

**T.C.  
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**INFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TANISI ALAN  
HASTALARDA DOKUDA VE SERUMDA MDA, TAS, TLR4  
DEĞERLERİNİN ÖLÇÜMÜ VE TEDAVİ SONRASINDAKİ  
TEDAVİYE YANITTA Kİ DEĞERLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Fatma ZOR ACAR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ**

**ZONGULDAK**

**2016**

**T.C.  
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**INFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TANISI ALAN  
HASTALARDA DOKUDA VE SERUMDA MDA, TAS, TLR4  
DEĞERLERİNİN ÖLÇÜMÜ VE TEDAVİ SONRASINDAKİ  
TEDAVİYE YANITTA Kİ DEĞERLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Fatma ZOR ACAR**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ**

**ZONGULDAK**

**2016**

## TEZ ONAY TUTANAĞI

**Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte:** Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Tez Başlığı** : İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tanısı Alan Hastalarda Dokuda ve Serumda MDA (malondialdehit), TAS (total antioksidan system), TLR4 (tool like reseptör4) Değerlerinin Ölçümü ve Tedavi Sonrasındaki Tedaviye Yanıttaki Değerlerinin Karşılaştırılması

**Tez Yazarı** : Arş. Gör. Dr. Fatma ZOR

**Tez Savunma Tarihi** : 05/09/2016

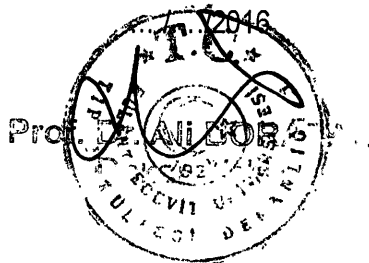
**Tez Danışmanı** : Prof.Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ

Prof.Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ  
Jüri Başkanı

Yrd.Doç.Dr. Dilek K. ARPACI

Prof.Dr. Ömer ŞENTÜRK

UYGUNDUR



## ÖNSÖZ

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan başta Tıp Fakültesi Dekanımız Prof. Dr. Ali BORAZAN ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU olmak üzere tüm hocalarıma; bilgi ve tecrübeleriyle tez çalışmamın planlaması ve yürütülmesindeki yardım ve katkılarından dolayı tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ' a, her zaman benden yardımlarını esirgemeyen ve destek olan ve Uzm. Dr. Gökhan DİNDAR ve Uzm. Dr. Dilek Malkoç'a teşekkür ederim.

Klinik bilgi ve becerilerini esirgemeyen kliniğimizin tüm uzman doktorlarına; Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma; Kliniğimizde beraber emek harcadığımız tüm hemşire, sağlık personeli ve çalışanlarına; Tezimin hazırlanması sırasında bana yardımcı olan Gastroenteroloji Bilim Dalı poliklinik çalışanlarına ve gastroenteroloji endoskopi ünitesi çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana her zaman değer ve destek veren, her zaman yanımda hissettiğim anneme, rahmetli babama, abime ve ablama teşekkür ederim.

Hayatımın her anında bana desteğini ve sevgisini devam ettiren, bir an olsun beni yalnız bırakmayan sevgili eşim Mesut ve canım kızım İstanbul'a

Sonsuz teşekkürler.

**Dr. Fatma ZORACAR**

## ÖZET

**Zor Acar F. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tanısı Alan Hastalarda Dokuda ve Serumda MDA(Malondialdehit), TAS (Total antioksidan system), TLR4(Toll Like Reseptör 4) Değerlerinin Ölçümü ve Tedavi Sonrasındaki Tedaviye Yanıttaki Değerlerinin Karşılaştırılması. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2016**

Çalışmamız Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine karın ağrısı, kanlı veya kansız ishal, kilo kaybı, bulantı, kusma sebebiyle başvuran hastalarla yapıldı. İleokolonoskopide IBH saptanan 22 Ülseratif kolit, 22 Crohn hastası olmak üzere toplam 44 hasta dahil edildi. Kontrol grubumuzu 22 sağlıklı erişkin olarak belirledik. Çalışmamız prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Daha önceden inflamatuvar bağırsak hastalığı için tedavi almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalardan tanı ve kontrolde kan, gayta örnekleri alındı. Ülseratif kolit hastalarında Truelove-Witts ve Mayo klinik aktivite indeksleri hesaplandı. Crohn hastalarında Crohn Aktivite indeksi hesaplandı. Tüm hastalarımız aktif dönemdeydi. Her hastanın ileokolonoskopisi yapıldı ve inflamasyonlu mukoza örnekleri ile sağlam doku örnekleri eş zamanlı olarak alındı. Çalışmamızda ilk amacımız fekal kalprotektinin; hastalık aktivitesini göstermedeki duyarlılık ve özgüllüğünü göstermeyi hedefledik. İkinci amacımız fekal kalprotektinin hastalık aktivitesi ve diğer bakılan parametrelerle ilişkisine baktık. Son olarak bakılan değerlerin aktivite tayini için invaziv işlemlerin yerini alabileceğini araştırdık. CBC, ESR, CRP, albümin, gayta mikroskopisi, serum doku TAS, MDA, TLR4 ölçümü yapıldı. Bu değerlerin birbirleriyle ilişkilerine, fekal kalprotektin ve hastalık aktivitesi ile ilişkilerine bakıldı. Crohn hastalarında tanı ve 3 ay sonraki kontrolde ölçülen ESR, CRP değişimi anlamlı bulundu. ÜK'de bu anlamlı değişime albümin de eklendi. Hastalarımızla sağlıklı kontrol grubumuzda serum doku TLR4, TAS, MDA değerleri karşılaştırıldı. Crohn hastalarında doku TLR4 ve doku MDA değişimi anlamlı bulundu. Ülseratif kolit grubumuzda serum TLR4 ve doku MDA değerinde anlamlı değişim saptandı. Ayrıca fekal kalprotektin seviyeleri ile hastalık aktiviteleri ile ilişkisine ve bu biyokimyasal değerler ile ilişkisine bakıldı. Crohn hastalarımızda CDAI ile fekal kalprotektin arasında pozitif yönlü kuvvetli korelasyon saptandı. ( $r=0,886$   $p=0,000$ ). Ülseratif kolit de Mayo ve Truelove Witts ile fekal kalprotektin

arasında pozitif yönde kuvvetli korelasyon saptandı. (Sırasıyla;  $r=0,958$   $p=0,000$ /  
 $r=0,944$   $p=0,000$ ). Hastalarımızda fekal kalprotektin ve TLR4, TAS, MDA arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hem Crohn hastalarımızda hem de ülseratif kolit hastalarında fekal kalprotektin ve CRP, ESR arasında istatistiksel anlamda bir ilişki bulundu. Bizim çalışmamızda da aktif hastalık bulguları varlığında fekal kalprotektin seviyesinin en yüksek seviyede iken, tedavi sonrası remisyonda olan tüm hastalarımızda ölçülen ortalama fekal kalprotektin değeri 50-100 ug/g bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Genel olarak fekal kalprotektin için 200 ug/g üstündeki değerler gastrointestinal sistemde inflamasyonlu aktif bir organik hastalığın varlığını gösterir. Bizim çalışmamızda fekal kalprotektinin aktif veya remisyonda İBH için ayırt edici cut-off değeri 260 ug/g olarak gelmiştir. Bu değer için, AUC (area under the curve): 0,850, 83-87 % CI,  $p=0,001$  olarak gelmiştir. Özetle; çalışmamızdaki sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde, fekal kalprotektin ülseratif kolit ve crohn hastalarında hastalık aktivasyonu belirlemede hatta; hastalığın takibinde fekal kalprotektin seviyelerinin monitorizasyonunun kullanılabileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Fekal kalprotektin, CDAI, Mayo, Truelove Witts, TAS, MDA, TLR4

## ABSTRACT

**Zor Acar F. Comparison of MDA (Malondialdehyde), TAS (Total Antioxidant System), TLR4 (Toll Like Receptor 4) Measurement and Therapeutic Response Values in Serum and tissue value in patients with Inflammatory Bowel Disease. Bulent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Thesis, Zonguldak, 2016.**

Our study was performed with patients who had abdominal pain, bloody or bloodless diarrhea, weight loss, nausea, vomiting in the Bülent Ecevit University Faculty of Medicine Education Research Hospital Gastroenterology Polyclinic. 44 Patients were detected at the ileocolonoscopy 22 with ulcerative colitis and 22 with Crohn's disease. We identified our control group as 22 healthy adults. Our study was conducted prospectively. Patients previously treated for inflammatory bowel disease were not included in the our study. Blood and stool specimens were taken from the patients for diagnosis and the control. Truelove-Witts and Mayo clinical activity indices were calculated in patients with ulcerative colitis. Crohn activity index calculated in Crohn's patients. Our patients were in the active period. Samples of inflamed mucosa and intact tissue were taken simultaneously with ileocolonoscopy for each patient. We aimed to show the sensitivity and specificity of fecal calprotectin test for diagnosed disease activity. Our second aim was to compare the disease activity of fecal calprotectin and other observed parameters. Finally, we checked for the determination value of activity that could take the place of invasive procedures. CBC, ESR, CRP, albumin, stool microscopy, serum, tissue, TAS, MDA, TLR4 was a measurement. Relations between these values were examined with respect to fecal calprotectin and disease activity. ESR and CRP changes were significant in Crohn's patients. This meaningful change in the UC was also added to albumin. Serum, tissue TLR4, TAS, MDA values were compared in our healthy control group and our patients. We found that tissue TLR4 and MDA changes were significant in the Crohn's patients. In our ulcerative colitis group, serum TLR4 and tissue MDA values were significantly changed. In addition, fecal calprotectin levels were correlated with disease activities and these biochemical values. There was a positive positive correlation between CDAI and fecal calprotectin in our Crohn's disease. ( $r=0,886$   $p=0,000$ ). A strong positive correlation was found

between ulcerative colitis in Mayo, Truelove Witts with fecal calprotectin. (Respectively;  $r=0,958$   $p=0,000$ /  $r=0,944$   $p=0,000$ ). There was no significant relationship in our patients between fecal calprotectin and TLR4, TAS, MDA. There was a statistically significant relationship between fecal calprotectin and CRP, ESR in both our Crohn's disease and ulcerative colitis patients. In our study, the level of fecal calprotectin was highest in the presence of active disease findings, fecal calprotectin level measured in all patients remitted after treatment was found to be 50-100  $\mu\text{g} / \text{g}$ . ( $p=0,001$ ). In the gastrointestinal tract In general, values above 200  $\text{ug} / \text{g}$  for fecal calprotectin indicate the presence of an inflammatory active organic disease. In our study, the distinctive cut-off value of fecal calprotectin was 260  $\mu\text{g} / \text{g}$  for active or remnant IBD. For this value was AUC (area under the curve): 0,850, 83-87 % CI,  $p=0,001$ . In summary; When we evaluate our results in our study. Summary; we thought that determination in of disease activity and even in the follow-up of disease might be used to monitored of levels of fecal calprotectin for ulcerative colitis and Crohn disease.

**Key words:** Fekal kalprotektin, CDAI, Mayo, Truelove Witts, TAS, MDA, TLR4



# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

|  |      |
|--|------|
| ÖNSÖZ .....  | iii  |
| ÖZET .....   | iv   |
| ABSTRACT .....   | vi   |
| İÇİNDEKİLER .....  | viii |
| KISALTMALAR .....  | ix   |
| TABLO DİZİNİ .....   | xi   |
| ŞEKİL LİSTESİ .....  | xii  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....   | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....  | 2    |
| 2.1. İnflamatuar Bağırsak Hastalığı .....                                  | 2    |
| 2.1.1. Tarihçe .....   | 2    |
| 2.1.2. Tanım .....   | 2    |
| 2.1.3. Epidemiyoloji .....   | 3    |
| 2.1.4. Etiyoloji .....   | 3    |
| 2.1.5. Patoloji .....  | 5    |
| 2.1.6. Klinik .....  | 8    |
| 2.1.7. Tanı .....  | 11   |
| 2.1.8. Laboratuvar Bulguları .....   | 12   |
| 2.2. Biyolojik Belirteçler .....   | 13   |
| 2.2.1. Hastalık Tipiyle İlgili Belirteçler .....                           | 13   |
| 2.2.2. Genetik Zeminle İlişkili Belirteçler .....                          | 14   |
| 2.2.3. İlaç Metabolizması İle İlişkili Belirteçler .....                   | 15   |
| 2.2.4. Tümöral Dönüşüm İle İlişkili Belirteçler .....                      | 16   |
| 2.2.5. İnflamasyon Veya Hastalık Aktivitesi İle İlişkili Belirteçler ..... | 17   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....   | 22   |
| 3.1. İstatiksel Analiz .....   | 23   |
| 4. BULGULAR .....  | 24   |
| 5. TARTIŞMA .....  | 31   |
| 6. KAYNAKLAR .....   | 35   |
| 7. EKLER .....   | 48   |
| Ek 1: Etik Kurul Örneği .....  | 48   |

## KISALTMALAR

|        |   |
|--------|---|
| ALT    | : Alanin amino transferaz                         |
| ALP    | : Alkalen fosfataz                                |
| ANCA   | : Antinötrofilik Sitoplazmik Antikor              |
| APC    | : Antijen sunan hücre                             |
| AST    | : Aspartat amino transferaz                       |
| 5-ASA  | : 5-Aminosalisilik asit                           |
| ASCA   | : 'Anti-Saccharomyces Cerevisiae' Antikoru        |
| c-ANCA | : Sitoplazmik Anti-nötrofilik Sitoplazmik Antikor |
| p-ANCA | : Perinükleer Anti-nötrofilik Sitoplazmik Antikor |
| CARD15 | : 'Caspase activating recruitment domain 15'      |
| CH     | : Crohn Hastalığı                                 |
| COX-2  | : Siklooksijenaz                                  |
| CRP    | : C-reaktif protein                               |
| ESH    | : Eritrosit sedimantasyon hızı                    |
| FK     | : Fecal calprotectin                              |
| HLA    | : 'Human Leukocyte Antigen'                       |
| HSP    | : Henoch schönlein purpurası                      |
| IBS    | : İrritable barsak hastalığı                      |
| IBH    | : İnflamatuvar Barçırsak Hastalıkları             |
| IFX    | : infliximab                                      |
| IL     | : İnterlökin                                      |
| MDA    | : Malondialdehit                                  |

|               |   |
|---------------|---|
| NF-kappa B    | : Nükleer faktör kappa B                        |
| NOD2          | : ‘Nucleotide oligomerisation’                  |
| NSAİİ         | : Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar           |
| NPV           | : Negatif prediktif değer                       |
| OmpC          | : Dış membran porin C                           |
| p –ANCA       | : Perinükleer Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikor |
| PPV           | : Pozitif prediktif değer                       |
| SN            | : Duyarlılık                                    |
| SP            | : Özgünlük                                      |
| SNP           | : Tek nükleotid polimorfizmi                    |
| TAS           | : Total antioksidan status                      |
| Th            | : ‘T helper’                                    |
| TLR4          | : Toll Like Reseptör 4                          |
| TNF- $\alpha$ | : Tümör nekroz faktör alfa                      |
| TOS           | : Total oksidan status                          |
| Th            | : ‘T helper’                                    |
| TNF- $\alpha$ | : Tümör nekroz faktör alfa                      |
| UCEIS         | : Ülseratif kolit endoskopik skor               |
| ÜK            | : Ülseratif koli                                |

## TABLO DİZİNİ

### Sayfa

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo 1.</b> Ülseratif kolit hastalık lokalizasyonuna göre Montreal sınıflandırması .....   | 7  |
| <b>Tablo 2.</b> Crohn aktivite indeksi (CDAI).....   | 9  |
| <b>Tablo 3.</b> ÜK Truelove ve Witts Kriterleri .....  | 10 |
| <b>Tablo 4.</b> ÜK Mayo indeksi .....  | 10 |
| <b>Tablo 5.</b> ÜK endoskopik indeks (UCEIS).....  | 11 |
| <b>Tablo 6.</b> Olguların demografik ve endoskopik verileri .....  | 24 |
| <b>Tablo 7.</b> Çalışma grubuna ait biyokimyasal ölçüm sonuçları. ....   | 25 |
| <b>Tablo 8.</b> Crohn hastalarımızda hastalık aktivite indeksleri, fekal kalprotektin, serum doku TLR4, MDA ve TAS ölçümleri.....          | 26 |
| <b>Tablo 9.</b> Crohn olgularımızda bakılan diğer belirteçler. ....  | 27 |
| <b>Tablo 10.</b> Ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivite indeksleri ve fekal kalprotektin serum doku TLR4, MDA, TAS ölçümleri ..... | 28 |
| <b>Tablo 11.</b> ÜK' de bakılan diğer belirteçler.....   | 29 |

