

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK
HASTALIKLARINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI
PREVALANSI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MUSA CİVAK**

İZMİR- 2017

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK
HASTALIKLARINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI
PREVALANSI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MUSA CİVAK**

**TEZ DANIŞMANI:
YARD. DOÇ. DR. GÖKSEL BENGİ**

İZMİR- 2017

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|----|
| TABLolar | I |
| KISALTMALAR DİZİNİ | II |
| TEŞEKKÜR | IV |
| ÖZET | V |
| ABSTRACT | VI |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 4 |
| 1.1 Çölyak hastalığı | 4 |
| 1.1.1 Tanım ve Sıklık | 4 |
| 1.1.2 Etyoloji ve Patofizyoloji | 5 |
| 1.1.3 Klinik | 11 |
| 1.1.4 Tanı | 13 |
| 1.1.5 Tedavi | 16 |
| 1.2 İnflamatuvar bağırsak hastalıkları | 18 |
| 1.2.1 Epidemiyoloji | 19 |
| 1.2.2 Etiyoloji ve Patogenez | 19 |
| 1.2.3 Klinik | 26 |
| 1.2.4 Tanı | 30 |
| 1.2.5 Ayırıcı tanı | 30 |

| | | |
|-------|--|----|
| 1.2.6 | Tanı Yöntemleri | 32 |
| 1.2.7 | Tedavi..... | 37 |
| 1.3 | Çölyak hastalığı ve ilişkili otoimmün hastalıklar | 39 |
| 1.3.1 | Çölyak Hastalığı İlişkili Karaciğer Patolojileri | 39 |
| 1.3.2 | Çölyak İlişkili Otoimmün Endokrin Patolojiler | 40 |
| 1.3.3 | Çölyak İlişkili Otoimmün Dermatolojik Patolojiler..... | 41 |
| 1.3.4 | Çölyak Hastalığı ilişkili Nörolojik Patolojiler | 41 |
| 1.3.5 | Çölyak Hastalığı İlişkili Romatolojik hastalıklar ve Bağ Dokusu Hastalıkları | 42 |
| 1.3.6 | Çölyak hastalığı ve İBH birlikteliği | 42 |
| 3. | GEREÇ VE YÖNTEM | 44 |
| 4. | BULGULAR | 46 |
| 5. | TARTIŞMA | 50 |
| 6. | SONUÇLAR | 54 |
| 7. | KAYNAKLAR..... | 55 |

TABLolar

Tablo-1: Çölyak hastalığı ve İBH ile ilişkili ana klinik özellikler

Tablo 2. Çölyak hastalığında ekstraintestinal bulgular

Tablo 3. Çölyak tanısında kullanılan antikorlar

Tablo 4.Villus atrofi yapı hastalıklar

Tablo 5.Biyolojik Belirteçlerin Duyarlılık ve Özgüllükleri

Tablo-6: Çalışmadaki hastaların demografik verileri, İBH tedavisi ve anemi profili

Tablo 7. İBH ve H birlikteliğı olan hastaların klinik özellikleri

KISALTMALAR DİZİNİ

| KISALTMA | AÇIKLAMA |
|----------|-------------------------------------|
| İBH | İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları |
| ÇH | Çölyak Hastalığı |
| CH | Crohn Hastalığı |
| ÜK | Ülseratif Kolit |
| DEA | Demir Eksikliği Anemisi |
| GİS | Gastrointestinal Sistem |
| İBS | İrritabl Bağırsak Sendromu |
| Th | T helper |
| EMA | Anti Endomisyum Antikor |
| Anti dTG | Anti doku Transglutaminaz Antikoru |
| Ig | İmmünglobulin |
| HLA | Human Leukocyte Antigen |
| MHC | Major Histocompatibility Complex |
| İEL | İntraepitalyal Lenfosit |
| TGF | Transforming GrowthFactor |
| IFN | İnterferon |
| IL | İnterlökin |
| TNF | Tümör Nekrozis Faktör |
| Vit | Vitamin |
| ELISA | Enzyme linked Immuno Sorbent Assay |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus |
| AIDS | Acquired Immune Deficiency Syndrome |
| CVID | CommonVariable Immun Deficiency |
| SNP | Single Nucleotide Polymorphism |
| GWAS | Genome Wide Association Study |

| | |
|------------|--|
| NOD | Nucleotide Binding Oligomerization Domain |
| TLR | Toll Like Receptor |
| MDP | Muramil Dipeptid |
| CARD | Caspase Recruitment Domain |
| PRDM | PR Domain Zinc Finger Protein |
| AIEC | Adherent-Invasive Escherichia <i>Coli</i> |
| CRP | C Reactive Protein |
| ANA | Anti Nuclear Antibody |
| ANCA | Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibody |
| ASCA | Anti Saccharomyces Cerevisiae Antibody |
| ACCA | Anti Chitobioside Carbohydrate Antibody |
| ALCA | Anti Laminaribioside Carbohydrate Antibody |
| AMCA | Anti Manobioside Antibody |
| Anti-OmpCs | Anti Outer Membrane Porin C |
| USG | Ultrasonografi |
| BT | Bilgisayarlı Tomografi |
| MRG | Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| PET | Pozitron Emisyon Tomografi |
| ASA | Asetil Salisilik Asit |
| PSK | Primer Sklerozan Kolanjit |
| OİH | Otoimmün Hepatit |
| NSAİİ | Nonsteroid Anti İnflamatuvar İlaç |
| SS | Standart Sapma |

TEŞEKKÜR

Tez sürecinde göstermiş olduğu ilgi, vermiş olduğu bilgiler ve yol göstericiliği için saygı değer hocam Dr. Göksel Bengi' ye Őükranlarımı sunarım

Klinik çalışmalarında vermiş olduğu destek için Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Dr. Hale Akpınar' a

Öđrenme ve öğretme konusundaki heyecanları, sabırları ve gayretleri için, eğitim ve öğretim sürecimde emeği geçen tüm hocalarıma,

Her koşulda ilgisini, sevgisini ve desteđini sunan annem, babam, ablam ve abime,

Hayatıma iyilik ve güzellikle dokunan tüm insanlara teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Musa CİVAK

Ađustos 2017

ÖZET

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA ÇÖLYAK HASTALIĞI PREVALANSI

Dr. Musa Civak

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İnciraltı/İZMİR 35340

drhgk@hotmail.com

Çölyak hastalığı (ÇH) ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH); patogenezinde çevresel, genetik ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı gastrointestinal lümenin inflamasyonu ile seyreden hastalıklardır.

Genel toplumda ÇH prevalansı %1' dir. Literatürde İBH' da ÇH prevalansı%0-14 aralığında değişmektedir. Bu çalışmada Türk toplumundaki geniş bir hasta grubunu yansıtan takibimizdeki İBH hastalarındaki ÇH prevalansını belirlemeyi amaçladık.

Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde Ocak 2009- Temmuz 2016 tarihleri arasında İBH tanısıyla takip edilen 759 hasta değerlendirildi. Hastaların klinik, demografik, laboratuvar ve endoskopik değerleri retrospektif olarak tarandı. 759 İBH' lı hastanın 79' unun ÇH açısından tetkik edildiği saptandı. Hastalarda ÇH araştırılmasının en önemli sebebi replasman yapılmasına rağmen tekrarlayan demir eksikliği anemisi idi. Takipteki tüm İBH hastalarının %0.52'sinde, ÇH araştırılan 79 inflamatuvar bağırsak hastasının ise %5.06'sında (n=4) ÇH saptanmıştır.

Sonuç olarak İBH tanılı hastalarda ÇH riskinin arttığına dair önemli bir kanıt saptanmamıştır. Bu nedenle İBH tanılı hastalarda ÇH için rutin serolojik test ve endoskopik değerlendirme yapma gereği bulunmamaktadır. Ancak İBH tanısıyla takip edilen, dirençli DEA, malabsorbsiyon bulguları ya da diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik durumunda ÇH varlığı da akılda tutulmalı ve buna yönelik ileri tetkikler planlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları, prevalans

ABSTRACT

THE PREVALENCE OF CELIAC DISEASE IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Dr. Musa Civak

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine

İnciraltı/İZMİR

drhgk@hotmail.com

Celiac disease (CD) and Inflammatory Bowel Disease (IBD) are diseases that involve inflammation of the gastrointestinal lumen, which environmental, genetic and immunological factors have a role in their pathogenesis.

The overall prevalence of CD is 1% in the general population. Researches have shown that the prevalence of Celiac disease in IBD ranges from 0% to 14%. In this study, we aimed at determining the prevalence of CD in IBD patients followed by us, who reflect a large group of patients in Turkish society.

In the study, 759 IBD patients followed by gastroenterology clinic of Dokuz Eylül University Medical Faculty Hospital, in the period of January 2009 - July 2016, were evaluated. Clinical, demographic, laboratory and endoscopic findings of the patients were retrospectively screened. Thus, it has found that 79 out of 759 IBD patients were examined for CD. The most important cause of CD examination is recurrent iron deficiency anemia despite of replacement. As a result, it has been detected the presence of CD 0,52 % in all of the IBD patients followed by us, comprising 5,06%(N=4) of the IBD patients examined for CD.

In conclusion, no significant evidence of increased risk of celiac disease was found in IBD patients. For this reason, routine serologic testing and endoscopic evaluation are not required for CD on IBD patients. However, in the presence of resistant iron deficiency anemia, malabsorption findings or other autoimmune diseases followed by diagnosis of IBD, the presence of celiac disease should be kept in mind and further studies should be planned for this.

Keywords: Celiac disease, Inflammatory Bowel Disease, prevalence

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ve Çölyak hastalığı gastrointestinal sistemi tutan, patogeneğinde genetik, immün ve çevresel faktörlerin rol oynadığı, inflamatuvar hastalıklardır (1).

İmmün sistem, eksternal patojenlere karşı defansta ve homeostazın devamında gereklidir. İmmün sistem ve eksternal patojenler arasındaki disregülasyon immün aracılıklı hastalıkların gelişimine katkıda bulunur. Otoimmün ve inflamatuvar durumlar gibi farklı hastalıklar bu başlık altında bulunabilir. Bu vakalarda, Çölyak hastalığı ve Crohn hastalığında bağırsağın tutulduğu gibi; spesifik bir organın etkilendiği görülebilir. Bağırsak, eksojen ve endojen çok sayıda antijene maruz kalır ve kontrollü inflamasyon, homeostazın sürdürülmesinde anahtar rol oynar. Bu dengenin değişimine, çeşitli faktörler etki eder. Son dönemde ki bulgular göstermiştir ki; İBH ve çölyak hastalığını da içeren, immünite ilişkili hastalıkların genetik temellerinde; birçok ortak nokta vardır. İBH ve çölyak hastalığı da ortak genetik risk faktörlerine sahiptir. Bu ortak noktaların hastalık karakteristiklerine yansıyor yansımadağı ve ortak patogenik mekanizmalar olup olmadığı hakkında bilgi edinmek önemlidir(2).

Çölyak hastalığı prevalansı dünya genelinde %1 civarında görülürken (3,4), İBH' da prevalans: CH prevalansı 10-100/100,000 iken, ÜK prevalansı ise 150-250/100,000 civarındadır (5). Çölyak hastalığı ve İBH prevalansında son dönemde bir artış vardır ve bu çeşitli faktörlere bağlıdır(tanı yöntemlerinin gelişmesi, hekimlerin farkındalığının artması gibi) (6-8).İBH her iki cinsiyeti de benzer düzeyde etkilerken, çölyak hastalığı kadınlarda daha sık görülmektedir. İBH' da insidans 2.-4. dekada en yüksek düzeye ulaşırken; çölyak hastası herhangi bir yaşta tanı alabilir ancak, tanı zamanı daha çok çocukluk dönemidir.

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları en sık 2. ve 3. dekada görülürken, 55-65 yaşlarında ikinci kez pik yapar (8). Hastaların yaklaşık %10'nu 16 yaş altı hasta grubu oluşturur. CH' nın insidansı 1-6/100,000 ve prevalansı 10-100/100,000 arasında değişir ÜK insidansı 8-16/100,000 iken prevalansı ise 150-250/100,000 civarındadır (5). Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda CH'nın insidansı 2/100,000 iken ÜK'ininsidansı 4/100,000 civarındadır (9). Monozigot ikizlerde CH için konkordans oranı%37,3 iken, ÜK için %10, dizigot ikizlerde bu oran CH için %7, ÜK için %3'tür (10). CH tanısı olanların %2,2-

%16,2'sinde 1. derece akrabalarında CH , %5,2-%22,5'inde ise İBH vardır. ÜK olanların %5,7-%15,5'unda 1.derece akrabalarında ÜK, %6,6-%15,8'inde ise İBH vardır(5)

Çölyak hastalığı ve İBH da geniş bir semptom spektrumu vardır. Tanı yaşına bağlı olarak, tanı anındaki semptomlarda farklılıklar bulunabilir. İBH hastalarının en az %20 si çocukluk veya ergenlikte tanı alır. Bu prezentasyon; erişkinlikte gelişen İBH'a göre daha ağır seyirlidir (11). Erken yaşta Crohn hastalığı başlayanlarda daha sık üst GİS tutulumu görülür. Her ne kadar başka semptomlarla da prezente olabilese de, kanlı mukuslu diyare ÜK' nın neredeyse evrensel bir karakteristik özelliğidir. Crohn hastalığının semptomları; tutulum yeri ve şekline bağlı olarak çeşitlilik gösterir ve ayırt etmesi zordur. Karın ağrısı, ishal, azalmış iştah ve kilo kaybı birlikteliği, tüm yaş gruplarında Çölyak hastalığının klasik prezentasyonudur. Karın ağrısı prezentasyondaki en yaygın semptomdur (12). Çölyak hastalığı tanısı; anormal ince bağırsak biyopsisinin gösterilmesi ve diyetten gluten çıkarıldıktan sonra semptomların ve ince bağırsak biyopsisinin düzelmesiyle kesinleşir(13).

Çölyak hastalığında prezentasyon akut veya sinsi olabilir. Çocuklukta prezente olan Çölyak hastalığında en sık semptom diyaredir. Diğer taraftan erişkinde; nonspesifik, hafif semptomlar (aralıklı diyare, diffüz karın ağrısı, dispepsi, kabızlık, abdominal huzursuzluk) görülebilir. Erişkinlerde tedaviye dirençli anemi sıklıkla görülen bir durumdur (14). Çölyak hastalığı ve İBH da ekstraintestinal bulgular da olabilir. İBH da bu bulgular; hastalığın tutulum yeri ve aktivitesi ile ilişkilidir. Erişkinde ve çocukta benzer ekstraintestinal bulgular olsa da: sıklıkları genellikle farklıdır (15). Mevcut verilerle, ekstraintestinal bulgu ve semptomların özellikle erişkinde; prezentasyonda ki tek manifestasyon olabileceği kabul görmektedir.

Çölyak ve İBH da ortak birçok klinik özellik vardır. Diyare ve karın ağrısı, genellikle her iki grupta da gösterilen ortak sindirim sistemi semptomlarıdır. Ek olarak demir eksikliği anemisi, kısa boy, osteoporoz da her iki hastalıkta da görülebilir. Diğer taraftan bazı farklar da vardır; İBH' lılar semptomatikken, ÇH olanlar asemptomatik olabilir. İmmünsüpresif tedaviye veya biyolojik ajanlara yanıtız Crohn hastalığında Çölyak hastalığının değerlendirilmesi önerilmiştir (16).

Çölyak hastalığı, kronik mukozal immün disfonksiyona neden olan, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (ülseratif kolit ve Crohn hastalığı) gibi, diğer birçok bozuklukla ilişkilendirilmiştir (13). Otoimmün orijinli olması nedeniyle Tip-1 diyabet, otoimmün tiroidit, Addison hastalığı ve primer biliyer siroz gibi otoimmün hastalıklarla da ilişkisi vardır(17). Çölyak hastalığı ve Crohn hastalığının ikisi de; özellikle lamina propria kronik inflamasyonu arttıran, azalmış sellüler apoptozla karakterize Th tip 1 yolu ile ilişkilidir (18). Ayrıca iki hastalıkta da, TNF-alfa veya IL-8 gibi, hücrel immünopatogeneze sorumlu sitokinler artmıştır (19). Tüm bu bilgiler, iki hastalığın olası ortak immünopatogenezi desteklemektedir(18).

Son yıllarda olgu sunumları ve hasta serilerinde İBH ve ÇH birlikteliği gösterilmiştir ancak prevalans çalışmalarının sonuçları birbirleriyle çelişmektedir. (17,20–29). Bu konuda yapılan ilk prospektif çalışmada yeni tanı alan 27 Crohn hastasında anti-TgA, anti-endomisyum antikorları (EMA) ve anti-gliadin antikorları bakıldığında, hastaların beşinde (%18) bu antikorların pozitifliğine rastlanmış ve bu hastalar aynı zamanda ÇH tanısı almışlardır (22). Bu konudaki ikinci prospektif çalışmada ise 354 İBH hastasının sadece 4'ünde (%0.8) aynı zamanda ÇH tespit edilmiştir(21). Tüm bu literatür bilgileri ışığında İBH'da ÇH prevalansı %0-14 aralığında değişmektedir. Bahsettiğimiz bu çalışmalarda saptanan geniş bir prevalans aralığı ve çelişkili sonuçların mevcudiyeti bizi, bu konuda kendi kayıtlarımızı gözden geçirmeye itmiştir. Bu çalışmanın amacı, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olanlarda; Çölyak prevalansını ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

1.1 ÇÖLYAK HASTALIĞI

1.1.1 Tanım ve Sıklık

Çölyak hastalığı ya da gluten sensitif enteropati, genetik yatkınlığı olanlarda, sindirilmiş glutene artmış immün yanıt neticesinde oluşan bir durumdur(30,31). Buğdaydaki gluten isimli proteine ek olarak; arpadaki hordein ve çavdardaki sekalin de Çölyak hastalığı patogeneğinde rol oynayan önemli çevresel faktörlerdir. Çölyak hastalığı patogeneğinde önemli rol oynayabileceği düşünülen diğer bir çevresel faktör de bağırsak mikrobiyotasıdır. Ancak bu konudaki çalışmalar henüz erken aşamdadır ve mevcut çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur (32). Çölyak hastalığı patogeneğinde önemli bir herediter komponent de vardır. Epidemiyolojik çalışmalarda birinci derece akrabaların %20 ye kadar hastalıktan etkilendiği gösterilmiştir(33). Monozigotik ikizlerde %75-80 ve dizigotik ikizlerde %10 uyum vardır (34). En iyi tanımlanmış ve en güçlü genetik yatkınlık faktörleri HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 varlığıdır(32). Çölyak hastalığında genetik yatkınlık ve çevresel faktörlere maruziyet, hastalığın tetiklenmesi için yeterli değildir. Bağışık yanıtta bozukluk Çölyak hastalığı patogeneğinde rol alan ana etkenlerden biridir. Doku trans glutaminaz(dTG)'ın gluten spesifik T hücresi yoluyla bağışık yanıtı başlattığı gösterilmiştir.

Çölyak hastalığı prevalansı dünya genelinde %1 civarındadır(3). Çölyak hastalığı ise sık olarak 10-40 yaş aralığında görülmekle birlikte; görülme yaşı, ilk bir yıldan 8. dekada kadar çeşitlilik gösterir. Çölyak hastalığının, klinik sıklığı 1/3345 olarak görüldüğü halde serolojik testlerle taramalarda, dünya çapında prevalansının 1/266 olduğu gösterilmiştir. Kadınlarda erkeklerden 2-13 kat daha sık görülmektedir(35). Elsürer ve arkadaşlarının dTG antikoru ile yaptığı bir taramada Türk toplumunda Çölyak Hastalığı prevalansı % 1,3 olarak bulunmuştur (31). Çölyak epidemiyolojisinde; "buz dağı modeli" 1991 yılında Richard Logan tarafından ortaya atılmıştır. Tarama çalışmaları göstermiştir ki: Batı toplumunda tanı alan her Çölyak hastasına karşılık, 5-10 tane henüz tanı almamış Çölyak hastası vardır. Bu durumun çeşitli sebepleri vardır: a-Hekimlerin Çölyak hastalığı farkındalık düzeyi, b-Çölyak tanısında gerekli laboratuvar koşullarının ve deneyimli personelin eksikliği. c- Hastalığın klinik prezantasyonunun çeşitliliği(30).

Çölyak hastalığı genel olarak beyaz ırk hastalığıdır. Siyah ırkta nadir görülür. Çölyak hastalığı belirgin bir coğrafik dağılım gösterir. En sık olarak batı Avrupa'da izlenir. Yapılan çalışmalarda çölyak hastalığı prevalansı Amerika ve Avrupa'da %0,5 ile %1 arasında saptanmıştır . Ancak gerçek prevalansın daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada çölyak hastalığı açısından pozitif serolojisi olan ve villöz atrofisi bulunan fakat asemptomatik olan hastaların, klasik çölyak hastalığı tanısı olanların yedi katı kadar olduğu saptanmıştır. Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat kadar daha sık görülür.

Ülkemizde de çölyak hastalığı prevalansı ile ilgili çalışmalar son on yılda giderek artmıştır. Ertekin ve ark. tarafından 1263 okul çağı çocuk üzerinde yapılan çalışmada çölyak hastalığı prevalansı 1/158 olarak saptanmıştır. Yine 2000 kan donörü üzerinde yapılan bir başka çalışmada anti doku transglutaminaz antikorları ile tarama yapılmış ve serolojik olarak %1,3'ünde pozitiflik saptanmıştır. Bu çalışmada donörlerin %97'si erkektir. Yine ülkemizde 906 hasta üzerinde yapılan çalışmada prevalans %1 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalar ışığında ülkemizdeki prevalansın Avrupa ile benzer olduğu söylenebilir.

1.1.2 Etyoloji ve Patofizyoloji

Çölyak hastalığı intestinal mukozayı etkiler. Submukoza, muskularis propria ve seroza genellikle etkilenmez. Çölyak hastalığı mukozayı çok geniş bir spektrumda tutabilir. Bu geniş spektrum hastalığın farklı klinik tablolarla karşımıza çıkmasını açıklayabilir. Tedavi edilmemiş şiddetli çölyak hastalarının intestinal mukozalarını histolojik olarak incelediğimizde villus yapısının tamamen ortadan kalktığını, kriptlerin hiperplazik olarak düzleşmiş intestinal yüzeye açıldığını gözlemledik. Kript hiperplazisi villüslerdeki kaybı telafi etmeye çalıştığı için mukozal kalınlık olması gerekene göre daha az azalmıştır. İntestinal mukozadaki bu histolojik değişiklikler sindirim ve absorpsiyon için gereken yüzeyin azalmasına sebep olur.

Absorptif hücreler arasındaki sıkı bağlantılarda da yapısal bozukluklar meydana gelir ve bu bozukluk mukozal bariyerin geçirgenliğinin artmasına sebep olur. Absorptif hücrelerdeki endoplazmik retikulum dağınık görünümündedir. Bu sindirim enzimlerinin sentezinin azaldığının bir göstergesidir. Absorptif hücreler hem sayıca azalmıştır hem de fonksiyonel olarak zayıflamıştır. Absorptif hücrelerin aksine kript hücreleri sayıca artmıştır ve kriptler derinleşmiştir. Kriptlerdeki mitoz sayısı belirgin derecede artmıştır. Kript hücrelerinin histolojik ve elektron mikroskopik görüntüsü normaldir. Çölyak hastalarında epitelyal hücre

kinetiği ile ilgili çalışmalarda villus atrofisi teriminin yanlış bir adlandırma olduğu, çünkü kriptlerde enteropoezisin arttığına dair kanıtlar bulunduğu saptanmıştır. Wright ve ark. Çölyak hastalarında kriptlerde normale göre hücrelerin altı kat daha hızlı çoğaldığını ve hücre siklus zamanının kısalacağını ve bunun hücrelerin prematüre kaybını ifade ettiğini göstermişlerdir. Bu deneysel veri villüslerin kısalmasındaki esas mekanizmanın gliadin ile ilişkili toksik hasara bağlı olarak maturasyon aşamasındaki enterositlerin erken kaybı ve buna bağlı olarak kompensatuar olarak replikasyondaki artış olduğunu desteklemektedir.

Tutulan ince barsak segmentinde lamina proprianın sellüleritesi artmıştır. Bu infiltrasyonun büyük bir kısmını plazma hücreleri ve lenfositler oluşturmaktadır. Ig A, M ve G üreten plazma hücrelerinin sayısı iki ile altı kat arasında artmıştır. Ig A üreten hücreler daha baskındır (36). Bu hücreyel infiltrasyona polimorfonükleer hücreler, eozinofiller ve mast hücreleri de katkıda bulunur. Absorptif epitelde alan başına düşen intraepitelyal lenfosit sayısında (İEL) artış mevcuttur (36). Normal ince barsak mukozasında lamina propria' da CD4+ T hücreler baskın iken İEL'lerde CD8+ T hücreler çoğunluktadır. Çölyak hastalarında bu dağılım korunmakla birlikte hücre yoğunluğunda artış mevcuttur.

