



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA HASTALIK ŞİDDETİ  
İLE FEKAL KALPROTEKTİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ÖZLEM MELİS KORKMAZ  
UZMANLIK TEZİ

BURSA-2019



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA HASTALIK ŞİDDETİ  
İLE FEKAL KALPROTEKTİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özlem Melis KORKMAZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman Prof. Dr. Macit GÜLTEN

BURSA- 2019

## İçindekiler

Özet .....	V
İngilizce özet .....	VI
Giriş .....	1
Gereç ve Yöntemler.....	27
Bulgular.....	31
Tartışma ve Sonuç .....	40
Kaynaklar .....	44
Teşekkür.....	56
Özgeçmiş.....	57

## KISALTMALAR

5-ASA.....	5-Aminosalisilik asit
ANA:.....	Antinükleer antikor
ASCA:.....	Anti-saccharomyces cerevisiae antikor
ASMA:.....	Anti-düz kas antikor
CH:.....	Crohn hastalığı
CRP:.....	C-reaktif protein
ESH:.....	Eritrosit sedimentasyon hızı
FMT: .....	Fekal mikrobiyata transplantasyonu
GİS:.....	Gastronitestinal Sistem
Hgb:.....	Hemoglobin
IFN: .....	İnterferon
İBH:.....	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
İV:.....	İntravenöz
Lab: .....	laboratuvar
NSAİ:.....	Non-steroid antiinflamatuvar ilaç
p-ANCA:.....	Perinükleer Antinötrofilik stoplazmik antikor
PLT: .....	Platelet
PSC: .....	Primer sklerozan kolanjit
Th: .....	T-helper
TNF: .....	Tümör nekroz faktör
ÜK:.....	Ülseratif kolit
WBC: .....	White blood cells

## ÖZET

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde nedeni tam olarak aydınlatılamayan mekanizmalar sonucunda kronik seyirli, remisyon ve alevlenmelerle seyreden hastalık grubudur. Bu hastalıkların tanısında ve klinik seyrinde; çeşitli klinik aktivite skorları, serum belirteçleri ve endoskopi gibi invaziv tanı yöntemleri kullanılır. Bu çalışmada fekal kalprotektin düzeyi ile inflamatuvar bağırsak hastalıklarında hastalık şiddeti arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı alan 74 Ülseratif kolit hastası ve 74 Crohn hastası alındı. Hasta dosyalarından; hastaların demografik, klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri ile ilişkili bilgileri retrospektif olarak toplandı. Hastalık klinik şiddeti ÜK hastaları için Truelove-Witts, CH için CDAI skorlama ölçekleri kullanıldı. Fekal kalprotektin düzeyleri ile hastalık klinik şiddetleri, beyaz küre (WBC), nötrofil, hemoglobin, trombosit, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) değerleri karşılaştırıldı.

ÜK hastalarında hastalık şiddeti arttıkça hemoglobin değeri düşmekte, CH'de ise hastalık şiddeti arttıkça hem hemoglobin değeri düşmekte hem de CRP, ESH değerlerinin arttığı saptandı. Her iki hastalık grubunda hastalık şiddeti arttıkça kalprotektin düzeyinin arttığı görüldü. ÜK hastalarında aktif hastalık döneminde kalprotektin düzeyi daha yüksek bulundu ( $p=0,002$ ). CH'de benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,009$ ). Her iki hastalıkta da hastalık süresi arttıkça kalprotektin düzeyi daha yüksek bulundu. Her iki hastalık grubunda da hastalık lokalizasyonu ile kalprotektin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ve her iki hastalık grubunda hastalık şiddeti ile trombosit sayısı arasında korelasyon saptanmadı.

