

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI'NDA DIŞKIDA
GİZLİ KAN TESTİYLE HASTALIK AKTİVASYONU
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

DR. RUMEYSA ÇOLAK
UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2020

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI'NDA
DIŞKIDA GİZLİ KAN TESTİYLE HASTALIK
AKTİVASYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**DR. RUMEYSA ÇOLAK
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HALE AKPINAR**

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini her zaman gördüğüm bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fırat Bayraktar hocamız ve tüm hocalarıma,

Tez çalışmam boyunca gösterdiği destek, anlayış ve sabrından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Hale Akpınar hocama en içten saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışmam boyunca değerli katkılarından dolayı hekim arkadaşım Dr. Muhammet Özer'e teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü zorluğu ve güzelliği paylaştığım değerli dostum Dr. Burcu Çoban'a ve birlikte çalıştığım asistan hekim arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Hayatımın her anında bana en büyük desteği vermiş olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TABLolar	ii
ŞEKİLLER	iii
KISALTMALAR	iv
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2.GENEL BİLGİLER	7
2.1 Tanım.....	7
2.2 Epidemiyoloji	7
2.3 Etiyoloji	7
2.4 Patoloji.....	9
2.5. Klinik Özellikler	11
2.6. Ekstraintestinal Bulgular	13
2.7. Tanı	14
2.7.1 Labaratuvar	14
2.7.2 Endoksopi ve Biyopsi.....	15
2.7.3 Görüntüleme	18
2.7.4 Ayırıcı Tanı	18
2.8 Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	20
2.9 Komplikasyonlar.....	22
2.10 Tedavi	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	36
6. KAYNAKLAR	40

TABLÖLAR

Tablo 1: Ülseratif kolit ve Crohn Hastalığı Ayırıcı Tanısı

Tablo 2: Ülseratif Kolitte Mayo Skorlaması

Tablo 3: Ülseratif kolit'te Mayo endoskopik subskorlaması

Tablo 4: Crohn Hastalığında Harvey Bradshaw İndex,

Tablo 5: Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 6: ÜK Grubunda Hastalık Aktivasyonu ile Yaş, Cinsiyet, Rutin Hemogram, CRP, Sigara Kullanımı, Hastalık Süresi, Tutulum Yeri ve Tedavi Arasındaki İlişki

Tablo 7 : CH Grubunda Hastalık Aktivasyonu ile Yaş, Cinsiyet, Rutin Hemogram, CRP, Sigara Kullanımı, Hastalık Süresi, Tutulum Yeri ve Tedavi Arasındaki İlişki

Tablo 8: ÜK Grubunda DGK Testi Pozitifliği ile Yaş, Cinsiyet, Rutin Hemogram, CRP, Aktivasyon Skoru ve Sigara Kullanımı Arasındaki İlişki.

Tablo 9: CH Grubunda DGK Testi Pozitifliği ile Yaş, Cinsiyet, Rutin Hemogram, CRP, Aktivasyon Skoru ve Sigara Kullanımı Arasındaki İlişki.

Tablo 10: ÜK ve CH Gruplarında Sırasıyla Modifiye Mayo Skorlaması ve Harvey Bradshaw İndeksi'ne Göre DGK ile Klinik Aktivasyon Durumu Arasındaki İlişki

Tablo 11: ÜK ve CH Grubunda DGK Testi Pozitifliği ile Endoskopik Aktivasyon Durumu Arasındaki İlişki

Tablo 12: ÜK ve CH Grubunda Klinik Aktivasyon Durumu ile Endoksopik Aktivasyon Durumu Arasındaki İlişki

Tablo 13: ÜK ve CH Grubunda Tüm Sonuçların Değerlendirilmesi

ŞEKİLLER

Şekil 1- Ülseratif kolit'te Montreal sınıflamasına göre lokalizasyon ve klinik semptom ve bulgular

Şekil 2- CH tipleri; A) Aktif CH, B) Striktüran CH, C) Penetran (Fistülizan)

Şekil 3: Ülseratif kolit'te izlenen endoskopik bulgular; hiperemi, ödem, yüzeysel ülserler

Şekil 4- Crohn hastalığı'nda izlenen endoskopik bulgular; lümene paralel yerleşmiş lineer derin ülserler



KISALTMALAR

AS:	Ankilozan Spondilit
ASCA:	Anti-Saccharomyces cerevisiae
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CDAI:	Crohn hastalığı aktivite indeksi
CMV:	Sitomegalovirus
CRP:	C-reaktif protein
DGK:	Dışkıda gizli kan
ESH:	Eritrosit sedimentasyon hızı
FK:	Fekal kalprotektin
Gİ:	Gastrointestinal
GİS:	Gastrointestinal sistem
Hb:	Hemoglobin
HBİ:	Harvey Bradshaw indeksi
Htc:	Hematokrit
IFN:	İnterferon
IL:	İnterlökin
İBS:	İrritabl bağırsak sendromu
İBH:	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
KRK:	Kolorektal kanser
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
NSAİİ:	Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç
pANCA:	Perinükleer antineutrofil sitoplazmik antikor
Plt:	Platelet, trombosit
TGF-β:	Transforme edici büyüme faktörü- β
Th:	T helper (yardımcı) hücre
Treg:	T regülatör hücre
TNF:	Tümör nekrozis faktör
USG:	Ultrasonografi
ÜK:	Ülseratif kolit
5-ASA:	5-aminosalisilik asid
%:	Yüzde

ÖZET

Amaç: İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)'nda tedavi kararını vermede hastalık lokalizasyonu ve hastalık aktivitesi önem taşımaktadır. Hastalık aktivitesini değerlendirmede klinik aktivite indeksleri, laboratuvar, endoskopik ve histopatolojik incelemeler kullanılmaktadır. Endoskopik ve histopatolojik incelemeler en güvenilir olsa da invaziv ve maliyetlidir. Laboratuvar incelemeleri olarak rutinde CRP, ESH ve fekal kalprotektin (FK) kullanılmaktadır. Ancak fekal kalprotektin ülkemizde her merkezde bakılamayan, maliyetli bir incelemedir. Kullanabileceğimiz maliyet etkin, kolay uygulanabilir, non-invaziv bir dışkı tetkiki olarak dışkıda gizli kan (DGK) testi ile İBH hastalarında klinik aktivasyonun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metot: Bu çalışmaya 18-80 yaş arası 115 İBH tanılı hasta (44'ü kadın 71'i erkek, ortalama yaş: 47.9 ± 13.5 , 59 Crohn hastalığı (CH), 56 ülseratif kolit (ÜK)) alınmıştır. Hastalara İBH tanısı klinik, endoskopi, radyolojik ve histopatoloji inceleme bulgularının tümünün değerlendirilmesiyle konmuştur. CH'nın klinik aktivitesini değerlendirmek için Harvey Bradshaw İndeksi (remisyon $\leq$ 4) ve ÜK'in klinik aktivitesini değerlendirmek için Modifiye Mayo Skorlaması (remisyon $\leq$ 2) kullanılmıştır. Eş zamanlı olarak tüm hastalarda DGK testi (HM-Jack gaitada gizli kan otoanalizörü,(Extel Hemo-Auto) ve 59/115 hastada endoskopik aktivasyon durumu (ÜK için Mayo Endoskopik Skorlama kriterleri, CH için ise endoskopide ülser varlığı) incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan ÜK hastalarının 17/56 (% 30.4)'ü ve CH hastalarının 15/59 (%25.4)'ü hastalık yönünden aktifti. (Ortalama Modifiye Mayo Skoru: 1.71 ± 2.11 , Harvey Bradshaw İndeks skoru: 2.81 ± 2.24).

Aktivasyon döneminde ÜK grubunda DGK testi pozitifliği ile anlamlı ilişki bulunurken ($p=0.009$), CH grubunda anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.109$).

Klinik aktivasyon ile karşılaştırıldığında DGK testinin duyarlılığı % 84.37, özgüllük % 45.78, pozitif prediktif değeri % 37.50, negatif prediktif değeri % 88.37 olarak hesaplanmıştır. Toplam 59 (% 51.3) hastaya (ÜK 32/56 ve CH 27/59) endoskopi yapılmıştır.

Endoskopik aktivasyon durumu ile karşılaştırıldığında ise DGK testinin duyarlılığı % 79.06, özgüllük % 62.5, pozitif prediktif değeri % 85.0, negatif prediktif değeri % 52.63 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamız İBH tanılı hastalarda DGK testinin, hızlı, kolay uygulanabilir ve düşük maliyetli bir belirteç olarak hastalık aktivitesini değerlendirmede yararlı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, Dışkıda gizli kan, Hastalık Aktivasyonu

ABSTRACT

OBJECTIVES: The disease activity and disease localization are important parameters at the treatment decision of inflammatory bowel disease (IBD). Clinical activity indices, laboratory, endoscopic and histopathological examinations are used to evaluate disease activity. Although endoscopic and histopathological investigations are the most reliable, they are invasive and costly. C-Reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and fecal calprotectin (FC) are used as laboratory tests. However, fecal calprotectin is a costly study that cannot be examined in every center in our country. As a cost-effective, easily applicable, non-invasive stool test, we aimed to evaluate the clinical activation in IBD patients by using fecal occult blood (FOB) test.

MATERIAL AND METHOD: This study included 115 patients with IBD between the ages of 18-80 (44 male, 71 female, mean age: 48.04 ± 13.5 years, 59 patients with Crohn's Disease (CD), 56 with Ulcerative Colitis (UC)). The diagnosis of IBD was made by evaluating all clinical, endoscopic, histopathological and radiological findings. Harvey Bradshaw Index (remission ≤ 4) and Modified Mayo Scoring (remission ≤ 2) were used to assess the clinical activity of CD and UC. Simultaneously, FOBT were investigated (HM-Jack fecal occult autoanalyzer) in all patients however endoscopic activation status were investigated only in 59 of 115 patients.

RESULTS: 17/56 (30.4%) of UC and 15/59 (25.4%) of CD patients were active disease. (Mean Modified Mayo Score: 1.71 ± 2.11 , Mean Harvey Bradshaw Index score: 2.81 ± 2.24) While there was a significant correlation between FOBT positivity in UC group during the activation period ($p = 0.009$) and no significant difference was found in CD group ($p = 0.189$). When compared with clinical activation, the FOBT; sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive values were calculated as 84.37 %, 45.78 %, 37.50 % and 88.37 %, respectively. Endoscopies of 59/115 patients (UC 32/56 and CH 27/59) were examined. In comparison with the endoscopic activation status, the sensitivity,

specificity, positive predictive value, and negative predictive values were 79.06 %, 62.5 %, 85.0 %, and 52.63 %, respectively.

CONCLUSION: Our study showed that FOBT may be useful in assessing disease activity as a rapid, easily applicable and cost-effective marker in patients with IBD.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Fecal Occult Blood Test, Disease Activation



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İBH'nın genetik olarak duyarlı kişilerde çevresel faktörlerin tetiklemesiyle, mikrobiyotaya karşı disregüle immün yanıt sonucu geliştiği kabul edilmektedir [1]. Remisyon ve aktivasyon dönemleri ile seyreden, önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye neden olabilen, gastrointestinal sistemin kronik inflamatuvar hastalıklarıdır. CH ve ÜK iki ana tipini oluşturur

İBH'da tedavi kararını vermede hastalık lokalizasyonu ve hastalık aktivitesi önem taşımaktadır. Hastalık aktivitesi değerlendirilirken klinik aktivite indeksleri, laboratuvar, endoskopik ve histopatolojik incelemeler kullanılmaktadır. Laboratuvar incelemeleri olarak rutinde CRP, ESH ve FK kullanılmaktadır. Ancak FK ülkemizde her merkezde bakılamayan, maliyetli bir incelemedir. Klinik indeksler İBH hastasında gerçek inflamasyon ile her zaman ilişkili değildir ve asemptomatik hastalarda aktif mukozal inflamasyon sıklıkla izlenmektedir. Birçok İBH hastası sıklıkla uygun tedavilere rağmen diyare ve kanlı dışkı gibi semptomların ortaya çıkmasıyla alevlense de, semptomlar ortaya çıkmadan önce alevlenmelerin tahmini zordur. İlk aşamada, yani asemptomatik evredeki nöksleri tanıyabilirsek, nöks tedavisi erken dönemde başlatılabilir ve hastanın daha kolay remisyonla girmesi sağlanabilir.

Kolonoskopi ile mukozal inflamasyonun değerlendirilmesi bugüne kadar İBH'lı hastalarda hastalık aktivitesini değerlendiren altın standart incelemedir. Bununla birlikte maliyeti, hastalara yüklediği rahatsızlık ve komplikasyonları (örn. kanama, perforasyon vb) nedeniyle kolonoskopik incelemenin bazı dezavantajları vardır [2].