Hastalığın patogenezinde doğal bağışık yanıtın rolü; CD8+CD4- intraepitelyal lenfositler aracılığıyla oluşan ince bağırsak hasarının gösterilmesiyle aydınlatılmıştır. Epitelyal stres; enterositlerin yüzeyindeki MHC-I ve HLA-E moleküllerinde stres sinyalleri eksprese edilmesine neden olan; inflamasyon, enfeksiyon veya gluten tarafından tetiklenebilir (37). Sağlıklı bağırsakta, intraepitelyal lenfositler tipik olarak inhibitör reseptörleri eksprese ederken, Çölyak hastalığında intraepitelyal lenfositler, epitelyal hücre yüzeyindeki MHC-I ve HLA-E tarafından tanınan, NK reseptörlerini eksprese eder(38). İnteraepitelyal sitotoksik lenfositler, gluten spesifik CD4+ T hücreleri tarafından da tetiklenebilir(39).

Marsh M.N. 1992 yılında çölyak hastalığında intestinal mukozal lezyonları sınıflandırmıştır ve bu sınıflama halen günümüzde kullanılmaktadır (40). Bu sınıflamaya göre 0 ile 4 arasından toplam 5 evre mevcuttur. Evre 0' da normal mukoza mevcuttur, preinfiltratif evre olarak tanımlanmıştır. Evre 1'de İEL'de artış ve lamina propriada lenfosit infiltrasyonu mevcuttur. Evre 2'de kript hiperplazisi ve evre 3'de villus atrofisi gelişmiştir. Evre 3 kendi içinde 3 alt gruba ayrılmıştır; 3-A: Parsiyel villus atrofisi, 3-B: Subtotal villus atrofisi, 3-C: Total villus atrofisi. Evre 4'de total mukozal atrofi mevcuttur. Evre 4 çok dirençli çölyak hastalığının bir göstergesidir ve enteropati ilişkili prelenfoma evresi olduğu kabul edilmektedir (41).

İnce bağırsağın ne kadarının tutulduğu bireyler arasından farklılık gösterir ve hastalığın şiddeti ve klinik semptomları ile direkt ilişkilidir. Proksimal barsak genellikle tutulur. Nadiren proksimal barsak tutulumu olmadan distal tutulumu olabilir.

Tanı için İEL'lerde artış tek başına yeterli değildir. Bu bulgu nonspesifiktir ve bakteriyel aşırı çoğalma, peptik duodenit, H.Pylori enfeksiyonu ve otoimmün hastalıklar gibi pek çok durumda karşımıza çıkabilir. Tanıyı doğru bir şekilde koyabilmek için villuslardaki kısalmanın, kript hiperplazisinin, sitolojik olarak anormal hücre yüzeylerinin ve lamina propria' daki hücre artışının gösterilmesi gerekmektedir.

Glutensiz diyet ile intestinal yapıda düzelme olur. İlk düzelme ilk birkaç gün içinde yüzey absorptif hücrelerinin histolojik görünümünde olur. İEL sayısı azalır. Villüs yapıları normale döner, lamina propria' nın sellüleritesi azalır. İnce bağırsağın distal kısmı proksimal kısmına göre daha hızlı iyileşir. Bazı hastalarda iyileşme için aylar hatta yıllar gerekebilir, hatta hafif derecede anormallikler devam edebilir. Bu durum glutensiz diyetle uyumsuzluğa bağlı olabilir (42). Ağır çölyak vakalarında sindirim sistemi dışında diğer organ sistemlerinde de patolojik değişiklikler olabilir.

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın kişilerde çevresel (gliadin) olarak tetiklenmiş immünolojik bir hastalıktır. Çevresel, genetik ve immün faktörlerin karışık ilişkisi sonucu çok geniş spektrumda klinik bulgular karşımıza çıkmaktadır.

1.1.2.1 Çevresel

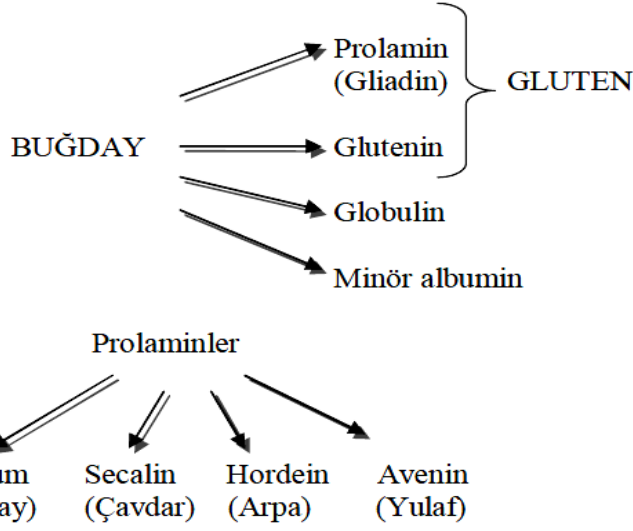
Çölyak hastalığı, tanımlanmış bir çevresel faktörün tetiklediği bir otoimmün hastalık modelidir. Buğday proteinin sindirimi sonucu ortaya çözünürlük karakterlerine göre ayrılan proteinler ortaya çıkar. Bunlar; prolaminler (etanolda çözünür), glutenin (kısmi olarak asit ve alkali solüsyonlarda çözünür), globülinler (%10 NaCl'de çözünür), minör albüminler (suda çözünür) olmak üzere dört gruba ayrılır. Gluten terimi prolamin ve glutenin için kullanılır. Toksikite çalışmalarının çoğu prolamin için yapılmış olsa da glutenin'in intestinal mukozaya hasar verdiğini destekleyen çalışmalar da mevcuttur (43).

Buğday prolaminleri gliadin olarak adlandırılır. Diğer tahıllardaki prolaminler kaynaklarına göre adlandırılırlar. Çavdardakilere secalin, arpadakilere hordein, yulaftakilere avenin ve mısırdakilere zein adı verilmiştir.

Gliadin, moleküler ağırlığı 20 ile 75 kd arasında değişen dört polipeptid zincirden oluşmuştur. Bunlara α -, β -, γ - ve ω -gliadinler denilir ve bu dört fraksiyon da çölyak hastalarında toksiktir (44). 2000 yılında Anderson ve ark. α -gliadinin 56. İle 76. aminoasitlerini ihtiva eden deamide edilmiş bir peptid saptamışlar ve bu peptidin çölyak hastalığında T-hücre aktivasyonundan sorumlu dominant epitop olabileceğini göstermişlerdir (45). Fakat gliadine spesifik T-hücre yanıtı bundan daha kompleks ve çeşitlidir. Çölyak hastaları farklı gluten peptidlerine karşı da reaksiyon verebilir. İntrasellüler doku transglutaminazının salınması gluten peptidlerinin deamidasyonuna yol açar ve bu durum da deamide gluten peptidlerine karşı olan T-hücre yanıtını artırır.

Çölyak patogeneğinde bir diğer hipotez de gliadin protein motifleri ile enterik patojenlerin immünolojik olarak benzerlik göstermesidir. Bu benzerlik nedeniyle gluten antiijenlerine karşı immünolojik reaksiyon geliştiği öne sürülmektedir. Bu hipotezi desteklediği düşünülen bir çalışmada; α -gliadin'in bir aminoasit bölgesi ile Adenovirus 12'nin bir zarf proteininin benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (46). Başka bir çalışmada da çölyak hastalarında Adenovirus 12 enfeksiyonunun prevalansının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Yulaftaki prolamin fraksiyonlarının buğdaydakilerle aynı aminoasit sekanslarına sahip olmasına rağmen yulafta çölyak hastaları tarafından iyi tolere edilmesi henüz açıklanamamıştır. Muhtemelen yulafta daha az oranda toksik prolamin düzeyi mevcut olduğu ve bu nedenle tolere edildiği düşünülmektedir. İnfantların diyetine glutenin ilk girdiği yaşın gluten intoleransında rol oynadığı düşünülmektedir. Bir çalışmada doğumdan sonraki ilk 3 ayda diyetle glutene maruz kalanlarla doğumdan sonraki 4 ile 6 ayda maruz kalan infantlar karşılaştırılmış ve maruz kalanlarda çölyak hastalığı riskinin 5 kat fazla olduğu saptanmıştır(47).

Şekil 1. Prolaminler ve buldukları besinler



1.1.2.2 Genetik

Yapılan çalışmalarda çölyak hastalarının ailelerinde de çölyak hastalığının sık görülmesi patogeneizde genetik faktörlerin önemini göstermektedir. Birinci derece akrabalarında çölyak hastalığı olan bireylerde çölyak hastalığı prevalansı %8 ile %18 arasında değişmektedir ve bu oran monozigotik ikizlerde %70'e kadar ulaşmaktadır. Howell ve ark. çölyak hastalığının spesifik HLA-DQ2 haplotipleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (48). HLA klas II molekülleri glikozile transmembran heterodimerleridir ve üç alt gruba ayrılırlar (DQ, DR ve DP). 6. Kromozomun p kolunda MHC (majör histocompatibility complex)'in HLA klas II bölgesinde kodlanırlar. Çölyak hastalığı mukozasından gliadine spesifik HLA-DQ2 sınırlı T-hücre klonlarının izole edilmesi çölyak hastalığı ile genetik yatkınlık arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (49).

HLA-DQ2 normal popülasyonun %35'inde, çölyak hastalarının ise %90'ından fazlasında mevcuttur. HLA-DQ8 ise hemen hemen kalan hastaların tamamında mevcuttur. HLA-DQ2 alleli için homozigot olan bireylerde çölyak hastalığı gelişme ihtimali daha yüksektir.

1.1.2.3 İmmünolojik

Çölyak hastalığı patogenezinde gliadin ve prolaminlere karşı hem hüresel hem de humoral immün cevabın etkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Çölyak hastalığı olan hastalarda, lamina propriada immuglobulin üreten B-hücrelerinin sayısında iki ile altı kat arası artış olduğu saptanmıştır. Ayrıca tedavi edilmemiş çölyak hastalarının serumlarında gliadin ve

majör fraksiyonlarına karşı oluşmuş immunglobulin A ve G tipinde antikorlar mevcuttur. Antigliadin antikorlarının patogeneze rolü olmadığı, muhtemelen geçirgenliği bozulmuş intestinal epitelden geçen tam olarak sindirilmemiş antijenik gluten peptidlerinin pasajına karşı gelişmiş bir reaksiyon olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Birçok normal bireyde de artmış antigliadin Ig A ve Ig G düzeyleri mevcuttur (50). Çölyak hastalarında ayrıca β -laktoglobulin, kazein ve ovalbumin gibi başka besin proteinlerine karşı gelişmiş antikorlar da mevcuttur (51).

Daha spesifik otoantikorların tanımlanması hastalığın patogenezinin anlaşılmasına katkıda bulunmuştur. Endomisyuma (düz kasların etrafındaki bağ dokusu) karşı oluşan Ig A tipindeki antikorlar çölyak hastalığı için patognomiktir ve nadiren normal bireylerde bulunur (52). Hedef otoantijenin endomisyumdaki doku transglutaminazı olduğu saptanmıştır. Gliadin bu enzim için substrat görevi yapmaktadır. Doku transglutaminazı gliadindeki nötral glutamin rezidülerini deamide ederek onları negatif yüklü glutamik asit rezidülerine çevirir, bu rezidüler aynı zamanda HLA-DQ2 heterodimerlerinin antijen bağlayan nonapeptid bölgesinin 4, 6 ve 7. pozisyonlarında da bulunurlar ve bu durum antijen prezentasyonunu kolaylaştırır. Doku transglutaminazı tarafından oluşturulan deamide gliadin peptidleri, gliadin spesifik T-hücre klonlarının proliferasyonunda anahtar rol oynarlar.

Gliadinin glutamin kaynağı olmasının yanı sıra doku transglutaminazı, gliadinin veya doku transglutaminaz-gliadin komplekslerinin ekstrasellüler matriks ile çapraz reaksiyona girmesini sağlayan yeni antijenik epitoplara oluşturur (53). T-hücre yanıtını sağlayan baskın epitoplardan birisi de α -gliadinin deamide glutamin rezidüsüdür. Doku transglutaminazı ayrıca epitel diferansiyasyonunda önemli olan TGF- β 'nın biyoaktivasyonunda da gereklidir.

İnce barsak mukozasında epitel ve lamina propria'da intraepitelyal lenfosit artışının varlığı çölyak patogenezinde hücreyel immün yanıtın önemini göstermektedir. Tedavi edilmemiş çölyak hastalarında intestinal mukozadaki T-hücrelerinin çoğu aktive olmuştur ve IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-6, ve TGF- β gibi potent proinflamatuvar sitokinleri salgırlar (54). Çoğunluğu CD4+ olan aktive olmuş T-hücreler normalde lamina propriada bolca bulunurlar, buna karşın çölyak hastalığındaki intarepitelyal lenfositlerin çoğunluğu CD8+ T-hücrelerdir (55).

Yapılan çalışmalar IL-15'in çölyak patogenezinde doğal ve kazanılmış immün yanıtın oluşmasında anahtar rol aldığını göstermektedir (56). Makrofaj ve enterositlerden salgılanan

bu proinflatuar sitokin, tedavi edilmemiş çölyak hastalarının mukozalarından çok miktarda artmış olarak saptanmıştır. IL-15'in aşırı artışının sebebi bilinmemektedir. IL-15, İEL'lerin migrasyonu artırır ve apopitozunu engeller. Dendritik hücrelerin antijen sunma kapasitesini artırır (56). Gliadin peptidlerine yanıt olarak IL-15, lamina propriada adaptif CD4+ T-hücre yanıtını tetikler ve ayrıca İEL'lerden IFN- γ salınımını arttırarak direkt hücre hasarına neden olur (57).

1.1.3 Klinik

Yaş gruplarına göre klinik özellikler büyük farklılıklar göstermektedir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda genelde diyare, karın şişliği ve büyüme geriliği ile kendini göstermektedir. Bunlarla beraber iştahsızlık, kusma, iritabilite, konstipasyon sıklıkla görülebilmektedir. Büyük çocuklar ve adolesanlarda sıklıkla boy kısalığı, nörolojik bulgular ve anemi gibi ekstraintestinal semptomlar ön plandadır (58). Erişkinlerde bazı bilinmeyen nedenlerle, kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha sıklıkla çölyak hastalığı görülmektedir. Kadınlarda 65 yaş üzerinde hastalığın görülme sıklığı nispeten azalmaktadır (59).Klasik hastalık prezentasyonunu ishal ve eşlik eden karın ağrısı ile dispeptik yakınmalar oluşturmaktadır. Bunun dışında demir eksikliği anemisi, osteoporoz bulguları ve başka nedenlerle yapılmış endoskopik uygulamalarda alınmış biyopsi sonuçları ile de hastalık saptanabilmektedir. Az sayıda hastada ise başlangıç semptomları ve bulguları, karın ağrısı, konstipasyon, kilo kaybı, nörolojik semptomlar, dermatitis herpetiformis, hipoproteinemi, hipokalsemi ve artmış karaciğer enzim düzeyleri olarak sıralanabilir. Geçen elli yıllık dönemde, hastalık prezentasyonunda önemli değişiklikler gözlemlenmiştir. Diyare artık daha az sıklıkla görülmekte ve birçok hasta yüksek vücut kitle indeksi değerleri ile hatta obezken tanı almaktadır. Erişkinlerin %25 lik bir bölümü de 60 yaş üzeri dönemde tanı almaktadır. Hastaların önemli bir bölümü daha öncesinde iritabl bağırsak sendromu tanısı almış hastalardan oluşmaktadır (60). İritabl barsak sendromu(İBS) tanısı almış hastaların %1'inde ÇH görülebilmektedir. Bu nedenle İBS tanısı alan hastalara ÇH taraması önerilmektedir (61). Hastaların yakınmaları genelde çok uzun zamandır mevcuttur; ancak çölyak hastalığı tanısı konulana kadar hastalar birçok kereler hospitalize edilmekte ve bazı cerrahi prosedürler uygulanmaktadır (62,63).

Tablo-1: Çölyak hastalığı ve IBH ile ilişkili ana klinik özellikler.

| İBH | ÇH |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">○ İntestinal mukozal tutulum○ Heterojen klinik○ Hastalık yerleşimi ve şiddetine bağlı ○ Semptomatik(relaps/ remisyon) ○ Sindirim sistemi işaret ve semptomları<ul style="list-style-type: none">❖ Diyare❖ Karın ağrısı(ÜK da daha az) ○ Ekstraintestinal manifestasyonlar:<ul style="list-style-type: none">❖ Refrakter demir eksikliği anemisi❖ Kısa vücut❖ Azalmış iştah❖ Kilo kaybı (ÜK da daha nadir görülür ve daha az miktardadır)❖ Seksüel gelişim geriliği❖ Akciğer patolojileri❖ Psikolojik sendromlar❖ Artrit ve artraljiler❖ Akut episiklerit, üveit, orbital miyozit❖ Eritema nodozum, pyoderma gangrenozum❖ Primer sklerozan kolanjit(ÜK da daha sık), otoimmün hepatit (nadir)❖ Üreteral obstrüksiyon, hidronefrozis, üriner taşlar❖ Trombositozis, hiperfibrinjenemi, artmış faktör V-VII, antitrombin III depresyonu,❖ Osteoporoz ○ Ciddi komplikasyonlar<ul style="list-style-type: none">❖ Kilo kaybı ve aşırı zayıflığın eşlik ettiği malnütrisyon❖ Fistül❖ Abse❖ Obstrüksiyon, perforasyon,❖ Displazi, kolorektal kanser | <ul style="list-style-type: none">● İntestinal mukozal tutulum● Heterojen klinik● Gluten sensitivitesinin derecesi ve sindirilen Gluten miktarına bağlı● Genelde semptomatik(erken başlangıç) Tek veya birkaç semptom(geç başlangıç) ● Sindirim sistemi işaret ve semptomları:<ul style="list-style-type: none">➤ Diyare➤ Abdominal distansiyon➤ Karın ağrısı➤ Konstipasyon➤ Dispepsi➤ Rekürren kusma➤ Pirozis ve regürjitasyon➤ Diyareyle giden irritabl bağırsak sendromu ● Ekstraintestinal manifestasyonlar:<ul style="list-style-type: none">➤ Refrakter demir eksikliği anemisi➤ Kısa vücut➤ Gelişme geriliği➤ Dermatitis herpetiformis➤ Vitamin B12 eksikliği➤ Nörolojik semptomlar➤ Menstruel düzensizlik➤ Kanama diyatezi(vitamin K malabsorbsiyonu)➤ Parestezi, kas krampları, tetani (hipokalsemi)➤ Hipertransaminazemi➤ Osteopeni,osteomalazi, osteoporoz➤ Ödem, assit, anazarka (hipoproteinemi)➤ Hipopituitarizm ve adrenal yetmezlik➤ Tekrarlayan ağız ülserleri ● Ciddi komplikasyonlar:<ul style="list-style-type: none">➤ Kollajenöz Çölyak hastalığı➤ Ülseratif jejunitis➤ T hücreli lenfoma |

Yaşla beraber çölyak hastalarında direk gastrointestinal sistemle ilişkili semptomlar dışında, bazı ekstraintestinal semptomlar da ön plana çıkmaktadır (Tablo2). Bu ekstraintestinal semptomlar ve klinik bulgular sıklıkla besinlerin malabsorbsiyonuna bağlı olarak tüm organ sistemlerini etkileyebilmektedir. Anemi, osteopeni, nörolojik semptomlar, menstruel siklus bozuklukları gibi ekstraintestinal bulgular, hastaları gastrointestinal bulgulara göre daha olumsuz etkileyebilmektedir.

Tablo 2. Çölyak hastalığında ekstraintestinal bulgular

| Kutanöz | Muhtemel nedenleri |
|---------------------------------------|---|
| Ekimoz ve Peteşi | Vitamin K eksikliği, trombositopeni |
| Ödem | Hipoproteinemi |
| Dermatitis Herpetiformis | Bilinmiyor |
| Foliküler Hiperkeratoz ve Dermatit | Vit-A ve Vit-B malabsorbsiyonu |
| Endokrinolojik | |
| Amenore, İnfertilite, İmpotans | Malnütrisyon, hipotalamik-pituiter disfonksiyon |
| Sekonder Hiperparatiroidizm | Kalsiyum ve Vitamin D malabsorbsiyonu |
| Hematolojik | |
| Anemi | Demir, folat, vit- B12 eksikliği, pridoksin eksikliği |
| Hemoraji | Vit-K eksikliği, nadiren folat eksikliğine bağlı trombositopeni |
| Trombositoz, Howell - Jolly cisimleri | Hiposplenizm |
| Hepatik | |
| Karaciğer enzim yükseliği | Bilinmiyor |
| Kas sistemi | |
| Atrofi | Malabsorbsiyona bağlı malnütrisyon |
| Tetani | Kalsiyum, vit- D, magnezyum malabsorbsiyonu |
| Zayıflık | Jeneralize muskuler atrofi, hipokalemi |
| Nörolojik | |
| Periferik nöropati | Vit B12 ve tiamin eksikliği |
| Ataksi | Serebellar ve posterior kolon hasarı |
| Demiyelinizan SSS lezyonları | Bilinmiyor |
| Nöbet | Bilinmiyor |
| İskelet sistemi | |
| Osteopeni | Kalsiyum ve vit-D malabsorbsiyonu |
| Osteoartropati | Bilinmiyor |
| Patolojik kırık | Osteopeni |

1.1.4 Tanı

Çölyak hastalığı tanısı, duodenal biyopside intraepitelyal lenfositoz, kript hiperplazisi ve villus atrofi gibi karakteristik bulguların yanında, glutensiz diyetle yanıt alınması ile

kesinleşmektedir. Çoğu hastada tanı kolaylıkla konulabilmekteyken, %10'luk bir hasta grubunda, serolojik, klinik ve histolojik bulgular arasındaki uyumsuzluktan dolayı, tanıda zorluklar yaşanmaktadır.

1.1.4.1 Serolojik Testler

Serolojik testler, açıklanamayan şişkinlik ve abdominal rahatsızlık, kronik diyare, irritabl bağırsak sendromu, malabsorbsiyona bağlı anormal laboratuvar bulguları (folat eksikliği, demir eksikliği anemisi), birinci derece akrabada çölyak hastalığı saptanması, otoimmün hastalıklar ve çölyak hastalığı ile ilişkili diğer klinik durumlarda istenebilmektedir (64). Çölyak hastalığında en sensitif antikor testi, IgA sınıfı antikorlardır. Antigliadin antikorlar, konnektif doku antikorları (antiretikulin ve antiendomisyal antikorlar), lamina propriada gliadin deamidasyonundan sorumlu doku transglutaminaz enzimine karşı gelişen antikorlar, günümüzde ölçümü yapılabilen mevcut antikorlardır. Antigliadin antikorlar, 18 aydan düşük yaşta olan pediatrik hastalar dışında, çölyak hastalığında spesifite ve sensitivitesi düşük olan testlerdir (65). Anti-endomisyal antikorlar (EMA), ÇöH tanısında standart test olarak geçerliliğini sürdürmektedir. Anti-endomisyal antikorlar neredeyse %100'e yaklaşan doğruluk oranları ile çölyak hastalığı için çok yüksek spesifiteye sahiptir (Tablo 3). Antiendomisyal antikorlar ve anti doku transglutaminaz antikorlarının (dTG) titreleri mukozal hasarın derecesi ile korele olarak bulunmuştur (66). Villus atrofi derecesinde azalma ile bu testlerin sensitivitesinde düşüş olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (67). Selektif IgA eksikliği, genel popülasyona göre Çölyak hastalığında daha sık görülmektedir. Her iki hastalığın birlikte görüldüğü durumlarda, IgA antiendomisyal antikoru ve doku transglutaminazlara karşı IgA antikoru eksik olacaktır. Anti dTG antikorları, Çölyak hastalığında tek tarama testi olarak önerilmektedir. Test sonuçları normal aralıkta, ancak klinik olarak Çölyak hastalığı şüphesi yüksekse, total IgA düzeyleri ölçülerek, selektif IgA eksikliği ekarte edilmelidir. Böyle vakalarda dTG IgG testi uygulanabilmektedir (68). Yakın dönemde parmak ucu kan örneklerinden hızlı bir şekilde anti doku transglutaminaz antikorlarının çalışılmasını sağlayan testler geliştirilmiştir. Bu testler sayesinde hem çölyak hastalığı tanısında, hem de diyet uyumunun monitorizasyonunda kolaylıklar sağlanmıştır (69).