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa

**Şekil 1.** Fekal kalprotektinin İBH'da hastalık aktivite ile ilişkisi..... 30



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, genetik olarak duyarlı kişilerde gastrointestinal traktı tutan idiyopatik kronik seyirli inflamasyonla karakterize remisyon ve alevlenmelerle giden hastalık grubudur; Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki büyük klinik formdan oluşur. Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar gastrointestinal traktı segmenter tarzda transmural tutulum gösterirken, Ülseratif kolit; rektum tutulumu sonrası kolonu proksimale doğru sağlam kısım bırakmadan tutar. Bu iki klinik form epidemiyolojik, klinik, immünolojik ve tedavide benzer ve farklı özellikleri taşımaktadırlar. Günümüzde her iki hastalığın da genetik duyarlı kişilerde, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı oluşan, aşırı bir immun yanıt sonucunda geliştiği düşünülmektedir. İBH aktivitesi, semptomlar, klinik muayene, laboratuvar testleri, radyoloji, endoskopi ve histolojik bulguların kombinasyonu ile belirlenir. İnflamatuvar aktiviteye karar vermek, hastalığa yaklaşımda ve tedaviyi şekillendirmede önemlidir. Son yıllarda hastalık aktivitesini ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için noninvaziv kolay ve hızlı yapılabilen laboratuvar belirteçleri arayışına girilmiştir

Çalışmamızda inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı alan hastaların başvuru şikayetlerini, laboratuvar bulgularını ve hastalardan serum doku ve gayta örnekleri toplandı. Hastalık aktivitesi için çeşitli klinik, endoskopik veya her ikisinin kullanıldığı birçok skor oluşturulmuştur. Ülseratif kolit için Mayo, Truelove Witts, Crohn hastalığı için Crohn Hastalığı Aktivite İndeksleri hesaplandı. Her iki hastalık için oluşturulan aktivite skorları ile yeni kullanılmaya başlanan belirteçlerle ilişkilerine bakıldı. Biz bu çalışmada yaygın kullanılan bu aktive indeksleriyle rutin laboratuvar parametrelerini ve daha önce çok fazla kullanılmamış belirteçleri karşılaştırdık. Bu amaçla inflamatuvar barsak hastalıkları aktivite tayininde en uygun yöntemi bulmaya çalıştık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

#### 2.1.1. Tarihçe

Yüzyılı aşkın bir süredir Crohn ve ülseratif kolit inflamatuvar bağırsak hastalığının iki büyük formudur. En erken 1761 yılında Morgagni bizim şimdiler de Crohn olarak bildiğimiz bağırsak inflamasyonunu tanımlamıştır. 1882 yılında Koch tarafından tüberküloz tanımlandığında, bu hastalığın tüberküloza benzediği fakat bir basil tarafından oluşturulmadığı anlaşılmıştır. 1889'da Fenwick, 1913'te Dalziel, 1914'te Weiner, Moschowitz ve Wilensky 1923 ve 1927'de Crohn'un altı çizilmiştir. 1932'de Ginzbug ve Oppenheimer 'Terminal ileitis' tanımını yapmıştır. Lockhart Mummery ve Maison 'granulomatoz kolit' olarak tanımlamış olup hastalığın ağırlıklı olarak kalın bağırsağı etkilediğini göstermiştir. ÜK'in kökeni antik çağlara uzanmakta olup kanlı ishal ve dizanteri olarak tanımlanmıştır. 1859'da Wilkes patolojik olarak ÜK tanımını yapmıştır. 1879'da Wilkes ve Moxon sendrom olarak 'ÜK' olarak tanımlanmıştır (1).

#### 2.1.2. Tanım

İBH, remisyon ve relapslarla seyreden gastrointestinal sistemin kronik inflamasyonu ile karakterize patolojik ve klinik bulgularına rağmen etiyojisi net bilinmeyen hastalık grubudur. İBH'nın CH ve ÜK olmak üzere iki ana klinik alt grubu vardır. (2). Bu gruptaki hastalıkların ortak özellikleri; multifaktöriyel oluşudur. Genetik yatkın kişilerde çevresel faktörlerin de bir araya gelmesi ile oluşur. Uzun yıllar hastalığa maruziyet sonrasında kanser riskinde de artış mevcuttur. ÜK; genellikle kolonu rektumdan proksimale doğru arada sağlam alan bırakmadan mukoza ve submukozaya sınırlı tutulum gösterir. CH; segmenter tarzda, arada sağlam bölgeler bırakarak tutan, transmural tutulum gösteren, ağızdan anüse kadar sindirim sisteminde her yeri tutabilen bir hastalıktır. Her iki hastalık sindirim sistemi dışında birçok ekstra intestinal bulgularla seyredebilir (2,3).

### 2.1.3. Epidemiyoloji

İBH'nın insidans ve prevalansı dünya üzerinde değişiklik göstermektedir. 20. Yüzyılın başlarında kuzey Amerika ve Avrupada ÜK insidansı, CH insidansından yüksekti. Sonrasında tanı yöntemlerinin gelişmesi hastalığın tanınması ile kuzey Amerika ve Avrupa'da CH insidansı artmıştır. Kuzey Amerikada ÜK insidansı 2,2-19,2/100.000, CH insidansı 3,1-20,2/100.000'dir. Amerika'da ÜK prevalansı 238/100.000 CH prevalansı 201/100.000 dir. ÜK ve CH prevalansı ve insidansı, Asya'da ve orta doğuda Amerika'dakinden düşüktür. Yahudiler arasındaki sıklık yüksektir. CH prevalansı kuzey toplumlarında daha yüksek oranda bulunmuştur. (4). Kentlerde yaşayan, temiz hijyenik koşullarda olan, sosyokültürel düzeyi yüksek olan, toplumlarda kırsal toplumlara göre CH prevalansı daha yüksek tespit edilmiştir. (5).

### 2.1.4. Etiyoloji

İBH patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olup, ilişkili birçok risk faktörü tanımlanmıştır. ÜK ve CH 15-40 yaşlarında sık görülmektedir. Bazı çalışmalarda ikinci yaş piki olarak 50-80 olarak belirtilmiştir. Genetik olarak İBH duyarlı kişilerde, bağırsak bakterilerinin oluşturduğu uygunsuz inflamatuvar yanıt sonucunda oluştuğuna dair deliller vardır. (6). İBH'nın etiyojisinde rol oynayan çevresel faktörler arasında stres, sigara, infeksiyöz patojenler, apendektomi öyküsünün olmaması, anne sütüyle beslenmeme, beslenmeyle ilişkili faktörler, ilaçlar ve sosyoekonomik etkenler sayılmaktadır. (7,8). Sigara iki hastalığı farklı etkilemektedir. CH riskini artırdığı gibi alevlenme riskini de arttırmaktadır. ÜK riskini ise azaltmaktadır. Gastrointestinal sistemin beslenme ile diyetdeki antijenlere maruz kalması bu antijenlerin İBH etiyojisinde rol alabileceğini düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda diyetdeki herhangi bir antijenle İBH arasında bir ilişki bulunamamıştır. (6). Yüksek lifli gıdaların alımı, bol miktarda meyve ve sebze tüketiminin İBH' a karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (6). Malnütrisyon özellikle CH daha komplike hale getirmektedir. Crohn hastalığında protein-enerji malnütrisyon oranları %20-85 görülmektedir. (6). Yapılan bir çalışmada ÜK ve CH tanısı alan erişkinlerin bebeklik döneminde anne sütüyle beslenmedikleri saptanmıştır. (7).



Monozigotik ikizlerde hastalıktan etkilenme dizigotik ikizlere göre daha fazladır. İBH hastalığında cinsiyette ufak farklılıklar mevcuttur. CH'nin ortaya çıkışında hormonal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (6). Bu yüzden CH bayan popülasyonunda daha fazla görüldüğüne dair bulgular vardır. Proteinden zengin diyet batı tarzı beslenmenin Crohn ve ülseratif kolit gelişimi için risk olduğunu gösterir çalışmalar vardır. (6).

Antibiyotikler, NSAI'ler veya aspirin'in direk mukoza hasarı oluşturarak İBH relapslarına sebep olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ayrıca trombosit agregasyonunu değiştirerek, inflamatuvar mediatörleri açığa çıkardığı ve strese mikrovasküler cevabın ortaya çıkmasını sağlayarak, İBH'da alevlenmelere neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır (9).

Enfeksiyöz ajanların İBH benzerliği nedeniyle İBH'nin etyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bakteriler salgıladıkları toksinler, enzimler veya sitokinler aracılığıyla etkileyebildikleri gibi direk de etkileyebilirler. Bazı vakalarda dışkıda shigella üretilmiştir. CH'da mycobacteriumlar (özellikle mycobacterium avium paratuberculosis) altı çizilen ajanlardan olmuştur (10,11). Bazı çalışmalarda ÜK ve basilli dizanteri arasında ilişki bulunmuştur. Anaerob bakteriler, Entamoeba Histolytica gibi parazitler ve kızamık virüsü başta olmak üzere bazı virüsler, etiolojide rol alabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda oral kontraseptiflerin ve hormon replasman tedavinin İBH için ufak bir risk artışı yaptığını göstermiştir. Anne ve babasında İBH varsa çocuklarda İBH riski %5 artmıştır.

Çok uzun zamandır İBH'nin birden fazla genle ilişkili hastalık olduğu bilinmektedir. HLA, bazı sitokin genlerinde (TNF alfa, IL-1ra) polimorfizimi özellikle CH için kromozom 16'da hem Crohn hem ÜK için kromozom 3,6,7,12 de hastalık lokusu olması İBH genetik faktörleri göstermektedir. İlk İBH geni NOD2/CARD15 geni 16. Kromozom üzerinde İBH1 lokusunda yer alan sitoplazmik protein kodlayan bir genidir. NOD2 lösinden zengin iki CARD bölgesinden oluşmaktadır. Lösinden zengin tekrar bölgelerindeki mutasyonlarla ilişkili görülmüştür. NOD2/CARD15 tarafından kodlanan sitoplazmik protein makrofajların üzerine eksprese olmakta ve bakteriler için taşıyıcı reseptör görevi görmekte hücre içinde endotoksinlere bağlanarak nükleer faktör kappa-B'nin aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu sitoplazmik protein inflamatuvar sitokinlerin üretilmesine ve makrofajların

apoptozunu arttırmaktadır. NOD2 genindeki mutasyonlar doğal bağışıklığı bozarak mikrobiyal ajanın subepitelyal alana geçmesine ve immün aracılıklı hasarı da edinsel bağışıklık sisteminin kontrolsüz aktivasyonu sonucu oluşur. NOD2/CARD15 mutasyonu Crohn hastalarının %15-30'unda görülür (12,13). NOD2/CARD15 pozitif olan hastalar daha genç hastalardır ve ileal tutulum ve striktür oluşma riski daha yüksektir (12).

İBH'da tanımlanan diğer bir gen IL23R'dır. T hücre ve aktif myeloid hücrelerinden eksprese edilir. IL23 reseptörü Th17 cevabının sürdürülmesini sağlar. IL12'nin salgılanmasını sağlar. İBH ve T hücre aracılıklı kolit modellerinde yüksek bulunmuştur (13,14).

Kontrolsüz immün cevapta, T hücreleri ve antijen sunan hücreler (APC) arasındaki etkileşim sebebiyle olmaktadır. CH'da Th1 artmasıyla beraber IFN gamma'nın artışı inflamatuvar hasara yol açar. T regülatör hücrelerdeki bozukluk sebebiyle TGF-beta, IL-10 ve inhibitör sitokinlerin azalması ile proinflamatuvar sitokinlerde de artış olur (14).

### **2.1.5. Patoloji**

ÜK ve CH her ikisinde humoral ve hücrel immunitenin uyarılması sonucu inflamatuvar hücreler bağırsak duvarını infiltre etmiştir. Histopatolojik inceleme ile CH ve ÜK ayrımı yapılır. Bazı durumlarda enfeksiyöz kolit, iskemik kolitin patoloji ile ülseratif kolit ve Crohn'dan ayrımı yapılamayabilir. Patoloji biyopsiyle hastalık aktivitesi ile ilgili fikir verebilir. Fakat biyopside inaktivite saptandığında hasta kliniği inaktif olmayabilir. Patolojik değerlendirme klinik endoskopik değerlendirme ile korelasyon göstermeyebilir.

### **A-Chron hastalığı**

CH asimetrik, fokal, transmural ve genellikle granüloamatöz inflamasyonla karakterize gastrointestinal traktı etkileyen, sistemik ve ekstraintestinal komplikasyon potansiyeli taşıyan klinik ve patolojik spektrumu kapsar. Kolon mukozasında granüler görünüm ve mukozal ödeme bağlı olarak haustralarda kalınlaşma hastalığın ilk bulgularıdır. Patoloji ilerledikçe mukozal ülserasyon, ülserlerin arasında kalan bölgelerde yalancı

polip görüntüsü ve uzun süreli hastalıkta, kolon duvarında düzleşme, daralma ve submukozadaki fibrozise bağlı olarak da “kurşun boru” görünümü meydana gelir. CH taklit ettiği diğer inflamatuvar barsak hastalıklarından ayırt edilmelidir. İnfeksiyöz, iskemik, radyasyona bağlı kolit, özellikle ilaca bağlı (NSAİİ) kolit, ÜK, çölyak, mikroskopik kolit, irritable bağırsak sendromu ayırıcı tanısı yapılmalıdır (15). CH medikal veya cerrahi yolla kür sağlanamayan bir hastalık olmakla birlikte, tedavide amaç semptomların kontrolü, hayat kalitesinin artırılması, kısa ve uzun dönem komplikasyonların önlenmesi olacaktır.

**Anatomik dağılım:** CH, ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemi tutabilir; CH segmenter ve bağırsağın tüm katlarını tutar, arada sağlam bölgeler “skip area” bırakır. Olguların %50’inde ince bağırsak ve kolon tutulumu beraberdir. %20’sinde sadece kolon tutulumu, 1/3 hastada perianal hastalık bildirilmektedir.

**Makroskopik bulgular:** CH’nda, etkilenen barsak duvarında fibrotik kalınlaşma ve lümen darlığı ve mukozada yılan tarzında ülseratif lezyonlar görülür. Hastalıklı segmentler arasında tamamen sağlam görünümlü segmentler bulunur. Sindirim kanalında atlayan lezyonlar vardır. Ülserler arasındaki mukozanın ödemli oluşundan “kaldırım taşı” manzarası görünümü oluşur. Barsak uzun eksenine paralel dere yatağı gibi lineer ülserler vardır. Fissür şeklinde ülserler, bunların derinleşmesiyle fistüller (batın boşluğuna, diğer barsak segmentlerine veya diğer komşu organlara) oluşur. Crohn hastalığında transmural inflamasyondan dolayı bağırsak duvarı kalınlaşmış ve serttir. Mezenter ödemlidir. Crohn hastalığında doku serozal yüzeyi örter intestinal looplar birarada olabilir. İnflamasyon sonucu oluşan ülserlerden başlayan fistüller; serozadan, mesane, rektum veya vagina gibi organlara, ya da karın içinde inflamatuvar kitlelere (perianal apse, flegmon veya fistüller) açılırlar.

**Mikroskopik bulgular:** Transmural inflamasyon ile beraber inflame mukozanın komşu bölgesinde normal mukoza görülür. Goblet hücreler normaldir ve musin kaybı yoktur. CH’nda inflamasyonun patolojik belirteci serozanın tutulumudur. Crohn hastalığındaki granulomlar patolojik tanımlamasında önemlidir ve epiteloit histiositlerden oluşur. Granulom yapan enfeksiyöz etkenler (yersinia, chlamydia, treponema, salmonella, campylobacter) ile crohn hastalığı ayırımı yapılmalıdır. Tuberkuloz ile ayırımının da yapılması gerekir (16,17). Kriptit, kript apsesi ve kript yapısında bozulma ÜK ve diğer enfeksiyöz kolitlerde de görülebilir.