Günümüzde klinik ve laboratuvar olarak remisyonla olan tüm İBH hastaları için endoskopik mukozal iyileşmenin sağlanması uygulanan tedavilerin hedefi haline gelmiştir. Ancak günlük pratik uygulamada endoskopik mukozal iyileşme hedefine ulaşmada, klinik ve laboratuvar olarak remisyonla olan İBH hastalarına kolonoskopi uygulanması gerekmektedir. Kolonoskopik inceleme ise yukarıda sayılan dezavantajları nedeniyle bazen yük olabilmektedir. Bu bağlamda endoskopik mukozal iyileşmenin belirlenmesinde kolonoskopi yerine biyobelirteçlerin rolü giderek önem kazanmaktadır. Önceki çalışmalar fekal belirteçlerin, FK ve DGK

testi'nin endoskopik mukozal enflamasyonu ve mukozal iyileşmeyi yansıttığını ve prognozu, özellikle klinik nüksü öngörebildiğini göstermiştir. Bu nedenle, klinik remisyondaki hastalar kolonoskopi gerektirmeden mukozal iyileşmenin belirlenmesi ve hastalık nüksünün önlenmesinde fekal belirteçlerle izlenebilir [3], [4].

DGK testi günümüzde genel popülasyonda kolorektal kanseri taramasında kullanılmaktadır. Ülkemizde KRK taraması için Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen protokolde iki yılda bir DGK testi ile 10 yılda bir kolonoskopi yapılması önerilmektedir [\(<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/kolorektal-kanser-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>\).](https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/kolorektal-kanser-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html)

DGK testi dışkı örneklerindeki kan miktarını otomatik donanım kullanarak basit ve hızlı olarak ölçer (7). Bizim çalışmamızda yaygın kullanılan klinik aktive indeksleriyle DGK testini, İBH tanılı hastalarda hastalık aktivitesini öngörebilme gücü açısından karşılaştırdık. Halen bu alanda Crohn tanılı hastalarda yapılmış kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız hem ÜK hem de Crohn hastalarını içerdiği için bu alanda yapılan nadir bir çalışma olması açısından önemlidir. Çalışmamızda; kullanabileceğimiz maliyet etkin, kolay uygulanabilir, non-invaziv bir dışkı tetkiki olarak DGK testi ile İBH hastalarında hastalık aktivasyonun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

İBH nedeni ve patogenezi tam olarak bilinmeyen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden gastrointestinal ve sistemik komplikasyonlarla karakterize kronik hastalıklar grubudur. ÜK, CH ve her iki hastalık tanımlarına tam uymayan indetermine (belirlenemeyen) kolit şeklinde sınıflandırılır [5]. CH hastalığı ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal kanalı tutabilen, ekstraintestinal bulgulara yol açabilen, kronik, transmural inflamasyonla karakterize bir İBH'dır. ÜK ise kolonda mukozayla sınırlı inflamasyona yol açan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. ÜK olgularının hemen hemen tamamında rektum tutulmuş olup, inflamasyon buradan proksimale doğru yayılım gösterir [6].

2.2 Epidemiyoloji

En sık 15-30 yaş arasında, ikinci olarak 60-80 yaş arasında görülür. CH kadınlarda ÜK ise erkeklerde biraz daha sık izlenmekle birlikte, İBH her iki cinste eşit sıklıktadır. Kuzeybatı Avrupa'da, Kuzey Amerika'da ve Askanazi Musevilerinde sık görülür. Kuzey Amerika'da insidans 3-14/100.000 olarak tespit edilmiştir [7]. Türkiye'de İBH derneğinin 2007 yılındaki verilerine göre İBH insidansı 4/100.000 olarak bildirilmiştir. Kırsal kesimde yaşayanlara göre şehirde yaşayanlarda daha sık görülmektedir. Ülkemizde kadınlarda CH, erkeklerde ise ÜK daha sık görülmektedir [8].

2.3 Etiyoloji

Genetik yatkınlığı olan bireylerde endojen (intestinal epitel bariyer fonksiyonu, immün sistem mekanizmaları) ve ekzojen (mikrobiyota) faktörlerin etkileşiminin kronik düzensiz mukozal immün fonksiyonuna sebep olarak bazı çevresel etkenlerle birlikte (sigara, enteropatojenler) hastalık gelişimine neden olduğu düşünülmektedir.

Genetik faktörler

%5-10 hastada aile öyküsü vardır. Bir hastada İBH varsa birinci derece akrabalarının etkilenme ihtimali %10'dur. Her iki ebeveyn etkilenmişse her bir çocuğun etkilenme

ihtimali %36'dır. İkiz çalışmalarında %70 (identikal) ve %5-10 (nonidentikal) konkordans saptanmıştır [9]. İBH farklı klinikteki hastalıklara sebep olabilen poligenetik bir hastalıktır. Çalışmalarda bu tabloya yol açabilecek farklı kromozomlarda birçok gen gösterilmiştir. Doğal bağışıklık ve otofaji (NOD2, ATG16L1, IRGM, JAK2, STAT3 gibi), endoplazmik retikulum ve metabolik stres (XBP1, ORMDL3, OCTN gibi), doğal bağışıklık regülasyonu (IL23R, IL12B, IL10, PTPN2 gibi), inflamasyon gelişimi ve durdurulmasıyla (MST1, CCR6, TNFAIP3, PTGER4, NF-kappaB gibi) ilgili genetik faktörler belirlenmiştir [10], [11].

İmmünolojik faktörler

Genetik yatkınlığı olan bireylerde uygunsuz doğal hücre reaksiyonu sonucunda CD4 hücreler inflamatuvar yanıt başlatır. IL-10 ve TGF- β gibi antiinflamatuvar sitokin yanıtı yetersiz kalır. 3 major tipiyle CD4⁺ Th hücreleri inflamasyonu düzenler. Th1 hücreleri IFN- γ ; Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-13; Th17 hücreleri IL-17, IL-21 salgılar. T regülatuar (Treg) hücreler (CD4⁺, CD25⁺, FoxP3⁺, CD8⁺) immün cevabı kontrol ederek aşırı ve zararlı immün yanıtın oluşmasını engeller. CH gelişmesinde temel olarak Th1 ve Th17 yolak sitokinleri ile ÜK gelişmesinde ise Th2 ve Th9 yolak sitokinleri rol oynarlar [12].

Çevresel faktörler

ÜK sigara içenlerde daha az görülürken, CH sigara içenlerde daha sık görülmektedir [13]. İBH ile diyet arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Batı tipi beslenmeyle İBH riskinin arttığı bildirilmiştir. En güçlü ilişkinin artmış rafine şeker alımıyla birlikte olduğu düşünülmektedir [14]. NSAİİ kullanımı mukozal geçirgenliği arttırarak, koruyucu prostaglandinleri bloke ederek, güçlü bir lökosit kemoatraktanı olarak lökotrien-B4 düzeyini arttırarak kolonik inflamasyonun şiddetlenmesine neden olur. NSAİİ kullanımının net bir şekilde yüksek bir İBH riskiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir [15]. Apendektominin ÜK için koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar vardır [16]. Stres gibi psikososyal faktörlerin, enterik sinir sistemini ve proinflamatuvar sitokin salınımını uyarak hastalık aktivasyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [17].

Mikrobiyota

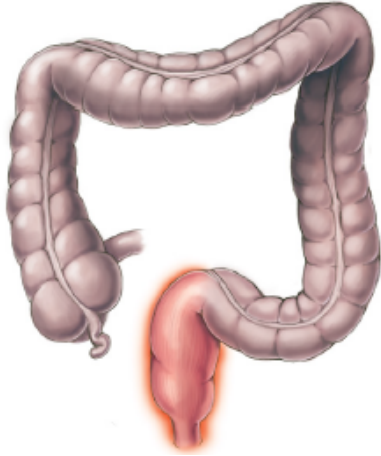
Mikrobiyota ve bazı mikrobiyota ürünleri, epitel hücre fonksiyonunu ve immün sistem gelişimini etkilemektedir. Bakteriler doğrudan etkili olabilir veya salgıladıkları toksik faktörler, enzimler veya sitokinler aracılığıyla etkili olabilirler. İBH'da bilinen mikrobiyotada disbiyozis geliştiğidir. Disbiyozisin mi inflamasyona neden olduğu yoksa inflamasyon sonucunda mı mikrobiyotada disbiyozis gelişmektedir, bu günümüzde henüz aydınlatılmış değildir. Çok sayıda patojen (örneğin; Salmonella, Shigella, Campylobacter) mukozal immün sistemin kontrol edemediği bir inflamatuvar yanıtı tetikleyerek İBH'yı başlatabilir [18].

2.4 Patoloji

Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit, kolonun mukozal tabakasına sınırlı, tekrarlayan inflamatuvar ataklarla karakterize bir klinik tablodur. Tutulum sürekli ve simetriktir. Hemen daima rektum tutulumu ile karakterizedir ve kolonun proksimal kısımlarına sürekli bir yayılım gösterebilir [2].

Tutulum yerine göre Montreal sınıflaması yapılmaktadır (Şekil 1) [19].



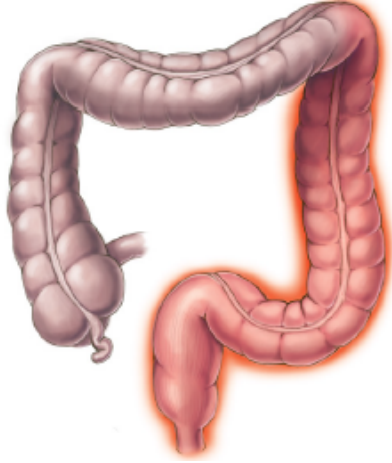
Proktit

%30-60

Rektal kanama

Aciliyet hissi

Tenezm



Sol kolit
%16-45
+ diyare, karın
ağrısı



Ekstensif kolit
%15-35
+ halsizlik, ateş

Şekil 1- Ülseratif kolit'te Montreal sınıflamasına göre lokalizasyon ve klinik semptom ve bulgular

Proktit sadece rektum tutulumu iken, proktosigmoidit (distal kolit) rektum ve sigmoid kolunun birlikte tutulumunu tanımlamaktadır. Sol kolon tutulumu rektumdan başlayıp splenik fleksuraya kadar olan kısmın, yaygın kolit ise rektumda başlayıp splenik fleksura proksimaline uzanım gösteren çekumun tutulmadığı tabloyu tarif etmek için kullanılır. Çekum tutulumu ile birlikte tüm kolon tutulumu olmasına pankolit adı verilir [20].

Crohn Hastalığı

CH ağızdan anüse kadar tüm Gİ kanalı tutabilen, atlamalı tutulum yapan, tutulum yerinde transmural inflamasyona yol açan bir klinik tablodur. Transmural inflamasyon göstermesi sebebiyle, fibrozise, darlıklara ve ülseratif kolitte tipik olarak görülmeyen obstrüktif klinik bulgulara neden olabilir. Bazı hastalarda ise

transmural inflamasyon serozayı aşarak hastalarda perforasyon, apse ve fistüller gelişmesine neden olabilir.

CH'da Gİ kanalda en sık tutulan bölge; terminal ileum ve çıkan kolondur [21]. Makroskopik olarak CH'nda ayırıcı bulgular; arada normal mukoza alanlarının izlendiği (atlama alanları) inflamasyon alanlarının izlenmesi, lineer derin ülserler ve lineer ülserlerin transvers ülserlerle kesişmesi sonrası ortaya çıkan “kaldırım taşı” görünümüdür. CH'nın en erken izlenen lezyonu ise aftöz ülserlerdir. Aftöz ülserler, sıklıkla multipldir. Bunlar birkaç milimetre çapında, ayrık ince kırmızı ödemli mukoza ile çevrili yapılardır [22].

2.5 Klinik Özellikler

Ülseratif Kolit

ÜK üç tip klinik ile karşımıza çıkar;

- 1) Remisyon ve alevlenmelerle giden kronik intermitten tip
- 2) Devamlı hafif aktivasyon bulguları ile karakterize kronik devamlı tip ve
- 3) Şiddetli tek bir atak ile karakterize akut fulminan tip [8].

Hastalığın semptomları kolonun tutulum yerine ve inflamasyonun şiddetine göre değişir. %40-50 hastada rektum (proktit) ve rektosigmoid bölgeye sınırlı (proktosigmoidit) tutulum, %30-40 hastada rektosigmoid bölgeyi aşan ama tüm kolonu tutmayan (sol kolon tutulumu ve yaygın tutulum), %20 hastada tüm kolon (pankolit) tutulumu yapar. Hastaların %67'sinde 10 yıllık takip süresince en az bir defa relaps görülür. %20-30 hastada medikal tedaviye yanıtızsızlık veya akut komplikasyonlar nedeniyle cerrahi gerekir [23], [24].

Kanlı ve mukuslu ishal, tenesmus, karın ağrısı hastalığın sık görülen semptomlarıdır. Komplike hastalarda ateş ve kilo kaybı ön planda görülür. Masif hemoraji, toksik megakolon, perforasyon, striktür ve uzun dönemde kolorektal malignite gelişimi ise ÜK'nin başlıca komplikasyonlarıdır [25].