Tablo 3. Çölyak tanısında kullanılan antikorlar.

| Serolojik testler | Sensitivite(%) | Spesifite(%) | Pozitif prediktif Değer (%) | Negatif prediktif Değer (%) |
|---|----------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
| İmmünglobulin A endomisyal antikor | | | | |
| İndirekt immunfloresan | 85-98 | 97-100 | 98-100 | 80-95 |
| Guinea pig tTG ELISA | 95-98 | 94-95 | 91-95 | 96-98 |
| Human tTG ELISA | 95-100 | 97-100 | 80-95 | 100 |
| Antigliadin Antikorları | | | | |
| IgA | 75-90 | 82-95 | 28-100 | 65-100 |
| IgG | 69-85 | 73-90 | 20-95 | 41-88 |

1.1.4.2 Genetik Değerlendirme

Çölyak hastalarında HLA-DQ2 aleli %90-95 oranında mevcuttur. Geriye kalan hastaların büyük bölümünde de HLA-DQ8 mevcuttur (70). Genel popülasyonda HLA-DQ2 daha sıklıkla görülmekle beraber, %30-40 oranında pozitiflik görülmektedir. Bu genlerin bulunmaması negatif prediktif değerlerdeki yükseklik nedeni ile klinik önem taşımaktadır (71). HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 varlığı ya da yokluğu hangi aile üyelerinin serolojik testlerle taranması gerektiği konusunda, glutensiz diyet uygulayanlarda hastalığın dışlanmasında ve tanı problemi olan hasta gruplarında önem taşımaktadır.

1.1.4.3 Biyopsi ve Histolojik Değerlendirme

İnce bağırsak biyopsisi çölyak hastalığı için standart test olarak kullanılmaktadır. Klinik şüphe yüksekse, serolojik test sonuçları ne olursa olsun mutlaka uygulanması gereken bir yöntemdir. Tanı için gerekli biyopsi sayısı ile ilgili kesin bir veri ya da çalışma bulunmamakla beraber, en az 4-6 arası duodenal biyopsi materyali tanı için gereklidir (72). Serolojik testlerde pozitiflik saptanan hastalar dışında, açıklanamayan kronik diyaresi, demir

eksikliği anemisi veya kilo kaybı olan hastalara da duodenal biyopsi uygulanmalıdır. Endoskopide villus atrofisine işaret eden mukozal taraklaşma belirtisi, duodenal kıvrımlarda azalma, mukozanın mozaik paterni gibi bulgular duodenal biyopsiyi gerekli kılmaktadır (73). Bununla beraber bu anormal bulgular Çölyak hastalığı için sensitif bulgular olmadığından bu bulgular olmasa bile biyopsi uygulanmalıdır (74). Çölyak hastalığında patolojik bulgular, normale yakın villus yapısı ile beraber, intraepitelyal lenfositozdan total villus atrofisine kadar değişkenlik göstermektedir.

Patolojik tanıda yaşanan sıkıntılar, yamalı villus atrofisi olan hastalarda yetersiz biyopsi materyalleri ve kötü odaklı biyopsi materyallerini değerlendirmede yaşanan problemler olarak sıralanabilir. Çölyak hastalığında histolojik bulgular karakteristiktir ancak spesifik değildir (75). Histolojik bulgular Çölyak hastalığı tanısını destekler ve glutensiz diyetle başlanarak yanıt beklenir. Çölyak hastalığı, villus atrofinin tek nedeni değildir (Tablo 4). Tanı mutlaka glutensiz diyetle alınacak anlamlı pozitif yanıtla desteklenmelidir.

Tablo 4.Villus atrofisi yapan hastalıklar:

| |
|--|
| Giardiazis |
| Kollajenöz Sprue |
| CVID (Common Variable Immundeficiency) |
| Otoimmün Enteropati |
| Radyasyon Enteriti |
| Whipple Hastalığı |
| Tüberküloz |
| Tropikal Sprue |
| Eosinofilik Gastroenterit |
| HIV Enteropatisi |
| İntestinal Lenfoma |
| Zollinger-Ellison Sendromu |
| İntrstinal Lenfoma |

1.1.5 Tedavi

Çölyak hastalığında nutrisyonel tedavi tek kabul gören tedavi yöntemidir. Tedavide, yaşam boyu buğday, arpa, çavdar gibi gluten içeren besinlerin diyetten uzaklaştırılması gerekmektedir. Klinik çalışmalara göre, yulaf çoğu çölyak hastasında tolere edilebilmekte ve böylece diyetin nutrisyonel içeriği zenginleşmekte ve yaşam kalitesi belirgin derecede artmaktadır. Buğday, arpa, çavdar dışında; diğer tahıllar ve nişasta unu, yemeklerde

kullanılabilir. Bu besinler, B vitaminleri ile desteklenmediğinden vitamin eksiklikleri görülebilmektedir. On yıldan uzun süredir diyet altında olan hastalarda, vitamin eksiklikleri tespit edilmiştir (76). Çölyak hastalığı tanısı konulduktan sonra hastalar folik asit, B12, yağda çözünen vitaminler, demir ve kalsiyum eksikliği açısından tetkik edilmeli ve eksik mineraller ve vitaminler tedavi edilmelidir. Tüm çölyak hastaları osteoporoz açısından taranmalıdır. Sağlık ekibi tarafından hastanın nutrisyonel durumu ve diyete uyumu düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Glutensiz diyetle beraber, günler veya haftalar içerisinde klinik olarak yanıt alınmaya başlanmaktadır. Histolojik yanıt ise aylar hatta yıllar içerisinde görülebilmektedir. Özellikle erişkinlerde mukozal yanıt tam olarak gerçekleşmeyebilir. Nadir çocuk vakalarda, uzun bir klinik ve histolojik yanıt dönemi sonrasında normal diyete dönüş tolere edilebilmektedir (77).Glutensiz diyet giderleri ülkeler arası farklılıklar göstermekle beraber, genelde pahalıdır ve gelişmekte olan ülkelerde bu besinlerin temini ile ilgili bazı problemler vardır. Bu da gelir düzeyi düşük aileler için tedavinin devamında problem oluşturmaktadır. Tüm dünyada, diyet dışı tedavi alternatifleri üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Günümüzde, toksik gliadin parçalarını mide veya ince bağırsakta sindiren rekombinant enzimler, en ilgi çekici tedavi alternatifi olarak görülmektedir (78). Glutensiz diyetle %7-30 arası hastada, klinik ve histolojik yanıt alınmamaktadır (79). Böyle durumlarda başlangıç tanısı yeniden gözden geçirilmelidir. HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 değerlendirmesi böyle durumlarda faydalı olabilmektedir. Genetik değerlendirmenin negatif prediktif değeri neredeyse %100 olarak kabul edilmektedir (71). Daha sonra yapılması gereken, diyete uyumun sorgulanmasıdır. Yanıtsız çölyak hastalarında en sık neden diyet uyumsuzluğudur.

Refrakter Çölyak Hastalığı, 12 aydan uzun süre glutensiz diyete rağmen ince bağırsakta villöz atrofiyle birlikte malabsorbiyon bulguları ve semptomların persiste etmesi veya tekrarlaması (belirgin lenfoma gibi diğer hastalıkların yokluğunda) olarak tanımlanabilir (80). Refrakter Çölyak hastalığı tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki gruba ayrılır. Tip 1 refrakter Çölyak hastalığı: normal intraepitelyal lenfosit fenotipi vardır. Tip 2 refrakter Çölyak hastalığı: anormal intraepitelyal lenfositlerin klonal çoğalması vardır (81,82). Tip1 refrakter Çölyak hastalığında ana tedavi prednizon veya budesonidle steroid tedavisidir. Azatiyopirin tek başına ya da steroidle kombine olarak kullanılabilir (81,82). Tip 2 refrakter Çölyak hastalığında steroidlere klinik yanıt hastaların %75' inde vardır ancak mukozal yanıt nadirdir. Ayrıca steroidler klinik olarak düzelmeye sağlasalar da, enteropati ilişkili lenfoma gelişimini engileyememişlerdir. Refrakter Çölyak hastalığında cerrahi sadece; perforasyon, masif

hemoraji, yüksek düzey obstrüksiyon veya kanser gibi komplikasyonların varlığında bir seçenektir (82).

Çölyak hastalığında gelişmekte olan tedavi seçenekleri; gluten yıkıcı enzimler, modifiye tahıllar, intestinal epitelden gluten girişinin bloklanması, Rho/Rho kinaz inhibisyonu, immünterapi ve aşılamadır (83). Gluten yıkıcı enzimler (ALV003 ve Aspergillus niger propilil endopeptidaz) gastrointestinal kanalda glutenin yıkımını hızlandırarak, T hücre epitoplarnı parçalarlar (84). Faz 1 çalışmalardan elde edilen veriler, ALV003' le tedavi edilen Çölyak hastalarında periferal T hücre yanıtının azaldığını göstermiştir (85). Ancak glutenle tetiklenen semptomlarda belirgin bir gerileme olmamıştır ve bu enzimler konusunda ileri çalışmalar gereklidir (86). Modifiye tahıllar; erken dönem buğday türlerini yetiştirerek veya immün stimülatör sekansın mutasyonla sessiz hale getirilmesiyle sağlanabilir (87). İntestinal epitelden gluten girişinin bloklanması: Zonulin inhibitörü Larazotide, İntestinal bariyer defektlerini düzeltir (84). Şu anda faz 2 çalışmaları yapılmaktadır(88) . Larazotid ile tedavi edilen hastalarda, plaseboya göre; semptom skorunda iyileşme, azalmış otoantikör yanıtı ve azalmış proinflamatuvar üretimi gösterilmiştir (89). Rho/Rho kinaz inhibisyonu: İntestinal permeabilitedeki artışın Rho kinaz aktivitesindeki artışa bağlı olduğu gösterilmiştir (90). Rho kinaz aktivitesini inhibe edecek bir ilacın, intestinal permeabilitede gluten bağımlı gelişen artışı, geri döndürmek için kullanılması düşünülebilir (88). İmmünterapi: birkaç vakada TNF-alfa antikorlarının dirençli çölyak hastalığında faydalı olduğu gösterilmiş ancak ek çalışmalara ihtiyaç vardır (91,92). Anti-integrin alfa4 monoklonal antikorunun (natalizumab) Crohn hastalığında ki etkinliği Çölyak hastalığında da etkin olabileceği kanısını oluşturmaktadır (93). İnce bağırsak T lenfositlerinde exprese edilen CCR 9' un inhibitörü (CCX282-B) ve integrin $\alpha_4\beta_7$ bloke edici antikorun (LDP-02) çölyak hastalığı tedavisindeki yeri konusundaki çalışmalar devam etmektedir (94). Aşı: Bir grup gluten proteinini içeren aşı prototipi geliştirilmiştir ancak bu konudaki klinik çalışmalar devam etmektedir (88).

1.2 İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

İBH, genetik olarak duyarlı kişilerde, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı abartılı bir immün yanıt ile meydana gelen, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, iyilik ve aktivasyon dönemleri olan bir grup sistemik inflamatuvar hastalıktır. ÜK ve CH iki klinik formudur. ÜK rektumdan itibaren proksimale doğru değişik uzunluklarda arada sağlam alan bırakmaksızın kolon mukozasını tutar (95). CH ise ağızdan anüse kadar tüm sindirim

sistem mukozasını transmural ve segmenter tarzda tutabilir (96). Crohn Hastalığı, “skip area” denilen atlama alanları içerir. Genetik yatkınlık zemininde İBH gelişmiş olanlarda, maligniteye yatkınlık daha fazladır (97)

CH’nda en sık görülen klinik tablo karın ağrısı, ishal ve kilo kaybıdır. Sık görülen komplikasyonlar, cerrahi girişim gerektirebilen intestinal darlık ve çeşitli yerlerdeki fistül gelişimidir (96). ÜK hastalarında en sık görülen klinik bulgular rektal kanama, ishal ve karın ağrısı iken oluşabilecek komplikasyonlar, toksik megakolon, darlıklar, kolorektal displazi ve adenokanserdir (95). İBH’a %6 ‘dan %47 ye varan değişen sıklıkta; periferik artrit, ankilozan spondilit, pyoderma gangrenosum, Sweet Sendromu, aftöz ülserler, primer sklerozan kolanjit gibi, ekstraintestinal manifestasyonlar da eşlik edebilir (98).

1.2.1 Epidemiyoloji

ÜK ve CH’nın insidans ve prevalansı dünya üzerindeki değişik coğrafi bölgelere göre büyük farklılıklar gösterdiği gibi, etnik grup ve ırka göre de değişkenlikler gösterir. Her iki hastalık da Kuzey Amerika ve Kuzey Afrika bölgelerinde daha sık görülürken, Güney Amerika, Avrupa ve Asya bölgelerinde daha nadir görülür (99). Kafkas ırkında, Musevilerde, sosyoekonomik durumu iyi olanlarda ve beyaz ırkta daha sık görülür. En sık 2. ve 3. dekatta görülürken, 55-65 yaşlarında ikinci kez pik yapar . Hastaların yaklaşık %10’nu 16 yaş altı hasta grubu oluşturur. CH’nın insidansı 1-6/100,000 ve prevalansı 10-100/100,000 arasında değişir. ÜK insidansı 8-16/100,000 iken prevalansı ise 150-250/100,000 civarındadır. Türkiye’de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda CH’nın insidansı 2/100,000 iken ÜK’in insidansı 4/100,000 civarındadır (9)

1.2.2 Etiyoloji ve Patogenez

İBH, bağırsağın, etiyojisi bilinmeyen kronik, inflamatuvar hastalıklarıdır. Hem ortak hem de farklı klinik ve patolojik karakterler sergileyen iki alt gruptan oluşur: Crohn hastalığı ve Ülseratif kolit (100). CH ve ÜK’ nın ortak belirtileri: diyare, hematokezya, inflamasyonlu bölgede karın ağrısıdır. CH, transmural inflamasyona neden olabilir ve gastrointestinal traktın herhangi bir noktasını, segmenter tarzda, tutabilir (sıklıkla terminal ileum ya da perianal bölge). ÜK’ dan farklı olarak, CH, sıklıkla abse fistül ve striktür gibi komplikasyonlarla ilişkilidir. Diğer tarafından, ÜK mukozal inflamasyonla karakterizedir ve kolona sınırlıdır. İBH’ nın idyopatik olduğu düşünülmektedir ancak, dayandırıldığı iki ana sebep vardır: çevresel ve genetik faktörler. Bu hastalığın görüldüğü yer olan bağırsağın iç yüzü 200-400 m²

lik bir alandan oluşur (101). Adaptif ve doğal immün sistem, homeostatik koşullar altında, intestinal mikroplarla karmaşık ilişkiler aracılığı ile denge halindedir. Dahası, gastrointestinal sistem, doğal immün sistem sınırında, merkezi pozisyonadadır. Bağırsağın iç yüzünü kaplayan hücreler sadece konağı zararlı patojenlerden koruyan bariyer gibi çalışmaz, ayrıca kommensal mikroorganizmalarla ilişki kurar. Bu ilişkiler intestinal immün sistem tarafından incelikte düzenlenir ve immün homeostaza katkıda bulunur. Birçok nedenden dolayı, İBH gibi idiyopatik intestinal inflamasyonlar, homeostaz bozulduğunda görülebilir (102). İBH da bu homeostazın bozulması ve kontrolsüzleşmesi sürekli hale gelmektedir.

İBH, bağırsağın kronik tekrarlayan, inflamasyonla karakterize, multifaktoriyel immün bir hastalığıdır (103). Halen kesin etiyojisi bilinmemektedir. Fakat genetik olarak yatkın bireylerde, bazı çevresel faktörlerin tetiği çekmesi ile immün sistemin bozulmasının ve/veya mikroplarla dengesiz ilişkilerin; kronik intestinal inflamasyon oluşumuna yol açtığına inanılmaktadır. Karakteristik olarak, CH patogeneğinde, intestinal inflamasyonun kronisitesinde; Th1 hücrelerinin önemli rol oynadığı düşünülürken, ÜK’ da TH₂ hücrelerinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (104). Son zamanlarda, Th₁₇ hücrelerinin aktivasyonu ve Th₁₇/ regülatör T hücresi imbalansının; intestinal inflamasyon gelişiminde önemli bir bileşen olduğu fark edildi (105). TNF alfa’ nın, İBH’da anahtar sitokin olduğu anlaşıldığından beri; Anti-TNF alfa tedavilerin kullanılması, konvansiyonel tedavilere göre daha iyi remisyon indüksiyonu ve idamesi sağladı. Dahası bu ilaçlarla, hedefe yönelik immünsüpresyon ile mukozal iyileşme sağlanabildi. Fakat hastaların 1/3 ‘ü, hala mevcut tedavilere uygun yanıt vermemekte. Yüksek orandaki bu tedavi başarısızlığı, halen İBH mekanizmasında bilinmeyen yönlerin varlığına işaret etmekte.

Son çalışmalar gösterdi ki; bireyin genetik yatkınlığı, dış çevre, intestinal mikrobiyal flora ve immün yanıtların hepsi, İBH patogeneğine karışmış ve İBH patogeneğinde fonksiyonel olarak iç içe geçmiş durumdadır.

1.2.2.1 GENETİK

Son on yılda, İBH’ nın genetik bileşenlerini anlamak konusunda büyük gelişmeler oldu (106). Bunu, DNA analizi ve sekanslamasındaki teknolojik gelişmelere ve büyük-çok uluslu veri tabanı kullanımına borçluyuz. Genetik test ve analizdeki gelişmeler, SNP(single nukleotid polimorfizmleri)’ lerin tanımlandığı, birçok GWAS(Genome Wide Association Study)’ in tamamlanmasını sağladı. Son çalışmalar, İBH ilişkili gen lokusu sayısınının 163 tane olduğunu buldu ki bunun 110’ u her iki hastalıkla da ilişkili, 30’u CH’ ye spesifik ve 23’ü

ÜK'ya spesifiktir (107).ÜK ve CH' nin ortak gen lokuslarına yönelik yapılan çalışmalar, ikisinin ortak patogenezinde yeni yollar bulunmasını sağlayabilir(108).

İBH genetik araştırmasında modern çağ, CH' ye yatkınlık konusunda saptanan ilk gen olan, NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domaincontaining 2)'nin, 2001 yılında keşfedilmesi ile başladı. Orijinalinde, NOD2 geni; hem gram pozitif hem de gram negatif bakteri peptidoglikanında bulunan muramil dipeptidi (MDP) tanıyan bir reseptör olarak tanımlandı (109). MDP stimülasyonu; bakteri replikasyonunu ve antijen prezentasyonunu kontrol eden, otofajiyi indükler ve hem doğal hem de kazanılmış immün yanıtı düzenler (110). NOD2, T hücre cevabı regülasyonu gibi, MDP bağımsız yollarda da görev alır.

Genetik analizler, otofajinin, İBH immün yanıtındaki vazgeçilmez rolünü gösterdi ve ATG16L1 ve IRGM isimli, otofajiyile ilişkili iki adet gen bildirildi (111). Otofaji intrasellüler homeostazın bir parçasıdır; sitozolik içeriğin ve organellerin degradasyonu ve geri dönüşümünde rol oynar. Aynı şekilde enfeksiyona direnç ve intrasellüler mikropların ortadan kaldırılmasına da katkı yapar (112). ATG16L1, otofajinin tüm formları için gereklidir ve T300A mutasyonu artmış CH riskiyle ilişkilidir. IRGM; p47 immünite ilişkili GTPase ailesine mensuptur. IRGM' de CH ilişkili polimorfizmler azalmış protein ekspresyonuna neden olur.ATG16L1 ve NOD2 varyantlarına sahip Epitelyal ve dendritik hücreler, anti bakteriyel otofajide defekt gösterir (113).

Son zamanlarda GWAS ve SNP' lerin yaygın kullanımıyla, İBH ile IL23R geni arasında önemli bir bağlantı olduğu tanımlandı. IL23R geni; Th17 hücrelerinin jenerasyonunda rol alan bir peptid olan, proinflamatuvar sitokin IL23'ün reseptörlerinin alt birimini kodlar. Th17 ve IL23 yolağı İBH patogenezinde iyi tanımlanmıştır. Bu yolla hem ÜK, hem de CH için iyi tanımlanmış olan yatkınlık geni lokusları IL23R, IL12B, JAK2 ve STAT3' tür (114).IL12 ve IL23 de ortak olan p40 alt birimini kodlayan IL12B varyantları, İBH ve diğer immün hastalıklarla ilişkilidir. İL10 fonksiyonundaki defektler de ÜK ve CH ile ilişkilidir (115). İmmün fonksiyonu regüle eden diğer İBH yatkınlık genleri: CARD9(Caspase recruitment domain-containing protein 9), IL1R2(Interleukin-1 receptor 2), REL (REL proto-oncogene), SMAD3 ve PRDM1(PR domain zinc finger protein 1)'dir.

İBH genetiğinde, son zamanlardaki gelişmeler: hastalığın altında yatan mekanizmalar hakkında çeşitli anahtar mesajlar içermektedir. Bir taraftan, tanımlanan artan sayıdaki İBH yatkınlık geni lokusları gösterdi ki; genetik etkiler hastalık patogenezinde kritik role sahiptir.

Diğer taraftan, yukarıda belirtilen genlerin %20-25'inin kalıtsallıkla ilişkili olduğu bulundu. Bu durum sadece İBH' a özgü değil, aynı zamanda diğer birçok poligenetik hastalıkta da mevcuttur. Bu fenomene, ortak özelliklerin kayıp kalıtımının gizemi veya genetik vakum denir (116). Bu konu yeni yakınlık genleri bulmakta başarısız olan GWAS ile de kanıtlanmıştır. İleri sürülen bir ihtimal de, kayıp genleri aramak yerine; genler ve onların ürünleri arasındaki ilişkileri saptamak, aşikâr olan vakumun ve önemli sayıdaki İBH'nın açıklaması olabilir. İBH genetiği ve kalıtımındaki bu yeni bakış açılarıyla birlikte; gen-gen, gen-yolak ve gen-çevre ilişkilerinde gelecekteki keşifler bize; İBH patogenezinde, yeni nadir varyantlar bulmaktan daha fazlasını sağlayacak gibi durmaktadır.

1.2.2.2 ÇEVRE

Şüphe yok ki çevresel faktörler İBH patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Sigara, diyet, ilaçlar, coğrafya, sosyal stres ve psikolojik etmenler gibi çok sayıda çevresel faktör, risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (117). Bunların arasında sigara içmek, en geniş ve en sık çalışılan çevresel İBH tetikleyicisidir. 1982' de ÜK ile sigara arasında ki ters orantılı ilişki saptandığından beri, sonradan gelen çalışmalar, ağır sigara içiciliğinin, ÜK gelişiminden koruduğu ve ÜK' da düşük relaps oranı ile birlikte olduğu, doğrulanmıştır (118). ÜK' nın aksine CH'de, sigara hastalık riskini artırır ve yüksek postoperatif hastalık oranı ile ilişkilidir (119).

Vitamin D' nin rolüne ilişkin genel görüş, kalsiyum metabolizması ve kemik sağlığına yoğunlaşmıştır. Bugünlerde; vitamin D' nin immünolojik rolü gittikçe daha iyi anlaşılmaktadır (120). En son literatür, vitamin D' nin rolünün çok çeşitli olduğunu ve İBH'ın da dahil olduğu çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Leslie ve ark. (121) vitamin D eksikliğinin İBH tanılılarda yaygın olduğunu bulmuş ve düşük D vitamininin artmış İBH riskine katkı yaptığına dikkat çekmiştir. Fare modellerinde, D vitamini eksikliği, dekstran sodyum sülfat ile indüklenen kolite artmış yakınlıkla ilişkilidir ve 1-25(OH)₂ D₃ suplementasyonunun intestinal inflamasyonun ciddiyetini azalttığı görülmüştür(122).

Aspirin ve NSAİD' nin gastrointestinal trakta etkisi; iyi tanımlanmıştır. Yine de İBH gelişimi veya relapsında; aspirin ve NSAİD' lerin tetikleyici etkisinin olduğu görüşünü destekleyen sınırlı kanıt mevcuttur. ÜK ve CH riskinde, aspirinin; doz, süre veya sıklığı arasında ilişki olmadığı bulunmuştur (123). Fakat NSAİD' lerin yüksek doz, uzamış kullanım süresi ve sık kullanımı; artmış UK ve CH riski ile ilişkilidir. Yakın zamanlardaki bir çalışma; antibiyotiklerin mikrobiyomu etkilemesi neticesinde, İBH riskinde, önemli bir çevresel faktör

olduğunu saptamıştır. Hayatında ilk yılında antibiyotik kullanım öyküsü, kontrollere göre, İBH' lılarda daha sıktır (124). CH ve ÜK patogenezinde stresin bir rol oynadığı uzun süredir öne sürülmektedir. Bitton ve ark stres düzeyi düşük olanlarda; hastalık riskinin düşük olduğunu iddia etmiştir (125) . Fark edilen stresin mood komponenti, depresyon ve anksiyete de dâhil edildiğinde; İBH'nın kötüleşmesinde güçlü bir etkendir. Goodhand ve ark. yaptığı bir retrospektif çalışmada, antidepresanların hastalık seyri üzerine yararlı etkileri olduğu ve semptomatik relapsları azalttığı bulunmuştur. Ancak yapılan bir derlemede, psikolojik tedavilerin bir yararının olmadığı gösterilmiştir (126).

