

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI



KRONİK İNFLAMATUAR BARSAK
HASTALARINDA ASCA, pANCA İLE MAYA
VEYA KANDİDA KOLONİZASYONUNUN
ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Meryem ERDOĞAN

ELAZIĞ-2020

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK İNFLAMATUAR BARSAK HASTALARINDA ASCA,
pANCA İLE MAYA VEYA KANDİDA KOLONİZASYONUNUN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Meryem ERDOĞAN

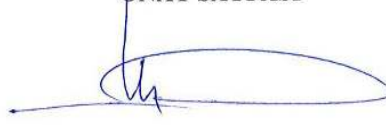
TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Zülal AŞCI TORAMAN

ELAZIĞ

2020

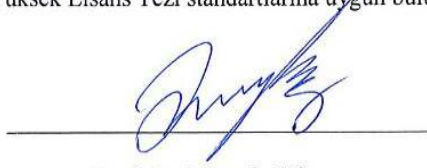
ONAY SAYFASI



Prof. Dr. Mustafa KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



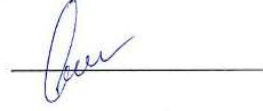
Prof. Dr. Mustafa Yılmaz

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN



Danışman

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN

Doç. Dr. Abdurrahman ŞAHİN





ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Meryem ERDOĞAN

Tarih: 14.02.20

İmza:

Danışman: Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ELAZIĞ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN'a, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa YILMAZ'a, İmmunoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi değerli hocam Prof. Dr. H. Handan AKBULUT'a, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi değerli hocam Prof. Dr. Adnan SEYREK'e ve Gaziosmanpaşa Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi değerli hocam Doç. Dr. Abdurrahman ŞAHİN'e, tez hazırlanmasında benden desteğini esirgemeyen değerli arkadaşım Gülnihal ŞAHİN'e; Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji ve İmmünoloji Bölümünde çalışan değerli arkadaşlarıma özellikle Cimşit KARACİMŞİT ve Taner ATICI'ya; çalışmamın hastalardan örnek alma kısmında bana yardımcı olan ve tecrübelerinden yararlandığım, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı asistanları Dr. Sedat AKAL, Dr. Yusuf DOĞAN, Dr. Firdevs ÖZDEMİR ve Dr. Esra AKYILDIZ'a her konuda desteğini esirgemeyen değerli aileme ve her zaman yanımda var olan değerli eşim Mete ERDOĞAN'a ve oğlum Eymen ERDOĞAN'a teşekkürlerimi borç biliyorum.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	6
3.1. Genel Bilgiler	7
3.1.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	7
3.1.1.1. Tanım	7
3.1.1.2. Epidemiyoloji	8
3.1.1.3. Etiyoloji	8
3.1.1.3.1. Çevresel Faktörler	9
3.1.1.3.2. Genetik Faktörler	13
3.1.1.4. Patogenez	15
3.1.1.5. Patoloji	19
3.1.1.6. Klinik Bulgular	22
3.1.2. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Tanı Yöntemleri	26
3.1.2.1. Endoskopi-Kolonoskopi	27
3.1.2.3. Radyoloji	29
3.1.2.4. Laboratuvar	30
3.1.3. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ayırıcı Tanı	32
3.1.4. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Serolojik Parametreler	36
3.1.4.1. Anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Antikor (ASCA)	36
3.1.4.2. Anti-Nötrofilik Sitoplazmik Antikor (ANCA)	39
3.1.5. İndirekt İmmüno Floresan Yöntemi (IIFA)	41
3.1.6. Barsakta Kandida ve Kandidiyazis	45

3.1.7. Mikolojik Tanı Yöntemleri	48
3.1.7.1. Dışkıda Direkt-Mikroskopik İnceleme	48
3.1.7.2. Dışkıda Bakteriyolojik-Mikolojik Kültür	49
3.1.7.3. Maya Türlerinin Mikolojik Olarak Tanımlanması	51
3.1.8. Komplikasyonlar	52
3.1.8.1. İBH'da İntestinal Komplikasyonlar	52
3.1.8.1.1. Ülseratif Kolit Komplikasyonları	52
3.1.8.1.2. Crohn Hastalığının Komplikasyonları	54
3.1.8.2. İBH'da Ekstraintestinal Komplikasyonlar	56
3.1.9. İnflamatuvar Barsak Hastalığında Tedavi	59
4. GEREÇ ve YÖNTEM	73
4.1. ASCA ve pANCA Antikorlarının IIFA Yöntemi ile Çalışılması	73
4.1.1. Birinci Basamak	73
4.1.2. İkinci Basamak	74
4.1.3. Uygulama	75
4.1.4. Değerlendirme	76
4.2. Kandida Kolonizasyonunun Mikolojik Yöntemle Çalışılması	77
4.2.1. Birinci Basamak	78
4.2.2. İkinci Basamak	78
4.2.2.1. Direkt Mikroskopik İnceleme	79
4.2.3. Üçüncü Basamak	79
4.2.3.1. Dışkı Kültürünün Yapılması	79
4.2.3.2. Değerlendirme	80
4.2.3.3. Pasaj işlemi	81
4.2.3.4. Değerlendirme	82
4.2.4. Dördüncü Basamak	82
4.2.4.1. Uygulama	82
4.3. İstatistiksel Değerlendirme	83
5. BULGULAR	84
6. TARTIŞMA	102
7. KAYNAKLAR	128
8. ÖZGEÇMİŞ	143

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Montreal ÜK yaygınlığının sınıflandırılması	24
Tablo 2. Crohn hastalığında Viyana ve Montreal sınıflaması	25
Tablo 3. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının ayırıcı özellikleri	36
Tablo 4. 1:10 ve 1:1.000 dilüsyonda antikor titreleri ve floresan şiddeti	77
Tablo 5. İBH ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması.	84
Tablo 6. İBH tanılı hastaların, hastalık tutulum yerleri, ASCA ve pANCA sonuçları ile maya veya kandida koloni sayısı ve türlerinin dağılımı.	85
Tablo 7. Kontrol grubunun ASCA ve pANCA sonuçları, maya veya kandida koloni sayıları ve türlerinin dağılımı.	89
Tablo 8. ÜK, CH ve İK hastalarının cinsiyet dağılımı.	89
Tablo 9. İBH'ları ve kontrol grubunun yaş aralıklarına göre dağılımı.	90
Tablo 10. ÜK, CH ve İK hastalarının yaş aralıklarına göre dağılımı.	90
Tablo 11. ÜK, CH ve İK tanılı hastalarında hastalık tutulum yeri arasındaki ilişkisi.	91
Tablo 12. Montreal sınıflamasına göre; ÜK, CH ve İK'li hastalarının hastalık tutulum yeri arasındaki ilişki.	91
Tablo 13. İBH ve kontrol grubunda ASCA ve pANCA antikor sonuçları.	92
Tablo 14. ÜK, CH ve İK'li hastalarda ASCA pozitifliği.	92
Tablo 15. ÜK, CH ve İK'li hastalarda ASCA'nın floresan şiddetinin sonuçları.	92
Tablo 16. ÜK, CH ve İK'li hastalarda pANCA pozitifliği.	93
Tablo 17. ÜK, CH ve İK'li hastalarda pANCA'nın floresan şiddetinin sonuçları.	93
Tablo 18. Montreal sınıflamasına göre; ÜK'li hastalarda, pANCA ile hastalık tutulum yeri arasındaki ilişki.	93

Tablo 19. Montreal sınıflamasına göre; CH’nda, ASCA ile hastalık tutulum yeri arasındaki ilişki.	94
Tablo 20. İBH ve kontrol grubunda üreyen maya veya kandida türlerinin dağılımı.	95
Tablo 21. ÜK, CH ve İK’li hastalarda üreyen maya veya kandida türlerinin dağılımı.	95
Tablo 22. Polikliniğe başvuran ve klinikte yatan İBH’larda üreyen maya veya kandida türlerinin dağılımı.	96
Tablo 23. Polikliniğe başvuran ve klinikte yatan İBH’larda üreyen maya veya kandida türlerinin koloni sayısı.	97
Tablo 24. İBH’larda üreyen maya veya kandida türleri ile tutulum yerleri arasındaki ilişki.	97
Tablo 25. Montreal sınıflamasına göre; ÜK’li hastalarda, hastalık tutulum yeri ile maya veya kandida kolonizasyonu arasındaki ilişki.	98
Tablo 26. Montreal sınıflamasına göre; CH’nda, hastalık tutulum yeri maya veya kandida kolonizasyonu arasındaki ilişki.	98
Tablo 27. ÜK’li hastalarda, pANCA ile maya veya kandida kolonizasyonu arasındaki ilişki.	99
Tablo 28. CH’nda, ASCA ile maya veya kandida kolonizasyonu arasındaki ilişki.	99
Tablo 29. İBH’larda ASCA’nın floresan şiddeti ile üreyen maya veya kandida koloni sayısı arasındaki ilişki.	100
Tablo 30. İBH’larda pANCA’nın floresan şiddeti ile üreyen maya veya kandida koloni sayısı arasındaki ilişki.	100
Tablo 31. İBH’larda ASCA’nın floresan şiddeti ile üreyen maya veya kandida koloni sayısı arasındaki ilişki.	101
Tablo 32. İBH’larında pANCA’nın floresan şiddeti ile üreyen maya veya kandida koloni sayısı arasındaki ilişki.	101

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Barsak anatomisi	20
Şekil 2. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit'in kolonoskopi görüntüsü	27
Şekil 3. Granülositlerde cANCA ve pANCA floresan boyanma şekli	40
Şekil 4. IIFA yönteminde antijen-antikor ilişkisinin şematik görünümü	42
Şekil 5. BIOCHIP'in şematik görünümü	74
Şekil 6. İmmü floresan mikroskopta pANCA ve ASCA görüntüsü.	77
Şekil 7. SDA besiyerinde üreyen kandida kolonilerinin görünümü.	81
Şekil 8. Kandida kolonilerinin mikroskoptaki görünümü.	81
Şekil 9. Kandida kolonisinin SDA besiyerinde üretilmiş saf kültürü.	82
Şekil 10. ID broth'unda süspansiyon hazırlanması ve Phoenix Yeast ID paneli.	83

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-ASA	: 5-Aminosalisilik asit
AIDS	: Kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu
ALP	: Alkalen fosfataz
ANCA	: Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor
AS	: Ankilozan spondilit
ASCA	: Anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> antikor
AST	: Aspartat transaminaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
cANCA	: Sitoplazmik anti-nötrofilik sitoplazmik antikor
CARD	: Caspaseactivating recruitment domain
CDAI	: Crohn hastalığı aktivite indeksi
CH	: Crohn hastalığı
CMV	: Cytomegalovirüs
CRP	: C-Reaktif protein
DFA	: Direkt floresan antikor testi
EGD	: Özafagogastroduodenoskopi
ERCP	: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi
ESR	: Eritrosit sedimantasyon hızı
FICT	: Flöresan izotiyosiyanat
HLA	: Human leukocyte antigen
IBD1	: Inflammatory bowel disease 1
IBD2	: Inflammatory bowel disease 2
ICAM-1	: İnterselüler hücre adezyon molekülü-1
IFN-gama	: Interferon gama
IIFA	: Indirect immunofluorescence assay
IL	: İnterlökin
IL-10	: İnterlökin-10
IL-1RA	: Interleukin-1 receptor antagonist
ITAM	: Immunoreceptor tyrosine-based activation motif
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalığı
İK	: İndetermine kolit
KOH	: Potasyum hidroksit
MAdCAM1	: Mukozal adesin hücre adezyon molekülü-1
MPO	: Miyeloperoksidaz
MRCP	: Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
NFAT	: Nuclear factor of activated T-cells
NF-KB	: Nükleer factor kappa B
NOD2	: Nucleotid oligomerization domain 2
NSAİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

Opm-C	: Outer membran porin-C
PAB	: Anti-pankreatik antikor
pANCA	: Perinükleer anti-nötrofilik sitoplazmik antikor
PR-3	: Proteinaz-3
RITC	: Rodamin izotiyosiyanat
SDA	: Sabouraud dekstrozu agar
Th2	: T helper 2
TNFalfa	: Tümör nekroz faktör alfa
TPN	: Total parenteral nütrisyon
Treg	: T regülatör
USG	: Ultrasonografi
ÜK	: Ülseratif kolit
VSS	: Vejetatif sinir sistemi



1. ÖZET

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH), gastrointestinal sistemin çeşitli yerlerinde tutulum gösteren, inflamasyonla seyreden kronik bir hastalıktır. İnflamasyonun yerine göre en sık görülen türleri, ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH)'dir. İBH'nın daha az oranda görülen diğer bir türü ise, indetermine kolit (İK)'tir. İBH'nın doğru teşhisi; özellikle CH ve ÜK'in ayrımı, tedavisi ve prognozu açısından oldukça önemlidir. Bu türlerin ayrımında ve İK'in saptanmasında, Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antikor (ASCA) ve perinükleer anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (pANCA) serolojik değerleri birlikte kullanılmaktadır. Ayrıca, özellikle CH'nın gelişiminde maya veya kandida kolonizasyonu sık görülmektedir. İnsan gastrointestinal sisteminde, en fazla izole edilen tür *Candida albicans* (*C.albicans*)'tır. Bunu *Candida tropicalis* (*C.tropicalis*) ve *Candida glabrata* (*C.glabrata*) izlemektedir. Bu çalışmada, kronik inflamatuvar barsak hastalarında serumda ASCA ve pANCA antikorlarının, dışkıda kandida kolonizasyonunun tespit edilerek korelasyonunun incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, gastroenteroloji kliniğinde ve polikliniğinde İBH tanısı konan 120 hasta ile aynı yaş aralığında olan 30 sağlıklı kontrol grubunun, serumlarından indirect immunofluorescence assay (IIFA) yöntemi ile ASCA ve pANCA antikorları ve dışkı örneklerinden mikolojik tanı yöntemleri ile kandida kolonizasyonunun varlığı tespit edilerek, kandida türleri belirlendi.

Çalışmamızda, ÜK hastalarında %51,9 oranında pANCA pozitifliği, CH'da ise %60 oranında ASCA pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). İBH tanısı konan 120 hastadan alınan dışkı örneklerinin 76(%63,3)'sında, 30 kontrol grubundan alınan dışkı örneklerinin ise 16(%53,3)'sında kandida türleri üremiştir. Ancak, 5 ve üzeri koloni sayıları olan 49 İBH ile kontrol grubunun

9'unun kültürü değerlendirilmeye alınarak maya veya kandida türleri tanımlanmıştır. 49 İBH'dan 24(%20,0)'ünde *C.albicans*, 7(%5,8)'sinde *C.glabrata*, 4(%3,3)'ünde *Saccharomyces cerevisiae* (*S.cerevisiae*), 4(%3,3)'ünde *Candida kefir* (*C.kefir*), 3(%2,5)'ünde *Candida firmetaria* (*C.firmetaria*), 3(%2,5)'ünde *Candida krusei* (*C.krusei*), 3(%2,5)'ünde *Candida dubliniensis* (*C.dubliniensis*) ve 1(%0,8)'inde *Candida melibiosica* (*C.melibiosica*) tanımlanmıştır. 9 sağlıklı bireyin ise 4(%13,3)'ünde *C. albicans*, 2(%6,7)'sinde *C.glabrata*, 2(%6,7)'sinde *C.krusei* ve 1(%3,3)'inde *C.kefir* tanımlanmıştır. İBH ve kontrol grubunda, maya veya kandida türleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Her iki grubun da dışkı kültüründe; benzer türler üremiş olup, en çok üreyen tür *C.albicans* olmuştur. ASCA ve pANCA antikolları ile kandida türleri arasında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Ancak, ASCA ve pANCA pozitifliklerinde, negatifliklerine oranla daha fazla oranda maya veya kandida kolonizasyonu görülmüştür. Ayrıca, İBH'da ASCA ve pANCA floresan şiddeti ile üreyen maya veya kandida türlerinin koloni sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Günümüzde İBH'nda, ÜK ve CH'nın kesin olarak birbirinden ayrımını sağlayacak ve tanı koyduracak test yoktur. Ancak, ASCA ve pANCA serolojik testleri hastalığın ayrımında ve tanısında kullanılabilecek yardımcı testler olabileceği gibi; bu testlerdeki otoantikollar ile çapraz reaksiyon veren enfeksiyöz ajanların, özellikle de mayaların araştırılması, bu serolojik testlerin özgüllüğünü ve tanıdaki önemini arttırabilir.

Anahtar Kelimeler: İBH, Ülseratif Kolit, Crohn, Anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), pANCA, *Candida spp.*

2. ABSTRACT

Investigation of Yeast or Candida Colonization with ASCA, pANCA in Chronic Inflammatory Bowel Patients

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic disease with inflammation and involvement in various parts of the gastrointestinal tract. The most common types of inflammation are, Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). Another less common type of IBD is indeterminate colitis (IC). Accurate diagnosis of IBD; in particular, it is very important for the differentiation, treatment and prognosis of Crohn's disease and ulcerative colitis. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody (ASCA) and perinuclear anti-neutrophilic cytoplasmic antibody (pANCA) serological markers are used together for the differentiation of these species and detection of IC. In addition, especially in the development of CH with yeast and *Candida* colonization is common. In the human gastrointestinal tract, *Candida albicans* (*C.albicans*) is the most isolated species. This is followed by *Candida tropicalis* (*C.tropicalis*) and *Candida glabrata* (*C.glabrata*). The aim of this study was to investigate the presence of ASCA and p-ANCA antibodies in serum, *Candida spp.* colonization in feces, detection of chronic inflammatory bowel patients and correlation.

In our study, 120 patients diagnosed with IBD in gastroenterology clinic and outpatient clinic and 30 healthy controls in the same age range, ASCA and pANCA antibodies by indirect immunofluorescence (IIFA) method, mycological diagnostic methods from stool samples and *Candida spp.* colonization were determined. In our study, the pANCA positivity rate was %51.9 in patients with UC and the ASCA positivity rate was %60 in CH ($p<0.05$). *Candida* species grew in 76 (63.3%) of stool samples taken from 120 patients with IBD and 16 (53.3%) of stool samples

taken from 30 control groups. However, the culture of 49 IBD and 9 healthy individuals with 5 or more coloni numbers was evaluated, with yeast and *Candida* species were identified. Of the 49 IBD, 24(%20.0) *C.albicans*, 7(%5.8) *C.glabrata*, 4(%3.3) *Saccharomyces cerevisiae* (*S.cerevisiae*), 4(%3.3) *Candida kefir* (*C.kefir*), 3(%2.5) *Candida firmetaria* (*C.firmetaria*), 3(%2.5) *Candida krusei* (*C.krusei*), 3(%2.5) *Candida dubliniensis* (*C.dubliniensis*) and 1(%0.8) *Candida melibiosica* (*C.melibiosica*) of defined. 4(%13.3) *C.albicans*, 2(%6.7) *C.glabrata*, 2(%6.7) *C.krusei* and 1(%3.3) *C.kefir* were identified in 9 healthy individuals. Yeast and *Candida* species were found to be statistically significant in IBD and control groups ($p < 0.05$). Stool culture of both groups; similar species were produced and *C.albicans* was the most reproduced species. There was no significant result between ASCA and pANCA antibody and *Candida* species. However, in ASCA and pANCA positivity, with yeast and *Candida* colonization was more common than negativity. In addition, a statistically significant correlation was found between ASCA and pANCA fluorescence intensity and yeast or *Candida* spp. colonies. ($p < 0.05$).

Currently, there are no tests in IBD that will definitively differentiate between UC and CH and make a diagnosis. However, ASCA and pANCA serological tests may be helpful in differentiation and diagnosis of the disease; investigation of autoantibodies and cross-reacting infectious agents, especially yeasts, in these tests may increase the specificity and importance of these serological tests.

Key Words: Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis, Crohn, Anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), pANCA, *Candida* spp.

3. GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalıklılığı (İBH), etyopatogenezi henüz açıklığa kavuşmamış, kronik inflamasyonla seyreden, gastrointestinal sistemin çeşitli bölge ve katmanlarında tutulum gösterebilen bir hastalık grubudur (1). Genel olarak İBH başlığı altında; ülseratif kolit (ÜK), Crohn hastalığı (CH) ve her iki hastalık arasında yer alan indetermine kolit (İK) hastalıkları yer almaktadır (2). ÜK ile CH'nın ayırıcı tanısında anti-*Saccharomyces cereviciae* (ASCA) ve perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor (pANCA) serolojik parametreler birlikte kullanılmaktadır. ASCA pozitifliği genel olarak CH'da, pANCA pozitifliği ise genel olarak ÜK'de yüksek oranda görülmektedir (3, 4).

Ülseratif kolitteki inflamasyon genellikle mukoza ve submukozayla sınırlıyken, CH'nda mukozadan serozaya kadar tüm barsak duvarı boyunca yayılır ve en sık olarak kolon ile distal ileumda tutulum gösterir, ancak gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesinde de tutulum görülebilir. İBH'da inflamasyonun varlığı bakteriyel kolonizasyonu ve konakçının aktivitesini değiştirerek, hem hastalığın alevlenmesini sağlar hem de yüksek seviye maya veya kandida kolonizasyonunu artırır. Kolonizasyon olasılığını arttırması da, lezyonların iyileşmesini azaltmaktadır (1, 5).

Bu çalışmada, kronik İBH tanısı konan hastalardan ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubundan alınan serum örneklerinden ASCA ile pANCA antikorlarının ve dışkıda maya veya kandida kolonizasyonunun tespit edilerek korelasyonunun incelenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma sonucunda elde edeceğimiz bulgular, Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü'nde kronik İBH tanısı konulan bireylerin serumlarında ASCA ve pANCA antikorlarının

tespit edilerek Elazığ ilindeki oranlarının belirlenmesi ve dışkıda kandida kolonizasyonunun varlığının tespit edilip tür düzeyinde idendifikasyonu yapıldıktan sonra bu hastalarda sindirim sisteminde sık rastlanan maya veya kandida türlerinin tanımlanarak, İBH ile aralarındaki ilişkinin belirlenmesine yardımcı olacaktır.

3.1. Genel Bilgiler

3.1.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

3.1.1.1.Tanım

İnflamatuvar barsak hastalıkları terimi; genellikle gastrointestinal sistemin ÜK ve CH için kullanılmaktadır. İBH, kronik inflamasyonla seyreden, ancak etiyojisi henüz tam olarak bilinmeyen, gastrointestinal sistemin çeşitli bölge ve katmanlarında tutulum gösterebilen bir hastalık grubudur (1). Genel olarak İBH başlığı altında; ÜK, CH ve her iki hastalık arasında yer alan İK hastalığı yer almaktadır (2). Bu hastalıkların başlıca ortak özellikleri; alevlenme ve remisyon dönemleri ile tanımlanan klinik seyir, genetik yatkınlık, ekstraintestinal komplikasyonlar ve uzun süreli hastalıkta görülebilen kanser riskidir (1, 6).

Ülseratif kolitteki inflamasyon genellikle mukoza ve submukozayla sınırlıdır. CH'ndaki inflamasyon ise mukozadan serozaya kadar tüm barsak duvarı boyunca yayılır ve en sık olarak kolon ile distal ileumda tutulum gösterir, ancak gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesinde de tutulum görülebilir. CH'nda, inflame segmentin cerrahi olarak çıkarılması tedavi edici bir işlem değildir, çünkü inflamasyon genellikle tekrarlar. ÜK'teki inflamasyon kalın barsak ile sınırlıdır ve kalın barsağın cerrahi olarak çıkarılması tedavi edici bir işlemdir (1).

3.1.1.2. Epidemiyoloji

İnflamatuvar barsak hastalığının prevalansı ve insidansı coğrafi bölgelere, etnik gruplara ve ırklara göre farklılıklar göstermektedir. İBH, Kuzey Amerika ile Kuzey Avrupa ülkelerinde en yüksek insidansa sahiptir (7, 8). 14 merkezin katkısıyla ülkemizde yapılan epidemiyolojik bir araştırmada, İBH insidansının Batı ve Kuzey Avrupa'dan az, Ortadoğu insidansına yakın olduğu; ÜK'in doğuda, CH'nın ise Marmara bölgesinde daha sık görüldüğü; ÜK'lilerin %4.4'ünde, CH'nın ise %8.1'inde aile öyküsü bulunduğu bildirilmiştir (9). Ayrıca ülkemizde, İBH Derneği tarafından hastane kayıtları ile yapılan araştırmaya göre İBH prevalansı 36/100.000'dir. ÜK prevalansı 25.5/100.000 ve CH için ise 7.7/100.000'dir. İBH insidansı ise 4.1/100.000 olup, ÜK için 2.6/100.000, CH için ise 1.4/100.000 olarak hesaplanmıştır (10, 11). İBH, en sık 20-40 yaş aralığında genç erişkinlerde görülürken, 60-80 yaş aralığında hastalığın görülme sıklığı ikinci bir pik yapmıştır. Bazı çalışmalarda İBH'nın, kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görüldüğü; ancak bu ayırımın yeteri kadar kanıtlanmadığı bildirilmiştir (12).

3.1.1.3. Etiyoloji

Crohn hastalığı ve ÜK belirli epidemiyolojik ve demografik özellikler gösteren, barsak ve barsak dışı tutulumlarla birlikte spontan alevlenme-remisyon dönemleri ile seyreden, kronik İBH'dır. Hastaların %10-15 kadarında her iki hastalık arasında kesin olarak bir ayırım yapabilmek olanaksız olduğundan, bu tür hastalar İK olarak kabul edilirler. İK'liler, CH için tipik özellikler taşımadığı sürece tıpkı ÜK'liler gibi takip edilerek tedavi edilmelidirler. Birbiriyle iç içe geçmiş olan bu klinik tablo, ÜK ve CH'nın aynı hastalığın çeşitli fatörlerden etkilenen değişik klinik formları olduğunu düşündürürken; bu hastalıkların tutulum yerleri,

histolojileri ve immünolojik cevaplardaki temel farklılıkları, farklı iki ayrı hastalık grubu olduğunu ortaya çıkarmaktadır (13).

İnflamatuvar barsak hastalığının etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak etiyolojisinden sorumlu olan faktörler genel olarak çevresel ve genetik faktörler olmak üzere iki grupta incelenebilir (9). Ayrıca, CH ve ÜK için tipik olan kronik tekrarlayıcı inflamasyonun, gastrointestinal floraya karşı gelişen, düzensiz ve uygunsuz immün cevapla ilişkili olduğu düşünülmektedir (10).

3.1.1.3.1. Çevresel Faktörler

Çevresel faktörlerin, İBH'nin gelişimine ve hastalığın seyrine etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte; epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, hastalığın genetik olarak yatkın kişide çeşitli çevresel faktörlere ya da antijenlere maruz kalması ile oluşabileceği, alevlenme-remisyon dönemlerinin de bu faktörlerle ilişkili olabileceğini desteklemektedir (14).

Doğum öncesi gelişen olaylar, anne sütüyle beslenme, çocukluk çağı enfeksiyonları, non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı, oral kontraseptifler, sigara, stres, diyet, appendektomi, mikrobiyal ajanlar, psikolojik faktörler, hijyen, eğitim, meslek, iklim, kan transfüzyonu, tonsillektomi, fiziksel aktivite, hayvanlarla temas gibi diğer çevresel faktörler İBH'nin ortaya çıkmasına ya da hastalığın alevlenmesine yol açabilmektedir (14).

Non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ): NSAİİ kullanımı, *Cytomegalovirüs* (CMV) enfeksiyonu ve *Clostridium difficile* (*C.difficile*) bağlı gelişen psödomembranöz enterokolit gibi çok rastlanan çevresel faktörlerin kolit oluşumuna ve hastalığın alevlenmesine yol açtığı düşünülmektedir (15, 16).

Bazı çalışmalarda NSAİİ kullanımının, koruyucu prostanoidleri azaltarak, lökosit adezyonunu ve göçünü arttırıp, intestinal bariyeri değiştirerek, İBH üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (16).

Oral kontraseptifler: Oral kontraseptif kullanımının, İBH riskini arttırdığı çeşitli çalışmalarda gözlemlenmiştir. Bu ilaçları kullanan kadınlarda, CH riskinin 1,7 kat, ÜK riskinin 2,5 kat arttığı görülürken, 5 yıldan fazla oral kontraseptif kullananlarda risk daha da artmış ve ilacın kesilmesiyle riskin azaldığı görülmüştür. Ayrıca, ÜK’de risk, ilaç kullanımının devamlılığına değil östrojenin dozuna bağlıyken, CH’da östrojenin düşük veya yüksek dozda kullanılması ile hastalık riski arasında bir farklılık görülmemiştir. İBH’da kontraseptiflerin, nasıl bir patojenik mekanizma ile etkili oldukları da henüz açıklanamamıştır (17). Wakefield AJ. ve arkadaşları, oral kontraseptif ve sigaranın intramural intestinal kan damarlarının belirli bölgelerinde trombozise neden olduklarını ileri sürmüşlerdir (18).

Sigara: Sigara kullanımı, ÜK için koruyucu olabilirken, CH için risk faktörü olmaktadır (19). Sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha az oranda ÜK görülmektedir. İçilen sigara sayısının artmasıyla hastalığa yakalanma riski azalırken, sigara içerken bırakanlarda risk artmaktadır. Çünkü sigarayı bırakanlarda hastalığın alevlendiği görülmüştür. ÜK’li hastaların, günde 40 mg nikotin içeren sakız kullanmaları, hastalığın remisyona girmesini sağlamaktadır. Ayrıca, hafif ya da orta şiddetli ÜK olgularında, normal tedaviye eklenen transdermal nikotin bandları, septomlarda gerilemeye yol açarken, nikotinin bu etkisinin interlökin-10 (IL-10) üretimini önleyerek, T helper 2 (Th2) hücre yolunu baskılamasına veya barsak kolonundaki mukus yapısını değiştirmesine bağlı olabileceği

düşünülmüştür. CH'nda ise nikotinin, vasküler prostasiklin yapımını baskılayarak mikrotrombüs oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (20, 21).

Stres: Stresin, İBH'nı tetikleyebileceği düşünülmektedir. Stres, hastalığı başlatma faktörü olmaktan çok hastalığın belirtisidir. İnsanlarda yapılan bir çalışmada stresin, İBH'nı etkilediği klinik gözlemler sonucunda gösterilmiştir (22). Uzun dönem strese maruz kalanlarda; hastalık aktivitesinin artması stres ile ilişkilendirilmiş, fakat kısa dönemde ortaya çıkan stresin hastalığın alevlenmesi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Stres sonucu, hastalık gelişimindeki mekanizma tam olarak bilinmemektedir; ancak bu mekanizmanın immün, endokrin ve nöral faktörlerin kompleks etkileşimine bağlı olduğu düşünülmektedir (23).

Diyet: Diyetin, İBH üzerine etkisi günümüze kadar yoğun olarak araştırılmış ve İBH ile arasındaki bağlantı mantıklı bulunmuştur. Çünkü İBH, besin emilimini etkilemektedir. Analiz edilen diyet ile ilgili faktörler arasında; rafine şeker kullanımı CH için risk faktörü olabilirken, yağ alımı ÜK için risk oluşturmaktan çok fayda sağlamaktadır (24-26). Bununla birlikte; taze sebze, meyve ve lif tüketiminin İBH riskini düşürdüğü bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda da; temel besin öğelerine dayalı tedavi yaklaşımı aminosalisilat veya steroidlere göre daha az etkiliyken; sadece izole ileum lokalizasyonu olan inflamatuvar karakterli çocukluk çağı CH'nda, hem öncül hem de yardımcı tedavi olarak elementel diyetlerin belirgin faydalarının olduğu bildirilmiştir (26, 27).

Apendektomi: Yapılan bazı çalışmalarda, 20 yaş altında iltihabi sebeplerden dolayı appendektomi geçirenlerde ÜK gelişme riski azalırken, iltihabi olmayan sebeplerden dolayı appendektomi geçirenlerde ÜK gelişme riski

azalmamaktadır (28,29). CH'larında ise, erken yaşta yapılan apendektominin CH gelişme riskini arttırdığı ileri sürülmektedir (30).

Mikrobiyal ajanlar:

Barsak florasının yapısı, İBH'nın gelişmesinde önemli bir role sahiptir (30). Probiyotikler ve geniş spektrumlu antibiyotikler, hastaların belirli bir grubunda yarar sağlamaktadır (31, 32). Özellikle CH'da, antibiyotik ve probiyotiklerin poşitteki iyileştirici etkileri, barsaktaki bakterilerin önemini gösteren kıymetli delillerdir (33, 34).

Bazı enfeksiyöz ajanların, kronik enfeksiyon hastalıklarına benzemesi nedeniyle, İBH'nın etiolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. İBH'nın etiolojisinde; anaerob bakteriler, *Listeria monocytogenes* (*L.monocytogenes*) enfeksiyonu, *Mycobacterium paratuberculosis* (*M.paratuberculosis*) enfeksiyonu, *Entamoeba histolytica* (*E.histolytica*) gibi parazitler ve başta kızamık olmak üzere diğer virüslerin rol oynayabileceği düşünülmektedir (17, 35, 36).

Son zamanlarda, CH'nın gelişiminde kızamık virüsünün rolü olduğu çalışmaların odak noktası olmuştur. Kalıcı kızamık enfeksiyonu, iskemi ve lokalize olmuş damar tıkanıklığı ile sonuçlanan mukozal vaskülitte yol açmaktadır. Ayrıca, CH'ndan alınan kolon endotellerinde inklüzyon cisimleri ile paramyxovirus benzeri partiküller bulunması kızamık enfeksiyonunu desteklemektedir ve kızamık aşısı CH için risk faktörüdür (17, 37).

Yapılan bazı çalışmalarda da, basilli dizanteri ile ÜK arasında ilişki kurulmuş ve %7 olguda dışkıda *Shigella* üretilmiş, aynı şekilde *Escherichia coli* (*E.coli*), *Campylobacter*, *Salmonella* ve *Yersinia*'da saptanmıştır. *Mycobacterium* 'lar ise özellikle CH'nda ilgi çeken enfeksiyöz ajanlar olmuştur. Bu

enfeksiyöz ajanlardan farklı olarak barsaklarda hasar yapan, ancak kültürde üretilmeyen başka mikroorganizmaların varlığı da söz konusu olabilir (35, 36).

Yapılan çalışmalarda yaygın olarak, genetik yatkınlık gösteren yaklaşık 400 barsak mikroorganizmasının, uygunsuz inflamatuvar yanıtı neden olabileceği kabul edilmektedir (38). Bakteriler, direkt etkili olabileceği gibi salgıladıkları enzimler, sitokinler veya toksik faktörler aracılığıyla da hastalığın başlatılmasında ve devamında etkili olabilirler (35, 36).

Bugüne kadar çoğu araştırmada, CH'nın ilerlemesinde bakterilerin katılımı söz konusudur. Ancak, bakterilerin yanı sıra, ortakçı maya *C.albicans* ve hastalık gelişimi arasında bağlantı olduğu görülmüştür (38). İnsan barsağını kolonize eden mantarlar arasında, kandida türleri sindirim sisteminde yaygın olarak bulunmaktadır. Aynı zamanda, insan ince barsağındaki en önemli kommensal maya olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, *C.albicans* ve diğer kandida türleri, bağışıklık sistemi bozulmuş hastalarda olduğu gibi, konakçının bağışıklık sistemini değiştiren koşullar altında da deri ve mukozada sistemik kandidiyaza neden olabilmektedir (39). Bazı çalışmalarda, maya kolonizasyonu ve inflamasyon arasında bir bağlantı olduğu bulunmuştur (40). Yüksek seviyeli kandida kolonizasyonu, CH ve ÜK dahil olmak üzere birçok barsak hastalığıyla da ilişkilidir ve hastaların mantar yüklerini azaltmak hastalık şiddetini azaltmaktadır (5).

3.1.1.3.2. Genetik Faktörler

İnflamatuvar barsak hastalığında genetik yatkınlığı destekleyen faktörler; İBH'nın aile içinde dağılımı, bazı genetik rahatsızlıklarla birlikte görülmesi (Turner Sendromu, Hermansky- Pudlak Sendromu, Glikojen depo hastalıkları), monozigotik ikizlerde daha fazla oranda görülmesi, eşlerde daha az rastlanması ve

değişik risk gruplarında özellikle de yahudi ırkında yüksek prevalansta görülmektedir (41, 42).

Bazı klinik çalışmalar genetik faktörlerin, İBH gelişme riskini arttırdığını ve en önemli risk faktörünün de pozitif aile hikayesi olduğunu göstermektedir. İBH'larının yaklaşık %15'inde, özellikle 1. derece akrabalarında İBH gelişme riski 4-20 kat daha fazladır. Ayrıca, CH'nda ÜK'lilere göre genetik faktörlerin etkisi daha fazladır (43). Monozigot ikizlerde, dizigot ikizlere göre daha fazla oranda (yaklaşık %60) görülür (44).

Ailesel İBH olgularında yapılan genom taramalarında, CH ve ÜK'te kromozom 3, 6, 7 ve 12'de; CH'nda yatkınlık lokusunun özellikle kromozom 16'da bulunması, bazı kişilerde Human Leukocyte Antigen (HLA) genleri ve sitokin genlerinde (Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF-alfa), Interleukin-1 Receptör Antagonist (IL-1RA)) polimorfizm saptanması, genetik faktörlerin önemini gösteren delillerdir (45).

İnflamatuvar barsak hastalığından sorumlu olan 16. kromozomun, perisentromik bölgesinde bulunan Inflammatory Bowel Disease 1 (IBD1) gen bölgesi, CH'larının akrabalarında sık görülmüştür. Bu gen makrofajlarda, Nucleotid Oligomerization Domain 2 (NOD2)/Caspaseactivating Recruitment Domain 15 (CARD15) adlı bir sitoplazmik proteinin yapımını kodlanmaktadır. Bu protein, makrofajlarda bakterilerin lipopolisakkarid antijenini taşıyan, makrofaj apoptozisi ve olasılıkla nükleer factor-kappa B (NF-KB) aktivasyonu ile ilgili reseptör işlevi gören bir proteindir. Ayrıca, bakteriyel lipopolisakkaride yetersiz immün yanıt oluşmasında, 16. kromozomdaki NOD2 geninde oluşan mutasyon rol oynamaktadır. NOD2 geninde oluşan mutasyonlar, CH'nın %15-30'unda

görülmektedir (45-47). NOD2 geni ayrıca, makrofajlar ve dendritik hücrelerde de aktiftir. Gen ürünü, NF-KB transkripsiyonu ve dolayısıyla TNF-alfa ile IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımıyla inflamasyonu artırır (10). 16. kromozomun dışında; 5., 12. ve 14. kromozomlarında, İBH ile ilişkisi belirlenmiştir. 12. kromozomun IBD2 lokusunun da, daha çok ÜK'e yatkınlıktan sorumlu olduğu tespit edilmiştir (16).

3.1.1.4. Patogenezi

Gastrointestinal sistemde bakteriyel çeşitlilik, anatomik bölgeye göre değişiklik göstermekte olup; sistemin proksimal kısmında bakterilerin çoğu aerob iken, distal kısmında bakterilerin çoğu anaerobtur.