## B-Ülseratif Kolit

**Anatomik dağılım:** ÜK rektumdan başlayarak kolon boyunca proksimale doğru yayılım gösterir. Ch ‘dan farkı biyopside granulomlar görülmez, tutulan bölgeler arada sağlam alan bırakmadan diffüz tutulur. Ülseratif kolit hastalık lokalizasyonuna göre Montreal sınıflandırması yapılmıştır. Sadece rektum tutulmuşsa ülseratif proktit; rektum, sigmoid ve inen kolon tutulumu sol kolon tutulumu; transvers kolon da tutulursa yaygın tutulumlu ÜK; çekuma dek tüm kolon tutulursa pankolit olarak isimlendirilir (18). (Tablo 1).

**Tablo 1.** Ülseratif kolit hastalık lokalizasyonuna göre Montreal sınıflandırması

|    | ADLANDIRMA          | TUTULUM YERİ   |
|----|---------------------|--|
| E1 | Proktit             | Rektum tutulmuş distalde rektosigmoid bölgesine kadar.         |
| E2 | Sol kolon tutulumlu | Distal kolon splenik fleksuraya kadar tutulmuş (distal kolit). |
| E3 | Tüm kolon           | Proksimalden splenik fleksura dahil (pankolit).                |

**Makroskopik bulgular:** ÜK’te inflamasyon mukozaya sınırlıdır. Hafif inflamasyon da normal damarsal yapı kaybolmaya başlar, diffüz eritem vardır. Orta dereceli inflamasyonda mukoza da spontan veya dokunmakla kanama, yüzeysel ülserasyonlar görülebilir. Şiddetli hastalıkta mukoza derin ülserler ve psödopolipler oluşur.

**Mikroskopik bulgular:** Aktif ÜK’de dallanmış distorsiyone kriptler, kript atrofisi, yüzeyde düzensizlik, epitel hücrelerinde müsün kaybı ve paneth hücre metaplazisi görülür (19,20). Lamina propriyada plazma hücreleri ve lenfoid agregat artışı görülür. Patolojik bulgular mukozayla sınırlıdır. ÜK’de aktif hastalıkta diffüz ve genel olarak yoğun derecede mukozal eozinofili sık görülen bir bulgudur. Kolorektal biyopsilerde tek başına mukozal eozinofili ÜK’de hastalığın ilk ve erken mikroskopik bulgusu olabilir. Endoskopik olarak aktif hastalıklı segment proksimalindeki normal görülen kolon mukozasında mukozal eozinofili görülebilir (20).

## 2.1.6. Klinik

### CH

CH geç adölesan ve genç erişkinlerde daha çok görülür. Her iki cinsiyette eşit görülür. Bayanlarda daha fazla grldğine dair çalışmalar vardır. Semptomlar hastalığın şiddetine, lokalizasyonuna, davranışına göre değişir. CH semptomları heterojendir. 6 haftadan uzun süren diyare, karın ağrısı veya kilo kaybı, özellikle de genç hastalarda varsa, CH'den şüphelenilmelidir (21). Sistemik semptomları kilo kaybı, ateş, halsizliktir. Kronik ishal en sık karşılaşılan semptomudur. Akut terminal CH akut apandisit ile karşıabilir. Karın ağrısı, kilo kaybı %60-70 hastada tanı öncesi görülür (22). Gaytada kan, mukus, sulu dışkılama K'ten daha az görülür. Bazı hastalar gastrointestinal bulgulardan önce ekstraintestinal bulgularla gelebilir (23). İBH'de görülen en sık ekstraintestinal bulgular kas iskelet sistemi anormallikleridir. CH kolonu etkiliyorsa ekstraintestinal bulgular daha fazla görülmektedir. %10 hastada tanı anında perianal fistül vardır. CH tanısı için tek başına kullanılan altın standart bir test yoktur. Tanı endoskopik, histolojik, radyolojik ve biyokimyasal yöntemler birarada kullanılarak konur. CH tanısında ve tedavisinde rutin kullanılan genetik bir test yoktur. Tanı genellikle granülom ve devamlılık göstermeyen inflamasyonun görülmesiyle konur (24). Hastaya son seyahat öyküsü, gıda alerjisi, ilaç kullanımı (antibiyotik ve nsaii) (24) ve apendektomi öyküsü tedaylı sorgulanmalıdır. Aile yks, sigara içimi, yakın zamanda enfektif ishal geçirilmesi gibi risk faktörleri sorgulanmalıdır (25,27). Gece semptomları ve ekstra-intestinal bulgular ağız, deri, göz, eklem bulguları, perianal abse, anal fissür iyice sorgulanmalıdır. (28). Remisyon sonrası 3 aydan daha kısa bir dönemde hastalığın tekrar aktive olmasına "erken relaps "denir. Relaps paternli hastalık; 1 yıldan kısa sürede relaps olması ve/veya yılda 2'den fazla relaps olması. Steroid refraktr hastalık; 4 haftalık bir süre boyunca en fazla 0,75 mg / kg / gün prednizolon kullanımına rağmen hastalığın aktif olması. Steroid bağımlı hastalık; 3 ay içinde tekrarlayan aktif hastalık olmadan steroid başlangıç dozu prednizolon 10mg/gün (budesonid 3mg/gün) ve bu belirtilen dozların azaltılamaması veya steroid tedavisi kesildikten sonra 3 ay içinde nüks olması olarak adlandırılır. CH'da kliniği değerlendirebilmek için Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) geliştirilmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2.** Crohn aktivite indeksi (CDAI)

| Kriter                             | Tanımlama   | Çarpan |
|------------------------------------|---|--------|
| Sıvı ya da yumuşak dışkı sayısı    | 7 gündeki toplam  | X2     |
| Karın ağrısı                       | 7 günde (0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli)  | X5     |
| Genel iyilik hali                  | 7 günde (0: genelde iyi, 1: hafif kötü, 2: kötü, 3: çok kötü, 4: berbat)  | X7     |
| Ekstraintestinal komplikasyonlar   | Komplikasyonların sayısı artrit veya artralji, üveit, eritema nodosum, piyoderma gangrenozum, aftöz stomatit, anal fissür, fistül ya da abse, 37,8°C üzerinde ateş. | X20    |
| İshal için antidiyareik kullanımı  | 7 günde (0: hayır 1: evet)  | X30    |
| Karında kitle                      | 0: yok 2: kuşku 5: kesin  | X10    |
| Hematokrit                         | Beklenen-bulunan Htc:47-htc(erkek),42-Htc (kadın)   | X6     |
| Standart ağırlığın altındaki yüzde | İdeal/bulunan oranı(1-(ideal/bulunan) x100)   | X1     |

Remisyon <150, Orta şiddette 150-450, ağır hastalık >450

## ÜK

Kesintisiz mukozal inflamasyon ve biyopside granülom görülmemesi ile karakterizedir. Hemen her zaman rektumu tutan proksimale doğru giden devamlı arada sağlam alan bırakmayan kolon mukozasına sınırlı remisyon ve relapslarla giden hastalıktır. (29). Daha ileri yaşlarda ÜK tanısı almış olmak kolektomi riskini azaltır. Kanlı ishal, rektal kanama, rektal urgency, nokturnal defekasyon, diyareye eşlik eden karın ağrısı görülebilir (30, 31). Sistemik olarak halsizlik, iştahsızlık, ateş yüksekliği, kilo kaybı eşlik edebilir (32). Kanlı dışkılama %90'dan fazla hastada saptanmaktadır. 6 haftadan uzun süren ishal de ÜK ve sık patojenlerle oluşan enfektif ishal ile ayrımı yapılmalıdır. Ekstraintestinal bulgulara ÜK'te, CH'na göre daha az rastlanır. Anal ve perianal küçük lezyonlarda gözükülebilir. Basit fistüllerde görülebilir. Kompleks fistüller her zaman Crohn koliti ile beraberdir. Erken yaşta gerçek apandisit sebebiyle apendektomi yapılmak ülseratif kolit için koruyucu sayılmaktadır. Özel bir grubu olmayan (NSAİİ) ilaç kullanımı ülseratif koliti kötüleştirmektedir (33). Kısa zaman

COX-2 inhibitörü kullanmak daha güvenli (34). Ailede ülseratif kolit, Crohn öyküsü varsa İBH için risk artmaktadır. Aktif sigara içimi ülseratif kolit gelişimi için koruyucu etkisi vardır (35,36). Truelove ve Witts klinik skoru, Mayo klinik indeksi ve Rachmilewitz klinik aktivite indeksi ve ÜK endoskopik indeksi (UCEIS) hesaplandı. Orta ve hafif kolitin birbirinden ayrılması için en kolay yöntem mukozal frajilitedir. Mukozal frajilite için fleksible sigmoidoskopi standarttır.

**Tablo 3.** ÜK Truelove ve Witts Kriterleri

|                     | <b>Hafif</b> | <b>Orta</b>       | <b>Ağır</b> |
|---------------------|--------------|-------------------|-------------|
| Günlük ishal sayısı | <4           | 4 veya daha fazla | ≥ 6         |
| Taşikardi           | <90 bpm      | ≤90 bpm           | >90 bpm     |
| Ateş                | <37,5°C      | ≤37,8°C           | >37,8°C     |
| Hemoglobin          | >11,5 g/dl   | ≥10,5g/dl         | <10,5 g/dl  |
| ESR (ESR)           | <20 mm/h     | ≤ 30 mm/h         | >30 mm/h    |
| Veya CRP            | Normal       | <30 mg/dl         | >30 mg/dl   |

**Tablo 4.** ÜK Mayo indeksi

|                               | 1      | 2               | 3              | 4                |
|-------------------------------|--------|-----------------|----------------|------------------|
| Dışkı sıklığı                 | Normal | 1-2 fazla /gün  | 3-4 fazla/gün  | 5 fazla /gün     |
| Rektal kanama                 | Yok    | İnce çizgilenme | Aşikâr         | Çoğunlukla kanlı |
| Mukoza                        | Normal | Hafif frajilite | Orta frajilite | Spontan kanama   |
| Hekimin genel değerlendirmesi | Normal | Hafif           | Orta           | Şiddetli         |

≤ 2 remisyon, 3-5 hafif hastalık, 6-10 orta hastalık, 11-12 ağır hastalık

**Tablo 5.** ÜK endoskopik indeks (UCEIS)

|                         | Özellikler  | Tanımlama   |
|-------------------------|---|---|
| <b>Vasküler patern</b>  | Normal (0)  | Normal vasküler yapı, kapiller boşluklar net olarak seçilen ya da bulanık görülen veya parçalı kayıplar |
|                         | Yamalı vaküler kayıp (1)  |   |
|                         | Vasküler yapı tamamen kaybolmuş (2)   |   |
| <b>Kanama</b>           | Yok (0)   | Görülen kanama yok  |
|                         | Nokta şeklinde veya çizgi şeklinde mukoza yüzeyinde pıhtılaşmış kan (1)             |   |
|                         | Lümen içinde kan (2)  |   |
|                         | Kanama; mukoza endoskopi ile yıkama sonucu mukoza da gözle görülür kan sızması (3)  |   |
| <b>Erozyon ve ülser</b> | Yok (0)   |   |
|                         | Mukozadaki hasar küçük ( $\leq 5$ mm) kenarları düzgün sarı beyaz renkte (1)        |   |
|                         | Yüzeysel Ülser; Mukozadaki hasara ( $\geq 5$ mm) yüzeysel fibrin kaplı ülserler (2) |   |
|                         | Derin ülser; Kenarları kabarmış derin mukozal ülserler (3)                          |   |

Endoskopi de hafif inflamasyon özellikleri; mukozal kızarıklık, mukozada vasküler konjesyon vasküler patern kaybı ile görülür. Orta derecede aktif kolit mukozada vasküler patern tamamen kaybolmuştur; granüler görünüm mukozal fragilite (hafif dokunma ile kanayabilir) vardır. Şiddetli kolit spontan kanama ve ülserler ile karakterizedir (Tablo 5).

### 2.1.7. Tanı

Detaylı bir anamnez ve fizik muayeneden sonra biyokimyasal testler, gayta tetkikleri alt ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve histopatolojik değerlendirme ile tanı konmalıdır. Tanı yöntemleri hastalığın yaygınlığı, aktivitesi ve komplikasyonların varlığı için kullanılır. Gereklik halinde radyolojik incelemeler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans ile görüntüleme yapılmalıdır. İBH tanı için altın standart ileokolonoskopi ve bu işlem ile alınan biyopsinin histopatolojik olarak değerlendirilmesidir. İBH ile kronik intestinal inflamasyona yol açan



Salmonella, Shigella, Campylobacter jejuni, enteropatojenik E. coli, Clostridium difficile, Yersinia, amip, Shistosomia 'ya bağlı kolitlerle ayırt edilmesi gerekir. Bunun için gayta yayması, kültürü ve serolojik testler kullanılır. İntestinal Tüberküloz ve yersinia ileitinden ayırt edilmelidir. Alerjik kolit, ilaç koliti, besin intoleransı, Hennoch Schlein purpurası, Hemolitik remik sendrom İBH ile karışabilir.

### **2.1.8. Laboratuvar Bulguları**

yks İBH ile uyumlu hastada tanı ve ayırıcı tanı için laboratuvar testlerinin başında hemogram, ESR, CRP, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, total protein ve albümin yer almaktadır (37). Akut faz belirteçlerinden özellikle CRP, İBH'ta alevlenme sırasında bile normal olabilir (38). Tanıda tek başına kullanılabilen bir test yoktur. Kronik inflamasyona yanıt olarak hemogramda trombositoz, anemi, lökositoz görülebilir. Anemi ve trombositoz birlikteliğinin İBH açısından pozitif prediktif değeri %90 bulunmuştur (39). İBH da bütün anemi tipleri görülmektedir. (demir eksikliği, b12 eksikliği, folik asit eksikliği, kronik hastalık anemisi). Bu yüzden eritrosit morfolojisini değerlendirmek bize tanı da ek yarar sağlamaz. Hipoalbüminemi CH'nda %65, K'de %15 düzeyindedir. Crohn'da hipoalbüminemi daha sık görüldüğü söylenebilir. İBH'nın bağırsak dışı komplikasyonlarından olan sklerozan kolanjit için karaciğer enzimleri (AST, ALT, ALP, GGT) bakılması yararlı olabilir. İBH'da saptanabilen iki immünolojik belirteç Anti-Saccharomyces cerevisiae antikoru (ASCA) ve anti-nükleer sitoplazmik antikor (pANCA) 'dır. Bu testlerin tanı esnasında rutin kullanımı önerilmemektedir. Ülseratif kolit için p ANCA en iyi bilinen antikordur (40-43). İshal ile gelen hastalarda gayta tetkikleri yapılmalıdır. Gayta direkt bakısı, mikroskopisi ve gayta kültürü yapılmalıdır. Gaytada infeksiyöz patojen saptanması İBH'yı kesin olarak dışlamaz. İBH'nın infeksiyöz ishallerden sonra başlayabileceği muhakkak dşnlmelidir (44-47). Kalprotektin ağırlıklı olarak nötrofillerde daha az olarak da makrofaj ve monositlerde bulunur kalsiyum bağlayıcı sitozolik bir protein olup İBH tanı tedavi yönetiminde ve nksler için kullanılabilen invaziv olmayan belirteçtir (48).

## 2.2. Biyolojik Belirteçler

İBH etiyojisi tam net bilinmeyen Crohn ve ÜK içerir. Klinik özellikler, laboratuvar testleri, radyolojik bulgulara dayalı İBH tanısı konulur. İBH tanısı şiddeti ve prognozunun belirlenmesinde klinisyenler için hala zorluklar mevcuttur. Laboratuvar biyolojik belirteçler noninvaziv veya mikroinvaziv, objektif, hızlı ve diğer tekniklere göre daha az maliyetli olmalıdır. İBH için biyolojik belirteç basit, gerçekleştirmesi kolay noninvaziv veya mikroinvaziv, ucuz, hızlı ve tekrarlanabilir olmalıdır (49).

### 2.2.1. Hastalık Tipiyle İlgili Belirteçler

İBH imunité ilişkilidir ve bunla ilgili bazı biyolojik belirteçler bulunmuştur. CD ve ÜK'i ayırmak oldukça zordur. Bazı belirteçler bunların bir kısmını çözmek için bize yardımcıdır (50).

#### Antinötrofil Sitoplazmik Antikor

ANCA ilk kez 1990 yılında ÜK için tanımlandı. Atipik perinukleer ANCA (pANCA) daha az duyarlıdır. Bir çalışmada, 197 sınıflama yapılamamış İBH hastasında %64'ünde ASCA(-)/pANCA(+) saptanmıştır. Yine bir çalışmada pANCA (+) 'liği %55 ÜK'de, %48 Romatoid artrit'de ve %32 sağlıklı insan da pozitif saptanmıştır (51-52).

#### Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antikor

Saccharomyces cerevisiae (S. cerevisiae) hücre duvarına karşı gelişen antikordur. S. cerevisiae duvar yapısı enterobacter ailesi ile benzerdir. (53). ASCAs, E. coli dış membran porin C (anti-Omp C), anti-chitobioside karbonhidrat IgA (ALCAs), anti-laminaribioside karbonhidrat IgG (ALCAs), anti-mannobiosid karbonhidrat IgG (AMCAs), anti-chitin (anti-C), anti-laminarin (anti-L) gibi antikorlara göre en iyi duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. (54). Daha önce bahsettiğimiz 197 sınıflanamamış İBH hastasında %80 ASCAs (+) / p ANCA (-) CH saptanmıştır. (55). Başka bir çalışmada 15 idyopatik oküler inflamasyonu olan aile öyküsünde İBH olan hastaların 8'inde p ANCA 3 ay sonraki kontrolde artmıştır. (56). pANCAs ve ASCAs gibi diğer antikorlar anti-Omp C, ALCAs, ACCAs, AMCAs, anti L, and anti-

C and pankreatik otoantikör (PAB) İBH ve diğör hastalıkların tanı ve ayırıcı tanısına katkıda bulunmaktadır (54,57-59).

### **2.2.2. Genetik Zeminle İlişkili Belirteçler**

Aile öyküsünde İBH olan hastalarda erken yaşta İBH geliştirme riskleri yüksektir. Aile öyküsü CH şiddetini etkilemez. Genom bağlantılı çalışmalarla İBH ile ilişkili genler keşfedildi.3 genetik polimorfizm NOD2, IL23/17 ve otofaji ile ilgili genlerin patogenetik rolü vardır (60-61).

#### **NOD2**

NOD2 tek başına CH için risk taşımaktadır (62). NOD2 ‘nin homozigot veya kompond heterozigot olması nükleer faktör -kappa B’nin aktivasyonu ile ilişkilidir. (63). NOD2’de en yaygın mutasyon Asyalılarda görülmektedir. NOD2’de mutasyon Türklerde ve İranlılarda görülmektedir. Japonlarda ve Çinlilerde NOD2 mutasyonu görülmemektedir (64). NOD2’de görülen varyasyonlar ileal, stenoza, familyal CH için predispozandır (65).

#### **Otofaji İle İlgili Genler**

Genomik projede otofaji ile ilgili genler; autophagy 16-like1(ATG16L1), immunity-related guanosin triphosphatase M(IRGM), and leucine-rich repeat kinase 2(LRRK2) CH ile ilişkili bulunmuştur (66-67). Asya çalışmasında ATG16L1 için 12 SNPs CH ile ilişkili bulunmuştur (68). Kore çalışmasında IRGM SNP rs10065172 CH’na yatkınlıkla ilişkili bulunmuştur (69). Bir Japon çalışmasında IRGM gen 8 SNPs CH ve ÜK ile ilişkisi görülmemiştir. Farklı ırklarda farklı sonuçlar olduğu için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (70).

#### **IL23R**

IL-23 reseptör geniyle ilgili çok sayıda varyasyon ÜK ve CH ile ilişkili bulunmuştur. Fakat doğu Asya’da yapılan bir çalışmada ILR23R varyantlarının CH ile bir bağlantı bulunamamıştır (71-73). Bu gen varyasyonları tedavi stratejilerini de etkiler. Almanya’da yapılan bir çalışma da homozigot IL23R varyantlarını taşıyanlar da İBH riski artmış olup anti-TNF tedaviye daha iyi cevap verdiği bulunmuştur. (74).

### **2.2.3. İlaç Metabolizması İle İlişkili Belirteçler**

İnflamatuvar bağırsak hastalığı ilaç tedavileri aminosalisilik asit, kortikosteroidler, immunosupresif ajanlar, anti-TNF ajanları içerir. Bazı belirteçler ilaçların etkisini izlemek için önerilmiştir.

#### **İnfliximab Antikorları**

İBH tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar çok yaygın olarak kullanılmakta ve bu biyolojik ajanların etkilerinin izlenmesi de önemlidir. İnfliximab (İFX)'ın serolojik antikorları (ATIs) genellikle infliximab tedavisini etkiler. İFX tedavisi için ATIs konsantrasyonu arttıkça tedavi etkinliği doğru orantılı olarak artmaktadır (75-76). pANCA (+) 'liği anti-TNF'lere yanıtı tahmin etmek için önemli bir göstergedir. pANCA (-)'liği anti-TNF'lere erken yanıt alınamaması ile ilişkilidir. Th 1 ve Th 17 ilişkili sitokin ÜK'de İFX tedavisinin bir göstergesidir. Th2; regulator T lenfosit tedavide prediktif önemi yoktur (77).

#### **Thiopurine Methyltransferase ve 6-Thioguanine Nucleotide**

Thiopurine methyltransferase (TPMT) aktivitesi ve 6-thioguanine nucleotide (6TGN) konsantrasyonu tiyoguanin tedavisi ile ilişkili bulunmuştur. (78).

#### **İdrar Salisilat Düzeyi**

Meselamin tedavisi alan 93 ÜK hastasıyla yapılan prospektif bir çalışmada rastgele idrar salisilat düzeyleri kalorimetrik olarak ölçüldü. 5-ASA metabolitlerinin düzeyleri rastgele ölçülen idrar salisilat düzeyleri ile korele bulundu. Rastgele ölçülen idrarda salisilat düzeyi hastanın yakın zaman da meselamin aldığını ayırt edicidir (AUC: 0,9, duyarlılık %95, özgüllük %77) (79).

#### **MDR (Multi drug rezistans)**

Bazı çalışmalarda tedaviye yanıt ile ilişkili bulunmuştur. MDR1 (birçok ilaç direncini kodlayan gen) hem ÜK'de hem de CH'de steroide yanıtızsızlık ile ilişkili olduğu gibi aynı zamanda steroid dirençli hastalıkta siklosporin başarısızlığı ile de ilgilidir (80-81). Almanya'da yapılan bir çalışmada IL23R varyantlarını homozigot taşıyanlarda İBH riski artmakta anti-TNF cevabının olması IL23R homozigot

taşıyanlarda İBH riskini azaltmaktadır. Başka bir çalışmada apoptoz genlerindeki polimorfizmi lüminal ve fistülizan Crohn hastalığında infliximab tedavisine yanıtla ilişkili bulunmuştur (82).

#### **2.2.4. Tümöral Dönüşüm İle İlişkili Belirteçler**

ÜK kanser öncesi lezyon olarak kabul edilir çünkü hastalık süresi uzadıkça kolorektal kanser gelişebilir. Kansere dönüşmeden önce hastalık sınırlanmalıdır.

#### **M2-Piruvat Kinaz**

M2 piruvat kinaz genellikle undiferansiye dokularda ve serum ve feçeste saptanabilir. (83).M2 piruvat kinaz seviyeleri travma da tümör, kronik kalp hastalığında seviyesi artmaktadır. (84-87). Bazı çalışmalarda M2PK ile İBH arasında ilişki bulunmuştur. (88). Bu enzim oda sıcaklığında ELISA (enzyme linked immunosorbent) ile saptanır. M2PK ÜK, CH, kolorektal kanserde artar, İBS ile ayırmda kalprotektin ile doğru orantılı olarak artar. İBH hastalarında kolorektal kanser için potansiyel belirteç olabilir ama bunun onaylanması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### **miRNAs**

Yapılan bazı çalışmalarda mukozanın farklı yerlerinde miRNAs up regülasyonu ve down regülasyonu bulunmuştur. (89-90). PDCD4 / miR21 prekanseröz değişikliklerde ve İBH'da mukozanın intraepitelyal neoplazmlarına sık bulunmuştur. MiR-21 artması PDCD4 azalması İBH kanserleşmesinde belirteç olabilir (91). İBH'da MiRNA mikro dizi analizi ve real time polimeraz zincir reaksiyonu ile tespit edilir (92). İBH'da fekal miRNA ile ilgili literatür yoktur. Fakat fekal miRNA-92'a adenomatoz polip ve kolorektal kanser gelişimi ile ilişkilidir (duyarlılık %71,6, özgüllük %73,3) (93).

## **Mukozal CHI3L1**

ÜK mukozasında intraepitelyal neoplazmlarda ve kolorektal kanser gelişiminde mukozal CHI3L1 artar. Bu yüzden ÜK'de malign dejenerasyon monitorizasyon belirteci olarak kullanılabilir (94).

### **2.2.5. İnflamasyon Veya Hastalık Aktivitesi İle İlişkili Belirteçler**

Çeşitli belirteçler hastalık aktivitesinin veya inflamasyonu değerlendirmek için öne sürülmüştür ancak duyarlılıkları ve özgüllükleri sorun olmuştur. Belirteçlerin kombinasyonu hastalık aktivitesi ve endoskopik olarak saptanan inflamasyonun tahmin edilmesi için kullanılabilir.

#### **C-reaktif protein (CRP)**

Akut inflamasyonda önemli bir proteindir. Sağlıklı bireylerde hepatositler tarafından salgılanır ve dolaşımında düşük seviyede bulunur. (<1mg/l). Akut inflamasyon durumunda interleukin 6 (IL-6), tümör necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and IL-1 $\beta$  ile artar. 360-400 mg /l çıkar.10-40 mg/l seviyelerinde kronik inflamasyon ve viral inflamasyondan şüphelinmelidir. CRP yarı ömrü oldukça kısadır. Akut inflamasyonda hızlıca artar ve hızlıca azalır. ÜK ve CH'de farklı yanıtlar verir. Hypersensitive C-reactive protein (Hs-CRP) and  $\beta$ 2-microglobulin seviyesi ÜK histolojik skoru ile koreledir (95).

#### **Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR)**

Plazmadaki kırmızı kan hücrelerinin (eritrositlerin) hareket hızıdır. Bu plazma konsantrasyonuna ve eritrosit boyutuna göre değişir. CRP'ye göre yükselme zamanı ve normale dönme zamanı daha uzundur.

#### **Trombosit Sayısı**

İBH hastalarında trombosit sayıları artar ve bu da koagülasyona meyil oluşturur mikrotrombüsler oluşabilir (96-98).

## **Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)**

İBH hastalarında trombosit sayısı artar ve bu da koagulasyona meyil oluşturan mikrotrombüs oluşabilir. MPV ortalama trombosit boyutunu gösterir, trombosit stimülasyon ve üretimini yansıtabilir. Kapsontakis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aktif İBH'da MPV düşer ve inflamasyonun bazı belirteçleri (beyaz küre, CRP, ESR gibi) ile negatif koreledir. Akut inflamasyonda MPV'deki düşüş mikrotrombüs ile ilişkili olabilir (99).

## **RDW (Red Blood Cell Distribution)**

221 (120 ÜK ve 101 CH) İBH hastasıyla yapılan bir çalışmada CRP, ESR ve RDW'nin arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada anemi olmadan RDW CH'nda hastalık aktivitesi arttıkça doğru orantılı olarak artmıştır (100). RDW için cut off 13,8 görülmüştür, duyarlılık %76, özgüllük %86 saptanmıştır.

## **Fekal Kalprotektin**

Fekal kalprotektin makrofaj ve nötrofil granüllerinde bulunan bir proteindir. S100A8 ve S100A9'u kapsar. İlk defa 1980 yılında tanımlanmıştır (101). Kalprotektin DAMP (Damage associated with molecular pattern protein)'lerden biridir. İBH tanısı, hastalık aktivitesi, nüks monitorizasyonu için fekal kalprotektin ile çalışmalar yapılmıştır. (102). Bir çalışmada IBS ve İBH ayırımı için fekal kalprotektin kullanılmış. Cut-off değeri 30 µg/g, %100 duyarlılık, %97 özgüllük saptanmıştır (103). Fekal kalprotektin CRP, ESR, ASCA, p ANCA ve omp C'den daha iyi belirteçtir (104). Aktif kolonik CH'da fekal kalprotektin seviyeleri ileal CH'ye göre daha yüksek olduğuna dair çalışmalar vardır (105). Sol kolon tutulumlu distal ÜK'de fekal kalprotektin seviyeleri pankolite göre daha yüksek seviyelerdedir (106). 12 haftalık IFX tedavisi sonrası fekal kalprotektin seviyeleri düşer CDEIS (Endoskopik index of severity) ile korele edilmiştir (r=0,561 p=0,03) (107). Roseth ve arkadaşları fekal kalprotektin seviyelerinin endoskopik mukozal iyileşme ile korele olduğunu göstermişlerdir. Daha önce tedavi almamış 60 tane yeni tanı Crohn

hastasında fekal kalprotektin seviyesinin ince bağırsak ve kolonda olması arasında farkı olmadığını saptamışlar.

### **Fekal Laktoferrin**

Lactoferrin demir bağımlı bir proteindir. Lactoferrin bağırsağa nötrofil infiltrasyonu olduğunda artar (108). İBH 'da Fekal laktoferrin CRP'den daha iyi fekal kalprotektine benzer bir belirteçtir (109).

### **Fekal Neopterin**

Fekal kalprotektin ve fekal neopterin konsantrasyonu ÜK'te endoskopik skor ile koreledir. ( $r=0,75$  ve  $r=0,72$   $p<0,001$   $p<0,001$ ). Fekal kalprotektin cut-off  $250\mu\text{g/g}$ , fekal neopterin cut-off  $200$  pmol/g olarak gelmiştir. Fekal belirteçler CH'nda %74 endoskopik aktiviteyi ön görmektedir. 70 Crohn hastasının, 52 ÜK hastasının yer aldığı bir çalışmada feçeste fekal neopterin arttığı gibi serum ve idrarda da saptanmıştır (110).

### **S100A12**

S100 kalsiyum bağımlı protein ailesinden bir üyedir. S100A12 proinflamatuvar mediatörleri NF-kappa B veya başka yollarla uyarır (111). Oda sıcaklığında 7 gün bekleyebilir. İnflamatuvar başka hastalıklarda (artrit, Kawasaki gibi) artabilir (112-113). Fekal S100A12 inflamatuvar mediatörler ve pediatrik aktivite indeksi (pCDAI) ile koreledir (114).

### **MDA (Malondialdehit)**

MDA oksidatif stresin en önemli göstergelerindendir. Oksidatif stres ile birlikte oluşan ve reaktif oksijen metabolitleri özellikle lipit, protein ve DNA gibi hücre bileşenlerine zarar verir. Lipit hidroperoksitleri, lipit peroksidasyonunun erken aşamasını oluşturur. Lipit hidroperoksitlerinin yıkımı ile de biyoaktif aldehitler oluşur. Bunlardan başlıcası malondialdehit (MDA)'dir. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde



metabolize edilir ya da diffüze olarak diğer hücrelerde hasar yaratırlar. Aerobik bir ortamda gerek metabolizma reaksiyonları sırasında gerekse dış etkenlere bağlı olarak meydana gelen oksijen kaynaklı radikaller, lipoproteinlerde ve hücre zarında bulunan lipitlerde oksidasyona neden olur. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. Oluşan MDA, hücre membranından iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. Oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu bağırsak mukozasını bozar ve inflamatuvar mediyatörler aktive olur. İBH'da kolonik MDA artmakta. MDA düzeyi genellikle oksidatif hasarın bir göstergesidir. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan serbest radikaller için bir belirteç olarak kullanılır (115-116).

#### **TLR4(Toll Like reseptör 4)**

Toll like reseptör geniş bir alanda eksprese edilebilen transmembran proteindir. TLR4 lipopolisakkarit yapıda olup bağışıklık sistemini bu şekilde uyarmaktadır. TLR4 interlekin-1 reseptör (IL-1R) ailesine aittir (117-118). TLR4 en sık mutasyonları D299G ve T3991'dir. D299G varyasyonu ÜK ve CH ile ilişkili bulunmuştur. T3991 varyasyonu sadece ÜK'le ilişkili bulunmuştur. TLR4 lipopolisakkarit dışında konağa ait olan veya olmayan birçok molekülü tanıyabilmektedir ve lipopolisakkarid sinyal üreterek sitokin salgılanmasını sağlayan NF-kappa B aktivasyonunu sağlamaktadır. (119). Yapılan bir çalışmada TLR4 ve NF-kappa B'nin, mRNA ekspresyonu sağlıklı kontrol grubuna göre ÜK hastalarında kolonik mukozada artmıştır. Bu bulgular İBH patogenezinde TLR4'un etkisini ortaya koymuştur (120-121).