En son ekolojik ve epidemiyolojik kanıtlara göre,hava kirliliği; CH ve ÜK riskine katkıda bulunabilir. Gelişmekte olan ülkelerde artmakta olan CH ve ÜK insidansı; endüstrileşmenin gelişimi ile paralellik göstermektedir. Hava kirliliğinin artması, dolaşan polimorfonükleer lökosit ve plazma sitokini artışı ile ilişkilidir (127). İngiltere'de yapılan bir çalışmada, yüksek düzeyde NO₂(nitrojen dioksit)ve SO₂(kükürt dioksit)'nin, artmış ÜK ve CH ili bağlantılı olduğu bulunmuştur (128).

1.2.2.3 MİKROBİYAL FAKTÖRLER

Tüm insan bağırsağı mikrobiyomu, yaklaşık 1150 bakteri türünden oluşur. Her bir konak kabaca 160 türe sahiptir. Bağırsak mikrobiyomu hayatın ilk iki haftasında oluşur ve bundan sonra genellikle büyük oranda stabil kalır. Bağırsak mikrobiyomunun %20-30'unun kültürü yapılabilmesine rağmen, mikrobiyomdaki değişiklikler ve İBH arasında bağlantı kurulmuştur (129). Birçok çalışmada, ,CH ve ÜK' daki inflame ve noninflame segmentlerdeki bağırsak florası incelenmiş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında; İBH hastalarının fekal mikrobiomunda önemli oranda azalmış biyo-çeşitlilik saptanmıştır. Diğer çalışmalarda; mikrobiyatanın, İBH'lılarda daha anstabil olduğu da bulunmuştur(130). Sağlıklı bağırsakta; Firmicutes ve Bacteroidetes ailesi predominanttır ve epitelyal metabolik substratların yapımına katkıda bulunur. Diğer taraftan; CH' de mikrobiyata; Firmicutes ve Bacteroidetes' de azalma ve Enterobacteria artması ile karakterizedir. Aynı zamanda ÜK' da; Clostridium spp.' de bir azalma ve Escherichia coli'de bir artma bildirilmiştir(131).

Sağlıklı kolonda iki katmandan oluşan, devamlı bir mukus tabakası vardır. Dıştaki gevşek yapışkan tabaka bakteriyel gelişim için uygunken, içteki sıkı yapışkan tabaka normalde sterildir. İBH' da; özellikle CH'de, kolonik yapışkan tabakayla ilişkili bakteri artışı vardır. CH' de mukoza ilişkili E.coli' de artış ve Firmicutes' te azalma bildirilmiştir (132).

CH' de; adheren ve invaziv bir E.coli (AİEC) fenotipinin bulunduğu, epitelyal hücelere invazyon yaptığı ve makrofajlarda replikasyon yaptığı saptanmıştır.

1.2.2.4 İMMÜNOLOJİK FAKTÖRLER

İBH patogenezi konusundaki araştırmalar, uzun süredir, mukozal immünite (özellikle T hücre cevabı) üzerine yoğunlaşmıştır. Mevcut kanıtlar, adaptif ve doğal immün disfonksiyonun, İBH' lı hastalarda ki bozulmuş intestinal inflamatuvar yanıtta katkıda bulunduğunu öne sürmektedir. Son 20 yıldaki çoğu çalışma, anormal adaptif immün yanıtın, İBH patogenezindeki rolüne odaklanmış durumdadır. Adaptif immün yanıtta odaklanmak; İBH' nın iki ana formunun, açık bir şekilde, farklı bağırsak inflamasyonu formuyla geliştiği yönünde fikir oluşmasını sağladı. CH' de Th₁ yanıtı ön planda iken; ÜK' nın nonkonvansiyonel Th₂ yanıtıyla ilişkili olduğu bulundu (133).

Yeni tanımlanan Th₁₇ hücrelerinin de, İBH' daki inflamatuvar bağırsak yanıtında etkili oldukları bulundu. Son dönemdeki immünolojik çalışmalar; epitelyal bariyer integritesi, doğal mikrobiyal duyarlılık, otofaji ve katlanmamış protein yanıtı gibi mukozal doğal immünite yanıtlarına odaklanmıştır.

1.2.2.4.1 Doğal İmmünite

Doğal immün yanıt, patojenlere karşı ilk sıradaki savunmamızdır. Nonspesifiktir ve vücudun uyarana hızlıca (dakikalar-saatler içerisinde) yanıt vermesini sağlar. Doğal bağışık yanıt; epitelyal hücreler, dendritik hücreler, nötrofiller, monositler, makrofajlar ve NK hücreleri gibi farklı hücreler aracılığıyla gelişir (134). İmmünitinin bu formu, patojen tanıyan reseptörlerin (Örnek: hücre yüzeyindeki TLR veya sitoplazmadaki NOD like reseptörler), mikrobiyal antijenleri tanımasıyla başlar. Son çalışmalar; doğal immüniteyi yöneten hücrelerdeki hem TLR hem de NOD proteinlerinin ekspresyon ve fonksiyonunun, İBH' lılarda bozulduğunu gösterdi. Bir İngiliz çalışmasına göre, travmaya yanıt olarak; mukozal nötrofil kümelenmesi ve IL-1B ve IL-8 üretimi özellikle CH hastalarında azalırken, ÜK de azalmamıştır (135). CH ilişkili NOD2 mutasyonlarının; bağırsağın LPS(lipopolisakkarit)' ye yanıtının bozulmasına neden olduğu ve bu defektin hastalığa yatkınlıkta katkıda bulunabileceği; GWAS' ta ortaya koyulmuştur (134). Her ne kadar, NOD2 mutasyonunun fonksiyonel rolü tartışmalı olsa da mevcut kanıtlara göre; NFkB(Nükleer Faktör kappa B)' nin azalmış aktivasyonuna neden olmaktadır (136). Bu yetersiz yanıt, azalmış anti bakteriyel yapımı ve patojenik mikrobiyal invazyonla sonuçlanıyor olabilir (137). Diğer çalışmaları göre

NOD2' nin fonksiyon kaybı, inflamatuvar yolların aktifleşmesine ve aşırı Th₁ yanıtlarına neden olan, Th₂ stimülasyonu inhibisyonunun yokluğuyla sonuçlanabilir (138). Ayrıca, NOD2 immüntoleransda da rol oynar, ancak bu etki 3020insC mutasyonlu hastaların hücrelerinde bozulmuştur (139).

IL-23 hem adaptif hem de doğal immünyetede anahtar bir sitokindir ve mikroplara erken yanıt verilmesinde merkezi bir role sahiptir. İL-23R polimorfizmlerinin, hem ÜK hem de CH ile ilişkili olması; IL-23 ün kronik intestinal inflamasyonda ortak bir inflamatuvar molekül olabileceğini düşündürmüştür. Son dönemdeki çalışmalar gösterdi ki, TH₁₇ hücrelerindeki aktivitesinin yanında, IL-23 adaptif immün yanıtta da etki edebilir.

CH, otofaji ile ilişkili olan ATG16L1 ve IRGM genleri ile de bağlantılıdır. ATG16L1, tüm otofaji formları için elzemdir. ATG16L1' deki T300A mutasyonu; artmış CH riski ile ilişkilidir. Otofaji; hücrel homeostazın sürdürülmesindeki mekanizmalardan biridir ve inflamatuvar mikroorganizmalara karşı konak savunmasında çok önemlidir. Normalde otofaji; bakterisidal etkilerle ve endojen antijenlerin sunumu ile başlatılır ve bu proses; NOD veya ATG16L1 mutasyonlu hastalarda bozuktur. Otofaji ve doğal immünyetle yakın ilişkili olan, katlanmamış protein yanıtındaki disregülasyon, İBH patogenezinde rol oynayabilir. Bu yanıt endoplazmik retikulum stresi ile başlatılır ve apoptotik hücre ölümü ile sonuçlanır ve İBH gelişimine neden olur (140).

Defektif epitelyal bariyer ve artmış intestinal permeabilite, uzun süredir İBH' da gözlemlenmektedir (141). İntestinal bakteri ve besin antijenlerinin intestinal yüzde ilk karşılaştığı fiziksel bariyer; intestinal epiteli örten mukus tabakasıdır. Bakteriyel invazyona karşı savunmada ikinci tabaka; enterositler ve özelleşmiş epitelyal hücrelerden (Goblet hücresi, Paneth hücresi gibi) oluşan intestinal epiteldir. Bakterilere karşı fiziksel bariyer oluşturmasının yanında epitel hücreleri çeşitli antimikrobiyal peptidleri salgılayabilir. Antimikrobiyal peptidlerin defektif salgılanması CH' de gözlemlenmiştir(142).

1.2.2.4.2 Adaptif İmmünite

Doğal immünyetenin tersine, adaptif immün yanıt çok spesifiktir. Sıklıkla birkaç günde başlar ve T hücre tip ve sayısına bağlıdır. IL-12 tarafından uyarılan Th₁; yüksek miktarda İFN gama üretirken; Th₂, IL-4, IL-5 ve IL-13 salgılar (143). Kontrole veya ÜK' lıya göre CH'li hastanın mukozal T hücrelerinin daha fazla IL-2 ve İFN gama salgıladığı gözlenmiştir, bu nedenle anormal bir Th₁ yanıtının CH' ye neden olduğu düşünülebilir. Aynı şekilde ÜK' da

da, NK T hücrelerinden, kontrole ve CH' ye göre, yüksek miktarda IL-13 (Th₂ sitokini) salgılanır (144). Bu nedenle CH' de Th₁ aracılıklı immün yanıt düşünülürken, ÜK' da Th₂ aracılıklı immün yanıtla bağlı hastalık düşünülür. Son dönemde ki deneysel kolit çalışmaları IL-13' ün, bağırsakta antiinflamatuvar etkinlikte olduğunu öne sürmüştür (145). İnflame İBH mukozası kültüründe, in vitro olarak, kontrolden daha yüksek düzeyde IL17A üretildiği gözlemlenmiştir(146).

1.2.3 Klinik

İnflamatuvar barsak hastalıklarında klinik, tutulan gastrointestinal sistem segmentine göre değişiklik gösterir. İnflamatuvar barsak hastaları irritabl barsak hastalarına benzer şekilde bağırsak alışkanlığında düzensizlik, kramplar ve karın ağrısı ile ortaya çıkabilir ki bu tablo tanıda yaşanabilen gecikmelerin esas sebebidir. İnflamatuvar barsak hastalıklarının sistemik semptomları arasında ateş, kilo kaybı, terleme, iştahsızlık ve artraljiler sayılabilir. Emosyonel stres, enfeksiyon, gebelik, uygunsuz diyet programları, akut ya da kronik başka inflamatuvar hastalık dönemlerinde rekürrensler ve alevlenmeler görülebilir.

Tablo-1: Çölyak hastalığı ve IBH ile ilişkili ana klinik özellikler.

| İBH | ÇH |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">○ İntestinal mukozal tutulum○ Heterojen klinik○ Hastalık yerleşimi ve şiddetine bağlı ○ Semptomatik(relaps/ remisyon) ○ Sindirim sistemi işaret ve semptomları<ul style="list-style-type: none">❖ Diyare❖ Karın ağrısı(ÜK da daha az) ○ Ekstraintestinal manifestasyonlar:<ul style="list-style-type: none">❖ Refrakter demir eksikliği anemisi❖ Kısa vücut❖ Azalmış iştah❖ Kilo kaybı (ÜK da daha nadir görülür ve daha az miktardadır)❖ Seksüel gelişim geriliği❖ Akciğer patolojileri❖ Psikolojik sendromlar❖ Artrit ve artraljiler❖ Akut episiklerit, üveit, orbital miyozit❖ Eritema nodozum, pyoderma gangrenozum❖ Primer sklerozan kolanjit(ÜK da daha sık), otoimmün hepatit (nadir)❖ Üreteral obstrüksiyon, hidronefrozis, üriner taşlar❖ Trombositozis, hiperfibrinjenemi, artmış faktör V-VII, antitrombin III depresyonu,❖ Osteoporoz ○ Ciddi komplikasyonlar<ul style="list-style-type: none">❖ Kilo kaybı ve aşırı zayıflığın eşlik ettiği malnütrisyon❖ Fistül❖ Abse❖ Obstrüksiyon, perforasyon,❖ Displazi, kolorektal kanser | <ul style="list-style-type: none">● İntestinal mukozal tutulum● Heterojen klinik● Gluten sensitivitesinin derecesi ve sindirilen Gluten miktarına bağlı● Genelde semptomatik(erken başlangıç) Tek veya birkaç semptom(geç başlangıç) ● Sindirim sistemi işaret ve semptomları:<ul style="list-style-type: none">➤ Diyare➤ Abdominal distansiyon➤ Karın ağrısı➤ Konstipasyon➤ Dispepsi➤ Rekürren kusma➤ Pirozis ve regürjitasyon➤ Diyareyle giden irritabl bağırsak sendromu ● Ekstraintestinal manifestasyonlar:<ul style="list-style-type: none">➤ Refrakter demir eksikliği anemisi➤ Kısa vücut➤ Gelişme geriliği➤ Dermatitis herpetiformis➤ Vitamin B12 eksikliği➤ Nörolojik semptomlar➤ Menstruel düzensizlik➤ Kanama diyatezi(vitamin K malabsorbsiyonu)➤ Parestezi, kas krampları, tetani (hipokalsemi)➤ Hipertransaminazemi➤ Osteopeni,osteomalazi, osteoporoz➤ Ödem, assit, anazarka (hipoproteinemi)➤ Hipopituitarizm ve adrenal yetmezlik➤ Tekrarlayan ağız ülserleri ● Ciddi komplikasyonlar:<ul style="list-style-type: none">➤ Kollajenöz Çölyak hastalığı➤ Ülseratif jejunitis➤ T hücreli lenfoma |

Dünya Gastroenteroloji Örgütü (WGO) inflamatuvar bağırsak hastalığı 2009 kılavuzunda aşağıdaki semptomların sindirim sisteminde inflamatuvar hasar ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir (147) :

1. Diyare: Mukus veya kan içerebilir, noktürnal diyare şeklinde görülebilir, inkontinans eşlik edebilir.

2. Konstipasyon: Rektuma sınırlı ÜK'nın primer semptomu olabilir. Bağırsak obstrüksiyonuna dönüşürse inatçı kabızlık ve pasaj yokluğu görülebilir.

3. Barsak hareketlerinde anormallikler, gaita inkontinansı görülebilir.

4. Barsak hareketleri ile birlikte ağrı ve rektal kanama görülebilir.

5. Tenesmus

6. Abdominal kramplar ve karın ağrısı: Özellikle sağ kolon tutulumlu Crohn hastalığında görülür. Ağrı periumblikal olabilir veya alt kadrana yayılabilir.

7. Bulantı ve kusma: Crohn hastalığında ülseratif kolite göre daha sık görülür.

1.2.3.1 Ülseratif kolit

Ülseratif kolit üç tip klinik ile karşımıza çıkar; 1) Kronik intermittan tip: Remisyon ve alevlenmelerle seyreder. 2) Kronik devamlı tip: Devamlı hafif aktivasyon bulguları ile karakterizedir. 3) Akut fulminan tip: Şiddetli tek bir atak ile karakterizedir. Ülseratif kolitte öncelikli belirti rektal kanama ile birlikte kanlı ve mukuslu diyaredir. 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 de birlikte görülebilir. Barsak hareketleri artmıştır, ancak rektumun inflamasyonu sonucu dışkı volümü azdır. Sık ve acil defakasyon ihtiyacı olabilir. Gece ishali sık olup organik kolon hastalıklarının fonksiyonel olandan ayrımında faydalı bir özelliktir.

Yemeklerden sonra ishal daha sık görülür. Hastalık aktivitesinin şiddetlendiği durumlarda kanlı, iltihaplı ve sulu dışkılama görülür (148). Aktif ÜK kanaması, dışkıda mutlaka gözle görülür kan ile birlikte dir. Orta veya şiddetli aktivite gösteren hastalık durumunda ve özellikle de pankolit durumlarında ateş, kilo kaybı, terleme, iştahsızlık, bulantı ve kusma gibi sistemik semptomlar olabilir.

Ülseratif kolitin ekstraintestinal bulguları kolonun tutulumunun yaygınlığı veya hastalığın ciddiyetiyle ilişkili olarak %21-45 oranında görülmektedir (149). Bu bulgulardan primer sklerozan kolanjit ve artropati hastalığın ortaya çıkışından yıllar önce de ortaya çıkabilir. Eritema nodozum, üveit, episklerit, perikardit, ankilozan spondilit, sakroileit, artrit, aftöz stomatit, kolelithiasis, tromboembolizm, cilt vaskülit ve bronşiolit sık görülen ekstraintestinal bulgulardandır (9).

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

Ülseratif kolitte kliniği belirleyen en önemli parametre, kolonik tutulumun uzunluğu ve şiddetidir (150). Hastalık distal 10-20 cm' ye sınırlı ise ülseratif proktit, splenik fleksuraya kadar tutulum söz konusu ise sol taraf koliti, splenik fleksurayı aşmış ve transvers kolonu tutmuş ise yaygın kolit ve hepatik fleksuranın proksimaline geçmiş veya tüm kolonu tutmuşsa pankolit olarak tanımlanır. Rektum tutulumu hastaların %95 inde görülür. Özellikle topikal tedavi alan hastalarda yapılan endoskopide rektal tutulum inflamasyonun yatışması nedeniyle gözden kaçabilir. Rektosigmoidde sınırlı hastalıklarda topikal tedavi daha yararlı iken, splenik fleksuranın dâhil olduğu veya daha yaygın hastalığın tedavisinde sistemik tedavi gerekmektedir. Hastalık proksimale ilerledikçe tedaviye dirençli olabileceğinden dolayı kolektomi gereksinimi de artar. Pankolit hastalığın en ağır tutulum tablosu olup tedaviye daha dirençlidir. Pankolit tablosunda yoğun inflamasyon terminal ileumu da içine aldığı anda "backwash ileitis" olarak adlandırılır. Ülseratif kolitin karakteristik bulgusu kolonoskopide kesintisiz ve yüzeysel mukozal inflamasyonun görülmesidir.

1.2.3.2 Crohn hastalığı

Crohn hastalığında orofarinksten anüse kadar tüm gastrointestinal kanal transmural olarak tutulur. Tutulum şekli; inflamatuvar, fistülizan (penetran) ya da fibrostenotik tipte olabilir. Crohn hastalığının klinik belirtileri, Ülseratif kolite göre çok daha değişkendir ve başta hastalığın tutulum yeri olmak üzere hastaya ve hastalığa ait birçok faktörler birlikte klinik tabloyu belirlemektedir. Crohn hastalığının klinik sınıflamasında ise en güncel olarak Montreal 2003 sınıflaması kullanılmaktadır (151). Üst gastrointestinal tutulumlu Crohn

hastalığı oldukça az görülür. Hastalarda genellikle disfaji, odinofaji, göğüs ağrısı ya da göğüste yanma gibi semptomlar görülür. Gastroduedonal Crohn hastalığında genellikle distal kısımda tutulum söz konusu olup karın ağrısı ve demir eksikliği anemisi sık görülür. İzole jejunal Crohn hastalığı nadirdir ve jejunal tutulum varsa distal ince barsak tutulumu da vardır. İzole kolonik Crohn hastalığı, tüm hastaların %25' inde görülür; bu hastalarda ishal, hematokezya ve karın ağrısı tipik semptomlardır. Bu hastalarda rektal tutulum olması tanı esnasında Ülseratif kolit ile ayırıcı tanı açısından zorluk oluşturmaktadır (152). Crohn hastalarının %20-40'ında fistülizan/penetran hastalık gelişir. Enteroenterik ya da enterokolonik bir fistül var ise “internal fistül” ; enterokutanöz, rektovajinal ya da perianal bir fistül var ise “eksternal fistül” denir. Fistülizan/penetran Crohn hastalığı, intraabdominal veya perianal apse oluşumuna ya da perforasyona neden olabilir. Crohn hastalığında anatomik lokalizasyon zaman içinde değişiklik göstermezken hastalığın fenotipi değişim gösterebilir. En sık görülen, inflamatuvar formdan, stenotik ya da fistülizan forma dönüşümdür (153).

1.2.4 Tanı

İnflamatuvar bağırsak hastalığında tanı yöntemleri, hastalığın yaygınlığını, aktivitesini ve spesifik komplikasyonlarını belirlemek için kullanılmaktadır. İyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra gaita tetkiki, biyokimyasal testler, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi, arkasından da histopatolojik değerlendirme ile tanı konulmalıdır.

Gerektiğinde radyolojik incelemeler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme de yapılabilir. Bu tetkikler arasında İBH tanısı için en değerli tanı aracı kolonoskopi ve işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesidir.

1.2.5 Ayırıcı tanı

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının ayırıcı tanısında öncelikli olarak enfeksiyöz ajanlar gözden geçirilmelidir. Shigella, Yersinia, Campylobacter, Entamoeba Hystolitica ve Esherichia coli O157:H7 ile gelişen infeksiyonlarda kanlı diyare ile kramplar olur ve Ülseratif kolit ile benzer endoskopik bulgular vardır. İnflamatuvar bağırsak hastalığındaki diyare ise tipik olarak daha uzun sürelidir ve bu özelliği ile diğer enfeksiyöz tablolardan ayrılır. Amebiasisde ileoçekal bölgede ameboma görülebilir ve Crohn hastalığı ile karışabilir. Uzamış diyaresi olan hastalarda başta giardiazis olmak üzere protozoal hastalıklar da akla gelmelidir

(154). İnflamatuvar barsak hastalığının akut alevlenmesinde eğer bir antibiyotik kullanımı varsa psödomembranöz enterokolit akla gelmelidir ve Clostridium difficile toksin-A araştırılmalıdır.

İshalin dominant semptom olarak bulunduğu durumlarda ayırıcı tanıda şu hastalıklar akla gelmelidir(147):

- Gastrointestinal enfeksiyonlar (intestinal tüberküloz, amebiazis, kronik Yersinia enfeksiyonu ve antibiyotiğe bağlı kolit/ Clostridium difficile enfeksiyonu)
- İrritabl barsak sendromu
- Mikroskopik Kolit
- Laktoz intoleransı
- Çölyak Hastalığı
- AIDS
- Fonksiyonel diyare
- Behçet hastalığı
- Adenokarsinom, lenfoma gibi kolonik maligniteler
- C1 esteraz eksikliği, herediter anjioödem

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

- ❖ İntestinal tüberküloz
- ❖ İskemik kolit
- ❖ Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlara bağlı (NSAID) enteropati
- ❖ Radyasyon koliti
- ❖ Arteriovenöz malformasyon
- ❖ Kolorektal maligniteler
- ❖ Behçet hastalığı

Yapılan tetkikler neticesinde enfeksiyöz nedenler dışlanmış ise ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken hastalıklar şunlardır:

- ✓ Anoreksiya/Bulimia Nervoza
- ✓ Apandisit

- ✓ Çölyak hastalığı
- ✓ İlaçlara bağlı kolitler
- ✓ Soliter Rektal Ülser Sendromu (SRÜS)
- ✓ Diversiyon koliti
- ✓ Mikroskopik kolit
- ✓ Kollajenöz ve lenfositik kolit
- ✓ Eosinofilik kolit
- ✓ Divertiküler kolit
- ✓ İskemik kolit
- ✓ Gıda zehirlenmesi
- ✓ İntestinal Motilite bozuklukları
- ✓ İrritabl barsak sendromu
- ✓ Radyasyon koliti
- ✓ Laktoz intoleransı
- ✓ Vaskülitler
- ✓ Sarkoidoz
- ✓ Behçet hastalığı
- ✓ Nötropenik kolit

1.2.6 Tanı Yöntemleri

1.2.6.1 Laboratuvar

İnflamatuvar bağırsak hastalarının değerlendirilmesi klinik, laboratuvar, endoskopik, histopatolojik ve radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesini gerektiren kompleks bir süreçtir. İnflamatuvar barsak hastalığında laboratuvar bulguları, non-invaziv bir yolla hastalığın tanımlanması, hastalık aktivite derecesinin belirlenmesi, hastalığın seyrinin tahmin edilmesi ve tedaviye yanıtın takibinde yardımcı olmaktadır. İnflamatuvar barsak hastalığındaki laboratuvar belirteçleri, akut faz proteinleri, fekal ve serolojik belirteçlerdir.