Gastrointestinal sistemde, mikroorganizmaların sayısında bir gradient vardır. Midede mikroorganizma en düşük seviyededir ve mikroorganizma sayısı $0-10^2$ arasında olup, çoğunlukla *Lactobacillus*, *Candida*, *Streptococcus* ve *Peptostreptococcus*'tan oluşmaktadır. Distal ileumda, mikroorganizma sayısı 10^7-10^8 arasında olup, baskın bakteriler; *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Actinomyces* ve *Corynebacterium*'dur. Kolonda ise, mikroorganizma sayısı $10^{11}-10^{12}$ 'ye kadar çıkmaktadır. Ağırlıklı bakteriler; *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium* ve *Clostridium*'dur. Gastrointestinal sistemde, toplam mikroorganizma sayısının ise $10^{13}-10^{14}$ kadar olduğu ve dışkı ağırlığının %30'unun ölü bakterilerden oluştuğu bilinmektedir (48).

Mantarlar ise, genellikle mikroorganizmaların yaklaşık %0.1'ini oluşturan, bağırsak mikrobiyotasının nispeten küçük bir bileşenidir. Her yerde bulunurlar. Bu yüzden, insan vücudundaki her mukozal yüzeyde bulunmaları beklenmekteyken, her bir vücut bölgesinde (bakteriyel mikrobiyotaya benzer şekilde) farklıdır.

Kandida türlerinin sıklıkla baskın olduğu ürogenital sistemde, ağız boşluğunda ve gastrointestinal sistemde yaklaşık 160 türü vardır (49, 50, 51). Kandida'nın türlere özgü kolonizasyon şekilleri vardır; *C.tropicalis* farelerde yaygın iken, insanlarda *C.albicans*, *C.glabrata* ve *C.parapsilosis* baskındır (52).

Yapılan çalışmalar, barsaktaki bakteriler ve mantarlar arasındaki rekabetçi ilişki kavramını desteklemektedir. İnsanlarda uzun süre antibiyotik kullanımı, mantar enfeksiyonu ve mantarların aşırı büyümesini teşvik eder; mikroorganizma bulundurmeyen fareler kandida ile enfeksiyona karşı hassastır ve antibiyotikler barsakta mantarların büyümesine neden olur (53, 54). Bu gözlemlerle tutarlı olarak, barsakta antibiyotik ile indüklenen mantar büyümesi, küf sporlarına maruz kalmaya karşı alerjik hava yolu tepkilerinin geliştirilmesi için konağı teşvik eder. Bu gözlemler, barsak mukozasından uzak olan vücudun diğer bölgelerinde, immün aracılı hastalıkların gelişiminde mikobiyota için kanıt sağlamıştır (54).

İnflamatuvar barsak hastalığının patogeneğinde, barsak mikobiyotasının rolünü destekleyen kanıtlar vardır. Mikroorganizmalar, bağışıklık toleransını azaltabilir ve patojen istilasına karşı koruma sağlamak için tasarlanan yolların uygun olmayan aktivasyonuna yol açabilir. Glikoprotein hücre duvarı bileşenleri; beta-glukanlar, kitin, mannanlar, geçişli reseptörler, dektin-1, çöpçü reseptör ailesinin üyeleri ve kompleman sistemi gibi doğal immün sistemin bileşenlerini aktive eder. Bu moleküllerin aktivasyonu, IL-17, IL-22, CARD9, NF- κ B, nuclear factor of activated T-cells (NFAT) ve immunoreceptor tyrosine-based activation motif 45 (ITAM45) gibi moleküller yoluyla immün sinyalizasyona yol açar (52, 55).

Lümendeki bakteriler epitel hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajlar ise T ve B lenfositler tarafından oluşturulan bir seri cevabı tetikler. Bu denge, immün cevabın aktivasyonu ve baskılanmasına bağlıdır. Gastrointestinal sistemde, kontrollü inflamasyon devamlı denge halindedir. Çünkü, sürekli lüminal antijenlere maruz kalır. Böylelikle, lüminal antijen veya antijenlerin anormal inflamatuvar cevabı tetiklemesi mantıklı gelmektedir. Bu antijenler mikrobiyal, çevresel veya besinsel olabileceği gibi, bakterilerin duvar yapıtaşları veya normal intestinal mikrofloranın disbiyozisi ile ilişkili bakteriyel ürünler de olabilir. İBH'nın patogenezinde bakteriyel anormallik tanımlanmamışsa da, bakterilerin İBH'nın patogenezinde önemli bir rol oynadığı ortadadır. Bu görüş, hayvan çalışmalarıyla desteklenmektedir. Hayvan çalışmalarında, bakterinin olmadığı bir ortamda hastalığın ortaya çıkmadığı gösterilmiştir (48).

İnflamatuvar barsak hastalığı, T ile B hücrelerden oluşan karışık hücresel infiltrasyonla karakterizedir; T hücreleri, Crohn lezyonlarının bulunduğu submukozal alanlarda ve granülomlar etrafında yer alırken, B hücreleri özellikle ülser bölgelerine yakın yer alır (56).

İnflamatuvar barsak hastalığında, inflamasyonu başlatan mekanizmalar farklılık göstermektedir. İBH vakalarında ve hastaların birinci derecede akrabalarında, mukozal geçirgenliğin arttığına dair veriler mevcuttur. Gastrointestinal sistemde, mukozanın lamina propria tabakası immün olayların gerçekleştiği bölgedir ve yabancı bir maddenin yani antijenin immün cevap oluşturabilmesi için, bu bölgeye ulaşması gerekir. Mikrobiyal ajanlar ve lüminal toksinler, genetik yatkınlık gösteren kişilerde mukozal bariyeri geçerek lamina propriaya bölgesine ulaşarak inflamasyonu başlatırlar. Bu bölgeye ulaşan

antijenler, antijen sunan hücreler ile değerlendirilerek, Th'lara sunulur. Bu hücreler arası etkileşimde TNF-alfa, interferon gama (IFN-gama) ve bir dizi sinyalizasyon molekülü rol oynar. Th lenfositler özellikle IL-4, IL-10, IL-17, IL-23 aracılığıyla; Th1, Th2 veya T regülatör (Treg) yönüne farklılaşır. Th1 yönünde farklılaşanlarda hücrel immün yanıtın baskın olduğu CH fenotipi, Th2 yönünde farklılaşanlarda humoral immün yanıtın baskın olduğu ÜK fenotipi görülür. Farklılaşma eğer Treg yönüne olursa immün yanıt azalarak söner (57).

Barsak homeostazını sağlamak için normal mukozal immün sistem, antiinflamatuvar, proinflamatuvar ve düzenleyici sitokinlerle birlikte inflamatuvar mediyatörler arasında denge kurmuştur. Bunu, Th yönünde farklılaşma sağlamaktadır. İnflamasyon yönünde farklılaşma, İBH'nda tipik olup; bu farklılaşmayla inflamasyon alanındaki endotelde, öncelikle interselüler hücre adezyon molekülü-1 (ICAM-1), sonra mukozal adezin hücre adezyon molekülü-1 (MAdCAM-1) gibi mukozal adezinler belirir ve sonra bu bölgeye lökosit göç etmeye başlar. Böylece eritrositlerin ve diğer immünolojik faktörlerin membranında; prostaglandin, lökotrien, platelet aktive edici faktör ve reaktif oksijen radikalleri sentezi gelişerek, inflamasyonun artarak genişlemesine neden olur (56).

İnflamatuvar barsak hastalığında temel patofizyolojik mekanizmanın; antiinflamatuvar sitokinler ile proinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulmasından, ya da Th1 ile Th2 lenfositlerinin aktivasyonunda bir bozukluktan olduğu düşünülmektedir. Th1 lenfositleri, inflamatuvar yanıtta çok fazla artarak, bu yanıtın sürekliliğini sağlayan proinflamatuvar sitokinleri; Th2 lenfositleri ise, antiinflamatuvar sitokinleri salgırlar. CH'nda, Th1 lenfositler aktive olarak IFN-

gama ile IL-2 yapımını sağlarlar. ÜK'te ise, Th2 lenfosit sitokinleri olan IL-4 ve IL-10 artar (58).

Ayrıca, mukoza ülserasyonu ve erozyonu, kolon bezlerinin distorsiyonu, mukoza ve submukozada ödem ile oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonu, goblet hücrelerinin azalması, granülom formasyonu, kript absesi, nonspesifik İBH'nın akut döneminde görülen histolojik bulgulardır (59).

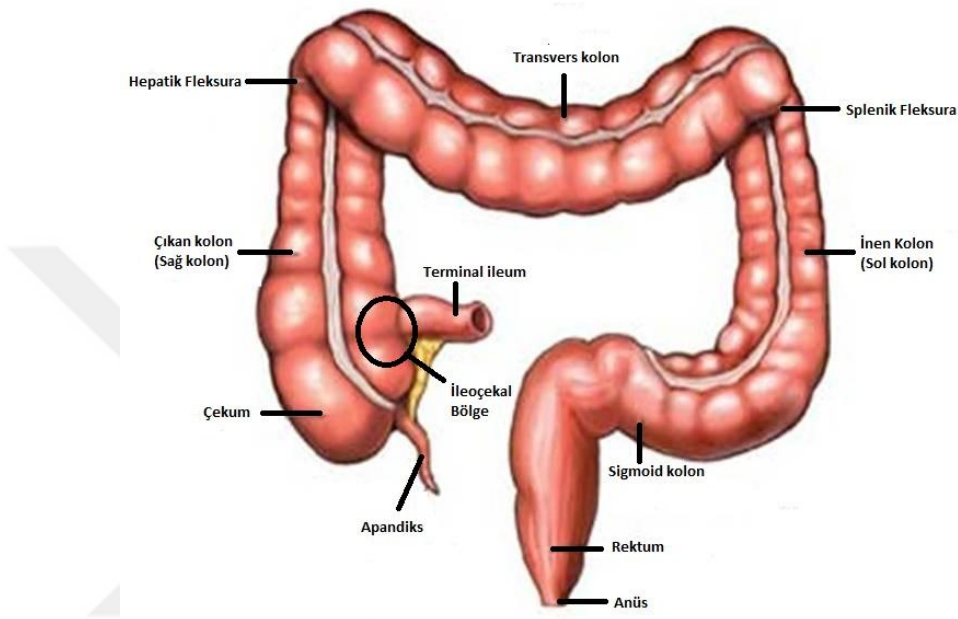
İnflamatuvar barsak hastalığında, toksinler ve enterik inflamasyon ile nonspesifik intestinal inflamasyon oluşur, böylece mukozal permeabilite artışıyla toksik bakteriyel ürünler emilerek lokal doku hasarını başlatır. Bu hasar, genellikle genetik yatkınlığı olmayan kişilerde inflamatuvar yanıtla önlenerek iyileşir; genetik yatkınlığı olan kişilerde supresyon yeterli olmaz, böylece inflamatuvar yanıt artarak immün sistemi aktive eder ve mukozadaki olay süregenleşir. Sonuçta kronik inflamasyon, doku hasarı ve fibrozis oluşur (2).

3.1.1.5. Patoloji

Ülseratif kolit ve CH'nda akut ve kronik inflamatuvar hücreler barsak duvarını infiltre eder. Aralarındaki ayırım ancak histopatolojik inceleme ile yapılabilir. Bazı durumlarda ise, patolojik tablo ikisini birbirinden ve diğer kolitlerden ayırt etmeye yetmeyebilir.

Ülseratif kolit: ÜK'te, CH'ndan farklı olarak hedef doku yalnızca kolon olup, kolonun mukoza ve submukozasında inflamasyon vardır (60). Bu nedenle kolon duvarı genellikle normal görünümündedir. İnaktif ülseratif kolitte, inflamatuvar hücre infiltrasyonu daha azdır, fakat mukoza yapısı genellikle bozulmuştur (61). ÜK, genellikle rektumdan başlayıp kolonun diğer segmentlerine de yayılabildiği gibi; yalnızca rektumu (proktit), rektumdan proksimale yayılarak sigmoid kolonu

(proktosigmoid tutulum), yine rektumdan splenik fleksuraya kadar olan bölgeyi (sol kolon tutulumu), transvers kolonu (yaygın tutulumlu) ya da rektumdan çekuma kadar tüm kolonu (pankolit) tutabilir. Ancak distalde şiddetli seyreder (2, 62, 63) (Şekil 1).



Şekil 1. Barsak anatomisi (64).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ÜK'te tutulum, hastaların yaklaşık 1/3'nde distal tip kolit, 1/3'nde sol taraf koliti ve 1/3'nde yaygın kolit olarak bildirilmiştir (65).

Ağır ve akut hastalık durumlarında, inflamasyon sadece mukoza ile sınırlıdır. Bu durumda ülserler transmural olabilir ve böylece CH'nda görülen lezyonlardan ayırt edilmeleri zordur (2, 62, 63).

Aktif hastalık döneminde, inflamasyon mukoza ile submukozada bulunan kript abseleri (kript lümenlerindeki nötrofil kümeleri) ve nötrofiller ile belirlenir. Kript abseleri, ÜK'i CH'ndan ayıran en önemli özelliktir. Kolon mukozası konjesyonlu, hiperemik, granüler görünümde olup vaskülaritesi artmıştır ve en ufak

temas ile kanayabilir. Haustralar kaybolmuştur ve goblet hücre kaybı vardır (2, 62, 63).

Kronik hastalık döneminde, lümen içine taşmış mukoza rejenerasyonu ve mukoza proliferasyonundan oluşan polip benzeri oluşumlar (psödopolip) vardır. Psödopolipler, ÜK'in lokal komplikasyonlarından ve rektumdan proksimale doğru sayıları artar. Psödopolipler ÜK'te görülmekle beraber, CH'nda da görülebilirler (2, 62, 63).

Hafif şiddetli hastalıkta, yüzeysel erozyonlar; şiddetli hastalıkta, yüzeysel ve geniş ülserler; daha şiddetli hastalıkta ise muskularis mukozanın penetrasyonu vardır. ÜK'te ileum normalde tutulmaz, ancak nadiren pankolit tutulumun olduğu durumda terminal ileumda "back-wash ileitis" tarzında inflamasyon görülebilir ve CH'ndan ayırımında güçlük yaratabilir (2, 62, 63).

Uzun süreli hastalıkta ise, kolon mukozasında görülen displastik değişiklikler, kanser gelişimi açısından önemlidir (2, 62, 63).

Crohn hastalığı: CH, kronik granümatöz inflamatuvar bir hastalık olup, ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünde tutulum gösterebilir. Genellikle kolon ve ileum birlikte tutulurken (%30 oranında), en sık sağ kolon ve terminal ileum tutulumu (%40 oranında) görülmektedir. CH'nın %15-20'sinde ileum tutulumu, %20'sinde ise kolon tutulumu görülür. Proksimal gastrointestinal sistem tutulumu ise yaklaşık %5 oranındadır (2, 66, 67). Kolon tutulumu olanların, 2/3'sinde pankolit tutulum, 1/3'nde ise segmenter tutulum mevcuttur (6).

İnflamasyon, barsak duvarının tüm katmanlarını tutar, hatta çevredeki lenf bezleri ile mezenteri de içine alarak barsak duvarının kalınlaşmasına ve lümenin daralmasına neden olur (6).

Crohn hastalığında lezyonlar arasında sağlam barsak segmentleri de vardır ve inflamasyon transmuraldır. Sağlam barsak segmenti ile ayrılmış, iki etkilenmiş alandan oluşan skip lezyonlar da CH'na özgüdür (2, 66, 67).

Aftöz ülserler, kolonda lenfoid kümeleri ve ileumda peyer yamaları ve üzerinde oluşan CH'nın en erken lezyonlarıdır. Hastalık ilerledikçe mukozada genişleyip yıldız şekli alarak, transvers lineer ve longitudinal ülserler oluşturacak şekilde birleşirler; geride kalan ülcersiz alanlar ise, kaldırım taşı manzarası oluşturur. Barsak duvarına penetre olan ülserler, abse ile fistül oluşumuna neden olur; ayrıca fistüller de en çok komşu barsak anslarına, vajina, uterus, mesane ve peritona penetre olabilirler. Fissürler ise ülserlerin tabanından başlayıp muskularis propriadan serozaya kadar yayılır (2, 66, 67).

Lenfoid kümeler en çok submukozada bulunurken, muskularis propria ve serozada da bulunabilirler; granülomlar ise, genellikle submukozadadır ve genellikle cerrahi materyalin histopatolojik incelemesinde görülür. Ayrıca, CH'nda ÜK'e oranla daha sık görülür (2, 66, 67).

3.1.1.6. Klinik Bulgular

Ülseratif Kolit:

Ülseratif kolitte başlıca bulgu, kanlı ve mukuslu diyaredir. Polipi taklit eden aralıklı kanamalar da olabilir. Bu tarz kanamalar sadece rektumun tutulduğu vakalarda görülebilir. ÜK'liler genellikle, sol alt kadranda duyulan karın ağrısı, kronik diyare (%90), hematokezya (%90), rektal kanama veya periumblikal yakınmaları ile

başvururlar. Genellikle karın ağrısı, kramp tarzındadır ve dışkılamadan önce diyareye eşlik eder. Ancak ağrının şiddeti, CH'nda olduğundan daha hafiftir (68-70). ÜK'lerin barsak hareketleri sık olup, rektal iltihaplanma sonucu dışkı volümleri düşüktür (6). Dışkılama sulu ve sıktır, sabah kahvaltıdan sonra ve gece boyunca görülebilir. Kilo kaybı olsa da lineer büyüme etkilenmemiştir. Ayrıca, ÜK'te ekstraintestinal komplikasyonlara, CH'na göre daha az rastlanmaktadır (68-70).

Tutulan kolon segmentinin uzunluğu ve şiddeti, kliniği belirlemektedir (60, 71). Tüm kolon tutulmasında, genellikle ateş, kilo kaybı ve alt kadranda lokalize karın ağrısı görülür. Lokalize tutulmada ise, kanlı diyare en önemli semptom olup buna tenesmus ve ağrı eşlik edebilir. Bazen yaşlı hastalarda kabızlık görülebilir. Bunun nedeni rektal spazmdır (6).

Ülseratif kolit, hastalığın şiddetine göre sınıflandırılır. Sınıflandırmada, Truelove-Witts kriterleri kullanılır. Bu kriterlere göre hastalığın şiddeti hafif, orta ve ağır hastalık olarak sınıflandırılmaktadır ve bu sınıflandırma hastalığın tedavisine yardımcı olmaktadır (72). Hafif şiddetli ÜK'te, tek bulgu günde 4 veya daha az diyare ve rektal kanamayken, ülseratif proktitli hastaların fizik muayeneleri genellikle normaldir. ÜK'li hastaların yaklaşık %27'si, orta şiddetli hastalardır. Bu hastalarda; halsizlik, hafif ateş, karında hassasiyet, karın ağrısı ve günde 4-6 kez kanlı diyare görülür. ÜK'li hastaların yaklaşık %19'u ağır hastalardır. Bu hastalarda; şiddetli halsizlik, kilo kaybı, ateş, 6'dan fazla kanlı diyare, hipoaktif barsak hareketleri, karın hassasiyeti, taşikardi postüral hipotansiyon, anemi ve bazen hipoalbuminemi vardır. Ayrıca, abdominal gerginlik ve toksik megakolon da şiddetli hastalıkta akla gelmelidir. Bazı hastalarda ÜK aniden başlarken, birçok olguda genellikle sessiz başlar ve birkaç hafta içinde gittikçe şiddetlenir (72).

Hastalığın başlangıcında %20 olguda çekum tutulması görülürken, %75'inde sigmoidin proksimalinde tutulma görülmez. Hafif hastalıkta hastaların %90'ı ilk ataktan sonra remisyona girer, şiddetli hastalıkta ise sıklıkla cerrahi işleme gerek duyulur. Genellikle hastalık kronik intermittent olarak devam eder, ancak uzun bir sessiz dönemden sonra, genelde birkaç hafta veya birkaç ay süren ataklarla devam eder. Bazı hastalarda ise hastalık kronik aktif kolit olarak devam eder (6).

Ülseratif kolit'in aktivite derecesinin belirlenmesinde; "Truelove-Witts", "Rachmilewitz Klinik ve Endoskopik İndeksi" ve "SEO" kriterleri kullanılmaktadır (9, 73, 74). Ayrıca, ÜK yaygınlığının sınıflandırılmasında Montreal sınıflaması kullanılmaktadır (75) (Tablo 1).

Tablo 1. Montreal ÜK yaygınlığının sınıflandırılması (75).

Terim	Anatomi	
E1	Ülseratif proktit	Rektumla sınırlı tutulum (inflamasyonun proksimali, rektosigmoid köşenin distalinde kalır)
E2	Sol taraflı ÜK (distal ÜK)	İnflamasyon splenik fleksuranın distalindeki kolon bölümünde yerleşmiştir
E3	Ekstensif ÜK (pankolit)	İnflamasyon splenik fleksuranın proksimaline yayılmıştır

Crohn Hastalığı:

Crohn hastalığında klinik bulgular daha çok hastalığın lokalizasyonunu, yaygınlığı ve inflamasyonun şiddetine bağlıdır. En sık görülen septomları; diyare, karın ağrısı, ateş, subileus atakları ve rektal kanamadır. Fizik muayenelerinde, karın sağ alt kadransında ağrılı dolgunluk ya da kitle hissedilebilir. Tanıdan önce hastalar, aylar veya yıllarca aralıklı diyareden ve belirsiz abdominal ağrıdan şikayet edebilirler. Akut gelişen abdominal ağrının ise, apandisit ile karıştırıldığı unutulmamalıdır. CH'da rektum nadiren tutulurken, kolon tutulumu olanlarda

diyare ön plandadır. Kanlı diyare, ÜK'ye göre daha nadirdir. Diyarenin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak genellikle safra asidine ileumun uzun süre maruz kalması barsaktaki bakterilerin aşırı çoğalması ve ileumun cerrahi olarak çıkarılmasına bağlıdır. Ateş genellikle hafiftir, komplikasyon varlığında daha çok yükselir. Gece terlemeleri görülebilir. Kilo kaybı, CH'nda ÜK'lilere göre daha belirgin olup; gıda alımının azalmasına, barsak emilimindeki bozukluk (malabsorbsiyon) ve kusmaya bağlı olabilir (76-79).

Bu tablolarla birlikte CH'nın klinik tipleri; inflamatuvar, striktür yapan ve fistülizan (penetran) hastalık olarak görülmektedir. CH'larının %30'nda fistül (abse), fissür ve skin tag oluşumu ile perianal hastalık gelişebilir. Ayrıca, %20-40'nda fistülizan hastalık vardır. Bunlar; entero-enterik, entero-kolonik, rekto-vajinal ya da perianal fistüldür (80). Fistüller, retro-peritoneal bölgeye açılarak bu bölgede abse ve flegmon gelişmesine sebep olur (81).

Günümüzde CH'nın tanımlanmasında Viyana ve Montreal sınıflaması kullanılmaktadır (77) (Tablo 2).

Tablo 2. Crohn hastalığında Viyana ve Montreal sınıflaması (77).

	Viyana	Montreal
Başlangıç yaşı	A1 < 40 yaş A2 ≥ 40 yaş	A1 16 yaş altı A2 17-40 yaş arası A3 40 yaş üzeri
Lokalizasyon	L1 terminal ileum L2 kolon L3 ileokolon L4 Üst GİS	L1 ileal L2 kolonik L3 ileokolonik L4 izole üst hastalık
Tipi	B1 Strikür yok, Fistül yok B2 Strikür B3 Penetrasyon (Fistül)	B1 Strikür yok, Fistül yok B2 Strikür B3 Penetrasyon (Fistül)

Crohn hastalığında özefagus tutulumunda, yutma güçlüğü ve yanma olabilir. Mide ve duodenumda *Helicobacter pylori* (*H.pylori*)'nin negatif olduğu inatçı peptik ülserlerde de CH akla gelmektedir (81).

Crohn hastalığında anemi; demir, folat, kronik hastalık, B12 vitaminin nütrisyonel eksikliğinden ve kan kaybından kaynaklanabilir. Hafif lökositoz aktif hastalığı gösterirken, belirgin lökositoz CH'nın süpüratif komplikasyonunu ya da absenin varlığını gösterir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) hastalığın aktivitesinde kullanılmaktadır, ancak ESR ileal hastalıkta kolon tutulumuna göre daha yüksek görülmektedir. 100 cm ve üzeri ileumun cerrahi olarak çıkarılması, B12 vitamini miktarının azalmasına neden olur (82).

Crohn hastalığında, alevlenip remisyona giren ve tekrarlayan bir hastalıktır (76). CH'larının %15-20'sinde kronik aktif hastalık, %65-75'inde kronik intermitant (aralıklı) gidiş, %10-15'inde de uzun süreli remisyon gözlenir (83, 84). Remisyonda tedavi almayan hastalarında %30'unda 1 yıl içinde, %50'sinde de 2 yıl içinde CH tekrarlar. Cerrahiye, tanı sonrasındaki 10 yıl içinde hastaların yaklaşık %50'sinde gerek duyulur. Opere olan hastaların %44-55'inde, 10 yıl içinde CH tekrarlar (77).

Crohn hastalığı'nın aktivite derecesinin belirlenmesi için "Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI)" ve "Harvey Bradshaw İndeksi"nden yararlanılmaktadır. İnternet ortamında bu kriterlere göre hazırlanmış, hastalık aktivitesinin kolayca hesaplanmasını sağlayan hazır formlar bulunmaktadır (85, 86).

3.1.2. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Tanı Yöntemleri

İnflamatuvar barsak hastalığında tanı yöntemleri, hastalığın aktivitesini, hastalığın yaygınlığını ve hastalığın komplikasyonlarını belirlemek için

kullanılmaktadır. Hastalık öyküsü ve fizik muayeneden sonra, biyokimyasal testler, dışkı testleri, üst ve alt gastrointestinal sistemin endoskopik muayenesi iyi bir şekilde yapılmalıdır. Bunlara ek olarak histopatolojik değerlendirme yapılarak tanı konulmalıdır. Eğer gerekiyorsa ultrasonografi (USG), radyolojik incelemeler, bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) de yapılmalıdır. İBH tanısında, en değerli tanı aracı kolonoskopi ve bu işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesidir (9).

3.1.2.1. Endoskopi-Kolonoskopi

İnflamatuvar barsak hastalığında, mukozayı görmek ve örneklemek için sıklıkla kolonoskopi ve özafagogastroduodenoskopi (EGD) gibi endoskopik prosedürler uygulanmaktadır. İBH şüphesi olan hastaya kolonoskopi yapılması, tanının erken konulmasını sağlar ve hastalığın yaygınlığını belirler. Ayrıca kolonoskopi işlemi, biyopsi alınması, polipektomi ve striktürlerin dilatasyonu gibi tedavi amacıyla da yapılabilir (87, 88) (Şekil 2). Bazı vakalarda akut infeksiyöz kolit ile o andaki İBH alevlenmesinin ayrımı zor olacağından, kronik semptomlu hastada İBH varlığını doğrulamak için, daha sonra ikinci bir endoskopi yapılması gerekir. Ayrıca sigmoidoskopi, ağır hastalıkta kolonoskopiye bağlı perforasyon riskini almadan tedaviye başlamak için yeterli bilgiyi sağlayabilir (87).



Şekil 2. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit'in kolonoskopi görüntüsü (89).

Tedavi görmemiş ÜK'li hastalarda, rektum tutulumu her zaman vardır (51). İnflamasyon, rektumdan başlayıp hiçbir alanı atlamadan proksimalde hastalığın bittiği yere kadar uzanır. Hafif hastalıkta; yüzeysel erozyonlar, mukozada granüler görünüm, damar yapısının kaybı, mukozada eksüdasyon ve frajilite görülür. Hafif hastalıkta, inflame mukoza endoskop ile dokunulduğu zaman hemen kanar ve bu olaya 'mukozanın gevrekliği' denir. Ağır hastalıkta ise, soyulmuş mukoza ile büyük ülserler ön plandadır ve mukoza kendiliğinden kanar (87, 90). Kronik hastalıkla birlikte, mukoza düzleşerek psödopolipler oluşmaya başlar. Psödopolipler, kanser öncüsü değildirler ve çıkarılmaları gereksizdir (87). Remisyona girmiş hastalarda ise; barsak mukozası incelmış, soluk ve atrofiktir (79).

Crohn koliti, vakaların hepsinde olmayabilir. Fakat çoğunda farklı bir görünüm gösterir. Erken veya hafif hastalıkta, ağırlıklı olarak aftöz ülserler görülür (87). Aftöz ülserler, etrafında kırmızı hale olan beyaz bir merkeze sahiptir. Boyutları 3-5 mm arasında değişir. Ağır hastalıkta, aftöz ülserler mukozada kaldırım taşı şeklinde görülebilir. Ayrıca ağır hastalık büyük, derin ve lineer ülserlerle karakterizedir (48).

Gastroduodenal tutulumlu CH'nda ise, üst gastrointestinal sistem endoskopisinde lineer ve antral aftöz ülserler görülebilir. ÜK'ten farklı olarak CH'ndaki mukozal tutulum devamlı değildir. Yama tarzında hastaliksız 'atlayan' alanlar görülür. Rektum tutulabilir veya tutulmayabilir. CH'nda ileal hastalık sıktır. Pankolitli olguların %10-20'sinde 'Backwash ileitis' görülürken, ÜK'li hastalarda genellikle ileum normaldir (87).

Obstrüksiyonu olmayan hastalarda kapsül endoskopi, ince barsak hastalığını dışlamak için kullanılır. Ayrıca, ince barsaktaki ulaşılamayan alanlarda gözden

kaçabilecek lezyonları gösterir (48, 87). CH'nda, perianal tutulum olabilir ve darlıklar daha sıktır. 10 yıldan fazla süren İBH'nda, darlıklar ve kitle lezyonlar kuvvetle maligniteyi düşündürür (48, 87).

Ayrıca endoskopi, İBH'nın ekstraintestinal belirtilerini değerlendirmeye de yardımcı olur. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) ile; sklerozan kolanjit, kolanjiokarsinomada kaşıntı ve obstrüktif sarılığın diğer belirtilerini azaltmak için, biliyer darlıklara dilatasyon veya stent yerleştirilmesi yapılabilir (87).

3.1.2.3. Radyoloji

Radyolojik bulgular İBH'nda, endoskopiye tamamlayıcıdır. Düz abdominal radyografi normal olabilirken; CH'nda intestinal tıkanmaya bağlı hava-sıvı seviyelerini, barsak perforasyonunda pnömoperitoneumu veya toksik megakolonda kolon genişlemesini (dilatasyonu) de gösterebilir (87).

Hafif ÜK'te baryumlu filimler normalken, ağır-uzun süreli hastalıkta haustra kaybıyla birlikte daralmış ve kısalmış tübüler lümen görülebilir (kurşun boru kolon). Hafif ÜK'te, mukozal yapı granüler görünümündedir. Ağır ÜK'te ise, mukozal yapı nodüler görünümündedir. Terminal ileumun düzensiz ve dilate yapısı backwash ileitisi düşündürür (87).

Hafif CH'da, çok sayıda aftöz ülserler görülür. Bunlar ağır hastalıkta büyüyüp derinleşir ve birbiriyle birleşerek kaldırım taşı görünümünü oluşturur. Baryumlu pasaj grafileri, striktür ve fistülleri endoskopiden daha iyi gösterir. Striktür varlığında, maligniteyi dışlamak önemlidir. Bu yüzden baryumlu grafilerde malignite atlanabileceğinden, İBH'nda tanı amaçlı kullanımı önerilmez (48, 87). İnce barsak baryum radyografisinde; barsak loop fiksasyonu, mukozal

düzensizlikler ve striktür de gösterilebilir. Bu bulgular ileumda daha belirgin görülür. Antral ve duodenal mukozal anormallikler, darlık ve fistüller CH’nda proksimal tutulmayı gösterirler (87).

Bilgisayarlı tomografi ve USG, sıvı koleksiyonları ve abselerin tespit edilmesinde, ayrıca perkütan drenajda (kapalı boşaltım) kullanılır. CH’da BT; darlık ve fistülleri gösterebilir. MRG, perianal hastalığın tanınmasında kullanılabilir. Sintigrafik yöntemler ise, abseleri veya intestinal inflamasyonu lokalize ve karakterize etmekte kullanılır (87).

İnflamatuvar barsak hastalığında görüntüleme yöntemleri, ekstraintestinal bulgular ve komplikasyonların belirlenmesinde gereklidir. Pelvik radyografi, sakroileitte yamalı sklerozisle birlikte sakroiliak eklem sınırlarında bozulmayı gösterir. Spinal radyografi ankilozan spondilitte; lomber düzleşme, vertebralarda kareleşme ve lateral-anterior sindesmofitleri gösterir. CH’nda, safra taşlarına sekonder kolesistiti ve şüpheli biliyer koliği olanlara USG ve biliyer sintigrafi yapılır. Bazı olgularda sklerozan kolanjit ve kolanjiokarsinomayı taramak için, manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) ve perkütan transhepatik kolanjiografi kullanılır. İntravenöz pyelografi veya BT, enterovezikal fistül ve renal taşları gösterebilir (87).

3.1.2.4. Laboratuvar

İnflamatuvar barsak hastalığında, demir eksikliği anemisi en sık rastlanan laboratuvar bulgusudur ve kronik kan kaybına bağlı olarak görülür. Demir dışında anemiye, folik asit ve vitamin B12 malabsorpsiyonunun katkısı da vardır. Ayrıca anemi, İBH’da hastalığın şiddetini ve süresini de etkiler. Uzun süren hastalık

durumunda ise, kullanılan ilaçlar kemik iliği süpresyonunu geliştirerek aneminin artmasına neden olur (2).

Serum albümin düzeyi İBH'nda, yaygın ve aktif hastalık, protein kaybettiren enteropati veya yetersiz beslenme nedeniyle düşebilir (63, 82).

C-reaktif protein (CRP) yüksekliği, sedimantasyon yüksekliği ve trombositoz aktif hastalık durumunda görülür. Ayrıca; ferritin, lökositoz ve fibrinojen artışı hastalığın aktivite derecesini göstermede önemli parametrelerdendir (2, 63, 82).

Ülseratif kolitlilerin çoğunda, hastalığın herhangi bir döneminde karaciğer enzimleri yükselebilir. Aspartat transaminaz (AST) ve alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği; ağır ataklarda daha yüksek görülebilir, atak düzelince genelde bu değerler normale döner. Ancak bu enzimler uzun süre yüksek kaldığında, Primer sklerozan kolanjit akla getirilerek ileri tetkikler yapılmalıdır (66).

İnflamatuvar barsak hastalığında şikayetler ilk ortaya çıktığı zaman bakteriyel ve paraziter enfeksiyonları dışlamak amacıyla dışkı mikroskopik olarak incelenerek kültürü yapılmalıdır (2, 48). Dışkı örneğinin mikroskopisinde; eritrositler, eozinofiller ve inflamatuvar hücreler görülebilir. Özellikle alevlenen hastalıkta, dışkıda parazit yumurtası ve parazitin (özellikle amip ve giardia lamblia) kendisi aranmalıdır (6, 91).

İnflamatuvar barsak hastalığını taklit eden ve en sık rastlanan enfeksiyöz ajanlar; *E.coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *C.difficile*, *Campylobacter*, *Yersinia* türleridir. *E.histolytica*, *Strongyloides*, *Mycobacterium avium complex* (*M.avium complex*) ve *CMV* gibi viral enfeksiyonlarla enfekte olma riski olanlarda enfeksiyon varlığını dışlamak için spesifik testlerin yapılması önemlidir. Bu hastalarda immün

baskılayıcı veya kortikosteroid ilaçlarla tedavi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Hasta medikal tedaviye cevap vermezse, ya da hastada alevlenme olursa, *C.difficile* enfeksiyonunu dışlamak amacıyla test yaptırılmalıdır (48).

İmmün supressif hastalıklarda, klinik olarak ÜK'te benzeyen *CMV* koliti akla getirilmelidir (6).

Ayrıca İBH ve CH'nda ASCA ile ÜK'te pANCA serolojik testleri sıklıkla pozitifdir (2).

3.1.3. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ayırıcı Tanı

İnflamatuvar barsak hastalığının ayırıcı tanısında, öncelikle enfeksiyöz kolitler (*Salmonella*, *Shigella*, enteropatojenik *E.coli*, gonokokal proktit, *Campylobacter jejuni* (*C.jejuni*), psödomembranöz kolit, *Herpes simplex* proktiti, *Chlamydia* proktiti, *Amöbiyazis*) düşünülmelidir. Bu enfeksiyöz kolitler ile gelişen enfeksiyonlarda, ÜK'lilere benzer endoskopik bulgular, kanlı ishal ve kramplar olur. Kanlı ishal, amebiasis dışındakilerde günler veya haftalar içinde düzelirken, İBH'da tipik olarak daha uzun sürer. Amebiasiste, barsakta ileoçekal bölgede ameboma görülebilir. Bu durum CH ile karıştırılabilir. Tanı, dışkıda trofozoitlerin görülmesi ile veya serolojik olarak konur. (2, 92, 93).

İnflamatuvar barsak hastalığının akut alevlenmesinde antibiyotik kullanımı öyküsü varsa *C.difficile* toksin-A araştırılmalı ve psödomembranöz enterokolit akla gelmelidir. Psödomembranöz enterokolit ağır ve sulu ishal ile ortaya çıkarken, ishal birkaç gün veya aylarca sürebilir (94).

İnflamatuvar barsak hastalığının enfeksiyöz ishalden ayırımında, bakteriyel patojenlerin tespiti için özel dışkı kültürlerinin yapılması önemlidir. Uzamış ishali olanlarda başta giardiazis olmak üzere protozoal hastalıklar da düşünülmelidir (95).

Ayrıca, iskemik kolit, kollajenöz kolit, radyasyon proktiti, Behçet hastalığı, irritabl barsak sendromu, divertikülit, soliter rektal ülser ve kolon karsinomu İBH’da ayırıcı tanıda yer alan klinik tablolardır (2). Bunlardan iskemik kolit, İBH’nın ilk atağının ayırıcı tanısında önemlidir. Kollajenöz kolit ise, İBH ile karışabilen kronik inflamatuvar bir hastalık olup, kolon mukozasının subepitelyal katmanında kollajen birikimi ile karakterizedir. Klinik olarak, kronik sulu ishal şeklinde genelde orta yaşlı kadınlarda görülür ve histopatolojik değerlendirme ile tanı konulur (96).

İntestinal lenfoma, CH’nın semptomlarını gösterebilir. İnce bağırsak grafisinde, bağırsakta diffüz tutulum ve kitleler görülebilir (97).

Bağırsak tüberkülozu da İBH ile karıştırılabilir ve kortikosteroid tedavisi alan İBH’nda gelişebilir (97).

İnflamatuvar barsak hastalığında rektal kanama olduğu zaman, hemoroid ve anal fissürler ile karıştırılabilir. İshalin varlığı ve acil dışkılama hissi, ÜK lehinedir. ÜK’in, anal fissür ve hemoroidden ayırt edilmesinde sigmoidoskopi kolay bir tanı aracıdır (96).

