
- 52 . Gasche C, Dejaco C, Reinisch W , et al . Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin. *Digestion* 1999;60:262-7.
- 53 . Horina J H , Petritsch W , Christine R , et al . Treatment of anemia in inflammatory bowel disease with recombinant human erythropoietin: Results in three patients. *Gastroenterology* 1993;104:1828-31.
54. Goodhand JR, Kamperidis N, Rao A, et al. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:513-9.
55. Beşışık S, Demir eksikliği anemisi, ed. Büyüköztürk K, İç Hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2007, Cilt 1, 603-608
56. Thomson AB, Brust R, Ali MA, Mant MJ, Valberg LS. Iron deficiency in inflammatory bowel disease. Diagnostic efficacy of serum ferritin. *Am J Dig Dis* 1978;23:705-9.
57. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23
58. Weatherall DJ. Diseases of the blood. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, eds. *Oxford textbook of medicine*. Oxford:Oxford University Press, 1984:19.100-19.203
59. Conner NTJ, Hoffbrand AV. Anemia in systemic disease. In: Delamore IW, Lui Yin JA, eds. *Haematological aspects of systemic disease*. London: Bailliere Tindall, 1994:33-65.
60. Schreiber S, Wedel S. Diagnosis and Treatment of Anemia in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 1997;3(3):204-216.
61. Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(12):1545-53.
62. Alves RA, Miszputen SJ, Figueiredo MS. Anemia in inflammatory bowel disease: prevalence, differential diagnosis and association with clinical and laboratory variables. *Sao Paulo Med J*. 2014; 132(3):140-6.
63. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116 Suppl 7A:44S-49S.

64. Prevalence of Anemia in Inflammatory Bowel Diseases in European Countries: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:936–94.
65. Kalaycı ve ark. İnflamatuvar barsak hastalıklarında anemi ve serum eritropoetin düzeyleri. *Akademik Gastroeneteroloji Dergisi*, 2008; 7 (2):77-82.
66. Blumenstein I, et al, Current practice in the diagnosis and management of IBD-associated anaemia and iron deficiency in Germany: The German AnaemIBD Stu..., *J Crohns Colitis*(2014).
67. Ahluwalia N, Lammi-Keefe CJ, Bendel RB, et al. Iron deficiency and anemia of chronic disease in elderly women: a discriminant-analysis for differentiation. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(3):590-6.
68. Gasché C, Reinisch W, Lochs H, et al. Anemia in Crohn's disease. Importance of inadequate erythropoietin production and iron deficiency. *Dig Dis Sci.* 1994;39(9):1930-4.
69. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, et al. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 1996;334(10):619-23.
70. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *Haematologica.* 2010;95(2):199-205.
71. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(11-12):1507-23.
72. Ott C, Liebold A, Taksas A, Strauch UG, Obermeier F. High prevalence but insufficient treatment of iron-deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results of a population-based cohort. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:595970.