1.2.6.1.1 Akut faz reaktanları

- **C-Reaktif Protein (CRP):** C-reaktif protein inflamasyon durumlarında artan bir akut faz reaktanıdır. CRP sentezini esas olarak dolaşımdaki IL-6 düzeyleri, daha az olarak da IL-1beta ve TNF-alfa düzeyleri düzenler. Yarılanma süresi 48 saattir, bu yüzden bu reaktan inflamasyonun tanı ve takibinde değerli bir belirteç olmasını sağlar. CRP düzeyi inflamasyonun derecesini tam olarak göstermez, o yüzden tek başına değerlendirilmemelidir(155)

- **Eritrosit Sedimentasyon Hızı:** İnflamatuvar barsak hastalığında akut faz cevabının plazma proteinlerinde oluşturduğu değişimin hızlı ve kaba taslak ölçümünü sağlar. İlk 24 saatten sonra tekrarlanan sedimentasyon ölçümleri akut faz cevabının güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.
- **Trombositler:** Trombosit sayısındaki artma hastalık şiddeti ile ilişkilidir. İnflamatuvar bağırsak hastalarındaki trombositozun nedeni tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen genellikle diğer inflamatuvar hastalıklarda görülebilen non-spesifik bir artış olduğu görüşü benimsenmiştir (156)
- **Sitokinler:** Sitokinler, inflamatuvar süreçte aktive olmuş hücreler tarafından üretilen ve hücreler arasında sinyalizasyonu sağlayan polipeptidlerdir. İnflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiş olan sitokinler IL-6, IL-1beta, TNF-alfa, interferon gama, TGF-beta, IL-8 ve IL-10' dur (157). Kemseke ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Crohn hastalarında IL-6 düzeyinin relapsı ön görmede diğer klinik ve laboratuvar özellikler ile korele olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada da IL-6 ekspresyonunun sadece inflamatuvar aktivite ile ilişkili olmayıp, steroid tedavisi esnasında klinik durumu yansıttığı ve relapsı öngördüğü gösterilmiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda TNF-alfa üretimi artar ve bu nedenle tedavide Anti-TNF ajanlar kullanılabilir (158). Sitokinlerin İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında tanı ve izlem aşamalarındaki rollerinin tam olarak ortaya çıkması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.
- **Fekal Kalprotektin:** En sık kullanılan ve en umut verici proteindir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda 111In ile işaretlenmiş lökositlerin fekal ekskresyonu, fekal belirteçler içinde altın standart olarak kabul edilmektedir (159). Fekal kalprotektin ile bu ekskresyon arasında güçlü bir pozitif korelasyon bulunmuştur, bu da kalprotektinin doğru bir ölçüm aracı olduğunu göstermektedir (160). Sağlıklı bireylerde normal düzeyi <2 mg/l olarak kabul edilmektedir (161).
- **Fekal S100AI2:** Önceden Calgranulin C ya da EN-RAGE olarak da adlandırılan, kalsiyum bağlayan bir proteindir. Fekal S100AI2 düzeyleri enflamasyon ile korelasyon gösterir, İnflamatuvar barsak hastalıklarını İBS gibi non-organik hastalıklardan ayırt etmede %86 duyarlılık, %96 özgüllük gösterdiği bildirilmiştir (162).

- **Fekal Laktoferrin:** Nötrofillerin sekonder granüllerinin major bir bileşeni olan demir bağlayan bir glikoproteindir (163). Feçeste intestinal inflamasyon belirteci olarak yararlıdır.

1.2.6.1.2 Serolojik Belirteçler

ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies): Klasik olarak vaskülitlerde, özellikle de Wegener granülomatosisinde tanı, izlem ve prognostik amaçla kullanılan bir belirteçtir. İndirekt immunofloresans ile 3 tip boyanma paterni gözlenir: 1) s-ANCA: Benekli patern 2)c-ANCA: Sitoplazmik granüler patern 3)p-ANCA: Perinükleer/atipik patern. İnflamatuvar barsak hastalıklarında en sık görülen p-ANCA paternidir. Ülseratif kolit hastalarında %20-85 pozitif saptanırken, Crohn hastalarında bu oran %2-28'dir (164).

ASCA (Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies): Saccharomyces cerevisiae'nin hücre duvarı bileşenine karşı oluşan antikordur. Crohn hastalarının %39-69'unda, ülseratif kolit hastalarının ise % 5-15 inde bulunur (165).

Anti-OMP C (Antibody to Outer Membrane Protein): E.Coli'nin dış membranporin C transport proteinine karşı gelişen antikordur. Crohn hastalarının %55'inde bulunur(166). ASCA negatif Crohn hastalarının tanısında yol göstericidir.

Anti-I2 (Antibodies to P.flourences-associated sequence I-2): Saptanması ince barsaktaki perforan hastalıkla uyumluluk gösterir. I2'ye karşı IgA seroreaktivitesi Crohn hastalığında %30-50, Ülseratif kolitte %10, indetermine kolitte %36-42, diğer inflamatuvar gastrointestinal hastalıklarda %19 oranında bulunmuştur (167)

Pankreatik antikolarlar: Ekzokrin pankreasa karşı gelişmiş antikolarlardır. Crohn hastalığında %30, Ülseratif kolitte %2-6 ve sağlıklı bireylerde %0-25 oranında görülür. Hastalığa spesifik olduğu bildirilmiştir (168).

Flagellin: Farelerin enterik mikrobiyal floralarının immunodominant ve kolitogenik antijenidir. Crohn hastalarının %50'sinde, Ülseratif kolit hastalarının %6'sında görülmektedir.

Yeni Antiglikan Antikolarlar: Değişik patojenik bakteri ve mantarların hücre duvarındaki karbonhidrat epitoplarna karşı görülen antikolarlardır. Crohn hastalarında ACCA %21-36, ALCA %18-38, AMCA %28 oranında saptanmıştır (169). Bu belirteçlerden en az birinin pozitif bulunduğu Crohn hastaları %77 özgüllük, %90 duyarlılık ile ülseratif kolitten

ayrılır. Tablo 5’de biyolojik belirteçlerin İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında tanısallık değerleri gösterilmektedir.

Tablo 5. Biyolojik Belirteçlerin Duyarlılık ve Özgüllükleri

| <i>Biyolojik belirteçler</i> | <i>Duyarlılık (%)</i> | <i>Özgüllük (%)</i> |
|---|-----------------------|---------------------|
| C-Reaktif Protein | 50-100 | 65-100 |
| Eritrosit Sedimentasyon Hızı | 23-85 | 68-91 |
| Kalprotektin | 76-100 | 83-95 |
| Laktoferrin | 78-90 | 90-98 |
| Anti-Saccharomyces cerevisiae antikor (ANCA) | 50-70 | 80-95 |
| Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (p-ASCA) | 65-70 | 80-85 |

1.2.6.2 Endoskopik Tanı Yöntemleri

İnflamatuvar bağırsak hastalığında endoskopik incelemeler tanı, ayırıcı tanı, hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi, displazi ve kanser gelişiminin saptanmasında en değerli araçtır. Ayrıca biyopsi alınmasında ve polipektomi ile striktürlerin dilatasyonu gibi tedavi amacıyla da kullanılmaktadır. Ülseratif kolitin en erken endoskopik bulguları normalde rektal mukozada görülen ince vasküler paternin kaybı ve diffüz eritem gelişmesidir. Eriteme sıklıkla mukozal ödem de eşlik eder. Mukoza granüler olabilir ve kolonoskop dokunduğunda kolaylıkla kanar. Hastalık şiddeti arttığında, mukozanın herhangi bir müdahaleye gerek olmadan kendiliğinden kanar, yüzeysel küçük ülserasyonlar görülür ve kolonda haustrasyon kaybı ve pseudopolipler görülür.

İnflamasyon rektumda başlar, aralıksız olarak proksimale uzanır, arada tutulmamış sağlam barsak alanları içermez. Boylu boyunca tüm mukozada inflamasyon görülür (170). Crohn hastalığında 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 mukozanın adacıklarını sararak kaldırım taşı görünümü oluştururlar. Derin, geniş ve penetran ülserler normal görünümlü mukozanın ile çevrili olabilirler.

Crohn hastalığında tutulan alanlar arasında skip area (atlama segmentleri) denilen inflamasyon görülmeyen tamamen normal barsak segmentleri vardır. Rektum tutulumu Crohn hastalığında şart değildir. Crohn hastalığı tutulum yerlerine göre, terminal ileumun tutulduğu ileit, terminal ileum ve kolon segmentleri tutulduğunda ileokolit ve sadece kolon tutulduğunda kolit olarak adlandırılır. Crohn hastalığında tüm gastrointestinal sistem tutulabileceği için üst gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi de yapılmalıdır (171).

1.2.6.2.1 **Konvansiyonel endoskopi:** Tanıda kullanılan ilk basamak girişimsel işlem endoskopidir. Gerek görsel olarak mukozanın değerlendirilmesi, gerekse histopatolojik değerlendirme için örnek alınması noktasında kolon, terminal ileum distali ve üst GİS tutulumu hakkında bilgi sahibi olma adına gastroskopi ve kolonoskopi kullanılmaktadır.

1.2.6.2.2 **Video kapsül endoskopi:** İnvaziv olmayan tanısal görüntüleme yöntemidir. FDA (Food and Drug Administration) tarafından 2001 yılında onay aldıktan sonra kullanımı yaygınlaşmıştır. Konvansiyonel endoskopik yöntemlerle değerlendirilemeyen ince barsak bölümlerinin incelenmesinde, invaziv olmayan ve kolay uygulanabilen, hasta konforu açısından ideal bir yöntemdir. Ekstralüminal patolojileri göstermemesi ve tedavide kullanılamaması ise dezavantajlarıdır (172).

1.2.6.2.3 **Çift balonlu endoskopi (double-balloon endoscopy):** Çift-balon endoskopi, ilk defa 2001 yılında Yamamoto ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Hem anal hem de oral yol ile sıklıkla genel anesteziye ihtiyaç duymaksızın tüm ince bağırsağın endoskopik olarak görüntülenmesine ve lezyonlara müdahale edilmesine olanak sağlar.

1.2.6.3 Radyolojik Tanı Yöntemleri

1.2.6.3.1 **Düz karın grafisi:** Toksik megakolon ve perforasyon tanısında yardımcı olur. Toksik megakolonda kolon çapı 6 cm'in üzerine çıkmıştır. Ayakta çekilen grafide diyafragma altında serbest hava bulunması perforasyonu gösterir.

1.2.6.3.2 **Baryumlu lavman incelemesi:** Baryumlu kontrast lümenin ana hatlarını, luminal darlığın uzunluğunu gösterme, mukozal değişiklikleri saptama için mükemmeldir. Hastanın toleransını düşürmeden büyük miktarda kontrast madde kullanmaksızın başarmak zor olabilir ve bağırsak duvarı veya ekstra luminal yapılar görüntülenemez. Çok yeni teknikler BT, MRE ve ultrasonografi hastalık aktivitesi ve komplikasyonları değerlendirmek için klinik kullanıma girmiş ve baryumlu çalışmaların yerini almıştır.

1.2.6.3.3 **Ultrasonografi (USG):** Transabdominal USG, CH, ÜK, divertikülozis ve appendisit gibi bağırsağı etkileyen inflamatuvar durumları değerlendirmek için 30 yıldır kullanılmaktadır

1.2.6.3.4 **Bilgisayarlı tomografi (BT):** Batında ekstraluminal yapılar ve luminal seyri içeren kesitsel görüntüler, pelvis ve abdomenin görüntülenmesinde kullanılır. Standart BT bağırsak duvarındaki değişiklikleri tespit etmedeki etkinliği sınırlıdır.

- 1.2.6.3.5 **Bilgisayarlı tomografi enterografi (BTE):** Bağırsak duvarında farklı doku tabakalarının ayırımına izin verir. Vaskülaritede artış, mukozal kalınlaşma ve duvarın tabakalaşmasını içine alan kan akımında artışın izleri doku inflamasyonunun radyolojik belirtileridir. BTE aynı zamanda intestinal yapıları içeren İBH'nın komplikasyonlarını doğru olarak tanıtabilir ve İBH'nın aktivitesi doğru olarak değerlendirilebilir.
- 1.2.6.3.6 **Manyetik rezonans görüntüleme (MRG):** Geleneksel radyolojik görüntüleme hastalar iyonize radyasyona maruz kalır. Buna karşın manyetik rezonans görüntüleme (MRG) manyetik alanlar kullanılır ve hastalar iyonize radyasyona maruz kalmaz.
- 1.2.6.3.7 **Manyetik rezonans enteroklizis:** Floroskopi eşliğinde nazojejunal kateter takılarak yapılan bu işlem, yüksek X-ışını radyasyonuna maruz bırakır. Son zamanlarda radyasyon tehlikesi olmayan, çok kesin neticeler veren MR enterografi kullanılmaktadır.
- 1.2.6.3.8 **Manyetik rezonans enterografi (MRE):** MRE, kolon ve ince bağırsağın kalınlaşma ve inflamasyonunu tespit etmeye benzer yetenekte BT'ye alternatif kullanımıyla ortaya çıkmıştır.
- 1.2.6.3.9 **Pozitron emisyon tomografi (PET)/bilgisayarlı tomografi:** PET, BT ile kombine edilmiştir. İBH'da küçük çalışmalarda endoskopi veya BTE ile infamasyonun değerlendirilmesinde, PET/BT arasında iyi ilişki olduğu görülmüştür. Ancak maliyet ve yüksek radyasyon maruziyeti sınırlayıcı taraflarını oluşturur.

1.2.7 Tedavi

İnflamatuvar barsak hastalığının tedavisi düzenlenirken hastalığın Ülseratif kolit ya da Crohn hastalığı olması, hastalığın anatomik lokalizasyonu, süresi, aktivitesi, hastanın tolerabilitesi ve daha önce uygulanan tedavilere verdiği yanıt göz önüne alınmalıdır. Hastalığın durumuna göre genellikle basamaklı tedavi uygulanmaktadır.

1.2.7.1 Ülseratif kolitte tedavi:

Ülseratif kolit tedavisi hastalığın yaygınlığı ve şiddetine göre yapılır. Aktif proktiti ve sol kolon tutulumu olan hastalarda gece uygulanan kortikosteroid lavmanları, rektal 5-ASA suppozituar ve köpük formları ya da 5-ASA lavmanları tercih edilmelidir. Distal kolonun 60 cm'ye 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 veya 3-6 gram/gün sülfasalazin ile başlanabilir. 3-4 hafta içinde bu tedaviye yanıt alınamadığı durumlarda 40 mg/gün prednizon şeklinde oral kortikosteroid başlanmalıdır. Semptomlar kontrol altına alındıktan sonra, prednizon dozu 1-2 haftada bir 5-10 mg azaltılarak kademeli olarak kesilmelidir (152). Bu hastalarda tedaviye oral 5-ASA ile devam edilmelidir. Steroide yanıt alınamayan veya steroid tedavisi kesildikten sonra alevlenme görülen hastalarda tedaviye mutlaka bir immün-modülatör ajan (azatioprin 1,5-2,5 mg/kg/gün veya 6merkaptopürin 5mg/kg/gün) eklenmelidir. Eğer immün-modülatör ajanlardan da yanıt alınamazsa siklosporin ve anti-TNF ajanlar kullanılır. Bunlara da cevap alınamayan hastalarda kolektomi düşünülmelidir (152). Ağır veya fulminan pankoliti olan hastaların tedavisi hastanede yatırılarak planlanmalıdır. Bu hastalara tedavi olarak intravenöz kortikosteroid (hidrokortizon 300 mg/gün, metilprednizon 45-60 mg/gün veya prednizon 60-80 mg/gün) planlanmalıdır. Yedi-on gün içinde tedaviye yanıt alınamaması durumunda 1-3 mg/kg/gün dozunda intravenöz siklosporin ya da Anti-TNF ilaçlar başlanmalıdır. İntravenöz siklosporine ve Anti-TNF'ye cevap alınamaması durumunda ise hasta kolektomi için cerrahiye verilmelidir. Ağır aktif Ülseratif koliti olan hastalarda toksik megakolon gelişme riski akılda tutulmalıdır (153). Ülseratif kolitin tedavisinde hemen hemen bütün hastalar oral 5-ASA veya sülfasalazin ile idame tedavisi almalıdırlar. İdame tedavi ile Ülseratif kolitli hastalarda nüks insidansının azaldığı belirtilmiştir. Kortikosteroidlerin idame tedavide yeri yoktur. İdame tedaviye rağmen yılda iki veya daha fazla atak geçiren hastalarda, uzun etkili immünomodülatör ilaçlardan biri (azatioprin, 6-merkaptopürin veya metotreksat) tedaviye eklenmelidir (154).

1.2.7.2 Crohn Hastalığında tedavi:

Crohn hastalığında tedavi hastalığın anatomik lokalizasyona, klinik prezentasyonuna ve şiddetine göre yapılmalıdır. Klinik prezentasyon şekli, inflamatuvar, fistülizan ve fibrostenotik tip olmak üzere üç tiptir. İnflamatuvar tip hastalıkta antiinflamatuvar ilaçlar ve antibiyotikler, tek başına veya kombine olarak kullanılabilirler. Antiinflamatuvar ilaçlardan oral 5-ASA preparatları, sülfasalazin ve olsalazin kullanılmaktadır. Tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda kısa süreli kortikosteroidler de eklenebilir. Günümüzde yan etkileri daha az olan yeni steroidler tercih edilmektedir. Bunlardan en sık olarak kullanılanlar, flutikazon ve özellikle budesoniddir. Crohn hastalığında kısa süreli budesonid kullanımının prednizolon ile

aynı etkiye sahip olduğu, mesalaminden ise daha etkili olduğu gösterilmiştir. İleit, kolit veya ileokolit durumu varlığında bu tedavilere rağmen hastalık remisyona girmezse Anti-TNF ajan (influximab, adalimumab) tedavisi veya cerrahi tedavi düşünülmelidir (173). İnflamatuvar striktürü olan hastalarda intravenöz geniş spektrumlu antibiyotikler ve steroidler ile tedavi düşünülmelidir. Eğer 1 hafta içinde intravenöz kortikosteroid tedavisine cevap alınmaz ise siklosporin, takrolimus veya Anti-TNF tedavisine geçilebilir (174). Fistülizan tip hastalığın tedavisinde metronidazol, siprofloksasin gibi antibiyotikler, 6-merkaptopurin, azatioprin gibi immün-modülatörler ve Anti-TNF ajanlar kullanılabilir. Steroidlerin fistülleri iyileştirmede faydası olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca idame tedavide immün-modülatör ilaçların kullanımının uzun dönemde fistülün iyileşmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. İntravenöz Anti-TNF ilaç kullanımı ile hastaların yaklaşık yarısında histolojik ve endoskopikolarak mukozal iyileşme ile fistülün kapandığı gözlenmiştir (175). Antibiyotikler, immün-modülatör ilaçlar ve Anti-TNF ilaçlar ile tedavide başarısızlık olması durumunda ise intravenöz siklosporin kullanılmalıdır. Ayrıca fistülizan tip Crohn hastalığında oral takrolimus tedavisinin de etkili olduğu gösterilmiştir (175). Fibrostenotik tip hastalıkta ise genellikle mekanik tıkanıklık görülür. Bu nedenle fibrostenotik tip Crohn hastalığının tedavisi genellikle cerrahidir. Crohn hastalığında remisyona sağlandıktan sonra ikinci amaç bu remisyona uzun süreli olarak sürdürmektir. Sigara içilmesinin nüksleri arttırdığı gösterildiğinden dolayı eğer hasta sigara içiyor ise bırakması önerilir. Sulfasalazin ve mesalaminin idame tedavisinde yararları Ülseratif kolitteki kadar belirgin değildir. Crohn hastalığında remisyona idamesinde esas olarak Azatioprin ve 6-merkaptopürin etkilidir. Anti-TNF kullanımı, Crohn hastalığında idame tedavinin de seyrini değiştirmiştir (174)

1.3 ÇÖLYAK HASTALIĞI VE İLİŞKİLİ OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Çölyak hastalığı ile ilişkili çok sayıda hastalık mevcuttur. Özellikle otoimmün hastalıklar ile birliktelik sıktır. ÇöH (Çölyak Hastalığı)' de karaciğer, tiroid, deri ve bağ dokusunun otoimmün patolojilerinin artmış prevalansı görülebilir.

1.3.1 Çölyak Hastalığı İlişkili Karaciğer Patolojileri

ÇöH' de tanımlanmış birkaç çeşit hepatobiliyer bozukluk vardır. ÇöH' lülerin %20' sinde anormal karaciğer enzimleri görülür (176). Diğer taraftan, sebebi açıklanamayan karaciğer enzimi yüksekliklerinin %10'unu da ÇöH' e bağlıdır (177). Hafif düzeyde karaciğer enzim yükseklikleri ÇöH' lülerde sıktır ve glutensiz diyet ile düzelir. Fakat belirgin karaciğer

hastalığı kliniği olanlarda tek başına diyet yeterli değildir. Ek olarak bazı çalışmalarda primer biliyer siroz, otoimmün hepatit ve primer sklerozan kolanjit arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

1.3.1.1 Primer biliyer siroz:

Primer biliyer sirozlularda ÇÖH prevalansı %3-7 civarındadır (178). Diğer taraftan, ÇÖH' lülerde primer biliyer siroz prevalansı %3' tür ve sağlıklı popülasyona göre ÇÖH' de primer biliyer siroz riski 3-20 kat artmıştır (179). ÇÖH ve primer biliyer sirozun; kadınlarda daha yüksek prevalans olması, otoimmün komorbiditelerin varlığı ve spesifik otoantikörlerin varlığı gibi ortak noktaları vardır. Karaciğer-bağırsak aksındaki dengede bozulma, bu ilişkinin altındaki mekanizma olarak görülmektedir. Çölyak hastalığında, dTG ya da besin/bakteri antijenleriyle çapraz reaksiyon nedeniyle oluşan ve artmış intestinal permeabilite nedeniyle portal dolaşım yoluyla karaciğere ulaşan immünolojik olarak aktif moleküller vardır. Bakteriye antijenler ve pirüvat dehidrogenaz E2 komponenti arasındaki bir moleküler benzerlik, anti mitokondriyal antikörler tarafından tanınır ve bu primer biliyer siroz patogenezinde rol oynayabilir. Otoimmün hepatit: Bazı çalışmalarda ÇÖH ile OİH(otoimmün hepatit) arasında potansiyel bir ilişkiden bahsedilmiştir. OİH' de ÇÖH prevalansı %3-6 aralığındadır (180). Ancak ÇÖH' de OİH prevalansı %2' den azdır. Her ne kadar OİH tedavisi steroid ve diğer immün süpresif ilaçlarla sağlansa da, OİH ve ÇÖH birlikteliği durumunda, sadece sıkı bir glutensiz diyet ile remisyon sağlanabilmektedir (181).

1.3.1.2 Primer sklerozan kolanjit:

PSK' lilerde ÇÖH prevalansı %3 bulunmuştur (182). İsveç' te yapılan bir çalışmada, ÇÖH' de PSK riski 4 kat artmış olarak bulunmuştur. ÇÖH ve PSK birlikteliğinde sadece küçük bir hasta grubunda glutensiz diyetin hepatik histolojik karakterde düzeltme yaptığı ve otoimmün karaciğer bozukluğunun ilerleyişini yavaşlattığı görülmüştür (183).

1.3.2 Çölyak İlişkili Otoimmün Endokrin Patolojiler

1.3.2.1 Tip1 diyabetes mellitus:

ÇÖH ve otoimmün insülin bağımlı DM arasındaki ilişki, en çok çalışılan konulardandır. İki hastalığın tanısı; sıklıkla simultanedir veya diyabetten sonra ÇÖH tanısı konur (184). Tip1 DM' lilerde ÇÖH prevalansı yaklaşık %4' tür (185). Diğer taraftan, 20 yaşından önce ÇÖH gelişenlerde Tip1 DM riski 2,4 kat artmıştır (186). ÇÖH ve Tip1DM' liler, ortak risk genotiplerine sahiptir. Tip1 DM' lilerin yaklaşık %90 ında hem DQ2 hem de DQ8

vardır, ki genel popülasyonda bu oran %40' tır (187). İki hastalığa da sahip olanlarda, glutensiz diyet, büyüme geriliğinden korur ve diyabette daha iyi bir metabolik kontrol sağlar. Ancak, intestinal malabsorbsiyonun düzelmesi ve glutensiz besinlerin yüksek glisemik indeksli olması nedeniyle insülin dozunda hafif artış olabilir (188).

1.3.2.2 Tiroid hastalıkları:

Otoimmün tiroid hastalığı (Graves hastalığı ve Hashimoto Hastalığı) olanlarda ÇÖH prevalansı artmıştır ki %2-7 civarındadır ve ÇÖH' de otoimmün tiroid hastalığı riski sağlıklı popülasyona göre 3 kat fazladır (189).