Primer veya sekonder amiloidoz da İBH’nı taklit edebilir ve tanısı biyopsi alınarak konulur (98).

Çekal divertikülit, tubo-ovaryan hastalıklar, akut apandisit, pelvik inflamatuvar hastalık ve ektopik gebelik sağ alt kadranda ileiti taklit edebilen hastalıklardandır (99).

Kalın barsak, mide, pankreas, meme gibi çeşitli doku ve organların metastatik kanserleri ile malign melanom da CH’nı taklit edebilir. Özellikle çekum

kanseri, ileoçekal bölgeden başlayıp terminal ileuma kadar ilerleyerek ileal tıkanıklık oluşmasına neden olabilir (99, 100).

Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit, dermatomiyozit, poliarteritis nodosa, esansiyel mikst kriyoglobulinemi ve progresif sistemik skleroz gibi bazı sistemik vaskülitlerde İBH'nı taklit edebilir (101, 102).

Crohn hastalarında mide her zaman tutulmayabilir, ancak eozinofilik gastroenterit mide de tutulum göstererek CH'nı taklit eder. Periferik eozinofili tanı konulmasına yardımcı olur (103).

Kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromlu (AIDS) hastalarda görülen, *CMV* ve *Mycobacterium avium intracellulare* (*M. avium intracellulare*) enfeksiyonları da ileite neden olabilir. Biyopside organizmanın gösterilmesiyle kesin tanı konur (104).

Ülseratif Kolit ile Crohn Hastalığının Ayırıcı Tanısı:

ÜK ve CH'nın ayırıcı tanısında günümüzde halen zorluklar yaşanmaktadır. İBH'nın yaklaşık %10 kadarı, klinik, radyolojik, endoskopik ve histopatolojik bulgulara rağmen yanlış olarak sınıflandırılmaktadırlar; %10'u kadarı da sınıflandırılmayıp, İK olarak adlandırılmaktadır ve CH'na benzeyen tipik semptomları olmadığı sürece de ÜK'liler gibi takip edilerek tedavi edilmelidirler (3, 4, 105, 106).

Özellikle sadece kolonik tutulumu olanlarda ve fulminan koliti olanlarda, ÜK'i CH'ndan ayırmak zor olabilir. Ancak, histopatolojik inceleme bu ayrımı yapmada kolaylık sağlayabilir. Non-kazeifiye granülomlar, transmural tutulum ve atlayarak giden lezyonlar ÜK'te olmayıp CH'da olan histopatolojik bulgulardır (Tablo 3) (48).

Ülseratif kolit ve CH'nın ayırıcı tanısı, tedavi seçeneklerinin ve cerrahi tedavi sonrası kür şanslarının birbirinden farklı olması nedeniyle önemlidir. Medikal tedavide bu hastalıkların ayırımını yapmak çok önemli değildir. Ancak, cerrahi tedaviye karar verilirken ÜK ya da CH olup olmadığı ayırımını yapmak önemlidir. Çünkü, ÜK için kolektomi küratif bir operasyondur (66).

Tüm bu nedenlerden dolayı ayırıcı tanıda otoantikorlar gibi çeşitli serolojik belirteçlere başvurulmaktadır (107). Son yıllarda ÜK ve CH'nın ayırımı için pANCA, ASCA, anti-pankreatik antikor (PAB), outer membran porin-C (OMP-C), bakteriyel antijenlere karşı oluşan antikorlar ve flajellin gibi birçok serolojik belirteç gösterilmiştir (108). Çok fazla serolojik belirteç olmasına rağmen, klinik sonuçları etkileyen kanıtlar oldukça sınırlıdır. Çeşitli çalışmalar farklı toplumlarda bulunan ÜK ve CH'nda, pANCA, ASCA ve PAB düzeylerinin değişik oranlarda pozitif olduğunu göstermişlerdir (109). pANCA pozitifliği ÜK'lilerde %40-80 oranında, CH'nda %2-20 oranında; ASCA pozitifliği CH'nda %40-70 oranında, ÜK'de %5-15 oranındadır. Bu durum da pANCA pozitifliği ve ASCA negatifliği ÜK'i; ASCA pozitifliği ile pANCA negatifliği CH'nı daha öncelikli düşündürmektedir (3, 4).

Tablo 3. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının ayırıcı özellikleri (48).

Klinik Özellikler	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı
Rektal kanama	Çoğunlukla	Bazen
Abdominal kitle	Yok	Sıklıkla
Perianal hastalık	Çok nadir	%30
Üst gastrointestinal semptomlar	İlişkisiz	Sıklıkla
Malnütrisyon	Nadir, hafif	Sıklıkla, orta-ağır
Endoskopik ve Radyolojik		
Rektal tutulum	Var	Değişken
Aralıksız, devamlı tutulum	Daima	Nadir
Kesintili, lineer ülserler	Nadir	Sıklıkla
Aftöz ülserler	Yok	Çok sık
Kaldırım taşı görünümü	Yok	Çok sık
Atlayarak giden lezyonlar	Yok	Çok sık
İnce barsak hastalığı	Yok*	Çok sık
Fistüller	Yok	Çok sık
Patoloji		
Aftöz ülserler	Yok	Çok sık
Non-kazeifiye granülomlar	Yok	%10-30
Kript apseleri	Çok sık	Sıklıkla
Transmural tutulum	Yok	Var
Mikroskopik atlayan lezyonlar	Yok	Sıklıkla

*Backwash ileiti hariç.

3.1.4. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Serolojik Parametreler

3.1.4.1. Anti- *Saccharomyces cerevisiae* Antikor (ASCA)

Saccharomyces cerevisiae (*S.cerevisiae*) antikorları ile ilgili ilk kez 1980’li yıllarda ÜK ve CH’nda birkaç çalışma yapılmıştır. *S.cerevisiae*, yaygın olarak bira ile şarap yapımında ve mayalı yiyeceklerin hazırlanmasında kullanılır. Bu nedenle, bu işle uğraşanların bu organizmaya karşı duyarlılık geliştirdiği bildirilmiştir (3, 4).

Bazı çalışmalarda, İBH’nın patogeneğinde çeşitli gıda antijenlerine karşı gelişen otoimmün antikorların ve diyetle ilgili faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca, İBH’nda çeşitli bakteriyel antijenlere karşı gelişen otoantikorlar da gösterilmiştir, bu otoantikordardan biri de ASCA’dır ve son dönemde yapılan çalışmalarda önemi giderek artmaktadır. Bazı çalışmalarda, *S.cerevisiae*’ya karşı gelişen IgA ve IgG tipi otoantikorların varlığı, CH’da % 40-

70 oranında, ÜK'te % 5-15 oranında ve sağlıklı kontrollerin %0-5'inde tanımlanmıştır (110- 112). ASCA pozitifliğinin, ayrıca çölyak hastalığında da düşük oranda bulunduğu bilinmektedir. Çölyaklı hastalarda, ASCA IgA seviyesi normal bulunurken, bununla birlikte ASCA IgG seviyesi yüksek bulunmaktadır (110, 111).

Tam bir sınıflama yapılamayan vakalarda (İBH'nın %10-15 kadarında) ise tanının kesinleşmemesi nedeniyle ilaç tedavisi gecikmektedir. Başlangıçta İBH düşünülen hastalarda ve tanı konulamamış kolitlerde ASCA testi önerilmektedir. Test hastanın ilk vizitinde uygulanabilir ve özellikle pediatrik hasta grubunda çok pratik olup, az miktarda kan örneği gerektirir, ayrıca maliyeti düşüktür. Klinik bulgularla birlikte güçlü ASCA pozitifliği, tanıyı kolaylaştırır ve böylece invaziv testlere gerek kalmayabilir. ASCA IgA ve IgG'nin birlikte yüksek pozitifliği, CH için güçlü bir göstergedir (113, 114).

Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antikorları, *S.cerevisiae*'nin hücre duvar oligomannosidik epitopuna karşı oluşur (115, 116). CH'da ASCA antikorlarının rolü tam olarak bilinmezken; bir hipoteze göre artmış intestinal permeabiliteye bağlanır. Yani CH'lığı olan hastaların %50-60 kadarında intestinal permeabilite, hastalık aktivitesiyle ilişkili artış gösterir. Bu artış da hastalığın tekrar edebileceğini gösterebilir (115).

İnflamatuvar barsak hastalığında; inflame barsak mukozasında antijen absorpsiyonunun artması, ASCA'nın *S.cerevisiae* ile çapraz reaksiyon veren başka bir enfeksiyöz ajana maruz kalması ve *S.cerevisiae* içeren besinlerin alımından sonra anormal otoimmün yanıtın gelişmesi gibi mekanizmalar ASCA pozitifliğinin açıklanmasında düşünülen bazı mekanizmalardır. Bu durumda İBH'nın

S.cerevisiae'ye maruz kalması bir hipersensitivite reaksiyonu gibi görülmektedir (117).

Anti-*Saccharomyces cereviciae* antikor, ailesel geçiş gösterebilir. Crohn hastalarının 1. derece akrabalarının yaklaşık %15-20'sinde bu antikorlara rastlanmaktadır. Bazı araştırmacıların primer defekt olarak önerdikleri tight junction, Crohn hastalarının birinci derece akrabalarının ince barsaklarında permeabilite artışına neden olmaktadır. ASCA'nın İBH olmayan kişilerde bulunmasının, hastalık riskini arttırıp arttırmadığı konusunda henüz bir bilgi bulunmamaktadır (115, 118).

İnflamatuvar barsak hastalarında, genellikle ASCA pozitif olanlarda fenotipik bulgular CH'na, ASCA negatiflerde ise ÜK'lilere benzerlik göstermektedir. Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) ve ASCA test sonuçları spesifikliğı arttırmak için birlikte değeriendirilmelidir. ANCA özellikle ASCA ile kombine edildiğinde, İK vakalarında tanın konulmasında büyük fayda sağlar. İK vakaları, ASCA negatif pANCA pozitif ise ÜK, ASCA pozitif pANCA negatif ise CH olarak değeriendirilmektedir (115, 118-121).

Serolojik tetkiklerin negatif olması, İBH'nın olmadığı anlamına gelmez. ASCA seviyesi, ANCA'da olduğu gibi hastalığın aktivitesi ile ilişkili değildir. ASCA seviyelerinin, özellikle IgA ve IgG'nin birlikte yüksekliğı; erken yaşta başlayan, çok agresif seyreden, penetrasyon ve fibröz darlıklar gösteren, sıklıkla cerrahi işlem gerektiren özel bir tip ile birlikte olduğu görülmektedir. Toplumda İBH taramasında, ASCA ve pANCA gibi serolojik parametelerin sensitivitesi düşük olduğu için testlerin kullanımları uygun değildir. Fakat, CH ve ÜK'in ayırıcı tanısına ve İK vakalarının çözümlenmesinde, pANCA, ASCA IgA ve ASCA IgG

antikorlarının birlikte kullanımı sensitiviteyi %94 oranında arttıracığından büyük katkı sağlayacaktır (13, 122, 123).

3.1.4.2. Anti-Nötrofilik Sitoplazmik Antikor (ANCA)

Son yıllarda tanımlanmış olan ANCA, nötrofil granülleri içinde bulunan enzimlere karşı gelişen bir grup otoantikordur. Faber ve Elling tarafından ilk kez 1966 yılında İBH ile ilişkili ANCA, CH'nda ve ÜK'lilerde "lökosit spesifik anti nükleer antikorlar" olarak tanımlanmıştır. Davis ve arkadaşları ANCA varlığını ilk kez 1982 yılında, pakiimmün nekrotizan vaskülitli sekiz hastada göstermişlerdir. Daha sonra ise özellikle klasik Wegener granülomatozlu hastalarda ANCA'nın etiyopatogenezdaki etkisi ve tanıdaki değeri gösterilmiştir (112, 124, 125).

Anti-nötrofilik sitoplazmik antikorlar, lökositlerin lizozomal granüllerindeki proteinlere karşı oluşan bir grup otoantikordur. İmmünofloresan mikroskoptaki görünümüne göre iki türü vardır. Boyanma, perinükleer tarzında ise pANCA, sitoplazmada granüler ise sitoplazmik anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (cANCA) olarak isimlendirilir (Şekil 3). cANCA, Wegener granülomatozuna spesifik olup, azurofil granüllerin yapısında bulunan, bir serin proteaz olan proteinaz-3'e (PR-3) karşı gelişen bir otoantikordur. pANCA ise, immün kompleks oluşturmayan segmenter nekrotizan glomerülo nefritte ilk kez tanımlanmış olup, miyeloperoksidaz (MPO) enzimine karşı oluşan otoantikordur. pANCA ile cANCA birlikte bazen düşük oranda da olsa değişik hastalık gruplarında görülebilir. Bu hastalıklar inflamatuvar barsak hastalıkları, kollajen doku hastalıkları ve bazı infeksiyonlardır (126-128).



Şekil 3. Granülositlerde cANCA ve pANCA floresan boyanma şekli (129).

Anti nötrofil sitoplazmik antikor, indirekt immünfloresan antikor yöntemi (IIFA) incelemelerinde etanol ile fikse nötrofil slaytlarında pANCA formunda, formalin ile fikse nötrofil slaytlarında ise cANCA formunda görülmektedir. ANCA'nın genellikle MPO aktivitesi pozitifdir. pANCA reaktivitesinden sorumlu birkaç farklı hedef antijen tanımlanmış olup bu antijenler; laktoferrin, elastaz, bakteriyel geçirgenliği arttıran protein, katepsin G, lizozim, beta-glukoronidaz, alfa-enolaz ve katalazdır.

Atipik-ANCA; pANCA ile cANCA arasında IIFA yöntemiyle tam olarak ayırımı yapılamayan atipik örnekler için kullanılan bir terim olup; PR-3 veya MPO'a karşı değil de elastaz, laktoferrin ve katepsin G gibi antijenlere karşı oluşan bir antikordur. Ancak, pANCA'nın özel bir şekli olduğu ve bu grupta düşünülmesi gerektiğine inanılmaktadır. İBH'nın ve otoimmün karaciğer hastalıklarının tanısında, anti-katepsin G ve anti-laktoferrin gibi antikorlar önemli rol oynayabilir. (130, 131).

Son yıllarda İBH ile ANCA arasındaki ilişkiye dikkat çekilmekte ve İBH'da temel olarak saptanan ANCA'nın, perinükleer boyanma paterni gösteren pANCA olduğu bilinmektedir. ÜK'te pANCA pozitifliği %40-80 oranında, CH'de %2-20 oranında, sağlıklı bireylerde ise %0-5 oranındadır. pANCA pozitifliği olan CH'nın

büyük bir kısmında, ÜK'lilere benzer bir klinik tablo yani sol taraf koliti ve buna bağlı semptomlar görülmektedir. Bu grup ÜK'ye benzer CH olarak tanımlanmıştır (131).

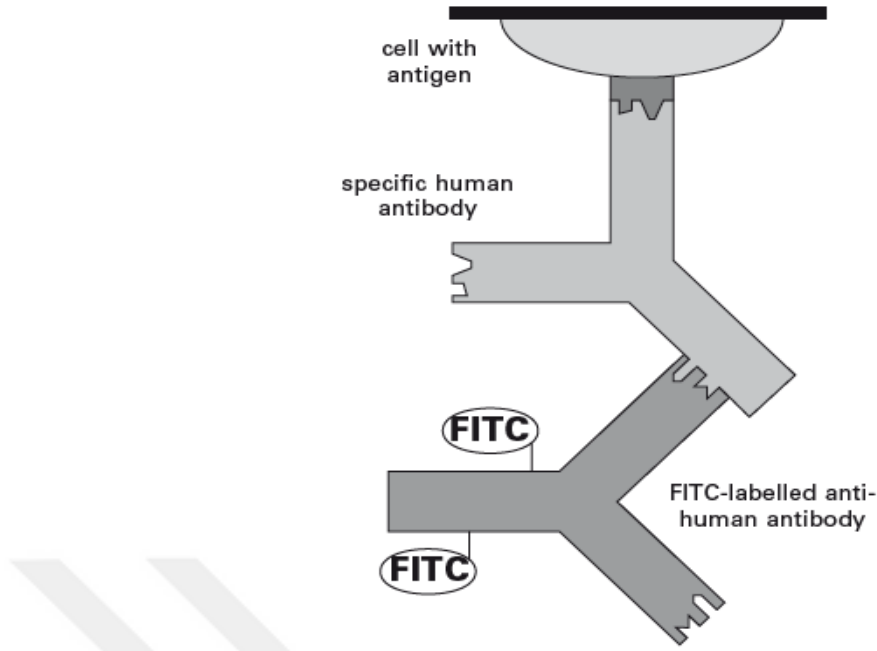
Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor, İBH dışında birçok hastalıkta, özellikle vaskülitte seyreden romatizmal hastalıklarda pozitif saptanmaktadır. Diğer hastalıklar ise; Wegener granülomatozu, Mikroskopik polianjitis, Churg-Strauss sendromu, Takayasu arteriti, Henoch-Schöenlein purpurası, romatoid artrit, dev hücreli arterit, Goodpasture sendromu, Poliarteritis nodosa, enfeksiyonlar, bağ dokusu hastalıkları ve maligniteler olarak sıralanabilirler (132).

Muller-Ladner ve arkadaşları, ÜK ve CH'da ANCA antikorlarının Ig sınıfları ve IgG alt gruplarının reaktivitesinin, Wegener's granülamatöz ve mikroskopik vaskülit gibi vasküler hastalıklarda gözlenen antikorların dağılımından farklı olduğunu bildirmişlerdir (133). pANCA pozitif CH'nın serum IgG'si ÜK'lilerde görülen pANCA'ya benzer bulunmuştur (132).

İnflamatuvar barsak hastalığı için tanımlanan pANCA dışında birkaç antikor daha vardır. Bunlar; ASCA, PAB, *E.coli* OmpC'dir (16).

3.1.5. İndirekt İmmüno Floresan Yöntemi (IIFA)

İndirekt immüno floresan yöntemi, hasta serumunda özgül antikorların araştırıldığı, katı faz olarak da hücre veya doku kesitlerinin kullanıldığı bir in-vitro tanı yöntemidir. Hasta serumunda bulunan özgül antikorun, antijene bağlanması ve daha sonra floresanla işaretlenmiş olan anti-insan antikorunun (konjugat) bu komplekse bağlanıp, floresan mikroskop altında parlamasıyla, aranan etkenin tespit edilmesine dayanan bir histokimyasal laboratuvar boyama tekniğidir (129, 134) (Şekil 4).



Şekil 4. IIFA yönteminde antijen-antikor ilişkisinin şematik görünümü (135).

İndirekt immün floresan yönteminde, katı faz olarak çeşitli hücre veya dokuların fıkse edildiği slaytlar (lam) kullanılmaktadır. Ticari olarak hazırlanan bu slaytların üzerine, hasta serumu damlatılarak her üretici firmanın kendi önerileri doğrultusunda inkübe edilir. Daha sonra tampon solüsyonla yıkanarak, fluorescein isothiocyanate (FITC) işaretli konjugat eklenerek inkübasyona bırakılır. Tekrar tampon solüsyonla yıkanıp, slayt üzerine gliserol damlatılarak, lamelle kapatılır ve immünfloresan mikroskopta incelenir (129).

Gerçek anlamda immünofloresan tekniği, 1941 yılında Albert Hewett Coons ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş, ancak Coons bu tekniği geliştirdiğinde bu teknikle ilgili 300 kadar çalışma yapılmıştır. 1930-1936 yılları boyunca Reiner (1930), Bronnfenbrenner (1931) Marrack (1934) ve Eagle (1936) gibi araştırmacılar antikor proteinlerini antijenle reaksiyona girme kapasitesine zarar vermeden, basit kimyasal yapılarla birleştirmeyi başarmışlardır (136).

Coons ve arkadaşları 1942 yılında, antikor FITC ile birleştirebilen ve bu bileşimi de spesifik bir histokimyasal boya olarak kullanan bir metod geliştirmişler. Bu yeni metodu ilk defa fare dokularındaki pönomokokların yerini belirlemek için kullanmışlardır (136).

Weller ve Coons 1954 yılında, virüslerin floresan boyanmasında bir metod geliştirmişler. Bu metoda göre; enfekte dokuya anti-serumu direk uygulamak yerine, önce antijenle insan immünoglobulini birleştirip, bu komplekse işaretlenmiş bir anti-insan gama globulini eklemişler ve böylece antijen immün kompleks alt katmanı, işaretlenmemiş antikor orta katmanı ve floresan antikor üst katmanı oluşturmuştur. Bu teknik, floresanla boyamada indirekt metod olarak kabul edilmiştir. Carter ve Leise tarafından ise 1958 yılında, bakteriyel boyama için uyarlanmıştır (136).

Lupus eritematozus lezyonlarında ilk defa 1963 yılında, IgG ve C3 tanımlanmıştır. Beutner ve Jordon 1964 yılında, IIFA tekniğini pemfigus hastalarının serumunda antikorları göstermek için kullanmışlardır (136).

İmmunofloresan tekniklerde kullanılan floresan boyalara ise, fluorokrom adı verilir. Fluorokromun antikorlara bağlanması, IIFA yönteminin temelidir. FITC ve rodamin izotiyosiyanat (RITC); en yaygın kullanılan iki fluorokromdur. Floresin sarımtırak-yeşil bir ışınımına sahipken, rodamin kırmızımsı-turuncu renktedir. Bu fluorokromların tercih edilmelerinin nedeni ise; diğer fluorokromlara göre daha parlak ve verimli olmalarıdır. Floresin, rodamine göre daha avantajlıdır. Bunun nedeni; ikisinin de aynı parlaklığa sahip olmalarına rağmen, gözün kırmızımsı-turuncudan çok elma yeşiline daha duyarlı olması ve kırmızı otofloresansın doğada yeşil otofloresansdan daha yaygın olmasıdır (134).

Daha sonraki yıllarda immünofloresan teknik geliştirilerek, farklı yöntemler denenmiş ve bu denemelerde birkaç immünolojik reaksiyon dizisinden yarar sağlanmıştır. Bunlar;

1. Coons'un orijinal prosedürüne göre; floresan kaplı antikor çözeltisi, antijen içeren preparatla muamele edilmiş, antijen-antikor kompleksi oluşmuş ve bu prosedür direkt floresan antikor (DFA) tekniği olarak adlandırılmıştır.

2. Antijen içeren preparat, önce işaretlenmemiş spesifik anti-serumla muamele edilmiş, sonuçta oluşan antijen-antikor kompleksi floresan kaplı spesifik antikorla muamele edilerek floresan ışık altında görünür hale getirilmiş ve bu prosedür IIFA tekniği olarak adlandırılmıştır. Weller ve Coons 1954 yılında bu prosedürü ilk defa tanımlamışlardır. Watson ise, ilk defa bu yöntemi Coons'un laboratuvarında uygulamıştır. IIFA tekniği, tek bir konjugat kullanarak verilen örneği farklı anti-serumlarla çalışmayı mümkün kılar ve DFA yönteminden daha duyarlı ve daha kolay kontrol edilebilir bir yöntemdir. Floresan antikor yöntemleri içinde en fazla yararlanılan yöntem, IIFA yöntemidir (136).

3. Shepard ve Goldwasser tarafından diğer bir yöntem olan kompleman boyama yöntemi bulunmuştur. Buna göre; 56°C'de 30 dakika ısıtılarak kompleman aktivasyonu yıkılan bir serum, kobay serumu ile karıştırılır ve daha sonra antijenle birleşmesi sağlanır. Buradaki kobay serumu, kompleman yönünden zengin ve genelde serolojik reaksiyonlarda kompleman kaynağı olarak kullanılır. Antikor, kompleman ve antijen kompleksi kobay serumundaki floresan kaplı antikor sayesinde slayt üzerinde görünür hale gelir. Shepard ve Goldwasser, bu reaksiyonun IIFA'dan daha duyarlı olduğunu bildirmişler, ancak bu yöntem çok fazla işlem içerdiği için lüzumsuz bulunmuştur (137).

İndirekt immün floresan yöntemi, zamanla geliştirilmiş ve yaygın bir biçimde kullanılmaya başlanmıştır. Birçok hastalığın tanısında önemli sensitivite ve spesifite gösterdiği, özellikle bazı bakteri ve virüsler için özgül bir metot olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Sonuçta IIFA yöntemi günümüzde önemli bir yöntem haline gelmiştir (138).

İndirekt immünofloresan antikor yönteminde, özgüllüğün yüksek oluşu testin en önemli özelliğidir. Ancak, anti-serum içerisinde immünolojik çapraz reaksiyon (iki farklı antijen tarafından antijenik belirteçlerin paylaşılması) oluşursa veya konjugata boyanın bağlanamaması durumunda özgüllüğü azalabilir. Bu nedenle IIFA testi, deneyimli personel tarafından kaliteli malzemeler kullanılarak uygulanmalıdır (137).

3.1.6. Barsakta Kandida ve Kandidiyazis

Kandida, maya tipinde bir mantar türü olup yaklaşık 200 türü vardır. İnsan gastrointestinal kanalından en sık izole edilen kandida türü *C.albicans* olup, bunu *C.tropicalis*, *C.parapsilosis* ve *C.glabrata* izlemektedir (139). Eşeyli çoğalan diploit bir mantar türüdür. En yaygın görülen mantar enfeksiyonu, *C.albicans* türüne aittir (142, 143).

Flora, sağlıklı bir organizmada bulunan tüm canlı organizmaların yarattığı dengeli ortama verilen addır. Kandida, sağlıklı yetişkinlerin %40'ının ağız florasında, sağlıklı kadınların %20-25'inin vajen florasında bulunmaktadır. Ayrıca, barsaklarda da flora üyesidir. Barsak florası; barsakların mukozasında bulunan, immün sistem ile ortaklaşa görevi olan ve sindirim ile savunma sistemine olan katkıları ile bedenin bütünsel sağlığı için önemi tartışmasız olan, bir mikroorganizma topluluğudur. Patojen olmayan bağırsak flora bakterileri ve

vücudun bağışıklık sistemi, normal şartlarda kandidayı kontrol altında tutarlar. Böylece, kandidanın gastrointestinal sistemdeki varlığı diğer patojen bakterilerin çoğalmasını engeller (140-143).

Jeffrey Bland, barsaklarda 400'den fazla bakterinin yaşadığını belirtmektedir. *Bifidus* ve *Acidophilus* bakterileri, dengeli bir barsak florasında yan yana hassas bir denge içinde bulunurlar. *E.coli* ise, barsak florasının önemli bir diğer mikroorganizmasıdır. Güçlü bir patojen bakteridir ve patojenitesi nedeni ile barsakta sayıca en az bulunması istenen ancak flora dengesi için barsakta mutlaka bulunması gereken çok önemli bir bakteridir (140 -142).

Barsak florasının oluşumu doğum şekli ile ilgilidir. Çünkü flora, normal doğum sırasında bebeğin anne vajen florasını alması ile oluşmaya başlar. Araştırmacılar yeni doğan bir bebeğin barsak florasındaki bakterilerin %80-90'ının *Bifidus* cinsi bakteriler olduğunu göstermişlerdir. Doğumla başlayan ve zamanla olgunlaşan floranın dengesi tüm yaşamsal faktörlerden (bağışıklık sistemi, beslenme, su, stres, ilaçlar, ameliyatlar) etkilenir ve yetişkinliğe doğru gidildikçe faydalı bakterilerin sayısının azaldığı görülmüştür (143).

Barsak florasının dengesi, herhangi bir nedenle bozulursa, fırsatçı maya mantarı olan *C.albicans* sayıca artmaya başlar ve böylece kandidiyazis denilen tablo ortaya çıkar. Kandidiyaziste, normalde tek hücreli olan *C.albicans* kontrolden çıkarak çok hücreli, iplikli (psödohif ve gerçek hif) ve istilacı şekle dönüşür. Ayrıca, dokuları imha etmeyi onlara daha iyi yapışmayı sağlayan proteazları, konak dokulara bağlanmayı sağlayan adhesinleri ve vücudun bağışıklık sisteminin tepkisini azaltan çok sayıda faktörü de üretir. Kandidanın barsak duvarına tutunmasıyla oluşan immunolojik hasar; barsak mukozasının permeabilitesini

bozarak, besin duyarlılığı veya besin alerjilerinin oluşmasına yol açar (140, 142, 144, 145).

Kandidiyazis nedenleri arasında; disbiyozis, kimyasal ilaç kullanımı (özellikle antibiyotik, NSAİİ, steroid ilaçlar), bağışıklık sisteminin zayıflaması, sindirim salgılarının azlığı, kronik stres, pankreas ve karaciğer disfonksiyonu, kalitesiz uyku ve uyku bozukluğu, beslenme hataları, bozuk ağız ve diş sağlığı sayılabilir. Antibiyotik kullanımı, barsak florasında patojen bakterilerle birlikte faydalı flora bakterilerini de öldürdüğü için flora dengesi bozulur ve kandidanın sayıca artmasına neden olur (146).

Beslenme hatalarının başında da, alkol tüketiminin ve kandida grubunun besini olan rafine karbonhidrat tüketiminin çok olması gelmektedir. Bunun dışında ise, yeterince su içmemek, dengesiz ve tek yönlü beslenmek, hazır gıdalar ve katkı maddesi içeren besinler tüketmekte sayılabilir (146).

İnflamatuvar barsak hastalığında inflamasyon, önemli kandida kolonizasyonu olasılığını arttırdığından ve kandida kolonizasyonu lezyonların iyileşmesini azalttığından, bu etkiler kısır bir döngü üretecektir. İnflamasyonun varlığı, bakteriyel kolonizasyonu ve konağın aktivitesini değiştirerek hem yüksek seviye kandida kolonizasyonunu hem de hastalığın alevlenmesini destekleyen koşullar yaratır (5). Şaşırtıcı bir şekilde, kemirgen gastrik ve oral dokularında *C.albicans* kolonizasyonu, IL-17 ve IL-23 üretimini artırır (147, 148, 149). Bu nedenle, kandida kolonizasyonu bu sitokinlerin seviyelerini artırarak inflamasyonu arttırabilir. Subklinik inflamasyonu olan duyarlı bir bireyde meydana gelen kandida ile yüksek seviyeli kolonizasyon, Standaert-Vitse ve arkadaşları tarafından tartışıldığı gibi, inflamasyonu şiddetlendirebilir ve CH'nı tetikleyebilir (150).

İnflamatuvar barsak hastalığı'nın diğer bir formu olan ÜK'li hastalar da kandida tarafından sıklıkla kolonize olmaktadır (151, 152). Bir çalışmada, uzun süredir devam eden hastalığı olan (5 yıldan fazla) pek çok hastanın dışkısında yüksek seviyede kolonizasyon veya iltihaplı mukozadan bulaşmalar tespit edilmiştir (152). Başka bir çalışmada ise, ÜK hayvan modelinde kandidanın iltihaplı kolonun iyileşme sürecini kötüleştirdiği gösterilmiştir. Probiyotik ve antifungal tedavi birlikte, kolon lezyonlarının iyileşmesini sağlamıştır (153).

3.1.7. Mikolojik Tanı Yöntemleri

3.1.7.1. Dışkıda Direkt-Mikroskopik İnceleme

Klinik bir örnek, klinisyene ve laboratuvar çalışanına bir ön idendifikasyon yapma olanağı sağlayarak, belirli patojen mayaların varlığını veya yokluğunu saptamada yardımcı olacağından; kültür işlemine alınmadan önce, uygun bir şekilde direkt olarak incelenmelidir (154).

Klinik örnekteki mantarların direkt olarak incelenmesinde, Gram boyama, %20'lik potasyum hidroksit (KOH) ve kalkoflor beyazı gibi bazı yöntemler uygulanmaktadır. Uygun bir şekilde hazırlanıp boyanan bir örneğin, dikkatlice yapılmış direkt incelemesinden önemli bilgiler elde edilebilir (154).

Bir klinik örneğin mayalar yönünden direkt mikroskopik incelemesi yapıldığında, identifikasyona (tanımlamaya) yardımcı olabilecek yapılar olarak; organizmanın şekli ve büyüklüğü, tomurcuk sayısı ve tomurcuğun yapıştığı yerin morfolojisi, hücre duvarının kalınlığı, bir kapsülün varlığı veya yokluğu, yalancı hiflerin ve artrokonidyumların varlığı gözlemlenebilir (154).

Aynı zamanda direkt incelemenin sonuçları, mantarların in-vitro üretilmesi için en uygun besiyerlerinin seçiminde de yol gösterici olabilir (155).

3.1.7.2. Dışkıda Bakteriyolojik-Mikolojik Kültür

Laboratuvar metodlarında direkt mikroskopiye göre kültür yöntemlerinin sensitivitesi 1.3-1.7 kat daha fazladır (139).

Klinik örneklerin olası mantar enfeksiyonu yönünden değerlendirilmesinde, klinik mikrobiyoloji laboratuvarları tipik olarak bakterilere ilişkin kriterleri kullanmaktadır (154).

Kandidalar, aerop koşullarda minimal ya da zenginleştirilmiş ortamda, 20-40°C arasındaki ısılarda ve 2-8 arasında değişen pH'da ürerler. Besiyeri ortamında glukoz, fosfat, biotin, amonyum tuzu ve serbest metallerin (Ca, Fe, Zn gibi) bulunması yeterlidir. Organik bir karbon ve azot kaynağına gereksinimleri vardır, yani kemoheterotrofturlar. Hiçbir tür nitrati asimile edemez, ancak bütün türler glikozu fermente eder. Kültürlerinde organik asitlerden zengin (etanol, formik asit, asetoin ve asetik asit, suksinit asit, laktik asit, pirüvik asit, propionik asit gibi) metabolik son ürünler oluşur (156).

Klinik kültürlerden mantarların primer izolasyonu ve bunların kültürlerinin yapılabilmesi için pek çok besiyeri vardır, ancak tüm örnekler için yeterli olabilecek özgül bir besiyeri ya da besiyeri kombinasyonu yoktur (154).

Koloni özelliklerine dayanılarak, kromojenik agar besiyerleri ile bir veya iki maya türünün ön identifikasyonu yapılabilir. Kromojenik bir besiyerinin kullanılması, birden fazla maya türünün varlığını gösterebilir. Bu besiyerlerinden CHROMagar *Candida* besiyeri 10'dan fazla türün ayrımını yapabilmektedir (157).

Klinik laboratuvarlarda primer izolasyon için en sık kullanılan Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) besiyeridir. Primer izolasyon besiyerlerinin bileşimine, hızlı üreyen küflerin veya bakterilerin üremesini baskılayacak ve besiyerlerine seçicilik

sağlayacak antibiyotikler eklenebilir (gentamisin, sikloheksimid, kloramfenikol gibi). Ayrıca antibiyotik içeren Mycosel Agar ve Mycobiotic Agar gibi ticari olarak hazırlanmış seçici besiyerleri de kullanılabilir (158).

Kandida türleri aerobik ortamlarda daha iyi üreme gösterirken, yüksek karbondioksitli ortamlarda daha da iyi ürerler. Kültür için alınan klinik örnekler uygun besiyerlerine ekildikten sonra 26°C'de ve 37 °C'de ayrı ayrı inkübe edilirler ve genellikle tüm patojen türler 37°C'de daha iyi ürerler. Bu ısı özellikle *C.albicans* ve *C.tropicalis* gibi iki virülan tür için en uygun ısıdır. Patojen kandidaların çoğu, 26°C'de ve 37 °C'de birkaç günde ürerler, ayrıca 37°C'de üreyememe saprofitliği ortaya koyan bir özelliktir. Çoğalma hızları ortama göre değişmektedir. *C.albicans* ve *C.tropicalis* için bu hız 1 saatten daha kısa bir süredir (156, 159, 160).

Candida cinsi içindeki mayaların, makroskopik ve mikroskopik özellikleri birkaç istisna dışında farklılık göstermez. Hepsi, 25°C veya 37°C'de 2-3 günde SDA (pH. 5.5) besiyerinde ürerler. 2-3 mm çapında, beyaz ya da krem renginde, düzgün yüzeyli ya da göbekli ve uzayan inkübasyonla birlikte kıvrımlı hale gelen mat ya da parlak koloniler oluştururlar. Kandida türleri arasındaki morfolojik farklılıklar, ancak mısır unlu tween-80 agar gibi özel besiyerlerinde saptanabilirler (161).

Kültürün saflığı:

Mayaların çoğu, rutin mikolojik ve bakteriyolojik besiyerlerinde iyi ürerler. Üreme genellikle 48-72 saatte saptanabilir. Ancak pasajları yapılmış ve laboratuvara adapte olmuş türler daha hızlı üreyebilirler. Koloni türleri düzgün yüzeyden buruşuğa kadar değişebilir ve kremsi görünümündedir. Bazılarında başlangıçta bir miktar pigment görülebilir ve pigment zamanla koyulaşabilir.

Kapsülü olan mayalar ise ıslak, parlak ve mükoid görünümde koloni oluşturlar (154).

Yapılan kültürün saf olduğundan emin olmak önemlidir. Bunun için Gram boyama ile kültürün saflığı doğrulanmalıdır. Eğer yapılan kültür bakteri ile karışık ise, izolat oluşan tek kolonilerden alınarak kanlı agara ve SDA besiyerlerine pasajları yapılmalıdır (154).

Özellikle floralı örneklerde, bakterilerle birlikte farklı birçok maya türü izole edilebilir. Ayrıca fungemi ataklarında da birden fazla maya türü enfeksiyondan sorumlu olabilir (162).

3.1.7.3. Maya Türlerinin Mikolojik Olarak Tanımlanması

Mayaların tanımlanmasında, güvenilir ve sistematik bir yaklaşımın kullanılması önemlidir. Günümüzde maya türlerinin çoğu, mevcut olan birçok maya tanımlama sistemleri ile kolaylıkla tanımlanabilmektedir (163).

Maya mantarlarının (başta kandida türleri olmak üzere) tür düzeyinde tanımlanmasında genotipik yöntemlerde kullanılmaya başlanmıştır. Bununla beraber rutin laboratuvarlarda, morfolojik ve biyokimyasal analize dayanan geleneksel fenotipik yöntemler daha yaygın şekilde kullanılmaktadır (163, 164).

Tanımlamada kullanılan klasik fermentasyon ve karbonhidrat asimilasyon testleri, aşırı yük getirici ve zaman alıcı olduğundan değişik prensiplere göre çalışan ticari maya tanımlama sistemleri daha çok tercih edilmektedir. Ticari maya tanımlama sistemlerinin bir kısmı klasik yöneme benzer şekilde karbonhidrat asimilasyonuna dayanır ve genellikle 48 saat içinde sonuç vermektedir. Diğer bir kısmı ise karbonhidrat kullanımının yanı sıra çeşitli substratların enzimatik yıkım

reaksiyonlarını da kullanarak daha erken yani 24 saatten az bir sürede sonuç vermektedir (163-165).