#### **Total Antioksidan Status (TAS)**

Oksidatif stres, İBH patogenezinde önemli rol oynar. Oksidatif stres serbest radikal üretimi ile endojen antioksidan defans mekanizmaları arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Reaktif oksijen ürünlerinin artması, antioksidan sistem fonksiyonun azalması oksidatif strese neden olmaktadır. Antioksidanların serum konsantrasyonu ayrı ayrı ölçülebilir, ancak bu pahalı karmaşık yöntemler

gerektirir. Bu yüzden, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanları içeren toplam antioksidan ölçümü (TAS) daha değerlidir. Oksidan moleküllerin ayrı ayrı plazmadaki konsantrasyonunu ölçmek mümkün olmakla beraber pratik değildir. Bu nedenle bütün oksidan durumu yansıtan total oksidan durum (TOS) ölçümü geliştirilmiştir. Oksidatif stres indeksi ise TOS'un, TAS'a bölünmesi ile elde edilen bir index olup, oksidatif stresin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (122).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Bülent Ecevit Üniversitesi (BEÜ) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalında gerçekleştirilmiştir. Araştırma için Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alınmıştır. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine karın ağrısı, kanlı veya kansız ishal, kilo kaybı, bulantı, kusma nedeniyle başvuran ileokolonoskopide İBH saptanan daha önce İBH tanısı olmayan 44 hasta (22 ÜK, 22 CH) çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubumuz 22 sağlıklı erişkinden oluşmaktaydı. Çalışmamız prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Daha önceden İBH için tedavi almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalardan tanıda ve 3 ay sonraki poliklinik kontrolünde kan, gayta örnekleri alındı. Crohn hastalarında 'Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi' ile aktivite değerlendirilmesi yapıldı. ÜK tanılı hastalarda Truelove-Witts ve Rachmilewitz, Mayo klinik aktivite indeksleri kullanıldı. Hastaların hastalık tutulum yerleri eldeki endoskopik ve histopatolojik verilere göre belirlenmiştir. Her hastanın ileokolonoskopisi yapıldı ve inflamasyonlu mukoza ve normal mukoza örnekleri (en az 4) eş zamanlı alındı. Hastaların tanı sonrası tedavi kontrollerinde (üç ay sonra) serum, gayta tetkikleri yapıldı. Hastaların tanı da ve kontrolde gayta örneklerinde ELISA ile fekal kalprotektin çalışıldı. ELISA ile insan dışkı örneklerinde (nötrofil sitoplazmik protein S100A8 / A9, MRP 8/14) seviyelerinin niceliksel belirlenmesi amaçlandı.

Tüm hastaların laboratuvar tetkikleri (hemoglobin, beyaz küre, sedimentasyon, CRP, fekal kalprotektin, serum TLR4, doku TLR4, serum TAS, doku TAS, serum TAS, serum MDA, doku MDA) çalışıldı. Doku örnekleri makasla küçük parçalar halinde kesildikten sonra, fosfat tamponlu tuzlu su (pH 7.4) bir cam teflon homojenizer kullanılarak homojenize edildi (Ultra Turrax IKA T18). Analiz için supernatantlar kullanıldı. Supernatantlardaki protein konsantrasyonu Lowrtetal'e göre belirlendi. Serum ve doku TLR4, ELISA yöntemiyle ölçüldü. TLR4 için standart aralık 0,5-8 ng/ml dir. Örnekler için TLR4 testinin duyarlılığı 0.124 ng/ml olarak bulunmuştur. Total antioksidan status (TAS) ve malondialdehit (MDA) serum ve doku düzeyleri

üreticinin protokolüne uygun olarak TAS ve MDA kiti (Oxford Biomedical Research, Oxford MI, USA) kullanılarak kalorimetrik yöntemle ölçüldü.

### **3.1. İstatiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama±standart sapma ve ortanca (min-max), kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler için önceki ve sonraki ölçümler arasındaki farklılıklar, parametrik test varsayımları sağlandığında iki eş arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin zaman içerisindeki değişimlerini belirlemek için Mc-Nemar testi kullanıldı. İki sayısal değişken arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile belirlendi. Tahmin edici değişkenler için en iyi kesim noktasının belirlenmesinde ROC analizi kullanıldı ve  $p<0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma 22 CH, 22 ÜK tanılı toplam 44 erişkin hastada yapılmıştır. Kontrol grubumuz 22 sağlıklı erişkinden oluşmaktaydı. CH tanılı olguların, yaş ortalaması  $47,86 \pm 12,84$  (aralığı 28-73 yıl) olup, hastaların 10'u erkek, 12'si kadındır. ÜK hastalarının yaş ortalaması  $43,82 \pm 12,87$  (aralığı 29-71 yıl) olup, hastaların 12'si erkek, 10'u kadındır. Sağlıklı erişkin kontrol grubumuzun yaş ortalaması  $47.2 \pm 13.55$  (aralığı 18-86) olup, 14'ü erkek, 8'i kadındır. Çalışmaya alınan hastaların tümü karın ağrısı, kanlı veya kansız ishal, kilo kaybı, bulantı, kusma şikâyetleri ile başvuran ve ileokolonoskopide CH veya ÜK ile uyumlu bulguları olan hastalardı. Hasta grubumuzun hepsi yeni tanı olgular olup, daha önce kolit sebebiyle tedavi almamışlardı.

**Tablo 6.** Olguların demografik ve endoskopik verileri

|                     | ÜK<br>(n=22) | CH<br>(n=22)          |
|---------------------|--------------|-----------------------|
| <b>E/K(n/n)</b>     | 12/10        | 10/12                 |
| <b>Tutulum yeri</b> |              |                       |
| Proktit (n)         | 3            | T1                    |
| Kolonik (n)         | 14           | T2                    |
| Pankolit (n)        | 5            | T3                    |
| <b>Klinik Form</b>  |              | L1:12<br>L2:3<br>L3:7 |

CH'nda tutulum yeri; **T1**: Terminal ileum, **T2**: Kolon, **T3**: İleokolonik. Klinik form; **L1**: Nonstriktüran-nonpenetran, **L2**: Striktüran, **L3**: Penetran-fistülizan. ÜK'te tutulum yeri **Proktit**: Rektum tutulmuş. **Distal tip ÜK** (rektosigmoid kolon), **Sol kolon tutulumlu**:(splenik flexuraya kadar tutulmuş), **pankolit**:(tüm kolon tutulmuş).

ÜK tanılı 22 hastamızın kolonoskopisinde; 3 hastanın proktit, 14 hastanın sol kolon tutulumu, 5 hastanın pankolit olduğu görüldü. CH'larından 10'unda ileal, 2'sinde kolonik, 10'unda ileokolonik tutulum vardı. CH'larımızın 3 tanesi stenoza formdaydı. Toplam 7 hastamızda fistüller mevcuttu. 12 hastamızda stenoz ve fistül yoktu (Tablo 6).

**Tablo 7.** Çalışma grubuna ait biyokimyasal ölçüm sonuçları.

|   | <b>Tanı</b>                           | <b>Kontrol</b> |                | <b>p değeri</b>  |
|---|---------------------------------------|----------------|----------------|------------------|
| <b>CH</b><br><b>olguları</b><br><b>(n=22)</b> | Beyaz Küre (x1000) (mm <sup>3</sup> ) | 8,7 (4,2-22,5) | 8,4 (4,6-10,6) | 0,211            |
|   | Hemoglobin (gr/dl)                    | 12,2± 1,3      | 12,3± 1,5      | 0,763            |
|   | Albümin (gr/dl)                       | 4,2 (2,5-4,8)  | 4,5 (3,0-5,0)  | 0,003            |
|   | Sedimantasyon(mm/saat)                | 45 (20-86)     | 20 (5-60)      | <b>&lt;0,001</b> |
|   | CRP(mg/dl)                            | 14 (4-90)      | 2,8 (1,2-76)   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>ÜK</b><br><b>Olguları</b><br><b>(n=22)</b> | Beyaz Küre (x1000) (mm <sup>3</sup> ) | 8,2 (4,7-16)   | 7,3 (4,1-10,1) | 0,011            |
|   | Hemoglobin (gr/dl)                    | 12,2 (9,3-15)  | 12,8 (10-15,4) | 0,012            |
|   | Albümin (gr/dl)                       | 4,2± 0,4       | 4,4± 0,3       | <b>0,001</b>     |
|   | Sedimantasyon(mm/saat)                | 41,5± 17       | 16,6± 7        | <b>&lt;0,001</b> |
|   | CRP(mg/dl)                            | 20,1± 12,4     | 5,3± 4,6       | <b>&lt;0,001</b> |

Hastalarımızda beyaz küre, hemogloblin, albümin, sedimantasyon, CRP değrleri tanı ve 3 ay sonra poliklinik kontrolünde ölçümleri yapıldı.

CH ve ÜK hastalarında rutin biyokimyasal testlerden beyaz küre, hemogloblin, albümin, sedimantasyon, CRP ilk tanı anında ve kontrolde ölçüldü. CH grubunda sedimantasyon ve CRP değrleri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0,001$ ). ÜK hastalarında sedimantasyon, CRP ve albümin değrleri arasındaki değişim anlamlı görüldü. (Sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Hastaların tanı ve kontrolde gayta örnekleri alındı. Mikroskopi, makroskopi, parazit ve gizli kan, kültür çalışıldı. Tanı ve poliklinik kontrolunde bakılan gayta mikroskobisinde, CH ve ÜK için değişim anlamlı bulundu. ( $p<0.001$ ). Tanı ve kontrolde 22 CH hastamızda gaytada parazit saptanmadı. ÜK, hastalarının tanıda gaytada amip kisti 12 (%54,5) hastada pozitif olduğu görüldü. Kontrolde 6 (%27,2) ülseratif kolit hastamızda pozitiflik devam etti. Bu değişim anlamlı bulundu. ( $p<0.001$ ). CH için tanı ve kontrolde bakılan gaytada gizli kan değişimi anlamlı bulundu. ( $p<0.001$ ). ÜK hastaları için gizli kan değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,566$ ).

**Tablo 8.** Crohn hastalarımızda hastalık aktivite indeksleri, fekal kalprotektin, serum doku TLR4, MDA ve TAS ölçümleri.

| <u>Hasta</u> | <u>Yaş</u> | <u>Cinsiyet</u> | <u>CDAI</u> | <u>Fekal Kalprotektin</u> |                       | <u>Serum TLR4</u> |               | <u>Doku TLR4</u> |               | <u>Serum TAS</u> |               | <u>Doku TAS</u> |               | <u>Serum MDA</u> |               | <u>Doku MDA</u> |               |
|--------------|------------|-----------------|-------------|---------------------------|-----------------------|-------------------|---------------|------------------|---------------|------------------|---------------|-----------------|---------------|------------------|---------------|-----------------|---------------|
|              |            |                 |             | <u>Tam</u>                | <u>Tedavi Sonrası</u> | <u>Hasta</u>      | <u>Sağlam</u> | <u>Hasta</u>     | <u>Sağlam</u> | <u>Hasta</u>     | <u>Sağlam</u> | <u>Hasta</u>    | <u>Sağlam</u> | <u>Hasta</u>     | <u>Sağlam</u> | <u>Hasta</u>    | <u>Sağlam</u> |
| 1            | 31         | E               | 560         | 1950                      | 60                    | 0,82              | 0,62          | 1,87             | 1,19          | 0,63             | 0,63          | 3,74            | 3,30          | 1,41             | 0,50          | 0,50            | 0,13          |
| 2            | 44         | E               | 460         | 600                       | 50                    | 1,35              | 6,85          | 1,87             | 1,31          | 0,68             | 0,57          | 4,29            | 8,36          | 0,60             | 0,83          | 0,72            | 0,45          |
| 3            | 57         | E               | 270         | 350                       | 50                    | 0,86              | 5,46          | 1,68             | 1,38          | 0,73             | 0,57          | 3,30            | 3,74          | 0,69             | 0,79          | 1,43            | 0,78          |
| 4            | 43         | K               | 215         | 280                       | 70                    | 1,06              | 5,99          | 1,93             | 1,94          | 0,60             | 0,53          | 4,62            | 5,28          | 0,53             | 0,33          | 1,55            | 1,01          |
| 5            | 65         | E               | 520         | 740                       | 100                   | 0,95              | 1,04          | 1,90             | 1,83          | 0,55             | 0,60          | 3,74            | 3,85          | 0,71             | 0,63          | 1,28            | 1,02          |
| 6            | 44         | K               | 500         | 715                       | 50                    | 1,49              | 1,96          | 1,96             | 1,48          | 0,58             | 0,50          | 3,19            | 3,63          | 0,52             | 0,91          | 1,11            | 1,14          |
| 7            | 46         | E               | 175         | 270                       | 50                    | 1,11              | 1,04          | 0,98             | 0,54          | 0,60             | 0,69          | 3,19            | 3,85          | 0,50             | 1,24          | 0,34            | 0,30          |
| 8            | 46         | K               | 186         | 250                       | 65                    | 1,01              | 0,40          | 1,91             | 1,02          | 0,53             | 0,71          | 3,80            | 4,10          | 0,60             | 1,55          | 0,83            | 0,50          |
| 9            | 55         | K               | 470         | 1700                      | 75                    | 1,40              | 3,72          | 1,86             | 1,46          | 0,55             | 0,52          | 4,10            | 4,40          | 0,67             | 1,35          | 1,60            | 1,10          |
| 10           | 55         | K               | 350         | 340                       | 50                    | 1,33              | 4,36          | 2,16             | 1,79          | 0,59             | 0,50          | 3,96            | 3,74          | 0,60             | 0,91          | 3,39            | 0,78          |
| 11           | 52         | E               | 450         | 560                       | 50                    | 1,44              | 7,49          | 1,92             | 1,77          | 0,66             | 0,78          | 4,29            | 4,29          | 0,74             | 0,75          | 1,18            | 0,80          |
| 12           | 68         | E               | 550         | 1800                      | 60                    | 1,15              | 3,45          | 2,20             | 1,57          | 0,54             | 0,60          | 4,07            | 3,19          | 0,64             | 0,50          | 0,97            | 0,80          |
| 13           | 64         | E               | 220         | 300                       | 50                    | 1,43              | 2,34          | 1,73             | 1,80          | 0,62             | 0,64          | 3,19            | 3,63          | 0,61             | 0,65          | 2,20            | 1,12          |
| 14           | 60         | K               | 500         | 580                       | 70                    | 3,87              | 1,88          | 1,92             | 1,63          | 0,60             | 0,79          | 4,20            | 4,10          | 0,65             | 0,33          | 0,41            | 0,28          |
| 15           | 31         | K               | 221         | 350                       | 50                    | 1,55              | 6,57          | 2,23             | 1,69          | 0,56             | 0,64          | 3,52            | 3,19          | 0,55             | 0,69          | 1,14            | 0,95          |
| 16           | 35         | K               | 170         | 290                       | 100                   | 3,11              | 1,19          | 1,99             | 1,07          | 0,50             | 0,59          | 3,74            | 3,30          | 0,78             | 0,79          | 1,14            | 0,61          |
| 17           | 42         | E               | 250         | 380                       | 60                    | 3,24              | 6,53          | 1,91             | 1,20          | 0,65             | 0,55          | 4,84            | 2,86          | 0,60             | 0,33          | 1,38            | 0,84          |
| 18           | 38         | K               | 400         | 420                       | 50                    | 1,66              | 1,43          | 1,68             | 1,37          | 0,57             | 0,66          | 4,51            | 5,39          | 0,67             | 0,79          | 1,30            | 1,00          |
| 19           | 36         | K               | 168         | 296                       | 50                    | 1,23              | 1,46          | 1,66             | 1,10          | 0,69             | 0,60          | 4,30            | 5,10          | 1,48             | 0,69          | 1,10            | 0,76          |
| 20           | 40         | K               | 350         | 270                       | 50                    | 1,46              | 1,38          | 1,80             | 1,15          | 0,79             | 0,66          | 4,10            | 4,50          | 1,92             | 0,91          | 1,56            | 1,20          |
| 21           | 28         | E               | 420         | 1680                      | 100                   | 1,34              | 1,69          | 2,32             | 1,32          | 0,79             | 0,78          | 3,41            | 3,19          | 1,48             | 0,72          | 3,14            | 0,43          |
| 22           | 73         | K               | 260         | 345                       | 50                    | 1,17              | 0,86          | 1,97             | 1,40          | 0,51             | 0,69          | 3,19            | 3,19          | 2,22             | 1,25          | 1,58            | 0,76          |

**Tablo 9.** Crohn olgularımızda bakılan diğer belirteçler.

|                                 | CH (n=22)     | Sağlıklı (n=22) | p değeri |
|---------------------------------|---------------|-----------------|----------|
| Serum TLR4 (ng/ml)              | 1,3 (0,8-3,8) | 1,9 (0,4-7,5)   | 0,019    |
| Doku TLR4 (ng/mg protein)       | 1,9± 0,3      | 1,4± 0,3        | <0,001   |
| Serum TAS (mmol/L Trolox Eq)    | 0,6± 0,08     | 0,6± 0,08       | 0,584    |
| Doku TAS (Trolox Eq/mg protein) | 3,7 (3,1-4,8) | 3,6 (2,8-8,3)   | 0,549    |
| Doku MDA (mmol/mg protein)      | 1,2 (0,3-3,3) | 0,8 (0,1-1,1)   | <0,001   |
| Serum MDA (umol/L)              | 0,8± 0,4      | 0,7± 0,3        | 0,498    |

Serum TLR4, TAS, MDA, doku TLR4, TAS, MDA Crohn hastalarında ve sağlıklı erişkin kontrol grubunda karşılaştırıldı.