1.3.2.3 Addison hastalığı:

Addison hastalığı olanlarda ÇÖH prevalansı %5-12 aralığında saptanmıştır (190). Diğer taraftan ÇÖH' lülerde Adisson hastalığı riski 11,4 kat artmıştır.

1.3.3 Çölyak İlişkili Otoimmün Dermatolojik Patolojiler

Dermatitis herpetiformis ve ÇÖH birlikteliği çok karakteristiktir ve DH de en iyi tedavi; ömür boyu, sıkı glutensiz diyettir. DH, Çölyak hastalığı olanların yaklaşık %25' inde herhangi bir yaşta görülebilir. DH patofizyolojisi, Çölyakta olduğu gibi komplekstir . Genetik faktörler (HLA DQ2 ve DQ8), çevresel faktörler (gluten) ve immün disregülasyon rol oynar (191). Perilezyonel deriden yapılan biyopsinin, immünfloresan incelenmesi, diyagnostik altın standarttır (192). Biyopside, dermal papillada veya bazal membranda IgA depozitleri görülür. Ek olarak, serum dTG veya epidermal TG gösterilmesi de tanı da yardımcı olur.

1.3.4 Çölyak Hastalığı ilişkili Nörolojik Patolojiler

Geniş bir nörolojik patoloji spektrumu Çölyak Hastalığı ile ilişkilidir ve Çölyak hastalığında nörolojik bozukluk prevalansı %10-12' dir. Gluten ataksisi ve periferik nöropati daha sık görülenlerdir (193). Gluten ataksisi, gluten sindirimiyle tetiklenen, serumda antigliadin antikorlarının olduğu (duodenal biyopside enteropati olsun veya olmasın), sporadik bir ataksi olarak tanımlanabilir (194).

Çöh ilişkili periferik nöropati, simetrik sensörimotor, aksonal nöropatidir. İsveçte yapılan bir çalışmaya göre, ÇÖH' lülerde 3,4 kat fazla iken, önceden polinöropatisi olanlarda Çölyak hastalığı riski 5,4 kat artmıştır (195).

1.3.5 Çölyak Hastalığı İlişkili Romatolojik hastalıklar ve Bağ Dokusu Hastalıkları

Sjögren Sendromu, ekzokrin bezlerde, infiltrasyon ve malfonksiyonla karakterize, otoimmün bir hastalıktır. Sjögren Sendromu olan kişilerde, ÇÖH prevalansı %4,5-15 civarındadır (196). Başarılı ÇÖH tedavisi Sjögren sendromu semptomlarının gerilemesine neden olmaz, bu nedenle iki hastalığın tedavisini ayrı ayrı değerlendirmek gerekir.

1.3.6 Çölyak hastalığı ve İBH birlikteliği

Hem ÇÖH(Çölyak hastalığı) hem de İBH genetik olarak yatkın bireylerde gelişmektedir. Ayrıca hem ÇÖH hem de İBH’nda bazı oto-antikorlar izlenmektedir. Örneğin her iki ÜK hastasından birinde p-ANCA (perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor) pozitifliği izlenmekte olup, bu durum ÜK için spesifik değildir. Primer sklerozan kolanjit ve vaskülitler gibi diğer otoimmün hastalıklarda da p-ANCA pozitif olarak izlenebilir (197,198).CH’nda anti- Saccharomyces cerevisiae antikorları (ASCA) %39-70 hastada pozitif olarak saptanmıştır (164).ÇÖH’de de ASCA pozitifliği %67 oranında bildirilmiştir (199).

Snook ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ÜK’de %25-51, CH’nda %8-17 oranında anti nükleer antikor (ANA) pozitifliği saptanmıştır (200). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda ÇÖH ile ilgili olduğu gösterilen MYO IXB geninde İBH hastalarının %40’ından fazlasında mutasyon olduğu görülmüştür (201). Ayrıca CH’da hastalık aktivitesi ve anti doku transglutaminaz antikor (anti-TgA) pozitifliği arasında ilişki gösterilmiştir (202). Tüm bu bulgular bize her üç hastalığın da belki de benzer patolojik mekanizmalara sahip olduklarını ve buna bağlı olarak benzer özelliklerinin olduklarını göstermektedir.

Daha önceden İBH tanısı almış hastalarda ÇÖH tanısı koymak güçtür çünkü diyare, kilo kaybı ve karın ağrısı semptomları her iki durumda da sık görülebileceğinden kafa karıştırıcı olabilir. Biyokimyasal değişiklikler de benzer olacağından bu da bize tanıda çok fazla yardımcı olmaz. ÇÖH tanısında en karakteristik endoskopik bulgulardan biri olan duodenumdaki tarak dişi manzarası CH ‘da da olabilir ve hatta villöz atrofi CH’nın %20’sinde de görülebilir (20,21)

Son yıllarda olgu sunumları ve hasta serilerinde İBH ve ÇÖH birlikteliği gösterilmiştir ancak prevalans çalışmalarının sonuçları birbirleriyle çelişmektedir. (17,20–29). Bu konuda yapılan ilk prospektif çalışmada yeni tanı alan 27 Crohn hastasında anti-TgA, anti- endomisyum antikorları (EMA) ve anti-gliadin antikorları bakıldığında, hastaların beşinde

(%18) bu antikorların pozitifliğine rastlanmış ve bu hastalar aynı zamanda H tanısı almışlardır (22). Bu konudaki ikinci prospektif çalışmada ise 354 İBH hastasının sadece 4'ünde (%0.8) aynı zamanda H tespit edilmiştir(21). Tüm bu literatür bilgileri ışığında İBH'da H prevalansı %0-14 aralığında değişmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde, İzmir, Türkiye; Ocak 2009-Temmuz 2016 tarihleri arasında İBH tanısıyla takip edilen ve İBH hasta takip programında kayıtlı 759 hasta (425 E, 334 K, ort. yaş: 46.75, 363 Crohn hastalığı (CH), 396 Ülseratif Kolit (ÜK)) retrospektif olarak değerlendirildi. İBH tanısı; endoskopik, radyolojik ve histolojik kriterlerin kombinasyonu ile konuldu. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık tipi ve tutulumu, aldıkları medikal tedaviler, anemi tedavisi alıp almadıkları, Çölyak hastalığı tanısı için bakılan antikörleri ve endoskopi yapıldıysa endoskopik bulgular ve patoloji sonuçları gibi demografik ve klinik bilgiler kaydedildi. Hastalığın tutulum yeri endoskopik ve radyolojik bulgulara göre belirlendi.

Kayıtlı olan hastalarda anti-endomisyum IgA (EMA) (Euroimmun markası EUROPLUS liver (monkey) and gliadin (GAF-3X) antigen, IFAT yöntemiyle) ve / veya anti doku transglutaminaz Ig A antikor (anti-TgA) varlığı (Euroimmun markası, ELİSA yöntemiyle ve negatif: <20 RU/mL, pozitif: \geq 20 RU/mL) ve endoskopik duodenal biyopsi patoloji sonuçlarına bakılarak Çölyak hastalığı tanısı konuldu. Ayrıca hastalarda selektif serum Ig A eksikliğini ekarte etmek için hastaların Ig A seviyelerinin de (normal referans aralığı: 70-400 mg/dL) bakılıp bakılmadığı kontrol edildi. Histopatolojik bulgular ise Çölyak hastalığı tanısında kullanılan Marsh sınıflamasına göre (203) gruplara ayrıldı: Marsh tip 1; 100 epitelyal hücrenin 30'undan fazlasında lenfositlerin hakim olduğu infiltratif lezyonlar, Marsh Tip 2; infiltratif/hiperplastik lezyonlar ve Marsh tip 3; intraepitelal lenfositoz ve kript hiperplazisine eşlik eden villöz atrofi (A. parsiyel villöz atrofi, B. subtotal villöz atrofi, C. Total villöz atrofi.). Özellikle de villöz atrofi ya da patoloji raporunda gözlenen duodenumdaki hasar bulgularına sebep olacak Giardia lamblia enfeksiyonu, tropikal sprue, kollajenöz sprue, besin protein hipersensitivitesi (inek sütü, yumurta, balık, pirinç, tavuk), duodenit gibi duodenumun infiltratif hastalıkları dışlandı.

Ayrıca bu çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi invaziv olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan 16 Mart 2017 tarihi ve 2017/05-29 karar numarası ile onay alınmıştır. Hasta bilgileri saklı tutulmakla birlikte çalışma Helsinki deklarasyonuna göre yürütülmüştür. İstatiksel analiz SPSS 19.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), ortalama (ort.),

standart sapma (SD), medyan (ortanca) olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, Kolmogorov-Smirnov ve Shaphiro-Wilk testleri ile yapılan normallik değerlendirmesine göre normal dağılıma uymadığı için nonparametrik testler (Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi) ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

İBH tanısıyla takip edilen ve İBH hasta takip programında kayıtlı 759 hasta (425 E, 334 K, ort. yaş: 46.75, 396 ÜK, 363 CH] retrospektif olarak değerlendirildi (Tablo 6). Çalışmamızda 759 hastanın ancak 79'unda (%10.4) ÇH ile ilgili tetkikler yapılmıştır. Hastalarda ÇH araştırılmasının en önemli sebebi replasman yapılmasına rağmen tekrarlayan demir eksikliği anemisidir. Bir hastada hem demir eksikliği hem de sebat eden transaminaz yüksekliği olması nedeniyle ÇH araştırılmıştır.

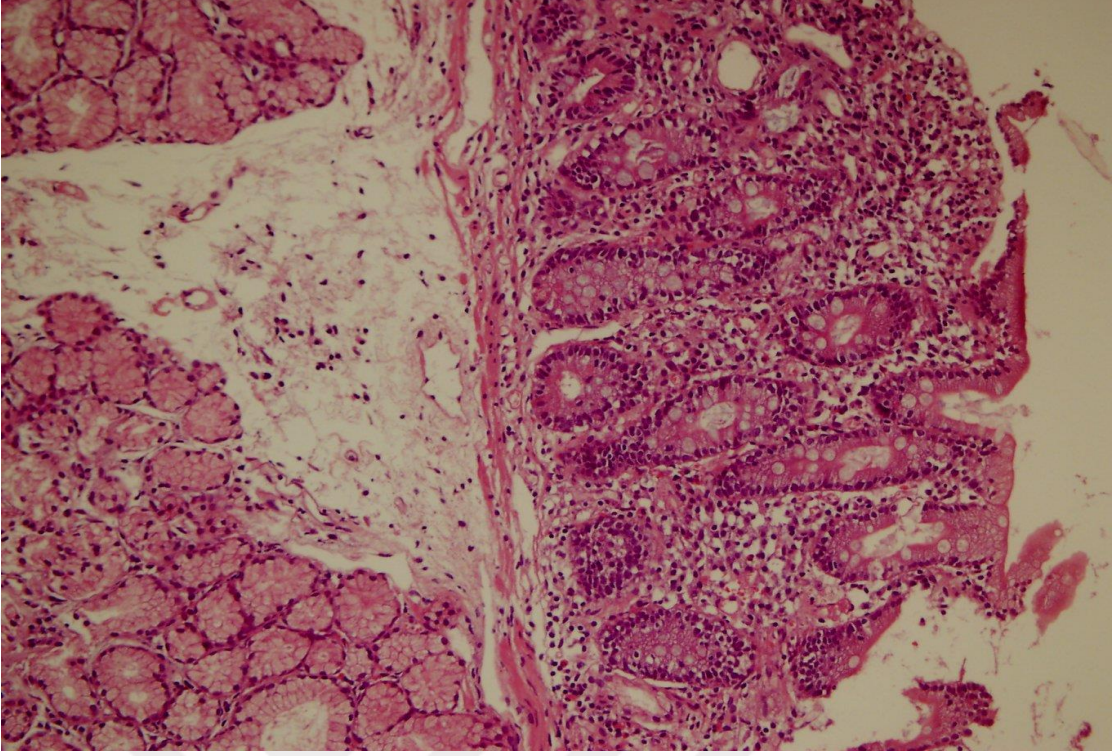
Tablo-6: Çalışmadaki hastaların demografik verileri, İBH tedavisi ve anemi profili

| | CH | ÜK |
|---|--------------|--------------|
| Cinsiyet (kadın/erkek) (n) | 151 /212 | 183 /213 |
| Ortalama yaş (yıl)(ss) | 45.9 (±14) | 47.5 (±16,1) |
| Ortalama hastalık süresi (yıl)(ss) | 6.42 (±5,7) | 8.29 (±6,8) |
| Ortalama hemoglobin (g/dL)(ss) | 11.9 (±2,2) | 12.2 (±2,2) |
| Ortalama ferritin (ng/mL)(ss) | 51 (±86,7) | 36 (±59,7) |
| Ortalama transferrin saturasyonu (%) (ss) | 12.8 (±11,5) | 11.9 (10,1) |
| Anemi tedavisi alan (n, %) | 151 (%41,59) | 148 (%37,37) |
| NSAİİ kullanmayan (n) (%) | 48 (%13,22) | 8 (%2,02) |
| NSAİİ kullanan(n) (%) | 315 (%86,77) | 388 (%97,97) |
| Steroid kullanan(n) (%) | 258 (%71,07) | 193 (%48,73) |
| İmmünmodülatör kullanan (n) (%) | 256 (%70,52) | 122 (%30,80) |
| Biyolojik ajan kullanan (n) (%) | 107 (%29,47) | 28 (%7,07) |

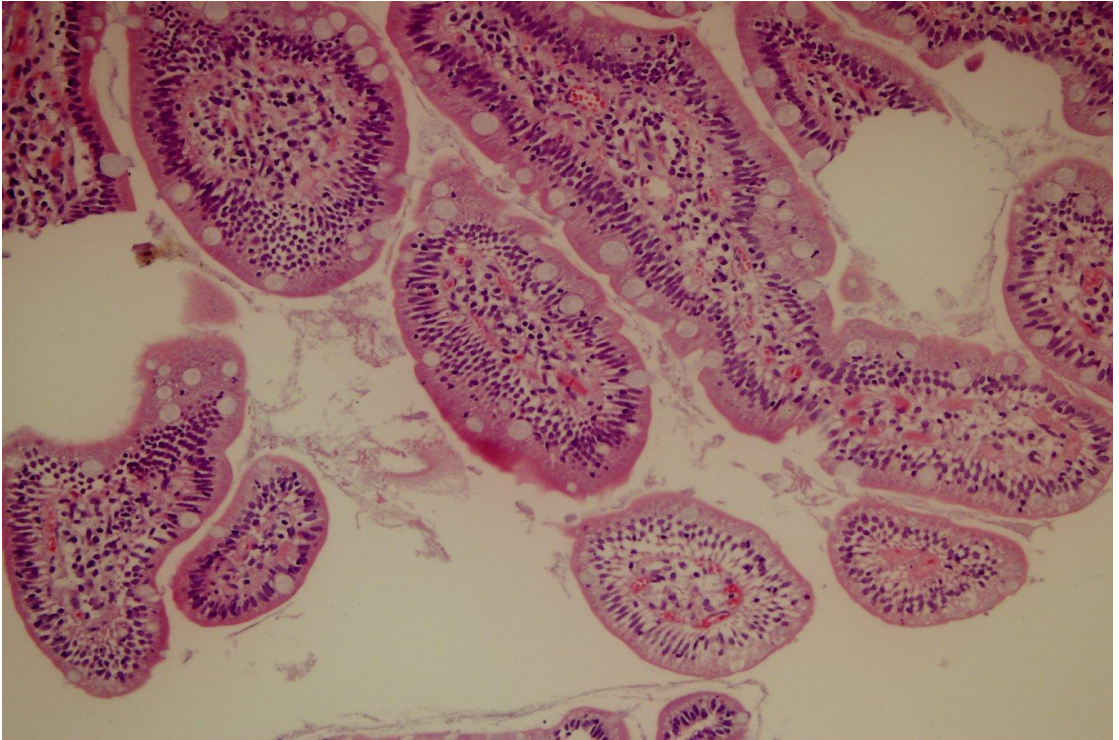
NSAİİ: Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç, ss:standart sapma

g/dL:gram/desilitre, ng/mL:nano gram/mililitre

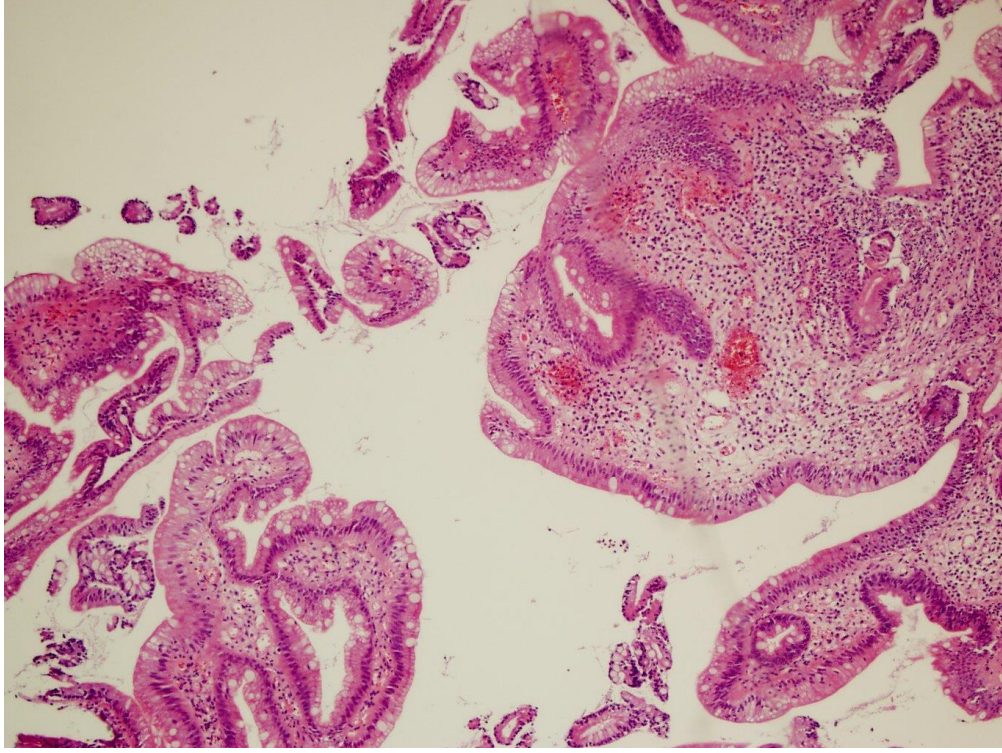
Takipteki tüm İBH hastalarının %0.52'sinde, ÇH araştırılan 79 inflamatuvar bağırsak hastasının ise %5.06'sında (n=4) ÇH saptanmıştır. ÇH saptanan hastaların ortalama yaşı 50,5 (±20,5)di ve dördü de kadındı. ÇH tespit edilen olguların dördünde kanda antikor pozitifliği, (n=3 anti-tTG, n=4 anti-EMA, n:3 hem anti-tTG hem de anti EMA) saptandı. 79 hastanın 16' sında serum IgA düzeyi tetkik edilmiş ve normal aralıkta bulunmuştur. Duodenal biyopsinin histopatolojik incelemesinde Marsh II (n=1) diğerlerinde Marsh III (n=3) ile uyumlu değişiklikler izlenmiştir(şekil 2). ÇH antikorlarının araştırılması ve duodenoskopi glutensiz diyet başlanmadan önce yapılmıştır.



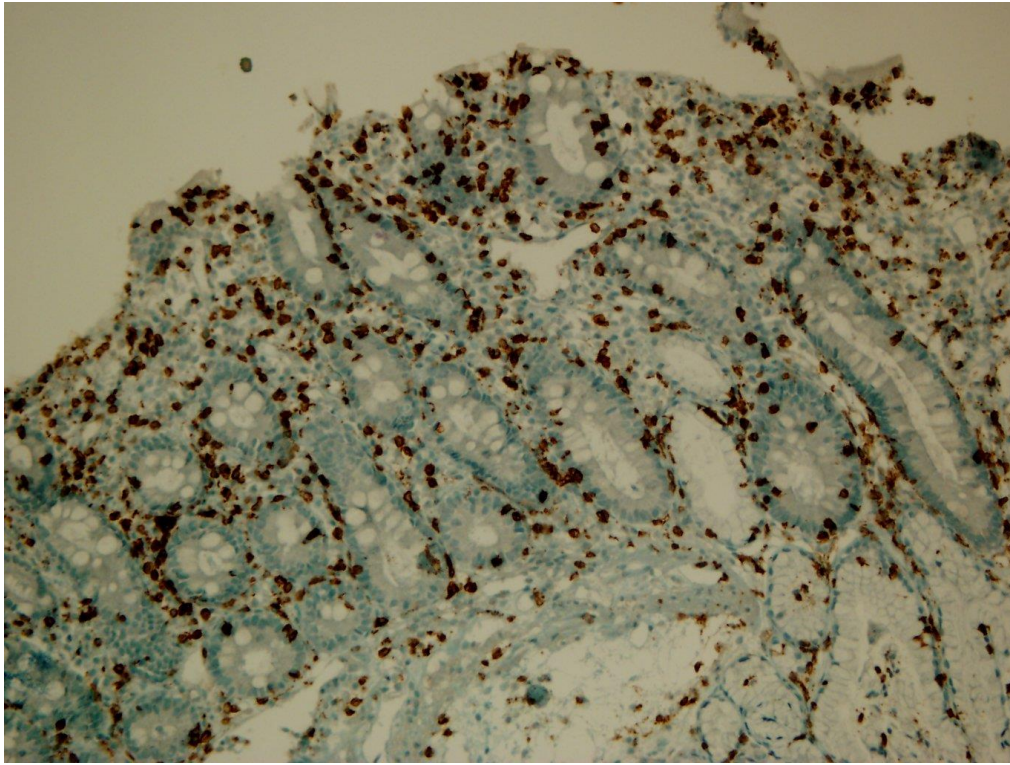
Şekil 2 A:İnce barsak mukozasında villöz küntleşme (H&E, 200X)



Şekil 2 B:Korunmuş villöz yapılanma ve hafif artmış intraepitelyal lenfositler (H&E, 400X)



Şekil 2 C:Aktif duodenit ve gastrik metaplazi içeren duodenum dokusu (H&E, 40X)



Şekil 2 D:CD3 ile lamina propriada ve epitel içinde lenfosit artışı (H&E, 200X)

ÇH olan hastaların birinde ÜK, üçünde CH varken, İBH ve ÇH birlikteliği olan dört hastada da demir eksikliği anemisi saptanmıştır. Dört hastadan bir tanesinde antikör takibi yapılmıştır ve bu hastanın Anti doku Transglutaminaz IgA düzeyinin 193 RU/mL den 4 RU/mL ye gerilediği görülmüştür. İBH ve ÇH birlikteliği olan hastaların klinik özellikleri tablo 7'dedir.

Tablo 7. İBH ve ÇH birlikteliği olan hastaların klinik özellikleri.

| Cinsiyet/ Yaş | İBH TİPİ/ TUTULUM YERİ | İBH SÜRESİ/ ÇH TANISI İLE İBH TANISI ARASINDA Kİ SÜRE | TEDAVİ | ANTİ-DTG İGA (RU/ML) | ANTİ - EMA İGA | Marsh skoru | Endoskopik bulgular |
|------------------|--|---|---|----------------------------|--------------------------------|----------------|--|
| Kadın/ 38 | CH/ Distal kolon tutulumlu | 9/8 | 5-ASA, Metil prednizolon, Azatiyopirin | 20,20 | 1/32-1/100 arası dilüsyon | 3c | Bulbus ve duodenum 2. Segment soluk, ödemli, atrofik görünümde, tarak dişi manzarası mevcut. |
| Kadın/ 56 | CH/ Terminal ileum | 11/11 | 5-ASA | <2 | 1/10-1/32 arası dilüsyon | 3b | Normal görünümde duodenum |
| Kadın/ 77 | ÜK/ Distal kolit | 3/1 | 5-ASA | 55,87 | 1/320-1/1000 arası dilüsyon | 2 | Duodenum 2. Segmentte taraklanma bulgusu mevcut |
| Kadın/ 31 | CH/ perianal fistül, kolon tutulumlu | 23/1 | 5-ASA, Metil prednizolon, Azatiyoprin | 125,04 | 1/320-1/1000 arası dilüsyon | 3b | Duodenum 2. segmentte tarak dişi manzarası ile uyumlu görünüm mevcut. |

CH: Crohn Hastalığı, ÜK: Ülseratif Kolit, ÇH: Çölyak Hastalığı 5-ASA: 5 Asetil Salisilik Asit, RU/ML: Relative Unit/Mililitre, U/ML: Unite/Mililitre, DEA: Demir Eksikliği Anemisi

Hem İBH hem de ÇH saptananların hiçbirinde amenore, osteoporoz, düşük albümin ya da kolesterol seviyeleri gibi malabsorbsiyona ait olabilecek önemli bulgu ya da semptom izlenmemiştir. Demir eksikliği de olan bu dört hastaya glutensiz diyet başlanmış ve hastalar sırasıyla 9, 11,2 ve 22 yıl süreyle izlenmiştir. En son takiplerinde anemi saptanmamıştır. Hastaların endoskopik takipleri bulunmamaktadır.