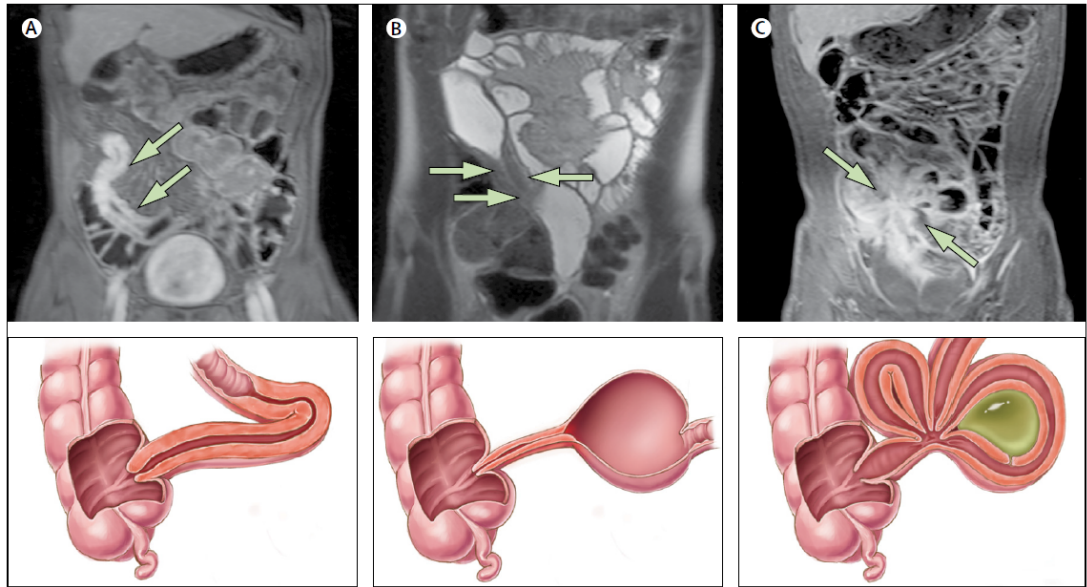
ÜK'nin ilk atağı kanlı diyare ile hızlı seyirli olabilir ancak sıklıkla hastalık kansız diyareden kanlı diyareye doğru gelişerek yavaş bir şekilde başlar. ÜK genellikle uzun sessiz periyotların arasında birkaç hafta ya da aylar süren ataklarla gidebilir.

Hafif şiddette hastalığı olan hastaların %90'ından fazlası ilk ataktan sonra remisyona girer. Ancak bazı hastalarda semptomları kontrol altına almak son derece zor olabilir [8], [26].

Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı sindirim sistemindeki lokalizasyonuna göre üç major formdan biri olarak ortaya çıkar. Bunlar; ileum ve çekumda hastalık (hastaların %40'ı), ince barsağa lokalize hastalık (hastaların %30'u) ve kolona lokalize hastalık (hastaların %25'i). [27].

CH'de gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümü etkilenebilir. ÜK aksine rektum CH'de genellikle tutulmaz. Hasta alanların arasında genellikle korunmuş alanlar vardır. Hastaların 1/3'ünde perianal fissür, fistül, apse ve anal stenoz oluşur. %30-40 hastada yalnızca ince bağırsak tutulumu, %40-55 hastada ince ve kalın bağırsak tutulumu birarada, %15-25 hastada yalnızca kolon tutulumu izlenir. İnce bağırsak tutulumu olan hastaların %90'ında terminal ileal tutulum vardır. Diyare, karın ağrısı ve kilo kaybı sık görülen semptomları, striktür, apse ve fistül oluşumu ise CH'nin sık görülen komplikasyonlarıdır (Şekil 2) [21][28].



Şekil 2- CH tipleri; A) Aktif CH, B) Striktüran CH, C) Penetran (Fistülizan)

CH da ÜK gibi tekrarlayan ve alevlenip remisyona giren bir hastalıktır. Remisyonda olan ve tedavi almayan hastaların %30'u bir yıl içinde, %50'si de iki yıl içinde nüks eder [8], [26], [27].

2.6 Ekstraintestinal Bulgular

İBH diğer organ sistemlerindeki bulgular ile de beraber olabilir. Ekstraintestinal bulguların bir kısmı İBH aktivitesi ile ilişkilidir. Bazen hastalığın ilk ortaya çıkışı ekstraintestinal bulgularla olabilmektedir.

İBH'nin en sık görülen ekstraintestinal bulgusu artrit ve ankilozan spondilittir. Ankilozan spondilit (AS), sabah sertliği, hareketle azalan sırt ve bel ağrısı ve aksiyal tutulum ile karakterizedir. ÜK'li hastalarda genel popülasyona oranla AS gelişme riski 30 kat daha fazladır [29].

Hepatobiliyer sistemde; primer sklerozan kolanjit, yağlı karaciğer, perikolanjit, kronik aktif hepatit, portal fibrozis, kronik aktif hepatit, siroz, kolanjiokarsinom, granülom, hepatik vasküler anormallikler ve safra taşları görülebilir. İBH'nin en sık görülen hepatik komplikasyonu perikolanjittir. Primer sklerozan kolanjit, safra kanallarında fibröz inflamasyonunun görüldüğü bir kronik karaciğer hastalığıdır. ÜK'li hastalarda Crohn hastalarına göre daha fazla görülür [7].

İBH'nin en sık görülen dermal lezyonları; pyoderma gangrenosum ve eritema nodosum'dur. Pyoderma gangrenosum kolitin sistemik kortikosteroidle kontrolü ile veya intradermal kortikosteroidlerle düzelebilir. Çok nadir olarak kolektomi gerekebilir. Eritema nodosum, özellikle CH olanlarda bağırsak hastalığının aktivitesini izler [30].

İBH'de oküler tutulum olarak en sık üveit ve episklerit başta olmak üzere skleromalazi, retinal vasküler hastalıklar, katarakt, gece körlüğü ve korneal ülser görülebilir. Renal ve genitoüriner sistemde hidronefroz, nefrotik sendrom, üreter obstrüksiyonu, enterovezikal ve enterovajinal fistüller, tubulointerstisyel nefrit, böbrek taşları, amiloidoz ve glomerulonefrit görülebilir [31].

2.7 Tanı

İyi bir anamnez ve fizik muayene sonrasında gaita tetkiki, biyokimyasal testler, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi, ardından histopatolojik değerlendirme ile tanı konulmalıdır. İBH tanı yöntemleri, hastalığın yaygınlığını, aktivitesini, tedaviye yanıtı ve spesifik komplikasyonlarını belirlemek için de kullanılır. Gerekğinde radyolojik incelemeler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme de yapılmalıdır. Bu tetkikler arasında İBH tanısı için en değerli tanı aracı ileokolonoskopi ve işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesidir.

2.7.1 Labaratuvar

Rutin laboratuvar testlerinde hastalarda anemi, demir eksikliği, lökositoz, B₁₂ vitamin eksikliği, artmış sedimentasyon ve CRP görülebilir. Şiddetli hastalıkta hipoalbuminemi, hipergammaglobulinemi ve elektrolit bozuklukları tespit edilebilir.

Eritrosit sedimentasyon hızında artma, trombositoz, lökositoz, CRP, fibrinojen ve ferritin gibi akut faz reaktanlarında artış, hastalığın aktivite derecesini göstermede önemli parametrelerdir [32].

İmmünolojik markerlardan ASCA CH'de %35-75, ÜK'de %5-15 oranında; p-ANCA ise ÜK'de %30-80, CH'de ise % 2-20 oranında pozitif saptanmaktadır [33]. Fekal kalprotektin; inflamasyonlu hastaların tespitinde yardımcı olup İBH'lı hastaların ortaya konmasında %93 duyarlı ve %96 özgül olarak bulunmuştur [34]. Fekal laktoferrinin de intestinal inflamasyonu göstermede yardımcı olabileceği belirtilmiştir [35].

Gaita örneğinin mikroskopisinde eozinofiller, eritrositler ve inflamatuvar hücreler görülebilir. Özellikle alevlenen hastalıkta amip enfeksiyonu araştırılmalıdır. Salmonella, Shigella, Yersinia enterocolitica, E.coli, Clostridium difficile ve Campylobacter için gaita kültürü yapılmalıdır. Ayrıca Clostridium difficile toksini de araştırılmalıdır [8].

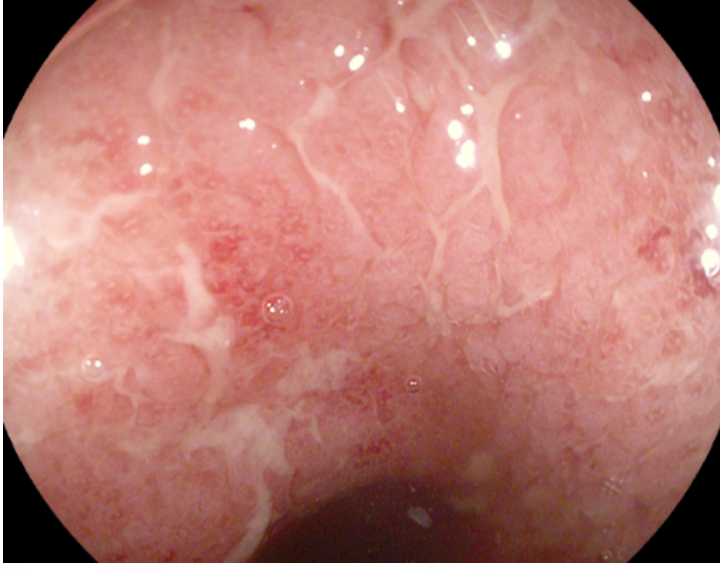
FK özellikle bağırsak duvarına yerleşmiş inflamatuvar hücrelerden lümene salgılanan bir protein olup, uzun süre dışkıda bozulmadan kalabilmektedir. İnflamatuvar hücre miktarına bağlı olarak bağırsak inflamasyonunun derecesini gösterir şekilde dışkı düzeyi artmaktadır. Fekal kalprotektinin pozitif saptanması gastrointestinal kanala nötrofil migrasyonu ile doğru orantılıdır. Hem ÜK hem de Crohn hastalarında endoskopik ve histolojik aktivite ile FK düzeyi korele saptanmıştır [36]. FK Gİ kanalda inflamasyonun saptanmasında çok sensitif olsa da, spesifik bir belirteç değildir; çünkü neoplazi, irritabl bağırsak sendromu, enfeksiyon ve polip varlığında da yükselmektedir [37]. FK'nin başlangıçta İBH ile İBS ayırıcı tanısının yapılmasında ve İBH olanlarda uygulanan tedavi yanıtının belirlenmesinde son yıllarda kullanımı giderek artmaktadır. Non-invaziv, yapılması kolay bir test olsa da pahalıdır.

DGK testi ise hasar gören bağırsak mukozasındaki kan miktarını ölçer [38].

2.7.2 Endoskopi ve Biyopsi

İBH'nın tanısında endoskopi her zaman en önemli yere sahiptir olup, ayırıcı tanı, hastalık tutulumu yeri, aktivitesini saptamak için tanısal amaçlı olarak veya polipektomi, striktür dilatasyonu için tedavi amacıyla uygulanabilir. Ek olarak, ameliyat sonrası nüksün saptanmasında, tıbbi tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ve malignite taramasında önemli bir role sahiptir.

ÜK'te endoskopide tipik olarak eritem, ödem, damarsal paternin kaybolması, mukozada granülasyon, spontan kanamaya eğilim, yalancı polipler, erozyon ve ülserler görülebilir (Şekil 3) [39]. Hastalık yayılımı rektum bölgesinde başlayıp proksimale ilerleyen kesintisiz bir inflamasyona neden olur [40]. Bağırsak mukozası ileri derecede frajildir ve toplu iğne başı şeklinde minik kanamalar görülebilir. Mukozada geniş ülserasyonlar daha ağır hastalık olarak kabul edilmesine rağmen bu ülserler yüzeyseldir ve üzerlerinde müköz eksüdasyonlar bulunur [41].



Şekil 3: Ülseratif kolit’te izlenen endoskopik bulgular; hiperemi, ödem, yüzeysel ülserler

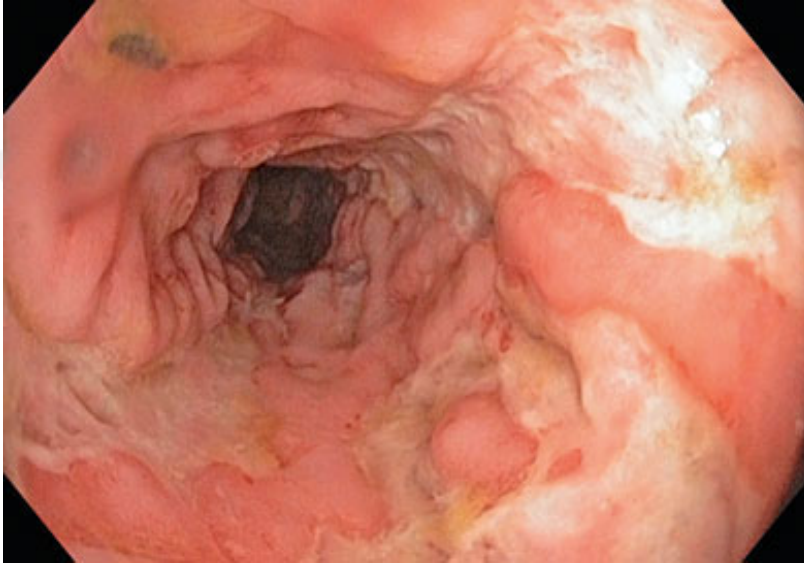
“Backwash ileit” ülseratif kolitli hastalarda, distal ileumda inflamasyonun varlığına işaret eder. Backwash terimi, iltihaplanmaların ileal mukozanın çekal içeriğe maruz bırakılmasından kaynaklandığına dair bir inançtan gelişmiş olup, kesin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır [42].