3.1.8. Komplikasyonlar

Komplikasyonlar İBH'nda, intestinal ve ekstraintestinal olmak üzere iki başlık altında incelenmektedir (2). Ekstraintestinal (gastrointestinal sistem dışı) bulguların bir kısmı İBH'nın aktivitesi ile ilişkiliyken, bir kısmının hastalık aktivitesi ile ilişkisi bulunmamaktadır (166). İBH'nda en sık tutulan organlar; eklemler, karaciğer, göz, cilt ve kemiklerdir. Belirli organlara özel bulguların oluşma nedeni tam olarak bilinmese de enterik immün yanıtta düzensizliğin barsak dışında değişik organlarda tutulum ile sonuçlandığı görülmüştür. İBH'nın immünpatogenezi daha iyi aydınlatıldığında bağırsak dışı bulguların açıklanması kolaylaşacaktır (70, 167, 168).

3.1.8.1. İBH'da İntestinal Komplikasyonlar

3.1.8.1.1. Ülseratif Kolit Komplikasyonları

Toksik megakolon: ÜK'in en ağır komplikasyonudur. Ayrıca mortalitesi yüksek bir klinik tablodur. Kolonda dilatasyon vardır ve ayakta direkt karın grafisinde, transvers kolon çapı 6 cm'nin üstündedir. Hastalığın başlangıcındaki akut alevlemelerde ve pankolitli hastalarda daha sık görülür. Hastalarda, 38°C üzerinde ateş, azalmış veya kaybolmuş barsak sesleri, kolonun yerleştiği bölgede hassasiyet, lökositoz, taşikardi ve postural hipotansiyon bulguları saptanabilir. Bazı hastalarda ise anemi, elektrolit bozuklukları, dehidratasyon, şuur bulanıklığı ve hipotansiyon görülebilir. Toksik megakolonun başlamasına ve artmasına neden olan ilaçlar; antispazmotikler, antikolinergikler, narkotik analjezikler ve antidiyareik ilaçlardır. Toksik megakolonda, medikal tedavi çok hızlı yapılarak

perforasyon riski en aza indirilmelidir. Eğer, tedavinin 48. saatinde iyileşme olmazsa perforasyon riski artar. Bu da acil cerrahi tedavi gerektirebilir (69, 169).

Perforasyon: En tehlikeli lokal komplikasyon olup, özellikle sol kolon tutulumu olan hastalarda sık görülür. Serbest perforasyon nadir görülürken; toksik megakolon, akut fulminant kolit ve kolonoskopi veya kontrastlı radyolojik inceleme sırasında görülme sıklığı artar. Hastanın kliniğinde değışiklik olması durumunda perforasyon düşünölmelidir (69, 169).

Masif kanama: Genellikle klinik aktivitesi şiddetli vakalarda ve yaygın kolon tutulumu olan hastalarda görölen bir komplikasyondur. Ağır kanama ile nadiren karşılaşılr. Böyle bir durumda acil cerrahi girişim gerekmektedir (170, 171).

Darlık: ÜK'te darlık CH'ndaki gibi sık olmasada hastaların %10'unda özellikle ileri evrede saptanabilir. Darlık saptanan olgularda ise mutlaka kanser olasılığı dışlanmalıdır (172, 173).

Karsinoma: ÜK'te, ileri derecede hastalığı olanlarda, kolon kanserinin gelişme riski normal popölasyona oranla daha yüksek bulunduğundan; hastalık başlangıcından itibaren ortalama 8-10 yıl sonra, belirli aralıklarla takip kolonoskopilerine başlanmalıdır. Proktitli hastalar en az risk taşıyan grup iken, pankolitli hastalar en yüksek risk grubundadır. ÜK'te kolon kanserleri, çoğunlukla submukozal olduğu için kolonoskopide tespit edilemezler. Bu nedenle tanı için biyopsi alınarak histopatolojik olarak incelemesi gerekmektedir. Alınan biyopside displazik değışiklikler görülmesi kolon kanseri gelişiminde önemlidir. Bu durumda hasta cerrahiye yönlendirilmelidir (169).

3.1.8.1.2. Crohn Hastalığının Komplikasyonları

Crohn hastalarında komplikasyonlar, ÜK'lilere göre daha fazla oranda görülür ve bu yüzden yaşam kaliteleri bozuktur. Bu nedenle, CH'nın önemli bir kısmında cerrahi girişim gerekmektedir (66).

Mukozal fissür, abse ve fistül: CH'nda sık görülen komplikasyonlardandır. Hastaların %15-20'sinde en sık terminal ileumda abse oluşumu görülür. Klinik bulguları; ateş, batında hassasiyet, karın ağrısı, lökositoz ve genel durum bozukluğudur. Genellikle BT ile tanı konulur. Antibiyotik kullanımı veya absenin olduğu barsak segmentinin cerrahi olarak çıkarılması ile kesin olarak tedavi sağlanabilir. Fistüller CH'nda %20-40 oranında görülür ve inflamasyonun diğer organlara doğru ilerlemesi veya karın duvarından dışarı çıkması sonucu oluşur. İnfliksımab başta olmak üzere immünomodülatör tedavi ve total parenteral nütrisyon (TPN) genellikle fistülün kapanmasını sağlar. Ancak tedavi kesildiğinde fistül tekrarlar ve barsak segmentinin cerrahi olarak çıkarılması gerekebilir (66).

Crohn hastalığı'nda diğer bir komplikasyon ise perianal hastalıktır ve tedavisi zordur. Hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Anal kanaldaki ülserler problemli olup genellikle fistüllerle sonuçlanır. Fistüller de genellikle perianal cilttedir; ancak skrotum, vulva veya kasıkta da olabilir. Fistüller kendiliğinden boşalmazsa perianal abse oluşur ve proktoskopik değerlendirme gerekir. Bu işlem sırasında genellikle anestezi gerekir, çünkü işlem çok ağrılıdır. Perianal hastalık tedavi edilemezse sfinkter fonksiyonu bozulur, böylece fekal inkontinans gelişir (66).

Toksik megakolon: CH'da çok nadir görülür (174, 175).

Perforasyon: CH'nda serbest perforasyon alışılmış bir bulgu değildir. Hastalığın başlangıcında nadir görülür (174, 175).

Masif kanama: Ağır akut gastrointestinal kanama %1'den az hastada görülürken, çok ciddi sonuçlara neden olabilir ve bu durumda mezenterik anjiografi ile cerrahi rezeksiyon gerekebilir (174, 175).

Obstrüksiyon (tıkanma): CH'nda sık görülür. Genellikle ince barsakta görülen, en sık cerrahi girişim gerektiren komplikasyonlarından. İnce barsak tıkanması, önceki inflamasyonlar sonucunda skar oluşumu veya yapışıklıklar ile gelişen fibrozis, akut inflamasyona bağlı mukozal kalınlaşma ve musküler hiperplazi nedeniyle oluşabilir. Klinik bulguları; yemekten sonra gelişen kramp benzeri karın ağrısı ve kusmadır. Ağrı açlık ile azalır. Ancak ağrıda medikal tedavi sonrası düzelme olmuyorsa cerrahi tedavi gerekebilir (176).

Karsinoma: CH'nda kolon kanseri görülme riski normal popülasyona oranla artmıştır bu nedenle CH'nda belirli aralıklarla kolonoskopik takibin yapılmasında fayda vardır; ancak CH'nda ÜK'lilere göre bu risk daha azdır. Ayrıca, vulva ve anal yassı hücreli karsinom, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma gelişme riski CH'nda artmıştır (177).

Kilo kaybı ve barsak emilim bozukluğu (malabsorpsiyon): CH'nda en yaygın komplikasyonlardır ve ÜK'lilere oranla daha sıktır. Bu komplikasyonlar genellikle ileum ile ilişkili olup, hastalığın tutulum miktarına bağlıdır. Kilo kaybı sık olup genellikle oral alımın azalmasına bağlıdır. Malabsorpsiyona, emilim yüzey akımının azalması, aşırı protein kaybına yol açan yaygın mukozal tutulum, gastrokolik ve enterokolik fistüller, safra tuzu tükenmesi, ileumdaki aşırı bakteriyel

çoğalma neden olmaktadır. Bu bakteriyel çoğalma, CH'da ileumda; striktür, fistül ve cerrahiden dolayı olmaktadır (2).

Vitamin B12 ve hidroksi safra asitleri, terminal ileumun distal 100 cm'sinde seçici olarak emilir. Ancak terminal ileum hastalandığında veya cerrahi olarak çıkarıldığında; hastalar vitamin B12 malabsorpsiyonu geliştirirler. Bu hastalara parenteral yolla vitamin B12 takviyesi verilir. Aynı şekilde terminal ileumun 100cm'den az bir kısmı hastalandığında veya cerrahi olarak çıkarıldığında emilemeyen hidroksi safra asitleri ise kolona girerek sekretuvar ishale neden olur. Yine terminal ileumun 100 cm'den fazlası hastalandığında veya cerrahi olarak çıkarıldığında; safra tuzu havuzu tükenir, böylece hastalarda yağlı dışkı ve malabsorpsiyon oluşur. Ayrıca, kalsiyum ve yağda çözünen vitaminlerin de malabsorpsiyonu da oluşur. Safra tuzlarının azalmış emilimi de safra taşlarını oluşturabilir (2).

3.1.8.2. İBH'da Ekstraintestinal Komplikasyonlar

Ekstraintestinal komplikasyonlar: gece körlüğü, gelişme geriliği, kas atrofisi, immün yetmezlik, kemik yumuşaması (osteomalazi), oligospermi, protein eksikliklerine bağlı ödem, mineral-vitamin eksikliklerine bağlı anemi, şeklindeki komplikasyonlardır (2).

Kas-iskelet sistemi ile ilişkili bulgular: Ankilozan spondilit (AS), artrit, hipertrofik osteoartropati, aksiyel artropati sık görülürken; diğer bulgular periostit, osteoporoz, çomak parmak, aseptik nekroz ve polimiyozittir. Kolit ile ilişkili artrit; diz, kalça, dirsek ve el-ayak bileği eklemleri ile tutulum gösteren, genellikle İBH tedavisine yanıt veren gezici bir artrittir. Aksine, hareketle azalan sırt-bel ağrısı, sabah sertliği ve aksiyal tutulum ile kendini gösteren AS ile sakroileit aktiviteleri;

İBH ile ilişkili değildir ve inflamasyon tedavisine yanıt vermez. AS'in prevalansı, ÜK'te 30 kat artmıştır. Sakroileit ise, ÜK'li hastaların %15'inde radyolojik olarak görülürken, hastalarda genellikle belirti yoktur (87, 178).

Non-Steroid antiinflamatuvar ilaçlar, hastalığın ilerlemesini durduramaz ancak ağrı ve inflamasyonu azaltır (87, 178).

Göz ile ilgili bulgular: En sık görülen bulgular üveit ve episklerittir. İBH'da %3-6 oranında görülür. Göz tutulumu, cilt tutulumu ve eklem tutulumu ile birliktelik gösterir (179, 180).

Diğer bulgular ise; skleromalazi, katarakt, korneal ülserler, glokom ve retinal vasküler hastalıklardır (69, 181).

Pupili dilate eden ajanlar ile lokal tedavi için kullanılan kortikosteroidler; skar oluşumunu engeller ve körlüğün önlenmesinde önemlidir (69, 181).

Renal-genitoüriner sistem ile ilgili bulgular: Enterovesikal, enterovajinal fistüller, üreter tıkanıklığı, hidronefroz, nefrotik sendrom, tübülointerstisyel nefrit, amiloidoz, böbrek taşları ve glomerulonefrittir (182). Amiloidoz, İBH'da sık bir komplikasyon olup günümüzde nadir görülmektedir (2).

İleal tutulumlu CH'nda, malabsorbsiyon nedeni ile emilemeyen yağ asitlerinin intraluminal kalsiyumu bağlaması sonucunda oksalat böbrek taşları oluşur (87).

Dolaşım sistemi ile ilgili bulgular: İBH'da en sık görülen bulgusu anemidir. Aneminin İBH'nda prevalansı, hastaların subgruplarına göre %15 ve %75 arasında değişkenlik göstermektedir (183). Bunun dışında diğer komplikasyonlar; trombositoz, tromboemboli, trombositopenik purpura, perikardit, arteritis, tromboflebit, arteriyel oklüzyonlar, pankreatit, bronkopulmonerdir (182,

184). İBH'nın %1-6'sında tromboemboli olurken, %25'i ilk olaylarda ölür. CH'larında mortalite nedeni sepsis ve kolorektal kanserken; İBH'da diğer bir mortalite nedeni embolik ve trombotik olaylara yol açan hiperkoagulabilitedir. Ayrıca trombositoz, lökositoz, azalmış antitrombin III seviyesi ve anormal fibrinolizis bu duruma katkıda bulunan diğer anormalliklerdir (2).

Nörolojik sisteme ait bulgular: Myelopati, periferik nöropati, myastenia gravis ve serebrovasküler bozukluklardır (70).

Cilt ve mukoza ile ilişkili bulgular: İBH'nda piyoderma gangrenozum ve eritema nodosum en sık görülen cilt lezyonları olup; eritema nodosum, özellikle CH'nda hastalığının aktivitesini izlerken, piyoderma gangrenozum ise akut kolitte her zaman gelişebilir (168, 182). Piyoderma gangrenozum, ÜK'li hastaların %1-5'inde görülürken, daha az oranda CH'nda görülür ve genellikle alt ekstremitelerde oluşan nekrotik zeminli ülserdir (87). Kolitin kortikosteroid tedavisi ile düzelebilirken, çok nadir olarak cerrahi tedavi gerektirebilir (182).

İBH'nda nadir görülen diğer cilt lezyonları ise; aftöz ülserler, vezikülopüstüler erüpsiyon, nekrotizan vaskülit, glossit, cilde olan fistüller, akrodermatitis enteropatika, psoriasis, epidermolizis bülloza, purpura, alopesi, vitiligo, tırnak kırılması, ilaçlara ait döküntüler, saç dökülmesi ve Sweet Sendromu'dur (182).

Hepatobiliyer sistem ile ilgili bulgular: Primer sklerozan kolanjit, perikolanjit, kolanjiokarsinom, otoimmün kronik aktif hepatit, hepatik vasküler anormallikler, portal fibrozis, granüloma, siroz, yağlı karaciğer ve safra taşlarıdır (185, 186). Bu komplikasyonlardan İBH'nda en sık görüleni perikolanjittir.

Perikolanjit, alkalen fosfataz düzeylerinde asemptomatik yükselmeye neden olur (87).

Primer sklerozan kolanjit, safra kanallarında fibrözlü inflamasyonunun görüldüğü kronik bir karaciğer hastalığıdır. ÜK'li hastaların %1-4'ünde görülürken, CH'larında daha az oranda görülür. Aksine, İBH'nda prevalans sklerozan kolanjitli hastalarda çok yüksektir. Bu nedenle kolonoskopi intestinal septomları olmayan hastalara bile yapılmalıdır. Sklerozan kolanjitin başlangıcında, karaciğer biyopsi örneklerinde, ödem ile safra kanalları proliferasyonu, ileri safhada fibroz ve siroza ilerleyen portal alanda genişleme görülür. Hastalar başlangıçta asemptomatiktir. Hastalık ilerledikçe, sağ üst karında ağrı, ateş, sarılık ve ölüm görülebilir (87).

Primer sklerozan kolanjit ve otoimmün hepatit birlikteliği İBH'nda özellikle de ÜK'li hastalarda görülmüştür (187). Literatürde İBH'larında otoimmün hepatit tanısı konulup, primer sklerozan kolanjit lehine bulgusu olmayan ve ilerleyen dönemde primer sklerozan kolanjit gelişen vakalar da mevcuttur (188, 189).

İnflamatuvar barsak hastalığının %10-15'inde ise, kolanjiokarsinoma gelişir (87).

3.1.9. İnflamatuvar Barsak Hastalığında Tedavi

İnflamatuvar barsak hastalıklarında medikal tedavinin amacı; semptomatik iyileşmeyi sağlamak, inflamasyonu azaltmak, hastanın beslenmesini düzeltmek, aktif hastalık durumunda remisyonu sağlamak ve remisyondaki hastalıkta ise bu süreci uzatmaktır. Tedavi planlanırken; hastalığın lokalizasyonu, hastalık süresi, hastalığın aktivitesi, hastanın tolerabilitesi ve hastalığın önceden uygulanan tedavilere verdiği yanıt göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi genellikle ömür

boyu sürmektedir. Temel prensipleri açısından ÜK ve CH'nın tedavisi hemen hemen aynıdır (190, 191).

Ülseratif kolitin tedavisi: ÜK'te tedaviye başlanmadan önce hastalığın yaygınlığı ve şiddeti belirlenmelidir (191).

Aktif ülseratif proktitli ve sol kolon tutulumu olan hastalarda tedavi, geceleri uygulanan 5-aminosalisilik asit (5-ASA) lavmanın veya fitillerinin kullanılmasıdır. Ayrıca kortikosteroid lavmanlar da beraber kullanılabilir. Bu ilaçlar, birlikte distal kolonun 60 cm'ye kadar tutulan kısmında faydalıdırlar. Lavmanlarla beraber oral 5-ASA preparatlarının kullanılması da diğer bir tedavi yaklaşımıdır (191).

Hafif veya orta şiddetli yaygın kolitli hastalarda, tedaviye oral 5-ASA preparatlar veya sülfasalazin ile başlanır, eğer bu tedaviye 3-4 hafta içinde yanıt alınamazsa oral kortikosteroid (prednizon) kullanılmaya başlanmalıdır. Oral kortikosteroidde birkaç gün içinde çoğu hasta cevap verir. Hastalığın semptomları kontrol altına alındığı zaman bu hastalarda kortikosteroid kademeli bir şekilde (1-2 haftada) azaltılarak kesilmelidir ve tedaviye oral 5-ASA ile devam edilmelidir. Eğer steroidlerle tedavide yanıt alınamazsa veya steroid kesildikten sonra tekrar hastalıkta alevlenme görülürse tedaviye bir immünomodülatör ajan eklenmelidir ve bu ajanlarla da tedavide yanıt alınamazsa kolektomi düşünülmelidir (191).

Ağır veya şiddetli pankolitli hastalar, hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidirler. Özellikle şiddetli pankolitli hastalarda kan kaybı önemli bir hastaneye yatırılma nedeniyken, geçmeyen diyare de en sık hastaneye yatırılma nedenidir ve bu hastalara intravenöz kortikosteroid (prednizon veya metilprednizon, hidrokortizon) tedavisi uygulanmalıdır. Eğer hastalarda

malnütrisyon varsa besin öğelerinin intravenöz yolla verilmesi gerekebilir. Tedaviye yanıt alınamadığında (7-10 gün içinde) intravenöz siklosporin başlanabilir. Tekrar yanıt alınamazsa kolektomi için cerrahiye başvurulmalıdır (191).

Ayrıca, ağır ve aktif ÜK'lilerde toksik megakolon olabileceği düşünülmelidir. Antikolinergik ve antidiyaretik ilaçlar toksik megakolon geliştirme riskinden dolayı ağır ÜK'lilerde sakıncalıdır (192, 193).

Aktif ÜK'li hastalarda akut alevlenme, hastalığın seyri dışında *C.difficile* koliti, *CMV* koliti veya amebiazis gibi bir nedene bağlı olabilir. İBH'nda özellikle amebiazis daha fazla oranda görülürken, en fazla ÜK'lilerde görülür ve hastaların yaklaşık olarak %50'sinde amip enfeksiyonu ilk başvuruda saptandığı için, İBH tanısının gecikmesine ve zorlaşmasına neden olur. Günümüzde, amebiazis tedavisinde metronidazol kullanılmaktadır (194, 195).

Ülseratif kolitli genellikle bütün hastalar idame tedavisi almalıdırlar. Çünkü, idame tedavisinde oral 5-ASA preparatları ve sülfasalazin hastalığın tekrarlanma insidansını azaltır. Bu tedaviye rağmen bir yılda 2 veya daha fazla atak geçirenlerde, uzun etkili immünomodülatör ilaçlardan (6-merkaptopürin, azatioprin ve metotreksate) biri de tedaviye eklenebilir (194, 195).

Crohn hastalığının tedavisi: CH'nda tedavi; hastalığın lokalizasyona, klinik tabloya (inflatuar, fistülizan, fibrostenotik) ve hastalığın şiddetine göre yapılmalıdır. Ayrıca CH'nda abse, fistül, striktür ve perforasyon gelişimi gibi intestinal komplikasyonlar tedaviyi zorlaştırmaktadır (195, 196).

Crohn hastalığı tedavisinde en sık karşılaşılan problem; hastalık aktivitesinin belirtileri ile hastanın semptomlarının şiddeti arasında büyük bir fark

olmasıdır. Tedavide, antibiyotikler (metronidazol, siprofloksasin ve klaritromisin)(remisyonunda) ve antiinflamatuvar (oral 5-ASA preparatları, mesalamin, sulfasalazin ve olsalazin) ilaçlar tek başına veya kombine olarak kullanılabilirler. Bu ilaçlarla tedavi yetersiz kaldığında ise tedaviye kısa süreli kortikosteroidler eklenir ve aminosalisilatlardan daha hızlı cevap verir (195, 196).

Günümüzde ise yan etkileri çok az olan yeni steroidler (özellikle budesonid ve en sık flutikazon) tercih edilmektedir. CH’da kısa süreli budesonid kullanımı prednizolon ile aynı etkiye sahipken, mesalaminden daha etkilidir. İleokolitli CH’larında bu tedavilere rağmen hastalık aktif olarak devam ederse, infliksimab tedavisi veya cerrahi tedavi düşünülmelidir (197).

Şiddetli hastalıkta, oral kortikosteroidlere rağmen devam eden semptomlar varsa (yüksek ateş, kusma, kaşeksi, rebound hassasiyet, abse veya obstrüksiyon), hastalara agresif bir değerlendirme ve intravenöz kortikosteroid tedavisi gerekmektedir. Bazen bu hastalara diğer tedavi yöntemleri ve cerrahi tedavi de uygulanabilir. Obstrüksiyonlu veya abse bulguları olan hastalara cerrahi konsültasyon yapılmalıdır. Enfeksiyonu düşündüren olgularda, intravenöz antibiyotik tedavisi en kısa sürede başlanmalıdır. Abseler cerrahi yolla veya perkütan olarak tedavi edilmelidir. Adhezyonlara bağlı oluşan obstrüksiyon, kortikosteroid tedavisi gerektirmeden, nazogastrik tüp ve barsak istirahati ile konservatif olarak tedavi edilebilir (198).

İnflamatuvar striktörü olan hastalar ise, intravenöz yolla steroidler ve geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilmelidir, ancak tedaviye 1 hafta içinde yanıt alınmazsa siklosporin, takrolimus veya infliksimab tedavisine geçilebilir (198).

Fistülizan tip hastalığın tedavisinde; antibiyotikler, immünomodülatörler ve infliksimab kullanılabilirken, özellikle idame tedavisinde immünomodülatör ilaç kullanımı uzun süreli olarak fistülün iyileşmesini sağlamaktadır. Ancak, steroidlerin kullanımı fistülleri iyileştirmez. Perianal fistüller, abse ve süpürasyonla birliktedir ve cerrahi olarak drenaj gerektirirler. Akıntının miktarını oktreoid tedavisi azaltabilir, akıntının tekrarlanmaması için de uzun süreli tedavi gerekebilir. Fistüllerde, distal tıkanıklık varsa tedavi edilmelidir ve bunun için barsak istirahati ile parenteral nütrisyon gerekebilir. Fistül varlığında intravenöz siklosporin kullanımı hastaların yaklaşık olarak %50'sinde fistülün kapanması sağlamaktadır (199).

İnfliksimab, anti-TNF tedavi ajanıdır (200). CH'da infliksimab kullanımı idame tedavisinin seyrini değiştirmiştir (201). Yani, tek bir infüzyondan (5 mg/kg dozundaki) dört hafta sonra yaklaşık olarak hastalarda %70-80 oranında klinik yanıt ile %25-30 oranında da klinik remisyon görülürken; tedavi ile hastaların çoğunda endoskopik ve histolojik olarak mukozal iyileşme görülmektedir. Ancak sıklıkla hastalık tekrarlar, böylece sekiz haftalık aralar ile tedavinin tekrar edilmesi gerekmektedir (202). Fistülün iyileşmesinden sonra uzun süreli idame için ise, oral siklosporin ve azatioprin veya 6-merkaptopürin kullanılması gerekmektedir, ancak yüksek toksisitesi nedeni ile siklosporin başlangıçta kullanılmamalıdır. Siklosporin; immünomodülatör ilaçlar, antibiyotikler ve infliksimab tedavilerinde yanıt alınmaması durumunda kullanılmalıdır. Fistülizan CH'da, oral takrolimus tedavisi de etkilidir. Ayrıca, fistülizan CH'nda klinik olarak; majör semptomlar, selim fistüller ve komplikasyonlar olmadığı için cerrahi tedavi gerektirmezler (199).

Fibrostenotik tip hastalıkta, mekanik tıkanıklıktan dolayı genellikle cerrahi tedavi gereklidir ve bu tedaviden önce tıkanıklığın neden kaynaklandığının gösterilmesi gerekmektedir (199).

Hastalarda, semptomlar kontrol altına alındıktan ve remisyona ulaşıldıktan sonra, uzun süreli remisyonun sürdürülmesi sağlanmalıdır. Sigara içmek, nüksleri arttıracığından kesilmesi gerekmektedir. ÜK'lilerin idame tedavisinde, sulfasalazin ve mesalaminin yararları belirgin değilken; CH'nda yararları sınırlıdır. Remisyonun idamesinde ise, azatioprin ve 6-merkaptopürin etkin rol oynamaktadır (201).

Kandidiyazis tedavisi:

Kandida ile kolonize aktif hastalığı olan hastalarda antifungal ilaç ve flukonazol ile tedavi, klinik belirtilerde ve inflamatuvar lezyonların boyutunda bir azalmaya yol açmıştır. Bu etkiler doğrudan veya dolaylı olabilse de, sonuçlar kandida kolonizasyonunun azaltılmasının hastalık şiddetini azalttığını savunmaktadır (39).

Bazı çalışmaların gösterdiği gibi ülser ve İBH'nda, üst düzey kandida kolonizasyonu sıklıkla görülmektedir. Sık sık kolonizasyon, antibiyotikler veya immünomodülatörler gibi ilaçların verilmesini içeren bu koşullar için kısmen modern tedavileri yansıtabilir. Ek olarak, kandidanın varlığı iyileşmeyi geciktirir ve hastalığı şiddetlendirir. İnflamasyonun kandida kolonizasyonunu teşvik ettiği bu kısır döngü ve kandida kolonizasyonunun iyileşmeyi geciktirmesi birçok hastayı etkileyebilir. Antifungal tedavinin ÜK hastaları üzerindeki etkileri, mantar kolonizasyonundaki azalmanın kolonize hastalar için faydalı olabileceğini savunmaktadır (144). İlginç bir şekilde probiyotik uygulaması *Lactobacillus*

acidophilus (*L.acidophilus*), insanlarda ÜK semptomlarını azaltmış ve bir mide asit salgılanmasının bir inhibitörü olan asetik asitle tedavi edilen sıçanlarda ise *C.albicans* ve ülser boyutunu azaltmıştır. Bu bulgular, kandida kolonizasyonunu antagonize ederek, bakteriyel mikrobiyota modülasyonunun hastalar için faydalı etkiler sağlayabileceğini göstermektedir (143, 144, 203).

Candida albicans'ı tedavi ederken çok yönlü bir yaklaşım gerekmektedir. Çünkü, barsaklarda sayıca artış gösteren bir koloninin tedavisi sadece antifungal ilaç kullanımıyla mümkün değildir. Tek başına kullanılan kimyasal antimikotiklerden sonra kolonizasyonun sık görülmesi, bugün tamamlayıcı tıp yaklaşımıyla yapılan bütüncül tedavi protokollerini oluşturmuştur. Ayrıca, biyorezonans tedavisi için de benzer durum söz konusu olup, ters akım ve/veya nosod tedavisiyle tek başına kandidayı tedavi etmek mümkün değildir. Bu bakış açısıyla kandidiyazis tedavisinde başarılı olmak için son derece karmaşık ve bütüncül bir yaklaşım gerekmektedir. Kombine bir tedavi ile sağlıklı bakterilerin yenilenmesi için regüle bir ortamın ve kandidanın ölmesine neden olacak vücut koşullarının sağlanması hedeflenmiştir (146).

Kandidiyazisin ayrıntılı tedavisi; nöralterapi ile regülasyonun sağlanması, bitkisel ve kimyasal ilaç kombinasyonu, mikrobiyolojik tedavi (probiyotik, prebiyotik, *E.coli*), sağlıklı ve dengeli beslenme, düzenli fiziksel aktivite ve günlük su ihtiyacının düzenli olarak karşılanması, otovaksin (gaita, kan), rektal ozon tedavisi, kolon hidroterapi ile kalın bağırsakların temizlenmesi, nosod tedavisi, ortomoleküler tıp yaklaşımı ile mineral, vitamin ve enzim desteği, bioinformatif tedaviler, homeopatik ürünlerle destek, schüssler tuzları ile destek, homeotoksikoloji tedavisi şeklinde yer almaktadır (146).

Nöralterapi ile regülasyonun sağlanması ve segmental tedavi:

Tamamlayıcı tıp yaklaşımında; enformasyon bozulmadan regülasyon bozulmaz, regülasyon disfonksiyonu olmadan da fonksiyon kaybı olmaz, yani hastalık yerleşmez. Rahatsızlığın oluşmasında ve kandidiozis'in yerleşebilmesi için Vejetatif sinir sistemi (VSS)'nde yani temel madde de sorun olması gerekmektedir. Bu bağlamda, kandidiyazis tedavisinde başarılı olmak için nöralterapi olmazsa olmazlardandır. Çünkü, nöralterapi uygulanmayan hastalarda kandidalar direnç göstererek tedavi sürecini uzatır (146).

Kandidiyazis klinik olarak incelendiğinde ortak nokta olarak, doku asit seviyesinin artışa meyilli olduğu görülmüştür. Yani kısaca, yıkım ürünleri artarak temel maddeye binen yükü arttırır, böylece disfonksiyon gelişir ve sonuçta lenfatik sisteme binen yük de artmış olur. Depresyona yatkınlık, kronik yorgunluk ve tatlıya düşkünlüğün altında hormonal ve lenfatik disfonksiyon vardır. Bu tür hastalarda Kibbler cilt kaydırma testi kesinlikle yapılarak, segmental yaklaşım izlenmelidir (146).

Kandidiyazis araştırıldığında, bozucu alanların çok önemli olduğu görülmüştür. Bozucu alan; vücudun geçirdiği herhangi bir rahatsızlık veya cerrahi operasyondan sonra, iyileşmenin tam olarak gerçekleşmemesiyle vücutta oluşan tepkimelere verilen addır. Bu tepkimeler başlangıçta vücudun regülasyonunda bir disfonksiyon oluştururken, uyarıların artmasıyla ya da ek bir uyarının oluşmasıyla hastalık tablosu gelişir. Günümüzde birçok klinisyen tarafından özellikle de barsakların önemli bir bozucu alan olabileceği kabul edilmekte olup, unutulmaması gereken bir durumdur. Barsak flora sanitasyon ve kolon hidroterapi tedavileri ile de hastalıkların kliniklerinde belirgin iyileşmeler gözlemlenmektedir (146).

Nöralterapide, bozucu alanların önemli bir yeri vardır ve tedavide başarılı olabilmek için bunların ortadan kaldırılması gerekmektedir. Bozucu alan oluştuğu zaman öncelikle, kalıtsal olarak veya sonradan kazanılmış olan zayıf noktalar stres altında kalırlar. Yani o bölgede asidite artar ve yıkım ürünleri lenfatik sistem tarafından uzaklaştırılmaz (146).

Nöralterapide bozucu alanlara enjekte edilen lokal anestezik solüsyon (lidokain veya prokain), dışarıdaki enerjinin voltaj değeri azalmış olan dokularda toplanarak, hücrelerdeki voltajın tekrar normal seviyeye ulaşmasını, hücrelerin enerjiyle yüklenmesini ve böylece oluşabilecek voltaj kayıplarına karşı bu yapıların yeniden korunmasını sağlar. Böylece oluşan repolarizasyon, hücrenin normal fonksiyonlarını yapmasını sağlarken, bozucu alanlardan gelen parazitli sinyallerin de bir müddet kesilmesini sağlar. Enjeksiyonlar aynı bölgede tekrardan yapıldığı zaman, bu yeniden yapılanma ile organizma her seferinde daha uyumlu çalışmaya başlar. Böylece doğru potansiyel enerji sağlanmış olur, ayrıca sorunlu organ veya segmentte perfüzyon artar ve yıkım ürünleri uzaklaştırılmış olur (204-208).

Günümüz insanında reaksiyon ve regülasyon kapasitesi; stres, dengesiz beslenme, bedensel aktivite eksikliği, elektrosmog ve bozulmuş bağırsak florası gibi nedenlerle devamlı olarak değişmektedir. Tanı konulan tüm rahatsızlıkların en az %30'unun, oluşan bu bozucu alanlar tarafından meydana getirildiği tespit edilmiştir. Bu bozucu alanlar veya odakların oluşmasını kolaylaştıran faktörler; çevre-yaşam kalitesini bozan etkenler ve jeo-patojen bozukluklardır. Ayrıca, bireylerin immün sistemleri de önemli bir rol oynar. Kronik hastalıkların şiddeti, hastalığın süresinin uzunluğu ile artmaktadır. Kendi kendine iyileşme yeteneği içinde, organizmanın regülasyon mekanizmasının iyi çalışması gerekmektedir.

Tedaviye karşı direncin başlamasına bozulmuş regülasyon kibernetiği de neden olmaktadır (208-210).

Heine ve Pischinger'in tanımladığı temel regülasyon dokusunun, iyi fonksiyon göstermesi en önemli faktördür. Ancak, mümkün olduğunca asitlerden ve toksinlerden arınmış olması gerekmektedir. Bunun için ise sağlık orucu ve detoks diyeti uygulanmalıdır. Kolon hidroterapi ile varsa eğer ağır metallerin şelasyon yardımıyla vücuttan uzaklaştırılması gerekmektedir. Çünkü *C.albicans*, yüksek ağır metal yüklenmesi durumunda, metalleri tutarak gastrointestinal sistemi korumak için barsaklarda sayıca artış gösterir. Bu durum, kandida tedavisinde unutulmaması gereken önemli bir durumdur. Çünkü hem ağır metal hem de kandida varlığı olan hastalarda kandida tedavisini hızlandırmak sistemi bloke eder. Vegetast ve Reviquant ile hastanın tespiti mümkün ve çok hızlı olan bu durumlarda; nöralterapi, probiyotik desteği ve doğru beslenme yapılırken asla antimikotik verilmemelidir. Hastayı ağır metalden arındırmak için, tedaviye paralel olarak şelasyon tedavisine başlamak gereklidir (204, 207).

Ayrıca ortomoleküler tıp yaklaşımında, mineral ile vitamin desteğinin doğru karışım ve dozda uygulanması çok önemlidir. Ancak bu takviyeden önce toksinlerin bedenden atılmasını sağlamak ve lenfatik sistemi aktif hale getirmek vücutta asitleşmenin düzelmesinde en etkin yaklaşımdır. Çünkü temel sistemin düzenlenmesi, lenfatik sistemin daha aktif hale getirilmesi ve VSS enformasyon akımının tekrardan regülasyonunda, nöralterapi merkezi bir rol oynamaktadır. Tonsiller, karaciğer, akciğer ve böbrek refleks alanlarına quaddel yapılarak toksin atılımı sağlanmalıdır. Asit-baz regülasyonu için de alkalik tuzların kullanımı ve alkali beslenme şarttır (204, 207).

Nöralterapi, nörovejetatif disfonksiyon belirtilerini, yorgunluk ve ağrı şikayetlerini belirgin şekilde ortadan kaldırır. Hatta, aşırı terlemeler, uyku bozuklukları, mide-bağırsak problemleri gibi pek çok şikayeti düzelterek kötüleşme periyotlarını azaltır (204, 207, 211, 212).

Mikrobiyolojik tedavi:

Probiyotikler, barsak florası üzerinde faydalı etkileri olan canlı mikroorganizmalar olup barsaktaki mikroorganizma dengesini iyileştirirler. Birkaç gün veya bir haftadan daha az bir sürede barsakta olumlu etki göstermeye başlarlar ve antibiyotiklerle birlikte alındıklarında da etkilerini sürdürebilirler. Probiyotik bakteriler, anne sütüyle beslenen bebeklerin barsaklarında bol miktarda bulunur. Zamanla bu faydalı probiyotik bakterileri, geçirmiş olduğumuz bazı hastalıklar azaltabilir (141, 142, 213).

Prebiyotik ise, kalın barsak bakterilerinin hareketlerini ve sayısının düzene girmesini yani sağlıklı barsak florasının oluşmasını sağlayan, probiyotiklerin etkisini arttıran ve üst gastrointestinal sistemde sindirilmeyen karbonhidratlardır. Probiyotiklerin etkili olabilmesi için, kalın barsağa değişime uğramadan canlı olarak ulaşması gerekmektedir. Bunun için prebiyotiklerle beraber kullanılmasına ilişkin öneriler vardır. Sindirim sistemi çeperinin savunma özelliğininide, probiyotik ve prebiyotik kombinasyonlarının güçlendirdiği bildirilmiştir. Kandidiyazis tedavisinde başarılı olmak için öncelikle sağlıklı barsak florasının oluşması gerekmektedir. Bunun için; probiyotikler, yerine göre prebiyotikler ve ayrıca barsak bağışıklık sistemini destekleyecek bitkisel ilaçlar kullanılmalıdır (141, 142, 213, 214).

Bitkisel ve kimyasal ilaç kombinasyonunda, öncelikle mantarın tamamen yok edilmesi için eczanelerde satılan bitkisel ilaçlar (karışım) ortalama 3 ay süreyle önerilir. Bu ilaçlara direnç geliştiren ve tedaviye yanıt vermeyen hastalar bu ilaçlara ek olarak en az 3-6 hafta nistatin kullanmalıdır. Kişinin sistemik bağışıklık sistemi için, ölçülmüş olarak mineral ve vitamin eksikliği varsa bunun takviyesi de çok önemlidir. Çünkü, tamamlayıcı tıp yaklaşımında hiç hastalık olmadığını her zaman hastanın olduğunu göz önünde bulundururlar. Sindirim enzimi eksikliğide, kandida varlığında karşılaşılan diğer bir durumdur ve yerine konulması hastaları hemen rahatlatarak olan reçete içeriğidir (140-142, 144).

Kandida enfeksiyonu sonucunda yıkım ürünleri arttığından, pankreasın yükü artar sonuçta sekonder pankreas enzim üretimi zorlanır ve beden pH'ı asitleşir. Bu nedenle, pH'ın düzenlenmesi için bikarbonat kullanılması gerekmektedir (140, 141).