5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde gluten alımına bağlı olarak tetiklenen immun aracılı bir enteropatidir (204). Genel popülasyonda ÇÖH prevalansı yaklaşık %1-2 oranında görülmektedir. Erişkinlerde tanı alma yaşı genellikle dördüncü ve beşinci dekatlarda olup tanı konmasında yaklaşık olarak 4.9 ila 11 yıl arasında bir gecikme olmaktadır (205). Özellikle uzun süre tedavi edilmemiş Çölyak hastalarında diğer otoimmün hastalıklar da sık görülür. Bu klinik durumdaki en büyük predispozan faktör ise farklı hastalıkların aynı HLA klas II haplotipini taşımasıdır (206). Cottone ve arkadaşlarının ilk defa 1989 yılında üç farklı Sicilyalı ailede ÇH ve CH birlikteliğini (207) göstermesinden sonra birçok vaka serisinde de yine bu birliktelik ortaya konulmuştur. İBH hastalarında ÇH görülmekle birlikte bunun tersine genel popülasyona göre ÇH' da da İBH prevalansı 5-10 kat artmış bulunmuştur (208). Fakat birçok vakada bu birliktelik rastlantısal olarak ortaya çıkmıştır. Daha önceden İBH tanısı almış hastalarda ÇH tanısı koymak güçtür çünkü diyare, kilo kaybı ve karın ağrısı semptomları her iki durumda da sık görülebileceğinden kafa karıştırıcı olabilir. Örneğin birçok İBH vakasında anti inflamatuvar tedavi sonrası düzelmeyen ishal ya da süreklilik gösteren demir eksikliği anemisi gibi durumlar nedeniyle ileri araştırma yapıldığında ÇH tanısı konulmuştur (27–29). Bizim hastalarımızdan ÇH tespit edilen dört İBH vakasında da uzun süredir devam eden DEA mevcuttur. DEA; İBH 'da sık görülen bir durum olmakla birlikte bu hastalarda aneminin mutlaka tedavi edilmesi vurgulanmaktadır (209). Genellikle nedeni açıklanamayan ya da dirençli DEA'de ÇH varlığı akılda tutulmalıdır, özellikle de anemi hafif formda olup başka bir malabsorbsiyon bulgusu da görülüyorsa uzun süredir devam eden anemi etyolojisi gözden kaçabilir (210). İBH hastalarında demir tedavisine yanıt vermeyen anemi durumunda ÇH olasılığı akılda tutulmalıdır (211). Bununla birlikte ÇH tespit edilen hastalarımızın hepsi kadın olup CH olanların tutulum yerleri hepsinde farklılık göstermekle birlikte ÇH açısından predispozan sebep olabilecek belirgin bir tutulum paterni izlenmemiştir.

İlk olarak 1965 yılında Salem ve Truelove tarafından ÜK'lilerin % 20'sinde duodenal biyopsilerde villöz atrofi varlığı gösterilmiştir (212). Ardından İBH ve ÇH birlikteliğini gösteren yayınlar daha çok vaka bildirimleri ya da küçük vaka serileri şeklinde olup prevalans çalışmaları çok az sayıdadır. Bu çalışmalardaki İBH kohort gruplarında ÇH prevalansı % 0.3 ile 14 arasında değişiklik göstermektedir (22,26,213,214). Bizim çalışmamız da İBH

hastalarındaki Çölyak hastalığı prevalansını araştıran Türkiye'deki ilk çalışmadır. Takibimizde olan İBH hastalarında, esas olarak tekrarlayan demir eksikliği anemisi nedeniyle yaklaşık %10 oranında ÇÖH araştırılmıştır. Araştırılan 79 hastanın % 5.06'sında literatürde bildirilen ile uyumlu oranda ÇH izlenmiştir. Bizim çalışmamızda tüm İBH hastaları ele alındığında ise ÇÖH prevalansı %0.52 oranındadır. Dolayısıyla bizim verilerimiz, klinik olarak ÇÖH açısından hiçbir şüphe olmayan hastada rutin ÇH taraması yapılmasını desteklememektedir. ÇÖH; CH da (3/40, %7.5) ÜK'e göre (1/39, %2.56) daha sık izlenmiştir. Tursi ve arkadaşlarının çalışmasında da küçük bir CH grubunda yüksek oranda ÇÖH birlikteliği gösterilmiştir(22). Fakat literatür incelendiğinde bizim bulgularımızın aksine Snook ve arkadaşlarının çalışmasında ÇÖH'nın, ÜK ile daha yüksek oranda birliktelik gösterdiği söylenmiştir. Ayrıca bu yazarlar, ÜK ile diğer otoimmün hastalıkların da sık birlikteliğini göstermişler ve bunu immünolojik disregülasyona bağlamışlardır (200). CH; çevresel, genetik ve immünolojik değişikliklerin olduğu multifaktöryel bir hastalıkken; ÇÖH gliadine karşı hipersensitivite ile karakterizedir. CH ve ÇÖH arasındaki birliktelik; her iki hastalığın immunopatogenezinde sorumlu anahtar noktalardan biri olan intraepitelyal T hücreleriyle açıklanabilir. İnsan gastrointestinal sistemi; antijenik uyarılar ve immun yanıt arasındaki dengenin olduğu bir kompleks ekosistem yapısındadır. Kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları; immünolojik yanıtta artışla karakterizedir. Hem ÇÖH, hem de CH'da T helper 1 yolağının baskın olduğu immünolojik yanıt ön plandayken, hücrel apoptoziste azalma ve özellikle lamina propria ortaya çıkan kronik inflamasyon mevcuttur (215,216). Ayrıca kaspaz-8 miktarında azalma ve IL-15 aracılı intraepitelyal T hücrelerinde apoptozise karşı direnç izlenir. Hem CH hem de ÇÖH 'da artmış IL-15 ekspresyonu görülür (217,218). Bununla birlikte hücre aracılı immunopatogenezde yer alan TNF-alfa, interferon gama ve IL-8 gibi diğer sitokinler de bu her iki hastalıkta da artmış olarak bulunurlar (219). Peki neden bütün CH ve ÇÖH 'da birliktelik gözlenmiyor sorusuna cevap ise ÇÖH ve HLA DQ2 ve HLA DQ8 arasındaki sıkı ilişki ile açıklanabilir. Ancak HLA DQ2 ve DQ8 pozitifliği gösteren CH'da ÇÖH gelişebilir (220)

ÇÖH tanısında duodenal biyopsi örnekleme anahtar rol taşımaktadır ki bazen yanlışlıkla hastalar CH tanısı alabilmektedir. Daha önceki bir çalışmada CH'da da ciddi villöz atrofi ve intraepitelyal lenfositozda artış görülmüştür, ama bu çalışmada ÇÖH tanısı için serolojik testler bakılmamıştır (221). Bizim hasta popülasyonumuzda ÇÖH tespit edilen hastaların hem hepsinde serolojik testler pozitif hem de patolojik bulguları modifiye Marsh klasifikasyonuna göre tip 2 ve 3 olup ÇH ile uyumluydu. Daha önceki çalışmalarda insan

rekombinant anti-t TG'nın; bağı dokü hastalıkları ve diğér otoimmün GIS hastalıklarında (PBS hariç) yanlış pozitiflik oranı yüksek saptanmıştır (222). Dolayısıyla özellikle İBH hastalarında ÇÖH tanısı koyarken Çölyak antikörlerinden EMA ve anti t- TG pozitifliğinin yanı sıra histolojik bulgular da önemlidir.

Literatürde Çölyak Hastalığı olanlarda takipte İBH gelişme riskinin arttığı bilinmekle birlikte, İBH hastalarında izlemde Çölyak hastalığı gelişimiyle ilgili bir risk artışı bulunmamaktadır. Örneğin Yang ve arkadaşları (223) en geniş hasta sayılı çalışmayı yaparak histolojik olarak kanıtli ÇÖH olan 455 hastanın 27'sinde (%5.9) İBH olduğunu da göstermişlerdir. (5 ÜK, 5CH, 17 mikroskopik kolit). Yine bazı çalışmalarda da glutenden fakir beslenmelerine rağmen şikayetleri devam eden ÇÖH değerlendirildiğinde aynı zamanda bunların İBH'larının da olduğu bulunmuştur (224,225). Yine büyük hasta sayılı bir İsveç mortalite çalışmasında ÇÖH olanlarda ince barsak kanseri ya da lenfomaya göre İBH nedenli ölüm riski daha yüksek bulunmuştur (70.9, 95%CI, 36.6-123.9) (226). Yapılan çalışmalar sadece İBH ve ÇH birlikteliğini göstermekle kalmamış, bu birliktelik durumunda hastanın klinik tablosunun daha ciddi olduğunu ve hatta kolektomiye ihtiyaç duyulduğunu göstermişlerdir(223). Bizim çalışmamızdaki hastalarda ise bunu gözlemlememekle birlikte İBH-ÇH birlikteliği olan hastalarımız hem glutensiz diyeteye yanıt vermekte hem de İBH açısından klinik olarak remisyonda bulunmaktadırlar.

Çölyak hastalığı ve İBH arasındaki ilişkinin patofizyolojisi henüz net olarak anlaşılamamıştır. ÇH ile HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 allelleri arasında sıkı bir ilişki varken İBH 'da böyle bir ilişki yoktur (227). Ancak HLA-DQ2 ya da HLA-DQ8 allelini taşıyan CH'da ÇH gelişimi izlenmiştir. Bu nedenle her iki hastalığa da sebep olabilecek diğér potansiyel genetik faktörleri de tanımlamak gerekir. Cottone ve arkadaşları ÇH larının birinci derece akrabalarında ÜK prevalansında artış bulmuşlardır (207). Lopez- Vasquez ve arkadaşları ise majör histocompatibility complex class I chain-related gene A (MICA) isimli genin özellikle İBH dönüşümün olduğu ÇÖH'da gastrointestinal epitelden daha fazla eksprese edildiğini göstermişlerdir (228). Yine ÇÖH ile bağlantılı olduğu bilinen MYO IXB geninin son dönemde yapılan çalışmalarda İBH hastalarında da mutasyona uğradığı gösterilmiştir (229). Bu gen, miyozin superfamilyasının elemanlarını kodlayarak hücre iskeletinin bütünlüğü, hücre polaritesi ve tight junctionların oluşumuna katkıda bulunur. Bu gendeki mutasyon sonucu hem ÇÖH (230,231), hem de İBH'da (232) tight junctionlardaki permeabilitenin artışı gibi mukozal intestinal bariyer defektlerinin olduğu tanımlanmıştır. İntestinal permeabilitedeki artış; antijen presentasyonunda artışa sebep olduğu gibi otoantikörlerin oluşumu ve bakteriyel

translokasyonda da artışa sebep olarak İBH patogenezinde rol alır. CH'da artmış intestinal permeabilite sonucunda birçok bakteri 57-68 ve 62-75 gliadin sekanslarını taklit ederek sitokin kaskadını (IL-15, IL-2, TNF-alfa, IFN-gama) aktive etmekte ve Th1 aracılı immün reaksiyona sebep olarak ÇÖH gelişimine sebep olduğu hipotezi savunulmaktadır. Bu hipotez son dönemde *Saccharomyces cerevisiae*'ye karşı seroreaktivitenin sadece CH değil ÇÖH'da da yüksek oranda olmasının gösterilmesiyle onaylanmıştır (233). ÇÖH patogenezinde; hem DQ2 ve DQ8 alleline sahip olmak ve artmış gliadin presentasyonu tek başlarına sorumlu değildirler. Bu da bize neden ÇÖH'da İBH daha sık görülürken İBH'da ÇÖH'nın sıklığının artmadığını açıklayabilir. Ayrıca biyolojik ajan kullanımı da otoantikorların oluşumuna ve otoimmün hastalıkların ortaya çıkışına sebep olabilir(234). Leeds ve arkadaşlarının çalışmasında (17) İnfliximab alanlarda almayanlara göre anti tissue transglutaminase antikor seviyeleri daha yüksek bulunmasına karşın bizim çalışmamızda ÇÖH – İBH birlikteliği tespit ettiğimiz hastaların hiçbirinde anti-TNF kullanımı söz konusu değildi. Ayrıca AZT tedavisi alan iki hastamızda almayan iki hastamıza göre ÇÖH antikor profilinde anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

Bizim çalışmamızın da bazı kısıtlılıkları ve tartışılması gereken yanları mevcuttur. İBH 'lı hastalarımızın klinik şüphe üzerine ancak %10'unda ÇÖH taraması yapılmıştır. Dolayısıyla bu mevcut İBH'lı hastalardaki gerçek durumu göstermekte midir? tartışılabilir. Mikroskobik kolit genel pratikte inflamatuvar barsak hastalığı olarak kabul edilmese de bazı çalışmalarda (17,223), İBH alt grubu içerisinde değerlendirildiğinden biz de çalışmamızda sadece ÜK ve CH olgularında ÇÖH prevalansı taradığımızdan sonuçlar bizimkilerle farklılık gösterebilmektedir. Bizim çalışmamızda ÇH antikorları negatif gelen hastaların ancak 16 tanesinde serum IgA düzeyi bakılmıştır. ÇÖH saptanan İBH hastalarımızın HLA DQ2 ve DQ8 açısından durumları da bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda İBH hastalık aktiviteleri retrospektif çalışma olduğundan sağlıklı bir değerlendirme yapılamayacağı için İBH hastalık aktivitesi ve Çölyak serolojik marker düzeyleri arasındaki ilişki ortaya konamamıştır. Bununla birlikte hastaların endoskopik takiplerine ulaşamadığından hastaların glutensiz diyetle takipleri sonucunda histolojik olarak meydana gelen değişiklikler gözlenememiştir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız Türkiye’de İBH hastalarındaki ÇÖH prevalansını araştıran ilk çalışmadır. Bizim çalışmamızda asemptomatik İBH’lı hastaların çok az bir kısmında, klinik olarak ÇH şüphesi nedeniyle tarama yapılan hastaların ise % 5,06’ sında ÇÖH tespit edilmiş olup CH’da prevalans ÜK’e göre daha fazladır. Dolayısıyla bulgularımıza göre İBH tanılı hastalarda Çölyak hastalığı riskinin arttığına dair önemli bir kanıt olmadığından rutin serolojik test ve endoskopik değerlendirme yapma gerekliliği de bulunmamaktadır. Ancak İBH tanısıyla takip edilen, dirençli DEA, malabsorbsiyon bulguları ya da diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik durumunda ÇÖH varlığı da akılda tutulmalı ve buna yönelik ileri tetkikler planlanmalıdır. Fakat gelecek çalışmalarda; bu her iki hastalık grubu arasındaki ortaklığın özellikle genetik markerlar ve intestinal geçirgenlik gibi hangi immünopatolojik mekanizmalarla oluştuğu, İBH veya ÇÖH varlığında diğer klinik tablonun gelişimini önlemek için neler yapılabileceği üzerine yoğunlaşılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Casella G, D'Inca R, Oliva L, Daperno M, Saladino V, Zoli G, et al. Prevalence of celiac disease in inflammatory bowel diseases: An IG-IBD multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2010;42(3):175–8.
2. Pascual V, Dieli-Crimi R, López-Palacios N, Bodas A, Medrano LM, Núñez C. Inflammatory bowel disease and celiac disease: Overlaps and differences. *World J Gastroenterol.* 2014;20(17):4846–56.
3. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med [Internet].* 2003;163(3):286–92.
4. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac Disease among Children in Finland. *N Engl J Med [Internet].* 2003;348(25):2517–24.
5. JB K. Overview of etiology, pathogenesis and epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Haubrich WS, Schaffner F BJ, editor. *Bockus Gastroenterology.* 5 th. WB Saunders Company; 1995. p. 1293–317.
6. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med [Internet].* 2010;42(7):530–8.
7. Malmborg P, Grahnquist L, Lindholm J, Montgomery S, Hildebrand H. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm County, 2002-2007. *J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet].* 2013;57(1):29–34.
8. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, et al. Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2009;137(1):88–93.
9. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic

- survey. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2009;43(1):51–7.
10. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Floderus-Myrhed B, Järnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* [Internet]. 1988;29(7):990–6.
 11. ESPGHAN IWG of. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(1):1–7.
 12. Ezri J, Marques-Vidal P, Nydegger A. Impact of disease and treatments on growth and puberty of pediatric patients with inflammatory bowel disease. Vol. 85, *Digestion.* 2012. p. 308–19.
 13. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
 14. Szigethy E, McLafferty L, Goyal A. Inflammatory bowel disease. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(4):903–20, x.
 15. Encinas A, Cerezo E, Cano JM, Segura JM, Suarez J, Muro J OVJ. Form of presentation and clinical manifestations of Crohn disease in our environment. *Rev Esp Enform Apar Dig.* 1985;67:15–24.
 16. Ciobanu L, Pascu O, Iobagiu S, Damian D, Dumitru E, Tantau M. Unknown complicated celiac disease as an unexpected finding in patients investigated with capsule endoscopy for Crohn's disease. A case series. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22(1):97–100.
 17. Leeds JS, Höroldt BS, Sidhu R, Hopper AD, Robinson K, Toulson B, et al. Is there an association between coeliac disease and inflammatory bowel diseases? A study of relative prevalence in comparison with population controls. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(10):1214–20.
 18. Itoh J, de La Motte C, Strong S a, Levine a D, Fiocchi C. Decreased Bax expression by

- mucosal T cells favours resistance to apoptosis in Crohn's disease. *Gut* [Internet]. 2001;49(1):35–41.
19. Sturm A, Mohr S, Fiocchi C. Critical role of caspases in the regulation of apoptosis and proliferation of mucosal T cells. *Gastroenterology* [Internet]. 2002;122(5):1334–45.
 20. Wright C, Riddell R. Histology of the Stomach and Duodenum in Crohn's Disease. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(4):383–90.
 21. Culliford A., Markowitz D., Rotterdam H. GPHR. Scalping of duodenal mucosa in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2004;10(3):270–3.
 22. Tursi A, Giorgetti GM, Brandimarte G, Elisei W. High prevalence of celiac disease among patients affected by Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:662–6.
 23. Targan SR, Karp LC. Inflammatory bowel disease diagnosis, evaluation and classification: state-of-the art approach. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2007;23(4):390–4.
 24. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern FJ. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439–44.
 25. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut*. 1963;4:299–315.
 26. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Vol. 11, *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1999. p. 1185–94.
 27. Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Rubino E, Lombardi D, Gasbarrini G. Prevalence and clinical presentation of subclinical/silent celiac disease in adults: An analysis on a 12-year observation. *Hepatogastroenterology*. 2001;48(38):462–4.
 28. Cheikh I., Maamouri N., Chouaib S., Chaabouni H., Ouerghi H. BAA. Association of celiac disease and Crohn's disease. One case report. *Tunisie Medicale* [Internet].

- 2003;81(12):969–71.
29. Schedel J, Rockmann F, Bongartz T, Woenckhaus M, Schölmerich J, Kullmann F. Association of Crohn's disease and latent celiac disease: A case report and review of the literature. *Int J Colorectal Dis.* 2005;20(4):376–80.
 30. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology.* 2001;120(3):636–51.
 31. Elsurer R, Tatar G, Simsek H, Balaban YH, Aydinli M, Sokmensuer C. Celiac disease in the Turkish population. *Dig Dis Sci.* 2005;50(1):136–42.
 32. Kupfer SS, Jabri B. Pathophysiology of Celiac Disease. Vol. 22, *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America.* 2012. p. 639–60.
 33. Ploski R, Ekj, Thorsby E, Sollid LM. On the HLA-DQ(B1*0501, B1*0201) associated susceptibility in celiac disease: A possible gene dosage effect of DQB1*0201. *Tissue Antigens.* 1993;41(4):173–7.
 34. Van Belzen M, Koeleman B, Crusius J, Meijer J, Bardoel A, Pearson P, et al. Defining the contribution of the HLA region to cis DQ2-positive coeliac disease patients. *Genes Immun.* 2004;5:215–20.
 35. Trier J, Feldman M, Scharschmidt BF SM. Celiac Sprue and Refractory sprue. In: *Gastrointestinal and Liver Disease.* 7th ed. Philadelphia: Saunders Co; 2000. p. 1817–41.
 36. Rubin CE, Branborg LL, Phelps PC et al. Apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology.* 1960;38:28–49.
 37. Hüe S, Mention JJ, Monteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schmitz J, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity.* 2004;21(3):367–77.
 38. Braud VM, Allan DS, O'Callaghan CA, Soderstrom K, D'Andrea A, Ogg GS, et al. HLA-E

- binds to natural killer cell receptors CD94/NKG2A, B and C. *Nature*. 1998;391(6669):795–9.
39. Kasaian MT, Whitters MJ, Carter LL, Lowe LD, Jussif JM, Deng B, et al. IL-21 limits NK cell responses and promotes antigen-specific T cell activation: A mediator of the transition from innate to adaptive immunity. *Immunity*. 2002;16(4):559–69.
 40. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* [Internet]. 1992;102(1):330–54.
 41. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Lancet* [Internet]. 2000;356(9225):203–8.
 42. Grefte JM, Bouman JG, Grond J, Jansen W, Kleibeuker JH. Slow and incomplete histological and functional recovery in adult gluten sensitive enteropathy. *J Clin Pathol* [Internet]. 1988;41(8):886–91.
 43. Vader W, Kooy Y, Van Veelen P, De Ru A, Harris D, Benckhuijsen W, et al. The gluten response in children with celiac disease is directed toward multiple gliadin and glutenin peptides. *Gastroenterology*. 2002;122(7):1729–37.
 44. Ciclitira PJ, Ellis HJ. Investigation of cereal toxicity in coeliac disease. *Postgrad Med J* [Internet]. 1987;63(743):767–75.
 45. Anderson RP, Degano P, Godkin a J, Jewell DP, Hill a V. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope. *Nat Med* [Internet]. 2000;6(3):337–42.
 46. Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, Kasarda DD, Carbone FR, Unsworth DJ, et al. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease. *Gut*. 1987;28(8):995–1001.
 47. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk

- of disease. *JAMA*. 2005;293(19):2343–51.
48. Howell MD, Austin RK, Kelleher D, Nepom GT, Kagnoff MF. An HLA-D region restriction fragment length polymorphism associated with celiac disease. *J Exp Med* [Internet]. 1986;164(1):333–8.
 49. Lundin KE, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS, Fausa O, et al. Gliadin-specific, HLA-DQ(alpha 1*0501,beta 1*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *J Exp Med* [Internet]. 1993;178(1):187–96.
 50. Uibo O, Uibo R, Kleimola V, Jõgi T, Mäki M. Serum IgA anti-gliadin antibodies in an adult population sample - High prevalence without celiac disease. *Dig Dis Sci*. 1993;38(11):2034–7.
 51. Hvatum M, Scott H, Brandtzaeg P. Serum IgG subclass antibodies to a variety of food antigens in patients with coeliac disease. *Gut* [Internet]. 1992;33(5):632–8.
 52. CHORZELSKI TP, BEUTNER EH, SULEJ J, TCHORZEWSKA H, JABLONSKA S, KUMAR V, et al. IgA anti-???endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol*. 1984;111(4):395–402.
 53. Szabolcs M, Sipka S, Csorba S. In vitro cross-linking of gluten into high-molecular-weight polymers with transglutaminase. *Acta PaediatrHung*. 1987;28(0001–6527 (Print)):215–27.
 54. Nilsen EM, Lundin KE, Krajci P, Scott H, Sollid LM, Brandtzaeg P. Gluten specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon gamma. *Gut* [Internet]. 1995;37(6):766–76.
 55. Halstensen TS, Scott H, Fausa O, Brandtzaeg P. Gluten stimulation of coeliac mucosa in vitro induces activation (CD25) of lamina propria CD4+ T cells and macrophages but no crypt-cell hyperplasia. *Scand J Immunol*. 1993;38(6):581–90.
 56. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Auricchio S, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet*. 2003;362(9377):30–7.

57. Mention JJ, Ahmed M Ben, Bègue B, Barbe U, Verkarre V, Asnafi V, et al. Interleukin 15: A key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology*. 2003;125(3):730–45.
58. D’Amico M a, Holmes J, Stavropoulos SN, Frederick M, Levy J, DeFelice AR, et al. Presentation of pediatric celiac disease in the United States: prominent effect of breastfeeding. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005;44(April):249–58.
59. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol [Internet]*. 2001;96(1):126–31.
60. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2356–9.
61. Locke GR, Murray J a, Zinsmeister AR, Melton LJ, Talley NJ. Celiac disease serology in irritable bowel syndrome and dyspepsia: a population-based case-control study. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2004;79(4):476–82.
62. Ciacci C, Cavallaro R, Romano R, Scotti Galletta D, Marino M, Labanca F, et al. Increased risk of surgery in undiagnosed celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2001;46(10):2206–8.
63. Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr Opin Gastroenterol [Internet]*. 2013;29:357–62.
64. Green PHR, Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1731–43.
65. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: A systematic review. Vol. 128, *Gastroenterology*. 2005.
66. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *J Clin Gastroenterol [Internet]*. 2003;36(3):219–21.

67. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PHR. Seronegative celiac disease: Increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci.* 2004;49(4):546–50.
68. Lenhardt A, Plebani A, Marchetti F, Gerarduzzi T, Not T, Meini A, et al. Role of human-tissue transglutaminase IgG and anti-gliadin IgG antibodies in the diagnosis of coeliac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency. *Dig Liver Dis.* 2004;36(11):730–4.
69. Raivio T, Kaukinen K, Nemes É, Laurila K, Collin P, Kovács JB, et al. Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(1):147–54.
70. Johnson TC, Diamond B, Memeo L, Negulescu H, Hovhanissyan Z, Verkarre V, et al. Relationship of HLA-DQ8 and severity of celiac disease: Comparison of New York and Parisian cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(10):888–94.
71. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(3):695–9.
72. Bonamico M, Mariani P, Thanasi E, Ferri M, Nenna R, Tiberti C, et al. Patchy villous atrophy of the duodenum in childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(June 1996):204–7.
73. Lee SK, Green PH. Endoscopy in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol [Internet].* 2005;21(5):589–94.
74. Oxentenko AS, Grisolano SW, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(4):933–8.
75. Memeo L, Jhang J, Hibshoosh H, Green PH, Rotterdam H, Bhagat G. Duodenal intraepithelial lymphocytosis with normal villous architecture: common occurrence in *H. pylori* gastritis. *Mod Pathol.* 2005;18(8):1134–44.
76. Hallert C, Grant C, Grehn S, Grännö C, Hultén S, Midhagen G, et al. Evidence of poor

- vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(7):1333–9.
77. Matysiak-Budnik T, Malamut G, de Serre NP-M, Grosdidier E, Segquier S, Brousse N, et al. Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. *Gut* [Internet]. 2007;56(10):1379–86.
 78. Siegel M, Bethune MT, Gass J, Ehren J, Xia J, Johannsen A, et al. Rational Design of Combination Enzyme Therapy for Celiac Sprue. *Chem Biol*. 2006;13(6):649–58.
 79. O’Mahony S, Howdle PD, Losowsky MS. Review article: management of patients with non-responsive coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 1996;10(5):671–80.
 80. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, Gastroenterology AC of. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013;108(5):656–76.
 81. Rubio-Tapia A, Barton SH, Murray JA. Celiac Disease and Persistent Symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):13–7.
 82. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* [Internet]. 2010;59(4):547–57.
 83. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinoicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017;8(2):27–38.
 84. Fasano a, Araya M, Bhatnagar S, Cameron D, Catassi C, Dirks M, et al. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus report on celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2008;47(2):214–9.
 85. Siegel M, Garber ME, Spencer AG, Botwick W, Kumar P, Williams RN, et al. Safety, tolerability, and activity of ALV003: Results from two phase 1 single, escalating-dose clinical trials. *Dig Dis Sci*. 2012;57(2):440–50.

86. Tye-Din JA, Anderson RP, Ffrench RA, Brown GJ, Hodsman P, Siegel M, et al. The effects of ALV003 pre-digestion of gluten on immune response and symptoms in celiac disease in vivo. *Clin Immunol*. 2010;134(3):289–95.
87. Setty M, Hormaza L, Guandalini S. Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring. *Mol Diagn Ther*. 2008;12(5):289–98.
88. Sollid LM, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. In: *Journal of Internal Medicine*. 2011. p. 604–13.
89. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. Vol. 137, *Gastroenterology*. 2009. p. 1912–33.
90. Utech M, Ivanov AI, Samarin SN, Bruewer M, Turner JR, Mrsny RJ, et al. Mechanism of IFN-gamma-induced endocytosis of tight junction proteins: myosin II-dependent vacuolarization of the apical plasma membrane. *Mol Biol Cell [Internet]*. 2005;16(10):5040–52.
91. Gillett HR, Arnott ID, McIntyre M, Campbell S, Dahele A, Priest M, et al. Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report. *Gastroenterology*. 2002;122(3):800–5.
92. Costantino G, della Torre A, Lo Presti MA, Caruso R, Mazzon E, Fries W. Treatment of life-threatening type I refractory coeliac disease with long-term infliximab. *Dig Liver Dis*. 2008;40(1):74–7.
93. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, Malchow H a, Rask-Madsen J, Rutgeerts P, et al. Natalizumab for active Crohn’s disease. *N Engl J Med*. 2003;348(1):24–32.
94. Crespo Pérez L, Castillejo De Villasante G, Cano Ruiz A, León F. Non-dietary therapeutic clinical trials in coeliac disease. Vol. 23, *European Journal of Internal Medicine*. 2012. p. 9–14.
95. Pepperkorn MA, Kane S V. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults [Internet]. *UpToDate*. 2016.

96. Peppercorn Mark A, Kane Sunanda V. Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults [Internet]. UptoDate. 2015.
97. Agrawal D, Rukkannagari S, Kethu S. Pathogenesis and clinical approach to extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* [Internet]. 2007;53(3):233–48.
98. Chen JH, Li CJ, Zhi M. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *World Chinese J Dig*. 2016;24(1):1–9.
99. Sonnenberg a, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* [Internet]. 1991;100(1):143–9.
100. scott B Snapper dermatot PBM. genetic factors in inflammatory bowel disease [Internet]. 2017.
101. Schulenburg H, Kurz CL, Ewbank JJ. Evolution of the innate immune system: The worm perspective. Vol. 198, *Immunological Reviews*. 2004. p. 36–58.
102. Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature* [Internet]. 2011;474(7351):298–306.
103. Podolsky D. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1991;28:573–621.
104. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2009;361(21):2066–78.
105. Cheon JH. Genetics of inflammatory bowel diseases: A comparison between Western and Eastern perspectives. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(2):220–6.
106. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? Vol. 367, *Lancet*. 2006. p. 1271–84.
107. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* [Internet]. 2012;491(7422):119–24.

108. Zhang Y-Z, Li Y-Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014;20(1):91–9.
109. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutierrez O, Pons F, Crespo J, et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2: Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem*. 2003;278(8):5509–12.
110. Shaw MH, Kamada N, Warner N, Kim YG, Nuñez G. The ever-expanding function of NOD2: Autophagy, viral recognition, and T cell activation. Vol. 32, *Trends in Immunology*. 2011. p. 73–9.
111. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* [Internet]. 2007;39(5):596–604.
112. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* [Internet]. 2011;474(7351):307–17.
113. Kuballa P, Huett A, Rioux JD, Daly MJ, Xavier RJ. Impaired autophagy of an intracellular pathogen induced by a Crohn's disease associated ATG16L1 variant. *PLoS One*. 2008;3(10).
114. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD, et al. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet* [Internet]. 2011;43(3):246–52.
115. Tremelling M, Cummings F, Fisher SA, Mansfield J, Gwilliam R, Keniry A, et al. IL23R Variation Determines Susceptibility But Not Disease Phenotype in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2007;132(5):1657–64.
116. Zuk O, Hechter E, Sunyaev SR, Lander ES. The mystery of missing heritability: Genetic interactions create phantom heritability. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2012;109(4):1193–8.
117. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Vol. 126, *Gastroenterology*. 2004. p. 1504–

- 17.
118. Cosnes J. Tobacco and IBD: Relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. Vol. 18, Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology. 2004. p. 481–96.
119. Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2004;10(6):848–59.
120. Garg M, Lubel JS, Sparrow MP, Holt SG, Gibson PR. Review article: vitamin D and inflammatory bowel disease--established concepts and future directions. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2012;36(4):324–44.
121. Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: The Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1451–9.
122. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol Prevents and Ameliorates Symptoms of Experimental Murine Inflammatory Bowel Disease. *J Nutr* [Internet]. 2000;130(11):2648–52.
123. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2012;156(5):350–9.
124. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association Between the Use of Antibiotics in the First Year of Life and Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2687–92.
125. Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, et al. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut*. 2008;57(10):1386–92.
126. Timmer A, Preiss JC, Motschall E, Rucker G, Jantschek G, Moser G. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD006913.

127. van Eeden SF, Tan WC, Suwa T, Mukae H, Terashima T, Fujii T, et al. Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM(10)). *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001;164(5):826–30.
128. Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, Sands BE, Panaccione R, Ghosh S, et al. The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010;105(11):2412–9.
129. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Sci (New York, NY)* [Internet]. 2005;308(5728):1635–8.
130. Andoh A, Imaeda H, Aomatsu T, Inatomi O, Bamba S, Sasaki M, et al. Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *J Gastroenterol* [Internet]. 2011;46(4):479–86.
131. Sanz Y, Pama G De. Unraveling the Ties between Celiac Disease and Intestinal Microbiota. *Int Rev Immunol*. 2011;30:207–18.
132. Martinez-Medina M, Aldeguer X, Gonzalez-Huix F, Acero D, Garcia-Gil LJ. Abnormal microbiota composition in the ileocolonic mucosa of Crohn's disease patients as revealed by polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(12):1136–45.
133. Cobrin GM, Abreu MT. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. Vol. 206, *Immunological Reviews*. 2005. p. 277–95.
134. Bonen DK, Ogura Y, Nicolae DL, Inohara N, Saab L, Tanabe T, et al. Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. *Gastroenterology*. 2003;124(1):140–6.
135. Marks DJBHMWNMRFZYJ-LBWMSAW. Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation. (cover story). *Lancet* [Internet]. 2006;367(9511):668–78.

136. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Schwab M, Schäffeler E, Schlee M, et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut* [Internet]. 2004;53(11):1658–64.
137. Abraham C, Cho JH. Functional consequences of NOD2 (CARD15) mutations. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2006;12(7):641–50.
138. Watanabe T, Kitani A, Murray PJ, Strober W. NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor 2-mediated T helper type 1 responses. *Nat Immunol*. 2004;5(8):800–8.
139. Noguchi E, Homma Y, Kang X, Netea MG, Ma X. A Crohn's disease-associated NOD2 mutation suppresses transcription of human IL10 by inhibiting activity of the nuclear ribonucleoprotein hnRNP-A1. *Nat Immunol*. 2009;10(5):471–9.
140. Kaser A, Blumberg RS. Autophagy, microbial sensing, endoplasmic reticulum stress, and epithelial function in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1738–47.
141. Salim SY, Söderholm JD. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. Vol. 17, *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011. p. 362–81.
142. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Mueller O, Herrlinger KR, Fellermann K, et al. Inducible and constitutive beta-defensins are differentially expressed in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2003;9(4):215–23.
143. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2009;27(1):485–517.
144. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest*. 2004;113(10):1490–7.
145. Vainer B, Nielsen OH, Hendel J, Horn T, Kirman I. Colonic expression and synthesis of interleukin 13 and interleukin 15 in inflammatory bowel disease. *Cytokine* [Internet]. 2000;12(10):1531–6.

146. Sugihara T, Kobori A, Imaeda H, Tsujikawa T, Amagase K, Takeuchi K, et al. The increased mucosal mRNA expressions of complement C3 and interleukin-17 in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*. 2010;160(3):386–93.
147. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, et al. World gastroenterology organization practice guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. Vol. 16, *Inflammatory Bowel Diseases*. 2010. p. 112–24.
148. Gjaffer MH, Clark A, Holdsworth CD. Antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* in patients with Crohn's disease and their possible pathogenic importance. *Gut* [Internet]. 1992;33(8):1071–5.
149. Monsen U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic Diagnoses in Ulcerative Colitis: An Epidemiological Study. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(6):711–6.
150. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, Hendriksen C, Binder V. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1983;18(7):987–91.
151. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* [Internet]. 2006;55(6):749–53.
152. Nugent FW, Roy M a. Duodenal Crohn's disease: an analysis of 89 cases. *Am J Gastroenterol*. 1989;84(3):249–54.
153. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda a. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*. 2001;91(4):854–62.
154. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32(3):967–95, viii.
155. Vermeire S. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2004;10(5):661–5.

156. Danese S, Motte Cd CD La, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(16):938–45.
157. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448–54.
158. Breese EJ, Michie CA, Nicholls SW, Murch SH, Williams CB, Domizio P, et al. Tumor necrosis factor alpha-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1994;106(6):1455–66.
159. Angriman I, Scarpa M, D'Incà R, Basso D, Ruffolo C, Polese L, et al. Enzymes in feces: useful markers of chronic inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2007;381(1):63–8.
160. Konikoff MR, Denson L a. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(6):524–34.
161. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2001;33(1):14–22.
162. Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H, Becker K, Friedrich AW, Rueffer A, et al. Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut* [Internet]. 2007;56(1458–3288 (Electronic)):1706–13.
163. Kane S V., Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lysterly D, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1309–14.
164. Peyrin-Biroulet L, Standaert-Vitse A, Branche J, Chamillard M. IBD serological panels: Facts and perspectives. Vol. 13, *Inflammatory Bowel Diseases*. 2007. p. 1561–6.
165. Reumaux D, Sendid B, Poulain D, Duthilleul P, Dewit O, Colombel JF. Serological markers in inflammatory bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2003;17(1):19–35.

166. Landers CJ, Cohavy O, Misra R, Yang H, Lin Y, Braun J, et al. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology*. 2002;123(3):689–99.
167. Nakamura RM, Matsutani M, Barry M. Advances in clinical laboratory tests for inflammatory bowel disease. Vol. 335, *Clinica Chimica Acta*. 2003. p. 9–20.
168. Stocker W, Otte M, Ulrich S, Normann D, Finkbeiner H, Stocker K, et al. Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease. Results of an autoantibody screening in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* [Internet]. 1987;139:41–52.
169. Dotan I, Fishman S, Dgani Y, Schwartz M, Karban A, Lerner A, et al. Antibodies Against Laminaribioside and Chitobioside Are Novel Serologic Markers in Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2006;131(2):366–78.
170. Shanahan F. Crohn's disease. In: *Lancet*. 2002. p. 62–9.
171. Farrell RJ, Peppercorn MA. Ulcerative colitis. In: *Lancet*. 2002. p. 331–40.
172. Adler J, Stidham RW, Higgins PDR. Bringing the inflamed and fibrotic bowel into focus: Imaging in inflammatory bowel disease. Vol. 5, *Gastroenterology and Hepatology*. 2009.
173. Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S, Winston BD, Levine JG, Persson T, et al. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided-dose) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2002;97(7):1748–54.
174. Gornet JM, Couve S, Hassani Z, Delchier JC, Marteau P, Cosnes J, et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: An open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(2):175–81.
175. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, Lauritsen K, de Muckadell OS, Williams N, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1989;321(13):845–50.

176. Hagander B, Berg N, Brandt L, Norden A, Sjölund K, Stenstam M. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet* [Internet]. 1977;2(8032):270–2.
177. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(1):33–40.
178. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut* [Internet]. 1998;42(1):120–2.
179. Floreani A, Betterle C, Baragiotta A, Martini S, Venturi C, Basso D, et al. Prevalence of coeliac disease in primary biliary cirrhosis and of antimitochondrial antibodies in adult coeliac disease patients in Italy. *Dig Liver Dis*. 2002;34(4):258–61.
180. Villalta D, Girolami D, Bidoli E, Bizzaro N, Tampoia M, Liguori M, et al. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *J Clin Lab Anal*. 2005;19(1):6–10.
181. Nastasio S, Sciveres M, Riva S, Filippeschi IP, Vajro P, Maggiore G. Celiac disease-associated autoimmune hepatitis in childhood: long-term response to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2013;56(6):671–4.
182. Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2609–13.
183. Cadahía V, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, de Francisco R, Fernández M. Celiac disease (CD), ulcerative colitis (UC), and primary sclerosing cholangitis (PSC) in one patient: a family study. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005;97(12):907–13.
184. Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F. Celiac disease in subjects with type 1 diabetes mellitus: A prevalence study in western Sicily (Italy). *Endocrine*. 2013;43(1):108–11.
185. Simsek DG, Ayca Z, Ozen S, Cetinkaya S, Kara C, Abali S, et al. Diabetes care, glycemic control, complications, and concomitant autoimmune diseases in children with type 1 diabetes in Turkey: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2013;5(1):20–6.

186. Ludvigsson JF, Ludvigsson J, Ekbom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of subsequent type 1 diabetes: a general population cohort study of children and adolescents. *Diabetes Care* [Internet]. 2006;29(11):2483–8.
187. Camarca ME, Mozzillo E, Nugnes R, Zito E, Falco M, Fattorusso V, et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2012;38(1):10. Available from: <http://www.ijponline.net/content/38/1/10>
188. Sponzilli I, Chiari G, Iovane B, Scarabello C, Gkliati D, Monti G, et al. Celiac disease in children with type 1 diabetes: impact of gluten free diet on diabetes management. *Acta Biomed*. 2010;81(3):165–70.
189. Ansaldi N, Palmas T, Corrias A, Barbato M, D’Altiglia MR, Campanozzi A, et al. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(July):63–6.
190. O’Leary C, Walsh CH, Wieneke P, O’Regan P, Buckley B, O’Halloran DJ, et al. Coeliac disease and autoimmune Addison’s disease: a clinical pitfall. *QJM*. 2002;95(2):79–82.
191. Hervonen K, Hakanen M, Kaukinen K, Collin P, Reunala T. First-degree relatives are frequently affected in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2002;37(1):51–5.
192. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. Vol. 23, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2009. p. 633–8.
193. Vaknin A, Eliakim R, Ackerman Z, Steiner I. Neurological abnormalities associated with celiac disease. *J Neurol*. 2004;251(11):1393–7.
194. Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B, Sanders D, Lobo A, Williamson C, et al. Gluten ataxia in perspective: Epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain*. 2003;126(3):685–91.
195. Ludvigsson JF, Olsson T, Ekbom A, Montgomery SM. A population-based study of coeliac disease, neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *Aliment*

- Pharmacol Ther. 2007;25(11):1317–27.
196. Iltanen S, Collin P, Korpela M, Holm K. Celiac Disease and Markers of Celiac Disease Latency in Patients With Primary Sjogren’s Syndrome. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 1999;94(4):1042–6.
 197. Hov JR, Boberg KM, Taraldsrud E, Vesterhus M, Boyadzhieva M, Solberg IC, et al. Antineutrophil antibodies define clinical and genetic subgroups in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int*. 2017;37(3):458–65.
 198. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol* [Internet]. 2016;3(3):122–33.
 199. Candelli M, Nista EC CE. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(1191):2.
 200. Snook J a, de Silva HJ, Jewell DP. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *Q J Med* [Internet]. 1989;72(269):835–40.
 201. van Bodegraven AA, Curley CR, Hunt KA, Monsuur AJ, Linskens RK, Onnie CM, et al. Genetic Variation in Myosin IXB Is Associated With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1768–74.
 202. Di Tola M, Sabbatella L, Anania MC, Viscido A, Caprilli R, Pica R, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in inflammatory bowel disease: New evidence. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(10):1092–7.
 203. Holmes GK. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* [Internet]. 2002;87(6):495–8.
 204. Sýkora J, Varvarovská J, Pomahacová R, Siala K, Stozický F. Simultaneous presentation of celiac disease, ulcerative colitis and autoimmune thyroiditis in childhood. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2004;38(7):613–4.
 205. Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO, Rashid F, Milford-Ward A, Hadjivassiliou M, et al. Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in

- South Yorkshire. *Postgrad Med J* [Internet]. 2002;78(915):31–3.
206. Wurm P, Dixon AD, Rathbone BJ. Ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis and coeliac disease: two cases and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(7):815–7.
 207. Cottone M, Capello M PA. Familial association of crohn’s and celiac disease. *Lancet*. 1989;5:338.
 208. Gillberg R, Dotevall G, Ahrén C. Chronic inflammatory bowel disease in patients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1982;17(4):491–6.
 209. Cronin CC SF. Anemia in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(8):2296.
 210. Annibale B, Severi C, Chistolini A, Antonelli G, Lahner E, Marcheggiano A, et al. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(1):132–7.
 211. Mody RJ, Brown PI, Wechsler DS. Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of celiac disease. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2003;25(2):169–72.
 212. Salem SN TS. Small intestinal and gastric abnormalities in ulcerative colitis. *Br Med J*. 1965;5438:827–31.
 213. Farrace MG, Picarelli A, Di Tola M, Sabatella M, Marchione OP IG. Presence of anti-“tissue” transglutaminase antibodies in inflammatory intestinal disease: an apoptosis associated event? *Cell Death Differ*. 2001;8:767–70.
 214. Kull K, Uibo O, Salupere R, Metsküla K UR. High frequency of antigliadin antibodies and absence of antireticulin and antiendomysium antibodies in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 1999;34:65.
 215. Cominelli F. Cytokine-based therapies for Crohn’s disease--new paradigms. [Internet]. Vol. 351, *The New England journal of medicine*. 2004. p. 2045–8.

216. Levine a D, Fiocchi C. Regulation of life and death in lamina propria T cells. *Semin Immunol* [Internet]. 2001;13(3):195–9.
217. Liu Z, Geboes K, Colpaert S, D’Haens GR, Rutgeerts P, Ceuppens JL. IL-15 Is Highly Expressed in Inflammatory Bowel Disease and Regulates Local T Cell-Dependent Cytokine Production. *J Immunol* [Internet]. 2000;164(7):3608–15.
218. Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, Tretiakova M, Bhagat G, Krausz TN, et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity*. 2004;21(3):357–66.
219. Jelínková L, Tucková L, Cinová J, Flegelová Z, Tlaskalová-Hogenová H. Gliadin stimulates human monocytes to production of IL-8 and TNF-alpha through a mechanism involving NF-kappaB. *FEBS Lett* [Internet]. 2004;571(1–3):81–5.
220. Yap LM, Ahmad T, Jewell DP. The contribution of HLA genes to IBD susceptibility and phenotype. Vol. 18, *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. 2004. p. 577–96.
221. Wright... CL. Histology of the stomach and duodenum in Crohn’s disease. *Am J Surg ...* [Internet]. 1998;
222. Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E, Doria A, Tampoa M, Bassetti D, et al. IgA and IgG Tissue Transglutaminase Antibody Prevalence and Clinical Significance in Connective Tissue Diseases, Inflammatory Bowel Disease, and Primary Biliary Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2003;48(12):2360–5.
223. Yang A, Chen Y, Scherl E, Neugut AI, Bhagat G, Green PHR. Inflammatory bowel disease in patients with celiac disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(6):528–32.
224. Abdulkarim A.S, Burgart L.J., See J. MJA. Etiology of nonresponsive celiac disease: Results of a systematic approach [Internet]. Vol. 97, *American Journal of Gastroenterology*. 2002. p. 2016–21.
225. Hopper AD, Leeds JS, Hurlstone DP, Hadjivassiliou M, Drew K, Sanders DS. Are lower gastrointestinal investigations necessary in patients with coeliac disease? *Eur J*

- Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2005;17(6):617–21.
226. Peters U, Askling J, Gridley G, Ekblom A, Linet M. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med* [Internet]. 2003;163(13):1566–72.
 227. Trachtenberg EA, Yang H, Hayes E, Vinson M, Lin C, Targan SR, et al. HLA class II haplotype associations with inflammatory bowel disease in Jewish (Ashkenazi) and non-Jewish caucasian populations. *Hum Immunol*. 2000;61(3):326–33.
 228. Lopez-Vasquez A, Rodrigo L FD. MHC class I chain related gene A(MICA) modulates the development of coeliac disease in patients with the high risk heterodimer DQA1 0501/DQB1 =’=! *Gut*. 2002;50:336–40.
 229. Latiano a, Palmieri O, Valvano MR, D’Inca R, Caprilli R, Cucchiara S, et al. The association of MYO9B gene in Italian patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(October 2007):241–8.
 230. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Tripathi A, Sapone A, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2006;41(4):408–19.
 231. Kohout P. Small bowel permeability in diagnosis of celiac disease and monitoring of compliance of a gluten-free diet (gut permeability in celiac disease). *Acta medica (Hradec Králové)* [Internet]. 2001;44(3):101–4.
 232. Söderholm JD, Olaison G, Peterson KH, Franzén LE, Lindmark T, Wirén M, et al. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn’s disease. *Gut* [Internet]. 2002;50(3):307–13.
 233. Barta Z, Csípő I, Szabó GG, Szegedi G. Seroreactivity against *Saccharomyces cerevisiae* in patients with Crohn’s disease and celiac disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2003;9(10):2308–12.
 234. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, Van Steen K, Esters N, et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn’s

disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology* [Internet]. 2003;125(1):32–9.