İyileşme fazında ÜK mukozasındaki ülserasyonlar granülasyon dokusu bırakarak iyileşir. Bu doku özellikle inflamasyonun ağır olduğu bölgelerde mukoza sınırından sarkarak postinflamatuvar ‘psödopolip’ görünümüne yol açar. Kansereleşme potansiyeli olmamakla beraber bu poliplerin pre-kanseröz olan adenomatöz poliplerden ayrılması zordur ve yaygın olduğunda ise neredeyse imkansızdır [43].

Patognomonik histolojik ölçüt olmamasına rağmen mukozal bütünlüğün bozulması bu hastalığı enfeksiyöz kolitten ayıran en önemli özelliktir. Kolon mukozasındaki bezlerin parmaksı ve aşağıya doğru uzayan tüp görüntüsü ÜK’de bozularak düzensiz bir hal almıştır (kript distorsiyonu). Çoğunlukla ülserasyonlar muskularis mukozaya sınırlı ve yüzeysel olma eğilimindedir [44].

CH’da ileokolonoskopi ÜK’ten ayırıcı tanı, hastalığın şiddetini belirleyebilmek, tedaviye yanıtı değerlendirmek ve displazi taraması için kullanılır. CH’nın en erken

endoskopik bulgusu aftöz ülserlerdir. Aftöz ülserler sıklıkla multipldir ve aralarındaki mukoza normaldir. Bunlar birkaç milimetre çapında, ayrık ince kırmızı ödemli eritemle çevrili oluşumlardır. Geniş zımba deliği, uzun serpiginöz ya da geniş uydu ülserler şekline dönüşebilirler [45]. Ardından bağırsağın lümenine paralel, submukoza hatta kas tabakasına kadar uzanabilen lineer ülserler gelişir. Bu lineer ülserler transvers ülserlerle birleşerek tipik kaldırım taşı manzarasını oluştururlar (Şekil 4) [39].



Şekil 4- Crohn hastalığı'nda izlenen endoskopik bulgular; lümene paralel yerleşmiş lineer derin ülserler

İleum ve kolondaki hastalığın şiddetini belirleyebilmek için endoskopik skarlama sistemi CD-EIS (Crohn hastalığı- endoskopik şiddet indeksi) belirlenmiştir ancak multipl lezyonların karmaşıklığı nedeniyle bu skarlama sistemi, ülserin boyutu, yüzeyi, etkilenen alan ve lümenin daralmasına göre daha basit hale getirilmiştir [46]. Günümüzde kullanımı daha kolay olan SES-CD (CH Basit endoskopik skoru) tercih edilmektedir. Biyolojik ajanlarla yapılan klinik çalışmalarda kolon ve ileum'un incelenen segmentlerinde mukozal iyileşme ülserasyon var ya da yok şeklinde daha da basitleştirilmiştir.

İleokolonik anastomoz hattında CH'nın tekrarlamasını değerlendirebilmek için de kolonoskopik takip yapılmalıdır [47].

CH'nın patolojik bulguları fokal ve asimetrik bağırsak tutulumu gösteren aftöz ülserlerdir ve bu ülserasyon lineer ya da transmural yayılır [48], [49]. Mukozal biyopsilerde ya da rezeksiyon materyallerinde görülebilen non kazeifiye granülomlar CH için karakteristik olmasına rağmen hastaların sadece 1/3'ünde görülebildiğinden tanı için şart değildir [50]. Gross olarak normal görünen mukozada granülomların görülmesi Crohn tanısını destekler [51].

2.7.3 Görüntüleme

İBH tanısı için, endoskopi daha ön planda olmasına rağmen, radyolojik görüntülemeler de ayırıcı tanıda, komplikasyonların değerlendirilmesinde ve hastalık yaygınlığı açısından fikir edinilmesinde hala kullanılmakta ve önemini korumaktadır [52], [53].

USG, BT, BT entrografi, BT enteroklizis, MRG, MRG enterografi ve enteroklizis, endoskopik USG, bağırsak duvarı kalınlığının değerlendirilmesinde, fistül, abse ve diğer sıvı koleksiyonlarının tespit edilmesinde faydalıdır. Aktivitesi yüksek İBH'de ayakta direkt batın grafisi mutlaka çekilmelidir. Toksik megakolon açısından transvers kolon çapı ölçülmeli, ileus açısından değerlendirilmelidir [54].

2.7.4 Ayırıcı Tanı

İBH ayırıcı tanısı, başlıca diğer kronik diyare nedenlerini içerir. Enfeksiyöz kolitler, radyasyon koliti, divetiküler kolit, İBS gibi nedenler bunların başında gelir. İBH ayırıcı tanısında, öncelikle enfeksiyöz kolitler ekarte edilmelidir. Diyare şikayeti olan hastalarda, Shigella, Salmonella, Campylobacter, Escherichia coli O157: H, Yersinia, parazitler ve amebiyazis dahil enfeksiyonlar dışlanmalıdır. Clostridium difficile enfeksiyonu, özellikle yakın zamanda antibiyotiklerle tedavi edilen hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda, CMV enfeksiyonu İBH ile karışmaktadır. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (Neisseria gonorrhoeae ve Chlamydia trachomatis dahil), rektal lezyonlara ve CH'na benzeyen perianal fistüllere neden olabilir [55].

Çeşitli klinik, endoskopik ve histopatolojik özellikler ÜK ve CH'nin ayırımında yardımcı olmaktadır [45],[56] (Tablo 1).

İnflamasyonun anatomik dağılımı ÜK'in CH'dan ayırımında yardımcı olabilir. ÜK'de inflamasyon rektumda başlar ve proksimalde belirli bir uzaklığa kadar yayılır, ince bağırsaklar genelde tutulmaz. ÜK'in tersine Crohn hastalarının birçoğunda ince bağırsak tutulumu da vardır. Eğer rektum korunmuşsa, inflame alanların arasında tamamen normal mukoza alanları yani atlama segmentleri varsa CH düşünülmelidir.

ÜK'de inflamasyon devamlıdır ve mukoza ile sınırlıdır. CH'de ise inflamasyon transmural seyrederek. Fistül ve apseler ile seyreden perianal hastalık ve non-kazeifiye granülomların varlığı daha çok CH düşündürür. CH'de ülserler normal görünümlü mukozanın üzerine yerleşmiştir. ÜK de ülserler ise inflame mukoza ile çevrilmiştir [26].

ÜK'de ishal, kanama ve mukuslu gaita görülür. Hastalarda genellikle rektum tutulumu olur. Tutulum aralıksız devam eder. Endoskopik olarak mukoza ödemli, hiperemik ve fragil yapıdadır. Hastalarda sıklıkla p-ANCA pozitifliği görülür.

CH'da hastalarda karın ağrısı esas belirtidir. GİS'in herhangi bir bölümü tutulabilir. Perianal apse, hemoroid ve fistül oluşumu siktir. Endoskopik olarak yaygın aftöz ülserler görülür. Lezyonlar arasında normal mukoza bulunur. Kaldırım taşı görünümü karakteristiktir. Hastalarda ASCA pozitifliği siktir.

Tablo 1: Ülseratif kolit ve Crohn Hastalığı Ayırıcı Tanısı

	Ülseratif kolit	Crohn
Patoloji-Makroskopik	Devamlı tutulma Sıklıkla proktit vardır Yaygın yüzeysel ülserasyon Psödopolipler	Segmental tutulma Yoktur Aftöz ülserler+lineer fissürler Bağırsak duvarında kalınlaşma
Mikroskopik	İnflamasyon mukoza ile sınırlı	Bağırsak tüm katlarında
Diyare Makroskopik kanama Perianal lezyonlar Perforasyon	Kalın bağırsak tipi Karakteristik Nadir Tüm batına yayılan	İnce bağırsak tipi Nadir Sıklıkla Lokal
Radyolojik bulgular	Haustrasyon kaybı Kurşun boru	Aftöz ülserler İp işareti
Hastalığın seyri	Atak ve iyileşmelerle seyrederek atakların birisi öldürücü olabilir	Nüks edebilir
Tedavi medikal	%85 iyi cevap	Değerlendirmek güçtür
Cerrahi	Nüks yok	Nüks sık

2.8 Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Ülseratif Kolit

ÜK tanılı hastalar, tutulum yerine göre Montreal sınıflamasıyla; proktit, sol kolon tutulumu ve yaygın tutulum olmak 3 gruba ayrılır. Zamanla hastalık tutulum bölgesi, progresyon gösterebilir [57].

ÜK'li hastalarda, hastalığın şiddeti, tedaviyi belirlemede önemlidir ve uzun vadeli sonuçların öngörülmesine katkı verebilir. Hastalık aktivitesinin şiddeti, klinik hastalık aktivite endeksi kullanılarak, objektif olarak ölçülebilir [2],[58]. Bu çalışmada ÜK klinik aktivite derecesinin belirlenmesi için Mayo skorlama sistemi,

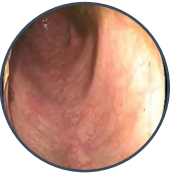
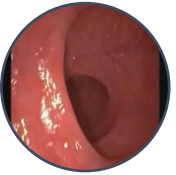
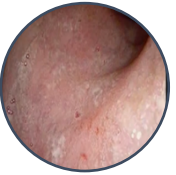
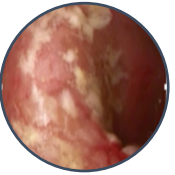
endoskopi aktivitesi için Mayo endoskopik subskorlaması kullanılacaktır [41] (Tablo 2,3).

Tablo 2: Ülseratif Kolitte Mayo Skorlaması

Mayo indeksi	0	1	2	3
Dışkı sıklığı	Normal	1-2/gün >normal	3-4/gün >normal	5/gün >normal
Rektal kanama	Yok	Zamanın yarısından azında dışkıda çizgi şeklinde kan	Zamanın çoğunda dışkıyla kan	Tek başına kan
Mukoza	Normal	Eritem, vasküler paternde azalma, hafif friabilite	Belirgin eritem, vasküler patern kaybı, friabilite, erozyon	Spontan kanama ve ülserasyonlar
Hekimin genel değerlendirmesi	Normal	Hafif	Orta	Şiddetli

≤ 2 = Klinik remisyon, 3-5 = Hafif aktivite, 6-10 = Orta şiddette aktivite, 11-12 = Şiddetli aktivite

Tablo 3: Ülseratif kolit'te Mayo endoskopik subskorlaması

 Normal / İnaktif Hastalık •Friabilite ve granülarite yok •Vasküler patern sağlam	 Hafif Hastalık •Eritem •Vasküler paternde azalma •Hafif friabilite	 Orta Şiddette Hastalık •Belirgin eritem •Vasküler patern kaybı •Friabilite •Erozyonlar	 Şiddetli Hastalık •+ Spontan kanama •Ülserasyon
---	--	--	--

Crohn Hastalığı

CH klinik aktivite derecesini belirlemek için bu çalışmada Harvey Bradshaw İndeksi (HBI) kullanılacaktır [59] (Tablo 4). Endoskopik aktivite ise incelenen mukozal alanda ülser varlığı ile değerlendirilecektir.

Tablo 4: Crohn Hastalığında Harvey Bradshaw İndex

HARVEY BRADSHAW İNDEX	
Genel iyilik hali	0—çok iyi 1—ortalamanın biraz altında 2—kötü 3—çok kötü 4—berbat
Karın ağrısı	0—yok 1—hafif 2—ılımlı 3—şiddetli
Günlük sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı:	
Abdominal kitle	0—yok 1—şüpheli 2—belirgin 3—belirgin ve hassas
Komplikasyonlar (her biri için 1 puan)	0—yok -artralji -üveit -eritema nodozum -aftöz ülser -pyoderma gangrenozum -anal fissür -yeni fistül -abse

2.9 Komplikasyonlar

Hastaların %15'inde ÜK başlangıçta katastrofik hastalıkla ortaya çıkar. Bunlar masif kanama, toksik megakolon, perforasyon gibi tablolardır. ÜK'de striktürler altta yatan neoplaziyi gösterebildiği için önemlidir. Hastalarda anal fissür, perianal apse, hemoroid görülebilir. Uzun süreli (>10 yıl), yaygın kolon tutulumu (kolonun >%50'si) olan hastalarda kolorektal kanser riski genel popülasyona göre artmıştır [60].

CH'da transmural tutulum görüldüğü için serozal adezyonlar fistül oluşumuna sebep olur. Bu yüzden perforasyon sık görülmez. Perforasyona bağlı olarak peritonit ve pelvik apse gelişebilir. Hastalarda obstrüksiyon, masif kanama, malabsorbsiyon, ciddi perianal hastalık görülebilir [61]. Hastalarda steroid, azatiyoprin, Anti- TNF (tümör nekroz faktör) ajanların kullanıma bağlı olarak enfeksiyon riski (Tüberküloz, Clostridium difficile, CMV) ve lenfoma gelişim riski artmıştır [62].

2.10 Tedavi

İdeal tedavinin amaçları; hastalığın remisyonunu indüklemek, alevlenmeleri önlemek, hastaneye yatış gereksinimini azaltmak, kortikosteroid kullanımı olmaksızın ve minimal cerrahinin gerektiği uzun dönem remisyon sağlayabilmektir. Bununla birlikte, hastaya kaliteli bir yaşamın, gerekli nütrisyonun sağlanması, komplikasyonların önlenmesi ya da tedavisi, kortikosteroide duyulan ihtiyacın azaltılması ve kanser riskinin azaltılması da tedavinin amaçları arasındadır.

Tedaviye yanıtta, ilk olarak semptomatik iyileşme izlenirken, ardından endoskopik ve histolojik iyileşme gözlenir. Tedavi ile klinik remisyon sağlandıktan sonra, remisyonun idamesi önemli bir durumdur [63]. Fakat iki tedavi dönemi arasındaki geçiş için standart bir yöntem bulunmamaktadır. Hem ÜK tanılı hastalarda, hem de Crohn hastalarında, hastalık ciddiyeti, aktivasyonu ve tutulum yerine göre, tedaviler kişiden kişiye farklılık göstermektedir. İBH'nın medikal tedavisi için, aminosalisilatlar, immünmodulatorler (azatiyoprin, 6- merkaptopürin, metotreksat gibi), kortikosteroidler ve biyolojik ajanlar (infliksimab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab gibi) kullanılmaktadır. Gerekli olduğu durumlarda, cerrahi tedavi de uygulanabilmektedir.

Hastalarda step-up ya da top-down tedavi şekilleri kullanılır. Step-up tedavide daha az etkili ilaçlar başlanır, tedavi yanıtına göre daha potent ilaçlar kullanılır. Top-down tedavide hastalara glukokortikoid tedavisine bağımlı olmadan immün düzenleyici ya da biyolojik ajanlar başlanır. Günümüzde tercih edilen tedavi yaklaşımı akselere step-up'tır [64].

Cerrahi tedavi CH’de küratif değildir. Cerrahi tedavi endikasyonları sup ratif komplikasyonlar, medikal tedaviye yanıt­sız hastalık, neoplastik ve preneoplastik lezyonların varlığı, obstrüksiyona neden olan stenozlardır.  K’de cerrahi endikasyonları tedaviye yanıt­sızlık, fulminan hastalık, perforasyon, masif kolon kanaması, kolon obstrüksiyonu, kolon displazisi veya kanseridir. Elektif cerrahide rutin prosedür ileal-poğ anal anastomozdur (IPAA).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastalar: Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takipli klinik, endoskopik, radyolojik ve histopatolojik olarak kesin İBH tanısı bulunan 115 hasta alınmıştır.

Hastalar için dışlama kriterleri;

- İBH nedeniyle kolorektal ameliyat öyküsü
- Kolorektal kanser öyküsü
- Alkol ve madde bağımlılığı öyküsü olan ve
- Gebe hastalardı.

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmış (2018/05-36--15.02.18) ve çalışmaya katılan tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alınmıştır.

Demografik ve laboratuvar verileri: Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık tipi ve süresi, hastalığın bağırsaktaki tutulum alanı ve İBH tedavisi için kullandığı ilaçlar, sigara kullanımı, rutin hemogram (hemoglobin, hemotokrit, trombosit değerleri) ile inflamatuvar belirteçlerden olan CRP değerleri Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) (Probel sürüm V1) veritabanındaki kayıtlardan elde edildi.

Klinik aktivite indeks verileri: Hastalar spesifik klinik aktivite indeksleri kullanılarak remisyon ve aktivasyon açısından değerlendirildi. CH'nın klinik aktivitesini değerlendirmek için HBİ ve ÜK'in klinik aktivitesini değerlendirmek için Modifiye Mayo Skorlaması kullanıldı.

Mayo skoru; gaita sıklığı, rektal kanama, endoskopik bulgular ve klinisyenin global değerlendirilmesini (0 - normal, 1 - hafif, 2 - orta, 3 - ağır) kapsayan 4 kriter içermektedir. Her kriter kendi içinde 0 - 3 arasında puanlanmaktadır. Bu çalışmada endoskopik değerlendirmenin dahil edilmediği Modifiye Mayo Klinik skoru kullanılması planlandı. Buna göre 2 puan ve altında alan hastalar remisyonda kabul edilmiştir. HBİ; genel iyilik hali, karın ağrısı, günlük sıvı dışkılama sayısı,

abdominal kitle ve komplikasyonları içeren 5 kriter içermektedir. Buna göre 4 puan ve altında alan hastalar remisyonda kabul edildi.

Endoskopik aktivite indeks verileri: Endoskopik aktivite hastaların 59 (%51.3)unda incelendi (27/59 CH, 32/59 ÜK, 18/59 fleksibl sigmoidoskopi, 41/59 kolonoskopi).

Endoskopik aktivite skoru için ÜK'li hastalarda Mayo endoskopik subskoru kullanıldı. Crohn hastaları için ise endoskopide ülser varlığı aktif hastalık olarak kabul edildi, herhangi bir endoskopik skorlama yapılmadı.

Dışkıda gizli kan testi bakılması: Hastaların dışkı örneği alınarak, 20 saat içinde DGK incelemesi yapıldı. Bunun için test aparatı HM-Jack gaitada gizli kan otoanalizörü kullanıldı. (Extel Hemo-Auto). Bu testte insan hemoglobinine karşı meydana gelmiş antikorlarla kaplı lateks partüküllerinin hemoglobin ile oluşturdukları aglütinasyonun turbiditede ortaya çıkardığı değişiklik saptanarak gaitadaki kan miktarı kantite edilmektedir. Sonuç pozitif veya negatif olarak değerlendirildi. (Normal değerler: 0-12 ng/ml, 12 ng/ml'nin üzerindeki sonuçlar pozitif olarak değerlendirilmektedir).

DGK testi sonuçlarıyla klinik ve endoskopik olarak aktif ve remisyonadaki İBH hastalarını karşılaştırarak DGK testinin hastalığın klinik ve endoskopik aktivitesini belirlemedeki yerini ortaya koyduk.

Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık lokalizasyonu, sigara içme öyküsü ve tedavi öyküsünü karşılaştırdık.

İstatistiksel değerlendirme: Tüm analizler SPSS 17 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılım uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile test edildi. Sayısal değişkenler, ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler, frekans ve yüzde değerleri kullanılarak tanımlanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki korelasyon Ki-kare testi, sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile araştırıldı. İki bağımsız araç Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Yine bağımsız ortalama Kruskal Wallis testinden sonra post-hoc Dunn testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık $P < 0.05$ olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

Hastalar ÜK (n=56) ve CH grubu (n=59) olarak kategorize edildi. Yaşları 19-77 arasında değişmekte olan, 71'i erkek (% 61.7), 44'ü kadın (% 38.3) olmak üzere toplam 115 hasta incelemeye alındı. ÜK ve CH gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzer olduğu görüldü ($p=0.20$, $p=0.079$). Hastaların ortalama hemoglobin, hematokrit düzeyleri, trombosit sayısı ve CRP değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.20$, $p=0.20$, $p=0.194$, $p=0.301$). Yine iki grup arasında sigara kullanımı ve hastalık süresi açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p=0.206$, $p=0.524$). ÜK grubunda % 12.5 proktit, % 64.3 sol kolit, % 23.2 pankolit tutulumu izlenirken, CH grubunda % 25.4 ileal, % 28.8 kolonik, % 45.8 ileokolonik tutulum olduğu görüldü. ÜK grubunda % 64.3 ile 5-ASA kullanımı, CH grubunda ise % 45.8 immünmodulator tedavi ön plandaydı ve iki grup arasında aldıkları tedavi açısından anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). ÜK grubunda Modifiye Mayo Skorlaması ile aktif ve remisyonunda hastalar olarak sınıflandırıldığında; 17/56 (% 30.4)'sinin; CH grubunda ise Harvey Bradshaw İndeksi'ne göre sınıflandırıldığında 15/59 (%25.4)'inin aktif olduğu belirlendi. Ve iki grup arasında klinik aktivasyon durumu açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.555$). Aynı zamanda CH ve ÜK grupları arasında yapılan karşılaştırmada DGK testi pozitifliği açısından da anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.981$) (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Özellikleri

	ÜK (n=56)	CH (n=59)	Toplam (n=115)	p
Yaş (Ortalama ± SS)	47.4±13.1	48.5±13.9	47.9 ± 13.5	0.200
Cinsiyet [n (%)]				
Kadın	26 (46.4)	18 (30.5)	44 (38.3)	0.079
Erkek	30 (53.6)	41 (69.5)	71 (61.7)	
Hemoglobin, gr/dL (Ortalama ± SS)	13.4 ± 0.1	15.2 ± 1.7	14.3 ± 0.9	0.200
Hematokrit, % (Ortalama ± SS)	40.3 ± 0.5	51.9 ± 7.9	46.2 ± 4.2	0.200
Trombosit sayısı, 10*3/uL (Ortalama ± SS)	281250± 13110	292593± 15514	287069± 14343	0.194
CRP, mg/L (Ortalama ± SS)	9.2 ± 2.3	9.7 ± 1.8	9.4 ± 2.0	0.301
Sigara Kullanımı				
Evet	13 (23.2)	20 (33.9)	33 (28.7)	0.206
Hayır	43 (76.8)	39 (66.1)	82 (71.3)	
Hastalık Süresi				
≤5 yıl	28 (50.0)	26 (44.1)	54 (47.0)	0.524
>5 yıl	28 (50.0)	33 (55.9)	61 (53.0)	
Tutulum Yeri (ÜK)				
Proktit	7 (12.5)			
Sol Kolit	36 (64.3)			
Pankolit	13 (23.2)			
Tutulum Yeri (CH)				
İleal		15 (25.4)		
Kolonik		17 (28.8)		
İleokolonik		27 (45.8)		
Tedavi				
5-ASA	36 (64.3)	10 (16.9)	46 (40.0)	<0.001
Sistemik Steroid	1 (1.8)	3 (5.1)	4 (3.5)	
İmmünmodülatör	3 (5.4)	27 (45.8)	30 (26.1)	
5-ASA+immünmodulator	16 (28.5)	19 (32.2)	35 (30.4)	
DGK				
Pozitif	35 (62.5)	37 (62.7)	72 (62.6)	0.981
Negatif	21 (37.5)	22 (37.3)	43 (37.4)	
Klinik Aktivasyon				
Remisyon	39 (69.6)	44 (74.6)	83 (72.2)	0,555
Aktif	17 (30.4)	15 (25.4)	32 (27.8)	

ÜK grubunda klinik hastalık aktivasyonu ile yaş, cinsiyet, trombosit, CRP düzeyleri, sigara kullanımı, hastalık süresi, tutulum yeri ve aldıkları tedavi arasında anlamlı ilişki saptanmazken, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri arasında anlamlı farklılık

izlendi ($p=0.020$, $p=0.026$). Beklendiği üzere aktif hastalık grubunda hemoglobin ve hematokrit düzeyleri daha düşüktü (Tablo 6).

Tablo 6: ÜK Grubunda Hastalık Aktivasyonu ile Yaş, Cinsiyet, Rutin Hemogram, CRP, Sigara Kullanımı, Hastalık Süresi, Tutulum Yeri ve Tedavi Arasındaki İlişki

ÜK	Klinik Aktivasyon Durumu		p
	Remisyon	Aktif	
Yaş (Ortalama $\pm$ SS)	47.6 $\pm$ 13.0	47,0 $\pm$ 13.8	0.782
Cinsiyet [n (%)]			
Kadın	18 (69.2)	8 (30.7)	0.950
Erkek	21 (70.0)	9 (30.0)	
Hemoglobin, gr/dL (Ortalama $\pm$ SS)	13.7 $\pm$ 1.3	12.7 $\pm$ 1.4	0.02
Hematokrit, % (Ortalama $\pm$ SS)	41.2 $\pm$ 3.6	38.4 $\pm$ 4.0	0.026
Trombosit sayısı, 10³/uL (Ortalama $\pm$ SS)	270000 $\pm$ 840074	305000 $\pm$ 123984	0.417
CRP, mg/L (Ortalama $\pm$ SS)	5.5 $\pm$ 6.0	17.0 $\pm$ 28.9	0.202
Sigara Kullanımı			
Evet	8 (61.5)	5 (38.5)	0.468
Hayır	31 (72.1)	12 (27.9)	
Hastalık Süresi			
≤ 5 yıl	20 (71.4)	8 (28.6)	0.771
> 5 yıl	19 (67.9)	9 (32.1)	
Tutulum Yeri			
Proktit	5 (71.4)	2 (28.6)	0.362
Sol Kolit	27 (75.0)	9 (25.0)	
Pankolit	7 (53.8)	6 (46.2)	
Tedavi			
5-ASA	26 (76.5)	8 (23.5)	0.324
Sistemik Steroid	1 (100.0)	0 (0.0)	
İmmünmodülatör Tedavi	1 (33.3)	2 (66.7)	
5-ASA + İmmünmodülatör Tedavi	10 (62.5)	6 (37.5)	

CH grubunda ise; yaş, hemoglobin, hematokrit düzeyleri, trombosit sayısı, sigara kullanımı, hastalık süresi, tutulum yeri ve aldıkları tedavi ile hastalık aktivesi arasında anlamlı ilişki saptanmazken ($p=0.59$, $p=0.695$, $p=0.896$, $p=0.595$, $p=0.226$, $p=0.713$, $p=0.976$, $p=0.385$); serum CRP düzeyi ile hastalık aktivesi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.017$). Aktif hastalık grubunda CRP düzeyi 16.6 $\pm$ 19.1mg/L iken, remisyonunda olan hasta grubundaysa 7.4 $\pm$ 11.2 mg/L idi (Tablo 7).

Tablo 7: CH Grubunda Hastalık Aktivasyonu ile Yaş, Cinsiyet, Rutin Hemogram, CRP, Sigara Kullanımı, Hastalık Süresi, Tutulum Yeri ve Tedavi Arasındaki İlişki.

CH	Klinik Aktivasyon Durumu		p
	Remisyon	Aktif	
Yaş (Ortalama ± SS)	50.5±13.6	42.7±13.5	0.59
Cinsiyet [n (%)]			
Kadın	12 (66.7)	6 (33.3)	0.355
Erkek	32 (78.0)	9 (22.0)	
Hemoglobin, gr/dL (Ortalama ± SS)	13.5±1.5	13.2±1.8	0.695
Hematokrit, % (Ortalama ± SS)	40.3±4.7	40.9±9.0	0.896
Trombosit sayısı, 10*3/uL (Ortalama ± SS)	279000±85413	331000±184334	0.595
CRP, mg/L (Ortalama ± SS)	7.4±11.2	16.6±19.1	0.017
Sigara Kullanımı			
Evet	13 (65.0)	7 (35.0)	0.226
Hayır	31 (79.5)	8 (20.5)	
Hastalık Süresi			
≤5 yıl	20 (76.9)	6 (23.1)	0.713
>5 yıl	24 (72.7)	9 (27.3)	
Tutulum Yeri			
Proktit	11 (73.3)	4 (26.7)	0.976
Sol Kolit	13 (76.5)	4 (23.5)	
Pankolit	20 (74.1)	7 (25.9)	
Tedavi			
5-ASA	8 (80.0)	2 (20.0)	0.385
Sistemik Steroid	1 (33.3)	2 (66.7)	
İmmünmodülatör	20 (74.1)	7 (25.9)	
Tedavi			
5-ASA + İmmünmodülatör Tedavi	15 (78.9)	4 (21.1)	

DGK testi pozitifliğinin hastalık özelliklerini gösteren diğer parametreler ile ilişkisine bakıldığında ise; ÜK grubunda DGK testi pozitifliği ile yaş, cinsiyet, hemoglobin, hematokrit düzeyleri, trombosit sayısı, serum CRP düzeyleri ve sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmazken ($p=0.157$, $p=0.333$, $p=0.115$, $p=0.117$, $p=0.571$, $p=0.202$, $p=0.935$); DGK testi pozitifliği ile aktivasyon skoru arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.001$). Aktivasyon skoru DGK testi pozitif hastalarda 2.4 ± 2.2 iken, negatif hastalarda 0.5 ± 1.0 olarak saptandı (Tablo 8).

Tablo 8: ÜK Grubunda DGK Testi Pozitifliği ile Yaş, Cinsiyet, Rutin Hemogram, CRP, Aktivasyon Skoru ve Sigara Kullanımı Arasındaki İlişki.

ÜK	DGK		p
	Pozitif	Negatif	
Yaş (Ortalama ± SS)	45.4±12.9	50.8±13.1	0.157
Cinsiyet [n (%)]			
Kadın	18 (69.2)	8 (30.7)	0.333
Erkek	17 (56.6)	13 (43.3)	
Hemoglobin, gr/dL (Ortalama ± SS)	13.1±1.5	13.9±1.1	0.115
Hematokrit, % (Ortalama ± SS)	39.5±4.1	41.7±3.2	0,117
Trombosit sayısı, 10*3/uL (Ortalama ± SS)	284000±101604	275000±94111	0.571
CRP, mg/L (Ortalama ± SS)	9.7±19.6	8.3±12.9	0.202
Aktivasyon Skoru (Ortalama ± SS)	2.4±2.2	0.5±1.0	0.001
Sigara Kullanımı			
Evet	8 (61.5)	5 (38.5)	0.935
Hayır	27 (62.7)	16 (37.2)	

CH grubunda ise DGK testi pozitifliği ile yaş, cinsiyet, hemoglobin, hematokrit düzeyleri, trombosit sayısı ve aktivasyon skoru arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0.319$, $p=0.317$, $p=0.206$, $p=0.221$, $p=0.085$, $p=0.421$). Ancak DGK testi pozitifliği ile serum CRP düzeyi ve sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.038$, $p=0.049$). DGK testi pozitif Crohn hastalarında CRP düzeyi 11.7 ± 15.3 mg/L iken, DGK testi negatif hastalarda ise CRP düzeyi 6.4 ± 11.3 mg/L ile anlamlı olarak düşüktü ($p=0.038$). DGK testi pozitif hastalarda sigara kullanım öyküsü anlamlı olarak yüksekti ($p=0.049$) (Tablo 9).

Tablo 9: CH Grubunda DGK Testi Pozitifliği ile Yaş, Cinsiyet, Rutin Hemogram, CRP, Aktivasyon Skoru ve Sigara Kullanımı Arasındaki İlişki.

CH	DGK		
	Pozitif	Negatif	
Yaş (Ortalama ± SS)	47.0±13.8	51.0±13.9	0.319
Cinsiyet [n (%)]			
Kadın	13 (72.2)	5 (27.7)	0.317
Erkek	24 (58.5)	17 (41.5)	
Hemoglobin, gr/dL (Ortalama ± SS)	13.3±1.6	13.9±2.2	0.206
Hematokrit, % (Ortalama ± SS)	40.2±4.4	42.4±4.2	0.221
Trombosit sayısı, 10*3/uL (Ortalama ± SS)	390000±128066	264000±98993	0.085
CRP, mg/L (Ortalama ± SS)	11.7±15.3	6.4±11.3	0.038
Aktivasyon Skoru (Ortalama ± SS)	3.0±2.4	2.4±1.8	0.421
Sigara Kullanımı			
Evet	16 (80.0)	4 (20.0)	0.049
Hayır	21 (53.8)	18 (46.2)	

ÜK grubunda Modifiye Mayo skorlamasına göre 17 hasta (% 30.3) klinik olarak aktifti ve bu hastaların 15'inde DGK testi pozitif olarak saptandı. DGK testi pozitifliği ile klinik aktivasyon arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttu ($p=0.009$) (Tablo 10). DGK testinin ÜK'in klinik aktivasyonu için duyarlılığı % 88.23, özgüllüğü % 48.71, pozitif prediktif değeri % 42.85, negatif prediktif değeri % 90.47 olarak hesaplandı.

CH grubunda ise HBI'ne göre 15 hasta (% 25.4) klinik olarak aktifti ve bu hastaların 12'sinde DGK testi pozitif. DGK testi pozitifliği ile klinik aktivasyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.109$) (Tablo 10). DGK testinin CH'nın klinik aktivasyonu için duyarlılığı % 80.00, özgüllüğü % 43.18, pozitif prediktif değer % 32.43, negatif prediktif değer % 86.36 şeklinde hesaplandı.

Tablo 10: ÜK ve CH Gruplarında Sırasıyla Modifiye Mayo Skorlaması ve Harvey Bradshaw İndeksi'ne Göre DGK ile Klinik Aktivasyon Durumu Arasındaki İlişki

İBH türü	DGK	Klinik Aktivasyon Durumu		Toplam	p
		Remisyon	Aktif		
ÜK	Pozitif	20 (%51.3)	15 (%88.2)	35 (%62.5)	0.009
	Negatif	19 (%48.7)	2 (%11.8)	21 (%37.5)	
	Toplam	39 (%100.0)	17 (%100.0)	56(%100.0)	
CH	Pozitif	25 (%56.8)	12 (%80.0)	37 (%62.7)	0.109
	Negatif	19 (%43.2)	3 (%20.0)	22 (%37.3)	
	Toplam	44 (%100.0)	15 (%100.0)	59(%100.0)	
Toplam	Pozitif	45 (%54.2)	27 (%84.4)	72 (62.6)	0.003
	Negatif	38 (%45.8)	5 (%15.6)	43 (%37.4)	
	Toplam	83 (%100.0)	32 (%100.0)	115 (%100.0)	

Toplam 59/115 hastanın (ÜK 32/56 ve CH 27/59) güncel endoskopisi incelendi. ÜK gurubunda 21/32 hasta endoskopik olarak aktif saptandı. Bu hastaların ise 18/21'inde DGK testi pozitifti. DGK testi pozitifliği ile endoskopik aktivasyon arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0.031$) (Tablo 11). ÜK'li hastalarda endoskopik aktivasyonu göstermede DGK testinin duyarlılığı % 85.7, özgüllüğü % 63.6, pozitif prediktif değeri % 81.8, negatif prediktif değeri %70.0 olarak saptandı. CH grubunda ise; 22/27 hasta endoskopik olarak aktif bulundu. Bu hastalardan da 16/22'sinde DGK testi pozitifti. Bu grupta ise DGK testi pozitifliği ile endoskopik aktivasyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.295$) (Tablo 11). CH'lı grupta hastalarda endoskopik aktivasyonu göstermede DGK testinin duyarlılığı % 72.7, özgüllüğü % 60.0, pozitif prediktif değeri % 88.8, negatif prediktif değeri % 33.3 olarak saptandı.

Tablo 11: ÜK ve CH Grubunda DGK Testi Pozitifliği ile Endoskopik Aktivasyon Durumu Arasındaki İlişki

İBH türü	DGK	Endoskopik Aktivasyon Durumu		Toplam	p
		Remisyon	Aktif		
ÜK	Pozitif	4 (%36.4)	18 (%85.7)	22 (%68.8)	0.031
	Negatif	7 (%63.6)	3 (%14.3)	10 (%31.2)	
	Toplam	11 (%100.0)	21 (%100,0)	32 (%100.0)	
CH	Pozitif	2 (%40.0)	16 (%72.7)	18 (%66.7)	0.295
	Negatif	3 (%60.0)	6 (%27.3)	9 (%33.3)	
	Toplam	5 (%100)	22 (%100))	27 (%100)	
Toplam	Pozitif	6 (%37.5)	34 (%79.1)	40 (%67.8)	0.041
	Negatif	10 (%62.5)	9 (%20.9)	19 (%32.2)	
	Toplam	16 (%100.0)	43 (%100.0)	59 (%100.0)	

Endoskopik aktivasyon durumu ile karşılaştırıldığında ise DGK testinin duyarlılığı %79.06, özgüllüğü % 62.5, pozitif prediktif değeri % 85.0, negatif prediktif değeri %52.63 olarak bulunmuştur.

Ayrıca hastaların klinik aktivasyon durumları ile endoskopik aktivasyon durumları karşılaştırıldığında; her iki grup için de (ÜK ve CH) anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.132, p=0.136) (Tablo 12).

Tablo 12: ÜK Grubunda Klinik Aktivasyon Durumu ile Endoskopik Aktivasyon Durumu Arasındaki İlişki

İBH türü	Klinik Aktivasyon durumu	Endoskopik Aktivasyon Durumu		Toplam	p
		Remisyon	Aktif		
ÜK	Remisyon	9 (%81.8)	8 (%38.1)	17 (%53.1)	0.132
	Aktif	2 (%18.2)	13 (%61.9)	15 (%46.9)	
	Toplam	11 (%100.0)	21 (%100,0)	32 (%100.0)	
CH	Remisyon	5 (%100.0)	13 (%59.1)	18 (%66.7)	0.136
	Aktif	0 (%00.0)	9 (%40.9)	9 (%33.3)	
	Toplam	5 (%100)	22 (%100))	27 (%100)	

Tüm sonuçlara baktığımızda; DGK testi pozitifliği ile ÜK grubunda hem klinik hem de endoskopik aktivasyon arasında anlamlı ilişki bulunurken (p=0.009, p=0.031), CH grubunda istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=0.109, p=0.295) (Tablo 13).

Tablo 13: ÜK ve CH Grubunda Tüm Sonuçların Değerlendirilmesi

İBH türü	DGK	Klinik Aktivasyon Durumu		Endoskopik Aktivasyon Durumu	
		Remisyon	Aktif	Remisyon	Aktif
ÜK	Pozitif	20 (%51.3)	15 (%88.2)	4 (%36.4)	18 (%85.7)
	Negatif	19 (%48.7)	2 (%11.8)	7 (%63.6)	3 (%14.3)
	Toplam	39 (%100.0)	17 (%100,0)	11 (%100.0)	21 (%100,0)
<i>p</i>		0.009		0.031	
CH	Pozitif	25 (%56.8)	12 (%80.0)	2 (%40.0)	16 (%72.7)
	Negatif	19 (%43.2)	3 (%20.0)	3 (%60.0)	6 (%27.3)
	Toplam	44 (%100.0)	15 (%100.0)	5 (%100)	22 (%100))
<i>p</i>		0.109		0.295	
Toplam	Pozitif	45 (%54.2)	27 (%84.4)	6 (%37.5)	34 (%79.1)
	Negatif	38 (%45.8)	5 (%15.6)	10 (%62.5)	9 (%20.9)
	Toplam	83 (%100.0)	32 (%100.0)	16 (%100.0)	43 (%100.0)
<i>p</i>		0.003		0.041	

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

İBH'nın klinik gidişi, remisyon ve akut alevlenmeler ile karakterize olduğundan, hastalık durumu ve tedavinin izlenmesi gerekir. Özellikle asemptomatik dönemlerdeki hastalık aktivitesinin belirlenmesi, sonraki akut alevlenmenin tahmininde önemlidir [65]. İnflamatuvar aktiviteye karar vermek, hastalığa yaklaşımda ve tedaviyi şekillendirmede önemlidir. Bu nedenle yapılan çalışmalarda ideal bir hastalık belirteci bulunmaya çalışılmıştır. Optimal belirteç; hastalığa spesifik olmalı, hastalık aktivitesini doğru yansıtmalı, klinik uygulamada kolay uygulanabilir olmalı ve relaps riski olan hastaları belirleyebilmelidir.

Şimdiye kadar kolonoskopi, İBH'lı hastalarda mukozal durumun değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, kolonoskopi hastalar için zor ve sıkıntılıdır ve de hazırlık süreci hastaların semptomlarını arttırma ihtimali taşır. Ayrıca bir çalışmada, kolonoskopinin remisyon durumunda bile, İBH'lı hastalardaki hastalık durumunu kötüleştirebildiği belirtilmiştir [66]. Bu nedenle, İBH durumunun izlenmesi için gerekli olan sık kolonoskopi maliyet ve hasta rahatsızlığından dolayı zordur. Bu klinik sorunun üstesinden gelmek için invaziv olmayan belirteçler araştırılmıştır. Son yıllarda intestinal inflamasyonun değerlendirilebilmesi amacı ile çok sayıda non-invaziv yöntem denenmiş ancak genel kabul gören ve yüksek başarı gösteren basit bir test bulunamamıştır [67], [68]. ESR ve CRP düzeyleri inflamasyonun konvansiyonel belirteçleri olarak kullanılmasına rağmen, bu belirteçlerin klinik uygulaması, sistemik inflamasyonu yansıttığı için sınırlıdır ve bu nedenle mukozal inflamasyona spesifik değildir [69], [70]. CRP; ÜK'li hastalarda CH olan hastalara göre hastalık aktivitesi açısından korelasyonu daha düşük bir testtir [71]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Crohn hastalarında hastalık aktivitesiyle CRP arasında anlamlı ilişki bulunurken, ÜK olan hastalarda bulunamamıştır.

Kochan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, laboratuvar parametrelerinin klinik aktiviteyi göstermede yararlı olduğunu gösterse de, mukozal iyileşmede yani endoskopik takipte anlamsız olduğunu göstermiştir [71]. Bu nedenle İBH tanılı

hastalarda bağırsak inflamasyonunu belirlemede fekal markerların daha spesifik ve umut verici oldukları ortaya çıkmaktadır [36].

Biz de bu çalışmada DGK testinin hastalık klinik, laboratuvar (CRP) ve endoskopik aktiviteleri arasındaki ilişkiyi araştırmak; non-invaziv, uygulaması kolay, sonucuna kolay ulaşılabilen ve ucuz bir dışkı incelemesi olan DGK testinin klinik olarak faydasını araştırmak istedik. Çalışmamızda ÜK de klinik ve endoskopik olarak hastalık aktivasyonu ile DGK testi arasında anlamlı ilişki saptanırken CH ile DGK testi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu değerlendirmeyi yaparken hastaların klinik ve endoskopik aktivasyonları karşılaştırdığımızda aralarında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Daha önce yapılan birkaç yeni çalışmada DGK başka bir biyolojik belirteç olarak bildirilmiştir [67]. Literatürde Ryu dg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ÜK hastalarında DGK testinin klinik ve endoskopik aktiviteyi değerlendirmede invaziv olmayan etkili bir biyobelirteç olabileceği belirlenmiştir [72]. Günümüzde özellikle FK mukozal inflamasyonun non invaziv belirteci olarak ümit vermektedir ve birkaç çalışma mukozal şiddet ile korelasyonunu göstermiştir [73]. Satwik ve ark. yaptığı bir çalışmada FK'nin hastalık izlenmesinde ve tedavi sürecinde kolonoskopiye alternatif bir belirteç olabileceği saptanmıştır [38]. ÜK'li hastalarda yapılan bir başka çalışmada ise hastalık aktivasyonunu yansıtmada FK, DGK testine göre üstün bulunurken, aktif endoskopik aktivasyonu olup tedavi sonrası mukozal iyileşme sağlanan hastalarda tedavi başarısını göstermede DGK testi kullanışlı bulunmuştur. Bununla birlikte FK genellikle, yalnızca üçüncü basamak merkezlerde uygulanabilir, sonuçlarını elde etmek zaman alıcı olup, en önemlisi pahalı bir inceleme yöntemidir. Dahası, FK sonuçlarının aynı gün toplanan aynı hastadan alınan dışkı örnekleri arasında bile büyük farklılıklar gösterebileceği bildirilmiştir [74].

Nakarai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ÜK tanılı hastalarda FK ve DGK testinin klinik relapsı öngörmeye belirgin özellikler gösterdiği saptanmıştır. İki belirteç arasında seçim yapılması durumunda ise DGK testi maliyet etkin olması nedeniyle öne çıkmaktadır [73]. Yine benzer bir çalışmada; DGK testi ÜK'li hastalarda mukozal iyileşmeyi % 92 duyarlılık, %71 özgüllük ile öngörmüştür [75].

Remisyonunda olan ÜK'li hastalarda DGK testi negatif olan hastalar pozitif olanlara göre 6 kat daha düşük nüks riski taşımaktadır [76].

Takashima ve ark yaptığı bir çalışmada FK (% 82 duyarlılık % 62 özgüllük) ve DGK (% 95 duyarlılık, % 62 özgüllük) testinin ÜK'li hastalarda mukozal iyileşmeyi etkin bir şekilde tahmin edebileceği gösterilmiştir [3]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ÜK'li hasta grubunda DGK testinin endoskopik aktivasyonu % 85 duyarlılık, % 63 özgüllük ile tahmin edebildiği gösterilmiştir. Ma ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise İBH'lı hastalarda, özellikle ÜK tanılı olanlarda mukozal iyileşmenin tanımlanmasında DGK testi ve FK'nın benzer performans gösterdiği bildirilmiştir [4]. Chang ve ark DGK testi ve FK'in ÜK'li hastalarda endoskopik aktivite ile iyi korele olduğunu ve hastalık seyrinde mukozal değişiklikleri tahmin etmede başarılı olduklarını göstermektedir. İndüksiyon tedavisinin ardından semptomatik ve mukozal iyileşme sağlandıktan sonra hastalık aktivitesini izlemek amacıyla yüksek pozitif prediktif değer ve düşük maliyeti sebebiyle DGK testini önermektedir. Stabil hasta izlemi sırasında DGK testinde pozitifleşme olmasının ileri inceleme ve tedaviye karar vermede yardımcı olacağını savunmuşlardır [74].

ÜK'li hastalarla yapılan bir başka çalışmada ise DGK testinin klinik aktivasyonu göstermedeki duyarlılığı % 63 özgüllüğü % 81 bulunurken endoskopik aktivasyonu göstermedeki duyarlılığı % 73 özgüllüğü % 81 olarak bulunmuştur. DGK testi pozitifliğinin klinik aktivasyondan daha çok endoskopik aktivasyonu öngörebileceği sonuçlarına varılmıştır [72]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, ÜK grubunda Modifiye Mayo Skorlaması ile hesaplanan klinik ve endoskopik aktivite derecesiyle DGK testi pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu sonuçlar literatürde bu alanda yapılan çalışmalarla uyumludur. CH grubunda ise Harvey Bradshaw İndeksi'ne göre klinik aktivite değerlendirilmesiyle DGK testi pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamız, bu parametrelerin, İBH'lı hastalarda klinik hastalık aktivitesini ve mukozal iyileşmeyi yansıtmada yararlı olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle; DGK testi, İBH'lı hastalarda hastalık remisyonu oluşturmayı amaçlayan tedavinin etkinliğini değerlendirme için mukozal durumun değerlendirilmesini "kolaylıkla

ulaşılabilir" bir yöntemle sağlayabilir. Bu bağlamda, DGK testi, hızlı sonuç verir ve doktorların İBH'li hastaları daha kolay ve sık izlemelerine imkan verecek düşük maliyetle sağlar [68], [71].

DGK testi yüksek yanlış pozitif değerler sonuçların yanlış yorumlanmasında dikkatli olmayı gerektirir, birden fazla örneğin seri olarak incelenmesinin olası hataları azalttığı ve hastalık aktivitesinin izlenmesinde daha yararlı olabileceği düşünölmektedir [72].

Bu çalışmanın zayıf yönleri bazı demografik verilere retrospektif olarak hasta kayıtlarından ulaşılmış olmasıdır. DGK testi başka bir fekal biyobelirteçle örneğin FK ile karşılaştırılamamıştır. Klinik aktivite indeksi tüm hastalarda değerlendirilmişken, mukozal inflamasyon ve iyileşmeyle ilgili bilgi veren en değerli yöntem endoskopik inceleme tüm hastalara değil ancak 59 sayıda hastaya uygulanmıştır. Hastanemizde bakılan DGK testinin numerik sonucu olmadığından, istatistikler pozitif ve negatif sonuca göre yapılmıştır. DGK testinin maliyet analizi yapılmamıştır.

Sonuç olarak; Bu çalışmada DGK FK gibi daha pahalı fekal bir göstergeye alternatif olarak hastalık aktivitesini belirlemede kullanılmıştır.

DGK testi hastalık aktivitesini saptamada kullanılan hastalık klinik aktivite indekslerinden çok endoskopik aktivite indeksleriyle uyum göstermiştir.

Bu çalışmada daha önceki yayınlardan farklı olarak hem ÜK hem de Crohn hastalarında DGK testi incelenerek literatüre katkı sağlanmışır.

İBH da hastalık aktivitesi ucuz, basit ve kolay bir yöntem olan DGK testi ile saptanabilir.