Crohn hastalarımızdan inflame ve normal mukozadan alınan doku örneklerinde; TLR4, MDA, TAS çalışıldı. Hastalarımızdan alınan serum örnekleri ile 22 sağlıklı erişkin kontrol grubumuzda TLR4, TAS, MDA çalışıldı. ELISA ile tanı ve tedavi sonrası gaytada fekal kalprotektin ölçüldü (Tablo 8). Crohn hastalarımızda Doku TLR4 ve doku MDA değişimi anlamlı bulundu. ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 9). Hafif-orta şiddette (CDAI 150-220) 6 hastamız, orta şiddette (CDAI 220-450) arasında 8 hastamız, ağır şiddetli (CDAI >450) üzerinde 8 hastamız vardır. ÜK ve CH tanılı olgularımızda fekal kalprotektin, tedavi öncesinde bazal ve tedaviden 3 ay sonrasında kontrol ölçümleri yapıldı. Bazal fekal kalprotektin ölçümlerimiz 215-1950 ug/g arasındaydı ve tüm hastalarımız klinik olarak aktif dönemdeydi. Tedavi sonrası kontrol değerlerimiz 50-100 ug/g arasındaydı (Tablo 8).

Fekal kalprotektin ve CH aktivite indeksi (CDAI) ile ilişkisine bakıldı ve arada pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon saptandı ( $r=0,886$   $p=0,000$ ). Fekal kalprotektin ölçümünün, CH için aktivite tayininde kullanılabileceği görüldü. CH olgularında, fekal kalprotektin ve diğer inflamatuvar belirteçler arasında ilişkiye bakıldı. Serum TLR4, doku TLR4, serum TAS, doku TAS, serum MDA, doku MDA arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla  $p=0,982$   $r=-0,005/p=0,502$   $r=0,175/p=0,959$   $r=0,012/p=0,560$   $r=0,152 /p=0,506$   $r=0,150 / p=0,254$   $r=-0,284$ ). Beyaz küre, hemoglobin, albümin ile fekal kalprotektin arasında istatistiksel ilişkiye bakıldı. Fekal kalprotektin; CRP ile pozitif yönde kuvvetli, sedimantasyon ile pozitif yönde zayıf bir ilişki bulundu. CH ve ÜK hastalarında serum TLR4, doku TLR4, serum TAS, doku TAS, serum MDA, doku MDA ile beyaz küre, hemoglobin, albümin ve hastalık aktiviteleri (Crohn için CDAI, Ülseratif kolit için Mayo, Truelove Witts) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.



**Tablo 10.** Ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivite indeksleri ve fekal kalprotektin serum doku TLR4, MDA, TAS ölçümleri

| <u>Hasta</u> | <u>Yaş</u> | <u>Cinsiyet</u> | <u>Truelove Witts</u> | <u>Mayo Skoru</u> | <u>Fekal Kalprotektin</u> |                       | <u>Serum TLR4</u> |               | <u>Doku TLR4</u> |               | <u>Serum TAS</u> |               | <u>Doku TAS</u> |               | <u>Serum MDA</u> |               | <u>Doku MDA</u> |               |
|--------------|------------|-----------------|-----------------------|-------------------|---------------------------|-----------------------|-------------------|---------------|------------------|---------------|------------------|---------------|-----------------|---------------|------------------|---------------|-----------------|---------------|
|              |            |                 |                       |                   | <u>Tanı</u>               | <u>Tedavi Sonrası</u> | <u>Hasta</u>      | <u>Sağlam</u> | <u>Hasta</u>     | <u>Sağlam</u> | <u>Hasta</u>     | <u>Sağlam</u> | <u>Hasta</u>    | <u>Sağlam</u> | <u>Hasta</u>     | <u>Sağlam</u> | <u>Hasta</u>    | <u>Sağlam</u> |
| 1            | 44         | K               | 12                    | 12                | 1875                      | 100                   | 0,72              | 0,64          | 1,96             | 2,09          | 0,51             | 0,69          | 4,40            | 3,85          | 1,83             | 1,24          | 0,91            | 0,45          |
| 2            | 29         | E               | 10                    | 9                 | 510                       | 70                    | 1,20              | 1,36          | 2,13             | 1,72          | 0,59             | 0,57          | 3,52            | 3,41          | 0,58             | 0,65          | 1,24            | 1,24          |
| 3            | 48         | K               | 5                     | 5                 | 269                       | 50                    | 1,30              | 6,41          | 1,61             | 2,04          | 0,67             | 0,71          | 2,86            | 3,52          | 0,78             | 0,57          | 1,25            | 1,11          |
| 4            | 30         | K               | 10                    | 11                | 1680                      | 50                    | 0,63              | 6,62          | 2,02             | 1,48          | 0,76             | 0,65          | 3,52            | 2,75          | 0,50             | 0,69          | 1,35            | 0,75          |
| 5            | 34         | K               | 4                     | 3                 | 225                       | 50                    | 1,39              | 6,48          | 1,98             | 1,92          | 0,71             | 0,58          | 5,83            | 3,96          | 0,75             | 0,79          | 0,91            | 0,91          |
| 6            | 63         | E               | 10                    | 10                | 530                       | 60                    | 1,03              | 7,23          | 2,20             | 1,80          | 0,65             | 0,48          | 3,60            | 2,80          | 0,71             | 0,51          | 1,10            | 0,86          |
| 7            | 37         | K               | 12                    | 12                | 1890                      | 100                   | 1,24              | 7,41          | 2,13             | 1,34          | 0,57             | 0,53          | 3,41            | 3,19          | 0,60             | 0,72          | 0,61            | 0,59          |
| 8            | 37         | E               | 7                     | 6                 | 286                       | 50                    | 1,39              | 1,87          | 1,60             | 1,12          | 0,64             | 0,75          | 2,76            | 2,66          | 0,55             | 1,25          | 0,70            | 0,46          |
| 9            | 64         | E               | 8                     | 7                 | 300                       | 50                    | 1,75              | 1,57          | 1,74             | 1,91          | 0,68             | 0,71          | 4,29            | 3,52          | 0,78             | 1,43          | 0,61            | 0,34          |
| 10           | 71         | E               | 11                    | 12                | 1870                      | 70                    | 1,51              | 3,52          | 1,79             | 1,62          | 0,77             | 0,60          | 2,97            | 3,85          | 0,64             | 0,67          | 0,84            | 0,76          |
| 11           | 36         | K               | 10                    | 9                 | 540                       | 60                    | 1,15              | 6,79          | 1,40             | 1,15          | 0,65             | 0,55          | 4,10            | 3,75          | 0,61             | 0,56          | 0,66            | 0,40          |
| 12           | 34         | E               | 9                     | 8                 | 700                       | 50                    | 1,34              | 6,99          | 1,66             | 1,92          | 0,53             | 0,60          | 3,30            | 3,85          | 0,57             | 0,69          | 2,23            | 1,38          |
| 13           | 46         | E               | 5                     | 5                 | 260                       | 50                    | 1,19              | 7,18          | 1,74             | 1,72          | 0,55             | 0,67          | 3,08            | 3,85          | 0,60             | 0,56          | 1,19            | 1,18          |
| 14           | 35         | K               | 5                     | 5                 | 220                       | 50                    | 0,50              | 7,26          | 1,67             | 1,21          | 0,58             | 0,61          | 3,85            | 3,41          | 0,74             | 0,57          | 1,64            | 0,97          |
| 15           | 38         | K               | 7                     | 8                 | 500                       | 50                    | 1,21              | 3,11          | 2,70             | 1,92          | 0,60             | 0,74          | 2,86            | 3,30          | 0,57             | 0,83          | 1,16            | 0,96          |
| 16           | 36         | E               | 5                     | 4                 | 265                       | 50                    | 1,41              | 1,60          | 1,68             | 1,96          | 0,71             | 0,57          | 3,63            | 3,19          | 0,67             | 0,69          | 1,05            | 0,78          |
| 17           | 40         | K               | 10                    | 11                | 1580                      | 100                   | 1,41              | 6,27          | 2,62             | 2,03          | 0,59             | 0,67          | 2,97            | 3,30          | 0,79             | 0,79          | 2,54            | 0,42          |
| 18           | 71         | E               | 10                    | 10                | 1560                      | 70                    | 1,68              | 6,62          | 2,09             | 1,54          | 0,67             | 0,65          | 3,41            | 3,63          | 0,54             | 0,79          | 1,42            | 0,67          |
| 19           | 56         | K               | 9                     | 9                 | 580                       | 50                    | 0,55              | 1,42          | 1,98             | 1,36          | 0,56             | 0,54          | 3,50            | 3,71          | 0,52             | 0,51          | 1,56            | 0,86          |
| 20           | 37         | E               | 7                     | 8                 | 450                       | 50                    | 1,36              | 7,44          | 2,51             | 2,30          | 0,75             | 0,55          | 3,30            | 3,41          | 0,50             | 0,63          | 1,99            | 0,70          |
| 21           | 42         | E               | 7                     | 6                 | 470                       | 50                    | 0,79              | 1,59          | 2,02             | 1,96          | 0,69             | 0,60          | 3,20            | 3,56          | 0,60             | 0,83          | 1,20            | 0,66          |
| 22           | 36         | E               | 4                     | 3                 | 215                       | 50                    | 1,48              | 1,56          | 2,12             | 1,69          | 0,83             | 0,67          | 3,85            | 3,85          | 1,94             | 1,24          | 0,74            | 0,61          |

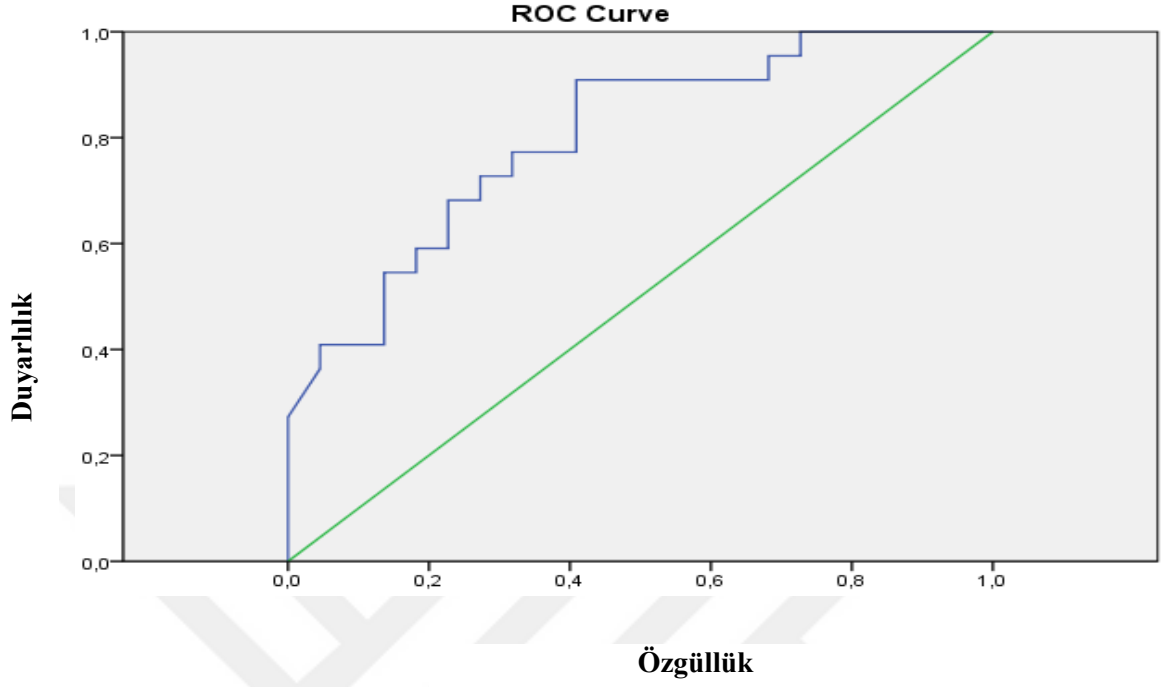
**Tablo 11.** ÜK' de bakılan diğer belirteçler

|                                 | ÜK (n=22)       | Sağlıklı (n=22) | p değeri |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|----------|
| Serum TLR 4(ng/ml)              | 1,2 (0,5-1,7)   | 6,3 (0,6-7,4)   | <0,001   |
| Doku TLR 4(ng/mg protein)       | 2± 0,3          | 1,7± 0,2        | 0,032    |
| Serum TAS (mmol/L Trolox Eq)    | 0,6± 0,1        | 0,6± 0,07       | 0,347    |
| Doku TAS (Trolox Eq/mg protein) | 3,5± 0,7        | 3,5± 0,3        | 0,680    |
| Doku MDA (mmol/mg protein)      | 1,2 (0,6-2,5)   | 0,7 (0,3-1,3)   | 0,001    |
| Serum MDA(umol/L)               | 0,6 (0,5-1,1,1) | 0,69 (0,5-1,4)  | 0,175    |

Serum TLR4, TAS, MDA, doku TLR4, TAS, MDA ülseratif kolit hastalarında ve sağlıklı erişkin kontrol grubunda karşılaştırıldı.

Ülseratif kolit hastalarımızdan inflame ve normal mukozadan alınan doku örneklerinde; TLR4, MDA, TAS çalışıldı. Hastalarımızdan alınan serum örnekleri ile 22 sağlıklı erişkin kontrol grubumuzda TLR4, TAS, MDA çalışıldı. ELISA ile tanı ve tedavi sonrası gaytada fekal kalprotektin ölçüldü (Tablo 10). Ülseratif kolit de Serum TLR4 ve doku MDA değişimi anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 11). ÜK için Mayo ve Truelove Witts klinik sınıflaması yapıldı. 6 hastada hafif (3-5), 11 hastada orta (6-10), 5 hastamızda ağır hastalık (10-11) saptadık. Remisyonda hastamız yoktu (Tablo 10). ÜK hastalarında fekal kalprotektin ile Mayo ile Truelove Witts klinik sınıflaması arasındaki ilişkiye bakıldı. Fekal kalprotektin ile Mayo klinik sınıflama arasında istatistiksel anlamda pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon olduğu görüldü ( $r: 0,958$ ,  $p: 0,000$ ). Fekal kalprotektin ile Truelove Witts ilişkisine bakıldı. Aralarında pozitif yönlü kuvvetli korelasyon bulundu ( $r: 0,944$   $p: 0,000$ ). ÜK hastalarında fekal kalprotektin ile serum ve dokuda bakılan TLR4, TAS, MDA arasında istatikselsel olarak herhangi bir anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla  $p=0,599$   $r=-0,119$  /  $p=0,223$   $r=0,312$  /  $p=0,976$   $r=-0,007$ /  $p=0,331$   $r=-251$  /  $p=0,996$   $r=-0,001$  /  $p=0,061$   $r=-0,406$ ). Fekal kalprotektin ile beyaz küre, hemoglobin, CRP, sedimantasyon arasındaki ilişkiye bakıldı. İstatikselsel anlamda CRP ile pozitif yönde kuvvetli, sedimantasyon ile pozitif yönde zayıf bir ilişki bulundu ( $p=0,000$   $r=0,790$  /  $p=0,000$   $r=0,518$ ).