Sağlıklı ve dengeli beslenme: Sağlıklı ve dengeli beslenme bir tedavi şekli olduğu zaman değil de, yaşam şekli olduğu zaman anlam ifade eder. *C.albicans*'ın en önemli besini glukoz olup; beyaz un ve türevlerinden elde edilen tüm ürünler hızla glukozla dönüşerek kandidayı beslerler. Tedavi sürecinde kandidayı ilaç ile saldırıp öldürmek dışında, onu aç bırakıp öldürmek ikinci bir yoldur. Bunun için en az 2 ay her türlü rafine karbonhidrattan uzak durulmalıdır. Yine en az 2 ay süreyle kuru veya olgun taze meyvelerden uzak durmak gerekir. Çünkü, bu meyveler bol miktarda fruktoz içerir ve fruktoz da hızla glukozla dönüşür. Kandidiyazisi olanların uzak durması gereken diğer lezzetler ise; bulgur, pirinç, soya sosu, sirke ve mayalı yiyeceklerdir. Bir başka uzak durulması gereken grup ise yüksek bir glukoz deposu olan alkoldür. Barsaklarında kandida olanlar, çeşitli ve renkli besinler yemeye özen

göstermelidir. Özellikle lahana türü sebzeler antimikrobiyal etkinlik gösterirken, mevsiminde bolca sebze, salata, taze soğan, sarımsak, yeşil yapraklılar ve pırasa bağışıklık sistemine destek verir. Özellikle, domates suyunda bulunan; likopen, potasyum, C vitamini, E vitamini ve çok sayıda mineral nedeniyle bu tedavi sürecinde en çok faydalı olan besindir. Bağışıklık sistemi için zengin bir protein kaynağı olan bakliyatlar, tohumlar ve kabuklu yemişler ise barsak florasının korunması için zengin posa maddesi ve birçok ikincil bitkisel maddeler içerirler. Kandidası olanların tüketebilecekleri temel gıdalar ise; tam tahıl unu ve türevlerinden elde edilen ürünler, tahıl yemekleri, balık ve yağsız etler (140-142, 144, 208, 215).

Kandidiyazis ve disbiyozisi olan kişilerde, barsak geçirgenliğinin artması ile gelişen besin duyarlılıkları hemen her vakada görülmektedir. Tedavinin hedefine ulaşabilmesi için, bu besinler de analiz edilip duyarlı bulunan besin grupları, en kısa 2 ay süreyle diyetten çıkartılmaktadır (140-142, 144, 208, 215).

Örneğin; 2012-2014 tarihleri arasında Natürel Sağlık Kliniği'nde, kandidiyazis tanısı olan hastalar tedaviye alınmış ve barsak kandidiyozisi tanısı konulan hastaların nöralterapi, probiyotik ve beslenme yöntemleri ile tedavilerinin etkinliklerinin gözlemlenmesi amaçlanmıştır. Nöralterapi uygulaması, probiyotik ve diğer fitoterapi ürünler verilerek yapılan vegetast sonuçları ışığında, beslenme düzenlenmesi yapılan hastalar takip edilmiş ve sonuç olarak, 208 hasta ile yapılan çalışmada, tedaviyle %90'nın üzerinde bir iyileşme sağlandığı gösterilmiştir. Geleneksel yöntemlerle, normal beslenme ve antifungaller ile tedavisi çok uzun süren barsak kandidiyozisi tablosunun; nöralterapi, probiyotik ve beslenme

düzenlemesinin uygulandığı iki aylık bir tedavide, %60'ın üzerinde bir iyilik hali ve dört aylık takiplerde %90'ının üzerinde tedavi olduğunu göstermişlerdir (145).



4. GEREÇ ve YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine ve kliniğine başvuran İBH tanılı hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların hastane kayıtlarındaki kolonoskopi raporları incelenerek tutulum yerleri, hastaların yaşı ve cinsiyeti kaydedildi. İBH dışında başka bir otoimmün hastalığı ve özellikle diyabeti olmayan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmamıza; 8 Şubat 2019-10 Temmuz 2019 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine ve kliniğine başvuran 77 ÜK, 40 CH ve 3 İK tanılı toplam 120 hasta ile aynı yaş aralığında olan, herhangi bir hastalığı olmayan 30 sağlıklı birey (kontrol grubu) olmak üzere toplam 150 kişi dahil edildi.

4.1. ASCA ve pANCA Antikorlarının IIFA Yöntemi ile Çalışılması

İnflamatuvar barsak hastalığında, ASCA ve pANCA antikorlarının tespiti için en çok tercih edilen yöntem IIFA yöntemidir. Bu yöntem nükleer antijenlere karşı oluşan otoantikorların belirlenmesinde altın standarttır ve BIOCHIP teknolojisi ile farklı test antijenlerinin bir testte birleştirilerek, aynı hasta serumuyla inkübe edilmesini sağlar. Böylece vizüel ayrımla yüksek duyarlılık sağlar ve substratının hazırlanması da kolaydır. Çalışmamızda yöntem, üretici firma tarafından geliştirilen Titerplane adı verilen bir teknikle uygulandı.

4.1.1. Birinci Basamak

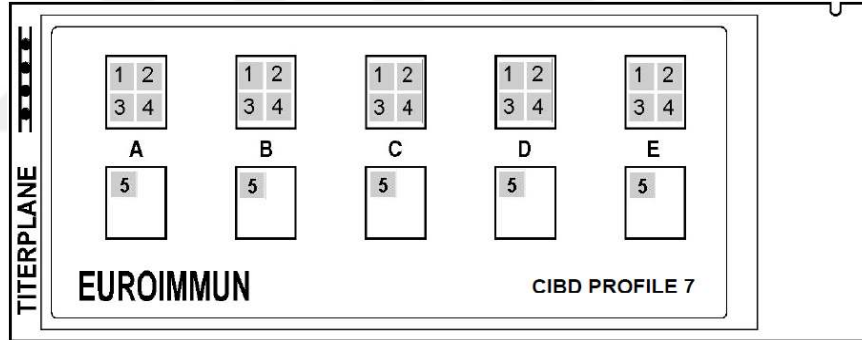
Gastroenteroloji polikliniğe ve kliniğine başvuran İBH tanılı hastalardan 3cc venöz kan alınarak jelli biyokimya tüpüne aktarıldı. Tüpler hasta bilgilerini ve örnek alınan tarihi içerecek şekilde etiketlenerek 4000 devirde 5 dk santrifüj edildi. Serum kısımları eppendorf tüplerine aktararak etiketlendi ve çalışılncaya kadar

-80⁰C‘de derin dondurucuda saklandı. Saklanan serum örnekleri yeterli sayıya ulaşılnca çalışılmaya alındı.

4.1.2. İkinci Basamak

Laboratuvar aşamasında kullanılacak olan CIBD Profil (BIOCHIP) kitinin içeriği (EUROIMMUN AG • Seekamp 31 • 23560 Luebeck • Germany);

- BIOCHIP yani slaytlar (Pankreas antijenleri (rPAg1 ve rPAg2), intestinal goblet hücreleri, transfer hücreler, ethanol ile kaplı granüositler, *S.cerevisiae* kültürü ile kaplı slaytlar)(Şekil 5). BIOCHIP’te substrat olarak; asinus hücrelerini değerlendirmek için primat pankreas dokusu, intestinal goblet hücrelerini değerlendirmek için primat barsak dokusu, primat karaciğer dokusu, *S.cerevisiae* kültürü bulunmaktadır.



Şekil 5. BIOCHIP’in şematik görünümü (216).

- Konjugat (FITC bağlı anti-insan antikor IgG)
- Pozitif/negatif kontrol
- PBS/Tween20
- Gliserol/ lamel (Coverglass)
- Çalışma prosedürü

Değerlendirme aşamasında kullanılacak floresan mikroskobun özelliği:

Cisimlerin kendilerine gelen ışınları farklı dalga boylarında yansıtma olayına floresans denir. Floresan mikroskopta, kısa dalga boyundaki ışık absorbe edilerek uzun dalga boyunda ışık olarak yansıtılır ve bu özellikten faydalanılarak görüntü elde edilir. Işık kaynağı olarak da, ultraviyole ışınlar kullanılırken; görüntü elde edebilmek için ise bu ultraviyole ışınlarla karşılaştığında floresans veren boyalar kullanılmaktadır. Çalışmamızda, Euroimmun EUROStar-1 mikroskobu ve FITC yeşil renkli floresan boyası kullanıldı. Firma tarafından kullanılması önerilen mikroskobun özellikleri; uyarım filtresi: 450-490 nm, renk ayırıcı: 510nm, ışık kaynağı: civa buharlı lamba, 100W, EUROIMMUN LED, EUROStar Blueligt (216).

4.1.3. Uygulama

1. Çalışmaya başlamadan önce derin dondurucudan alınan örnekler buzdolabında +4°C bir gece bekletildi. Ertesi gün buzdolabında +4°C saklanan CIBD Profil kit setleri ve bekletilen serumlar çıkarılarak normal oda ısısında ısınmaları sağlandı.

2. Çalışılacak hasta sayısı kadar çalışma tüpleri spora yerleştirilip, hasta isimleri üzerlerine yazıldı. Tüplere dilüsyon oranlarına uygun Tween 20'li PBS ve her hasta için ayrı steril pipet ucuyla hasta serumlarından bırakılarak dilüe edildi (CIBD profilde 1:10 (IgG) ve 1:1.000 (IgG) serum dilüsyonları kullanıldı).

3. Çalışma tepsisine, kit içinden çıkan pozitif ve negatif kontrol örnekleri ve her bir örnek için 1:10 dilüsyondan üst sıraya (ANCA için) 30µl ve yine her bir örnek için 1:1.000 dilüsyondan alt sıraya (ASCA için) 30µl aktarıldıktan sonra

BIOCHIP slaytları dikkatli şekilde çalışma tepsisine kapatılarak 30 dk karanlıkta ve oda ısısında inkübe edildi.

4. İnkübe edilen slaytlar Tween 20'li PBS bırakılmış olan şalelere belirli aralıklarla yerleştirilerek 5 dk yıkanması için bekletildi. Süre sonunda tekrar temiz çözelti bırakılarak 5 dk daha yıkanması için bekletildi. Yıkama işlemi sırasında temiz bir tepsiye, çalışmaya spesifik olan konjugattan (FITC anti-IgG) 25µl bırakıldı. Yıkaması tamamlanan slaytların tersindeki fazla çözelti spanç ile kurutularak slaytlardaki doku kısımları konjugata denk gelecek şekilde slaytlar kapatıldı. 30 dk karanlıkta oda ısısında inkübasyona bırakıldı.

5. İnkübasyondan sonra tekrar yıkama işlemi 4. basamaktaki ile aynı şekilde uygulandı.

6. Temiz bir tepsiye her slayt için bir lamel bırakıldı. Lamellere her bir örnek için bir damla gliserol damlatılarak, slaytlardaki doku kısımları gliserole denk gelecek şekilde slaytlar lameller üzerine kapatıldı ve preparatlar mikroskopta incelenmek üzere hazır hale getirilmiş oldu. Floresan şiddetinde değişiklik olmaması için en kısa sürede değerlendirmeye alındı.

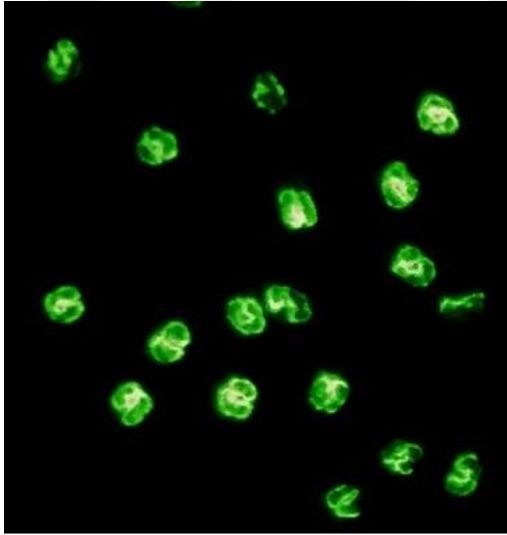
4.1.4. Değerlendirme

Hazırlanan slaytlar karanlık ortamda immün floresan mikroskopta 40x'lık (hücre substratları için önerilen) büyütmeye alındı. Negatif ve pozitif kontroller değerlendirildi. Kontrollerden sonra hasta örnekleri floresan şiddetleri pozitif kontrolle karşılaştırılarak değerlendirildi. Elma yeşili floresan vermeyen örnekler negatif, elma yeşili floresan veren örnekler ise pozitif olarak kabul edildi. Pozitiflikler, verdikleri floresan şiddetlerine göre firma tarafından belirlenen

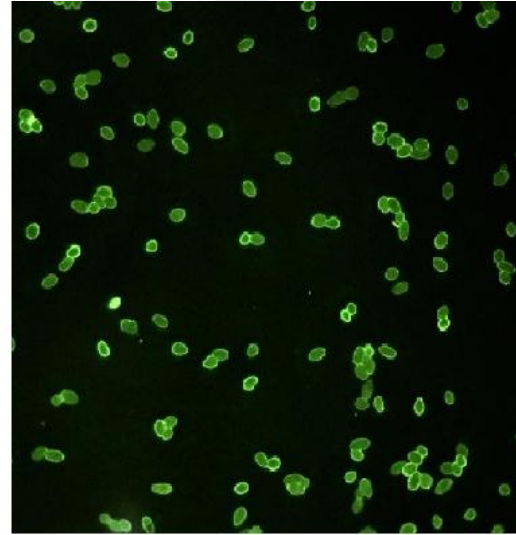
şekilde değerlendirildi. Antikor titreleri ise, farklı floresanlarda firma tarafından aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 4) (Şekil 6).

Tablo 4. 1:10 ve 1:1.000 dilüsyonda antikor titreleri ve floresan şiddeti (216).

1:10 dilüsyonda antikor titreleri	1:1000 dilüsyonda antikor titreleri	Floresan şiddeti	SONUÇ
<1:10	<1:1.000	-	Negatif
1:10	1:1.000	(+)	Zayıf pozitif
>1:10 - <1:32	>1:1.000 - <1:3.200	+	Pozitif
≥1:32 - <1:100	≥1:3.200 - <1:10.000	++	Pozitif
≥1:100 - <1:320	≥1:10.000 - <1:32.000	+++	Kuvvetli pozitif
≥1:320	≥1:32.000	++++	Çok kuvvetli pozitif



Perinükleer Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor (p-ANCA)



Anti-Saccharomyces cerevisiae Antikor (ASCA)

Şekil 6. İmmünfloresan mikroskopta pANCA ve ASCA görüntüsü.

4.2. Kandida Kolonizasyonunun Mikolojik Yöntemle Çalışılması

Çalışmamızda kandida kolonizasyonunun tespiti için, ilk olarak direkt mikroskopik inceleme yapıldıktan sonra, mikolojik-bakteriyolojik kültür yöntemi uygulandı. Üretici firmadan temin edilen hazır besiyerleri tercih edildi. Üreyen kolonilerden, konvansiyonel yöntemler ve ticari maya tanımlama kitleri kullanılarak otomatik bakteri tanımlama cihazında (Phonex-BD) tür düzeyinde

idendifikasyonları yapıldı. (Phonex-BD; kromojenik ve florejenik substratlarla cins ve tür düzeyinde bakteri ve maya idendifikasyonu yapan, zamandan ve maliyetten tasarruf sağlayan bir cihazdır (BD Diagnostics, Türkiye)).

4.2.1. Birinci Basamak

Gastroenteroloji polikliniği ile kliniğine başvuran İBH tanılı hastalardan ve hastanemizin farklı bölümlerine başvuran sağlıklı bireylerden dışkı kültürü için örnek istendi. Her hasta için iki ayrı steril kap kullanıldı ve ceviz büyüklüğünde örnekler alındı. Steril örnek kaplarında alınan örnekler; hasta bilgileri, örnek alım tarihi ve saati yazılarak etiketlendi. Dışkı örnekleri çok sayıda mikroorganizma barındırdığından, bekletilen dışkı örneklerinde kısa sürede çeşitli PH ve kimyasal değişiklikler oluşarak, patojenlerin yok olmalarına neden olabilir. Bu yüzden dışkı örnekleri bekletilmeden Fırat Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Bölümü'ne ulaştırıldı.

4.2.2. İkinci Basamak

Laboratuvara ulaştırılan örnekler bekletilmeden öncelikle maya varlığı açısından direkt mikroskopilerine bakıldı.

Direk mikroskopi için gerekli malzemeler ve cihaz:

- Kürdan
- Lam
- Lamel
- Serum fizyolojik
- Işık mikroskobu

4.2.2.1. Direkt Mikroskopik İnceleme

Steril bir lam üzerine bir damla serum fizyolojik damlatıldı. Steril bir kürdan ile dışkının değişik yerlerine dokunularak örnek alındı ve serum fizyolojik ile iyice karıştırıldı. Üzerine 45 derecelik açı ile lamel kapatılarak mikroskopta 40x10'luk büyütmede incelendi. Direkt mikroskopik incelemede özellikle maya sporlarının ve yalancı hifleri/hiflerin bulunup bulunmadığı değerlendirildi.

4.2.3. Üçüncü Basamak

Mikroskopik incelemeden sonra diğer steril kaptaki örnekten hazır besiyerlerine kültürleri yapıldı.

Kültür için gerekli olan malzemeler ve cihazlar:

- Steril eküviyon çubuğu
- Biyogüvenlik kabini
- Buzen beki
- Kanlı agar
- Eosin methylene blue agar (EMB)
- Sabouraud dekstroza agar (SDA)
- Steril plastik öze
- Parafilm
- Etüv

4.2.3.1. Dışkı Kültürünün Yapılması

1. Laboratuvara steril kaptaki ulaşan dışkı örneği steril biyogüvenlik kabini içerisine alındı. Buzen beki açılarak yakıldı. Kanlı agar, EMB ve SDA besiyerleri ekim kabinine alınarak, besiyerinin bulunduğu petri kutuları üzerine aseptik kalem ile hasta bilgileri, ekim tarihi yazılarak etiketlenme yapıldı.

2. Seyreltme ekimi için bek alevi altında örnek kabının kapağı açılarak, steril eküvyon çubuğu ile dışkının çeşitli yerlerine dokundurularak örnek alındı. Petri kutusunun kapağı eküvyon çubuğunun girebileceği kadar açılarak sol el başparmağıyla desteklendi ve bek alevine göre kapak açıklığı sabitlendi. Eküvyon çubuğundaki örnek besiyerinin bir kenarına aktarıldı.

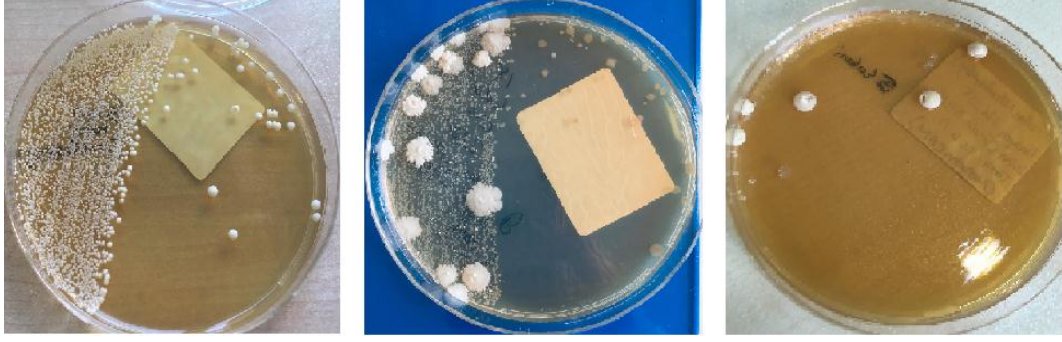
3. Yine bek alevi altında ekim alanına aktarılmış örnek üzerine seyreltilerek ekim yapmak için steril özey ile sık aralıklarla üst üste gelecek şekilde birbirine paralel zikzaklar çizilerek örneğin özeye iyice bulaşması sağlandı. İlk ekim yerinin uç kısmına değecek şekilde ikinci ekim alanına zikzaklar çizildi, aynı şekilde üçüncü ve dördüncü alana da zikzaklar çizilerek seyreltme işlemi tamamlandı. Tüm besiyerlerine aynı işlem uygulandı.

4. Ekim işlemi bittikten sonra sadece SDA besiyeri bulunan plağın etrafı parafilm ile kapatıldı böylece yeterli nem sağlanarak, mayaların üremesi sağlandı.

5. Plaklar 36,6-37⁰C de etüvde inkübasyona bırakıldı. SDA plağı hariç diğer tüm plaklar etüvde 24 saat inkübasyona bırakıldı. SDA plağı ise en az 5 gün etüvde bırakılarak maya kolonilerinin üremesi için bekletildi.

4.2.3.2. Değerlendirme

İnkübasyon süresi sonunda SDA hariç tüm plaklar etüvden çıkarılarak değerlendirildi. Günlük kontrollerde üreme gözlenen SDA plakları etüvden çıkarılarak üreyen maya kolonileri tek tek sayıldı ve mikroskopta incelendi. Mayaların gastrointestinal sistemde normal flora üyesi olarak bulunduğu; 5 ve üzeri koloni sayısı bulunan örnekler, tür düzeyinde idendifikasyonları yapılmak üzere saf kültür elde etmek için SDA besiyerine pasaja alındı (Şekil 7).



Şekil 7. SDA besiyerinde üreyen kandida kolonilerinin görünümü.



Şekil 8. Kandida kolonilerinin mikroskoptaki görünümü.

4.2.3.3. Pasaj işlemi

1. Pasajı yapılacak olan maya kolonisine karar verildi ve plağın ters tarafından işaretlendi.
2. Steril bir SDA besiyeri alınarak hasta bilgileri ve pasaj tarihi yazılarak etiketlendi.
3. Plak kapağı bek alevi altında tekniğe uygun açılarak işaretli örnekten steril öze ile diğer bakteri kolonilerine dokundurulmadan alındı ve steril SDA besiyerine seyreltme yapılarak ekildi.
4. Plağın etrafı parafilm ile kapatılarak 36,6-37⁰C’de etüvde 24 saat inkübasyona bırakıldı.

4.2.3.4. Değerlendirme

İnkübasyon sonunda pasajı yapılarak saf kültürü elde edilen maya kolonisinin, türünü belirlemek için kültür BD-Phoenix cihazında çalışmaya alındı (Şekil 9).



Şekil 9. Candida kolonisinin SDA besiyerinde üretilmiş saf kültürü.

4.2.4. Dördüncü Basamak

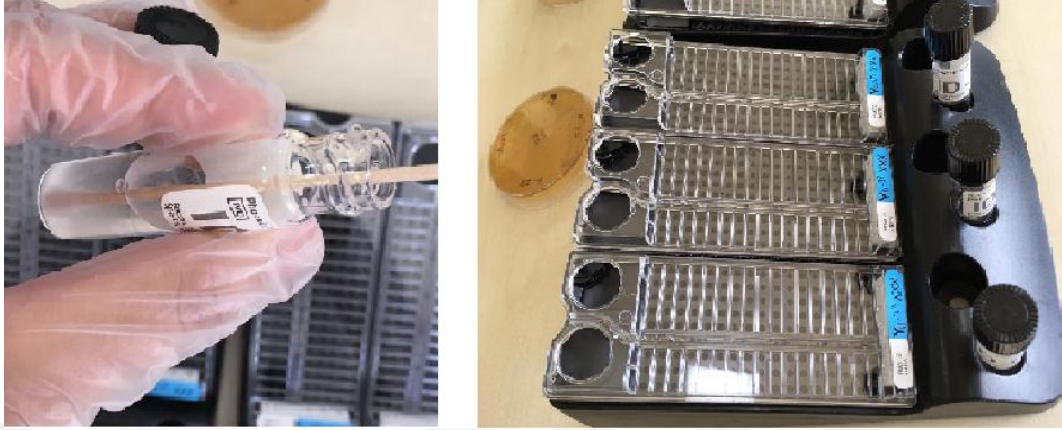
BD Phoenix cihazında kullanılan maya kitinin içeriği;

- Phoenix Yeast ID Paneli
- ID Broth

4.2.4.1. Uygulama

1. Panel desteğe yerleştirilerek üzerine hasta adı yazıldı.
2. Saf kültürünü yaptığımız maya kolonilerinden uygun olanı seçildi.
3. Steril eküvyon çubuğu ile koloni alınarak, ID brothlarında 1.80-2.10 McFarland oranında süspansiyon hazırlandı.
4. Hazırlanan ID süspansiyonu panelin birinci bölümüne dikkatli şekilde dökülerek plastik kapakla kapatıldı.
5. Panel üzerindeki barkod cihaza okutuldu. Çıkan ekrandan hasta bilgileri girildi ve çalışılması istenen besiyeri seçildi. Örnek kaydedilerek panel cihaza yerleştirildi.

6. Phoenix Yeast ID paneli sonuçları 4-12 saat içinde elde edildi ve maya türü belirlendi.



Şekil 10. ID broth’unda süspansiyon hazırlanması ve Phoenix Yeast ID paneli.

Diğer tüm hastalarda aynı şekilde çalışıldı.

4.3. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS (Statistical Packages of Social Sciences, SPSS for Windows, Version 22.0) paket programı ile elde edilmiştir. Yaş, cinsiyet, tanı, tutulum yeri, serolojik testlerin değerleri, kandida türleri ile bunların koloni sayıları gibi değişkenler sayı ve yüzde ile özetlenmiştir. Niteliksel verilerin karşılaştırılmalarında Ki-Kare testi, grup içi analizlerde ‘Örneklem t testi’ kullanılmıştır.

5. BULGULAR

Çalışmamız, 8 Şubat 2019 - 10 Temmuz 2019 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran veya Gastroenteroloji Kliniği'nde yatmakta olan 120 İBH tanılı hasta ile herhangi bir hastalığı bulunmayan, hasta grubu ile aynı yaş aralığında olan 30 sağlıklı kontrol grubu ile yapılmıştır. Çalışmaya, hasta grubu olarak 77 ÜK, 40 CH ve 3 İK olmak üzere 120 İBH tanılı hasta ile kontrol grubu olarak 30 sağlıklı birey olmak üzere toplam 150 kişi dahil edildi. İBH tanılı hastaların 72(%60)'si erkek, 48 (%40)'i kadın ve yaş ortalaması $42,13 \pm 13,511$; kontrol grubunun 18(%60)'i erkek, 12(%40)'si kadın ve yaş ortalaması $39,73 \pm 11,265$ olarak hesaplanmıştır. İBH'ları ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması Tablo 5'de gösterilmiştir. Çalışma gruplarından İBH tanılı hastaların, hastalık tutulum yerleri, ASCA ve pANCA sonuçları ile maya veya kandida koloni sayısı ve türlerinin dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir. Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun ASCA ve pANCA sonuçları, maya veya kandida koloni sayıları ve türlerinin dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 5. İBH ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması.

	Erkek n (%)	Kadın n (%)	TOPLAM N (%)	Yaş Ortalaması	Standart Sapması
İBH	72 (%60)	48 (%40)	120 (%100)	42,13	$\pm 13,511$
Kontrol	18 (%60)	12 (%40)	30 (%100)	39,73	$\pm 11,265$
TOPLAM	90 (%60)	60 (%40)	150 (%100)		

Tablo 6. İBH tanılı hastaların, hastalık tutulum yerleri, ASCA ve pANCA sonuçları ile maya veya kandida koloni sayısı ve türlerinin dağılımı.

İsim	Yaş	E/K	Gastro- enteroloji Bölümü	Tam	Tutulum yeri	ASCA	pANCA	Maya veya Kandida koloni sayısı	Maya veya Kandida türü
D.O.	47	E	Poliklinik	ÜK	Distal	Negatif	+++	1	<i>Candida spp.</i>
V.A.	29	E	Klinik	ÜK	Pankolit, ileoçekal	Zayıf	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
C.E.	79	K	Klinik	CH	İleum	+	+	>100	<i>C.glabrata</i>
V.A.	39	E	Poliklinik	CH	Pankolit	Zayıf	Negatif	4	<i>Candida spp.</i>
N.Ç.	44	K	Poliklinik	CH	Pankolit	Zayıf	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
B.A.	43	E	Klinik	CH	Pankolit	Negatif	Negatif	40	<i>C.albicans</i>
S.P.	46	K	Poliklinik	ÜK	Rektosigmoid	Zayıf	++	25	<i>C.albicans</i>
F.P.	61	K	Poliklinik	ÜK	Rektosigmoid	Negatif	++++	Üreme Yok	Üreme Yok
Z.Y.	36	K	Poliklinik	ÜK	Rektosigmoid	Negatif	++	Üreme Yok	Üreme Yok
M.D.	33	E	Poliklinik	ÜK	Ekstensif	Negatif	Negatif	50	<i>C.albicans</i>
F.K.	49	E	Poliklinik	ÜK	Rektosigmoid	+	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
M.K.	24	K	Poliklinik	ÜK	Pankolit	Negatif	++++	4	<i>Candida spp.</i>
Ö.F.P.	24	E	Poliklinik	CH	Pankolit	++++	++	6	<i>C.albicans</i>
C.A.	34	E	Klinik	ÜK	Pankolit	Negatif	Negatif	2	<i>Candida spp.</i>
H.A.	47	K	Poliklinik	ÜK	Pankolit	Negatif	+	1	<i>Candida spp.</i>
A.E.	18	K	Poliklinik	ÜK	Sol kolon	Negatif	+	Üreme Yok	Üreme Yok
Y.Ö.	69	E	Poliklinik	ÜK	Sol kolon	++	Negatif	>100	<i>C.glabrata</i>
M.K.	40	E	Poliklinik	ÜK	Pankolit	+	Negatif	3	<i>Candida spp.</i>
A.G.	60	E	Poliklinik	CH	Pankolit	Negatif	Negatif	>100	<i>C.firmetaria</i>
E.G.	28	E	Poliklinik	CH	Terminal ileum	+	Negatif	4	<i>Candida spp.</i>
K.V.	42	E	Poliklinik	ÜK	Ekstensif	+	Negatif	1	<i>Candida spp.</i>
C.B.	58	E	Poliklinik	ÜK	Distal	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
N.K.	43	K	Poliklinik	CH	İleoçekal	Zayıf	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
A.T.	54	E	Poliklinik	ÜK	Ekstensif	Negatif	+	>100	<i>C.glabrata</i>
M.E.T.	45	E	Poliklinik	ÜK	Sol kolon	Negatif	+	Üreme Yok	Üreme Yok
A.S.K.	22	E	Poliklinik	ÜK	Rektosigmoid	Negatif	Negatif	11	<i>C.albicans</i>
N.K.	42	E	Poliklinik	ÜK	Distal, Sol kolon	Zayıf	++++	Üreme Yok	Üreme Yok
Z.A.	52	K	Poliklinik	ÜK	Pankolit	Negatif	++++	>100	<i>C.albicans</i> <i>C.glabrata</i> <i>C.firmetaria</i>
F.M.	56	K	Poliklinik	ÜK	Sol kolon	Negatif	++++	7	<i>C.melibiosica</i>
F.İ.	41	K	Klinik	ÜK	Sol kolon	Negatif	++++	60	<i>C.albicans</i>
F.B.	28	K	Klinik	ÜK	Rektosigmoid	Zayıf	+	>100	<i>C.albicans</i> <i>C.kefyr</i>
S.A.	36	K	Poliklinik	ÜK	Pankolit	Negatif	++++	>100	<i>C.albicans</i>
R.B.	47	E	Poliklinik	ÜK	Sol kolon	Negatif	+++	Üreme Yok	Üreme Yok
T.Y.	35	E	Poliklinik	ÜK	Sol kolon	Negatif	++++	50	<i>C.firmetaria</i>
C.D.	48	E	Poliklinik	ÜK	Transvers kolon	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
Z.T.	45	K	Poliklinik	ÜK	Sol kolon	Negatif	Negatif	22	<i>S.cerevisiae</i>

İsim	Yaş	E/K	Gastro- enteroloji Bölümü	Tanı	Tutulmuş yeri	ASCA	pANCA	Maya veya Kandida koloni sayısı	Maya veya Kandida türü
O.C.	33	K	Poliklinik	İK	Pankolit	Negatif	Negatif	1	<i>Candida spp.</i>
M.C.	32	E	Klinik	ÜK	Pankolit	Negatif	Zayıf	26	<i>C. albicans</i>
F.S.	33	E	Klinik	CH	Distal, Terminal ileum	+++	Negatif	1	<i>Candida spp.</i>
A.A.Ç.	50	E	Klinik	ÜK	Pankolit	Negatif	++++	60	<i>C.albicans</i>
Y.Y.	35	E	Poliklinik	ÜK	Pankolit	+	++++	7	<i>S.cerevisiae</i>
A.G.	52	E	Klinik	ÜK	Rektosigmoid	Zayıf	Negatif	>100	<i>C.glabrata</i>
H.A.	57	E	Poliklinik	CH	Terminal ileum	++++	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
H.T.	65	E	Poliklinik	ÜK	Sol kolon	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
S.Y.	21	K	Poliklinik	ÜK	Pankolit	Negatif	Negatif	97	<i>C.dubliniensis</i>
M.S.	30	E	Poliklinik	CH	Terminal ileum	Zayıf	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
S.U.	31	E	Poliklinik	CH	Terminal ileum	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
M.Y.	66	E	Poliklinik	ÜK	Rektosigmoid	Negatif	Zayıf	1	<i>Candida spp.</i>
İ.İ.	65	E	Poliklinik	CH	Pankolit	+	Zayıf	Yok	Yok
Ş.K.D.	55	K	Poliklinik	ÜK	Sol kolon	Negatif	++++	2	<i>Candida spp.</i>
V.Ç.	23	E	Poliklinik	CH	Terminal ileum	+++	Negatif	1	<i>Candida spp.</i>
O.K.	19	E	Klinik	CH	Terminal ileum	++++	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
S.A.	51	E	Klinik	CH	Terminal ileum	++++	Negatif	>100	<i>C.albicans</i> <i>C.glabrata</i>
N.A.	51	K	Poliklinik	CH	Pankolit	Zayıf	Negatif	>100	<i>C.glabrata</i>
Y.Ö.	20	E	Poliklinik	İK	Transvers, Sol kolon	Negatif	++++	>100	<i>C.krusei</i>
G.A.	23	K	Poliklinik	ÜK	Pankolit	Negatif	+++	Üreme Yok	Üreme Yok
T.Y.	37	E	Poliklinik	ÜK	Ekstensif	Negatif	Negatif	7	<i>C.krusei</i>
A.Y.	54	E	Poliklinik	ÜK	Sol kolon	Zayıf	Negatif	>100	<i>C.kefyr</i> <i>S.cerevisiae</i>
B.K.	26	E	Poliklinik	ÜK	Sol kolon	Negatif	++	2	<i>Candida spp.</i>
Ş.Ş.	33	E	Poliklinik	ÜK	Rektosigmoid	Zayıf	++	>100	<i>C. kefyr</i> <i>S. cerevisiae</i>
M.G.	64	E	Poliklinik	ÜK	Sol kolon	Negatif	++++	Üreme Yok	Üreme Yok
D.A.	58	E	Poliklinik	ÜK	Sol kolon	Negatif	++++	>100	<i>C.albicans</i> <i>C.melibiosica</i>
N.Ö.	48	K	Poliklinik	ÜK	Distal ve Sol kolon	Negatif	++++	7	<i>C.albicans</i>
F.E.	67	K	Klinik	CH	Sağ kolon	Negatif	Negatif	>100	<i>C.kefyr</i>
A.Ç.	36	E	Poliklinik	ÜK	Pankolit	+	Zayıf	4	<i>Candida spp.</i>
H.D.	60	K	Klinik	ÜK	Ekstensif	Zayıf	Negatif	>100	<i>C.albicans</i>
E.T.	29	K	Poliklinik	ÜK	Rektosigmoid	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
M.A.	32	E	Klinik	CH	Terminal ileum, Sağ kolon	++++	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
L.B.	40	K	Klinik	ÜK	Distal	Negatif	Zayıf	>100	<i>C. albicans</i>
F.O.	31	K	Poliklinik	ÜK	Rektosigmoid	Zayıf	Negatif	5	<i>C.dubliniensis</i>
M.Ü.	56	E	Poliklinik	ÜK	Rektosigmoid	Negatif	++	>100	<i>C.albicans</i>
N.O.	52	K	Poliklinik	CH	Pankolit	++	Negatif	4	<i>Candida spp.</i>
H.Ç.	26	E	Klinik	CH	Pankolit	++++	Negatif	1	<i>Candida spp.</i>
M.D.	26	E	Poliklinik	ÜK	Sol kolon	Negatif	++	Üreme	Üreme

İsim	Yaş	E/K	Gastro- enteroloji Bölümü	Tanı	Tutulmuş yeri	ASCA	pANCA	Maya veya Kandida koloni sayısı	Maya veya Kandida türü
								Yok	Yok
F.T.	59	K	Poliklinik	ÜK	Distal	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
C.Ö.	41	K	Poliklinik	ÜK	Sol kolon	Negatif	++++	Üreme Yok	Üreme Yok
A.M.	50	E	Poliklinik	ÜK	Distal	Negatif	Negatif	90	<i>C.kefyr</i>
S.D.	47	E	Poliklinik	ÜK	Distal	Zayıf	++++	>100	<i>C.albicans</i>
K.B.	39	K	Poliklinik	ÜK	Sol kolon	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
B.K.	25	K	Poliklinik	İK	Pankolit	Negatif	++++	2	<i>Candida spp.</i>
V.K.	57	E	Poliklinik	ÜK	Pankolit	Zayıf	++++	22	<i>C.albicans</i>
H.G.	44	K	Poliklinik	ÜK	Rektosigmoid	++++	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
R.P.	41	E	Poliklinik	ÜK	Distal	Zayıf	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
F.M.B.	30	K	Poliklinik	ÜK	Pankolit	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
K.A.	58	E	Poliklinik	ÜK	Transvers kolon	+	++++	60	<i>C.albicans</i>
H.P.	39	E	Poliklinik	CH	Sigmoid, Sol kolon, Terminal ileum	+++	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
H.K.	41	E	Poliklinik	ÜK	Pankolit	Zayıf	Negatif	1	<i>Candida spp.</i>
Ç.S.	33	K	Poliklinik	ÜK	Rektosigmoid	Negatif	++++	9	<i>C.firmetaria</i> <i>C.sake</i>
H.O.	24	K	Poliklinik	CH	Sağ kolon	Negatif	Negatif	14	<i>C.dubliniensis</i>
C.O.	41	E	Poliklinik	ÜK	Rektosigmoid	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
S.T.	64	K	Poliklinik	CH	Terminal ileum, ileoçekal	Negatif	Negatif	100	<i>C.glabrata</i> <i>Z.bailii</i>
H.Ç.	41	E	Poliklinik	ÜK	Distal, Sol kolon	+	Negatif	2	<i>Candida spp.</i>
C.B.	32	E	Poliklinik	CH	İleoçekal	+++	Negatif	92	<i>C.albicans</i>
B.Y.	31	E	Poliklinik	CH	Sol kolon	Negatif	Negatif	>100	<i>S.cerevisiae</i>
H.K.	42	K	Poliklinik	ÜK	Transvers kolon	Negatif	+++	1	<i>Candida spp.</i>
A.M.	69	K	Poliklinik	CH	Pankolit	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
M.S.	53	E	Poliklinik	ÜK	Rektosigmoid	Zayıf	+	Üreme Yok	Üreme Yok
T.C.A.	21	E	Poliklinik	CH	Pankolit	Zayıf	Negatif	>100	<i>C.albicans</i>
A.Ç.	42	E	Poliklinik	ÜK	Distal	+	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
M.Y.	34	K	Poliklinik	CH	Sigmoid	Negatif	Negatif	1	<i>Candida spp.</i>
Ö.A.	39	E	Poliklinik	ÜK	Distal	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
S.A.	33	K	Poliklinik	CH	Terminal ileum	+	Zayıf	18	<i>C.krusei</i>
H.B.	62	E	Poliklinik	CH	Terminal ileum	+	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
V.K.	21	E	Poliklinik	CH	Terminal ileum ve Sigmoid	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
K.Ş.	37	E	Poliklinik	CH	Pankolit	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
N.A.	60	E	Poliklinik	ÜK	Sağ kolon	Negatif	+	Üreme	Üreme

İsim	Yaş	E/K	Gastro- enteroloji Bölümü	Tamı	Tutulum yeri	ASCA	pANCA	Maya veya Kandida koloni sayısı	Maya veya Kandida türü
								Yok	Yok
N.Y.	39	K	Poliklinik	CH	Terminal ileum	++++	Negatif	2	<i>Candida spp.</i>
Y.Z.K.	63	E	Poliklinik	ÜK	Sol kolon	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
S.G.	27	K	Poliklinik	CH	Terminal ileum	Negatif	Negatif	1	<i>Candida spp.</i>
Z.P.	52	E	Poliklinik	ÜK	Distal	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
Y.Ç.	32	K	Poliklinik	CH	Terminal ileum	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
H.B.	29	K	Poliklinik	ÜK	Sol kolon	Negatif	Negatif	1	<i>Candida spp.</i>
D.K.	37	E	Poliklinik	ÜK	Rektosigmoid	Zayıf	Negatif	>100	<i>C.albicans</i>
B.N.Y.	21	K	Poliklinik	ÜK	Distal	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
E.B.	43	K	Poliklinik	CH	Terminal ileum	Negatif	Negatif	17	<i>S.cerevisiae</i>
D.Y.	38	E	Poliklinik	CH	Rektosigmoid	Negatif	Negatif	1	<i>Candida spp.</i>
M.B.	53	E	Poliklinik	CH	Terminal ileum	Negatif	Negatif	4	<i>Candida spp.</i>
A.S.	56	E	Poliklinik	ÜK	Pankolit	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
A.D.	49	K	Poliklinik	ÜK	Sol kolon	Negatif	Negatif	>100	<i>C.glabrata</i>
N.B.	35	K	Klinik	CH	Sol kolon	++	Negatif	>100	<i>C.albicans</i>

Tablo 7. Kontrol grubunun ASCA ve pANCA sonuçları, maya veya kandida koloni sayıları ve türlerinin dağılımı.

İsim	Yaş	K/E	ASCA	pANCA	Maya veya Kandida koloni sayısı	Maya veya Kandida türü
M.C.	47	K	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
S.S.	29	E	Negatif	Negatif	9	<i>C.albicans</i>
T.A.	31	E	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
L.Ö.	56	E	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
S.C.	50	E	Zayıf	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
H.C.	46	K	Negatif	Negatif	7	<i>C.krusei</i>
M.Y.	45	E	Zayıf	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
C.S.	27	K	Zayıf	Negatif	18	<i>C.glabrata</i> <i>S.cerevisiae</i>
H.S.	51	E	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
M.E.	29	K	Negatif	Negatif	1	<i>Candida spp.</i>
N.Ö.	36	K	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
S.Ç.	34	E	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
A.Ç.	24	K	Negatif	Negatif	1	<i>Candida spp.</i>
H.A.	51	E	+	Negatif	>100	<i>C.kefyr</i>
E.G.	44	K	Negatif	Negatif	1	<i>Candida spp.</i>
Y.E.	35	E	Zayıf	Negatif	9	<i>C.albicans</i>
A.E.	37	E	Negatif	Negatif	3	<i>Candida spp.</i>
Ü.C.	40	K	Negatif	Negatif	14	<i>C.glabrata</i>
T.Ç.	23	E	Negatif	Negatif	4	<i>Candida spp.</i>
İ.Ç.	54	E	Negatif	Negatif	3	<i>Candida spp.</i>
G.Ö.	38	E	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
M.E.	29	E	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
F.K.	64	K	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
G.G.	61	K	Negatif	Negatif	6	<i>C.krusei</i>
B.Y.	33	K	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
E.Ö.	38	E	Negatif	Negatif	3	<i>Candida spp.</i>
E.A.	41	E	+	Negatif	10	<i>C.albicans</i>
E.K.	47	E	Negatif	Negatif	25	<i>C.albicans</i>
E.A.	27	K	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok
Ö.T.C.	25	E	Negatif	Negatif	Üreme Yok	Üreme Yok

Ülseratif kolit, CH, İK hastalarının cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülemedi (p: 0,630; p>0,05). ÜK, CH ve İK hastalarında cinsiyet dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. ÜK, CH ve İK hastalarının cinsiyet dağılımı.

	Kadın n (%)	Erkek n (%)	TOPLAM N (%)
ÜK	30 (%39)	47 (%61)	77 (%100)
CH	16 (%40)	24 (%60)	40 (%100)
İK	2 (%66,7)	1 (%33,3)	3 (%100)

İnflamatuvar barsak hastaları ve kontrol grubunun yaş aralıklarına göre dağılımı Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. İBH’ları ve kontrol grubunun yaş aralıklarına göre dağılımı.

	Yaş grubu	Toplam n (%)	TOPLAM N (%)
İBH	20-40 yaş	57 (%47,5)	120 (%100)
	41-60 yaş	51 (%42,5)	
	> 60	12 (%10,0)	
Kontrol	20-40 yaş	17 (%56,7)	30 (%100)
	41-60 yaş	11 (% 36,7)	
	> 60	2 (%6,7)	

Ülseratif kolit, Crohn Hastalığı ve İndetermine Kolit hastalarının yaş aralıklarına göre dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,016; p<0,05). ÜK, CH, ve İK hastalarının yaş aralıklarına göre dağılımı Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. ÜK, CH ve İK hastalarının yaş aralıklarına göre dağılımı.

	ÜK n (%)	CH n (%)	İK n (%)
20-40 yaş	30 (%39)	24 (%60)	3 (%100)
41-60 yaş	41 (%53,2)	10 (%25)	0
60 ve üstü	6 (%7,8)	6 (%15)	0
TOPLAM N (%)	77 (%100)	40 (%100)	3 (%100)

İnflamatuvar barsak hastalığı tanılı 120 hasta hastalığın tutulum yerlerine göre değerlendirildi. ÜK, CH ve İK tanısı olan hastalarda tutulum yerinin istatistiksel analiz sonucu anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur (p:0,000; p<0,05). ÜK, CH ve İK tanılı hastalarında hastalık tutulum yeri arasındaki ilişkisi Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. ÜK, CH ve İK tanılı hastalarında hastalık tutulum yeri arasındaki ilişkisi.

Tutulum Yeri	ÜK n (%)	CH n (%)	İK n (%)
Sol kolon	20 (%26)	2 (%5)	0
Pankolit	16 (%20,8)	12 (%30)	2 (66,7)
Rektosigmoid	17 (%22,1)	1 (2,5)	0
Distal	11 (%14,3)	0	0
Ekstensif	5 (%6,5)	0	0
Distal ve sol kolon	3 (%3,8)	0	0
Transvers kolon	3 (%3,8)	0	0
Pankolit ve ileoçekal	1 (%1,3)	0	0
Sağ kolon	1 (%1,3)	2 (%5)	0
Distal ve terminal ileum	0	1 (%2,5)	0
İleoçekal	0	2 (%5)	0
İleum	0	1 (%2,5)	0
Sigmoid	0	1 (%2,5)	0
Sigmoid, sol kolon ve terminal ileum	0	1 (%2,5)	0
Terminal ileum	0	14 (%35)	0
Terminal ileum ve ileoçekal	0	1 (%2,5)	0
Terminal ileum ve sağ kolon	0	1 (%2,5)	0
Terminal ileum ve sigmoid	0	1 (%2,5)	0
Transvers ve sol kolon	0	0	1 (%33,3)
TOPLAM	77 (%100)	40 (%100)	3 (%100)

ÜK, CH ve İK hastalarında hastalık tutulum yeri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p:0,000; p<0,01). Montreal sınıflamasına göre; ÜK, CH ve İK'li hastalarının hastalık tutulum yeri arasındaki ilişki Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Montreal sınıflamasına göre; ÜK, CH ve İK'li hastalarının hastalık tutulum yeri arasındaki ilişki.

	Sol kolon n (%)	Pankolit n (%)	Rektosigmoid n (%)	Kolon n (%)	İleal n (%)	İleokolon n (%)	TOPLAM N (%)
ÜK	34 (%44,1)	26 (%33,8)	17 (%22,1)	0	0	0	77 (%100)
CH	0	0	0	18 (%45)	18 (%45)	4 (%10)	40 (%100)
İK	0	3 (%100)	0	0	0	0	3 (%100)

İnflamatuvar barsak hastalığı ve kontrol grubunda ASCA ve pANCA antikorlarının sonuçları Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. İBH ve kontrol grubunda ASCA ve pANCA antikor sonuçları.

	ASCA		pANCA	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
İBH	49	71	46	74
Kontrol	6	24	0	30

Ülseratif kolit, CH ve İK tanılı hastalarda ASCA pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (p:0,006; p<0,05). ÜK, CH ve İK’li hastalarda ASCA pozitifliği Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 14. ÜK, CH ve İK’li hastalarda ASCA pozitifliği.

	ASCA (+) n (%)	ASCA (-) n (%)	Toplam N (%)
ÜK	25 (%32,5)	52 (%67,5)	77 (%100)
CH	24 (%60,0)	16 (%40,0)	40 (%100)
İK	0	3 (%100,0)	3 (%100)
TOPLAM	49 (%40,8)	71 (%59,2)	120 (%100)

Ülseratif kolit, CH ve İK tanılı hastalarda ASCA’nın floresan şiddeti istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (p:0,004; p<0,01). ÜK, CH ve İK’li hastalarda ASCA’nın floresan şiddetinin sonuçları Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15. ÜK, CH ve İK’li hastalarda ASCA’nın floresan şiddetinin sonuçları.

	Negatif	(+)	+	++	+++	++++	TOPLAM
ÜK	55	15	5	1	0	1	77
CH	17	6	4	2	3	8	40
İK	3	0	0	0	0	0	3
TOPLAM	75	21	9	3	3	9	120

Ülseratif kolit, CH ve İK tanılı hastalarda pANCA pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (p:0,000; p<0,05). ÜK, CH ve İK’li hastalarda pANCA pozitifliği Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. ÜK, CH ve İK’li hastalarda pANCA pozitifliği.

	pANCA(+) n (%)	pANCA(-) n (%)	TOPLAM N (%)
ÜK	40 (51,9)	37 (%48,1)	77 (%100)
CH	4 (%10,0)	36 (%90,0)	40 (%100)
İK	2 (%66,7)	1 (%33,3)	3 (%100)
TOPLAM	46(%38,3)	74 (%61,7)	120 (%100)

Ülseratif kolit, CH ve İK tanılı hastalarda pANCA’nın floresan şiddeti istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (p:0,003; p<0,01). ÜK, CH ve İK’li hastalarda pANCA’nın floresan şiddetinin sonuçları Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. ÜK, CH ve İK’li hastalarda pANCA’nın floresan şiddetinin sonuçları.

	Negatif	(+)	+	++	+++	++++	TOPLAM
ÜK	37	4	7	7	2	20	77
CH	36	2	1	1	0	0	40
İK	1	0	0	0	0	2	3
TOPLAM	74	6	8	8	2	22	120

Montreal sınıflamasına göre; ÜK’li hastalarda, pANCA ile hastalık tutulum yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (p:0,963; p>0,05). Montreal sınıflamasına göre; ÜK’li hastalarda, pANCA ile hastalık tutulum yeri arasındaki ilişki Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Montreal sınıflamasına göre; ÜK’li hastalarda, pANCA ile hastalık tutulum yeri arasındaki ilişki.

	Sol kolon n (%)	Pankolit n (%)	Rektosigmoid n (%)	TOPLAM N (%)
pANCA(+)	17 (%50)	14 (%53,8)	9 (%52,9)	40 (%51,9)
pANCA(-)	17 (%50)	12 (%46,2)	8 (%47,1)	37 (%48,1)
TOPLAM	34 (%100)	26 (%100)	17 (%100)	77 (%100)

Montreal sınıflamasına göre; CH’nda, ASCA ile hastalık tutulum yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p:0,214$; $p>0,05$). Montreal sınıflamasına göre; CH’nda, ASCA ile hastalık tutulum yeri arasındaki ilişki Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. Montreal sınıflamasına göre; CH’nda, ASCA ile hastalık tutulum yeri arasındaki ilişki.

	İleal n (%)	Kolon n (%)	İleokolon n (%)	Toplam N (%)
ASCA (+)	12 (%66,7)	9 (%50)	3 (%75)	24 (%60)
ASCA (-)	6 (%33,3)	9 (%50)	1 (%25)	16 (%40)
TOPLAM	18 (%100)	18 (%100)	4 (%100)	40 (%100)

İnflamatuvar barsak hastalığı tanılı 120 İBH’nın 76’sının dışkı kültüründe maya mantarı üremiş olup bunlardan sadece 5 ve üzeri koloni sayılan 49 hastanın kültürü değerlendirilmeye alınarak tür düzeyinde idendifikasyonları yapılmıştır. Ayrıca 30 sağlıklı bireyden alınan dışkı örneklerinin 16 ‘sında maya mantarı üremiş olup bunlardan 5 ve üzeri koloni sayılan 9 kültürün tür düzeyinde identifikasyonu yapılmıştır. İdentifikasyon sonucu İBH ve kontrol grubunda üreyen maya türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p:0,028$; $p<0,05$). İBH ve kontrol grubunda tanımlanan maya veya kandida türlerinin dağılımı Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. İBH ve kontrol grubunda üreyen maya veya kandida türlerinin dağılımı.

	İBH n (%)	Kontrol n (%)
<i>Candida albicans</i>	24 (%20,0)	4 (%13,3)
<i>Candida glabrata</i>	7 (%5,8)	2 (%6,7)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	4 (%3,3)	0
<i>Candida kefir</i>	4 (%3,3)	1 (%3,3)
<i>Candida firmetaria</i>	3 (%2,5)	0
<i>Candida krusei</i>	3 (%2,5)	2 (%6,7)
<i>Candida dubliniensis</i>	3 (%2,5)	0
<i>Candida melibiosica</i>	1 (%0,8)	0
<i>Candida spp. *</i>	27 (%22,5)	7 (%23,3)
Üreme yok	44 (%36,7)	14 (%46,7)
TOPLAM	120 (%100)	30 (%100)

* 5'ten az koloni üremesi olan grup.

Ülseratif kolit, CH ve İK hastaları ile maya veya kandida türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$). ÜK, CH ve İK'li hastalarda üreyen maya veya kandida türlerinin dağılımı Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. ÜK, CH ve İK'li hastalarda üreyen maya veya kandida türlerinin dağılımı.

	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. kefir</i>	<i>S. cerevisiae</i>	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. firmetaria</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. melibiosica</i>	<i>Candida spp.</i>	Yok	Toplam
ÜK	18	4	3	2	2	2	1	1	14	30	77
CH	6	3	1	2	1	1	1	0	11	14	40
İK	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	3
Toplam	24	7	4	4	3	3	3	1	27	44	120

120 İBH'dan 102'si polikliniğe başvuran ve 18'i klinikte yatan hastalardan oluşmaktadır. Polikliniğe başvuran hastalar ile klinikte yatan hastalarda maya veya kandida türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır

($p:0,098$; $p>0,05$). Polikliniğe başvuran ve klinikte yatan İBH'larda üreyen maya veya kandida türlerinin dağılımı Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22. Polikliniğe başvuran ve klinikte yatan İBH'larda üreyen maya veya kandida türlerinin dağılımı.

	Poliklinik n (%)	Klinik n (%)	TOPLAM N (%)
<i>Candida albicans</i>	15 (%62,5)	9 (%37,5)	24 (%100)
<i>Candida glabrata</i>	5 (%71,4)	2 (%28,6)	7 (%100)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	4 (% 100)	0	4 (%100)
<i>Candida kefir</i>	3 (%75,0)	1 (%25,0)	4 (%100)
<i>Candida firmetaria</i>	3 (%100)	0	3 (%100)
<i>Candida krusei</i>	3 (%100)	0	3 (%100)
<i>Candida dubliniensis</i>	3 (%100)	0	3 (%100)
<i>Candida melibiosica</i>	1 (%100)	0	1 (%100)
<i>Candida spp.</i>	24 (%88,9)	3 (%11,1)	27 (%100)
Üreme yok	41 (%93,2)	3 (%6,8)	44 (%100)
TOPLAM	102 (%85,0)	18 (%15,0)	120 (%100)

Çalışmamızda İBH'nın dışkı kültürlerinde üreyen 5 ve üzeri maya veya kandida koloni sayısı "Kolonizasyon ve Enfeksiyon Kriterleri" olarak kabul edildiğinde; koloni sayısı 1-4 arası, 5-100 arası ve 100 üzeri olarak kategorize edildiği zaman; 120 İBH'dan polikliniğe başvuran ve klinikte yatan hastalarda kandida kolonisi sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0,05$). Polikliniğe başvuran ve klinikte yatan İBH'larda üreyen maya veya kandida türlerin kolonisi sayısı Tablo 23'de gösterilmiştir.

Tablo 23. Polikliniğe başvuran ve klinikte yatan İBH'larda üreyen maya veya kandida türlerinin koloni sayısı.

	Poliklinik	Klinik	TOPLAM
Yok	41	3	44
1-4 arası	24	3	27
5-100 arası	21	4	25
>100	16	8	24
TOPLAM	102	18	120

İBH'larda üreyen maya veya kandida türleri ile tutulum yerleri arasındaki ilişki Tablo 24'de gösterilmiştir.

Tablo 24. İBH'larda üreyen maya veya kandida türleri ile tutulum yerleri arasındaki ilişki.

	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>S. cerevisiae</i>	<i>C. kefyr</i>	<i>C. firmetaria</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. dubliniensis</i>	<i>C. melibiosica</i>	<i>C. spp.</i>	Üreme yok	TOPLAM
Sol kolon	3	2	2	1	1	0	0	1	3	9	22
Pankolit	8	1	1	0	1	0	1	0	11	7	30
Rektosigmoid	5	1	0	1	1	0	1	0	2	7	18
Distal	2	0	0	1	0	0	0	0	1	7	11
Ekstensif	2	1	0	0	0	1	0	0	1	0	5
Distal ve sol kolon	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3
Transvers kolon	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3
Pankolit ve ileoçekal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Sağ kolon	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	3
Distal ve terminal ileum	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
İleoçekal	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
İleum	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Sigmoid	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Sigmoid, sol kolon ve terminal ileum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Terminal ileum	1	0	1	0	0	1	0	0	5	6	14
Terminal ileum ve ileoçekal	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Terminal ileum ve sağ kolon	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Terminal ileum ve sigmoid	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Transvers ve sol kolon	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
TOPLAM	24	7	4	4	3	3	3	1	27	44	120

Ülseratif kolitli hastalarda, hastalık tutulum yeri ile kandida kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p:0,104$; $p>0,05$). Montreal sınıflamasına göre; ÜK'li hastalarda, hastalık tutulum yeri ile maya veya kandida kolonizasyonu arasındaki ilişki Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25. Montreal sınıflamasına göre; ÜK'li hastalarda, hastalık tutulum yeri ile maya veya kandida kolonizasyonu arasındaki ilişki.

	Kolonizasyon var n (%)	Kolonizasyon yok n (%)	TOPLAM N (%)
Sol kolon	17 (%50)	17 (%50)	34 (%100)
Pankolit	20 (%76,9)	6 (%23,1)	26 (%100)
Rektosigmoid	10 (%58,8)	7 (%41,2)	17 (%100)
TOPLAM	47 (%61,1)	30 (%38,9)	77 (%100)

Crohn hastalarında, hastalık tutulum yeri ile maya veya kandida kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p:0,121$; $p>0,05$). Montreal sınıflamasına göre; CH'nda, hastalık tutulum yeri ile maya veya kandida kolonizasyonu arasındaki ilişki Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26. Montreal sınıflamasına göre; CH'nda, hastalık tutulum yeri maya veya kandida kolonizasyonu arasındaki ilişki.

	Kolonizasyon var n (%)	Kolonizasyon yok n (%)	TOPLAM N (%)
İleal	11 (%61,1)	7 (%38,9)	18 (%100)
Kolon	14 (%77,8)	4 (%22,2)	18 (%100)
İleokolon	1 (%25)	3 (%75)	4 (%100)
TOPLAM	26 (%65)	14 (%35)	40 (%100)

Ülseratif kolitli hastalarda, pANCA ile maya veya kandida kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p:0,094$; $p>0,05$).

ÜK’li hastalarda, pANCA ile maya veya kandida kolonizasyonu arasındaki ilişki Tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27. ÜK’li hastalarda, pANCA ile maya veya kandida kolonizasyonu arasındaki ilişki.

	Kolonizasyon var	Kolonizasyon yok	TOPLAM
	n (%)	n (%)	N (%)
pANCA(+)	28 (%70)	12 (%30)	40 (%100)
pANCA (-)	19 (%51,4)	18 (%48,6)	37 (%100)
TOPLAM	47 (%61,1)	30 (38,9)	77 (%100)

Crohn hastalarında ise, ASCA ile maya veya kandida kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p:0,685$; $p>0,05$). CH’nda, ASCA ile maya veya kandida kolonizasyonu arasındaki ilişki Tablo 28’de gösterilmiştir.

Tablo 28. CH’nda, ASCA ile maya veya kandida kolonizasyonu arasındaki ilişki.

	KolonizasyonVar	KolonizasyonYok	TOPLAM
	n (%)	n (%)	N (%)
ASCA (+)	15 (%62,5)	9 (37,5)	24 (%100)
ASCA (-)	11 (%68,7)	5 (31,3)	16 (%100)
TOPLAM	26 (%65)	14 (%35)	40 (%100)

Yine çalışmamızda İBH’nın dışkı kültürlerinde üreyen 5 ve üzeri maya veya kandida koloni sayısı “Kolonizasyon ve Enfeksiyon Kriterleri” olarak kabul edilirse; koloni sayısı 1-4 arası, 5-100 arası ve 100 üzeri olarak kategorize edildiği zaman; ASCA’nın floresan şiddeti ile üreyen maya veya kandida koloni sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). İBH’larda ASCA’nın floresan şiddeti ile üreyen maya veya kandida koloni sayısı arasındaki

ilişki Tablo 29’da gösterilmiştir. pANCA’nın floresan şiddeti ile üreyen maya veya kandida koloni sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$). İBH’larda pANCA’nın floresan şiddeti ile üreyen maya veya kandida koloni sayısı arasındaki ilişki Tablo 30’da gösterilmiştir.

Tablo 29. İBH’larda ASCA’nın floresan şiddeti ile üreyen maya veya kandida koloni sayısı arasındaki ilişki.

	Negatif	(+)	+	++	+++	++++	TOPLAM
Yok	29	7	3	0	0	5	44
1-4 arası	16	2	4	1	2	2	27
5-100 arası	18	3	2	0	1	1	25
>100	12	9	0	2	0	1	24
TOPLAM	75	21	9	3	3	9	120

Tablo 30. İBH’larda pANCA’nın floresan şiddeti ile üreyen maya veya kandida koloni sayısı arasındaki ilişki.

	Negatif	(+)	+	++	+++	++++	TOPLAM
Yok	31	1	4	3	0	5	44
1-4 arası	18	2	1	1	2	3	27
5-100 arası	12	2	0	2	0	9	25
>100	13	1	3	2	0	5	24
TOPLAM	74	6	8	8	2	22	120

Çalışmamızda İBH’nın dışkı kültürlerinde üreyen 5 ve üzeri maya veya kandida koloni sayısı “Kolonizasyon ve Enfeksiyon Kriterleri” olarak kabul edildiğinde; koloni sayısı 1-4 arası, 5-10 arası ve 10 üzeri olarak kategorize edildiğinde; ASCA floresan şiddeti ile üreyen maya veya kandida koloni sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p:0,389$; $p>0,05$). İBH’larda ASCA’nın floresan şiddeti ile üreyen maya veya kandida koloni sayısı arasındaki ilişki Tablo 31’da gösterilmiştir. pANCA floresan şiddeti ile üreyen maya veya kandida koloni sayısı arasında ise, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p:0,031$; $p<0,05$). İBH’larında pANCA’nın floresan şiddeti

ile üreyen maya veya kandida koloni sayısı arasındaki ilişki Tablo 32’de gösterilmiştir.

Tablo 31. İBH’larda ASCA’nın floresan şiddeti ile üreyen maya veya kandida koloni sayısı arasındaki ilişki.

	Negatif	(+)	+	++	+++	++++	TOPLAM
Yok	29	7	3	0	0	5	44
1-4	16	2	4	1	2	2	27
5-10	5	1	0	0	0	1	7
10 üstü	25	11	2	2	1	1	42
TOPLAM	75	21	9	3	3	9	120

Tablo 32. İBH’larında pANCA’nın floresan şiddeti ile üreyen maya veya kandida koloni sayısı arasındaki ilişki.

	Negatif	(+)	+	++	+++	++++	TOPLAM
Yok	31	1	4	3	0	5	44
1-4	19	1	1	1	2	3	27
5-10	1	1	0	1	0	4	7
10 üstü	23	3	3	3	0	10	42
TOPLAM	74	6	8	8	2	22	120

6. TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalıkları, etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, gastrointestinal sistemin çeşitli bölge ve katmanlarını tutabilen, alevlenmeler ve remisyon ile gidebilen kronik bir hastalıktır (1). Genel olarak ÜK, CH ve her iki hastalık arasında yer alan İK, İBH başlığı altında yer almaktadır (2). Hastaların klinik, endoskopik ve histolojik özelliklerinin birleşimi ile tanı konulur. Ancak hiçbir bulgu, kesin tanısal değildir (217).

Ülkemiz genelinde İnflamatuvar Barsak Hastalığı Derneği tarafından hastane kayıtlarına dayalı olarak yapılan çalışmaya göre; İBH prevalansı 36/100.000, ÜK prevalansı 25.5/100.000 ve CH için ise 7.7/100.000 olarak hesaplanmıştır (11). Bu bulgulara göre ÜK hastalığının görülme sıklığının CH'na göre daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Bizim 8 Şubat-10 Temmuz 2019 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniği ve kliniğinde yapmış olduğumuz çalışmada, bu kayıtlara paralel olarak 120 İBH tanılı hastanın 77'sini ÜK'li hastalar, 40'ını ise CH'ları oluşturmaktaydı ve üç (3) hasta ise İK tanılı idi.

Çin'de 2006 yılında Jiang L. ve arkadaşlarının yaptığı 452 İBH'nın retrospektif olarak klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada; erkeklerin kadınlara oranı ÜK'lilerde 1,53/1 olarak; CH'nda ise 2,32/1 olarak saptanmıştır (218).

Daniel C.'nin 2009 yılında yapmış olduğu çalışmada kadın/erkek oranı ÜK'de 1/1 olarak, CH'da 2/1 olarak belirtilmiştir (219).

İran'da Vahedi H. ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları 500 İBH'nın epidemiyolojik verilerinin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada ise;

erkeklerin kadınlara oranı ÜK’de 0,7/1 olarak, CH’da 0,9/1 olarak bulunmuştur (220).

Ülkemizde, 2009 yılında Tözün N. ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir araştırmada; İBH’nın erkeklerde daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır (221).

2009 yılında Ozin Y. ve arkadaşlarının 702 İBH’nın epidemiyolojik verilerini araştırdıkları bir çalışmada; erkeklerin kadınlara oranı ÜK’te 1,2 olarak, CH’nda 1,6 olarak saptanmıştır (222).

Yine ülkemizde, Mercimek K.’nın 2010 yılında Trakya bölgesinde yapmış olduğu bir çalışmada, ÜK’lilerin %61’ini erkekler, %39’unu kadınların oluşturduğunu; CH’nın ise %51’ini kadınların, %49’unu erkek oluşturduğunu belirtmiştir. Ayrıca kadınların erkeklere oranını ÜK’lilerde 0,64 olarak, CH’nda 1,04 olarak saptanmıştır (223).

Bizim çalışmamızda, 120 İBH tanılı hastaların 72(%60)’sini erkekler, 48(%40)’ini kadınlar oluşturmaktadır (Tablo 5). ÜK’li hastaların %39’unu kadınlar, %61’ini erkekler oluştururken; CH’larının %40’ını kadınlar, %60’ını erkekler oluşturmaktadır. ÜK, CH, İK ve cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülememiştir ($p: 0,630$; $p>0,05$) (Tablo 8). ÜK’lilerde kadınların erkeklere oranı 0,64; CH’nda kadınların erkeklere oranı ise, 0,7’dir. Elazığ’da yapmış olduğumuz çalışmada ÜK’li hastalarımızdaki kadın/erkek oranı Trakya bölgesinde yapılan çalışmadaki orana benzer bulunmuştur. Ayrıca, Türkiye’de 2009 yılında Tözün N. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda, İBH erkeklerde daha fazla oranda saptanmıştır (221).

İnflamatuvar barsak hastalığı, en sık 20-40 yaş aralığında genç erişkinlerde görülürken, 60-80 yaş aralığında İBH’nın görülme sıklığı 2. bir çıkış yapmıştır.

Ayrıca bazı çalışmalarda, kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek oranda görüldüğü bildirilirken bu ayrım yeteri kadar kanıtlanmamıştır (12).

Martinez-Salmeron JF. ve arkadaşlarının 1979-1988 yılları arasında İspanya’da 257 İBH’sının (167 ÜK, 79 CH, 11 İK) değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada; ÜK en sık 15-30 yaş aralığında görülürken, 31-75 yaş aralığında ikinci sıklıkta görülürken, CH en sık 15-30 yaş aralığında görülmüştür (224).

2003-2005 yılları arasında takip edilen 69 İBH olgusunun prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada; İBH’nın kadınlarda 35-44 yaş ve 45-54 yaş aralığında; erkeklerde 35-44 yaş ve 65 yaş üzerinde daha fazla görüldüğü saptanmıştır (225).

Fichera A. ve arkadaşlarının 2007 yılında yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada; CH’ları ÜK’liler ile karşılaştırıldığında, hastalık daha genç yaşlarda görülürken; CH’nın ikinci dekatta, ÜK’lilerin ise üçüncü dekatta pik yaptığı saptanmıştır (226).

Skrzydło-Radmanska B. ve arkadaşlarının 2008 yılında 452 İBH’nın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada; ÜK en sık sırasıyla: 30-39 yaş aralığında, 20-29 yaş aralığında ve 40-49 yaş aralığında görülürken; 60-70 yaş aralığında ve 60-70 yaş üzerindeki hastalarda artış görülmemiştir. CH ise en sık sırasıyla; 30-39 yaş aralığında, 20-29 yaş aralığında görülmüş ve 60-70 yaş aralığında artış görülmemiştir (227).

Ülkemizde, Mercimek K.’nın 2010 yılında Trakya bölgesinde yapmış olduğu bir çalışmada ise; ÜK en çok 35-55 yaş aralığında, CH ise 15-35 yaş aralığında görülmüş olup, iki hastalıkta da tek bir yaş aralığında pik yaptığı saptanmıştır (223)

Literatürde, bazı çalışmalarda hastalık tek bir yaş aralığında pik yaparken, bazılarında ikinci bir pik yaptığı görülmüştür (12, 224, 226).

Bizim çalışmamızda 120 İBH'dan 57(%47,5)'si 20-40 yaş aralığında, 51(%42,5)'i 41-60 yaş aralığında ve 12(%10)'si 60 yaş üzerindedir. Araştırmamıza göre İBH'nın görülme sıklığı en çok sırasıyla 20-40 yaş aralığında, 41-60 yaş aralığında ve 60 yaş üzeri hastalarda görülmüştür (Tablo 9). Sonuçta çalışmamızda yaş arttıkça İBH'nın görülme sıklığı azalmıştır ve literatürde belirtilen yaş aralıklarıyla uyumlu bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda, 77 ÜK hastasından, 30(%39)'u 20-40 yaş aralığında, 41(%53,2)'i 41-60 yaş aralığında ve 6(%7,8)'sı 60 yaş üzerindedir. 40 CH'ndan ise, 24(%60)'ü 20-40 yaş aralığında, 10(%25)'u 41-60 yaş aralığında ve 6(%15)'sı 60 yaş üzerindedir. Bu bulgulara göre çalışmamızda ÜK en çok 41-60 yaş aralığında görülürken, 20-40 yaş aralığında ikinci sıklıkta görülmüştür. CH ise en çok 20-40 yaş aralığında görülmüştür. ÜK, CH ve İK hastalarımızın yaş aralıklarına göre dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0,016$; $p<0,05$) (Tablo 10).

İnflamatuvar barsak hastalıklarında ÜK ve CH'nda tutulum yerleri farklılık göstermektedir. ÜK genellikle rektumdan başlayıp kolonun diğer segmentlerine de yayılabildiği gibi; yalnızca rektumu, rektumdan proksimale yayılarak sigmoid kolonu (rektosigmoid), rektumdan splenik fleksuraya kadar olan kısmı (sol kolon tutulumu), transvers kolonu ve rektumdan çekuma kadar tüm kolonu (pankolit) tutabilir (2, 62, 63). CH'da ise sıklıkla kolon-ileum birlikte tutulurken (%30 oranında), en sık olarak sağ kolon ve terminal ileum tutulumu (%40 oranında) görülür. Ayrıca, CH'nın %15-20'sinde ileum tutulumu, %20'sinde ise kolon tutulumu görülür. Proksimal gastrointestinal sistem tutulumu ise yaklaşık %5

oranındadır (2, 66, 67). Kolon tutulumu görülenlerin 2/3'sinde pankolit tutulum, 1/3'inde ise segmenter tutulum mevcuttur (6).

İspanya'da Martinez-Salmeron JF. ve arkadaşlarının 1979-1988 yılları arasında, 257 İBH'sını değerlendirildiği retrospektif bir araştırmada; 167 ÜK'lı olgunun 86'sında sol kolon tutulumu, 47' sinde rektum tutulumu, 39'unda ise pankolit tutulumu görülmüştür. 79 CH'nın ise 49'unda kolon tutulumu, 21'inde ileokolonik tutulum, 9'unda ise ileal tutulum görülmüştür (224).

Louis E. ve arkadaşlarının 2001 yılında yapmış oldukları çalışmada; CH'nın; %47'sinin terminal ileumda, %28'inin kolonda, %2'sinin ileokolonda ve %3-5'ninde üst gastroinestinal sistemde tutulum gösterdiğini bildirmişlerdir (228).

Çin'de 2006 yılında Jiang L. ve arkadaşlarının yaptığı 452 İBH tanılı hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; CH'nda ileokolon tutulumu %44 oranında, terminal ileum tutulumu %29 oranında, kolon tutulumu ise %27 oranında görülürken; ÜK'lı hastalarda: %70,2 oranında sol kolon tutulumu, %21,3 oranında ekstensif tutulum, %8,5 oranında proktit tutulumu görülmüştür (218).

Skrzydlo-Radmanska B. ve arkadaşlarının 2008 yılında Polonya'da 452 İBH tanılı hastanın değerlendirildiği çalışmada; ÜK'lilerin en çok tutulum yaptığı bölge sırasıyla; proktosigmoidit (proktit), sol kolon ve kolon iken, CH'nda ise sırasıyla; ileal, ileokolon ve kolonda tutulum olduğu görülmüştür (227).

İran'da Vahedi H. ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı 500 İBH'sının epidemiyolojik karakteristiklerinin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada; ÜK'lilerin %51'inde proktit tutulumu, %32'sinde sol kolon tutulumu, %17'sinde tüm kolonda tutulum görülmüştür (220).

Ülkemizde ise, Mercimek K.'nın 2010 yılında Trakya bölgesinde yapmış olduğu bir çalışmada; ÜK'lilerde tutulum yeri sırasıyla en çok; distal kolon, sol kolon, pankolit iken; CH'nda ise, kolon tutulumu (%40,4) ile ileum tutulumu (%38,8) birbirine yakın sıklıktaiken, üçüncü sırada ileokolon tutulumu (%8,5) görülmüştür (223).

Koçhan K. ve arkadaşlarının Haydarpaşa Numune Hastanesi'nde 2011 Ocak-2012 Nisan ayları arasında yapmış oldukları çalışmada; 40 CH'nın: 6 tanesinin kolon tutulumlu, 14 tanesinin ileal tutulumlu, 15 tanesinin ileokolon tutulumlu olduğunu ve 5 tanesinin de barsağının normal görünümde olduğunu saptamışlardır (229).

Şahin M. ve arkadaşlarının 2015 yılında Erzurum'da yapmış olduğu çalışmada; 42 CH'dan 7'sinin kolon, 23'ünün ileal ve 12'sinin de ileokolon tutulumlu olduğunu bildirmişlerdir (230).

Bizim çalışmamızda, İBH tanılı 120 hasta, hastalığın tutulum yerlerine göre değerlendirilmiştir. 77 ÜK hastasından; 20(%26)'sinde sol kolon, 17(%22,1)'sinde rektosigmoid, 16(%20,8)'sında pankolit, 11(%14,3)'inde distal, 5(%6,5)'inde ekstensif, 3(%3,8)'ünde transvers kolon, 3(%3,8)'ünde distal-sol kolon, 1(%1,3)'inde pankolit-ileoçekal ve 1(%1,3)'inde sağ kolon tutulumu görülmüştür. 40 CH'dan; 14(%35)'ünde terminal ileum, 12(%30)'sinde pankolit, 2(%5)'sinde sol kolon, 2(%5)'sinde sağ kolon, 2(%5)'sinde ileoçekal ve 1(%2,5)'er tane; rektosigmoid, ileum, sigmoid, distal-terminal ileum, sigmoid-sol kolon-terminal ileum, terminal ileum-ileoçekal, terminal ileum-sağ kolon ve terminal ileum-sigmoid tutulum görülmüştür. 3 İK hastasından ise; 2(%66,7)'sinde pankolit ve 1(%33,3)'inde transvers-sol kolon tutulumu görülmüştür. ÜK ve CH tanısı olan

hastalarda tutulum yerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür ($p:0,000$, $p<0,05$) (Tablo 11). Sonuçta çalışmamızda, ÜK'lilerde en çok sırasıyla, sol kolon, rektosigmoid, pankolit, distal ve ekstensif tip tutulum görülürken; CH'da en çok sırasıyla, terminal ileum ve pankolit görülmüştür. Ayrıca, bir CH'nda rektosigmoid tutulumu görülmüştür. ÜK'lilerde tutulum yerleri ise literatürdeki çalışmalara paralel bulunmuştur (224).

Ayrıca çalışmamızda hastalık tutulum yerleri 'Montreal Sınıflamasına' göre sınıflandırıldığı zaman; 77 ÜK'li hastamızın 34(%44,1)'ü sol kolon tutulumlu, 26(%33,8)'sı pankolit tutulumlu ve 17(%22,1)'si rektosigmoid tutulumluyken; 40 CH'nın 18(%45)'i kolon tutulumlu, 18(%45)'i ileal tutulumlu ve 4(%10)'u ileokolon tutulumludur. Sonuçta, ÜK hastalarımızda sırasıyla en çok; sol kolon, pankolit, rektosigmoid tutulum görülmüştür. CH'nda ise, kolon tutulumu ve ileal tutulum aynı oranda olup, ileokolon tutulum oranından daha yüksek oranda görülmüştür. CH'daki tutulum yerlerinin oranı, 2010 yılında Trakya'da yapılan çalışmadaki oranlara yaklaşık değerde bulunmuştur (223). Çalışmamızda; Montreal sınıflamasına göre; ÜK, CH ve İK hastalarında hastalık tutulum yeri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p:0,000$; $p<0,01$) (Tablo 12).

Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor 1980'li yıllarda ilk olarak, vaskülitli hastalarda saptanmıştır. Daha sonraki yıllarda İBH ile ANCA arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiş ve 1980'li yılların sonuna doğru ise ÜK'lilerde pANCA pozitifliği saptanmıştır. pANCA, ÜK'liler için subklinik bir gösterge olarak kabul edilmiştir. Aynı zamanda CH'nın serumunda da ASCA IgG ve IgA antikorları pozitif bulunmuştur (120, 122).

Çalışmamızda, İBH tanılı 120 hasta ile 30 sağlıklı bireyin serum örneklerinde IIFA yöntemi ile ASCA (IgG) ve pANCA (IgG) antikorları araştırılmıştır. İBH tanılı 120 hastanın; 49'unda ASCA pozitif iken, 71'inde ASCA'yı negatif görülmüştür. Yine 120 hastanın 46'sında pANCA pozitif iken, 74'ünde pANCA negatif görülmüştür. Sağlıklı kontrol grubunda ise 30 kişinin 6'sında ASCA pozitif, 24 'ünde ASCA negatif görülürken, yine 30 kişide pANCA negatif olarak görülmüştür (Tablo 13).

Bazı akademik çalışmalarda İBH'nda, *Saccharomyces cerevisiae*'ya karşı gelişen IgA ve IgG tipi otoantikorların varlığı; CH'da %40-70 oranında, ÜK'te %5-15 oranında ve sağlıklı kontrollerin %0-5'inde tanımlanmıştır (110-112). pANCA varlığı ise; ÜK'te % 40-80 oranında, CH'da % 2-20 oranında, sağlıklı bireylerde ise % 0-5 oranındadır (132). Dünyamızda çevresel ve etnik faktörlere bağlı olarak, İBH'da ASCA ve pANCA antikorları değişik oranlarda bildirilmiş ve çeşitli araştırmalar bu ilişkiyi sıklıkla göstermiştir (116).

Vasiliauskas EA. ve arkadaşlarının 1996'da yapmış olduğu çalışmada; CH'nda pANCA prevalansının ÜK benzeri fenotipe sahip olabileceğini ileri sürmüşlerdir (123). Ancak, Quinton JF. ve arkadaşlarının 1998'de yapmış olduğu çalışmada; ÜK'lilerde pANCA prevalansı %65 bulunmuşlar ve pANCA (+)'liğine göre ayrı bir CH fenotipi olmadığını bildirmişlerdir (118).

İK'liler için de serolojik parametreler önemlidir. Çünkü, İK hastalarında genellikle ASCA (+) ve ANCA (-) değerleri CH'nı, ASCA (-) ve ANCA (+) değerleri de ÜK'i düşündürmektedir (116).

Joossens S. ve arkadaşlarının 2000'de yaptığı bir çalışmada İK'li hastalarda ASCA ve pANCA'yı (%48,5) negatif saptamışlardır. Bir yıllık takiplerde birden

fazla İK hastasının yine İK olarak devam ettiğini gözlemlemişler ve farklı bir klinikoserolojik antite olabileceğini düşünmüşlerdir (113). Ayrıca, Mokrowiecka A. ve arkadaşlarının 2007’de yapmış oldukları çalışmada; 18 İK’linin 13’ü pANCA ve ASCA negatif paterne sahipken; bu paternin ÜK tanısı ile negatif, İK tanısı ile güçlü pozitif ($p<0,001$) korelasyona sahip olduğunu bildirilmişlerdir (231). Çalışmamızda, 3 İK’li hastada ASCA pozitifliği görülmezken (Tablo 14), 2 hastada pANCA pozitifliği görülmüştür (Tablo 16). Bu literatür bilgilerine göre, İK’lilerin ayırıcı tanısında kullanılacak olan serolojik parametreleri belirlemek için, serolojik parametreler üzerinde daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Riis L. ve arkadaşları 2007’da, Avrupa popülasyonunda (Norveç’ten İsrail ve Yunanistan’a kadar uzanan); İBH’nın genetik ve serolojik parametrelerinin prevalans araştırmasını yaptıkları çalışmalarında; ASCA prevalansını CH’da %28,5 oranında, ÜK’lilerde %7,1 oranında ve sağlıklı kişilerde %7,2 oranında bulmuşlardır. Bu popülasyondaki ASCA prevalansını, literatürdeki sonuçlar ile karşılaştırdıklarında düşük bulmuşlar ve bu durumun laboratuvar yönteminin spesifitesinin yüksek olmasına karşın, sensitivitesinin düşük olması ile açıklamışlardır. ASCA pozitifliği açısından, ÜK’liler ile sağlıklı kişileri güney ile kuzey bölgelerinde karşılaştırdıklarında ise anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Ancak, genç yaşta hastalığı başlayan ve komplikasyon varlığı olan CH’nda ASCA pozitifliğini daha yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada pANCA prevalansını; ÜK’lilerde (%25,3), CH’na (%8,2) ve sağlıklı bireylere (%8,4) göre; ayrıca kuzey bölgelerde, güney bölgelere göre daha yüksek saptamışlardır (232).

Peyrin-Biroulet L. ve arkadaşlarının 2007'da yapmış olduğu çalışmada; ASCA prevalansı, CH'nda (%50-70) ve onların sağlıklı akrabalarında (%20-25); ÜK'lilerden (%10-15) ve sağlıklı bireylerden (%0-5) yüksek bulunmuştur (233).

Kim BC. ve arkadaşları 2007'de, Kore'de CH'nda ASCA'nın klinik önemini araştırdıkları bir çalışmada; CH'nda ASCA prevalansını %38 olarak belirtmişlerdir (234).

Koutrobakis IE. ve arkadaşlarının 2000'de Yunanistan'da yapmış oldukları bir çalışmada; ÜK'li hastalarda pANCA prevalansını %30 olarak saptamışlardır (30).

Kılıç ZMY. ve arkadaşlarının 2004'da Türk popülasyonu üzerinde yaptığı bir çalışmada; ÜK'lilerde pANCA prevalansını %65, ASCA prevalansı %43,7; CH'nda ise ASCA prevalansını %63,9 bulmuşlardır. ÜK'li hastalarda ASCA prevalansını, literatürdeki değerlerden yüksek buldukları için bu durumun coğrafi farklılığa bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (116).

Güzelay P.'nin 2006'da yapmış olduğu çalışmada CH'larında ASCA pozitifliğini %81,8, ÜK'de pANCA pozitifliğini %58,8 olarak belirlenmiştir. Ayrıca; CH'nda pANCA pozitifliği %9,1, ÜK'de ASCA pozitifliği %23,5 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda ASCA'nın CH'nın %60-70'inde pozitif olduğu görülmüş ve yapılan akademik çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (235).

Aygün B.'nin 2008'de yapmış olduğu çalışmada; ÜK'li hastalarda pANCA prevalansını %27, CH'da ASCA prevalansı %39 olarak saptanmışlardır (236).

Aydoğan F.'nin 2009'da Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapmış olduğu araştırmada; ASCA prevalansını CH'nda (%70,8), ÜK'liler (%14,1) ve kontrol grubuna (%2) göre yüksek bulmuşlardır ($p<0,001$). pANCA prevalansını

ÜK'lilerde (%8), CH'na (%3) ve kontrol grubuna (%2) göre anlamlı bulamamışlardır ($p > 0,05$). Literatürden farklı olarak, İBH'nda ve özellikle de ÜK'lilerde pANCA prevalansını düşük bulmuşlardır (%5,3 ve %7,7). Bu durumun hasta fenotiplerinin farklı olmasına, metodolojiye, coğrafi farklılıklara ya da hasta sayılarının az olmasına bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (237).

Bizim çalışmamızda, ÜK'lilerde ASCA prevalansı %32,5 pANCA prevalansı %51,9; CH'nda ASCA prevalansı %60, pANCA prevalansı %10; İK tanılı 3 hastada da ASCA negatifken, 2 hastada pANCA pozitifdir. pANCA prevalansı ise %66,7'dir. Bu sonuçlara göre CH tanılı hastalardan ASCA pozitif olan hastalar istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p:0,006$, $p<0,05$) (Tablo 14). ÜK tanılı hastalardan ise pANCA pozitif olan hastalar istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p:0,000$, $p<0,05$) (Tablo 16). Kontrol grubunda ise, 6 sağlıklı bireyde ASCA %20 oranında pozitif bulunmuştur. Sonuçta çalışmamızda, CH'da ASCA %60 oranında, ÜK hastalarında ise pANCA %51,9 oranında pozitif olup akademik çalışmalarda belirtilen oranlarla uyumlu bulunmuştur. Ancak sağlıklı bireylerde ASCA pozitifliği akademik çalışmalarda %0-5 oranında pozitifken, bizim çalışmamızda %20 oranında pozitif bulunmuştur. Bu oranın çalışmamızda sağlıklı bireylerin sayısındaki azlıktan kaynaklandığı düşünülmüştür. Ayrıca İK'li hastalarda; %66,7 oranında pANCA pozitifliğinin hasta sayımızın az olmasından kaynaklandığı kanısına varılmıştır.

Ayrıca çalışmamızda, immün floresan mikroskopta değerlendirilen hastalarımıza ait ASCA ve pANCA antikorlarından, elma yeşili floresan veren örnekler pozitif olarak kabul edildi ve pozitiflikler verdikleri floresan şiddetlerine

göre firma tarafından belirlenen ‘’ (+) (zayıf pozitif), +, ++, +++, ++++’’ şeklinde değerlendirilmiştir.

Ülseratif kolit tanılı 77 hastada ASCA pozitifliği; 15 hastada ‘’(+) (zayıf pozitif)’’, 5 hastada ‘’(+)’’, 1 hastada ‘’++’’ ve 1 hastada ‘’++++’’ floresan şiddetinde görülmüştür. Bu durumda ÜK tanılı ASCA pozitif olan hastalarda floresan şiddeti arttıkça ASCA pozitif görülme sıklığı azalmıştır. CH’da ise ASCA pozitifliği, 40 hastanın; 6’sında ‘’(+)’’, 4’ünde ‘’+’’, 2’sinde ‘’++’’, 3’ünde ‘’+++’’ ve 8’nde ‘’++++’’ floresan şiddetinde görülmüştür. Sonuçta İBH tanılı hastalarda ASCA pozitifliği sıklığı ve floresan şiddeti arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,004, p<0,01) (Tablo 15).

Ülseratif kolit tanılı 77 hastada pANCA pozitifliği; 4 hastada ‘’(+) (zayıf pozitif)’’, 7 hastada ‘’(+)’’, 7 hastada ‘’++’’, 2 hastada ‘’+++’’ ve 20 hastada ‘’++++’’ floresan şiddetinde görülmüştür. CH tanılı 40 hastada pANCA pozitifliği; 2 hastada ‘’+’’, 1 hastada ‘’(+)’ ve 1 hastada ‘’++’’, floresan şiddetinde pANCA pozitifliği görülmüştür. İK tanılı 3 hastanın 2’sinde ise pANCA pozitifliği ‘’ ++++ ’’ floresan şiddetinde görülmüştür. İK tanılı 3 hastadan 2’sinde pANCA pozitifliğinin ‘’++++’’ floresan şiddetinde görülmesi bu hastaların ÜK’e yöneldiğini, ayrıca ÜK’liler gibi takip ve tedavi edilmesi gerektiği ortaya çıkmıştır. Sonuçta İBH tanılı hastalarda pANCA pozitifliği sıklığı ve floresan şiddeti arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,003, p<0,01) (Tablo 17). Serolojik parametrelerde floresan şiddetleriyle ilgili daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Vasiliauskas EA. ve arkadaşlarının 1996 yılında yapmış oldukları çalışmada; ASCA pozitifliği, ileal ve ileokolon tutulumu olanlarda yüksek bulunmuştur (123).

Quinton JF. ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı çalışmada; CH olanlarda ASCA pozitifliği ile ileal tutulum arasında ilişki olduğu bulunmuştur (118).

Vasiliauskas EA. ve arkadaşlarının 2000 yılında yapmış oldukları meta regresyon çalışmalarında; kolon tutulumlu CH tüm CH ile karşılaştırıldığında, ASCA pozitifliğinin daha az oranda olduğu gösterilmiştir (238).

Reese EG. ve arkadaşlarının 2006 yılında yapmış oldukları çalışmada; ASCA pozitifliği yalnızca kolon tutulumu olan CH'nda, ileal ve ileokolon tutulumu olanlara göre düşük bulunmuştur (239).

Bossuyt X.'in 2006 yılında yapmış olduğu çalışmada ise, ASCA'nın başlıca ileal tutulum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (112).

Ülkemizde Aygün B. ve arkadaşlarının 2008 yılında yapmış olduğu çalışmada; ince barsak tutulumu olan CH'nda ASCA pozitifliğini, kolon ve ince barsak-kolon tutulumu olan CH'na oranla daha düşük oranda olduğunu saptamışlardır (p:0,068 sınırdadır). pANCA pozitifliğini ise; pankolit tutulumu olan ÜK'li hastalarda, sol kolon ve distal kolon tutulumu olan ÜK'li hastalardan yüksek saptamışlardır (p:0,145) (236).

Aydoğan F.'nin 2009 yılında yapmış olduğu çalışmada; 72 CH'dan 19'unun ileal, 48'inin ileokolon, 5'inin kolon tutulumlu olduğunu bildirmişler ve sırasıyla ASCA pozitifliğini %68,4, %70,8, %80 olarak bulmuşlardır. 37 ÜK hastasından 4'ünün pankolon, 2'sinin sol kolon tutulumlu olduğunu bildirmişler ve sırasıyla pANCA pozitifliğini %11,1, %7,1 olarak bulmuşlardır. Ayrıca; ASCA prevalansı

ile pANCA prevalansını, hastalığın tutulum yeri ile karşılaştırdıklarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (237).

Çalışmamızda, hastalık tutulum yerleri ‘‘Montreal Sınıflamasına’’ göre sınıflandırıldığında; ÜK hastalarında, pANCA ile hastalık tutulum yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p:0,963$; $p>0,05$) (Tablo 18). CH’nda da, ASCA ile hastalık tutulum yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p:0,214$; $p>0,05$) (Tablo 19). Ancak, 77 ÜK hastamızdan 40(%51,9)’ında pANCA (+) seroloji mevcut ve bu 40 hastanın 17’si sol kolon tutulumlu, 14’ü pankolit tutulumu ve 9’u rektosigmoid tutulumlu olup; pANCA pozitiflikleri sırayla %50, %53,8 ve %52,9’dur. 40 CH’ndan 24(%60)’ünden ASCA (+)’liği mevcut ve bu 24 hastanın 12’si ileal tutulumlu, 9’u kolon tutulumlu ve 3’ü ileokolon tutulumlu olup; ASCA pozitiflikler sırasıyla %66,7, %50 ve %75’dir. Sonuçta, pANCA pozitifliği pankolit tutulumu olan ÜK hastalarında, sol kolon ve rektosigmoid tutulumlu olanlara göre daha yüksek saptanırken; ASCA pozitifliği ise ileokolon tutulumu olan CH’nda, kolon ve ileal tutulumu olanlara göre daha yüksek saptanmıştır.

Kandida maya cinsi bir mantar türü olup yaklaşık 200 türü vardır. Mikroflorada ve doğada yaygın olarak bulunup, özellikle de immün sistemi baskılanmış kişilerde fırsatçı enfeksiyonlara yol açmaktadırlar (240, 241).

Mantarlar normal insan barsağında zengin ve çeşitli bir mikrobiyal topluluğu temsil etmektedirler ve barsakta toplam mikroorganizmaların %0.1’ini oluşturmaktadır. Kültür çalışmalarında toplam mantar mikroorganizma sayısının ağız boşluğunda 10^0 - 10^2 koloni/ml, dışkıda 10^6 koloni/ml yükseldiği tahmin

edilmektedir (49, 242, 243). Barsakta mantarların sayısı sıralı olarak ileumdan kolona artar ve distal kolonda maksimuma ulaşabilir (244).

İnflamatuvar barsak hastalığında, mantar kolonizasyonunun (*Candida spp.* gibi) rolü ve inflamasyonun patofizyolojisindeki çeşitlilik, enterik bakteri topluluğunun aksine tam olarak tanımlanmamıştır (242, 245, 246).

Mantarların tür düzeyinde identifikasyonlarının yapılması, klinik bulguların değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde yararlı olmaktadır (241).

Bu çalışmada, Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü'nde İBH tanısı koyulan hastaların barsaklarında bulunan mayaların belirlenmesi için hastalardan alınan dışkı örneklerinde saptanan maya veya kandida türleri sağlıklı kontrollerin dışkılarında saptanan türler ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca, maya veya kandida kolonizasyonunun ASCA ile pANCA antikorları ile korelasyonu incelenmiştir.

Çalışmamızda maya veya kandida türlerinin izolasyonunda, mikolojik tanı yöntemleri uygulanmıştır. Üreyen kolonilerden geleneksel tanı yöntemleri ve ticari maya tanımlama kitleri kullanılarak otomatik bakteri tanımlama cihazında (Phonex-BD) tür düzeyinde idendifikasyonları yapılmıştır.

İnsan gastrointestinal kanalından en sık izole edilen maya türü *C.albicans* olup, bunu *C.tropicalis*, *C.parapsilosis* ve *C.glabrata* izlemektedir (139).

Doğruman Al ve arkadaşlarının 2002 yılında Erzurum'da yaptığı çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 363 kandida türünün 49'u dışkı örneğinden üremiştir. 49 dışkı örneğinin 21'ini *C.albicans*, 10'unu *C.glabrata*, 6'sını *C.kefyr*,

6'sını *C.tropicalis*, 2'sini *C.krusei*, 2'sini *C.lypolitica* 1'ini *C.parapsilosis* ve 1'ini *C.lusitaniae* olarak belirlemişlerdir (247).

Otağ ve arkadaşlarının 2005 yılında Mersin'de yaptığı çalışmada 811 çeşitli klinik örnekten izole ettikleri 872 maya suşunun 49'u dışkı örneğinden üremiştir. 49 dışkı örneğinin 22'sini *C.albicans*, 6'sını *C.glabrata*, 6'sını *C.tropicalis*, 6'sını *C.krusei*, 5'ini *C.kefyr*, 3'ünü *C.incospicua* ve 1'ini *C.rugosa* olarak belirlemişlerdir (248).

Sokol H. ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada kandida türleri için İBH'nın dışkı örnekleri incelemişler; dışkıda *S.cerevisiae* oranında azalma ve *C.albicans* oranında ise göreceli bir artış saptamışlardır (249).

Bizim çalışmamızda, İBH tanılı 120 hastadan alınan dışkı örneklerinin 76'sında, 30 sağlıklı bireyden alınan dışkı örneklerinin ise 16'sında maya kolonisi üremiş olup bunlardan sadece 5 ve üzeri koloni sayıları olan 49 İBH ile 9 sağlıklı bireyin dışkı kültürü değerlendirilmeye alınarak tür düzeyinde idendifikasyonları yapılmıştır. Mayaların idendifikasyonları sonucunda; 120 İBH'dan 24(%20,0)'ünde *C.albicans*, 7(%5,8)'sinde *C.glabrata*, 4(%3,3)'ünde *S.cerevisiae*, 4(%3,3)'ünde *C.kefyr*, 3(%2,5)'ünde *C.firmetaria*, 3(%2,5)'ünde *C.krusei*, 3(%2,5)'ünde *C.dublinskiensis*, 1(0,8)'inde *C.melibiosica* ve 27(%22,5)'sinde *Candida spp.* üremiştir. Bu bulgulara göre çalışmamızda İBH'nın gastrointestinal sisteminde en çok görülen kandida türü *C.albicans*'tır. En çok bulunan diğer türler ise sırasıyla *C.glabrata*, *S.cerevisiae*, *C.kefyr*, *C.firmetaria*, *C.krusei*, *C.dublinskiensis* ve *C.melibiosica*'dır. Yine kontrol grubunda üreyen mayaların idendifikasyonu sonucunda; 30 sağlıklı bireyin 4(%13,3)'ünde *C.albicans*, 2(%6,7)'sinde *C.glabrata*, 2(%6,7)'sinde *C.krusei*, 1(%3,3)'inde *C.kefyr* ve

7(%23,3)'sinde *Candida spp.* üremiştir. Bulgularımıza göre sağlıklı bireylerin gastrointestinal sisteminde en çok saptanan tür *C.albicans* olmuştur. Bunu *C.glabrata*, *C.krusei* ve *C.kefyr* izlemektedir. İBH ve kontrol grubunda saptanan maya veya kandida türleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 20). Sonuçta, *C.albicans* türünün gastrointestinal kanalda en sık bulunan tür olması yapılan akademik çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (136).

Ayrıca çalışmamızda Elazığ ilindeki İBH'da ve sağlıklı bireylerin gastrointesinal sistemde saptanan maya veya kandida türleri ile benzerlik göstermektedir. Bu da barsaklarda inflamasyonla seyreden ve tutulum yerine göre değişiklik gösteren İBH'nın barsakta üreyen maya veya kandida türlerinin çeşitliliği üzerinde bir farklılık göstermediğini ortaya koymuştur.

Imai T. ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada; sağlıklı kontroller ile İBH arasında çeşitlilik açısından fark bulamamışlar. Bu durumun aynı bölgede yaşayan insanlarda, çevresel faktörlerden özellikle de beslenme şeklinin benzer olamasından kaynaklandığını düşünmüşlerdir (250).

Çalışmamızda, *C.albicans* üreyen bir hastamızda aynı zamanda *C.glabrata*; *C.albicans* üreyen bir hastamızda aynı zamanda *C.glabrata* ve *C.firmetaria*; *C.kefyr* üreyen iki hastamızda aynı zamanda *S.cerevisiae*; *C.albicans* üreyen bir hastamızda aynı zamanda *C.kefyr*; *C.albicans* üreyen bir hastamızda aynı zamanda *C.melibiosica*; *C.firmetaria* üreyen bir hastamızda aynı zamanda *C.sake* ve *C.glabrata* üreyen bir hastamızda aynı zamanda *Zygosaccharomyces bailii* (*Z.bailii*) üremiştir (Tablo 6). Sağlıklı kontrol grubumuzda ise *C.albicans* üreyen bir hastamızda aynı zamanda *S.cerevisiae* üremiştir (Tablo 7).

Candida albicans gastroentistinal sistemde yaklaşık olarak sağlıklı erişkinlerin %50'sinde bulunurken; özellikle de hastanede yatan hastalarda daha yüksek oranda bulunmaktadır. Çünkü, hastane ortamı maya veya kandida türleri ile kolonizasyonu kolaylaştırmaktadır (137, 154). Bizim çalışmamızda, sağlıklı erişkinlerin %13,3'ünde *C.albicans* bulunmuştur. Bu oran, literatürde belirtilen orandan düşüktür ve bu düşüklüğün sağlıklı birey sayımızın az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca, 120 İBH'ndan polikliniğe başvuran 102 hastamızın 15(%14,71)'inde ve klinikte yatan 18 hastamızın ise 9(%50)'unda *C.albicans* tanımlanmıştır. Polikliniğe başvuran hastalar ile klinikte yatan hastalarda kandida türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 22). Sonuçta çalışmamızda, *C.albicans* oranı klinikte yatan hastalarda daha fazla oranda bulunmuştur ve sonuçlarımız yapılan akademik çalışmaları destekler niteliktedir.

Çalışmamızda İBH'nın dışkı kültürlerinde üreyen 5 ve üzeri maya veya kandida koloni sayısı "Kolonizasyon ve Enfeksiyon Kriterleri" olarak kabul edilirse; koloni sayısı 1-4 arası, 5-100 arası ve 100 üzeri olarak kategorize edildiği zaman; klinikte yatan hastaların 3'ünde 1-4 arası koloni, 4'ünde 5-100 arası koloni ve 8'inde 100 üzeri koloni sayılmıştır. Koloni sayısını bu şekilde gruplara ayırarak değerlendirdiğimizde; polikliniğe başvuran hastalarda 100 ve üzeri koloni az oranda görülürken; klinikte yatan hastalarda bu oran artmaktadır. Yapılan istatistik analize göre İBH'da polikliniğe başvuran ve klinikte yatan hastalarda üreyen maya veya kandida koloni sayısı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir ($p<0,05$) (Tablo 23). Bulgularımız doğrultusunda klinikte yatan hastalarda üreyen maya veya kandida koloni sayısı artmaktadır.

Çalışmamızda İBH’nda 24 tane *C.albicans* üreyen hasta mevcuttu. Bu hastalardan 8’i pankolit tutulumu olan, 5’i rektosigmoid tutulumu olan, 3’ü sol kolon tutulumu olan, 2’si distal tutulumu olan, 2 ‘si ekstensif tutulumu olan ve birer terminal ileum, ileoçekal, transvers kolon ve distal-sol kolon tutulumu olan hastalardı. İBH’da tutulum yeri ile maya veya kandida türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 24). Bulgularımıza göre pankolit tutulumu olan hastalarda *C.albicans* sık olarak saptanmıştır.

Yine çalışmamızda hastalık tutulum yerleri ‘‘Montreal Sınıflamasına’’ göre sınıflandırıldığı zaman; 77 ÜK hastamızdan, sol kolon tutulumlu olan 34 hastanın 17(%50)’sinde, pankolit tutulumu olan 26 hastanın 20(%76,9)’sinde ve rektosigmoid tutulumlu olan 17 hastanın 10(%58,8)’unda dışkıda maya kolonizasyonu görülmüştür. Yine 40 Crohn hastamızdan, ileal tutulumlu olan 18 hastanın 11(%61,1)’inde, kolon tutulumlu 18 hastanın 14(%77,8)’ünde ve ileokolon tutulumu olan 4 hastanın 1(%25)’inde maya kolonizasyonu görülmüştür. Ancak, ÜK’li hastalarda, hastalık tutulum yeri ile maya veya kandida kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p:0,104$; $p>0,05$) (Tablo 25). CH’nda da, hastalık tutulum yeri ile maya veya kandida kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p:0,121$; $p>0,05$) (Tablo 26). Sonuçta; ÜK’li hastalarda pankolit tutulumlu olan ve CH’nda kolon tutulumu olan hastalarda daha fazla oranda maya veya kandida kolonizasyonu saptanmıştır. Bu bulgulara göre İBH’nda kalın barsağın sıklıkla kandida tarafından kolonize olduğunu söyleyebiliriz.

Erişkin CH’nda, mantar organizmalarının aşırı miktarda olduğu çalışmalarla desteklenmiştir (251)

2008 yılında yapılan ilk insan araştırmasında; denatüre degrade jel elektroforezi (DGGE) kullanılarak İBH'nda barsak mantarı kompozisyonu araştırılmış ve CH'nın dışkı örneklerinde mantar çeşitliliğinde artış olduğu bulunmuş (34). CH'nın ve onların sağlıklı yakınlarının dışkılarında yüksek *C.albicans* prevalansının, ASCA düzeyi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ancak farelerle yapılan çalışmalarda İBH ile ilişkili *C.albicans* saptanmamıştır (150, 252).

Standaert-Vitse ve arkadaşları 2009 yılında CH'ndan ve sağlıklı aile üyelerinden dışkı örneklerini analiz edilmiş ve *C.albicans*'ın CH ile sağlıklı akrabalarında, CH'yla ilgili olmayan kişilere kıyasla daha fazla olduğunu göstermişlerdir (150).

Li Q. ve arkadaşlarının 2014 yılında yapmış oldukları çalışmada CH'nda ileal-mukozal örnekler ve dışkı örneklerini incelemişler; özellikle *C.albicans*, *Aspergillus clavatus* (*A.clavatus*) ve *C.neoformans* arasındaki mantar çeşitliliğinin belirgin bir şekilde arttığını gözlemişlerdir (253).

Hoarau G. ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış oldukları çalışmada; *C.tropicalis*'i CH'nda yüksek prevalansta saptamışlardır. Aynı zamanda *C.tropicalis*'in fare dışkısında artışının koliti ve hava yolu allerjisini arttırdığını bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmalarında; CH, hasta olmayan birinci derece akrabaları ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırma yaparken *C.tropicalis*'in ASCA serum seviyeleri ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (254). 2006 ve 2016 yıllarında yapılan çalışmalarda ise; insanlarda *C.glabrata*'yı yüksek prevalansta saptamışlardır. Ayrıca, *C.glabrata*'nın, fare dışkısında artışının koliti ve hava yolu allerjisini arttırdığını bildirmişlerdir (255, 256)

Imai T. ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada; İBH'nda kandida bolluğunun CH'nda, sağlıklı kontrollerden ve ÜK hastalarından anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Ancak, bu çalışmada sağlıklı kontroller ile İBH arasında çeşitlilik açısından fark bulamamışlardır. Sağlıklı kontrollerde ise daha çok *Saccharomyces* cinsini baskın bulmuşlardır. Bu çalışmada genel olarak; İBH'nda bakteri ve mantarları içeren mikrobiyal dysbiosisin CH'nda, ÜK hastalarından daha dikkat çekici olabileceği sonucuna varılmıştır (250).

Bizim çalışmamızda; 77 ÜK hastamızın 33'ünde tanımlanan türler sırasıyla; *C.albicans* (18), *C.glabrata* (4), *C.kefyr* (3), *S.cerevisiae* (2), *C.dubliniensis* (2), *C.firmetaria* (2), *C.krusei* (1) ve *C.melibiosica* (1)'dir. 40 CH'nın 15'inde üreyen türler sırasıyla; *C.albicans* (6), *C.glabrata* (3), *S.cerevisiae* (2), *C.kefyr* (1), *C.dubliniensis* (1), *C.firmetaria* (1) ve *C. krusei* (1)'dir. 3 İK hastamızın ise 1'inde *C.krusei* tanımlanmıştır. ÜK, CH ve İK'li hastalar ile kandida türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 21). Bulgularımıza göre ÜK hastalarımızda daha fazla kandida üremesi olup en çok üreyen türler sırasıyla *C.albicans* ve *C.glabrata*'dır. CH'nda ise en çok üreyen tür *C.albicans* olmuştur.

Çalışmamızda, 77 ÜK hastamızdan 40(%51,9)'ında pANCA (+)'liği mevcut olup; bu 40 hastanın 28(%70)'inin dışkısında kandida kolonizasyonu görülmüştür. 40 CH'dan 24(%60)'ünde ise ASCA (+)'liği mevcut olup; bu 24 hastanın 15(%62,5)'inin dışkısında kandida kolonizasyonu görülmüştür. Ancak, ÜK'li hastalarda, pANCA ile maya veya kandida kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p:0,094$; $p>0,05$) (Tablo 27). CH'nda da, ASCA ile maya veya kandida kolonizasyonu arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p:0,685$; $p>0,05$) (Tablo 28). Sonuçta; pANCA (+) olan ÜK'li hastalarda, pANCA (-) olanlara oranla daha yüksek kandida kolonizasyonu görülmüştür. ASCA (+) olan CH'nda ise, ASCA (-) olanlara oranla daha yüksek kandida kolonizasyonu görülmüştür. Serolojik belirteç pozitifliklerinde negatifliklerine göre daha yüksek oranda kandida kolonizasyonu görülmesi; İBH'dan ÜK'li hastalarda pANCA serolojik belirteçleri ve CH'nda ASCA serolojik belirteçleri ile kandida kolonizasyonu arasında bir bağlantının olduğunu düşündürmektedir. Bu konuda daha fazla klinik çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda İBH'nın dışkı kültürlerinde üreyen 5 ve üzeri maya veya kandida koloni sayısı "Kolonizasyon ve Enfeksiyon Kriterleri" olarak kabul edilirse; koloni sayısı 1-4 arası, 5-100 arası ve 100 üzeri olarak kategorize edildiği zaman; İBH'da 5-100 arası maya veya kandida kolonisi üreyen 25 hastanın 3'ünde "(+) (zayıf pozitif)", 2'sinde "+", 1'inde "+++" ve 1'inde "++++" ASCA floresan şiddeti görülmüştür. 100 üzeri maya veya kandida kolonisi üreyen 24 hastanın 9'unda "(+)", 2'sinde "+", 1'inde "++++" ASCA floresan şiddeti görülmüştür. Bu bulgularımıza göre İBH'nda ASCA'nın floresan şiddeti ile üreyen maya veya kandida koloni sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$) (Tablo 29). Sonuç olarak; 5 ve üzeri koloni üreyen hastalarda ASCA floresan şiddetinin arttıkça koloni sayısının azaldığı görülmüştür. Ancak pANCA'nın floresan şiddeti ile üreyen maya veya kandida koloni sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülememiştir ($p>0,05$) (Tablo 30). Bu durumda ASCA ile maya veya kandida arasında çapraz reaksiyon olabileceğini düşünülmüştür.

Çalışmamızda İBH'nın dışkı kültürlerinde üreyen 5 ve üzeri maya veya kandida koloni sayısı "Kolonizasyon ve Enfeksiyon Kriterleri" olarak kabul edilirse; koloni sayısı 1-4 arası, 5-10 arası ve 10 üzeri olarak kategorize edildiği zaman; ASCA floresan şiddeti ile üreyen maya veya kandida koloni sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulununamamıştır ($p:0,389$; $p>0,05$) (Tablo 31). İBH'nın dışkı kültüründe 5-10 arası maya veya kandida kolonisi üreyen 7 hastanın 1 inde "(+)", 1'inde "++" ve 4'ünde "++++" pANCA floresan şiddeti görülmüştür. 10 üzeri maya veya kandida kolonisi üreyen 42 hastanın 3'ünde "(+)", 3'ünde "+", 3'ünde "++", 10'unda "++++" pANCA floresan şiddeti görülmüştür. Bu bulgularımıza göre; pANCA floresan şiddeti ile üreyen maya veya kandida koloni sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p:0,031$; $p<0,05$) (Tablo 32). Sonuç olarak dışkı kültüründe 5 ve üzeri maya veya kandida kolonisi üreyen hastalarda pANCA floresan şiddeti arttıkça koloni sayısının arttığı görülmüştür. Bu durumda ise, pANCA pozitif olan, özellikle ÜK hastalarının maya veya kandida ile sıklıkla kolonize olduğunu ve bu kolonizasyonun ÜK hastalarımızda daha fazla antibiyotik kullanımından kaynaklandığını söyleyebiliriz. Bu konunun aydınlatılması için; İBH'dan ÜK ve CH tanısı koyulan hastalarda, tedavi öncesi antibiyotik kullanımından önce ve tedavi sonrası antibiyotik kullanımı sonrasında alınan örneklerin detaylı olarak; ASCA ile pANCA serolojik testlerin ve mayalar yönünden araştırılıp karşılaştırılması gerektiği öngörülmüştür.

Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır;

1. İBH, erkeklerde daha fazla oranda saptandı.

2. İBH, en fazla 20-40 yaş genç erişkinlerde görüldü. Ayrıca ÜK, en çok 41-60 yaş aralığında görülürken, 20-40 yaş aralığında ikinci sıklıkla görüldü. CH ise, en çok 20-40 yaş aralığında genç erişkinlerde saptandı (p:0,016; p<0,05).

3. ÜK'te en çok sırasıyla; sol kolon, rektosigmoid, pankolit ve distal tutulum görülürken, CH'da; terminal ileum ve pankolit tutulumu görüldü (p:0,000; p<0,05). Ayrıca Montreal sınıflamasına göre ÜK'li hastalarımızda en çok sırasıyla; sol kolon, pankolit ve rektosigmoid tutulum görüldü. CH'nda ise; kolon ve ileum tutulumu aynı oranda görülürken, ileokolon tutulumu daha az oranda görüldü (p:0,000; p<0,01).

4. İBH'dan, CH'nda ASCA (%60) prevalansı (p:0,006; p<0,05), ÜK'lilerde pANCA (%51,9) prevalansı yüksek bulundu (p:0,000; p<0,05). Literatür bilgileriyle uyumluydu. Sağlıklı bireylerde ASCA (%20) prevalansı literatürde belirtilenden yüksek bulundu.

5. İBH'larında ASCA ve pANCA pozitif görülme sıklığı ile floresan şiddetleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı. ÜK'lilerde ASCA pozitif olan hastalarda floresan şiddeti arttıkça ASCA pozitif görülme sıklığı azalmıştı (p:0,004; p<0,01). Bu durum, ÜK hastalarında ASCA pozitifliğinin düşük prevalansta görüldüğünü ortaya koymaktadır.

6. pANCA pozitifliği pankolit tutulumlu olan ÜK hastalarında, sol kolon ve rektosigmoid tutulumlu olanlara göre yüksek saptanırken (p:0,963; p>0,05); ASCA pozitifliği ise ileokolon tutulumlu CH'nda, kolon ve ileal tutulumlu olanlara göre daha yüksek saptandı (p:0,214; p>0,05).

7. İBH’nda ve sağlıklı kontrol grubunda en çok üreyen maya veya kandida türü *C.albicans* idi. Ayrıca iki grupta da, gastrointestinal sistemde saptanan kandida türleri benzerlik göstermekte idi ($p:0,028$; $p<0,05$).

8. ÜK hastalarında, CH ve İK hastalarına oranla daha fazla *C.albicans* üremesi görüldü ($p>0,05$).

9. İBH’dan klinikte yatan hastalarda literatürle uyumlu olarak, *C.albicans*($p:0,098$; $p>0,05$) ve kandida koloni sayısı ($p<0,05$) yüksek saptandı.

10. Montreal sınıflamasına göre, ÜK’lilerde pankolit ($p:0,104$; $p>0,05$) ve CH’nda kolon tutulumu ($p:0,121$; $p>0,05$) olan hastalarda daha fazla oranda kandida kolonizasyonu görülürken; İBH’nın kalın barsağının sıklıkla kolonize olduğu ve *C.albicans* en çok pankolit tutulumlu hastalarda üretildiği saptandı.

11. ASCA ve pANCA pozitifliklerinde, negatifliklerine oranla daha fazla oranda kandida kolonizasyonu görüldü ($p>0,05$).

12. Çalışmamızda İBH’nın dışkı kültürlerinde üreyen 5 ve üzeri maya veya kandida koloni sayısı “Kolonizasyon ve Enfeksiyon Kriterleri” olarak kabul edildiğinde; maya veya kandida koloni sayısı 1-4 arası, 5-100 arası ve 100 üzeri olarak kategorize edildiğinde; ASCA floresan şiddeti ile maya veya kandida koloni sayısı arasında anlamlı ilişki bulundu ($p>0,05$). Maya veya kandida koloni sayısı 1-4 arası, 5-10 arası ve 10 üzeri olarak kategorize edildiğinde ise; pANCA floresan şiddeti ile maya veya kandida koloni sayısı arasında anlamlı ilişki bulundu ($p:0,031$; $p>0,05$).

Günümüzde İBH’nda, ÜK ve CH’nı kesin olarak birbirinden ayıracak ve tanı koyduracak spesifik testleri bulunmamaktadır. Ancak, ASCA ve pANCA antikollarını gösteren serolojik testler; ÜK ve CH’nın ayırımında ve tanısında

kullanılabilecek yardımcı testler olabilir. Sonuçta, İBH’nda literatür verileri göz önünde bulundurularak, ASCA ve pANCA serolojik test analizlerinin birlikte yapılması, tanı karmaşası yaşanan hastalarda özellikle de İK olgularının sınıflandırılmasında yararlı olabilir.

İndirekt immünofloresan antikor yönteminde, testlerin özgüllüğü yüksektir. Ancak, anti-serum içerisinde immünolojik çapraz reaksiyon yani iki farklı antijen tarafından antijenik belirteçlerin paylaşılması durumu oluştuğunda testin özgüllüğü azalabilmektedir. Bulgularımız sonucunda; İBH’nda otoantikörler ile çapraz reaksiyon veren enfeksiyöz ajanların, özellikle mayaların geniş çaplı çalışmalar ile araştırılması, İBH’da kullanılan serolojik testlerin özgüllüğünü ve tanıdaki önemini arttıracakını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH. Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology. 2 nd. Edition. McGraw-Hill Company 2003: 108-130.
2. Tözün N, Atuş Ö. İltihabi Barsak Hastalıkları. İçinde: Memik F (ed). Klinik Gastroenteroloji. Bursa: Nobel & Güneş Kitabevi, 2004: 448-461.
3. Zholudev A, Zurakowski D, Young Y, et al. Serologic testing with ANCA, ASCA and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. Am J Gastroenterol 2004; 99: 2235-2241.
4. Bansi DS, Chapman RW, Fleming KA. Prevalance and diagnostic role of antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 881-885.
5. Kumamoto CA. Inflammation and gastrointestinal *Candida* colonization. Curr Opin Microbiol. 2011; 14: 386-391.
6. Oktay E. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları: Etiyopatogenez, Semptomatoloji, Tanı ve Komplikasyonlar. İstanbul: 11-12 Ocak 2001; 199-206.
7. Kildebo S, Nordgaard K, Aronsen O, et al. The incidence of ulcerative colitis in Northern Norway from 1983 to 1986. The Northern Norwegian Gastroenterology Society. Scand J Gastroenterol 1990; 890-896.
8. Kildebo S, Breckan R, Nordgaard K, et al. The incidence of Crohn's disease in Northern Norway from 1983 to 1986. The Northern Norwegian Gastroenterology Society. Scand J Gastroenterol 1989; 1265-1270.
9. Tözün N, Hamzaoglu Över H. İltihabi Barsak Hastalıklarında Etiyolojik Faktörler. Güncel Gastroenteroloji. 1997; 1/2: 287-294.
10. Arslan S, Kav T. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. İlçin G, Sivri B.(ed). İç hastalıkları. 3. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2012; 1401-1414.
11. Dağlı U. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Epidemiyolojisi. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları El Kitabı. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği, 2006; 5-10.
12. Scott MM, Ekbom A. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Current Opinion in Gastroenterology, 2002; 18: 416-420.
13. Riegler G, Arimoli A, Esposito P et al. Clinical evolution in an outpatient series with indeterminate colitis. Dis Colon Rectum, 1997; 40: 437-439.
14. Kirsner JB. Overview of etiology, pathogenesis and epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (Editors). Bockus Gastroenterology. Vol: 2 5 th Edition, Philadelphia: WB Saunders Company 1995: 1293-1317.
15. Evans JM, McMahon AD, Murray FE, et al. Non-steroid antiinflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. Gut 1997; 619-622.
16. Nakamura RM, Matsutani M, Barry M. Advances in clinical laboratory tests for inflammatory bowel disease. Clinica Chimica Acta 2003; 335: 9-20.

17. Marshall JK, Hilsden RJ. Environment and epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Satsangi J and Sutherland LR (Editors). *Inflammatory Bowel Disease*. ABD: Elsevier; 2003: 17-28.
18. Wakefield AJ, Sawyerr AM, Hudson M, et al. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1147-1150.
19. Lindberg E, Tysk C, Anderson K, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut* 1988; 352-357.
20. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1989; 34: 1841-1854.
21. Odes HS, Fich A, Reif S. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1717-1721.
22. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(5): 1213-1220.
23. Collins SM. Stress and the Gastrointestinal Tract IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001; 280(3): 315-318.
24. Ainly C, Cason J, Slavin BM, et al. The influence of zinc status and malnutrition on immunological function in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1991; 100: 1616-1625.
25. Sonnenberg A. Geographic and temporal variations of sugar and margarine consumption in relation to Crohn's disease. *Digestion*. 1988; 41(3): 161-171.
26. Reif S, Klein I, Lubin F, et al. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut*, 1997; 40(6): 754-760.
27. Lochs H, Steinhardt HJ, Klaus-Wentz B, et al. Comparison of enteral nutrition and drug treatment in active Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1991; 101(4): 881-888.
28. Lee H-S, Park SH, Yang S-K, et al. Appendectomy and the clinical course of ulcerative colitis: A retrospective cohort study and a nested case-control study from Korea. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015; 30(3): 470-477.
29. Cheluvappa R. A novel model of appendicitis and appendectomy to investigate inflammatory bowel disease pathogenesis and remediation. *Biol Proced Online*. 2014; 16: 10.
30. Koutrobakis IE, Ulachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis; results of a meta-analysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95(1): 171-176.
31. Ohkusa T, Sato N. Antibacterial and antimicrobial treatment for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005; 20: 340-351.
32. Guarner F, Schaafsma GJ. Probiotics. *Int J Food Microbiol*, 1998; 39: 237-238.
33. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2002; 44-54.
34. Ishikawa T, Okamura S, Oshimoto H, et al. Metronidazole plus ciprofloxacin therapy for aktive Crohn's disease. *Internal Medicine*. Japan: 2003;42, 318-322.

35. Hermon-Taylor J. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* is a cause of Crohn's disease. *Gut*, 2001; 49: 755-757.
36. Lavy A, Broide E, Reif S. Measles is more prevalent in Crohn's disease patients. A multicenter Israeli study. *Dig Liver Dis*. 2001; 33: 472-476.
37. Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, et al. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet*, 1995; 345: 1071-1074.
38. Gerard RI, Sendid B, Colombel JF, et al. An immunological link between *Candida albicans* colonization and Crohn's disease. *Crit Rev Microbiol*, 2015 Jun; 41(2) : 135-139.
39. Perlroth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol*, 2007; 45: 321-346.
40. Jawhara S, Thuru X, Standaert- Vitse A, et al. Colonization of mice by *Candida albicans* is promoted by chemically induced colitis and augments inflammatory responses through galectin-3. *J Infect Dis*. 2008; 197: 972-980.
41. Satsangi J, Rosenberg WMC, Jewell DP. The prevalence of inflammatory bowel disease in relatives of patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1994; 6: 413-416
42. Monsen U, Brostör O, Nordewell B, et al. Prevalence of I.B.D. among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scan J. Gastroenterology*, 1987; 22: 214-218.
43. Duerr HR. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North, America*: 2002; 31: 63-76.
44. Blumberg RS, Strober W. Prospects for research in inflammatory bowel disease. *JAMA*, 2001; 285: 643-647.
45. Hugot JP, Cho JH. Update on genetics of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2002;18: 410-415.
46. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2002; 122: 867-874.
47. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, et al. Mapping of susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature*, 1996; 379: 821-823.
48. Brzezinski A. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. Can G. Tezel A (Çeviren). İçinde: Stoller JK, Michota FA, Mandell BF, Cleveland Klinik İç Hastalıkları. Demir AM (Çeviren). 5.Baskı, İstanbul: Tıp kitabevi, 2014. 56: 685-700.
49. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010; 464: 59-65.
50. Soll DR, Galask R, Schmid J, et al. Genetic dissimilarity of commensal strains of *Candida spp.* carried in different anatomical locations of the same healthy women. *J Clin Microbiol*, 1991; 29: 1702-1710.
51. Huffnagle GB, Noverr MC. The emerging world of the fungal microbiome. *Trends Microbiol*, 2013; 21: 334-341.
52. Underhill DM, Iliev ID. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. *Nat Rev Immunol*. 2014; 14: 405-416.

53. Dollive S, Chen YY, Grunberg S, et al. Fungi of the Murine Gut: Episodic Variation and Proliferation during Antibiotic Treatment. *PLoS One*, 2013; 8: e71806.
54. Noverr MC, Noggle RM, Toews GB, et al. Role of antibiotics and fungal microbiota in driving pulmonary allergic responses. *Infect Immun*. 2004; 72: 4996–5003.
55. Levitz SM. Innate recognition of fungal cell walls. *PLoS Pathog*. 2010; 6: e1000758.
56. Grisham MB. Oxidants and free radicals in inflammatory bowel disease. *Lancet*, 1994; 344: 859-861.
57. Itoh J, De La Motte C, Strong SA, et al. Decreased Bax expression by mucosal T cells favours resistance to apoptosis in Crohn's disease. *Gut*, 2001; 49(1): 35–41.
58. Williams J.G, Hughes LE, Hallet MB. Toxic oxygen metabolite production by circulating phagocytic cells in inflammatory bowel disease. *Gut*, 1990; 31: 187-193.
59. Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SG, et al. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut*, 1991; 32(12): 1514–1520.
60. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, et al. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J. Gastroenterol*, 1983; 18: 987.
61. Bamias G, Nyce MR, De La Rue SA, et al. New concept in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med*, 2005; 143: 895-904.
62. Hamilton SR, Morson BC. Ulcerative Colitis. Pathology. In: Haubrich W, Schafliher F, Berk JE (Editors). *Bockus Gastroenterology*, Vol: 25 th Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995: 1326-1337.
63. Stenson WF. Inflammatory Bowel Disease. In: Yamada T, Ed. *Textbook of Gastroenterology*, Vol:22 nd Ed. Philadelphia: JP Lippincott Company, 1995: 1748-1806.
64. Online Anatomi Atlası: Kalın barsak anatomisi. tipdersnotlari.blogspot.com. Erişim tarihi 12.11.2019
65. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, et al. Members of the Turkish IBD Study Group. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol* 2009; 51-57.
66. Jewel DP. Ulcerative Colitis. In: Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger MH, Eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. Vol:2 6th Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 1735-1761.
67. Stenson WF. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. In: Goldman Lee, Ausiello D, (Editors). *Cecil Textbook of Medicine*. 22th Edition. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006: 861-869.
68. Sandler RS EG. Inflammatory bowel disease. Petar M (Editors) Kirsner JB. Philadelphia: 2000: 25-33
69. Bishop J, Lemberg D, Day A. Managing inflammatory bowel disease in adolescent patients. *Adolesc Health Med Ther*. 2014; 5: 1–13.
70. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 2006; 12(30): 4819–4831.

71. Mcquaid Kr. Ülseratif Kolitis. In: Mcphee S.J.Pma. (Editors) Current Medical Diagnosis & Treatment. 1. 49 Edition. Adana: Adana Nobel Kitapevi, 2010: 582-586.
72. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report in therapeutic trial. Br Med J, 1995; 2: 1041-1048.
73. Seo M, Okada M, Tsuneyoshi. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. A J G, 1992; 87(8): 971-975.
74. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5 amino salicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis; A Randomize Trial. Br Med J, 1989; 298: 82-86.
75. Satsangi J, Silverberg MG, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut, 2006; 55 (6): 749-753.
76. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. Gastroenterology 2, 2007; 369(22): 1641-1657.
77. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J. A simple clssificaton of Crohn's disease; report of the working party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. Inflammatory Bowel Disease, 2000; 6: 8 15.
78. Ribeiro MM, Greenstein AJ, Yamazaki Y, et al. Intra-abdominal abscess in regional enteritis. Ann Surg, 1991; 32-36.
79. Çavuşoğlu H. İnflamatuvar Barsak Hastalığı. İliçin G, Biberöğlu K, Süleymanlar, Ünal S, (Editörleri). İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005:1580-1581.
80. Bruce E. Sands. Crohn's Disease: Clinical Course and Complications. In: Targan SR, Shanahan F, Karp LC, (Editors). Inflammatory Bowel Disease. Translating basic science into clinical practise: Blackwell Publishing Ltd. May 2010: p: 228-244.
81. Boztaş G, Yeğinsu O, Özdil S. ve ark. Gastrojejunokolik fistüller. Gastroenteroloji, 1994; 114-117.
82. Aktan H, İltihabi Barsak Hastalığı. In: Aktan H, Aktan B, Alptuna E, Atmaca NS, (Editörleri). Gastroenteroloji. 1. Baskı. Ankara: Makro Yayıncılık, 1988: 178-190.
83. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, et al. The history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. Am J Gastroenterol, 2010; 289-297.
84. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. Inflammatory Bowel Disease, 2002 Jul; 8(4): 244-250.
85. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. Lancet, 1980 Mar; 8;514.
86. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. ACCENT 1 Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomised trial. Lancet, 2002 May; 1541-1549.
87. Yamada T, Hasler WL, Inadomi JM, et al (Editors). Gastroenteroloji El Kitabı. Kaymakoglu S, Akyüz F (Çeviren). 2. Baskı, İstanbul Tıp Kitapevi, 2009; 46: 362-363.
88. Castellaneta SP, Afzal NA, Greenberg M, et al. Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004; 39(3): 257-261.

89. Ayhan K. ''Crohn Hastalığı'' Kolonrektum.com. 2015.
90. Stenson WF. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. İçinde: Ünal S (Çeviren). Cecil Medicine. 23. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevi. 2011: 1042-1050.
91. Tözün N, Özdoğan ÖC. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Amip İnfeksiyonu. Aktüel Gastroenteroloji ve Hepatoloji, 2003; 329-335.
92. Festen EAM, Szperl AM, Weersma RK, et al. Inflammatory bowel disease and celiac disease: overlaps in the pathology and genetics, and their potential drug targets. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2009; 9: 199–218.
93. Dubinsky MC. Serologic and laboratory markers in prediction of the disease course in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol, 2010; 16: 2604–2608.
94. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. Scand J Gastroenterol, 1994; 29(4): 318–332.
95. Vanderhoof JA. Diarrhea. Pediatric Gastrointestinal Disease. 2nd Edition, Philadelphia: London Toronto: Saunders, 1999: 32–42.
96. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. Comparison with other colitides/diarrheal illnesses. Gastroenterology, 1991; 100(6): 1590–1596.
97. Damen GM, Van Krieken JH, Hoppenreijns E, et al. Overlap, common features, and essential differences in pediatric granulomatous inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010; 51(6): 690–697.
98. Baran B, Kaymakoglu S. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları ve Karaciğer. Güncel Gastroenteroloji, 2013; 17(4): 326–338.
99. Campos FG, Teixeira MG, Scanavini A, et al. Intestinal and extraintestinal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease in a tertiary care hospital. Arq Gastroenterol, 2013; 50(2): 123–129.
100. Nieminen U, Färkkilä M. Malignancies in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol, 2015; 50(1): 81–89.
101. Filik L, Biyikoglu I. Differentiation of Behcet's disease from inflammatory bowel diseases: anti-Saccharomyces cerevisiae antibody and anti-neutrophilic cytoplasmic antibody. World J Gastroenterol, 2008; 14(47): 7271.
102. Liang Y-L, Wu H, Shen X, et al. Association of STAT4 rs7574865 polymorphism with autoimmune diseases: a meta-analysis. Mol Biol Rep. 2012; 39(9): 8873–8882.
103. Fernández Salazar LI, Borrego Pintado H, Velayos Jiménez B, Differential diagnosis and management of histologic eosinophilic colitis. J Crohns Colitis, 2013; 7(1): 20–21.
104. Chamberlin W, Graham DY, Hulten K, et al. Review article: Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis as one cause of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther, 2001; 15(3): 337–346.
105. Jung SA. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: what is the role of colonoscopy? Clin Endosc. 2012; 45: 254-262.

106. Papadakis KA, Tabibzadeh S. Diagnosis and misdiagnosis of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin. N Am*, 2002; 12: 433-449.
107. Kuna AT. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochem Med (Zagreb)* 2013; 23: 28-42.
108. Shanahan F. Antibody 'markers' in Crohn's disease: opportunity or overstatement? *Gut*, 1997; 40: 557-558.
109. Vernier G, Sendid B, Poulain D, et al. Relevance of serologic studies in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004; 6: 482-487.
110. Vermeire S, Peeters M, Vlietnick R. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. *Inflammatory Bowel Disease*, 2001; 7(1): 8-15.
111. Peeters M, Joossens S, Vermeire S. Diagnostic value of anti-*Saccharomyces cerevisiae* and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96(3): 730-734.
112. Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Chem*. 2006; 52: 171-181.
113. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S. ASCA and pANCA indeteremine colitis: a prospective study. *Gut*, 2000; 32: A 232.
114. Rutgeerts P, Vermeire S. Serological diagnosis of inflammatory bowel disease. *Lancet*, 2000; 356: 2117-2118.
115. Barta Z, Csi pö I, Szabo GG, et al. Seroreactivity against *Saccharomyces cerevisiae* in patients with Crohn's disease and celiac disease. *World J Gastroenterol*, 2003; 9: 2308-2312.
116. Kılıç ZMY, Tunç B, Ayaz S, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies in inflammatory bowel disease. *Turk Gastroenterol*. 2004; 15: 238-242.
117. Conrad K, et al. Serological differentiation of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002; 14: 129-135.
118. Quinton JF, Sendid B, Reumax D. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* mannan antibodies combined with antineutrophilcytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut*, 1998; 42: 788-791.
119. Damoiseaux JGMC et al. Diagnostic value of anti-*Saccharomyces cerevisiae* and antineutrophil cytoplasmic antibodies for inflammatory bowel disease: high prevalence in patients with celiac disease. *J Clin Immunology*, 2002; 22: 281-288.
120. Barnes RMR, Allan S. Serum antibodies reactive with *Saccharomyces cerevisiae* in IBD: Is IgA antibody a marker for CD? *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1990; 92: 9-15.
121. Israeli E, Grotto I, Gilburd B, et al. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease. *Gut*, 2005; 54: 1232-1236.
122. Main J, McKenzie H. Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (baker's yeast) in CD. *BMJ*, 1988; 297: 1105-1106.

123. Vasiliauskas EA, Plevy SE, Landers CJ. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical group. *Gastroenterology*, 1996; 112(1): 316-317.
124. Lesavre P. ANCA; diversity and clinical applications. *Advances Nephrol*, 1993; 22: 237-267.
125. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol*. 1989; 135(5): 921-930.
126. Oksman F, Chevailler A. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): Detection methods, main antigenic targets and related diseases. *GEAI info*, 1999; 3-7
127. Cohen Terveart JW, Huitema MG, Hene RJ. Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet*, 1990; 336: 709-711.
128. Gispert JP, Luna M, Legido Jat al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in the diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Med Clin*. 2004; 122(4): 134-135.
129. Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları İçin; Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi: Otoantikorların Laboratuvar Tanısı Rehberi. 2.Baskı, Ankara: KLİMUD; Nisan 2016: 23-112.
130. Patel R, Stokes R, Brich D. Influence of total colectomy on serum antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Br. J Surg*. 1994; 81: 724-726.
131. Pool M, Ellerbroek PM, Riduwan BU. Serum antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease are mainly associated with ulcerative colitis. A correlation study between perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies and clinical parameters medical and surgical treatment. *Gut*, 1993; 34: 46-50.
132. Seibold F, Slametschka D, Gregar M. Neutrophil autoantibodies: a genetic marker in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1994; 107: 532-536.
133. Folwaczny C, Glabs J, Török HP. Crohn's disease: an immunodeficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003; 15: 621-626.
134. Mohan KH, Pai S, Rao R et al. Techniques of Immunofluorescence and their significance. *Indian J Dermatol*, 2008; 74: 415-419.
135. Euruimmun Medizinische Labordiagnostika AG Product Catalogue, 2013.
136. Ernst HB. Immunofluorescent Staining: the fluorescent antibody method. *Bacteriological Reviews*, 1961; 25: 49-76.
137. Lauer BA. Comparison of Virus Culturing and immunofluorescence for rapid detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal secretions: sensitivity and specificity. *J Clin Microbiol*, 1982; 16: 411-412.
138. Eaton MC, Meikel JG, Van HW. Studies on the etiology of primary atypical pneumonia, a filterable agent transmissible to cotton rats, hamsters and chick embryos. *J Exp Med*, 1944; 79: 649-668.
139. Odds FC. *Candida* and Candidosis. Tindall B (Editors). United Kingdom. 2 nd Edition, London: 1988.
140. Nazlıkul H. Unutuğum Bedenim-Yarım Doktor Candan Eder. Ankara: 2008; 55-225.

141. Nazlıkul H. Gerçek Detoksu Keşfet. İstanbul: Detay, 2007.
142. Chaitow, Leon N.D. *Candida albicans: Is yeast Your Problem?* Rochester. VT: Inner Traditions International. Ltd. 1989.
143. Crook, William M.D. *The Yeast Connection and the Women*, Jackson, TN: Professional Books Future Healt, 1995.
144. Connoly P. *The Candida albicans Yeast Free Cookbook*, New Canaan. CT: Keats Publishing, Inc. 1985.
145. Gonzales R, Sande M. "What Will It Take to Stop Physicians from Prescribing Antibiotics in Acute Bronchitis?" *Lancet* 345, 1995; 665.
146. Acarkan T, Nazlıkul H, Bayram ER. Barsaklarda *Candida albicans*. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi*. İstanbul: 2014; 8: 1: 20-25.
147. Zelante T, De Luca A, Bonifazi P, et al. IL-23 and the Th17 pathway promote inflammation and impair antifungal immune resistance. *Eur J Immunol*. 2007; 37: 2695-2706.
148. Conti HR, Shen F, Nayyar N, et al. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. *J Exp Med*. 2009; 206: 299-311.
149. Saunus JM, Wagner SA, Matias MA, et al. Early activation of the interleukin-23-17 axis in a murine model of oropharyngeal candidiasis. *Mol Oral Microbiol*, 2010; 25: 343-356.
150. Standaert-Vitse A, Sendid B, Joossens M, et al. *Candida albicans* colonization and ASCA in familial Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 2009; 104: 1745-1753.
151. Ksiadzyna D, Semianow-Wejchert J, Nawrot U, et al. Serum concentration of interleukin 10, anti-mannan *Candida* antibodies and the fungal colonization of the gastrointestinal tract in patients with ulcerative colitis. *Adv Med Sci*. 2009; 54: 170-176.
152. Zwolinska-Wcislo M, Brzozowski T, Budak A, et al. Effect of *Candida* colonization on human ulcerative colitis and the healing of inflammatory changes of the colon in the experimental model of colitis ulcerosa. *J Physiol Pharmacol*, 2009; 60: 107-118.
153. Zwolinska-Wcislo M, Brzozowski T, Budak A, et al. Studies on influence of *Candida* fungal colonization on the healing process of inflammatory lesions in the colon in rat animal model, 2007; 64(3): 124-129
154. Murray PR, Baron EJ, Jorcensen JH, et al. *Klinik Mikrobiyoloji*. Başustaoglu A (Çeviren). 9.Baskı, Ankara: Aslan Kitapçılık, 2009;2: 1762-1960.
155. Wentworth BB (Editors) *Diagnostic Procedures for Mycotic and Parasitic Infection*. American Public Health Association. 7th Edition, Washington: 1988.
156. Segal E, Elad D. *Candida* species and *Blastoschizomyces capitatus*. In: Ajello L, Hay JR (Editors). *Topley and Willson's Microbiology and Microbial Infections*. Vol.4. *Medical Mycology*, New York: Oxford University Press, 1998; 423.
157. Baungartner C, Freydiere A, Gille Y. Direct identification and recognition of yeast species from clinical material by using Albicans ID and CHROMagar Candida plates *J.Clin. Microbial*, 1996; 34: 454-456.
158. Toraman Z.A. Doğrudan tanı yöntemleri ve önemi. 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. Bornova: 27-30 Mayıs 2003; 166-175.

159. Sheperd M.G. Biology of *Candida* species, In: Samaranayake LP, MacFarlane TW (Editors). Oral Candidiasis. Cambridge: Butterworth and Co. Ltd. 1990; 11.
160. Heath IB. The cytoskeleton. In: Gow NAR, Gadd GM (Editors). The growing fungus. London: Chapman and Hall, 1995; 99.
161. Rinaldi G.M. Biology and pathogenicity of *Candida* species. In: Bodey PG (Editors). Candidiasis, pathogenesis, diagnosis and treatment. New York: Raven Press, 1993; 1.
162. Yamane N, Saitoh Y. Isolation and detection of multiple yeasts from a single clinical sample by use of Pagano- Levin agar medium. J. Clin. Microbiol, 1985; 21: 276-277.
163. Pincus DH, Orega S, Chatellier S. Yeast identification past, present, and future methods. Med Mycol, 2007; 45(2): 97-121.
164. Reis E, Shadomy HJ, Lyon GH (Editors). Fundamental Medical Mycology. Wiley-Blackwell, New Jersey: 2012.
165. Hazen CK, Howell SA. *Candida*, *Cryptococcus*, and other yeast of medical importance. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (Editors), Manual of Clinical Microbiology. 9th Edition, ASM Press, Washington: DC, 2007: 1762-88.
166. Charles N Bernstein: Osteoporosis and other complications of inflammatory bowel disease. Current Opinion in Gastroenterology, 2002; 18: 428-434.
167. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am, 2002; 31(1): 307-327.
168. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. Medicine, 1976; 55(5): 401-412.
169. Nugent FW, Haggit RC, Gilbin PA. Cancer surveillance in ulcerative colitis. Gastroenterology, 1991; 100: 1241-1248.
170. Robert JH, Sachar DB, Aufes A, et al. Management of severe hemorrhage in ulcerative colitis. Am J Surg, 1990; 159: 550-5.
171. Korelitz BI, Janowitz HD. Dilatation of colon: serious complications of ulcerative colitis. Ann Intern Med, 1960; 53: 153-63.
172. De Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, et al. Local complications of ulcerative colitis; stricture, pseudopolypoidosis and carcinoma of colon and rectum. Br Med J. 1966; 1: 1442-1447.
173. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology, 2004; 126: 451-9.
174. Broomé U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. Semin Liver Dis. 2006; 26(1): 31-41.
175. Bae SI, Kim YS. Colon cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. Clin Endosc. 2014; 47(6): 509-515.
176. Meyers S. Crohn's Disease. Complications on their management. In: Yamada T (Editors). Textbook of Gastroenterology, Vol:2 2nd Edition, Philadelphia: JP Lippincott Company, 1995: 1588-1645.

177. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory Bowel Disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al (Editors). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th Edition. USA: McGraw-Hill Companies, 2005: 1776-1788.
178. Monsen U, Sorstad J, Hellers G, et al. Extracolonic diagnosis in ulcerative colitis: An epidemiological study. *Am J Gastroenterol*, 1990; 85: 711-716.
179. Lakatos L, Pandur T, Dávid G, et al. PL: Extra-intestinal manifestation of IBD in Veszprém county (of Hungary): results of a 25-years follow-up study. *Orv Hetil*, 2003; 196: 1965-1975.
180. Yüksel I, Başar O, Ataseven H, et al. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease*, 2009; 15: 546-550.
181. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96(4): 1116-1122.
182. Kiran M. Das. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1999; 14: 1-14.
183. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 22: 1507-1523.
184. Gasche C, Lomer MCE, Cavill I, et al. Iron, anemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*, 2004; 53: 1190-7.
185. Edward V, Loftus, Jr. William, et al. Interactions between chronic liver disease and inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease*, 1997; 3(4): 288-302.
186. Wiesner RH, LaRusso NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*, 1980; 79: 200-206.
187. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*, 1999; 31(5): 929-938.
188. Rojas CP, Bodicharla R, Campuzano-Zuluaga G, et al. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Fetal Pediatr Pathol*, 2014; 33(4): 202-209.
189. Gregorio G V, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology*, 2001; 33(3): 544-553.
190. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adult. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96: 635-643.
191. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med*, 1993; 118(7): 540-549.
192. Stein RB, Hanauer SB. Medical therapy for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 1999; 28: 297-321.
193. Panes J, et al. Comparison of heparin and steroids in the treatment of moderate and severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2000; 119(4): 903-908.

194. Gross V, Andus T, Fischbach W. Comparison between high dose 5-aminosalicylic acid and 6-methylprednisolone in active Crohn's ileocolitis. A multicenter randomized doubleblind study. German 5-ASA Study Group. Z Gastroenterol, 1995; 33: 581-584.
195. Munkholm P, et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. Gut, 1994; 35(3): 360-362.
196. Summers RW, Switz DM, Sessions JT. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. Gastroenterology, 1979; 77: 847-869.
197. Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S. Budesonide CIR United States Study Group. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided doses) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. Am J Gastroenterol, 2002; 97: 1748-1754.
198. Sands BE. Therapy of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology, 2000; 118: 68-82.
199. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active, chronic Crohn's disease. N Engl J Med. 1989; 321: 845-850.
200. Lakatos L. Immunology of inflammatory bowel disease. Acta Physiologica Hungarica, 2000; 87: 355-372.
201. Gomet JM, et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. Aliment Pharmacol Ther, 2003; 18(2): 175-181.
202. Tözün N, Tiftikçi A. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Biyolojik Tedaviler: İnfliksımab ve diğerleri. Aktüel Tıp Dergisi, 2002; 7: 49-52.
203. Brzozowski T, Zwolinska-Wcislo M, Konturek PC, et al. Influence of gastric colonization with *Candida albicans* on ulcer healing in rats: effect of ranitidine, aspirin and probiotic therapy. Scand J Gastroenterol, 2005; 40: 286-296.
204. Barop H. Lehrbuch und Atlas Neuraltherapie nach Huneke. Stuttgart: Hippokrates, 1996.
205. Becke H. Neuraltherapie-bei Kreuzschmerz und Migräne. Stuttgart: Hippokrates, 1991.
206. Becker A. Praktische Neuraltherapie von Kopf bis Fuß. Uelzen: ML, 1991.
207. Fischer L. Neuraltherapie nach Huneke. 2. Aufl. Stuttgart: Hippokrates, 2001.
208. Hergert, H.F. Hergert, H. Letzel, C. Lehrbuch der Konstitutionsmedizin-Grundlagen, Theorie und Praxis-Pascoe Verlag, Giessen. 1997.
209. Bergsmann O, Bergsmann R. Einfache Neuraltherapie für die tägliche Praxis, 2. Aufl. Wien: Facultas, 1992.
210. Dosch P. Lehrbuch der Neuraltherapie nach Huneke, 13. Aufl. Heidelberg: Haug, 1990.
211. Heine H. Lehrbuch der biologischen Medizin. Stuttgart: Hippokrates, 1991.
212. Pischinger A. Das System der Grundregulation, 6. neubearb. Aufl. Heidelberg: Haug.
213. Nazlıkul H. Hayati Kesfet. Istanbul: Alfa, 2004.
214. Nazlıkul H. Tamamlayıcı Tıp ve Regülasyon. Barnat, 2006; 5: 6-9.

215. Hergert, H.F. Neuro- und Phytotherapie schmerzhafter funktioneller Erkrankungen. Band I, Pascoe; Giessen, 1995.
216. CIBD Mosaics Instructions for the indirect immunofluorescence test. Euruimmun Medizinische Labordiagnostika AG Product: 2019; 20.
217. Girardin M. MM, Manser C, et al. First-Line Therapies in Inflammatory Bowel Disease Digestion. 2012; 86: 6–10.
218. Jiang L, Xia B, Li J, et al. Retrospective survey of 452 patients with inflammatory bowel disease in Wuhan city, central China. Inflammatory Bowel Disease, 2006; 12(3): 212-7.
219. Daniel C. The Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Dtsch Arztebl Int. 2009; 106(8): 123-133.
220. Vahedi H, Merat S, Momtahan S, T et al. Epidemiologic Characteristics of 500 Patients with Inflammatory Bowel Disease. Arch Iranian Med, 2009; 12: 454-60.
221. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, et al. Members of the Turkish IBD Study Group. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: A multicenter epidemiologic survey. J Clin Gastroenterol, 2009; 43(1): 51-57.
222. Ozin Y, Kilic MZ, Nadir I, et al. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkey. J Gastrointestin Liver Dis. 2009; 18(2): 157-162.
223. Mercimek K. Trakya Bölgesinde İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Epidemiyolojik Özellikleri. Uzmanlık tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2010.
224. Martinez-Salmeron JF, Rodrigo M, Teresa J, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Province of Granada, Spain: aretrospective study from 1979 to 1988. Gut, 1993; 34: 1207-9.
225. Lopez-Serrano P, Perez-Calle JL, Carrera-Alonso E, et al. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. Rev Esp Enferm Dig. 2009; 101(11): 768-72.
226. Fichera A, Michelassi F. Surgical treatment of Crohn's disease. J Gastrointest Surg, 2007; 11(6): 791-803.
227. Skrzydło-Radomska B, Radwan P, Radwan-Kwiatk K. Retrospective analysis of hospital admissions of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease from semi-rural and rural regions. Ann Agric Environ Med, 2008; 15: 193-197.
228. Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification; changing pattern over the course of the disease. Gut, 2001; 777-782.
229. Koçhan K, Erdem E, Babacan G, et al. İnflamatuvar barsak hastalıklarının aktivite tayininde endoskopik aktivite indeksleri ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki. Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2014; 101-106.
230. Şahin M. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Laboratuvar Sonuçları İle Endoskopik Bulgular Arasındaki İlişki. Uzmanlık Tezi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilimdalı, 2015
231. Mokrowiecka A, Gasiorowska A, Malecka-Panas E, et al. p-ANCA and ASCA in the diagnosis of different subtypes of Inflammatory Bowel Disease. Hepato Gastroenterology, 2007; 54: 1443-48.

232. Riis L, Vind I, Vermeire S, et al. The prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European Population-Based Cohort of IBD Patients. *Inflammatory Bowel Disease*, 2007; 3: 24-32.
233. Peyrin-Biroulet L, Vitse AS, Branche J. IBD Serological Panels: Facts and Perspectives. *Inflammatory Bowel Disease*, 2007; 13: 1561-1566
234. Kim BC, Park S, Han J, et al. Clinical Significance of ASCA in Korean patients with Crohn's Disease and its relationship to disease clinical course. *Digestive and Liver Disease* 39, 2007; 610-616
235. Güzelay P. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığının Hücresel ve Humoral İmmünite Yönünden Değerlendirilmesi. Doktora Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2006.
236. Aygün B. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında p-ANCA ve ASCA'nın Tanıdaki Rolü. Uzmanlık Tezi. Adana: Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2008.
237. Aydoğan F. İnflamatuvar Barsak Hastalığında p-ANCA ve ASCA'nın Klinik Önlemleri. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, 2009.
238. Vasiliauskas EA, Kam LY, Karp LC. Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. *Gut*, 2000; 47: 487-496.
239. Reese EG, Constantinides AV, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW, Tekkis PP. Diagnostic Precision of Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies and Perinuclear Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*, 2006; 101: 2410-2422.
240. Kevin C, Howell H. Candida, Cryptococcus and other yeasts of medical importance. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller AM (Editors) *Manual of Clinical Microbiology*. 8 th Edition, Washington: 2003; 1693-1711.
241. Yücel A, Katarcioglu A.S. Antifungallerin sistemik mantar enfeksiyonlarda kullanımı ve duyarlılık deneyleri: Genel yönlendirme. *Cerrahpaşa J Med*, 2002; 33, 261-280.
242. Bernhardt H. *Candida* in the ecological system of the orointestinal tract. *Mycoses*. 1996; 39: 44-7.
243. Simon GL, Gorbach SL. Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology*, 1984; 86: 174-93.
244. Li J, Chen D, Yu B, et al. Fungi in gastrointestinal tracts of human and mice: from community to functions. *Microb Ecol*, 2018; 75(4): 821-829.
245. Bernhardt H, Knoke M. Mycological aspects of gastrointestinal microflora. *Scand J Gastroenterol*, 1997; Suppl 222: 102- 106.
246. Bernhardt H. Fungi in the intestine: normal flora or pathogens? *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*, 1998; 92: 154-156.
247. Doğruman Al F, Aktaş A.E, Tuncel E. ve ark. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında Klinik Örneklerden İzole Edilen Maya Türleri. *İnfeksiyon Dergisi*, 2002; 16 (2): 205-210.

248. Otağ F, Aslan G, Şen S. ve ark. 2003-2005 Süresinde Klinik Örneklerden İzole Edilen Maya Türlerinin Değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi*, 2005; 19 (4): 435-443.
249. Sokol H, Leducq V, Aschard H, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*, 2017; 66: 1039-48.
250. Imai T, Inoue R, Kawada Y, et al. Characterization of fungal dysbiosis in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*, 2019; 54: 149-159.
251. Miyoshi J, Sofia MA, Pierre JF. Review: The evidence for fungus in Crohn's disease pathogenesis. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 2018; 11: 449-456
252. Noverr MC, Falkowski NR, McDonald RA, McKenzie AN, Huffnagle GB. Development of allergic airway disease in mice following antibiotic therapy and fungal microbiota increase: Role of host genetics, antigen, and interleukin-13. *Infect Immun*, 2005; 73: 30- 38.
253. Li Q, Wang C, Tang C. et al. Dysbiosis of gut fungal microbiota is associated with mucosal inflammation in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*, 2014; 48: 513-523.
254. Hoarau G, Mukherjee PK, Gower-Rousseau C, et al. Bacteriome and mycobiome interactions underscore microbial dysbiosis in familial Crohn's disease. *MBio*, 2016; 7: e01250- e1316.
255. Nilsson RH, Ryberg M, Kristiansson E, et al. Taxonomic reliability of DNA sequences in public sequences databases: a fungal perspective. *PLoS One*, 2006; 1: e59.
256. Liguori G, Lamas B, Richard ML, et al. Fungal dysbiosis in mucosaassociated microbiota of Crohn's disease patients. *J Crohn's Colitis*, 2016; 10: 296-305.

8. ÖZGEÇMİŞ

1990 Elazığ doğumluyum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Adana’da tamamladım. 2008 yılında Fırat Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandım. 2012-2014 yılları arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında Biyolog olarak görev yaptım. Evli ve bir çocuk annesiyim.