6. KAYNAKLAR

- [1] H. Yoshida and N. D. Granger, “Inflammatory bowel disease: a paradigm for the link between coagulation and inflammation,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 15, no. 8, pp. 1245–1255, 2009.
- [2] J. Satsangi, M. S. Silverberg, S. Vermeire, and Jf. Colombel, “The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications,” *Gut*, vol. 55, no. 6, pp. 749–753, 2006.
- [3] S. Takashima *et al.*, “Evaluation of mucosal healing in ulcerative colitis by fecal calprotectin vs. fecal immunochemical test,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 110, no. 6, p. 873, 2015.
- [4] C. Ma *et al.*, “Noninvasive fecal immunochemical testing and fecal calprotectin predict mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective cohort study,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 23, no. 9, pp. 1643–1649, 2017.
- [5] A. Özden, “Türkiye’de İltihabi Bağırsak Hastalığı Tarihine Kısa Bakış,” vol. 17, no. 4, pp. 294–301, 2013.
- [6] S. L. Friedman and J. H. Grendell, *Current diagnosis & treatment in gastroenterology*. Lange Medical Books; 2003.
- [7] E. V Loftus Jr, “Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences,” *Gastroenterology*, vol. 126, no. 6, pp. 1504–1517, 2004.
- [8] N. Tozun *et al.*, “Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey,” *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 43, no. 1, pp. 51–57, 2009.
- [9] T. Ahmed, F. Rieder, C. Fiocchi, and J.-P. Achkar, “Pathogenesis of postoperative recurrence in Crohn’s disease,” *Gut*, vol. 60, no. 4, pp. 553–562, 2011.
- [10] T. Hisamatsu, M. Suzuki, H.-C. Reinecker, W. J. Nadeau, B. A. McCormick, and D. K. Podolsky, “CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells,” *Gastroenterology*, vol. 124, no. 4, pp. 993–1000, 2003.
- [11] R. K. Weersma *et al.*, “ATG16L1 and IL23R are associated with inflammatory bowel diseases but not with celiac disease in the Netherlands,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 103, no. 3, p. 621, 2008.
- [12] A. Schirbel and C. Fiocchi, “Inflammatory bowel disease: Established and evolving considerations on its etiopathogenesis and therapy,” *J. Dig. Dis.*, vol. 11, no. 5, pp. 266–276, 2010.
- [13] S. S. Mahid, K. S. Minor, R. E. Soto, C. A. Hornung, and S. Galandiuk, “Smoking

- and inflammatory bowel disease: a meta-analysis,” in *Mayo Clinic Proceedings*, 2006, vol. 81, no. 11, pp. 1462–1471.
- [14] N. Sakamoto *et al.*, “Dietary risk factors for inflammatory bowel disease A Multicenter Case-Control Study in Japan,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 11, no. 2, pp. 154–163, 2005.
- [15] D. J. Berg *et al.*, “Rapid development of colitis in NSAID-treated IL-10-deficient mice,” *Gastroenterology*, vol. 123, no. 5, pp. 1527–1542, 2002.
- [16] R. E. Andersson, G. Olaison, C. Tysk, and A. Ekbom, “Appendectomy and protection against ulcerative colitis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 344, no. 11, pp. 808–814, 2001.
- [17] S. Singh, L. A. Graff, and C. N. Bernstein, “Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD?,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 104, no. 5, p. 1298, 2009.
- [18] Y. Li, C. de Haar, M. P. Peppelenbosch, and C. J. van der Woude, “SOCS3 in immune regulation of inflammatory bowel disease and inflammatory bowel disease-related cancer,” *Cytokine Growth Factor Rev.*, vol. 23, no. 3, pp. 127–138, 2012.
- [19] M. Mary K. Tripp, PhD, “乳鼠心肌提取 HHS Public Access,” *Physiol. Behav.*, vol. 176, no. 1, pp. 139–148, 2017.
- [20] A. Kornbluth and D. B. Sachar, “Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee,” *American Journal of Gastroenterology*. 2010.
- [21] D. C. Baumgart and W. J. Sandborn, “Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies,” *Lancet*, vol. 369, no. 9573, pp. 1641–1657, 2007.
- [22] R. Modigliani *et al.*, “Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn’s disease: evolution on prednisolone,” *Gastroenterology*, vol. 98, no. 4, pp. 811–818, 1990.
- [23] O. Höie *et al.*, “Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 102, no. 8, p. 1692, 2007.
- [24] C. Y. Ha, R. D. Newberry, C. D. Stone, and M. A. Ciorba, “Patients with late-adult-onset ulcerative colitis have better outcomes than those with early onset disease,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 8, no. 8, pp. 682–687, 2010.
- [25] I. Ordás, L. Eckmann, M. Talamini, D. C. Baumgart, and W. J. Sandborn, “ELIF,” *Lancet*, vol. 380, no. 9853, pp. 1606–1619, 2012.
- [26] C. Nuri and Ü. Kilit, “ÜLSERATİF KOLİT/İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI.”

- [27] W. R. Best, J. M. Bectel, J. W. Singleton, and F. Kern, "Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study," *Gastroenterology*, vol. 70, no. 3, pp. 439–444, 1976.
- [28] J. Torres, S. Mehandru, J. F. Colombel, and L. Peyrin-Biroulet, "Crohn's disease," *Lancet*, vol. 389, no. 10080, pp. 1741–1755, 2017.
- [29] U. Monsen, J. Sorstad, G. Hellers, and C. Johansson, "Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study.," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 85, no. 6, 1990.
- [30] A. J. Greenstein, H. D. Janowitz, and D. B. Sachar, "The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients.," *Medicine (Baltimore).*, vol. 55, no. 5, pp. 401–412, 1976.
- [31] K. M. Das, "Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease (new insights into autoimmune pathogenesis)," *Dig. Dis. Sci.*, vol. 44, no. 1, pp. 1–13, 1999.
- [32] L. Caradonna, L. Amati, P. Lella, E. Jirillo, and D. Caccavo, "Phagocytosis, killing, lymphocyte-mediated antibacterial activity, serum autoantibodies, and plasma endotoxins in inflammatory bowel disease," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 95, no. 6, pp. 1495–1502, 2000.
- [33] A. Zholudev, D. Zurakowski, W. Young, A. Leichtner, and A. Bousvaros, "Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 99, no. 11, p. 2235, 2004.
- [34] P. F. Van Rheenen, E. Van de Vijver, and V. Fidler, "Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis," *Bmj*, vol. 341, p. c3369, 2010.
- [35] T. Sipponen, "Diagnostics and prognostics of inflammatory bowel disease with fecal neutrophil-derived biomarkers calprotectin and lactoferrin," *Dig. Dis.*, vol. 31, no. 3–4, pp. 336–344, 2013.
- [36] A. G. Røseth, E. Aadland, and K. Grzyb, "Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease," *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 39, no. 10, pp. 1017–1020, 2004.
- [37] S. Vermeire, G. Van Assche, and P. Rutgeerts, "Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys?," *Gut*, vol. 55, no. 3, pp. 426–431, 2006.
- [38] S. Motaganahalli, L. Beswick, D. Con, and D. R. van Langenberg, "Faecal calprotectin delivers on convenience, cost reduction and clinical decision-making in

- inflammatory bowel disease: a real-world cohort study,” *Intern. Med. J.*, vol. 49, no. 1, pp. 94–100, 2019.
- [39] H. Akpınar, M. H. Yasa *İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Atlası*. Sigma Publishing Dan. ve Org. Dış Tic. Ltd. Şti. 2017.
- [40] J. A. Leighton *et al.*, “ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 63, no. 4, pp. 558–565, 2006.
- [41] K. W. Schroeder, W. J. Tremaine, and D. M. Ilstrup, “Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 317, no. 26, pp. 1625–1629, 1987.
- [42] H. Haskell *et al.*, “Pathologic features and clinical significance of ‘backwash’ ileitis in ulcerative colitis,” *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 29, no. 11, pp. 1472–1481, 2005.
- [43] G. J. Mantzaris *et al.*, “The role of colonoscopy in the differential diagnosis of acute, severe hemorrhagic colitis,” *Endoscopy*, vol. 27, no. 09, pp. 645–653, 1995.
- [44] T. a Judge, J. D. Lewis, and G. R. Lichtenstein, “Colonic dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease,” *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*, vol. 12, no. 3, pp. 495–523, 2002.
- [45] N. DemİR and Y. Z. Erzİn, “İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Klinik Belirtiler,” *Güncel Gastroenteroloji*, vol. 18, no. 4, 2014.
- [46] M. Daperno *et al.*, “Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn’s disease: the SES-CD,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 60, no. 4, pp. 505–512, 2004.
- [47] P. Rutgeerts, K. Geboes, G. Vantrappen, J. Beyls, R. Kerremans, and M. Hiele, “Predictability of the postoperative course of Crohn’s disease,” *Gastroenterology*, vol. 99, no. 4, pp. 956–963, 1990.
- [48] S. D. Finkelstein, E. Sasatomi, and M. Regueiro, “Pathologic features of early inflammatory bowel disease,” *Gastroenterol. Clin. North Am.*, vol. 31, no. 1, pp. 133–145, 2002.
- [49] Y. Fujimura, R. Kamoi, and M. Iida, “Pathogenesis of aphthoid ulcers in Crohn’s disease: correlative findings by magnifying colonoscopy, electron microscopy, and immunohistochemistry,” *Gut*, vol. 38, no. 5, pp. 724–732, 1996.
- [50] R. K. Yantiss and R. D. Odze, “Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology,” *Histopathology*, vol. 48, no. 2, pp. 116–132, 2006.
- [51] C. M. Surawicz, J. L. Meisel, T. Ylvisaker, D. R. Saunders, and C. E. Rubin, “Rectal biopsy in the diagnosis of Crohn’s disease: value of multiple biopsies and serial

- sectioning,” *Gastroenterology*, vol. 80, no. 1, pp. 66–71, 1981.
- [52] J. C. Jobling, K. J. Lindley, Y. Yousef, I. Gordon, and P. J. Milla, “Investigating inflammatory bowel disease--white cell scanning, radiology, and colonoscopy,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 74, no. 1, pp. 22–26, 1996.
- [53] A. G. Schreyer *et al.*, “Comparison of magnetic resonance imaging colonography with conventional colonoscopy for the assessment of intestinal inflammation in patients with inflammatory bowel disease: a feasibility study,” *Gut*, vol. 54, no. 2, pp. 250–256, 2005.
- [54] E. Oktay, “Beşinci Bölüm: İnflamatuvar barsak hastalıkları: etyopatogenez, semptomatoloji, tanı ve komplikasyonlar. Edt: Ertuğrul Göksoy, Hülya Uzunismail. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları,” *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Sempozyum Dizisi*, pp. 199–206, 2001.
- [55] E. Lanjouw, P. L. A. Van Daele, M. P. E. Raes, and W. I. Van Der Meijden, “Consecutively acquired sexually transmitted infections mimicking Crohn’s disease,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 104, no. 2, p. 532, 2009.
- [56] P. V. E. Asca and N. I. N. Kl, “İnflamatuvar Barsak Hastalığı İndeksi,” 2009.
- [57] E. Langholz, P. Munkholm, M. Davidsen, O. H. Nielsen, and V. Binder, “Changes in extent of ulcerative colitis a study on the course and prognostic factors,” *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 31, no. 3, pp. 260–266, 1996.
- [58] D. Rachmilewitz, “Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial,” *Bmj*, vol. 298, no. 6666, pp. 82–86, 1989.
- [59] R. F. Harvey and J. M. Bradshaw, “A simple index of Crohn’s-disease activity,” *Lancet*, vol. 315, no. 8167, p. 514, 1980.
- [60] T. Jess, J. Simonsen, K. T. Jørgensen, B. V. Pedersen, N. M. Nielsen, and M. Frisch, “Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years,” *Gastroenterology*, vol. 143, no. 2, pp. 375–381, 2012.
- [61] K. Hemminki, X. Li, J. Sundquist, and K. Sundquist, “Cancer risks in Crohn disease patients,” *Ann. Oncol.*, vol. 20, no. 3, pp. 574–580, 2008.
- [62] L. Beaugerie *et al.*, “Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study,” *Lancet*, vol. 374, no. 9701, pp. 1617–1625, 2009.
- [63] G. P. De Chambrun, L. Peyrin-Biroulet, M. Lémann, and J.-F. Colombel, “Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD,” *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 7, no. 1, p. 15, 2010.

- [64] R. J. Farrell and M. A. Peppercorn, "Overview of the medical management of mild to moderate Crohn disease in adults," *UpToDate, Waltham, MA. Updat. July*, vol. 28, 2016.
- [65] J. Eaden, K. Abrams, A. Ekbom, E. Jackson, and J. Mayberry, "Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 14, no. 2, pp. 145–153, 2000.
- [66] M. Rutter *et al.*, "Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis," *Gastroenterology*, vol. 126, no. 2, pp. 451–459, 2004.
- [67] S. P. L. Travis *et al.*, "European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management," *J. Crohn's Colitis*, vol. 2, no. 1, pp. 24–62, 2008.
- [68] A. Tromm *et al.*, "Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease," *Gastroenterology*, vol. 140, no. 2, pp. 425–434, 2011.
- [69] N. J. Talley, A. R. Zinsmeister, C. Van Dyke, and L. J. Melton, "Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome," *Gastroenterology*, vol. 101, no. 4, pp. 927–934, 1991.
- [70] R. Jones and S. Lydeard, "Irritable bowel syndrome in the general population.," *Bmj*, vol. 304, no. 6819, pp. 87–90, 1992.
- [71] K. KOÇHAN *et al.*, "İnflamatuvar barsak hastalıklarının aktivite tayininde endoskopik aktivite indeksleri ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki," *Akad. gastroenteroloji Derg.*, vol. 13, no. 3, pp. 101–106, 2014.
- [72] D. G. Ryu *et al.*, "Assessment of disease activity by fecal immunochemical test in ulcerative colitis," *World J. Gastroenterol.*, vol. 22, no. 48, p. 10617, 2016.
- [73] A. Nakarai *et al.*, "Simultaneous measurements of faecal calprotectin and the faecal immunochemical test in quiescent ulcerative colitis patients can stratify risk of relapse," *J. Crohn's Colitis*, vol. 12, no. 1, pp. 71–76, 2017.
- [74] J. Y. Chang and J. H. Cheon, "Sakiko Hiraoka," *Editor. Gut Liver*, vol. 12, no. 2, pp. 117–118, 2018.
- [75] A. Nakarai *et al.*, "Evaluation of mucosal healing of ulcerative colitis by a quantitative fecal immunochemical test," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 108, no. 1, p. 83, 2013.
- [76] A. Nakarai *et al.*, "Ulcerative colitis patients in clinical remission demonstrate correlations between fecal immunochemical test results, mucosal healing, and risk of relapse," *World J. Gastroenterol.*, vol. 22, no. 21, p. 5079, 2016.