**Şekil 1.** Fekal kalprotektinin İBH’da hastalık aktivite ile ilişkisi



Çalışmamızda, fekal kalprotektinin aktif veya remisyonunda İBH için ayırt edici cut-off değeri 260 ug/g olarak gelmiştir. Bu değer için, AUC (area under the curve): 0,850, 83-87 % CI, p=0,001 olarak gelmiştir. (Şekil 1).

## 5.TARTIŞMA

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine kanlı veya kansız ishal, karın ağrısı, kilo kaybı, bulantı, kusma şikâyetleri nedeniyle başvuran, daha önce İBH tanısı olmayan ve ileokolonoskopi de İBH tanısı konan erişkin yeni olgular (22 CH, 22 ÜK) çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubumuz da 22 sağlıklı erişkinden oluşmaktadır. Herhangi bir yaş sınırlamamız yoktur. Daha önce İBH tanısı ve tedavisi almış olmak dışında, başka bir dışlama kriterimiz yoktur. İleokolonoskopi sırasında İBH görülen hastalardan tanı esnasında inflamasyonlu dokudan ve sağlam dokudan eş zamanlı (en az 4) örnek alındı. Hastaların serum örnekleri ve dışkı örnekleri toplandı. Yeni olgular tedavileri düzenlendikten sonra poliklinik kontrolüne çağırılmıştır. Poliklinik kontrolünde hastalardan kontrol kan örnekleri ve gayta örnekleri alınmıştır, doku örneği alınamamıştır. Tanı ve tedavi sonrası tümü remisyonda olan olgularımızın bakılan gayta mikroskopi örnekleri hem ÜK de hem de CH tanılı hastalarında anlamlı değişim saptanmıştır. ( $p<0,001$ ).

İBH patogenezinde, temel süreçte intestinal inflamasyon ve doku oksidan stres rol oynamaktadır. İBH olgularında inflamatuvar belirteçler tanı, aktivite tayini, nüksü ve doğal olarak tedaviyi yönlendirmek amacı ile kullanılmaktadır. İBH tanı ve aktivite tayininde kullanılacak tek bir test yoktur. Klinik hikâye, muayene, kan parametreleri, endoskopik, histolojik ve radyolojik bulguların toplu olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle tedavinin düzenlenmesi ve aktivite tayini için çok sayıda indeks geliştirilmiş olup, bunlardan bazıları klinik bazıları ise klinik ve endoskopik verilere dayanılarak oluşturulmuştur. İBH'da rol alan inflamasyon net olarak bilinemediğinden, her bulunan yeni belirteç, hastalığın patogenezinin aydınlatılmasını bir üst basamağa geçirmiştir. Patogenezin aydınlatılması aktivite ile ilişkili yeni belirteçlerin bulunması hastalığı daha iyi tanımamızı ve tedaviyi daha iyi yönlendirmemizi sağlayacaktır. Son yıllarda intestinal inflamasyonun değerlendirilebilmesi amacı ile çok sayıda non-invaziv birçok metot denenmiş, ancak yüksek başarı gösteren basit bir test bulunamamıştır. Bu yüzden fekal belirteçler geliştirilmiştir.

Bu çalışmada ÜK ve CH olgularımızda çeşitli inflamatuvar belirteçlerin ve özellikle fekal kalprotektinin hastalık aktivitesini göstermede yetkinliğini ve fekal kalprotektinin serum ve dokuda bulunan diğer inflamatuvar belirteçlerle olan ilişkisini ortaya koymayı hedefledik. Fekal kalprotektin, CDAI ve Mayo skorları ile yüksek korelasyon gösterdiğinden mukozal inflamasyonun iyi bir göstergesidir. Fekal kalprotektin monitorizasyonu, kolonoskopi gibi invaziv işlem ihtiyacını azaltmakta olup, daha basit yöntemle hastalık aktivitesini saptayabilmek oldukça önemlidir. Endoskopik aktivite ve remisyon değerlendirmesi için fekal kalprotektin klinik pratikte yoğun olarak kullanılmakla beraber, fekal kalprotektinin özellikle doku inflamatuvar belirteçler ile serum ve doku oksidan status göstergeleri ile ilişkisi bilinmemektedir. Fekal kalprotektin nötrofil sitozolik proteinin yaklaşık %60'ı olmakla beraber kalsiyum çinko bağlayan proteindir. İntestinal inflamasyon sırasında lökositler mukozaya infiltre olur ve nötrofil kaynaklı proteinlerin feçesle atılımı artar. Fekal kalprotektin düzeyleri hasarlı bağırsak mukozasında salınan nötrofillerin ve diğer bağışıklık hücrelerinin varlığını gösterir. Fekal kalprotektin majör fonksiyonları arasında antibakteriyal, antifungal, metalloproteinaz inhibitörü, apoptozis indüksiyonu yer almaktadır. Fekal kalprotektin bağırsak iltihabı için umut vericidir. Yapılan 2 büyük çalışmada fekal kalprotektin İBH ve irritable bağırsak sendromu ayırımında %93 duyarlılık %94 özgüllük bulunmuştur. Limburg 2000 yılında 110 kronik ishalleri hastaya fekal kalprotektin bakılmış ve fekal kalprotektin düzeyi ile kolorektal inflamasyon ilişkisi anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Aktif inflamasyonlu İBH hastalarında fekal kalprotektin seviyesinin en yüksek olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da, aktif hastalık bulguları varlığında fekal kalprotektin seviyesinin en yüksek seviyede iken, tedavi sonrası remisyonda olan tüm hastalarımızda ölçülen ortalama fekal kalprotektin değeri 50-100 ug/g bulunmuştur (p=0,001). Genel olarak fekal kalprotektin için 200 ug/g üstündeki değerler gastrointestinal sistemde inflamasyonlu aktif bir organik hastalığın varlığını gösterir. 200 ug/g üstündeki fekal kalprotektin değerleri organik bir hastalığın varlığını göstermekte %66 duyarlılık ve %82 özgüllük göstermektedir (124). Bizim çalışmamızda fekal kalprotektin hem ÜK hem de CH olgularında, hastalık aktivitesiyle çok iyi korele olduğu saptanmış olup, en yüksek duyarlılık ve özgüllük veren cut off değer fekal kalprotektin için 260 ug/g bulunmuştur (%92 duyarlılık, %83,5 özgüllük). Bununla beraber, fekal kalprotektinin

hastalık aktivitesi ile en iyi korele olduğu değerler genelde her çalışmada farklıdır. Von Ron ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışma da fekal kalprotektin seviyeleri İBH'da, İBH olmayanlara göre 219.2 ug/g daha yüksek bulunmuştur. Bir metanalizde, İBH tanısı olan ve olmayanların olduğu 9 çalışmada ayırt edici olarak fekal kalprotektin kullanılmış olup, duyarlılık ve özgüllüğüne bakılmıştır. %89 duyarlılık, %81 özgüllük bulunmuştur. Aynı çalışmada fekal kalprotektin 100 ug/g altındaki değerleri inflamasyon olmadığını ya da hafif bir inflamasyon varlığını göstermiştir. (%67 duyarlılık, %83 özgüllük). (124). Lobaton ve arkadaşları tarafından yapılan yeni bir çalışma da fekal kalprotektin cut off değeri 160 ug/g, %64,9 duyarlılık, %83,9 özgüllük, ELISA tabanlı fekal kalprotektin ölçümleri (ICC ile çok güçlü bir ilişki göstermiştir) (ICC = 0.904, 95% CI: 0.864-0.932;  $p=0.001$ ). Bizim çalışmamızda fekal kalprotektin cut-off değeri 260 ug/g alındığında, %92 duyarlılık, %83,5 özgüllük, (AUC (area under the roc curve) 0.850,  $p=0,001$ , 83-87% ICC). Fekal kalprotektinin 260 ug/g cut off seviyesinin, hastalığın endoskopik aktivitesi ile yüksek korelasyon gösterdiği anlaşılmaktadır. Çalışmamızda fekal kalprotektinin 50 ug/g'nin altında ve 1950 ug/g üzerinde ölçülmüş değeri yoktur. Başlangıçta hastalarımızın tümü aktif dönemdeydi ve remisyonda hastamız yoktu. Tedavisi sonrası bakılan tüm fekal kalprotektin değerleri 100 ug/g dan düşük gelmiştir ve tüm hastalarımız bu aşamada klinik ve endoskopik olarak remisyundaydı. Fekal kalprotektin testleri için ideal bir kesim noktası yoktur ve sonuçlar çok çeşitlidir. Bu birçok çalışma da farklı cut off değerleri verilmiştir.

Bu çalışmada diğer inflamatuvar belirteçlerden serum ve doku oksidan stres göstergeleri olan MDA, TAS ve TLR4 tüm olgularımızda çalışıldı. ÜK ve CH tanısı olmayan sağlıklı kontrol grubunda da aynı testler yapıldı. Crohn hastalarında doku TLR4, doku MDA, ÜK grubunda serum TLR4 ve doku MDA'da sağlıklı dokuda elde olunan verilere göre anlamlı değişim saptandı. (Sırasıyla;  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). Bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız, bu üç parametrenin hem serumda hem dokuda çalışıldığı ilk araştırmadır. İntestinal inflamasyon mekanizmalarından biri de oksidatif stresle antioksidan sistem arasındaki ilişkidir. Antioksidan dengesizliği, oksidatif stres ile ilişkili mukoza hasarına yol açmaktadır. Lümen epitelinin histokimyasal inceleme sonucu lipit peroksidasyonu sonucu oluşan MDA'nın inflame CH ve ÜK mukozasında arttığını gösteren çalışmalar vardır. Bizim

çalışmamızda da dokuda bakılan TLR4 ve dokuda bakılan MDA, inflame dokuda daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlara göre, İBH olgularında doku TLR4 ve doku MDA inflamasyon belirteci olarak kullanılabilceğini düşünmekteyiz. Bu bulgularımız önceki çalışmalarla paralellik göstermektedir (123). İBH tanısı konulan hastaların sayısı arttıkça hastalık aktivitesinin non-invaziv yöntemlerle belirlemek önem kazanmıştır. Çalışmamızda CH'da tanı ve tedaviye yanıtta bakılan ESR ve CRP'de anlamlı değişim saptanmıştır. (Sırasıyla;  $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). ÜK'te bu anlamlı farklılığa albümin de eklenmiştir (albümin, ESR, CRP) (sırasıyla;  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Daha önceden yapılan çalışmalarla sonuçlarımız tamamen paraleldir.

Çalışmamızda fekal kalprotektin ile TLR4, MDA ve TAS ölçümleri arasında korrelasyon varlığı ve bu parameterelerin İBH aktiviteleri ile ilişkileri incelendi. TLR4, MDA ve TAS ile hem CH hem ÜK'de hastalık aktivitesi ile ilişkisine bakıldı. Arada anlamlı bir ilişki bulunamadı. Crohn hastalarımızın klinik aktivite indekslerine göre, hafif-orta şiddette (CDAI 150-220) 6 hastamız, orta şiddette (CDAI 220-450) arasında 8 hastamız, ağır şiddetli (CDAI >450) üzerinde 8 hastamız vardı. Fekal kalprotektin ölçümleri ile CDAI arasında pozitif yönde kuvvetli korrelasyon saptandı ( $r=0,902$   $p=0,000$ ). ÜK klinik aktivite için çeşitli sınıflamalar yapıldı. Hastalık aktivitesi ile ilgili Mayo skoru hesaplandı. Remisyon ( $\leq 2$ ), hafif (3-5), orta (6-10), ağır hastalık (10-11) olmak üzere sınıflandırıldı. 7 hastamız ağır şiddetli hastalık, 15 hastamızda hafif-orta şiddette hastalık saptanmıştır. Fekal kalprotektin ile Mayo sınıflaması arasında pozitif yönlü kuvvetli bir korelasyon saptandı ( $r=0,958$   $p=0,000$ ). Bu verilerin ışığı, non-invaziv bir yöntem olarak fekal kalprotektin monitorizasyonunun, İBH tanılı hastalarda ileokolonoskopi ihtiyacını azaltabileceğine inanmaktayız. Çalışmamızın zayıf noktaları, çalışma grubunun sayısal azlığı ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası TAS, MDA ve TLR4 karşılaştırmalı verilerinin olmamasıdır. Bununla beraber, fekal kalprotektin dışında diğer serum ve doku antioksidan parametrelerinin özellikle TAS, MDA ve TLR4'nin hastalık aktivite monitorizasyonu ile ilgili daha çok sayıda yayına ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

## 6. KAYNAKLAR

1. Bruce E. Sands Inflammatory bowel disease: past, present, and. *J Gastroenterol* 2007; 42:16–25.
2. Clara Abraham, M.D. and Judy H. Cho, M.D. Inflammatory Bowel Disease. Department of Internal Medicine, Section of Digestive Diseases, and Department of Genetics. Published in final edited form as: *N Engl J Med* 2009; 361: 2066–2078.
3. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov JD, Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, Jewell DP, Rachmilewitz D, Sachar DB, Sandborn WJ, Sutherland LR. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6:8-15.
4. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142:46-54.
5. Tözün N, Atuğ O, İmeryüz N. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 51-7.
6. Ananthkrishnan AN. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2013; 9:367-374.
7. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004;80: 1342-52.
8. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126:1504.
9. Feagins LA, Cryer BL. Do non-steroidal anti-inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2010; 6:339-46.
10. Hermon-Tylor J. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001; 49:755-75.



11. Naser SA, Sagrainsingh SR, Naser AS, Thanigachalam S. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis causes Crohn's disease in some inflammatory bowel disease patients. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20:7403–7415 doi: 10.3748/wjg v20.i23.7403.
12. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, et al., Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:599-603 | doi:10.1038/35079107
13. Cho ML, Kang JW, Moon YM, Nam HJ, Jhun JY, Heo SB, Jin HT, Min SY, Ju JH, Park KS, Cho YG, Yoon CH, Park SH, Sung YC, Kim HY. STAT3 and NF-kappaB signal pathway is required for IL-23-mediated IL-17 production in spontaneous arthritis animal model IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *J Immunol.* 2006;176:5652-61.
14. Pimentel M, Chang M, Chow EJ, Tabibzadeh S, Kirit-Kiriak V, Targan SR, Lin HC. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3458-62.
15. Lanjouw E, van Daele PL, Raes MP, van der Meijden WI. Consecutively acquired sexually transmitted infections mimicking Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104:532-3.
16. Hyams JS. Crohn's Disease In: Willie/Hyams (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 2nd edition. Philadelphia W.B. Saunders Company; 1999: 401-18.
17. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006; 55:749-53.
18. Markowitz. JF. Ulcerative Colitis. In: Willie/ Hyams (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 2nd edition Philadelphia: mW.B. Saunders Company; 1999: 419- 32.
19. Jenkins D, Goodall A, Drew K, Scott BB. What is colitis? Statistical approach to distinguishing clinically important inflammatory change in rectal biopsy specimens. *J Clin Pathol.* 1988; 41:72–79.

20. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999; 116: 1461-3.
21. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115:182-205.
22. Platell C, Mackay J, Collopy B, et al., Anal pathology in patients with Crohn's disease. *Aust N Z J Surg* 1996; 66:5-9.
23. Schumacher G, Sandstedt B, Kollberg B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis: Clinical findings and early diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:265-74
24. Rutgeerts P, et al., Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterol* 1990; 99:956-63
25. Andersson RE, Otalson G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124:40-6
26. Bridger S, Lee JC, Bjarnason I, Jones JE, Macpherson AJ. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* 2002; 51:21-5.
27. Wagtmans MJ, et al., Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: A comparison with distal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1467-71.
28. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al., Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(Suppl A):5-36.
29. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patient with ulcerative colitis. *Gut* 1988; 29:342-5.
30. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and South of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:353-9.
31. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369:1641-57.

32. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijn J, Ulusoue K, et al., Development, validation and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007; 133:423-32.
33. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, et al., Safety of celecoxib in patient with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:203-11.
34. Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Lichtenberger C, et al., An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1371-80.
35. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S, Smoking and inflammatory bowel disease: a meta analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1462-71.
36. Hoie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T et al., Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1692-1701.
37. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, Spicer CC. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut* 1975; 16:579-84.
38. Martin de Carpi J, Vila V, Varea V. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41: 1-7.
39. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilled P, Cortot A, Grandbastien B, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut* 1998; 42:788-91.
40. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115:822-9.
41. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P. Diagnostic value of anti- Saccharomyces cerevisiae and anti neutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:730-4.

42. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, Sendid B, Poulain D, Peeters M, et al. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Dig Dis Sci* 2004; 49:1280-6.
43. Bjerke K, Halstensen TS, Jahnsen F, Pulford K, Brandtzaeg P. Distribution of macrophages and granulocytes expressing L1 protein (calprotectin) in human Peyer's patches compared with normal ileal lamina propria and mesenteric lymph nodes. *Gut* 1993;34: 1357-63.
44. Sabery N, Bass D. Use of serologic markers as a screening tool in inflammatory bowel disease compared with elevated erythrocyte sedimentation rate and anemia. *Pediatrics* 2007;119: e193-9.
45. Walkiewicz D, Werlin SL, Fish D, Scanlon M, Hanaway P, Kugathasan S. Fecal calprotectin is useful in predicting disease relapse in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease* 2008;14: 669-73.
46. Uslu N BG, Balamtekin N, Hızal G, Demir H, Saltık-Temizel IN, Gürakan F, Özen H. Çocuklarda inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısında non-invazif bir belirteç: fekal kalprotektin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;54: 22-7.
47. Oussalah A, Laurent V, Bruot O, Bressenot A, Bigard MA, Regent D, et al., Diffusion-weighted magnetic resonance without bowel preparation for detecting colonic inflammation in inflammatory bowel disease. *Gut* 2010; 59:1056-65.
48. S. Vermeire, G. van Assche, and P. Rutgeerts. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*, 2006;55; 426–431.
49. B. Khor, A. Gardet, and RJ. Xavier. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2011; 474: 307–317.
50. CN. Bernstein, H. El-Gabalawy, M. Sargent et al., Assessing inflammatory bowel disease-associated antibodies in Caucasian and First Nations cohorts. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 2011; 25: 269–273.
51. F. Zhou, B. Xia, F. Wang et al. The prevalence and diagnostic value of perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in patients with inflammatory bowel disease in mainland China. *Clinica Chimica Acta*, 2010;411:1461–1465.

52. B. Sendid, JF. Colombel, PM. Jacquinot et al., Specific antibody response to oligomannosidic epitopes in Crohn's disease. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 1996;3:219–226.
53. L. Prideaux, P. De Cruz, SC. Ng, and MA. Kamm. Serological Antibodies in inflammatory bowel disease: asystematic review. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2012;18:1340–1355.
54. S. Joossens, W. Reinisch, S. Vermeire et al., The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow up study. *Gastroenterology*, 2002;122:1242–1247.
55. J. Abbasian, TM. Martin, S. Patel, HH. Tessler, and DA. Goldstein. Immunologic and genetic markers in patients with idiopathic ocular inflammation and a family history of inflammatory bowel disease. *American Journal of Ophthalmology*, 2012;154:72–77.
56. PL. Lakatos, M. Papp, and F. Rieder. Serologic anti glycan antibodies in inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 2011;106: 406–412.
57. DP. Bogdanos, EI. Rigopoulou, DS. Smyketal. Diagnostic value, clinical utility and pathogenic significance of reactivity to the molecular targets of Crohn's disease specific-pancreatic autoantibodies. *Autoimmunity Reviews*, 2011;11:143– 148.
58. A. Zholudev, D. Zurakowski, W. Young, A. Leichtner, and A. Bousvaros. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti Omp C' in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *American Journal of Gastroenterology*, 2004; 99:2235–2241.
59. B. Khor, A. Gardet, and RJ. Xavier. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2011;474:307–317.
60. F. Carbonnel, G. Macaigne, L. Beaugerie, JP. Gendre, and J. Cosnes. Crohn's disease severity in familial and sporadic cases. *Gut*, 1999;44:91–95.
61. JH. Choand, SR. Brant. Recent in sights in to the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2011;140:1704–1712.

62. Y. Ogura, DK. Bonen, N. Inohara et al., A frame shift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001;411:603–606.
63. SC. Ng, KK. Tsoi, MA. Kamm et al. Genetics of inflammatory bowel disease in Asia: systematic review and meta analysis. *Inflammatory Bowel Diseases* 2012; 18:1164– 1176.
64. M. Economou, TA. Trikalinos, KT. Loizou, EV. Tsianos, and JPA. Ioannidis. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a meta analysis. *The American Journal of Gastroenterology* 2004;99,2393–2404.
65. JC. Barrett, S. Hansoul, DL. Nicolae et al., Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nature Genetics*, 2008; 40: 955–962.
66. M. Parkes, JC. Barrett, NJ. Prescott et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nature Genetics* 2007;39: 830-832.
67. JH. Cheon. Genetics of inflammatory bowel diseases: a comparison between Western and Eastern perspectives. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2013;28: 220–226.
68. CM. Moon, DJ. Shin, SW. Kim et al., Associations between genetic variants in the IRGM gene and inflammatory bowel diseases in the Korean population. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2013;19:106–114.
69. NJ. Prescott, KM. Dominy, M. Kubo et al., Independent and population-specific association of risk variants at the IRGM locus with Crohn's disease. *Human Molecular Genetics*, 2010;19:1828–1839.
70. K. Yamazaki, Y. Onouchi, M. Takazoe, M. Kubo, Y. Nakamura, and A. Hata. Association analysis of genetic variants in IL23R, ATG16L1 and 5p13.1 loci with Crohn's disease in Japanese patients. *Journal of Human Genetics* 2007;52;575–583.
71. SK. Yang, M. Park, J. Lim et al., Contribution of IL23R but not ATG16L1 to Crohn's disease susceptibility in Koreans. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2009;15:1385–1390.

72. C. Bin, Z. Zhirong, W. Xiaoqin et al., Contribution of rs11465788 in IL23R gene to Crohn's disease susceptibility and phenotype in Chinese population. *Journal of Genetics*, 2009;88:191–196.
73. M. Jurgens, RP. Laubender, F. Hartl et al., Disease activity, ANCA, and IL23R genotype status determine early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 2010; 105:1811–1819.
74. KS. Nanda, AS. Cheifetz, and AC. Moss. Impact of antibodies to infliximab on clinical out comes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 2013; 108:40–47.
75. E. Burri, C. Beglinger, and FS. Lehmann, Monitoring of therapy for inflammatory bowel disease. *Digestion*, 2012;86:1–5.
76. R. Rismo, T. Olsen, G. Cui, I. Christiansen, J. Florholmen, and R. Goll. Mucosal cytokine gene expression profiles as biomarkers of response to infliximab in ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2012;47:538–547.
77. Y. Gonzalez-Lama, F. Bermejo, A. Lopez-Sanrom an et al., Thiopurine methyltransferase activity and azathioprine metabolite concentrations do not predict clinical outcome in thiopurine-treated inflammatory bowel disease patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2011; 34: 544–554.
78. AE. Gifford, AH. Berg, C. Lahiff, AS. Cheifetz, G. Horowitz, and AC. Moss. A random urine test can identify patients at risk of mesalamine non-adherence: a prospective study. *The American Journal of Gastroenterology*, 2013;108: 249–255.
79. U. Potocnik, I. Ferkolj, D. Glavac, and M. Dean. Polymorphisms in multidrug resistance 1 (MDR1) gene are associated with refractory Crohn disease and ulcerative colitis. *Genes and Immunity*, 2004;5:530–539.
80. F. Daniel, MA. Lorient, P. Seksik et al., Multidrug resistance gene-1 polymorphisms and resistance to cyclosporine A in patients with steroid resistant ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2007;13: 19–23.
81. T. Hlavaty, M. Pierik, L. Henckaerts et al., Morphisms in apoptosis genes predict response to infliximab therapy in luminal and fistulizing Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2005;22:613–626.

82. E. Czub, KH. Herzig, A. Szaflarska-Popławska et al., Fecal pyruvate kinase: a potential new marker for intestinal inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2007;42:1147–1150.
83. J. Walkowiak, T. Banasiewicz, P. Krokowicz, R. HansdorferKorzon, M. Drews, and KH. Herzig. Fecal pyruvate kinase (M2-PK): a new predictor for inflammation and severity of pouchitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2005;40:1493–1494.
84. G. Mc Dowell, S. Gupta, M. Dellerba, T. Coppinger, R.D. Levy, and B. G. Keevil. Plasma concentrations of tumour dimeric pyruvate kinase are increased in patients with chronic failure. *Annals of Clinical Biochemistry*, 2004; 41: 491–493.
85. R. Oehler, G. Weingartmann, N. Manhart et al., Polytrauma induces increased expression of pyruvate kinase in neutrophils. *Blood*, 2000;95:1086–1092.
86. PD. Hardt, S. Mazurek, M. Toepler et al., Faecal tumour M2 pyruvate kinase: a new, sensitive screening tool for colorectal cancer, *British Journal of Cancer*, 2004; 91:980–984.
87. G. Chung-Faye, B. Hayee, S. Maestranzi, N. Donaldson, I. Forgacs, and R. Sherwood, Fecal M2-pyruvate kinase (M2PK): a novel marker of intestinal inflammation. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2007;13:1374–1378.
88. KD. Taganov, MP. Boldin, KJ. Chang, and D. Baltimore. NF $\kappa$ B-dependent induction of micro RNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006;103: 12481–12486.
89. M. Fasseu, X. Treton, C. Guichard et al., Identification of restricted subsets of mature microRNA abnormally expressed in inactive colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *PLoS ONE*, 2010;5: Article IDe 131601.
90. K. Ludwig, M. Fassan, C. Mescoli et al., PDCD4/miR-21 dysregulation in inflammatory bowel disease-associated carcinogenesis. *Virchows Archiv*, 2013;462:57–63.
91. AV. Olaru, FM. Selaru, Y. Mori et al., Dynamic changes in the expression of MicroRNA-during inflammatory bowel disease-associated neoplastic transformation. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2011;17: 221–231.



92. Wu CW, Ng SS, Dong YJ, Ng SC, Leung WW, Lee CW, Wong YN, Chan FK, Yu J, Sung JJ. Detection of miR-92'a and miR-21 in stool samples as potential screening biomarkers for colorectal cancer and polyps. *Gut*, 2012;61:739–745.
93. CC. Chen, J. Pekow, V. Lladoetal. Chitinase 3-like 1expression in colonic epithelial cells as a potentially novel marker for colitis-associated neoplasia. *The American Journal of Pathology*, 2011;179:1494–1503.
94. JK. Yamamoto-Furusho, J. Camacho-Escobedo, F. Tellez Avila, and R. Barreto.  $\beta$ 2 microglobulin levels and high sensitive C-reactive protein as markers of histological activity in patients with chronic idiopathic ulcerative colitis. *Gaceta Medicade Mexico*, 2010;146:31–35.
95. S. Danese, C. Dela Motte, and C. Fiocchi. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *The American Journal of Gastroenterology*, 2004;5:938–945.
96. Collins CE and Rampton DS. Platelet dysfunction: a new dimension in inflammatory bowel disease. *Gut*, 1995;36:5–8.
97. Dong WG, Liu SP, Zhu HH, Luo HS, Yu JP. Abnormal function of platelets and role of angelica sinensis in patients with ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*, 2004;10:606–609.
98. A.N. Kapsoritakis, M.I. Koukourakis, A. Sfiridaki et al., Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *The American Journal of Gastroenterology*, 2001;96: 776–781.
99. CS. Song, DI. Park, MY. Yoon et al., Association between red cell distribution width and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 2012;57:1033–1038.
100. MK. Fagerhol, I. Dale, and T. Andersson. A radioimmunoassay for a granulocyte protein as a marker in studies on the turnover of such cells. *Bulletin Europeen de Physiopathologie Respiratoire*, 1980;16:273–282.
101. L. A. Smith and D. R. Gaya. Utility of faecal calprotectin analysis in adult inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2012;18:6782–6789.

102. J. Tibble, K. Teahon, B. Thjodleifsson et al., A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut*, 2000;47: 506–513.
103. AC. von Roon, L. Karamountzos, S. Purkayastha et al., Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *The American Journal of Gastroenterology*, 2007;102:803–813.
104. T. Sipponen, E. Savilahti, KL. Kolho, H. Nuutinen, U. Turunen, and M. Farkkila. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2008;14: 40–46.
105. P. Ricanek, S. Brackmann, G. Perminow et al., Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2011;46:1081–1091.
106. T. Sipponen, E. Savilahti, PK Arkk'ainen et al., Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2008;14:1392–1398.
107. D. Desai, WA. Faubion, and WJ. Sandborn. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2007;25:247–255.
108. J. Langhorst, S. Elsenbruch, J. Koelzer, A. Rueffer, A. Michalsen, and GJ. Dobos. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *The American Journal of Gastroenterology*, 2008;103:162–169.
109. N. Husain, K. Tokoro, JM. Popov, SJ. Naides, MJ. Kwasny, and AL. Buchman. Neopterin concentration as an index of disease activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2013;147: 246–251.
110. MA. Hofmann, S. Drury, C. Fu et al., RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell*, 1999;97:889–901.
111. C. Perera, HP. McNeil, and CL. Geczy. S100 Calgranulins in inflammatory arthritis. *Immunology and Cell Biology*, 2010;88:41-49.

112. F. Ye, D. Foell, KI. Hirono et al, Neutrophil-derived S100A12 is profoundly upregulated in the early stage of acute Kawasaki disease. *The American Journal of Cardiology*, 2004;94: 840–844.
113. NS. de Jong, ST. Leach, and AS. Day. Fecal S100A12: a novel noninvasive marker in children with Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2006;12: 566–572.
114. Kruidenier L, Verspaget HW. Oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease radicals or ridiculous? *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1997-2015.
115. Kruidenier L, Kuiper G, Van Duijn W, et al., Imbalanced secondary mucosal antioxidant response in inflammatory bowel disease. *J Pathol* 2003;18: 1407-16.
116. Beutler B, Hoebe K, Du X, et al., How we detect microbes and respond to them: the Toll-like receptors and their transducers. *Journal of Leukocyte Biology* 2003; 74:479-485.
117. Freudenberg MA, Merlin T, Gumenscheimer M, et al., Role of lipopolysaccharide susceptibility in the innate immune response to salmonella typhimurium infection: LPS, a primary target for recognition of gram-negative bacteria. *Microbes infect* 2001;1213-20.
118. Chow JC, Young DW, Golenbock DT. Toll-like receptor-4 mediates lipopolysaccharide-induced signal transduction. *J Biol Chem*.1999;274:10689-92.
119. Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3(TLR 3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun*. 2000; 68:7010-7017.
120. Frolova L, Drastich P, Rossman P, et al., Expression of toll like receptor 2 (TLR2), TLR4 and CD14 in biopsy samples of patients with inflammatory bowel diseases: upregulated expression of TLR2 in terminal ileum of patients with ulcerative colitis. *J Histochem Cytochem* 2008,56:267-274.
121. Yu Z, Huang F, Xu N, et al., Expression of toll-like receptor 4, CD14 and NF kappa B in chinese patients with ulcerative colitis. *J Immunoassay Immunochem* 2011; 32:47-56.

122. Ozyilmaz E, Yildirim B, Aydogdu M, Dincel AS, Elmas C, Oguzulgen IK, Tuncer C. Is there any link between oxidative stress and lung involvement due to inflammatory bowel disease: an experimental study. *Hepatogastroenterology* 2011; 58:1898-903.
123. Laurens Kruideneier, Ineke Kuiper, Cornelis BHW Lamers and Hein W Verspaget. Intestinal oxidative damage in inflammatory bowel disease: semi-quantification, localization and association with mucosal antioxidants. *J Pathol* 2003; 201:28-36
124. Lukasz Kwapisz, Mahmoud Mosli, Nilesh Chande, Brian Yan, Melanie Beaton, Jessica Micsko, Pauline W Mennill, William Barnett, Kevin Bax, Terry Ponich, John Howard, Anthony Tirolese, Robert Lannigan, James Gregor. Rapid fecal calprotectin testing to assess for endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: A diagnostic cohort study. *The Saudi Journal of Gastroenterology*. 2015;21:360-366

## 7. EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Örneği



**T.C.**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

**TOPLANTI TARİHİ** : 13/05/2015  
**TOPLANTI NO** : 2015/01

#### **KARARLAR :**

- 1- B.E.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2014-175-11/11 Protokol no'lu "İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tanısı Alan Hastalarda Dokuda ve Serumda MDA (malondialdehit),TAS (total antioksidan system),TLR4 (Tool like reseptör4) Değerlerinin Ölçümü ve Tedavi Sonrasındaki Tedaviye Yanıttaki Değerlerinin Karşılaştırılması" konulu çalışmasının Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

**A S L I G İ B İ D İ R**

**Doç. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ**  
**B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı**