

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA C4D
BOYAMA PATERNİNİN KLİNİK BULGULARLA
BİRLİKTELİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. ŞÜKRÜ CAN KARABACAK
UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2020

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA C4D
BOYAMA PATERNİNİN KLİNİK BULGULARLA
BİRLİKTELİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. ŞÜKRÜ CAN KARABACAK
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ GÖKSEL BENİ

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca 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 Doç. Dr. Göksel Bengi hocama ve bu süreçte bana verdiği her türlü destek ve bilgi, beceri paylaşımı için Uzm. Dr. Cihan Heybeli'ye en içten saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışmam boyunca değerli katkılarından dolayı Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mehtat Ünlü hocama teşekkür ediyorum.

İçinde bulunduğum süreçte birlikte çalışmaktan keyif aldığım Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları ailesinin her ferdine teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince ve hayatımın her anında her türlü zorluğu ve güzelliği benimle paylaşan değerli eşim Sara Çakır Karabacak'a ve aileme sonsuz teşekkür ediyorum.

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 Etyoloji ve Patogenez.....	7
2.4 Patoloji ve Hastalık Yerleşimi.....	10
2.5 Klinik ve Ekstraintestinal Bulgular.....	12
2.6 Tanı.....	15
2.6.1 Laboratuvar.....	15
2.6.2 Radyolojik Tanı Yöntemleri.....	17
2.6.3 Endoskopik Tanı Yöntemleri.....	19
2.7 Ayırıcı Tanı.....	21
2.8 Hastalık Aktivitesi.....	26
2.9 Komplikasyonlar.....	26
2.10 Tedavi.....	27
2.11 Kompleman Sistemi ve C4d.....	30
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	34
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	47
6. KAYNAKLAR.....	51

TABLÖLAR

Tablo 1: İBH ayırıcı tanısında yer alan enfeksiyöz patolojiler

Tablo 2: İBH ayırıcı tanısında yer alan non- enfeksiyöz patolojiler

Tablo 3: Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı genel özellik ve farkları

Tablo 4: Crohn Hastalığı aktivitesini belirlemede kullanılan Harvey-Bradshaw İndeksi

Tablo 5: Ülseratif Kolit aktivitesini belirlemede kullanılan Mayo Skorlaması

Tablo 6: Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo 7: Ülseratif Kolitte C4d boyanma varlığı ile klinik bulguların karşılaştırılması

Tablo 8: Ülseratif Kolitte C4d dendritik boyanma paterninin klinik bulgular ile ilişkisi

Tablo 9: Ülseratif Kolitte C4d vasküler boyanma paterninin klinik bulgular ile ilişkisi

Tablo 10: Crohn Hastalığında C4d boyanma varlığı ile klinik bulguların karşılaştırılması

Tablo 11: Crohn Hastalığında C4d dendritik boyanma paterninin klinik bulgular ile ilişkisi

Tablo 12: Crohn Hastalığında C4d vasküler boyanma paterninin klinik bulgular ile ilişkisi

ŞEKİLLER

Şekil 1: İnflamavar sistem ve sitokinlerin rolü

Şekil 2: Montreal sınıflamasına göre Ülseratif kolit'te hastalık lokalizasyonları

Şekil 3: Crohn hastalığında lineer ülserler

Şekil 4: Ülseratif kolitte yüzeyel ülserler

Şekil 5: İBH'da tedavi piramidi

Şekil 6: Kompleman sistemi

Şekil 7: Kompleman sisteminde klasik yol, lektin yolu ve C4d'nin rolü

Şekil 8: Lamina propriada immunohistokimyasal C4d (+) kapiller boyanma

Şekil 9: Muskularis mukozada immunohistokimyasal C4d (+) dendritik hücre boyanması

Şekil 10: Submukozada immunohistokimyasal C4d (+) küçük arteriyel duvarda boyanma

KISALTMALAR

ANCA	Antineutrofil Sitoplazmik Antikor
ANTI-OMPC	Antibody to Outer Membrane Protein
ASCA	Anti-Saccharomyces Cerevisiae
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTE	Bilgisayarlı Tomografi Enterografi
C	Kopmlema
CH	Crohn Hastalığı
CHAI	Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
CRP	C-Reaktif Protein
DH	Dendritik Hücre
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ECCO	European Crohn's and Colitis Organization
FDA	Food and Drug Administration
GI	Gastrointestinal
HBI	Harvey Bradsaw İndeksi
HBYS	Hastane Bilgi Yönetimi Sistemi
IL	İnterlökin
INF	İnterferon
Ig	İmmunglobulin
İBH	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
MAK	Membran Atak Kompleksi
MMİ	Modifiye Mayo İndeksi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRE	Manyetik Rezonans Enterografi
NSAIİ	Non-steroid Antienflamatuvar İlaç
NO2	Nitrojen dioksit
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PSK	Primer Sklerozan Kolanjit
SO2	Kükürt dioksit
TGF	Transforme edici büyüme faktörü
Th	T helper(yardımcı) hücre
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
USG	Ultrasonografi
ÜK	Ülseratif Kolit
WGO	Dünya Sağlık Örgütü
5-ASA	5-aminosalisilik asid
%	Yüzde

ÖZET

Amaç: İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) klinik olarak remisyon ve alevlenmeler ile seyreden kronik bir hastalıktır. Hastalık gidişatı ile ilgili klinisyen için en büyük sorun aktivasyon sıklığını tahmin etmek ve buna uygun optimal ilaç seçimini yapmaktır. Bu çalışmada hastalığa ilk tanı konduğu andaki patolojik materyalin C4d kompleman boyası ile elde edilen sonuçlarının; hastalık aktivitesi, hastalarda ilerleyen dönemlerinde gelişen cerrahi ihtiyacı, Tümör nekrozis faktör alfa inhibitörü (anti-TNF) ilaç kullanım gerekliliği, fistül veya perianal hastalık gelişimi ve barsak dışı gelişen komplikasyon varlığı ile ilişkisi araştırılmıştır. Böylelikle boyanmanın paternine ve tutulumuna göre erken aşamada üst basamak tedavilere geçiş konusunda sonuçların yol gösterici olması amaçlanmıştır.

Materyal ve metot: Bu çalışmaya 22-81 yaş arası 100 İBH tanılı hasta (42'si kadın 58'i erkek, 49 Crohn hastalığı (CH), 51 ülseratif kolit (ÜK)) alınmıştır. Hastalara İBH tanısı klinik, endoskopi, radyolojik ve histopatoloji inceleme bulgularının tümünün değerlendirilmesiyle European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) Klavuzu'na göre konmuştur. CH'nin 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 hastaların ilk tanı anındaki patolojik materyalleri C4d kompleman boyası boyanmış ve hastane kayıt sisteminden elde edilen hastaların klinik ve demografik bulgularıyla karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Ülseratif kolit hastalarının 12'sinde (%52,17) C4d kompleman boyası ile pozitif sonuç alınmışken Crohn hastalarının 11'inde (%47,83) boyanma mevcuttu.

Ülseratif kolitte 26 aktif hastalığı olan hastanın 8'inde C4d kompleman boyamasının varlığı görüldü (p= 0,214). Bu boyanma paterni ile gelecekte anti-TNF ilaç kullanım ihtiyacı (p= 0,237), fistül/perianal hastalık gelişimi (p= 0,765), cerrahi müdahale gerekliliği (p= 0,581) ve daha sık barsak dışı tutulum (p= 0,185) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi .

Benzer şekilde 26 aktif Crohn hastasında 8 hastanın boyanmasında C4d pozitifliği görüldü (p= 0,214). Hastalarda meydana gelen cerrahi müdahale gerekliliği (p= 0,173), fistül veya perianal hastalık (p= 0,633), Tümör nekrozis faktör alfa

inhibitörü(anti-TNF) ilaç gereksinimi ($p= 0,408$), barsak dışı komplikasyonlar ($p= 0.357$) ile C4d boya tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi.

Sonuç: İBH hastalarında C4d boyama paterninin hastalık aktivitesi, İBH'a bağlı cerrahi operasyon gereksinimi, anti TNF ilaç ihtiyacı, fistül veya perianal hastalık gelişimi ve ekstraintestinal tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Özellikle klinik aktivite skorları ile bu boyanma paterninin ilişkisinin daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalarda değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, C4d boyanma, Hastalık Aktivitesi

ABSTRACT

Objectives: Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic disease with clinical remission and exacerbations. The biggest problem for the clinician regarding the disease course is to estimate the activation frequency and to choose the optimal drug accordingly. In this study, the results obtained with the C4d complement dye of the pathological material at the time of the first diagnosis of the disease; disease activity, the need for surgery in the later stages of patients, the necessity of using Tumor necrosis factor alpha inhibitor(anti-TNF) drugs, the development of fistula or perianal disease and the presence of complications developing outside the intestine were investigated. Thus, according to the pattern and involvement of the staining, it is aimed that the results will be guiding in the early stages of transition to upper-level treatments.

Material and Method: This study included 100 patients with IBD between the ages of 22-81 (42 women, 58 men, 49 Crohn's disease (CH), 51 ulcerative colitis (UC)). Patients were diagnosed with IBD according to the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) Guidelines, by evaluating all clinical, endoscopy, radiological and histopathological examination findings. Harvey Bradshaw Index (remission $\leq$ 4) was used to evaluate the clinical activity of CH and Modified Mayo Scoring (remission $\leq$ 2) was used to evaluate the clinical activity of UC. Pathological materials of all patients at the time of initial diagnosis were simultaneously painted with C4d complement dye and compared with the clinical and demographic findings of patients obtained from the hospital registry system.

Results: While 12 (52.17%) of ulcerative colitis patients had positive results with C4d complement dye, 11 of Crohn's patients (47.83%) had staining.

The presence of C4d complement staining was observed in 8 patients with 26 active diseases in ulcerative colitis ($p = 0.214$). This staining pattern is statistically significant between the need for anti-TNF drug use in the future ($p = 0.237$), fistula / perianal disease development ($p = 0.765$), the need for surgical intervention ($p = 0.581$) and more often extra-intestinal involvement ($p = 0.185$). no significant relationship was seen.

Similarly, C4d positivity was observed in the staining of 8 patients in 26 active Crohn patients ($p = 0.214$). C4d with the need for surgical intervention in patients ($p = 0.173$), fistula or perianal disease ($p = 0.633$), tumor necrosis factor alpha inhibitor (anti-TNF) drug requirement ($p = 0.408$), extra-intestinal complications ($p = 0.357$) There was no statistically significant relationship between dye involvement.

Conculusion: There was no statistically significant relationship between disease activity of C4d staining pattern, need for surgical operation due to IBD, anti TNF drug requirement, development of fistula or perianal disease and extraintestinal involvement in IBD patients. Especially the relationship between clinical activity scores and this staining pattern should be evaluated in studies with larger patient groups.

Keywords: Inflammatory bowel disease, C4d staining, Disease Activity

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH)'nın genetik olarak duyarlı kişilerde çevresel faktörlerin etkisiyle, mikrobiyotaya karşı düzensiz immün yanıt sonucu geliştiği kabul edilmektedir [1]. Remisyon ve aktivasyon dönemleri ile seyreden, önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye neden olabilen, tekrarlayıcı özellikte gastrointestinal sistemin kronik inflamatuvar hastalıklarıdır. Crohn Hastalığı ve Ülseratif kolit iki ana tipini oluşturur.

İBH da hem doğal hem de edinsel immün sistemin bozukluklarının olduğu immünolojik açıdan kompleks mekanizmalar rol alır [2]. Kompleman sisteminin de inflamatuvar barsak hastalığının patogenezinde rolü olduğuna dair araştırmalar on yıllar öncesinde başlamıştır [3]. İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastaların serumlarında kompleman proteinlerinin düzeylerinde relaps ve remisyonla dalgalanmalar saptanmıştır [3]. Yine bu hastaların gastrointestinal sistem lümenindeki sekresyonda kompleman C4 düzeyinin sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik görüldüğü bildirilmiştir [4]. Hastaların ayrıca barsak dokularında kompleman sisteminin aktive olduğuna dair bulgular tanımlanmıştır [5]. Tüm bu araştırmaların sonuçları inflamatuvar barsak hastalıklarının patogenezinde kompleman sisteminin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

İBH'da tedavi kararını vermede hastalık lokalizasyonu ve hastalık aktivitesi önem taşımaktadır. Hastalık aktivitesi değerlendirilirken klinik aktivite indeksleri, laboratuvar, endoskopik ve histopatolojik incelemeler kullanılmaktadır.

Bu çalışmada barsak dokusunda C4d ile boyanma paterninin klinik bulgularla birlikteliğini ve bu boyanma paterninin daha agresif tedaviye ihtiyacı öngörmede rolünün olup olmadığını incelemeyi amaçlıyoruz. Hipotezimize göre C4d ile boyanma şiddeti arttıkça inflamatuvar barsak hastalığının klinik aktivasyon skoru artacak, bunun yanında cerrahi ihtiyacı ve komplikasyon gelişim olasılığı da artacaktır. Boyanmanın paternine ve tutulumuna göre bu hastalarda daha agresif tedavilere gerek duyulacaktır.

Daha önce inflamatuvar barsak hastalıklarında C4d molekülünün boyanma paterni ve bu durumun prognoza etkisi araştırılmamış olup bu çalışma hastalık aktivitesi ve

prognozunu C4d boyanma paterni ile karşılaştırılan ilk çalışmadır. Çalışmamızın amaçları inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda barsak dokusunda C4d boyanmasının incelenmesi, boyanma paterninin relaps ve remisyon dönemlerinde klinik bulgularla korele olup olmadığının araştırılması, C4d ile daha yoğun boyanma olan veya boyanma paternindeki tutuluma göre hastalarda kötü prognozun ön görülüp görülmeyeceğinin ve dolayısıyla biyolojik ajan tedavilerine gereksinimin önceden belirlenmesinde C4d'nin rolünün olup olmadığının gözlemlenmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), relaps ve remisyonla seyreden, kronik, çeşitli intestinal ve barsak dışı komplikasyonları ile birlikte olabilen, intestinal inflamatuvar hastalıklardır. Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) İBH'nın önemli iki formudur [2].

Ülseratif kolit kronik, tekrarlayan, genellikle rektumdan başlayıp sadece kolon mukozasını tutan, diffüz inflamasyonla karakterize bir hastalıktır [6]. Ülseratif kolit kural olarak ilk önce rektumu tutar ve proksimale doğru ilerleyerek kolonun bir kısmını veya tamamını tutar. Crohn hastalığı ise kronik tekrarlayıcı bir hastalık olup ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal kanalı tutabilen yama tarzında transmural inflamasyon ile karakterizedir [6].

2.2 Epidemiyoloji

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının her ikisi için insidans 5/100.000 ve prevalans 50/100.000 arasında değişir [7]. Her yaşta görülebilmekle birlikte 15-25 yaşları ve 55-65 yaşları arasında daha fazla görülmektedir [7]. Bu değişikliklerin yaş, zaman ve coğrafik yere göre farklılık göstermesi çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında önemli rol oynadığını düşündürmektedir [8].

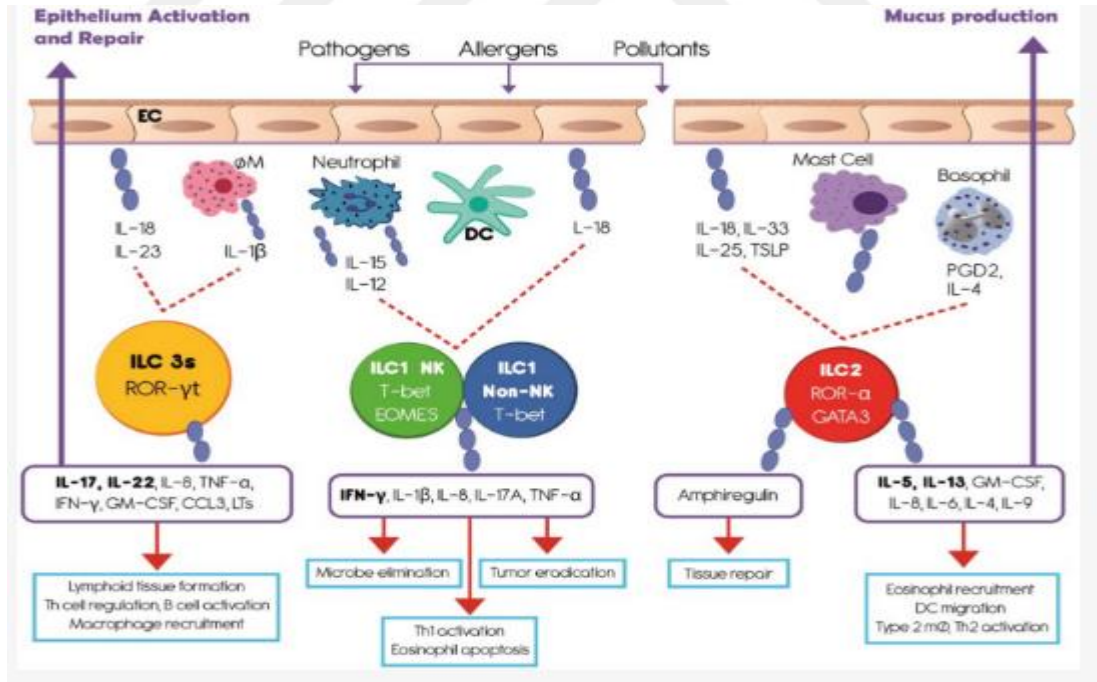
CH kadınlarda ÜK ise erkeklerde daha sık izlenmekle birlikte, toplamda her iki cinsten eşit sıklıktadır. Ülkemizde de tüm dünyada olduğu gibi kadınlarda CH, erkeklerde ise ÜK daha sık görülmektedir [9]. Kuzeybatı Avrupa'da, Kuzey Amerika'da, Askanazi Musevilerinde ve sosyoekonomik durumu iyi olanlarda daha sık görülürken, Güney Amerika ve Asya'da nadir görülür [10]. Türkiye'de İBH derneğinin 2007 yılındaki verilerine göre İBH insidansı 4/100.000 olarak bildirilmiştir. Şehirde yaşayanlarda kırsal kesimde yaşayanlara göre daha sık görülmektedir.

2.3 Etiyoloji ve Patogenezi

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının etyolojisi ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Patogenezi genetik, immünolojik faktörler, çevresel etkenler, enfeksiyon ve psikolojik durumların rol oynadığı düşünülmektedir [11]. İBH da etyolojik açısından en önemli risk faktörü pozitif aile öyküsüdür. Hastaların birinci

derece akrabalarında %15 oranında Crohn hastalığı görülmektedir [12]. İBH'nın monozygot ikizlerde, dizigotik ikizlerden daha sık olduğu gösterilmiştir [13]. Crohn hastalığı ile ilişkili en önemli mutasyon, bir bakteriyel protein olan muramil dipeptidin intraselüler reseptörünü kodlayan NOD2 genidir [14]. İnterlökin-23 (IL-23) geni ise ilk olarak “Crohn hastalığı duyarlılık geni” olarak tanımlanmasına rağmen günümüzde ülseratif kolitte de önemi olduğu kanıtlanmıştır [2].

İBH'ye genetik açıdan yatkın bireylerde uygunsuz inflamatuvar reaksiyon sonucunda ön planda CD4 hücreler inflamatuvar yanıt başlatır. İnterlökin-10 (IL-10) ve Transforming Growth Faktör-Beta (TGF- β) gibi antiinflamatuvar sitokin cevabı yetersiz kalır. Ön planda olan tipleriyle CD4⁺ T helper (Th) hücreleri inflamasyonu düzenler. T helper-1 (Th1) hücreleri İnterferon-gama (IFN-g); T helper-2 (Th2) hücreleri İnterlökin-4 (IL-4), İnterlökin-5 (IL-5), İnterlökin-13 (IL-13); T helper-17 (Th17) hücreleri İnterlökin-17 (IL-17), İnterlökin-21 (IL-21) salgılar. CH gelişiminde temel olarak Th1 ve Th17 yolak sitokinleri, ÜK gelişiminde ise Th2 ve T helper-9 (Th9) yolak sitokinleri rol oynarlar [15].



Şekil 1: İnflamavar sistem ve sitokinlerin rolü [16]

Çevresel faktörlerin içerisinde ise CH sigara içenlerde daha çok görülürken, ÜK sigara içenlerde daha az görülmektedir [17]. İBH ile diyet arasında ilişki olduğu

düşünülmektedir. Artmış rafine şeker alımıyla İBH sıklığında artış tespit edilmiştir. Batı tipi beslenme bu özelliğinden dolayı İBH görülme oranında artış ile birlikte olduğu düşünülmektedir [18].

Bazı çalışmalarda vitamin D' nin çok çeşitli patolojilerde rolünün olduğu ve İBH'ın da dahil olduğu bir çok hastalıkla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Bir çalışmada vitamin D eksikliğinin İBH tanılılarda yaygın bir şekilde görülmüş ve düşük D vitamininin İBH riskinde artışa sebep olduğuna dikkat çekmiştir., D vitamini eksikliği, Fare modellerinde dekstran sodyum sülfat ile indüklenen kolit yatkınlığında artış ile ilişkili bulunmuş ve 1-25(OH)₂ D₃ desteğinin barsak inflamasyonun ciddiyetini azalttığı görülmüştür [19].

Aspirin ve Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç (NSAİİ)'in gastrointestinal sisteme etkisi iyi tanımlanmış olmasına karşın yine de İBH gelişimi veya relapsında aspirin ve NSAİİ' lerin tetikleyici etkisinin olduğu görüşünü destekleyen kanıtlar sınırlıdır. NSAİİ' lerin yüksek doz, uzun süreli ve sık kullanımı artmış ÜK ve CH riski ile ilişkilidir. Bir çalışma; antibiyotiklerin mikrobiyatayı etkilemesi sebebiyle, İBH riskinde, önemli bir çevresel faktör olduğunu saptamıştır. İlk yaşlarda antibiyotik kullanım öyküsü olanlarda İBH sıklığının artmış olduğu görülmüştür [20].

CH ve ÜK patogenezinde stresin de rolü olduğu öne sürülmektedir. Bitton ve ark düşük stres düzeyine sahip olanlarda; hastalık riskinin düşük olduğunu iddia etmiştir [21]. Fark edilen stresin duygu durum bozukluğu, depresyon ve anksiyete de dâhil edildiğinde; İBH'nın kötü seyir göstermesinde güçlü bir etken olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir retrospektif çalışmada ise, antidepresan ilaçların hastalık seyri üzerine yararlı etkileri olduğu, semptomları ve relapsları azalttığı bulunmuştur [22].

Ekolojik ve epidemiyolojik kanıtlara göre, hava kirliliği, CH ve ÜK riskinin artmasına katkıda bulunabilir. Gelişmekte olan ülkelerde endüstrileşmenin artması ile CH ve ÜK insidansı buna paralel olarak artmaktadır. Bu durum hava kirliliğinin artması ile dolaşan polimorfonükleer lökosit ve plazma sitokinlerinin artışı ile ilişkilidir [23]. Bu durumla ilişkili yapılan bir çalışmada, havada yüksek düzeyde

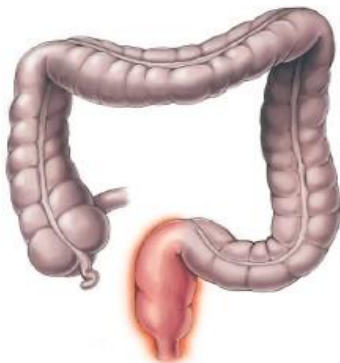
NO₂ (nitrojen dioksit)ve SO₂ (kükürt dioksit)'nin, artmış ÜK ve CH insidansı ile bağlantılı olduğu saptanmıştır [24].

Son olarak insan bağırsağı mikrobiyotası, 1000'den fazla bakteri türünden oluşur. Bu konaklar kendi içerisinde türlere ayrılır. Bağırsak mikrobiyomu yaşamın ilk haftalarında oluşur ve bundan sonra genellikle büyük oranda sabit kalır. Bağırsak mikrobiyomunun yalnızca %20-30'unun kültür ile saptanabilmesine rağmen, mikrobiyomdaki farklılıklar ile İBH arasında bağlantı kurulmuştur [25]. Çeşitli çalışmalarda, CH ve ÜK' da inflamasyon mevcut olan ile olmayan segmentlerdeki bağırsak florası alınmış ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında; İBH hastalarının dışkı mikrobiomunda önemli oranda azalmış biyo-çeşitlilik bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise; mikrobiyatanın, İBH'lilerde daha değişken olduğu görülmüştür [25].

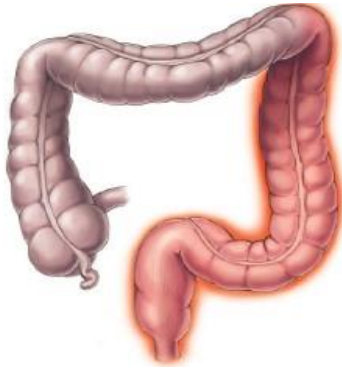
2.4 Patoloji ve Hastalık Yerleşimi

Ülseratif kolit, kolonun mukozal tabakasına sınırlı, inflamatuvar özellikte ataklarla karakterize bir klinik tablodur. Diffüz bir tutulum mevcuttur. Hemen daima rektum tutulumu ile karakterizedir ve kolonun proksimal kısımlarında başlayıp sürekli bir yayılım gösterebilir [26].

Proktit sadece rektum tutulumu tanımlar iken, proktosigmoidit (distal kolit) rektum, sigmoid ve kolonun birlikte tutulumunu açıklamaktadır. Sol kolon tutulumu rektumdan başlayıp splenik fleksuraya kadar olan kısmın, yaygın kolit ise rektumda başlayıp transvers kolona ve sağ kolona uzanım gösteren çekumun tutulmadığı tabloyu tarif etmek için kullanılır. Çekum tutulumu ile birlikte tüm kolon tutulumuna ise pankolit adı verilir [27].



Proktit



Sol kolit



Pankolit

Şekil 2: Montreal sınıflamasına göre Ülseratif kolit'te hastalık lokalizasyonları [28]

CH ise ağızdan anüse kadar tüm Gastrointestinal (Gİ) kanalı tutabilen, atlamalı tutulum yapan, tutulum yerinde transmural inflamasyona yol açan bir klinik tablodur. Transmural inflamasyon gösterdiği için fibrozise ve obstrüksiyona neden olabilir. Bazı hastalarda ise transmural inflamasyon serozayı aşarak hastalarda fistül, apse ve perforasyon gelişmesine neden olabilir. CH'da Gİ kanalda en sık tutulan bölge; terminal ileum ve çıkan kolondur [29]. Makroskopik olarak CH'de ayırıcı bulgular; arada normal mukoza alanlarının izlendiği (atlama alanları), lineer derin ülserler ve lineer ülserlerin transvers ülserlerle kesişmesi sonrası ortaya çıkan “kaldırım taşı” görünümüdür. CH'nin erken dönemde izlenen lezyonu ise genelde multipl seyreden aftöz ülserlerdir. Bu ülserler milimetrik boyutlarda, kırmızı ödemli mukoza ile çevrili yapılardır [30].

ÜK histolojik özellikler bakımından endoskopideki görünümüne korele olarak, tutulan segmentte yaygın ve yüzeysel inflamasyon gösterirken hasarlı bölgenin proksimalindeki mukoza tamamen normaldir. Temel özellikleri mukozadaki glandüler yapının bozulması ve inflamatuvar birikimin bulunmasıdır. Kolon mukozasındaki bezlerin parmakı ve aşağıya doğru uzanan tüp görüntüsü ÜK'te

bozularak düzensiz bir hal almıştır (kript distorsiyonu). Bu düzensiz glandüler dokunun tabanı nötrofilik infiltratlarla dolarak tipik kript apsesi görünümünü oluşturur. Hastalığa bağlı gelişen ülserler muskularis mukozaya sınırlı ve yüzeysel olma eğilimindedir. Eğer yenilenen mukozadaki glandüler epitel hücrelerinde, çekirdek hiperkromatik boyanıp, polaritesinde kayıp oluşmuş ve normal apikal mukus taşımıyorsa bu durumda neoplaziden şüphe edilmelidir [31].

CH'nın en erken patolojik göstergeleri fokal ve asimetrik bağırsak tutulumu gösteren aftöz ülserlerdir ve bu ülserasyon lineer ya da transmural yayılım gösterir. Kript apseleri sıktır ve inflamatuvar depozitler genelde normal mukozaya yakın yerleşimlidir. Histolojik olarak lenfosit, plazma hücreleri ve nötrofillerden oluşan inflamatuvar hücre birikimleri görülür [31]. Biyopsilerde görülebilen non kazeifiye granülomlar CH için karakteristik olmasına rağmen hastaların sadece 1/3'ünde görülebilmektedir [32].

2.5 Klinik ve Ekstraintestinal Bulgular

İnflamatuvar barsak hastalıklarında klinik, gastrointestinal sistemde tutulan barsak segmentine göre değişiklikler gösterir. İnflamatuvar barsak hastaları irritabl barsak hastalarında görüldüğü gibi barsak alışkanlığında değişiklik, kramplar ve karın ağrısı ile semptom verebildiğinden dolayı tanıda gecikmelere sebebiyet vermektedir. İnflamatuvar barsak hastalıkları ateş, kilo kaybı, terleme, iştahsızlık gibi nonspesifik sistemik semptomlar ve artraljiler gibi barsak dışı prezentasyonlar ile ortaya çıkabilir. İBH'de emosyonel stres, enfektif patolojiler, gebelik, uygun olmayan diyet programları ve başka inflamatuvar hastalık dönemlerinde rekürrensler ve alevlenmeler görülebilir.

Dünya Gastroenteroloji Örgütü (WGO) inflamatuvar bağırsak hastalığı 2009 kılavuzunda diyare, konstipasyon, barsak hareketlerinde anormallikler, barsak hareketleri ile birlikte ağrı, rektal kanama, tenesmus, abdominal kramp, karın ağrısı, bulantı ve kusma gibi semptomların sindirim sisteminde inflamatuvar hasar ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir [33].

Ülseratif kolit klinik olarak kronik intermittan, remisyon ve alevlenmelerle seyreder. Kronik sürekli tip, devamlı hafif aktivasyon bulguları ile karakterizedir. Akut fulminan tip ise şiddetli tek bir atak ile ortaya çıkar.

ÜK de görülen semptomlar kolon tutulumunun anatomik bölgesine göre farklılık gösterabilmektedir [34]. Proktiti olan yani rektum tutulumu görülen hastalarda baskın olarak sürekli ve acil defekasyon ihtiyacı ve tenezm olabilirken, tüm kolon tutulumunda kanlı ishal ve karın ağrısı daha belirgin semptomlardandır [35]. İshal, rektal kanama, gayta inkontinansı, barsak hareketlerinde artış, tenezm, nokturnal defekasyonlar ve abdominal kramp tarzında karın ağrısı ÜK'in en sık görülen semptomlarıdır [35]. Ülseratif kolitte ilk belirti genelde rektal kanama ile birlikte kanlı ve mukuslu ishaldir. Rektal kanama mukozanın inflamasyonu sonucunda genişlemiş kapiller damarların hasarı sonucu oluşur. Rektal kanama sıklıkla diyare ile birlikte görülebildiği gibi, rektuma sınırlı kabızlık ile de birlikte görülebilir. Hastaların barsak hareketleri artmıştır, ancak dışkı volümü azdır. Sık defekasyon ihtiyacı olabilir. Özellikle gece görülen ishal sık olup organik kolon hastalıklarının fonksiyonel olandan ayrımında yararlıdır. Hastalık aktivitesinin şiddetlendiğinde ise kanlı ve mukuslu dışkılama görülür [36].

Fizik muayenede şiddetli hastalık durumunda karında yaygın hassasiyeti, artmış barsak sesleri, fulminan hastalık varlığında ise bağırsak seslerinin kaybolması, batında distansiyon ve periton inflamasyonu ile birlikte akut batın tablosu görülebilir. Karında yaygın hassasiyet ve defans varlığı toksik megakolon gelişimi açısından uyarıcı olabilir.

ÜK de ekstraintestinal semptomlar, genellikle intestinal hastalığın aktivasyon dönemlerinde alevlenme eğilimindedirler. Artralji, artit, sakroileit gibi eklem bulguları hastaların yaklaşık %20'sinde; üveit, episklerit, konjonktivit gibi göz bulguları hastaların %1-2'sinde; primer sklerozan kolanjit (PSK), perikolanjit ya da karaciğer yağlanması gibi karaciğer bulguları hastaların %3-7'sinde ve eritema nodozum, piyoderma gangrenozum ve Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz) gibi cilt bulguları ise hastaların %2'sinde hastalığa eşlik etmektedirler. ÜK hastalarında hematolojik bulgular olarak da lökositoz, trombositoz, demir

eksikliği anemisi ve megaloblastik anemi görülebilir. Ayrıca normal popülasyona göre böbrekte ürik asit taşı oluşumu da artmıştır [37].

CH'de klinik bulgular hastalığın anatomik yerleşimi, hastalığın şiddeti, hastanın yaşı, hastalık süresi ve gelişen komplikasyonlara bağlı olarak değişebilmektedir [38]. Crohn hastalığında ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal kanal transmural olarak tutulur. Üst gastrointestinal tutulumlu Crohn hastalığı oldukça nadir görülür. Hastalarda genellikle yutma güçlüğü, yutkunma sırasında ağrı, göğüs ağrısı ya da göğüste yanma gibi semptomlar görülür. Gastroduedonal Crohn hastalığında distal kısımda tutulum mevcudiyetinde karın ağrısı ve demir eksikliği anemisi sık görülür. İzole jejunal Crohn hastalığı nadir görülmekle beraber jejunal tutulum varsa distal ince barsak tutulumu da vardır. İzole kolon tutulumlu Crohn hastalığı, tüm hastaların %25' inde görülür; bu hastalarda ishal, kanlı dışkılama ve karın ağrısı tipik semptomlardır. Bu hastalarda rektal tutulum olması tanı esnasında Ülseratif kolit ile ayırıcı tanı açısından kafa karışıklığı yaratmaktadır [39]. Karın ağrısı ve diyare CH'nin en sık görülen klinik bulguları iken ince barsak emilim sorunlarına da sebep olabileceği için nutrisyonel eksiklikler ve pediatrik yaş grubunda büyüme gelişme geriliği de görülebilmektedir [40]. Karın ağrısı en sık terminal ileum tutulumu olması sebebiyle sıklıkla sağ alt kadrana lokalizedir, diyare genellikle kansız mukussuz karakterde olup altı haftadan uzun süreli kronik paternde ve noktörmal olmaktadır[38]. Klinik durumuna göre CH inflamatuvar, obstruktif-stenozan ve fistülizan-penetrant hastalık olarak ayrılmaktadır [41]. İnflamatuvar formda ishal, karın ağrısı ve ateş ön plandaki bulgulardır. Stenozan formda ise tekrarlayıcı intestinal obstrüksiyon bulguları tabloya hakimdir [42]. Crohn hastalarının %20-40'ında fistülizan/penetrant hastalık tablosu gelişir. Enteroenterik ya da enterokolonik bir fistül var ise "internal fistül" ; enterokutanöz, rektovajinal ya da perianal bir fistül var ise "eksternal fistül" denir. Fistülizan/penetrant Crohn hastalığı, karın içi veya perianal apse oluşumuna ya da perforasyona neden olabilir. Crohn hastalığında hastalığın fenotipi değişim gösterebilir. En sık görülen değişim, inflamatuvar formdan, stenotik ya da fistülizan forma dönüşümdür [43].

CH eklemler, deri, göz, karaciğer ve böbreklerin dahil olduğu multisistemik bir hastalıktır [37]. CH hastalarının % 25'inde gözlenebilen eklem bulguları en sık

görülen ekstraintestinal bulgulardır. CH ile ilişkili cilt lezyonları eklem bulgularından sonra en sık gelişen barsak dışı bulgular olup sıklıkla Eritema Nodosum ve daha az sıklıkta Pyoderma Gangrenozum gözlenmektedir. PSK daha çok ÜK hastalarında görülmekle birlikte CH hastalarında da nadir de olsa gözlenebilmektedir. Bunların yanında üveit, episklerit, osteoporoz, psöriazis, depresyon, nefrolitiazis, vitamin B12 eksikliği, venöz tromboemboli, safra taşı oluşumu, obstrüktif üropati gibi birçok klinik tablo da görülmektedir [37].

2.6 Tanı

İnflamatuvar barsak hastalığındaki tanı yöntemleri, hastalığın aktivasyonunu, yaygınlığını, barsak dışı tutulumları ve komplikasyonlarını göstermede kullanılmaktadır. Hastadan alınan detaylı bir anamnez ve yapılan fizik muayene sonrasında bakılan laboratuvar testleri, dışkı tetkiki, radyolojik görüntüleme, endoskopik inceleme ve alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelenmesi kullanılan başlıca tanı yöntemleridir. İBH tanısı için endoskopik inceleme sonrası alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelenmesi tüm bu yöntemler içinde en değerli olanlarıdır. Tanı için ayırıcı tanıda yer alan diğer kolit nedenleri dışlanmalı ve hastalığın klinik, patolojik ve endoskopik bulguları birlikte değerlendirilmelidir [44].

2.6.1 Laboratuvar

Laboratuvar tetkiklerinde hastalığın aktif döneminde akut faz reaktanlarında (özellikle C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)) artış, hemogramda lökositoz saptanabilir. Dışkı direkt bakısında lökosit ve eritrosit görülebilir; dışkıda eritrosit ÜK'de daha çok beklenirken CH'de de görülebilir. Fekal laktoferrin ve özellikle fekal kalprotektin seviyesinin tespiti son yıllarda geliştirilmiş ve İBH'de aktivasyonu öngörebilmek adına kullanılabilen bir testtir [45]. Ayrıca ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies), ASCA (Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies), Anti-OMP C (Antibody to Outer Membrane Protein), Flagellin, gibi serolojik belirteçler de hastalık tanısında yardımcı olabilmektedir.

- **C-Reaktif Protein (CRP):** C-reaktif protein inflamasyonla seyreden durumlarında artan bir akut faz reaktanıdır. CRP yapımını esas olarak

dolaşımdaki İnterlökin-6 (IL-6) düzeyleri, daha az olsa da İnterlökin-1 beta (IL-1beta) ve Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF-alfa) seviyeleri düzenler. Yarılanma süresi 2 gündür ve bundan dolayı inflamasyonun tanı ve takibinde değerli bir belirteçtir. Fakat CRP düzeyi inflamasyonun derecesini tam olarak göstermez, o yüzden başka belirteçlerle beraber değerlendirilmelidir [46].

- **Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH):** İnflamatuvar barsak hastalığında akut faz yanıtının plazma proteinlerinde oluşturduğu değişimin hızlı bir şekilde ölçümünü sağlar. İlk 24 saatten sonra bakılan ESH ölçümleri akut faz cevabının güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.
- **Trombositler:** Trombosit sayısındaki artma hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmuştur. İBH’de trombositozun nedeni tam olarak anlaşılamamış olmasına karşın genellikle diğer inflamatuvar hastalıklarda görülebilen spesifik olmayan bir artış olduğu görüşü kabul görmüştür [47].
- **Sitokinler:** Sitokinler, inflamatuvar süreçte aktiflenmiş hücreler tarafından açığa çıkarılan ve hücreler arasında sinyal yolağını aktifleyen polipeptidlerdir. İnflamasyonla ilişkili olduğu kanıtlanan sitokinler IL-6, IL-1beta, TNF-alfa, interferon gama, TGFbeta, İnterlökin-8 (IL-8) ve IL-10’ dur [48]. Yapılan bir çalışmada Crohn hastalarında IL-6 düzeyinin hastalık aktivasyonunu ön görmede diğer klinik ve laboratuvar belirteçleri ile korele olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da IL-6 ekspresyonunun yalnız inflamatuvar aktivite ile ilişkili olmayıp, steroid tedavisi sırasında klinik durumu yansıttığı ve relapsı önceden tahmin edebildiği gösterilmiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda TNF-alfa üretimi artmıştır ve bu sebeple hastaların tedavisinde Anti-TNF ajanlar kullanılabilir [49].
- **Fekal Kalprotektin:** Pratikte son zamanlarda sık kullanılmaya başlanan ve en umut verici proteindir. İnflamatuvar bağırsak hastalığına sahip hastalarda 111In ile işaretlenmiş lökositlerin fekal ekskresyonu, fekal belirteçler içinde altın standart olarak kabul görmektedir [50]. Bu ekskresyon ile fekal kalprotektin arasında güçlü bir pozitif korelasyon bulunmuştur, buda

kalprotektinin değerli bir ölçüm aracı olduğunu göstermektedir [51]. Sağlıklı popülasyonda normal düzeyi <2 mg/l olarak kabul edilmektedir [52].

- **Fekal Laktoferrin:** Nötrofillerin sekonder granüllerinin major bir komponenti olup demir bağlanması sağlayan bir glikoproteindir [53]. Feçeste dışkıda lökosit ölçümü gibi intestinal enflamasyon belirteci olarak yararlıdır.

2.6.2 Radyolojik Tanı Yöntemleri

Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT), BT entrografi, BT enteroklizis, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), MRG enterografi ve enteroklizis, endoskopik USG, bağırsak duvarı kalınlığının değerlendirilmesinde, fistül, abse ve sıvı koleksiyonlarının tespit edilmesinde faydalıdır. Aktivitesi yüksek ve distansiyon, palpasyonda timpanizm gibi batın bulguları olan İBH hastalarında ayakta direkt batın grafisi mutlaka çekilmelidir. Toksik megakolon açısından transvers kolon çapı ölçülmeli, hava sıvı seviyesi saptanan hastalar ileus açısından değerlendirilmelidir [54].

- **Düz karın grafisi:** Toksik megakolon, perforasyon ve ileus tanısında yardımcı olur. Toksik megakolonda kolon çapı 6 cm'in üzerine çıkmıştır. Ayakta çekilen grafide diyafragma altında serbest hava bulunması perforasyonu gösterirken barsakta hava sıvı seviyelerinin saptanması ise tıkanıklık açısından yardımcı olur.
- **Baryumlu lavman incelemesi:** Baryumlu kontrast lümenin ana hatlarını, luminal darlığın uzunluğunu gösterme, mukozal değişiklikleri saptama için son derece başarılıdır. Fazla miktarda kontrast madde kullanmaksızın bu işlemi gerçekleştirmek zor olabilir ve barsak duvarı veya barsak lümeninin dışındaki yapılar görüntülenemez. Yeni geliştirilen tekniklerin yanında Ultrasonografi, Bilgisayarlı tomografi ve Manyetik rezonans görüntüleme teknikleri hastalık aktivitesi ve komplikasyonları değerlendirmek için baryumlu çalışmaların yerini almıştır.

- **Ultrasonografi (USG):** Transabdominal USG, CH, ÜK, divertikülozis ve appendisit gibi bağırsağı etkileyen inflamatuvar durumları değerlendirmek için uzun yıllardır kullanılmaktadır. Fakat tecrübeli bir radyolog tarafından yapılmadığı takdirde bu patolojiler atlanabilir.
- **Bilgisayarlı tomografi (BT):** Batında ekstraluminal yapılar ve luminal seyri içeren kesitsel görüntülerin yanında pelvis ve diğer abdominal yapı ve patolojilerin görüntülemesinde kullanılır.
- **Bilgisayarlı tomografi enterografi (BTE):** Barsak duvarında farklı doku katmanlarının ayırımına olanak verir. Damarlanmada artış, mukozal kalınlaşma ve barsak duvarın tabakalaşmasını içine alan kan akımında artışın izleri doku inflamasyonunun radyolojik belirtileridir. BTE aynı zamanda barsak yapılarını içeren komplikasyonları da doğru olarak gösterip ve İBH'nin aktivitesi değerlendirebilir.
- **Manyetik rezonans görüntüleme (MRG):** İyonize radyasyona maruz kalmadan manyetik alanlar kullanılarak İBH aktivitesini ve batin içi patolojileri doğru olarak gösterebilmektedir.
- **Manyetik rezonans enteroklizis:** Floroskopi eşliğinde nazojejunal kateter yerleştirilerek yapılan bu işlem, hastayı yüksek radyasyonuna maruz bırakır. Son zamanlarda radyasyon tehlikesi olmayan, çok kesin neticeler veren MR enterografi daha çok tercih edilmektedir.
- **Manyetik rezonans enterografi (MRE):** MRE, kolon ve ince bağırsakta kalınlık artışı ve inflamasyonu tespit etmeye benzer yetenekte olduğundan dolayı BT'ye alternatif olarak ortaya çıkmıştır.
- **Pozitron emisyon tomografi (PET)/Bilgisayarlı tomografi:** PET, BT ile kombine edilmiştir. İBH'da infamasyonun değerlendirilmesinde, PET/BT

arasında iyi ilişki olduğu görülmüştür. Ancak maliyetinin çok yüksek olması sebebi ile kullanımı sınırlıdır.

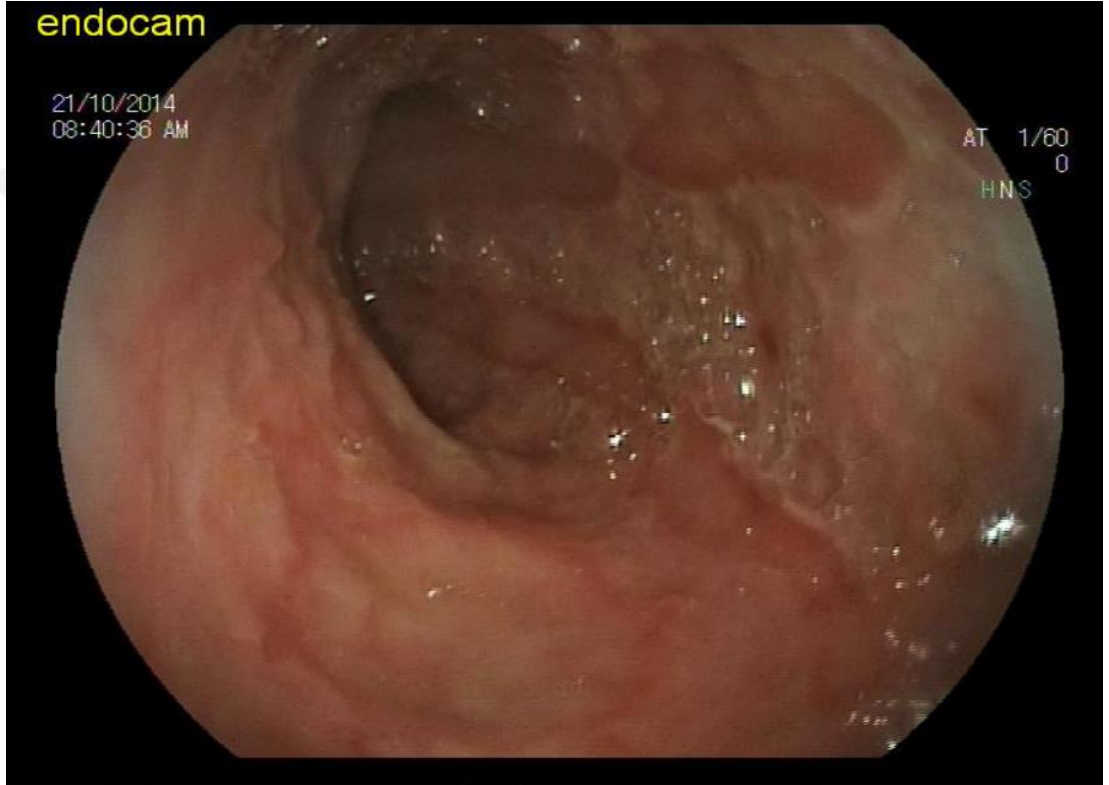
2.6.3 Endoskopik Tanı Yöntemleri

Kuşkusuz İBH tanısında ve hastalık şiddetinin belirlenmesinde endoskopik incelemeler en temeldir. ÜK'in en erken endoskopik bulguları; diffüz eritem gelişmesi ve normal mukozada görülen ince vasküler paternin kaybolmasıdır. Eriteme sıklıkla mukozal ödem eşlik eder. İnflamasyon içeren mukoza oldukça frajildir; endoskop ile dokunulduğunda kolayca kanar ve bu durum “ağlayan mukoza” olarak adlandırılır. Daha şiddetli hastalıkta mukozada spontan kanamalar saptanır ve küçük ülserasyonlar görülür. İnflamasyon rektumda başlar, %30-50 oranında proksimale yayılım gösterir. CH'nın en erken endoskopik bulgusu ödemli dokunun ince kırmızı bir hale ile çevrili küçük, milimetrik çaplı bir ülser olan aftöz ülserdir. Ülserler yuvarlak veya kıvrımlı olabilir; longitudinal ve transvers ülserler birbirini kesebilir ve non-ülser mukozada “kaldırım taşı” görünümüne neden olabilir. Tutulan alanlar tipik olarak arada atlama alanları gösterir. Ayrıca endoskopik inceleme ile perianal hastalıklar ve barsakta meydana gelen komplikasyonlar görülebilir.

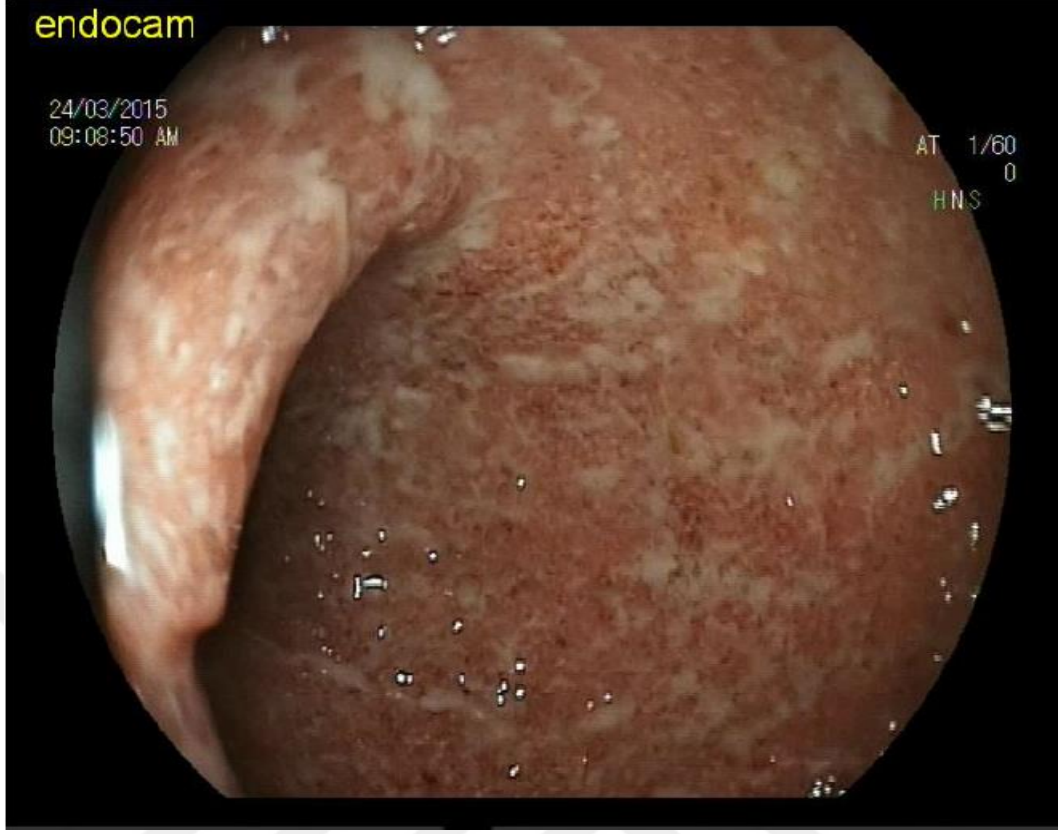
- **Konvansiyonel endoskopi:** Tanıda için kullanılan ilk girişimsel işlem endoskopidir. Mukozanın görsel olarak değerlendirilmesinin yanında biyopsi alınarak histopatolojik değerlendirme de sağlamaktadır. Konvansiyonel endoskopik işlemlerde kolon, terminal ileum distali ve üst gastrointestinal sistem tutulumu hakkında bilgi sahibi olma adına gastroskopi ve kolonoskopi kullanılmaktadır.
- **Video kapsül endoskopi:** Girişim gerektirmeyen tanısal görüntüleme yöntemidir. FDA (Food and Drug Administration) tarafından 2001 yılında onay aldıktan sonra kullanımı artmıştır. Konvansiyonel endoskopik yöntemlerle değerlendirilemeyen ince barsak bölümlerinin incelenmesinde, invaziv olmayan ve kolaylıkla uygulanabilen bir yöntemdir. Barsak lümeni

dışındaki patolojileri göstermemesi ve tedavide kullanılamaması ise dezavantajlarıdır.

- **Çift balonlu endoskopi:** Çift-balon endoskopi Hem anal hem de oral yol ile tüm ince bağırsağın endoskopik olarak görüntülenmesine ve lezyonlara müdahale edilmesine fırsat sağlar.



Şekil 3: Crohn hastalığında lineer ülserler (İBH atlası arşivinden)



Şekil 4: Ülseratif kolitte yüzeyel ülserler (İBH atlası arşivinden)

2.7 Ayırıcı Tanı

İnflamatuvar barsak hastalığında tanı koyarken, diğer kolit etkenleri ile ayırıcı tanı yaparken ve tedavi planı çizilirken anamnez, fizik muayene ve klinik bulgular ve bunları destekleyecek olan laboratuvar, radyolojik, endoskopik ve histopatolojik bulgular toplu olarak ele alınmalıdır. İBH'nın kolit kliniğinde görülen kanlı ve sulu diyare, karın ağrısı ve ateş gibi spesifik olmayan bulgular sebebiyle saptanan kolitin nedenini belirlemek güç olabilir. Tanı ve tedavideki yanlışlık ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabileceğinden ayırıcı tanının yapılp kesin tanının konulması bu aşamada çok önemlidir. İBH tanısı konulduğunda vakaların bir kısmında ÜK ve CH'yi net olarak ayırt etmenin mümkün olmamaktadır. Bu tabloya “İndetermine Kolit” denir. İBH'a benzer klinik tablo ile prezente olan bakteriyel, fungal, viral ve paraziter kaynaklı enfeksiyon hastalıkları olabileceği gibi nonenfeksiyöz bir çok hastalık da benzer tabloyu taklit edebilir. Enfeksiyon kaynaklı olmayan nedenlerden ayırıcı tanıda neoplastik hastalıklar, inflamatuvar patolojiler, ilaçlar ve kimyasal maddeler akla gelmelidir. Enfeksiyöz hastalıklar içerisinde ise bakteriyel, paraziter,

viral, fungal ve mikobakteriyel patojenler ayırıcı tanıda düşünölmelidir [55]. (Tablo 1-2)

Tablo 1: İBH ayırıcı tanısında yer alan enfeksiyöz patolojiler

Bakteriyel	Parazitik	Viral	Fungal ve Mikobakteriyel
Escherichia coli	Amebiyazis	Sitomegalovirüs	Histoplasmosis
Salmonella	İsoşpora	Herpes simplex	Candida
Shigella	Trichuris trichura	HIV	Aspergillus
Campylobacter	Strongyloides		Tuberculosis
Yersinia			M. avium
Clostridium difficile			
Gonorrehea			
Chlamydia trachomatis			
Aeromonas			
Plesiomonas			

Tablo 2: İBH ayırıcı tanısında yer alan non- enfeksiyöz patolojiler

İnflamatuvar	Neoplastik	İlaç ve Kimyasallar
Apendisit	Lenfoma	Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar
Divertikülit	Familyal polipozis	Kokain
Diversiyon koliti	Metastatik karsinom	Altın
İskemik kolit	Uterin karsinom	Oral kontraseptifler
Soliter rektal ülser	Karsinoid sendrom	Kemoterapi
Radyasyon koliti		Fosfasoda
Nekrotizan enterokolit		
Eozinofilik kolit		
Vaskülit sekonder kolit		
Granülomatöz kolit		
Behçet hastalığı		
Graft versus host hastalığı		

ÜK ve CH'nin ayırıcı tanısında ise çeşitli klinik, endoskopik ve histopatolojik özellikler yardımcı olmaktadır.(Tablo 3)

ÜK'nin CH'den ayırımında inflamasyon olan bölgenin yeri bize ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. ÜK'de her zaman inflamasyon rektumda başlayarak proksimale doğru yayılım gösterir. İleal segmentler genelde tutulmaz. ÜK'nin aksine Crohn hastalarında ise en çok terminal ileum olmak üzere ince bağırsak tutulumu da vardır. Fakat Crohn hastalığının anatomik olarak en sık tutulum şekli ileokolonik tarzda olan tutulumdur. Eğer endoskopik incelemede rektum korunmuşsa ve inflamasyonun mevcut olduğu alanların arasında tamamen normal mukoza alanları da yer alıyorsa CH akla gelmelidir.

ÜK'de mukozaya sınırlı devamlı bir inflamasyon görülür. CH'de ise inflamasyon tam kat tutulum yani transmural seyreder. Fistül, perianal hastalık ve batın içi apselerin varlığı ile non-kazeifiye granülomların görülmesi daha çok CH'yi düşündürür. CH'de ilk endoskopik bulgu aftöz ülserler olup ülserler normal görünümlü mukozanın üzerine yerleşmiştir. ÜK'de ise ülserler inflame mukoza ile çevrilmiştir ve hastalık şiddeti, tam kolon tutulumu ve hastalık süresine bağlı olarak bu inflame alanlardan malignite gelişme ihtimali artar [56].

ÜK'de endoskopik olarak mukoza ödemli, hiperemik ve kanamaya eğilimli bir yapıdadır. Hastalarda %50-80 oranında p-ANCA pozitifliği görülür.

CH'de hastalarda özellikle ileal segmentlerin tutlumunda karın ağrısı esas belirtidir. Gastrointestinal sistemde herhangi bir bölüm tutulabilir. Perianal apse, hemoroid, fistül ve striktür oluşumu sıktır. Endoskopide yaygın bir şekilde aftöz ülserler görülür. Lezyonlar arasında normal mukoza bulunur. Kabalaşmış kaldırım taşı görünümlü mukoza karakteristiktir. Serolojik olarak hastalarda ASCA (Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies) pozitifliği görülebilmektedir.

Tablo 3: Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı genel özellik ve farkları

	Ülseratif kolit	Crohn
Anatomik özellikler	Daima rektum tutulumu mevcut ve kolona sınırlı (distal ileum tutulursa backwash ileit denir)	Tüm gastrointestinal system tutulur. Segmenter tutulum vardır
Patolojik özellikler	Mukoza ve submukozada inflamasyon, yüzeysel ülserler, inflamatuvar psödopolipler, kript morfolojisinde bozulma	Tüm kat ve lenfosit ağırlıklı inflamasyon, aftöz ülserler, barsak duvar kalınlık artışı, nonkazeifiye granülomlar, ilerleyen dönemde derin ülserasyon
Başlıca semptomlar	Az ve sık miktarda kanlı diyare, anemiye bağlı nonspesifik semptomlar, tenezm ve sık olmamakla beraber karın ağrısı	Kansız diyare Karın ağrısı Absorbsiyon bozuklukları
Seroloji	p-ANCA +	ASCA +
Endoskopi	Mukozal ödem, fragilite, hiperemi, hemoroji, yüzeysel erozyonlar ve ülserler, kronik dönemde mukozal atrofi ve psödopolipler	Aftöz ülserler, atlama alanları, lineer derin ülserler, yama tarsi inflamasyon, kaldırım taşı görünümü, lümende daralma
Baryumlu inceleme	Kronik dönemde haustra kaybı, kurşun boru görünümü, kolonda kısıalma	Fistüller, daralma sonucu 'ip belirtisi', kaldırım taşı görünüm
Barsak dışı bulgular	Göz, cilt, eklem bulguları Sklerozan kolanjit	Göz, cilt, eklem bulguları Kolelitiazis
Komplikasyonlar	Toksik megakolon, kolon kanseri	Obstrüksiyon, fistülizasyon, striktür, abse, perianal hastalık, malabsorbsiyon sonucu gelişen nutrisyonel sorunlar

2.8. Hastalık Aktivitesi

İnflamatuvar barsak hastalıklarında barsakta inflamasyon olması akut faz reaktanlarının artışına ve barsağa lökosit göçüne neden olur. Sonuç olarak çeşitli proteinler oluşur ve bunlar serumda ve dışkıda saptanabilir [57]. Akut faz yanıtının önemli bir göstergesi olarak lökositoz görülebilir. Lökositoz, trombositoz, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızında artma, fibrinojen ve ferritin gibi akut faz reaktanlarında yükseliş hastalığın aktivitesini göstermede kullanılan önemli belirteçlerdir [58].

Crohn hastalığının klinik şiddetini belirlemek için Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CHAI) ve Harvey-Bradsaw indeksi (HBI) gibi skorelama sistemleri kullanılır. Semptomlar, bulgular ve inflamasyon arasında tam olarak ayırım yapılamadığından ve karmaşık olduğundan CHAI'nin klinik uygulamada kullanımında güçlükler olmaktadır. Bunlarla beraber bir çok alternatif indeks de kullanılır [59]. Harvey-Bradsaw skorelama sisteminde hastaların genel iyilik hali, karın ağrısının şiddeti, abdominal kitle varlığı, günlük sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı ve Crohn hastalığına bağlı bir takım intestinal ve barsak dışı komplikasyonlar gibi özellikler puanlanarak daha kolay bir biçimde aktivite indeks hesaplaması yapılır [60].

Ülseratif kolit aktivitesini tanımlayan kriterler ise olarak Truelove ve Witts tarafından tanımlanmıştır. Truelove-witts indeksinde dışkıda kan, ateş, anemi, nabız, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP değerlerine göre hastalık hafif-orta-ağır olarak değerlendirilmektedir [61]. Bunun yanında endoskopide mukozal görünüm, defekasyon sıklığı, rektal kanama ve klinisyenin öznel klinik değerlendirmesini içeren Mayo İndeksi ile hastalık aktivitesi hesaplanabilmektedir [62].

2.9 Komplikasyonlar

ÜK hastalarının %15'i çok şiddetli hastalıkla prezente olmaktadır. Bunlar masif kanama, toksik megakolon, perforasyon gibi tablolardır. ÜK'de transmural bir tutulum olmadığı için tespit edilen striktürler altta yatan neoplaziyi gösterebileceği için önemlidir. Hastalarda Crohn hastalığına göre daha az görülmekle beraber anal fissür, perianal apse, hemoroid görülebilir. Uzun süreli (>10 yıl), yaygın kolon tutulumu (kolonun >%50'si) olan özellikle pankolitli hastalarda kolorektal kanser riski genel popülasyona göre artmıştır ve bu hastalara 1-3 yılda bir kez kolonoskopik tarama yapılmalıdır [63].

CH'da transmural tutulum görüldüğü için serozal adezyonlar fistül oluşumuna sebep olur. Perforasyona bağlı olarak peritonit, pelvik ve intraabdominal apse gelişebilir. Hastalarda striktür, obstrüksiyon, masif kanama, malabsorbsiyon, ciddi perianal hastalık görülebilir [64]. Hastalarda steroid, azatiyopürin, Anti- TNF ajanların kullanıma bağlı olarak enfeksiyon riski (Tüberküloz, Clostridium difficile, Sitomegalovirüs), kolon tutulum yaygınlığına bağlı kolon kanseri, ince barsak adenokanseri ve lenfoma gelişim riski artmıştır [65].

2.10 Tedavi

İBH'de tedavinin amaçları; hastalığın remisyonunu sağlamak, alevlenmeleri önlemek, hastaneye yatış gereksinimi ile süresini azaltmak ve kortikosteroid ihtiyacı ile cerrahi gerekliliğini en aza indirmektir. Bununla birlikte, hastaya kaliteli bir yaşam sağlamak, gerekli beslenme desteğini oluşturmak, komplikasyonları önlenmek ve kanser riskinin azaltılması da tedavinin amaçları arasındadır.

Tedaviye yanıtta, ilk olarak semptomatik iyileşme görülürken, bunu izleyen süreçte endoskopik ve histolojik iyileşme olur. Tedavi ile klinik remisyon sağlanmasını takiben, remisyonun devam ettirilmesi de önemli bir durumdur [66].

Her ne kadar Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı farklı iki klinik tablo olsa da, her iki hastalığın tedavisinde çoğunlukla aynı ilaçlar kullanılır. Fakat araştırmalara rağmen bu hastalar için spesifik bir tedavi yoktur [67]. Tedavinin temellerini 5-Aminosalisilik asit (5-ASA) türevleri, kortikosteroid, immünmodülatör ajanlar (6-merkaptopurin, azatiopurine ve metotreksat) ve biyolojik ajanlar oluşturur. Biyolojik ajanlar kortikosteroide bağımlı veya dirençli hastalık olduğunda etkilidir ve hastalığın doğal seyrinde toparlanmaya neden olur. Biyolojik ajan olarak anti-TNF ilaçlar(Adalimumab, İnfliximab, Golimumab, Sertolizumab), anti-integrinler (Natalizumab ve Vedolizumab) ve janus kinaz inhibitörü olan Tofasitinib kullanılmaktadır [67].

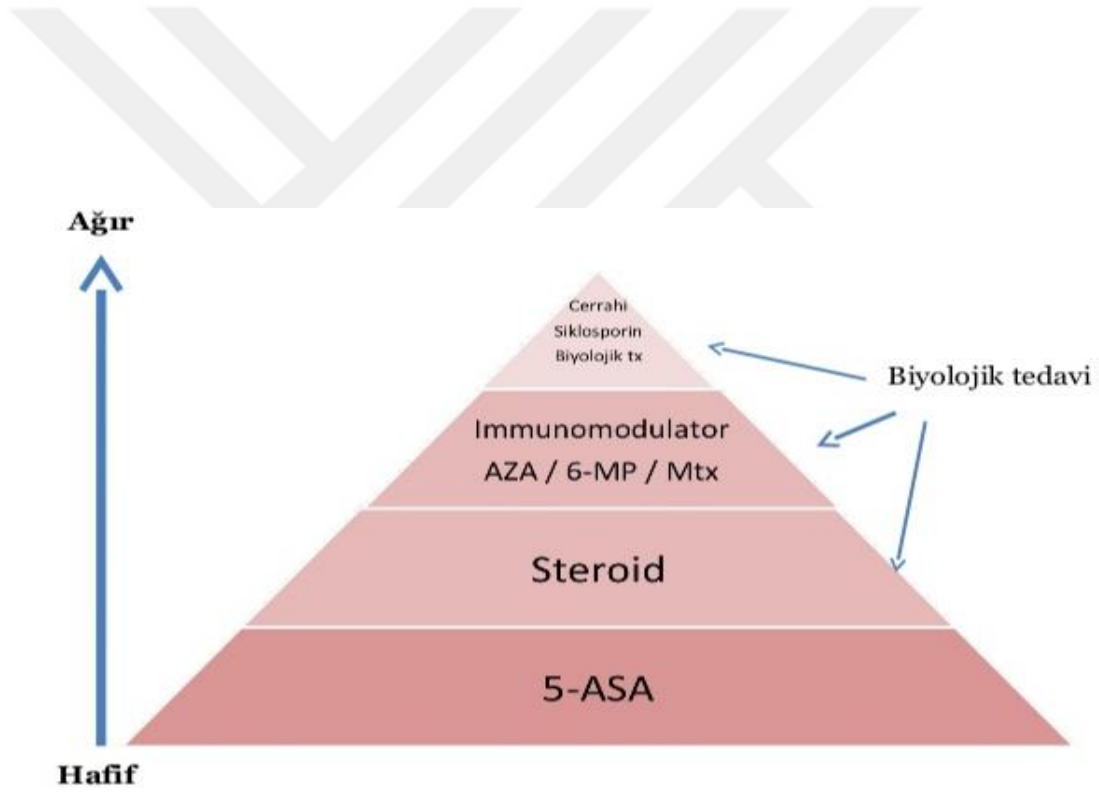
Ülseratif kolitte tedavi hastalığın kolondaki yaygınlığı ve şiddetine göre yapılır. Aktif proktiti ve sol kolon tutulumu olan hastalarda uygulanan kortikosteroid lavmanları, rektal 5-ASA suppozituar ve köpük formlarının yanında 5-ASA lavmanları da tercih edilmelidir. Distal kolonda 60 cm'ye kadar tutulum olan hastalarda ise 5-ASA veya kortikosteroid içeren lavmanlar birlikte kullanılabilir. Hastalarda

lavmanların yanına oral 2-4 gr/gün 5-ASA preparatları da tedaviye eklenebilir. Hafif veya orta şiddette yaygın koliti olan hastalarda ise tedaviye oral 2-4 gram/gün dozunda 5-ASA preparatları veya 3-6 gram/gün sülfasalazin ile başlanabilir. Sülfosalazinler 5-ASA yanında sulfopiridin de içerdiği için yan etki profili genişlemektedir. Bu tedaviye 3-4 hafta süresince yanıt alınamadığı durumlarda 40 mg/gün prednizon olarak oral kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır. Semptomlar kontrol edildikten sonra, prednizon dozu 1-2 haftada bir 5- 10 mg azaltılarak kademeli olarak kesilmeli, uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır. Kortikosteroidlerin uzun dönemde gelişebilecek yan etkilerini göz önüne aldığımızda bu hastalarda tedaviye oral 5-ASA ile devam edilmelidir. Steroide dirençli veya steroid tedavisi kesildikten sonra alevlenme görülen steroid bağımlı hastalarda tedaviye mutlaka bir immünsupresif ajanlar (azatiopürin 1,5-2,5 mg/kg/gün veya 6-merkaptopürin 5mg/kg/gün) eklenmelidir. İmmünsupresif ajanlar geç etki gösterdikleri için remisyon tedavisinde tercih edilmemektedir. Bu immün-modülatör ajanlara da yanıtı olmayan hastalarda siklosporin ve anti-TNF ajanlar kullanılır. Bunlara da cevap alınamayan hastalarda son aşama olarak kolektomi düşünülmelidir [68]. Kolektomi yapılan hastalarda tam kür beklenir. Şiddetli veya fulminan pankoliti olan hastaların tedavisi hastane yatışı yapılarak planlanmalıdır. Bu hastalara tedavi olarak intravenöz yüksek doz kortikosteroid (prednizon 60- 80 mg/gün veya eşdeğeri kortikosteroid ilaçlar) verilmelidir. Genel olarak bu hastalar bir hafta sonra tedaviye yanıt vermektedir. Fakat yedi-on gün içinde tedaviye yanıt alınamaması durumunda 1-3 mg/kg/gün dozunda intravenöz siklosporin ya da Anti-TNF ilaçlar başlanması gerekmektedir. İntravenöz siklosporine ve Anti- TNF'ye cevap alınamaması durumunda ise hasta kolektomi için cerrahi görüşü istenmesi gerekmektedir. Ağır aktif Ülseratif koliti olan hastalarda toksik megakolon açısından dikkatli olunmalı, batın bulgusu gelişen, genel durumu bozulan hastalarda mutlaka akla gelmelidir [43]. Ülseratif kolitli hemen hemen tüm hastalar oral 5-ASA veya sülfasalazin ile idame tedavisi almalıdırlar. İdame tedavi ile Ülseratif kolitli hastalarda nüks insidansının azaldığı belirtilmiştir. Genel olarak 2-4 yıl idame tedavisi devam etmelidir. Kortikosteroidlerin ise idame tedavide yeri yoktur. İdame tedaviye rağmen yılda iki veya daha çok atak geçiren hastalarda, uzun etkili immünomodülatör ilaçlardan biri (azatioprin, 6-merkaptopürin veya metotreksat) tedavide yer almalıdır [69]. ÜK'de

tedaviye yanıtsızlık ve fulminan hastalık dışında perforasyon, masif kolon kanaması, kolon obstrüksiyonu, kolon displazisi ve kanserinde de cerrahi tedavi uygulanmaktadır.

Crohn hastalığında tedavi hastalığın anatomik lokalizasyona, kliniğine ve şiddetine göre düzenlenmelidir. Hastalığın klinik prezentasyon şekli, inflamatuvar, fistülizan ve fibrostenotik tip olmak üzere üç tiptir. İnflamatuvar tip hastalıkta antiinflamatuvar ilaçlar ve antibiyotikler monoterapi şeklinde veya kombine olarak kullanılabilirler. Aktif hastalıkta kısa süreli kortikosteroidler ile tedavi verilebilir. Günümüzde yan etkileri daha az olduğundan dolayı en sık olarak kullanılanlar kortikosteroidler flutikazon ve budesoniddir. Özellikle budesonid daha sık tercih edilmektedir. Crohn hastalığında kısa süreli budesonid kullanımının prednizolon ile aynı etkiye sahip olduğu, mesalazinden ise daha etkin olduğu kanıtlanmıştır. Kortikosteroid tedavisiyle birlikte bu hastalarda uzun dönem hastalık kontrolü için immünmodülatör tedavi de başlanmalıdır. İleit, kolit veya ileokolit varlığında bahsedilen bu tedavilere karşın hastalık remisyona girmezse Anti-TNF ajanlar (infliximab, adalimumab) veya cerrahi tedavi düşünülmelidir [70]. Striktürü olan hastalarda ise intravenöz geniş spektrumlu antibiyotikler ve kortikosteroidler ile tedavi düşünülmelidir. Eğer 7-10 gün içinde intravenöz kortikosteroid tedavisine cevap alınmaz ise siklosporin veya Anti-TNF tedavisine geçilebilir [71]. Fistülizan tip hastalık tedavisinde metronidazol, siprofloksasin gibi antibiyotikler, 6 merkaptopurin, azatioprin gibi immün-modülatörler ve Anti-TNF ajanlar tercih edilir. Steroidlerin ve antiniflamatuvar ajanların fistülleri iyileştirmede faydası olmadığı gösterilmiştir. Anti-TNF ilaç kullanımı ile hastaların yaklaşık yarısında histolojik ve endoskopik olarak mukozal iyileşme ile fistülün kapandığı gözlenmiş, immün-modülatör ajanların uzun süre kullanımının da fistülizan tipte faydası olduğu belirtilmiştir [72]. Antibiyotikler, immün-modülatör ilaçlar ve Anti-TNF ilaçlar ile tedavide yanıtsızlık olması durumunda ise intravenöz siklosporin kullanılmalıdır. Bunun yanında fistülizan tip Crohn hastalığında bir başka immün-modülatör ajan olan oral takrolimus tedavisinin de etkili olduğu gösterilmiştir [72]. Fibrostenotik tip ile giden hastalıkta ise mekanik tıkanıklıklar fazlaca karşımıza çıkar. Bu nedenle fibrostenotik tip Crohn hastalarının tedavi seçeneği genellikle cerrahi müdehaedir. Crohn hastalığında ilk hedef olan remisyon sağlandıktan sonra diğer amaç bu remisyonu uzun bir süre sürdürmektir.

Ülseratif kolitli hastaların aksine sigara içilmesinin nüksleri arttırdığı gösterildiği için hasta mutlaka eğer içiyorsa sigarayı bırakmalıdır. Sulfasalazin ve mesalazinin idame tedavisinde yararları Ülseratif kolitteki kadar etkin değildir. Crohn hastalığında remisyonun idamesinde Azatioprin, 6-merkaptopürin ve Anti-TNF ilaçlar önemli yer tutmaktadır [71]. Hastalığın tedavi sürecinde son aşamada gündeme gelen cerrahi tedaviler ise CH için küratif değildir. Çünkü CH, gastrointestinal sistemin her alanında atlamalı bir şekilde görülebilir. Bununla beraber cerrahiden sonra nüks gelişim riski de mevcuttur. Fakat CH’de supüratif komplikasyonlar, medikal tedaviye yanıtız hastalık, neoplastik ve preneoplastik lezyonların varlığı, obstrüksiyona neden olan stenozlar varlığında cerrahi tedavi gerekebilir.

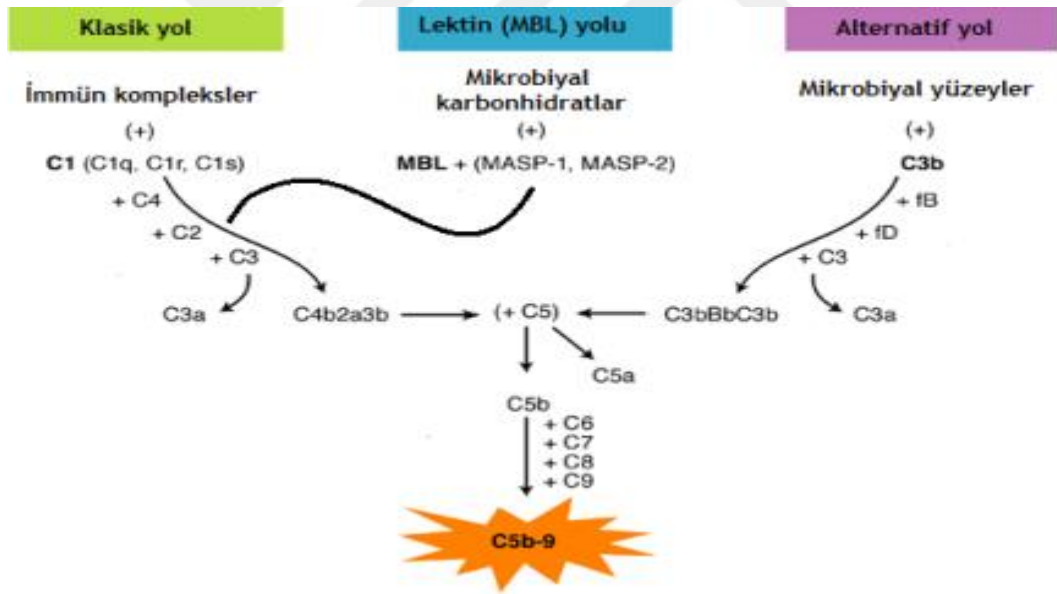


Şekil 5: İBH’da tedavi piramidi [73]

2.11 Kompleman Sistemi ve C4d

Kompleman sistemi mikrobiyal patojenlere karşı hem doğal hem de adaptif immün sistemde görev alan plazma proteinlerini içermektedir. Bu proteinler plazma içerisinde inaktif formda bulunurken aktive oldukları zaman proteolitik enzimlere dönüşerek diğer kompleman proteinlerini yıkar ve enzimatik bir kaskadın oluşumuna

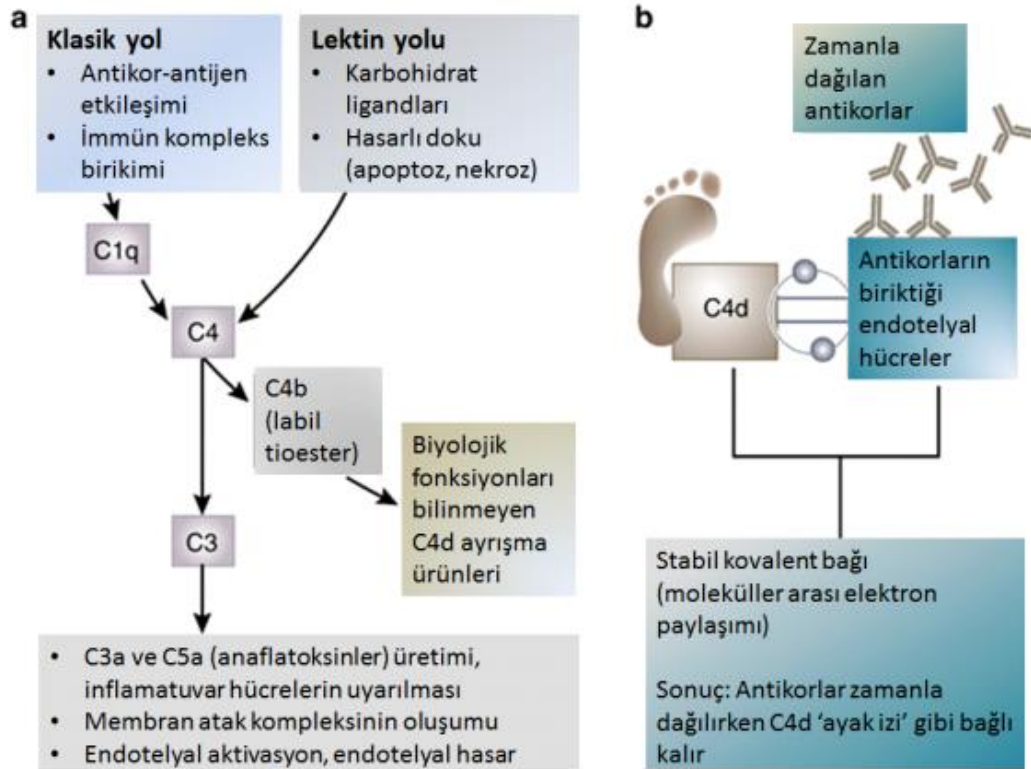
yol açar. Bu kaskaddaki kritik basamak C3'ün yıkımı ile oluşan C3 konvertaz enziminin oluşumudur ki; bu üç yolak ile meydana gelebilir; klasik, alternatif ve mannoz bağlayıcı lektin yolağı. Klasik yolak C1q'nun immün kompleks üzerine fikse olması ile aktive olur iken; alternatif yolak direk mikrobiyal yüzey proteinleri aracılığı ile C3'teki tioester bağlarının hidrolizi ve faktör B, faktör D ve properdin'nin katılımı sonucu C3'ün aktivasyonu ile başlar. Mannoz bağlayıcı lektin yolağı, mannoz bağlayıcı lektin ve fikolinin, mikroorganizmalar üzerindeki karbonhidrat gruplarına bağlanması ile mannoz bağlayıcı lektin ilişkili serin proteazların (MASP) aktivasyonu ve sonuç olarak C4 ve C2'nin parçalaması ile C3'ün oluşumuyla başlar. Her üç yolak sonucunda da oluşan nihai molekül membran atak kompleksi (MAK) olarak adlandırılan C5b-9'dur [74]. MAK çekirdeksiz hücrelerde ölüme yol açarken; çekirdekli hücrelerde hücre aktivasyonu ve doku hasarına neden olur. Bu molekül aracılığı ile kompleman yolağını aktive eden yabancı patojen ya da konakçı üzerinde sitotoksik etki meydana gelir [74][75].



Şekil 6: Kompleman sistemi [76]

C4d klasik ve mannoz bağlayıcı lektin yolaklarında C4 yıkımı sonucu ortaya çıkan bir ürün olup, biyolojik olarak aktif değildir. Tioester bağları aracılığı ile immün komplekslerin biriktiği bölgeye komşu hücre yüzeylerine kovalent bağlarla bağlanır ve kompleman aktivasyonuna işaret eder [74][77]. C4d molekülü klasik kompleman

yolağının aktivasyonu sonucu ortaya çıkar. C4d boyaması 2 yol ile uygulanabilir; donmuş dokularda monoklonal antikorlar kullanılarak indirekt immünfloresan ile tespit edilirken, parafine gömülü dokularda polikovalen C4d antikorları aracılığıyla immünohistokimyasal olarak tespit edilir [78].



Şekil 7: Kopleman sisteminde klasik yol, lektin yolu ve C4d'nin rolü [79]

Bağırsak dokusunda kompleman aktivasyonu ile bağırsak epitel hücre fonksiyonunda ve mikroorganizmalara karşı verilen mukozal yanıtta çok önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca, bağırsakta kompleman sisteminin aktivasyon ve regülasyonundaki bozukluğun bağırsak bariyerinin fonksiyonunu engellediğini ve dolayısıyla İBH hastalarında gözlemlenen ciddi bağırsak inflamasyonuna yol açtığı kanıtlanmıştır. Crohn hastalarının genel olarak kompleman sisteminin alternatif yolunun artmış aktivasyonundan muzdarip olduğu görülürken, ÜK hastaları,

kompleman sisteminin klasik yolundaki aktivasyonlardan etkilendiği görölmüşür [80].

Ülseratif kolit hastalarında bağırsak epitelinin bazolateral kısmı ve lamina propriada belirgin Immunglobulin G (IgG) ve C3 kompleman birikimi gösterilmiş, ayrıca C3 ve IgG boyamanın derecesi ile hastalık aktivitesinin korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Bu durum IgG ve komplemanlara bağılı sitotoksitenin ÜK'de mukozal inflamasyonu tetikleyebileceğini düşündürmüştür. Bunun yanında aktif hastalığı olan İBH hastalarından alınan kan örneklerinde C1q, C4, C3 ve faktör B'nin seviyelerinde artış saptanmış, İBH hastalarının jejunal sekresyonda C3, C4'ün arttığı gösterilmiştir [81].

C4 molekülü klasik yol ve lektin yolu aktivasyonlarında kullanılır. Dolayısıyla bu molekülün yan ürünü olan C4d yine klasik yol veya lektin yolunun aktivesinin belirteci olabilir.

İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastaların serumlarında kompleman proteinlerinin düzeylerinde relaps ve remisyonunda dalgalanmalar göstermesi ve bu hastaların gastrointestinal sistem lümenindeki sekresyonda kompleman C4 düzeyinin sağılıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik göröldüğünün kanıtlanması bize inflamatuvar barsak hastalıklarında kompleman sisteminin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Biz de çalışmamızda barsak dokusunda C4d ile boyanma paterninin klinik bulgularla birlikteliğini ve bu boyanma paterninin daha agresif tedaviye ihtiyacı öngörmede rolünün olup olmadığını incelemeyi amaçlıyoruz.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hastalar: Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takipli klinik tablo, biyokimyasal parametreler, dışkı tetkikleri, endoskopik inceleme, kesitsel görüntüleme ve histolojik incelemelerin kombinasyonu ile İBH tanısı konulan 100 hasta alınmıştır.

Çalışmanın dışlama kriterleri;

- İBH dışı kolorektal ameliyat öyküsü
- Kolorektal kanser öyküsü
- Alkol ve madde bağımlılığı öyküsü olan
- Lenfoma öyküsü olan
- Behçet hastalığı olan
- Son dönem böbrek yetmezliği ve glomerülonefrit öyküsü olan
- Koopere olamayan
- 18 yaş altı hastalar

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmış (2019/07-14--27.03.19) ve DEÜTF'nin sırasıyla Gastroenteroloji, Patoloji ve Arşiv kayıt bölümlerinin yazılı olarak izinleri alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar DEÜTF Gastroenteroloji Bilim Dalı inflamatuvar barsak hastalıkları polikliniği'ne davet edilip önceden alınmış olan barsak biyopsi materyallerinden C4d boyanması ve hastalık öyküsüne ve klinik aktivite indekslerine ilişkin bilgilerin kullanımı yönünden kendilerinden gönüllü bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır.

Demografik, laboratuvar ve klinik verileri: Hastaların tanı anındaki yaş, cinsiyet, hastalık tipi, hastalığın bağırsaktaki tutulum alanı ve son kontrollerindeki İBH için anti-TNF tedavi ihtiyacı, İBH sebepli cerrahi öyküsü olup olmadığı, fistül/perianal hastalık mevcudiyeti ve barsak dışı komplikasyon varlığı Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) (Probel sürüm V1) veritabanındaki kayıtlardan elde edildi.

Klinik aktivite indeks verileri: Hastalar tanı anında spesifik klinik aktivite indeksleri kullanılarak remisyon ve aktivasyon açısından değerlendirildi. CH'nın

klirik aktivitesini değerlendirmek için HBI, K'nin 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 ile hastalık aktivite skoru hesaplandı. Buna göre 2 puan ve altında alan hastalar remisyonda kabul edildi. HBI; 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.

Tablo 4: Crohn Hastalığı aktivitesini belirlemede kullanılan Harvey-Bradshaw İndeksi [82]

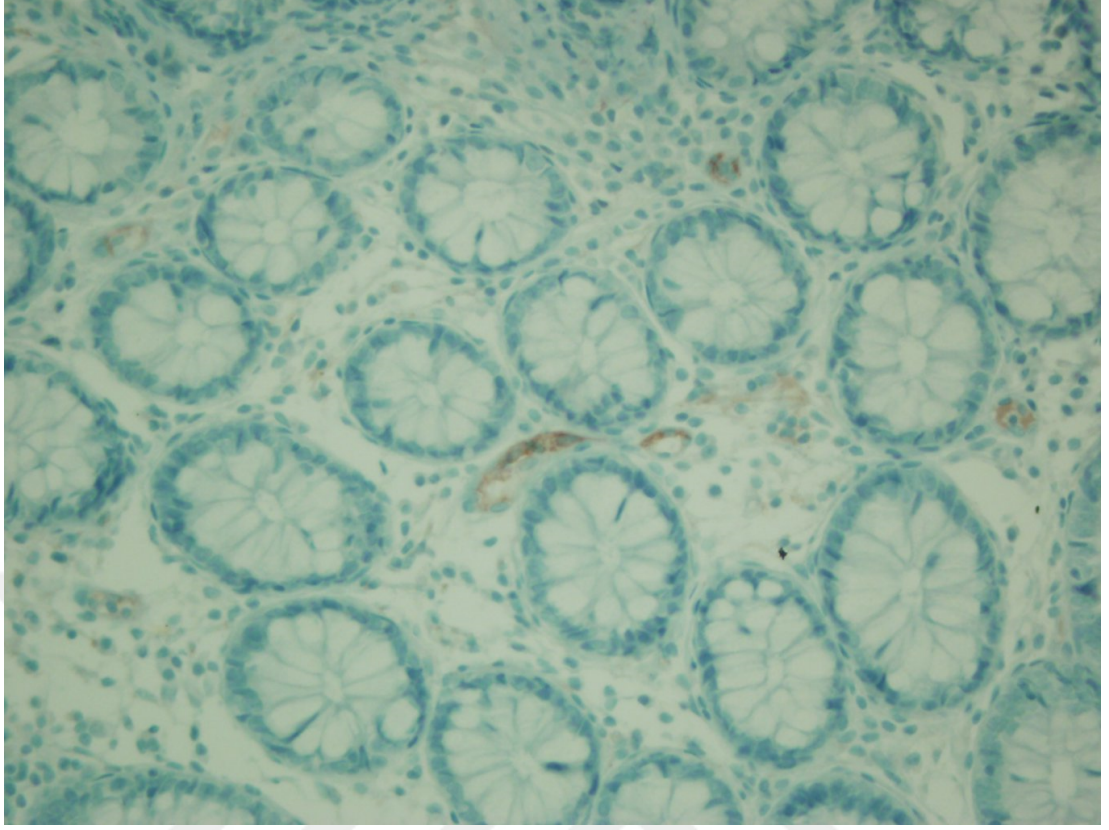
HARVEY BRADSHAW İNDEX	
Genel iyilik hali	0—ok iyi 1—ortalamanın bİraz altında 2—kötü 3—ok kötü 4—berbat
Karın ağrısı	0—yok 1—hafif 2—ılımlı 3—şiddetli
Günlük sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı:	
Abdominal kitle	0—yok 1—şüpheli 2—belirgin 3—belirgin ve hassas
Komplikasyonlar (her biri için 1 puan)	0—yok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

Tablo 5: Ülseratif Kolit aktivitesini belirlemede kullanılan Mayo Skorlaması [82]

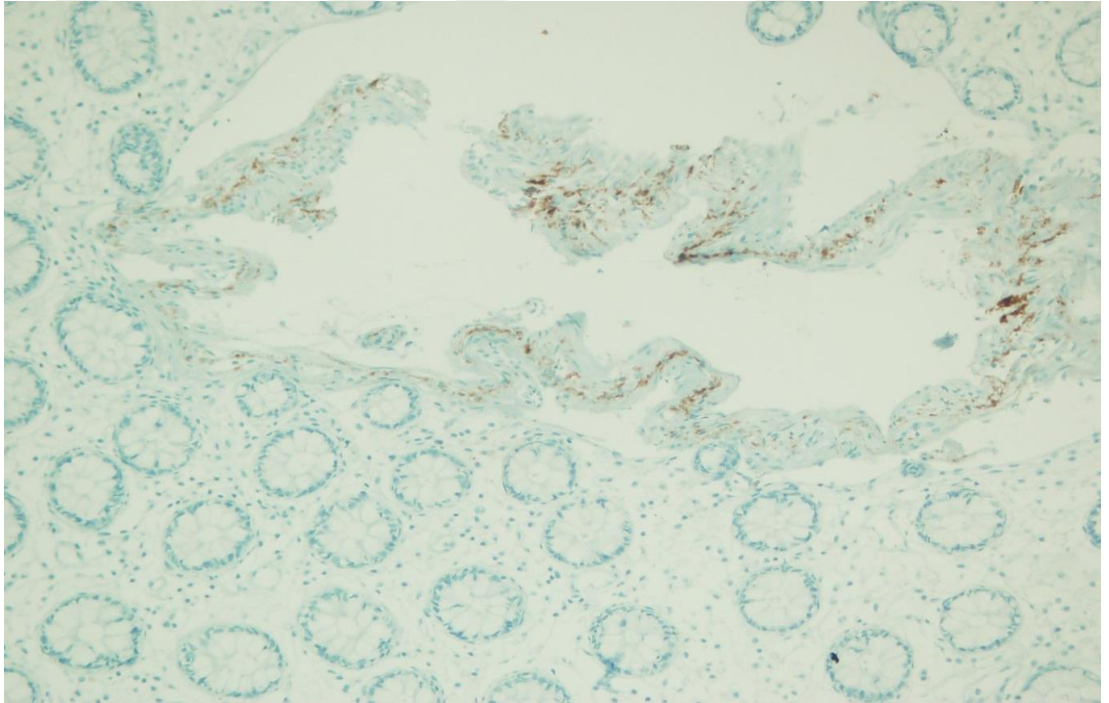
Mayo indeksi	0	1	2	3
Dışkı sıklığı	Normal	1-2/gün >normal	3-4/gün >normal	5/gün >normal
Rektal kanama	Yok	Zamanın yarısından azında dışkıda çizgi şeklinde kan	Zamanın çoğunda dışkıyla kan	Tek başına kan
Mukoza	Normal	Eritem, vasküler paternde azalma, hafif Friabilite	Belirgin eritem, vasküler patern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

İmmunohistokimyasal C4d boyaması: Hastaların barsak doku kesitleri C4d ile boyanacağı için hasta başına C4d kiti ve immünhistokimyasal boyama için DEÜTF BAP biriminden bütçe talebinde bulunuldu. Elde edilen bütçe ile 100 adet hastanın ilk tanı aldığı preparatları C4d kompleman boyası ile immunohistokimyasal olarak boyandı. Formalin fikse parafine gömülü dokulardan hazırlanan 3 mikrometrelik kesitler Benchmarck Ultra cihazında, ultraview universal Dab detection kit kullanılarak boyandı. Ultra CCl solüsyonunda 64 dakika 95 derecede antijen retrieval yapıldı. C4d primer antikoru (Cell Morque, C4d-SP91) uygulanarak 32 dakika inkübe edildi [83].

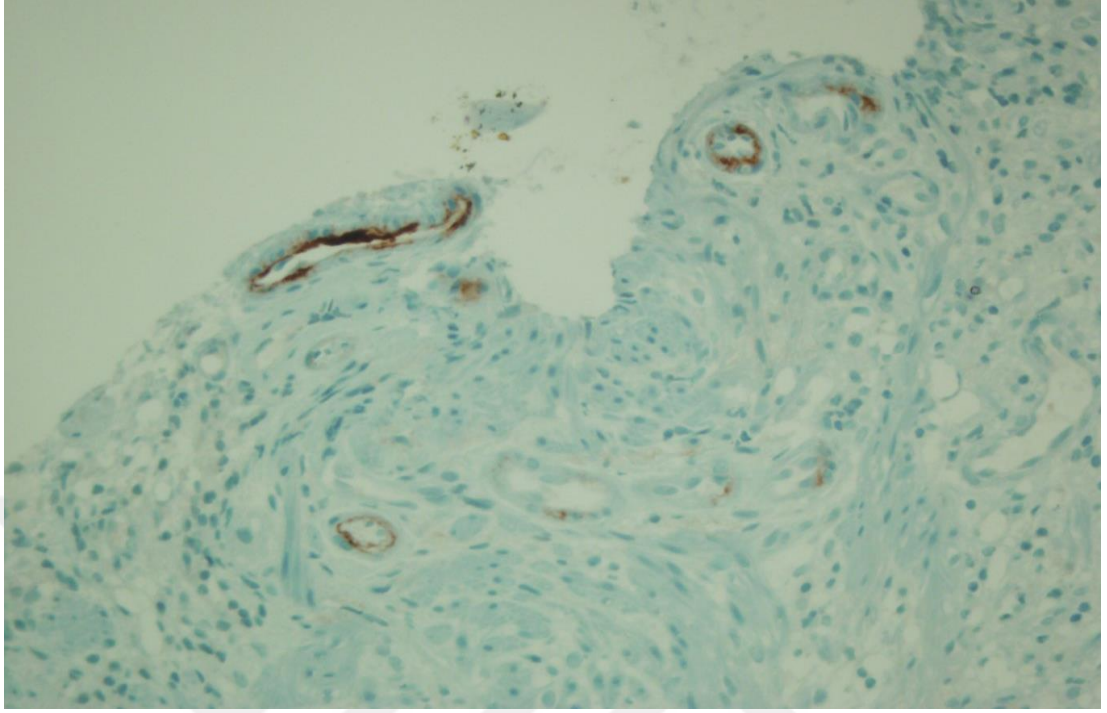
Boyama paternine göre hastalar arteriyel, kapiller ve dendritik hücre (DH) boyanması ve bunların kombinasyonları ile boyanma olmayanlar olarak yedi farklı gruba ayrıldı.(1. dendritik hücre, 2.Kapiller, 3.Arter, 4.DH+Kapiller, 5.DH+Arter, 6.Kapiller+Arter, 7.Boyanma yok)



Şekil 8: Lamina propriada immunohistokimyasal C4d (+) kapiller boyanma (x400)



Şekil 9: Muskularis mukozada immunohistokimyasal C4d (+) dendritik hücre boyanması (x200)



Şekil 10: Submukozada immunohistokimyasal C4d (+) küçük arteriyel duvarda boyanma (x400)

Hastaların ilk tanı aldığı endoskopik patolojik materyaldeki C4d boyama paterniyle eş zamanlı olarak hastane kayıt sistemindeki veriler kullanılarak hesaplanan aktivite indeksleri ile ilişkisi ve hastaların son kontrolünde ortaya çıkan anti-TNF kullanım ihtiyacı, İBH sebepli geçirilen cerrahi operasyon, fistül/perianal hastalık mevcudiyeti ve barsak dışı gelişen komplikasyonlar ile ilişkisi değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme: Sayısal değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılımı olan sayısal veriler ortalama±standart sapma şeklinde sunulurken, normal dağılıma uymayan veriler ortanca (aralık, en küçük değer-en büyük değer) şeklinde ifade edildi. Normal dağılıma uygun olan parametrelerin kıyaslaması t test ile yapılırken, normal dağılımın olmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki kıyaslamalar için ki-kare testleri veya Fisher kesin testi kullanıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 versiyonu (IBM SPSS, Chicago, IL) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastalar ÜK (n=51) ve CH grubu (n=49) olarak kategorize edildi. Yaşları 22-81 arasında değişmekte olan, 58'i erkek (% 58), 42'si kadın (% 42) olmak üzere toplam 100 hasta incelemeye alındı. ÜK ve CH gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzer olduğu görüldü ($p=0.317$, $p=0.063$). Hastalarda meydana gelen barsak dışı bulgular değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.320$). ÜK ve CH hastalarında fistül/perianal hastalık gelişimi, cerrahi operasyona duyulan gereksinim ve anti-TNF ilaç kullanım ihtiyacı değerlendirildiğinde ise gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptandı ($p<0.001$, $p=0.003$, $p=0.016$). Ülseratif kolit grubunda fistül veya perianal hastalık gelişen ve cerrahi müdahale gereksinimi olan hasta sayısı Crohn hastalarına göre çok daha az sayıdaydı. Bunun yanında Crohn hastalarının oluşturduğu grupta Ülseratif kolit tanılıların aksine anti-TNF ihtiyacı olanlar daha azdı. ÜK grubunda hastaların %55'inde rektum, %27,45'ünde sol kolon, %9,8'inde sağ kolon, %7,75'inde tüm kolonda tutulum mevcuttu izlenirken, CH ise grubunda % 22,45 ileal, % 22,45 kolonik, %55,1 ileokolonik tutulum olduğu görüldü. ÜK grubunda Modifiye Mayo Skorlaması ile aktif ve remisyonda hastalar olarak sınıflandırıldığında; 26/51 (% 50,98)'sının; CH grubunda ise Harvey Bradshaw İndeksi'ne göre sınıflandırıldığında 26/49 (%53,06)'sının aktif olduğu belirlendi. Ve iki grup arasında klinik aktivasyon durumu açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.841$). Aynı zamanda CH ve ÜK grupları arasında yapılan karşılaştırmada C4d kompleman boyama pozitifliği açısından da anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.898$). (Tablo 6)

Tablo 6: Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Özellikleri

	ÜK (n=51)	CH (n=49)	Toplam (n=100)	P
Yaş (Ortalama ± SS)	52 (22-81) 49±15	52 (22-71) 51±14	52 (22-81)	0.317
Cinsiyet [n (%)]				
Kadın	26 (50,98)	16 (32,65)	42 (42)	0.063
Erkek	25 (49,02)	33 (67,35)	58 (58)	
Tutulum Yeri				
İleal	0	11 (22,45)	11 (11)	n/a
Kolon	50 (98,04)	11 (22,45)	61 (61)	
İleal+Kolon	1 (1,96)	27 (55,1)	28 (28)	
Fistül/Perianal Hastalık				
Var	1 (1,96)	18 (36,73)	19 (19)	<0.001
Yok	50 (98,04)	31 (63,27)	81 (81)	
Barsak Dışı Bulgular				
Var	14 (27,45)	18 (36,73)	32 (32)	0.320
Yok	37 (72,55)	31 (63,27)	68 (68)	
Anti-TNF Tedavi				
Var	15 (29,41)	26 (53,06)	41 (41)	0.016
Yok	36 (70,59)	23 (46,94)	59 (59)	
Cerrahi İhtiyacı				
Var	2 (3,92)	12 (24,49)	14 (14)	0.003
Yok	49 (96,08)	37 (75,51)	86 (86)	
Klinik Aktivasyon				
Remisyon	25 (49,02)	23 (46,94)	48 (48)	0.841
Aktif	26 (50,98)	26 (53,06)	52 (52)	
C4d Boyanma				
Var	12 (23,53)	11 (22,45)	23 (23)	0.898
Yok	39 (76,47)	39 (77,55)	77 (77)	
n/a: not applicable (uygulanabilir değil)				

Ülseratif kolit hasta grubunda 12 hastada C4d boyanmasında pozitiflik saptandı. Modifiye Mayo İndeksine göre hastalığı aktif olan 26 hasta mevcuttu. C4d kompleman boya tutulumu olan hastaların 8'inde (%66,66) aktif hastalık mevcut iken, C4d tutulumu olmayan hastaların 18'i aktifti (%46,15).

ÜK tanılı hastalarda C4d boyama tutulum varlığı ile hastalarda gelişen cerrahi gerekliliği, anti-TNF ihtiyacı, fistül/perianal hastalık gelişimi ve barsak dışı komplikasyon oluşumu kıyaslandı. Cerrahi ihtiyacı olan 2 hastada C4d boyama paterni gözlenmedi. Takip edilen hastaların 1 tanesinde fistül veya perianal hastalık gelişimi vardı ve bu hastada da immunohistokimyasal incelemede boyanma saptanmadı. 15 hastada ilerleyen zamanlarda anti-TNF ilaç gerekliliği oldu. Kompleman boyanması saptanan hastalardan 5'inde anti-TNF ihtiyacı gelişti (%41,66). C4d boyanması olanların 5'inde ise barsak dışı komplikasyon varlığı mevcuttu (%41,66).

Ülseratif kolitte C4d kompleman boyamasının varlığı daha yüksek aktivite skoru ($p=0.170$), gelecekte anti-TNF ilaç kullanım ihtiyacı ($p=0.237$), fistül/perianal hastalık gelişimi ($p=0.765$), cerrahi müdahale gerekliliği ($p=0.581$) ve daha sık barsak dışı bulgular ($p=0.185$) arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. (Tablo 7)

Tablo 7: Ülseratif Kolitte C4d boyanma varlığı ile klinik bulguların karşılaştırılması

ÜK	C4d Boyanma		p
	Pozitif (n=12)	Negatif (n=39)	
Yaş (Ortalama $\pm$ SS)	48.9 $\pm$ 12.3 48 (30-66)	49.1 $\pm$ 15.3 52 (22-81)	0.841
Cinsiyet			
Kadın	7	19	0.560
Erkek	5	20	
Tutulum Yeri			
İleal			0.235
Kolon	11	39	
İleal+Kolon	1	0	
Fistül/Perianal Hastalık (+)	0	1	0.765
Barsak Dışı Bulgular (+)	5	9	0.185
Anti-TNF Tedavi (+)	5	10	0.237
Cerrahi İhtiyacı (+)	0	2	0.581
Klinik Aktif Hasta	8	18	0.214

C4d boyama paterni dendritik hücre ve damar(arter/kapiller) boyanması olup olmasına göre ayrılıp klinik verilerle karşılaştırıldığı zaman da istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi. (Tablo 8) (Tablo 9)

Tablo 8: Ülseratif Kolitte C4d dendritik boyanma paterninin klinik bulgular ile ilişkisi

ÜK	C4d Dendritik Hücre Boyanma		P
	Pozitif (n=3)	Negatif (n=48)	
Yaş (Ortalama ± SS)	41.7±10.2 46 (30-49)	49.5±14.7 52 (22-81)	0.285
Cinsiyet			
Kadın	1	25	0.485
Erkek	2	23	
Tutulum Yeri			
İleal			0.941
Kolon	3	47	
İleal+Kolon	0	1	
Fistül/Perianal Hastalık (+)	0	1	n/a
Barsak Dışı Bulgular (+)	1	13	0.627
Anti-TNF Tedavi (+)	1	14	0.657
Cerrahi İhtiyacı (+)	0	2	n/a
Klinik Aktif Hasta	2	24	0.515
n/a: not applicable (uygulanabilir değil)			

Tablo 9: Ülseratif Kolitte C4d vasküler boyanma paterninin klinik bulgular ile ilişkisi

ÜK	C4d Vasküler (Damar) Boyanma		P
	Pozitif (n=10)	Negatif (n=41)	
Yaş (Ortalama)	54 (35-66)	49 (22-81)	0.406
Cinsiyet			
Kadın	6	20	0.390
Erkek	4	21	
Tutulum Yeri			
İleal			0.196
Kolon	9	41	
İleal+Kolon	1	0	
Fistül/Perianal Hastalık (+)	0	1	n/a
Barsak Dışı Bulgular (+)	4	10	0.268
Anti-TNF Tedavi (+)	4	11	0.324
Cerrahi İhtiyacı (+)	0	2	n/a
Klinik Aktif Hasta	6	20	0.390
n/a: not applicable (uygulanabilir değil)			

CH grubunda toplamda 11 hastada C4d pozitifliği saptanmıştır. Aynı grup içerisinde Harvey-Bradsaw İndeksine göre 26 hastada hastalık aktif durumdaydı. C4d ile boyanan hastaların 8'inde (%72,72) aktif hastalık mevcut iken, C4d tutulumu olmayan hastalarda ise aktif hastalığı olanların sayısı 18'di (%47,37).

CH tanılı hastalarda C4d kompleman tutulumunun cerrahi gerekliliği, anti-TNF ihtiyacı, fistül/perianal hastalık gelişimi ve barsak dışı komplikasyon oluşumu ile ilişkisi değerlendirildiğinde, Crohn hastalığının sebep olduğu komplikasyon veya medikal tedaviye dirençli hastalık sebebiyle 12 hastaya cerrahi müdahale uygulandı. C4d boyaması pozitif sonuç veren hastaların 1'inde (%9,09) cerrahi ihtiyacı gelişti. Fistül veya perianal hastalık kompleman boyaması pozitif olan 11 hastanın 4'ünde (%36,36) mevcuttu. C4d boyanma paterni pozitif hastaların 5'ine (%45,45) anti-TNF ilaç başlanırken, barsak dışı komplikasyonlar ve eşlik eden ekstraintestinal patolojilere sahip hastalarda ise boya tutulumu 3 hastada pozitif saptandı (%27,27).

Crohn hastalığında C4d kompleman boyamasının varlığı daha yüksek aktivite skoru ($p= 0,378$), gelecekte anti-TNF ilaç kullanım ihtiyacı ($p= 0,408$), fistül/perianal hastalık gelişimi ($p= 0,633$), cerrahi müdahale gerekliliği ($p= 0,173$) ve daha sık barsak dışı tutulum ($p= 0,357$) arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. (Tablo 10)

Tablo 10: Crohn Hastalığında C4d boyanma varlığı ile klinik bulguların karşılaştırılması

CH	C4d Boyanma		p
	Pozitif (n=11)	Negatif (n=38)	
Yaş (Ortalama $\pm$ SS)	58.3 $\pm$ 10.3 62 (36-71)	49.1 $\pm$ 13.9 51 (22-71)	0.052
Cinsiyet			
Kadın	5	11	0.250
Erkek	6	27	
Tutulum Yeri			
İleal	2	9	0.812
Kolon	2	9	
İleal+Kolon	7	20	
Fistül/Perianal Hastalık (+)	4	14	0.633
Barsak Dışı Bulgular (+)	3	15	0.357
Anti-TNF Tedavi (+)	5	21	0.408
Cerrahi İhtiyacı (+)	1	11	0.173
Klinik Aktif Hasta	8	18	0.214

C4d boyama paterni dendritik hücre ve damar(arter/kapiller) birikimi olmasına göre ayrılıp klinik tablolarla karşılaştırıldığı zaman da istatistiksel olarak anlamlı görülmedi. (Tablo 11-12)

Tablo 11: Crohn Hastalığında C4d dendritik boyanma paterninin klinik bulgular ile ilişkisi

CH	C4d Dendritik Hücre Boyanma		P
	Pozitif (n=8)	Negatif (n=41)	
Yaş (Ortalama ± SS)	56.1±11.1 61 (36-67)	50.2±13.9 51 (22-71)	0.291
Cinsiyet			
Kadın	4	12	0.228
Erkek	4	29	
Tutulum Yeri			
İleal	2	9	0.762
Kolon	1	10	
İleal+Kolon	5	22	
Fistül/Perianal Hastalık (+)	4	14	0.320
Barsak Dışı Bulgular (+)	3	15	0.628
Anti-TNF Tedavi (+)	4	22	0.576
Cerrahi İhtiyacı (+)	1	11	0.360
Klinik Aktif Hasta	2	24	0.515

Tablo 12: Crohn Hastalığında C4d vasküler boyanma paterninin klinik bulgular ile ilişkisi

CH	C4d Vasküler (Damar) Boyanma		P
	Pozitif (n=6)	Negatif (n=43)	
Yaş (Ortalama)	61 (46-71)	51 (22-71)	0.179
Cinsiyet			
Kadın	2	14	0.649
Erkek	4	29	
Tutulum Yeri			
İleal	0	11	n/a
Kolon	2	9	
İleal+Kolon	4	23	
Fistül/Perianal Hastalık (+)	2	16	0.616
Barsak Dışı Bulgular (+)	2	16	0.616
Anti-TNF Tedavi (+)	3	23	0.605
Cerrahi İhtiyacı (+)	0	12	n/a
Klinik Aktif Hasta	2	22	0.354
n/a: not applicable (uygulanabilir değil)			

Ülseratif kolitli 51 hastanın 12'sinde (%23,53) C4d boyama paterni saptandı. Boyanma 2 hastada dendritik (%16,67), 9 hastada vasküler(%75), 1 hastada dendritik+vasküler(%8,33) şeklindeydi.

Crohn tanılı 49 hastanın 11'inde C4d ile immunohistokimyasal tutulum görüldü. Boyama paternlerine göre sınıflandırıldığında 5 hastada dendritik hücre (%45.46) , 3 hastada vasküler (%27,27) , 3 immunohistokimyasal incelemede de dendritik hücre+vasküler (%27,27) boyanması saptanmıştır.

Bu boyanma paternleri kendi içlerinde hastalık aktivitesi, cerrahi gerekliliği, fistül/perianal hastalık gelişimi, anti-TNF ilaç ihtiyacı ve barsak dışı gelişen komplikasyonlar ile karşılaştırıldığında ise; aktif hastalığı olan 5 hastada dendritik hücre, 9 hastada vasküler, 3 hastada ise ikisinin birlikteliği görülmüştür (p=0.985). Cerrahi ihtiyacı olanlarda sadece 1 hastada dendritik hücre boyanması mevcuttur (p=0.371). İzleminde fistül veya perianal hastalığı olan 2 hastada dendritik hücre, iki hastada ise dendritik hücre ve vasküler boyanma beraberdir. Bu grupta yalnızca damar boyanması olan hasta yoktur (p=0.125). Anti-TNF ihtiyacı olan hastalar değerlendirildiğinde ise 3 hastada sadece dendritik hücre, 5 hastada vasküler tutulum, 2 hastada ise iki paternin kombinasyonu vardır (p=0.983). Son olarak barsak dışı komplikasyon gelişmiş hastalardan 2'sinde dendritik hücre, 4'ünde damar boyanması, 2'sinde ise iki patern bir aradadır (p=0.881). Tüm gruplar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

İBH remisyon ve akut alevlenmeler ile karakterize klinik gidişe sahip olduğundan, hastalığın aktivite durumu ve kullanılacak tedavi yöntemini dikkatli bir şekilde belirlemek gerekmektedir. Özellikle semptom olmayan veya klinik ve endoskopik olarak remisyonunda olan dönemde, sonraki akut alevlenme gelişip gelişmeyeceğinin tahmini önemlidir [66]. İnflamatuvar aktiviteye karar vermek, hastalığa yaklaşımda, komplikasyonların yönetiminde ve tedaviyi şekillendirmede önemlidir. Bu sebeple yürütülen çalışmalarda ideal bir hastalık belirteci bulunmaya çalışılmıştır. En uygun belirteç; hastalığa spesifik olmalı, hastalık aktivitesini doğru yansıtmalı, seçilecek tedavi yöntemini ve komplikasyon gelişme riski olan hastaları belirleyebilmelidir.

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı patogeneğinde kompleman sistemi, inflamasyonu tetikleyen önemli bir mekanizma olduğundan komplemanı temsil eden proteinlerin İBH tanılı hastaların barsak dokularında çalışılması önem arz edebilir. Araştırmamız bu konuda C4d'nin olası rolünü immunohistokimyasal olarak değerlendiren ilk çalışmadır. Her ne kadar bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı değilse de barsak dokusundan bakılan C4d boyanmasının İBH hastalarında daha fazla hastalık aktivasyonu ve özellikle Ülseratif kolit tanılılarda gelecekte daha sık anti-TNF ihtiyacı ile birlikteliği dikkati çekmiştir. Bu açıdan C4d umut vadeden bir belirteç olabilir. Daha önce benzer barsak hastalıklarında C4d'nin immunohistokimyasal boyanması ile ilişkili bir çalışma bulunmadığı için bu çalışma gelecekteki araştırmalara da yol gösterici olabilir.

Verilerimize göre C4d, İnflamatuvar barsak hastalığında daha fazla inflamasyon ve hastalık aktivitesini temsil eden bir belirteç olabilir. C4d özellikle solid organ transplantasyonunda rutin pratikte immünhistokimyasal olarak değerlendirilmektedir. C4d'nin pozitifliği antikor aracılı rejeksiyonun önemli bir kanıtı olarak kabul edilmektedir. Solid organ transplantasyonuna ek olarak birçok glomerüler hastalıkta C4d pozitifliği değerlendirilmiştir. İlk olarak Roos ve arkadaşları C4d'nin IgA nefropatisinde komplemanın lektin yolunun hasarını gösterdiğini ve bu durumun daha olumsuz klinik bulgularla birlikte olduğu saptamışlardır [84]. Ardından İspanyol Glomerüler Hastalıklar Grubu (GLOSEN), Espinosa ve arkadaşlarının önderliğinde IgA nefropatisinde C4d varlığının son dönem böbrek yetmezliği için

bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir [85]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Heybeli ve arkadaşları da IgA nefropatisinde C4d'nin önemine yönelik benzer bulgulara rastlamışlardır [83]. Yine aynı grup C4d'yi fokal segmental glomerülosklerozda değerlendirmiş ve C4d'nin böbrek ile ilgili olumsuz prognozu öngörebildiğini göstermişlerdir [86]. Bu çalışmalar sonucunda C4d kompleman boyası tutulumu, hastalarda gelişen son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemeyi öngörmede önemli rol oynamıştır. Hastaların tedavi seçimi ve renal replasman ihtiyacını değerlendirmeyi klinik açıdan kolaylaştırmıştır. C4d daha önce barsakta pediatrik ince barsak transplantasyonunda antikor aracılı rejeksiyonun [87], allojenik kök hücre nakli alıcılarında da graft-versus host hastalığının belirteci olarak değerlendirilmiştir [88].

Önceki araştırmalarda farklı C4d boyanma paternleri tanımlanmıştır. Solid organ transplantasyonlarında ve graft-versus-host hastalığında boyanma arteriyel iken glomerüler hastalıklarda daha çok mezangiyal olarak rapor edilmiştir [87][86]. Araştırmamızda ise farklı damar boyanmalarına ek olarak dendritik hücre boyanması da dikkati çekmiştir. Bir taraftan C4 boyanması yoğun immün hasarı temsil ediyor olabilirken, diğer bir yandan barsak dokusunun aşırı hasarı damar yapılarını ileri derece bozarsa C4d boyanmasını engelleyebilir. Farklı boyanma paternlerinin klinik önemi henüz belirsizdir.

Hastaların izleminde gelişebilecek anti-TNF ihtiyacı, cerrahi müdahale gerekliliği, barsak dışı komplikasyon meydana gelmesi, fistül veya perianal hastalık oluşumu ile C4d boyanma paterninin ilişkisinin değerlendirilmesiyle bu olumsuz sonuçları önceden öngörebileceğimiz hipotezini ileri sürdük. Verilerimize göre ülseratif kolit hastalarında C4d pozitifliğinin daha sık anti-TNF ihtiyacı ve daha yoğun inflamasyonu temsil eden yüksek inflamasyon skoruyla korele olduğunu gözlemledik. Ayrıca C4d pozitifliği daha sık barsak dışı bulgularla birlikteydi. Aynı şekilde Crohn hastalığında da aktivite skoru ile C4d boyanma ilişkisi Ülseratif kolit ile benzerdi. Her ne kadar bu değerlendirmeler açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmediyse de oldukça düşük hasta sayısı ile istatistiksel anlamlılığa yakın bir p-değeri bu konunun daha fazla hastayla tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini göstermektedir. Crohn hastalığı olan bireylerde aktivite skoru dışında benzer bulguları gözlememiş olmamızı C4d'nin ince barsakta yeteri kadar

boyanmıyor olabileceğine bağladık. Ayrıca hastalığın patogenezinde kompleman sistemindeki alternatif yolağın daha ön planda olması, klasik ve lektin yolağının ürünü olan C4d belirtecinin yeteri kadar saptanamamasına etkisi olmuş olabilir.

Olumsuz sonuçları öngörme açısından C4d'nin değerlendirilmesinden önce, farklı boyanma paternlerinin de ne anlama geldiğinin incelenmesi gerekmektedir. Araştırmamızda muskularis mukozada dendritik hücre tutulumu, lamina propriada kapiller ve submukozada arteriyel boyanma ile bunların kombinasyonları şeklinde paternlere rastladık. Bu paternlerin önemi bilinmemekle birlikte dendritik hücrelerde boyanma bildiğimiz kadarıyla daha önce bildirilmemiştir. Dendritik hücrelerde boyanma hastalığın patogenezinin ilişkili ek bir ışık tutabilir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda barsakta izole edilen dendritik hücreler ile İBH'nin ilişkisi olduğu görülmüştür [89]. Hayvan modellerinde barsak inflamasyon bölgelerinde ciddi oranda dendritik hücreler saptanmıştır [90]. İnfalmatuvar barsak hastalığı tanısı olan hastaların yapılan incelemesinde izole edilen dendritik hücrelerde yoğun IL-23 salınımı tespit edilirken, özellikle Crohn hastalarında gelişen granulomlardan da IL 23 sorumlu tutulmuştur [91][92]. Bunun yanında IL-23 alt grubunu kodlayan bir genin Crohn Hastalığı ve ülseratif kolit patogenezinin sorumlu olabileceğini göstermiştir [93]. Farelerde yapılan çalışmalarda ise IL-12/23, P40 ve TNF alfa üreten barsak dokusunda yoğun Dendritik hücre birikim gözlenmiştir [94]. Bu araştırmalarda moleküler çalışmalar ile dendritik hücreler ve salgıladıkları sitokinler saptanmış olup bizim çalışmamızda bu hücreler immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir. İBH patogenezinde rol oynadığı düşünülen dendritik hücrelerin, hastalığın tedavi sürecinde farklı ajanların da kullanılabileceğini akla getirmekle beraber daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla beraber çalışmamızda klinik anlamı henüz belirsiz olsa da dendritik hücreler dışında vasküler tutulumlar da gözlenmiştir.

Araştırmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif dizaynı ve düşük hasta popülasyonudur. Ayrıca sonuçlarımızı karşılaştırabileceğimiz bir yayın bulunmamaktadır. Ek olarak, her ne kadar C4d daha fazla immün hasarı temsil ediyor olabilirse de, immün hasarın aşırılığı sonucunda yol açabileceği barsak hasarı C4d boyanmasını engelleyebilir. Bu hipotezlerin test edilmesi gerekmektedir. Farklı

hastalardan farklı barsak segmentlerinden biyopsi yapılmış olması da sonuçlarımızı etkileyebilir. Barsaklar, çok sayıda antikor ve mikroorganizmaya maruz kaldığından nonspesifik boyanma ekarte edilemez. Diğer bir yandan, araştırmamız C4d'nin İBH hastalarında aktivite ve prognozla ilişkisini değerlendiren ilk araştırma niteliğindedir.

Sonuç olarak C4d boyama paternini İBH hastalarındaki aktivite skoru, cerrahi müdahale ihtiyacı, fistül/perianal hastalık gelişimi, anti-TNF ilaç gereksinimi ve barsak dışı komplikasyonlar ile ilişkilendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Fakat İBH tanılı hastaların barsak dokusunda immünohistokimyasal olarak saptanan C4d varlığı daha yoğun hastalık aktivasyonunu gösterebilir. Bunun yanında özellikle Ülseratif kolit hastaları için gelecekte anti-TNF ihtiyacı ile ilişkili olabilir. İlk defa bu çalışmada İBH hastalarının prognozu ve hastalık aktivitesi ile karşılaştırılan C4d'nin, bu hasta grubundaki önemli sonlanımları öngördürücülüğü, daha fazla sayıda hastaların dahil edildiği prospektif araştırmalarda değerlendirilmelidir.

6. KAYNAKLAR:

- [1] H. Yoshida and D. N. Granger, "Inflammatory bowel disease: A paradigm for the link between coagulation and inflammation," *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 15, no. 8. Inflamm Bowel Dis, pp. 1245–1255, 2009.
- [2] C. Abraham and J. H. Cho, "Inflammatory bowel disease," *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, no. 21, pp. 2066–2078, Nov. 2009.
- [3] H. J. F. Hodgson, B. J. Potter, and D. P. Jewell, "Humoral immune system in inflammatory bowel disease: I. Complement levels," *Gut*, vol. 18, no. 9, pp. 749–753, 1977.
- [4] R. Ahrenstedt, L. Knutson, B. Nilsson, K. Nilsson-Ekdahl, bo Odling, and R. Hällgren, "Enhanced Local Production of Complement Components in the Small Intestines of Patients with Crohn's Disease," *N. Engl. J. Med.*, vol. 322, no. 19, pp. 1345–1349, May 1990.
- [5] T. S. Halstensen, T. E. Molnes, O. Fausa, and P. Brandtzaeg, "Deposits of terminal complement complex (TCC) in muscularis mucosae and submucosal vessels in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon," *Gut*, vol. 30, no. 3, pp. 361–366, 1989.
- [6] B. E. Sands, "From symptom to diagnosis: Clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation," *Gastroenterology*, vol. 126, no. 6, pp. 1518–1532, 2004.
- [7] S. K. Berry and G. Y. Melmed, "Quality indicators in inflammatory bowel disease," *Intestinal Research*, vol. 16, no. 1. Korean Association for the Study of Intestinal Diseases, pp. 43–47, 2018.
- [8] T. A. Malik, "Inflammatory Bowel Disease. Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors.," *Surgical Clinics of North America*, vol. 95, no. 6. W.B. Saunders, pp. 1105–1122, 2015.
- [9] 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, Jan. 2009.
- [10] E. V. Loftus, "Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences," *Gastroenterology*, vol. 126, no. 6, pp. 1504–1517, 2004.
- [11] B. Ahluwalia, L. Moraes, M. K. Magnusson, and L. Öhman, "Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies," *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 53, no. 4. Taylor and Francis Ltd, pp. 379–389, Apr-2018.
- [12] J. F. Colombel, N. Narula, and L. Peyrin-Biroulet, "Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases," *Gastroenterology*, vol. 152, no. 2, pp. 351-361.e5, Feb. 2017.
- [13] J. Halfvarson *et al.*, "Longitudinal concordance for clinical characteristics in a

- Swedish-Danish twin population with inflammatory bowel disease,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 13, no. 12, pp. 1536–1544, Dec. 2007.
- [14] J. C. Barrett *et al.*, “Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn’s disease,” *Nat. Genet.*, vol. 40, no. 8, pp. 955–962, 2008.
 - [15] A. Schirbel and C. Fiocchi, “Inflammatory bowel disease: Established and evolving considerations on its etiopathogenesis and therapy,” *Journal of Digestive Diseases*, vol. 11, no. 5. J Dig Dis, pp. 266–276, Oct-2010.
 - [16] B. Estrella, E. N. Naumova, M. Cepeda, T. Voortman, P. D. Katsikis, and H. A. Drexhage, “Effects of air pollution on lung innate lymphoid cells: Review of in vitro and in vivo experimental studies,” *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 16, no. 13. MDPI AG, p. 2347, 01-Jul-2019.
 - [17] S. S. Mahid, K. S. Minor, R. E. Soto, C. A. Hornung, and S. Galandiuk, “Smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 81, no. 11, pp. 1462–1471, 2006.
 - [18] 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, Feb. 2005.
 - [19] Y. Zhu, B. D. Mahon, M. Froicu, and M. T. Cantorna, “Calcium and 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease,” *Eur. J. Immunol.*, vol. 35, no. 1, pp. 217–24, Jan. 2005.
 - [20] S. Y. Shaw, J. F. Blanchard, and C. N. Bernstein, “Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 105, no. 12, pp. 2687–2692, Dec. 2010.
 - [21] A. Bitton *et al.*, “Predicting relapse in Crohn’s disease: A biopsychosocial model,” *Gut*, vol. 57, no. 10, pp. 1386–1392, Oct. 2008.
 - [22] A. Timmer, J. C. Preiss, E. Motschall, G. Rücker, G. Jantschek, and G. Moser, “Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 2, Feb. 2011.
 - [23] S. F. Van Eeden *et al.*, “Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM10),” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 164, no. 5, pp. 826–830, Sep. 2001.
 - [24] G. G. Kaplan *et al.*, “The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: A novel association,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 105, no. 11, pp. 2412–2419, Nov. 2010.
 - [25] P. B. Eckburg *et al.*, “Microbiology: Diversity of the human intestinal microbial flora,” *Science (80-.)*, vol. 308, no. 5728, pp. 1635–1638, Jun. 2005.
 - [26] J. Satsangi, M. S. Silverberg, S. Vermeire, and J. F. Colombel, “The Montreal

classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications,” *Gut*, vol. 55, no. 6. *Gut*, pp. 749–753, Jun-2006.

- [27] C. Gastroenterology and P. P. Committee, “Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults : American Asher Kornbluth , David B Sachar and Th e Practice Parameters Committee of the American College of Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults : American College of Gastroenterolog,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 105, no. 3, pp. 501–523, 2010.
- [28] J. Satsangi, M. S. Silverberg, S. Vermeire, and J. F. Colombel, “The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications,” *Gut*, vol. 55, no. 6. BMJ Publishing Group, pp. 749–753, Jun-2006.
- [29] D. C. Baumgart and W. J. Sandborn, “Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies,” *Lancet*, vol. 369, no. 9573. *Lancet*, pp. 1641–1657, May-2007.
- [30] 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.
- [31] M. Tanaka, R. H. Riddell, H. Saito, Y. Soma, H. Hidaka, and H. Kudo, “Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn’s disease from ulcerative colitis,” *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 34, no. 1, pp. 55–67, 1999.
- [32] R. K. Yantiss and R. D. Odze, “Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology,” *Histopathology*, vol. 48, no. 2. pp. 116–132, Jan-2006.
- [33] C. N. Bernstein *et al.*, “World gastroenterology organization practice guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010,” *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 16, no. 1. Inflamm Bowel Dis, pp. 112–124, Feb-2010.
- [34] A. Dignass *et al.*, “Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis,” *Journal of Crohn’s and Colitis*, vol. 6, no. 10. J Crohns Colitis, pp. 965–990, Dec-2012.
- [35] A. N. Ananthakrishnan, E. L. McGinley, and D. G. Binion, “Excess hospitalisation burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease,” *Gut*, vol. 57, no. 2, pp. 205–210, Feb. 2008.
- [36] M. H. Gjaffer, A. Clark, and C. D. Holdsworth, “Antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* in patients with Crohn’s disease and their possible pathogenic importance,” *Gut*, vol. 33, no. 8, pp. 1071–1075, 1992.
- [37] H. Williams, D. Walker, and T. R. Orchard, “Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease,” *Current Gastroenterology Reports*, vol. 10, no. 6. *Curr Gastroenterol Rep*, pp. 597–605, 2008.
- [38] J. D. Feuerstein and A. S. Cheifetz, “Crohn Disease: Epidemiology,

- Diagnosis, and Management,” *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 92, no. 7. Elsevier Ltd, pp. 1088–1103, Jul-2017.
- [39] D. M. Schwartzberg, S. Brandstetter, and A. L. Grucela, “Crohn’s Disease of the Esophagus, Duodenum, and Stomach,” *Clin. Colon Rectal Surg.*, vol. 32, no. 4, pp. 231–242, 2019.
 - [40] G. R. Lichtenstein *et al.*, “Management of Crohn’s disease in adults,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 104, no. 2. Am J Gastroenterol, pp. 465–483, Feb-2009.
 - [41] S. S. Seyedian, F. Nokhostin, and M. D. Malamir, “A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease,” *Journal of medicine and life*, vol. 12, no. 2. NLM (Medline), pp. 113–122, Apr-2019.
 - [42] F. T. Veloso, J. T. Ferreira, L. Barros, and S. Almeida, “Clinical Outcome of Crohn’s Disease: Analysis According to the Vienna Classification and Clinical Activity,” *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 7, no. 4, pp. 306–313, Nov. 2001.
 - [43] B. CN, B. JF, K. E, and W. A, “Cancer Risk in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study,” *Cancer*, vol. 91, no. 4, 2001.
 - [44] G. Van Assche *et al.*, “The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: Definitions and diagnosis,” *Journal of Crohn’s and Colitis*, vol. 4, no. 1. J Crohns Colitis, pp. 7–27, Feb-2010.
 - [45] P. F. Van Rhee, E. Van De Vijver, and V. Fidler, “Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: Diagnostic meta-analysis,” *BMJ*, vol. 341, no. 7765, p. 188, Jul. 2010.
 - [46] S. Vermeire, G. Van Assche, and P. Rutgeerts, “C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease,” *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 10, no. 5. Inflamm Bowel Dis, pp. 661–665, Sep-2004.
 - [47] S. Danese, C. De La Motte, and C. Fiocchi, “Platelets in inflammatory bowel disease: Clinical, pathogenic, and therapeutic implications,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 99, no. 5. Am J Gastroenterol, pp. 938–945, May-2004.
 - [48] C. Gabay and I. Kushner, “Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation,” *New England Journal of Medicine*, vol. 340, no. 6. N Engl J Med, pp. 448–454, 11-Feb-1999.
 - [49] E. J. Breese *et al.*, “Tumor necrosis factor α -producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease,” *Gastroenterology*, vol. 106, no. 6, pp. 1455–1466, 1994.
 - [50] I. Angriman *et al.*, “Enzymes in feces: Useful markers of chronic inflammatory bowel disease,” *Clinica Chimica Acta*, vol. 381, no. 1. Clin Chim Acta, pp. 63–68, 02-May-2007.
 - [51] M. R. Konikoff and L. A. Denson, “Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease,” *Inflammatory*

- Bowel Diseases*, vol. 12, no. 6. Inflamm Bowel Dis, pp. 524–534, Jun-2006.
- [52] S. K. Bunn, W. M. Bisset, M. J. C. Main, E. S. Gray, S. Olson, and B. E. Golden, “Fecal calprotectin: Validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease,” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 33, no. 1, pp. 14–22, 2001.
 - [53] S. V. Kane *et al.*, “Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 98, no. 6, pp. 1309–1314, Jun. 2003.
 - [54] J. Panes, V. Jairath, and B. G. Levesque, “Advances in Use of Endoscopy, Radiology, and Biomarkers to Monitor Inflammatory Bowel Diseases,” *Gastroenterology*, vol. 152, no. 2, pp. 362–373.e3, Feb. 2017.
 - [55] A. M. Pimentel, R. Rocha, and G. O. Santana, “Crohn’s disease of esophagus, stomach and duodenum,” *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.*, vol. 10, no. 2, pp. 35–49, Mar. 2019.
 - [56] “Dr. Ceyhun Nuri.” [Online]. Available: <https://drceyhunnuri.blogspot.com/2017/12/ulseratif-kolit-inflamatuvar-bagirsak.html>. [Accessed: 07-Jun-2020].
 - [57] S. C. Ng *et al.*, “Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies,” *Lancet*, vol. 390, no. 10114, pp. 2769–2778, Dec. 2017.
 - [58] M. N. Ince and D. E. Elliott, “Effective Use of the Laboratory in the Management of Patients with Inflammatory Bowel Diseases,” *Gastroenterology Clinics of North America*, vol. 48, no. 2. W.B. Saunders, pp. 237–258, Jun-2019.
 - [59] L. Peyrin-Biroulet *et al.*, “Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 14, no. 3, pp. 348–354.e17, Mar. 2016.
 - [60] R. F. Harvey and J. M. Bradshaw, “A SIMPLE INDEX OF CROHN’S-DISEASE ACTIVITY,” *Lancet*, vol. 315, no. 8167, p. 514, Mar. 1980.
 - [61] B. Vucelic, “Inflammatory bowel diseases: Controversies in the use of diagnostic procedures,” in *Digestive Diseases*, 2009, vol. 27, no. 3, pp. 269–277.
 - [62] 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, Dec. 1987.
 - [63] T. Jess, J. Simonsen, K. T. Jorgensen, 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.e1, 2012.
 - [64] N. Pedersen, D. Duricova, M. Elkjaer, M. Gamborg, P. Munkholm, and T. Jess, “Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: Meta-

- analysis of population-based cohort studies,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 105, no. 7. pp. 1480–1487, Jul-2010.
- [65] J. C. Wilson, R. I. Furlano, S. S. Jick, and C. R. Meier, “A population-based study examining the risk of malignancy in patients diagnosed with inflammatory bowel disease,” *J. Gastroenterol.*, vol. 51, no. 11, pp. 1050–1062, Nov. 2016.
- [66] G. Pineton De Chambrun, L. Peyrin-Biroulet, M. Lémann, and J. F. Colombel, “Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD,” *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, vol. 7, no. 1. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, pp. 15–29, Jan-2010.
- [67] J. D. Feuerstein *et al.*, “American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease,” *Gastroenterology*, vol. 153, no. 3, pp. 827–834, Sep. 2017.
- [68] S. S. Seyedian, F. Nokhostin, and M. D. Malamir, “A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease,” *Journal of medicine and life*, vol. 12, no. 2. NLM (Medline), pp. 113–122, 01-Apr-2019.
- [69] P. Mamula, J. E. Markowitz, and R. N. Baldassano, “Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: Special considerations,” *Gastroenterology Clinics of North America*, vol. 32, no. 3. W.B. Saunders, pp. 967–995, 2003.
- [70] W. J. Tremaine *et al.*, “Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided-dose) in active Crohn’s disease: a randomized placebo-controlled study in the United States,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 97, no. 7, pp. 1748–1754, Jul. 2002.
- [71] J. M. Gornet *et al.*, “Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: An open-label multicentre study,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 18, no. 2, pp. 175–181, Aug. 2003.
- [72] J. Brynskov *et al.*, “A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial of Cyclosporine Therapy in Active Chronic Crohn’s Disease,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 321, no. 13, pp. 845–850, Sep. 1989.
- [73] “İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tıbbi Tedavi ve Yan Etkileri -” [Online]. Available: <https://www.slideshare.net/ibhdyd/ibh-tx-ye-ibh-hasta-der-musa-aydn1>. [Accessed: 14-Jun-2020].
- [74] P. Chandra, “C4d in Native Glomerular Diseases,” *American Journal of Nephrology*, vol. 49, no. 1. S. Karger AG, pp. 81–92, Jan-2019.
- [75] M. R. Daha and C. van Kooten, “Role of complement in IgA nephropathy,” *Journal of Nephrology*, vol. 29, no. 1. Springer New York LLC, pp. 1–4, Feb-2016.
- [76] A. Ankara, “bağışıklık sistemi-2 doğal bağışıklık,” 2016. [Online]. Available: https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/93311/mod_resource/content/0/Bağışıklık_Sistemi2-Doğal_Bağışıklık.pdf.

- [77] J. Choi, Y. M. Cho, W. S. Yang, T. J. Park, J. W. Chang, and S. K. Park, "Peritubular capillary C4d deposition and renal outcome in post-transplant IgA nephropathy," *Clin. Transplant.*, vol. 21, no. 2, pp. 159–165, Mar. 2007.
- [78] R. C. G. Fabiano, S. de Almeida Araújo, E. A. Bambirra, E. A. Oliveira, A. C. Simões e Silva, and S. V. B. Pinheiro, "Erratum to: Mesangial C4d deposition may predict progression of kidney disease in pediatric patients with IgA nephropathy (Pediatric Nephrology, (2017), 32, 7, (1211-1220), 10.1007/s00467-017-3610-y)," *Pediatric Nephrology*, vol. 32, no. 7. Springer Verlag, p. 1283, Jul-2017.
- [79] D. Cohen *et al.*, "Pros and cons for C4d as a biomarker," *Kidney International*, vol. 81, no. 7. Nature Publishing Group, pp. 628–639, 01-Apr-2012.
- [80] U. Jain, A. R. Otley, J. Van Limbergen, and A. W. Stadnyk, "The complement system in inflammatory bowel disease," *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 20, no. 9. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 1628–1637, Dec-2014.
- [81] C. Sina, C. Kemper, and S. Derer, "The intestinal complement system in inflammatory bowel disease: Shaping intestinal barrier function," *Seminars in Immunology*, vol. 37. Academic Press, pp. 66–73, Jun-2018.
- [82] R. Colak, "İnflamatuvar bağırsak hastalığı'nda dışkıda gizli kan testiyle ile hastalık aktivasyonu arasındaki ilişki," 2019.
- [83] C. Heybeli, M. Unlu, S. Yildiz, C. Çavdar, S. Sarioglu, and T. Camsari, "IgA nephropathy: association of C4d with clinical and histopathological findings and possible role of IgM," *Ren. Fail.*, vol. 37, no. 9, pp. 1464–1469, Oct. 2015.
- [84] A. Roos *et al.*, "Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 17, no. 6, pp. 1724–1734, Jun. 2006.
- [85] M. Espinosa *et al.*, "Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 9, no. 5, pp. 897–904, 2014.
- [86] C. Heybeli, M. A. Oktan, S. Yıldız, M. Ünlü, A. Celik, and S. Sarioglu, "Mesangial C4d deposition is independently associated with poor renal survival in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis," *Clin. Exp. Nephrol.*, vol. 23, no. 5, pp. 650–660, May 2019.
- [87] M. Rabant *et al.*, "Antibody-mediated rejection in pediatric small bowel transplantation: Capillaritis is a major determinant of C4d positivity in intestinal transplant biopsies," *Am. J. Transplant.*, vol. 18, no. 9, pp. 2250–2260, Sep. 2018.
- [88] P. L. Zhang, M. L. Wilkerson, and C. M. Schworer, "C4d staining is a valuable marker in identifying chronic GVHD in colonic biopsies following BMT," *Bone Marrow Transplantation*, vol. 42, no. 3. Bone Marrow Transplant, pp. 209–211, 2008.

- [89] T. Krajina, F. Leithäuser, P. Möller, Z. Trobonjaca, and J. Reimann, "Colonic lamina propria dendritic cells in mice with CD4⁺ T cell-induced colitis," *European Journal of Immunology*, vol. 33, no. 4, Eur J Immunol, pp. 1073–1083, Apr-2003.
- [90] C. Becker *et al.*, "Constitutive p40 promoter activation and IL-23 production in the terminal ileum mediated by dendritic cells," *J. Clin. Invest.*, vol. 112, no. 5, pp. 693–706, Sep. 2003.
- [91] S. Hue *et al.*, "Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation," *J. Exp. Med.*, vol. 203, no. 11, pp. 2473–2483, Oct. 2006.
- [92] A. Mizoguchi *et al.*, "Dependence of intestinal granuloma formation on unique myeloid DC-like cells," *J. Clin. Invest.*, vol. 117, no. 3, pp. 605–615, Mar. 2007.
- [93] R. H. Duerr *et al.*, "A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene," *Science (80-.)*, vol. 314, no. 5804, pp. 1461–1463, Dec. 2006.
- [94] A. Nenci *et al.*, "Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation," *Nature*, vol. 446, no. 7135, pp. 557–561, Mar. 2007.

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/07-14	Tarih:27.03.2019
	Yard.Doç.Dr.Göksel BENLİ'nin sorumlusu olduğu "İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında C4d Boyanma Paterninin Klinik Bulgularla Birlikteliğinin Araştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Can SEVİNÇ (Başkan)	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan Yardımcısı)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Arzu GENÇ	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL	Tıbbi Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEÜ Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEÜ Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	DEÜ Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	