**Anahtar kelimeler:** İnflamatuvar bağırsak hastalığı, fekal kalprotektin

## SUMMARY

### **Retrospective Evaluation Of Disease Severity And Fecal Calprotectin Level Relationship In Inflammatory Bowel Diseases**

Inflammatory bowel diseases distinguish to two main groups: Ulcerative colitis and Chron disease. The disease has remission and exacerbation periods and affects people with a genetic predisposition although reasons not fully understood. For diagnose and evaluating clinical process there are several activity scores, labratuary tests and invasive procedurs like endoscopy. In this study our aim to show correlation between fecal calprotectin levels and disease severity.

In this research, 74 patients who diagnosed with Chron's disease and 74 patients who diagnosed with Ulcerative colitis are included. Patients files were retrospectively researched and patients demographics, clinical status, laboratory findings were written down. For ulserative colitis patients Truelove-Witts and for Chron disease patients CDAI score were used as marker of disease severity. Fecal calprotectin levels were compared with disease severity and WBC, neutrophil, Hgb, platelet, ESH, CRP levels.

In patient with UC, hemoglobin value decreases with increasing disease severity while hemoglobin decreases with increasing disease severity and CRP and ESR values increase in CD. Calporectin levels increased with increasing desease severtiy in both groups. In patients with UC, calprotectin levels were higher in active desease period ( $p=0.002$ ). Smilarly, CD was also statistically significant ( $p=0.009$ ). The calprotectin level was found to be higher in both diseases as the duration of the disease increased. There was no significant correlation between the localization of the disease and calprotectin levels in both groups and there was no correlation between the severity of the disease and platelet count in both groups.

**Key words:** Inflammatory bowel diseases, fecal calprotectin

## GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), ÜK ve CH olmak üzere klinik ve patolojik açıdan iki farklı gruba ayrılır. Bu hastalıkların oluşum mekanizmaları tam bilinmese de hastalıklarda genetik zeminde çevresel faktörlerin etkisi olduğu ve hastalığın buna karşı oluşan konakçı immün mekanizma yanıtı olduğu düşünülmektedir. ÜK genellikle sadece kolonu tutarken; CH ağızdan anüse kadar her bölgeyi etkileyebilir. İBH klinik, laboratuvar, endoskopik ve histopatolojik özelliklerin birleşimiyle tanı alır. İBH'nin tanısında %10'luk bir grupta indetermine kolit olarak adlandırılan bir grup bulunmaktadır ve hastalığın ayırt edilemediği durumlar için kullanılır. ÜK' de hastalık şiddetinin tespiti için bazı skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılan 'Truelove ve Witts' ve 'Mayo Klinik Aktivite Skorlaması'dır. Bu skorlama sistemlerinde, hastanın semptomları, laboratuvar bulguları ve endoskopik değerlendirmeleri kullanılır. CH'de ise hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için 'Crohn Disease Activity Index' (CDAI) gibi ölçekler kullanılır (1). İBH takiplerinde ise hastalık aktivite indeksleri, akut faz reaktanları, endoskopik yöntemler ve fekal kalprotektin kullanılır (2). Bununla birlikte inflamasyonu tespit etmek için basit bir tanı veya takip testi mevcut değildir. İnvaziv olmayan testler hastalık aktivitesinin dolaylı değerlendirmesini verir (3). Kalprotektin kalsiyum ve çinko bağlayıcı bir protein olup monosit, makrofaj ve nötrofil sitoplazmasında bulunur. Gastrointestinal traktta bir inflamasyon olduğu zaman nötrofiller o bölgeye gider, kalprotektin salgılar ve böylece dışkıda kalprotektin seviyesi artmış olur. Fekal kalprotektin testi noninvaziv bir test olup gastrointestinal trakttaki inflamasyonu ölçmek için kullanılır (4). Fekal kalprotektin inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile non-inflamatuvar bağırsak hastalıkları arasında ayırıcı tanıda ideal bir testtir (5). Hastalarda hastalık aktivitesi ile kalprotektin korelasyon gösterir (6). Bununla birlikte inflamatuvar bağırsak hastalığına spesifik değildir ve diğer inflamasyon durumlarında enfeksiyöz gastroenteritler, kolon maligniteleri, ilaç

kullanımlarına bağlı kolitlerde, ölyak hastalığında, radyasyon kolitinde kalprotektin düzeyleri artabilir (7).

Biz bu alışmamızda, ÜK ve CH'de fekal kalprotektinin akut faz reaktanları (sedimentasyon ve c-reaktif protein), laboratuvar değerleri (lökosit, nötrofil, hemoglobin, trombosit) ek olarak endoskopik aktivite indeksleriyle korelasyonunu değerlendirmeyi, ayrıca farklı hastalık şiddeti olan gruplar arasında fekal kalprotektin düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

## **GENEL BİLGİLER**

### **İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Tanımı**

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ÜK ve CH olmak üzere başlıca iki hastalık grubu içeren kronik ve tekrarlayıcı immün aktivasyon sonucu gastrointestinal kanalın inflamasyonu ile seyreden hastalık grubudur (8). CH gastrointestinal traktın herhangi bir yerini tutabilen serpijinöz görünüm oluşturan kronik transmural bir hastalık iken ÜK gastrointestinal traktta sadece kolonda görülür ve birbirini seyreden alevlenme ve remisyon periyotları ile gider (9).

### **Epidemiyoloji**

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları soğuk iklim bölgeleri ve kentsel alanlarda, kırsal ve ılıman iklim alanlarına göre daha sık görülür ve en yüksek görülme oranlarının gelişmiş ölkelerde olduğu varsayılır. Az gelişmiş ölkelerde sanayileşme arttıkça insidansı artmaktadır. Uluslararası verilere göre ÜK insidansı 100.000 kişide 0,5-24,4 vaka, CH'nin insidansı ise 100.000 kişide yaklaşık olarak 0,1-16 vakadır (10). İBH Türkiye'de sıkça rastlanmakta olup ölkemizde yapılan çalışmalarda ÜK insidansı 4.4/100.000 görölmüştür (11). Yapılan bir başka çalışmada Türkiye'deki İBH insidansının; Kuzey ve Batı Avrupa' ya göre daha az olduğu, Orta Doğu'ya ise daha yakın olduğu görölmüş (11).



Kadın erkek oranı yaklaşık olarak 1:1'dir. İBH her yaşta görülebilir. Hem ÜK hem CH sıklıkla genç erişkinlerde görülür. İBH'nin pik insidansı ikinci dekat olup genelde tanı alanların büyük çoğunluğu 15-40 yaş aralığındadır. Diğer pik insidans 55-65 yaş arasında görülür. Yaklaşık olarak hastaların %10'u 18 yaş altındaki bireylerdir (12).

## **Etyolojisi**

### **Genetik**

İBH'de bireylerin %10-25'inin birinci derece akrabalarında da İBH saptanmış olup hastalığın şiddeti ve tutulum yeri benzer özellik göstermektedir (1). Birinci derece akrabalarda, hastalık açısından 10-15 kat kadar artmış risk vardır. Monozigot ikizlerde bu ilişkinin CH'de arttığı ÜK hastalarında azaldığı görülmüş. HLA çalışmalarında ÜK'nin DR2 ile CH'nin DR1-DQ5 ile ilişkili olduğu bildirilmiş (1).

Turner Sendromu, Hermansky-Pudlak Sendromu, glikojen depo hastalığı gibi hastalıklarda daha sık İBH geliştiği bildirilmiştir(1).

### **Crohn hastalığı**

Hastalık ile ilgili ilk mutasyon kromozom 16'da yer alan intestinal paneth hücreleri, makrofaj ve dendritik hücrelerde eksprese edilen eski adıyla NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2) yeni adıyla CARD15 (caspase-recruitment domain 15)'tir. Bu genlerin ürünü olan protein, bakteriyel liposakkaritler için sitozolik taşıyıcı olarak görev yapar ve onlarla etkileşerek nükleer faktör kappa-B'nin aktivasyonunun bozulmasına yol açar (13). Bu gen 60'tan fazla varyasyona sahip olup, bu varyasyonlardan 3'ü ileal tutulumlu CH' de rol almaktadır (12). Kromozom 5'te bulunan OCTN1 ve kromozom 10'daki DLG5 genleri de bu hastalık ile ilişkilidir (13).

### **Ülseratif kolit**

ÜK'de genetik yatkınlık CH'ye göre daha az görülmektedir fakat CH ile örtüşme gösteren bir dizi genetik benzerliğe sahiptir. Yapılan bir genom çalışmasında hem ÜK hem CH için ECM1 gen lokusunda risk bölgeleri

gösterilmiştir (14). MDR1 (multidrug resistance protein 1) genindeki C3435T polimorfizmi ile ÜK arasında ilişki tespit edilmiştir (15).

### **Sigara**

Sigara içmeyenlerde ÜK gelişme riski, sigara içenlere göre daha yüksektir. ÜK'nin başlangıç zamanı sigarayı bırakma zamanı ile çakışmaktadır. Ancak bu durum sigara içmenin ÜK semptomlarını iyileştireceği anlamına gelmemektedir. CH'de ise sigara içmenin hastalık riskini arttırdığı ve sigara kullanımının tıbbi tedaviye verilen yanıtı azalttığı görülmektedir.

### **İlaçlar**

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlarla yapılan bazı çalışmalarda İBH ile ilaç kullanımı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (16).

### **Diyet**

Rafine şeker tüketiminin ve aşırı hayvansal gıda tüketiminin İBH ile ilişkili olduğu çalışmalar mevcuttur (17).

### **Mikrobiyolojik faktörler**

Genetik olarak duyarlı bireyler arasında İBH, bağırsak bariyerinin değişmesine bağlı olarak enterik bir enfeksiyonun ardından ortaya çıkabilmektedir. Özellikle bu riskin ÜK hastalarına göre CH'de daha fazla olduğu görülmüştür (18). CH'de *Mycobacterium Paratuberculosis*, *Pseudomonas* türleri, *Listeria* türleri muhtemel etken patojenler olarak düşünülmüştür. ÜK'de ise *Bacillus*, adheziv *E.Coli* ve *Fusabacterium* etken olarak suçlanmıştır (19).

### **Patogenez**

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında immün defansın ilk basamağını mukozal bariyer oluşturmaktadır. Normalde bu bariyeri geçemeyen antijenler ve proinflamatuvar sitokinler bağırsak epitelini geçmektedir. İBH'deki mukozal inflamasyon; bakteriyel toksinler ya da bilinmeyen bir antijen tarafından yapılan bir uyarıya cevap olarak gelişen bir seri reaksiyon sonucu oluşur. Bu mukozanın inflamasyonu; ülserasyon, ödem, kanama ve sıvı elektrolit kaybına neden olur (19). Yapılan birçok çalışmada İBH'deki genetik faktörlerin;

bağırsak bütünlüğünün bozulmasındaki ve otofajinin kaybolmasındaki riski arttırdığı saptanmıştır (20). Çok sayıdaki kolitli hayvan modelinde; kolitin steril ortamda ortaya çıkmadığı ve floranın etkilenmesiyle indüklendiği gözlenmiştir. Özellikle anaerob etkinliği olan antibiyotikler CH tedavisinde fayda göstermektedir. CH ve ÜK her ikisi de T lenfosit hücre aktivasyonu ile olsa da her iki hastalığın oluşumunda farklı immünolojik mediyatörler devreye girer. CH'de inflamasyonun hücrel immün yanıtını düzenleyen Th1 hücreleri tarafından tetiklendiği düşünülmektedir. CH'de mukozada IL-12 düzeyi artar. Bu artan Th1 yanıtının yanı sıra IFN-gamayı artırır. IFN-gama da inflamasyona neden olan makrofaj aktivasyonunu düzenler. Regülasyonu bozulmuş ve aşırı aktive olmuş Th1 ve makrofajlar doku hasarına yol açan IFN-gama ve TNF-alfa yoluyla matriks metaloproteinazların aktivasyonuna yol açar. Sitokin ekspresyonu ÜK ve CH için farklı olup ÜK'de inflamasyon B hücre ve antikor yanıtı oluşturan Th2 hücreleri tarafından regüle edilir. Bu tam olarak kanıtlanmamış olup yapılan bazı çalışmalarda Th2 sitokini olan IL-5'in arttığı fakat başka bir Th2 sitokini olan IL-4'ün artmadığı gösterilmiştir (21). Sonuç olarak mukozada artmış sitokinler bağırsak fibroblastlarından matriks parçalayıcı enzimlerin salınımına ve hücrel bağlantıların kopmasına ve ülserasyonlara neden olur (22). Aynı süreçte bir epitelyal büyüme faktörü olan KGF'nin (keratonosit büyüme faktörü) bağırsak fibroblastları tarafından üretilmesiyle de kript hücre hiperplazileri oluşur (22).

## **Patoloji**

### **Crohn hastalığı**

Bu hastalıkta ilk olarak ülserler aftöz ülser olarak gelişir. Aftöz ülserler ve erozyonlar hastalığın ilerlemesiyle derinleşir, transmural olur ve belirginleşir. Ağızdan anüse kadar herhangi bir yerde hastalık görülebilir. Hastalığın en sık yerleşim yeri ileoçekal bölge olup, bazı hastalarda fibrotik darlıklar veya fistüller görülebilir.

CH'nin erken döneminde lenfosit infiltrasyonu sonucunda kript yapısı bozulur. Hastalığın geç döneminde ise kriptit ve kript apseleri görülür. Endoskopi materyallerinde ise CH'ye özgü olmayan non-kazefiye granülomlar görülür (13).

### **Ülseratif kolit**

ÜK sadece kolonda görülür, rektumdan başlar ve proksimale kadar ilerler. Mukoza hiperemik, granüler ve ödemli görünür ve hastalık mukozaya ile sınırlıdır. Hastalığın şiddeti arttıkça mukozaya ülserleşir ve ülserler lamina propria'ya kadar ilerlemiş olur. Erken hastalık döneminde mukozal konjesyonda artma vardır. İnflamasyon, yüzeysel epitel ve lamina propria'da görülür. Lamina propria'da kriptit ve kript apseleri vardır; geç dönemde ise lamina propria'da başta plazma hücreleri olmak üzere lenfosit infiltrasyonu mevcuttur ve bozulmuş kript yapıları vardır (13).

Ortalama 6-10 yılda displastik değişiklikler görülebilir ve artmış kolon kanseri riski vardır (23).

### **Klinik**

#### **Crohn hastalığı**

CH kronik bir hastalık olup hastalık semptomları tutulum yerine, hastalığın fenotipine göre çeşitlilik gösterir. Bazı hastalar uzun yıllar tanı almadan semptom gösterebilir. Hastalarda en sık semptom kronik diyare olup, hastaların %60'ında ağrı ve kilo kaybı izlenir. Karın ağrısı ÜK hastalarına nazaran daha sık görülür ve nedeni transmural bağırsak tutulumuna bağlı ağrı reseptörlerinin uyarılmasıdır (24). Hastalıkta sıklıkla terminal ileum ve çekum tutulur ama yayılım şekli farklıdır. Hastalığın başlangıç şekli tutulum yerine, şiddetine, yaygınlığına ve hastalığın bağırsak dışı tutulumuna bağlı olarak değişebilir (25). İntestinal striktürlere bağlı ileus tablosu görülebilir. Hastaların %10'unda perianal abse veya fistül görülebilir (26). Sağ alt kadranda da kitle görülebilir (27). Kolon tutulumlu vakalarda ekstraintestinal semptomlar daha sık görülmektedir (28). Tanı anından sonraki bir yıl içinde hastaların yarısı remisyonda izlemeyken, %20'si klinik alevlenmeler şeklinde, yaklaşık %15'i

de lokal aktif hastalık şeklinde seyretmektedir (24). Kötü prognoz göstergeleri ise hastalığın erken yaşta başlaması, endoskopide şiddetli hastalığın varlığı, steroid ihtiyacı ve ASCA pozitifliği(29). CH'de proksimal tutulum (özefagus, mide, duodenum ve jejunum) nadir görülür. Bu bölgelerin tutulumu gastroözefagial reflü, peptik ülser gibi semptomlar verir. Bazı hastalarda ağızda aftöz ülserler görülebilir. Tanı semptomlarla, endoskopik incelemelerle ve çift kontrastlı radyografilerle konulmaktadır. En sık histolojik bulgu ise *Helicobacter Pylori* negatif hastalarda mukozada granülomların olmasıdır. Stenoz en önemli komplikasyon olmakla beraber hastalarda fistüller ve pseudodivertikül formasyonları görülebilmektedir (30). Jejunoileitis tablosunda ise kusma, kolik şeklinde karın ağrısı ve kilo kaybı en sık semptomlardır. Kilo kaybı malabsorbsiyona sekonder, diyare de bakteriyel translokasyon ve inflamasyona sekonder gelişir. İleoçekal tutulumlu CH'de tablo akut apandisitit taklit edebilir. En çok da sağ alt kadranda ağrısı, diyare, ateş, kilo kaybı gece terlemesi şeklinde olur (24). %15 oranda hastalık kolona sınırlıdır. Perianal tutulum ise genelde kolonik tutulum ile beraberdir. Perianal apse, perianal fistül, fissür ve skintag şeklinde görülür. Perianal hastalıklar arasında ateş, ağrı ve akıntı görülebilir. Ateş genelde apsede görülür. Diyare CH'de tutulum yerine göre değişkenlik gösterir ve hemen hemen bütün hastalarda diyare görülür. Kolonik tutulumu olanlarda tenezzüm görülür ve diyare az hacimlidir. İleojenual tutulumlu olanlarda da emilemeyen safra tuzlarına sekonder steatore görülebilir (24). Hastalıkta kanlı diyare görülebilmekle beraber ÜK'de bu durum daha sıktır. Sonuç olarak ise hastalığın doğal seyri remisyon ve alevlenmeler şeklinde olmaktadır( 31).

### **Ülseratif kolit**

ÜK kolonik mukozayı etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastaların çoğu kanlı mukuslu ishal ile presente olur. Bunun haricinde hastalarda yorgunluk, inkontinans, bağırsak hareketlerinde artış, noktürnal defekasyon ve karın krampları görülür. Karın ağrısı atakları CH'ye göre daha nadir görülür (32). Ateş ve kilo kaybı şiddetli ÜK hastalarında görülmektedir. ÜK barsak tutulumuna göre sınıflandırılmakta ve hastalık bulguları tutulum yerine göre çeşitlilik göstermektedir. Proktitli hastalar hastaların %30-60'nı

oluşturur. Rektal kanama, acil dışkılama hissi ve tenesmus görülür. Sol kolon tutulumlu hastalar %16-45'ni oluşturur ve proktitli hastaların semptomlarına ilaveten karın krampları görülür. Pankolitli hastalarda ek olarak anemiye bağlı yorgunluk, ateş görülebilir ve hastaların %15-35'ni oluşturur. Pankolitli hastalarda karın ağrısı ve kanlı dışkılama daha sık görülürken, proktiti olan hastalarda tenesmus ve acil dışkılama hissi daha sık görülür. Proktitli olan ve sol kolon tutulumu ÜK hastalarında paradoksal kabızlık görülebilir. CH'de olduğu gibi perianal fistüller ve skin tag'lar diyareye bağlı iritasyona sekonder görülebilir( 33). ÜK'de hastalık şiddeti hafif, orta ve şiddetli olarak üçe ayrılır. Toksik megakolon daha çok pankolit vakalarında görülen ÜK'nin en ağır klinik formudur. Hastalarda ateş, karın ağrısı, kramp ve hipotansiyon görülebilir. Hastaların %15'i şiddetli klinikle prezente olur (34).

### **Ekstraintestinal bulgular**

İBH'lerde hepatobilyer, genitoüriner, kas iskelet sistemi, pulmoner, kardiyak, oküler ve dermatolojik hastalıklar gibi ekstraintestinal bulgular görülebilir. Bazıları İBH ile ortak patogeneze sahip olmakla beraber bazıları tedavi ilişkili komplikasyonlar neticesinde olmaktadır (35). Hastaların %21-47'sinde bu bulgular görülmektedir (36). Göz, deri ve eklem tutulumu genel olarak bağırsak inflamasyonunun derecesiyle paralellik gösterirken hepatobilyer ve kardiyotorasik hastalıklarda bu ilişki görülmez (36). Periferik artrit, primer sklerozan kolanjit, piyoderma gangrenozum vakaları CH'ye göre ÜK hastalarında daha sıktır (37). Primer sklerozan kolanjit en sık görülen hepatobilyer bulgudur (38). Üçüncü ve dördüncü dekatlarda daha sık görülür. Erkek kadın oranı 2:1'dir (39). Hastaların %85-95'ni ÜK hastaları oluşturmaktadır (40). Bu hastalarda kolonik displazi ve kolon kanseri riski de artmaktadır (41). PSK'li hastalar sarılık, kaşıntı, yorgunluk, karın ağrısı ile prezente olurlar ve ancak hastaların sadece %10-15'i tanı anında bu semptomları gösterirken hastaların %60'ı zaman içinde semptomatik olurlar (42). PSK'li hastalarda kolestazın göstergesi olan serum alkalin fosfataz

düzeyi artar. ANA (anti-nükleer antikor), ASMA (anti düz kas antikor), p-ANCA (perinükleer sitoplazmik antikor) gibi otoantikörler pozitif saptanabilir. PSK'nin bir komplikasyonu olarak da bazı hastalarda kolanjiokarsinom gelişebilir (35). İlaç ilişkili hepatit, İBH tedavisinde görülebilmekte özellikle tiyopurinler, metotreksat, sulfasalazin, siklosporin, infliksimab, adalimumab ve sertozolimab gibi biyolojik ajanlar buna neden olabilmektedir (35).

Hepatik steatoz İBH'nin yaygın hepatobiliyer komplikasyonlarından biridir (35). ÜK hastalarında hastalık şiddeti ile hepatosteatozun derecesi koreledir (43). İBH'de yağlı karaciğer gelişiminin etyolojisi belirsiz olsa da muhtemelen kronik malnütrisyon, protein kaybı ve kortikosteroid tedavisi buna neden olmaktadır (36). Normal popülasyona göre hepatik apseler İBH'li hastalarda daha sık olduğu görülmüş (44). Tekli veya çoklu karaciğer apseleri CH'nin ilk belirtileri olabileceği bildirilmiştir (45). Bazı hastalarda da akut pankreatit ve kronik pankreatit sıklığı artmıştır. Fakat çoğu vakada pankreatit kliniği daha sessizdir (35). Pankreatitin sebepleri arasında CH'nin duodenumda ve pankreatik kanalda yaptığı granümatöz inflmasyonu, kullanılan ilaçlar ve PSK'de görülen pankreatik kanalın sklerozu gibi etkenler suçlanmıştır (46).

Enteröüriner fistüller sıklıkla İBH'de görülmekte olup hatta kanserler ve divertiküllerden sonra en sık üçüncü enterofistül sebebidir (47). Hastalarda genelde ateş, karında distansiyon ve palpe edilebilen kitle olur.

Nefrolitiazis normal popülasyona göre 10-100 kat daha İBH'li hastalarda sık görülmektedir ve özellikle CH'de insidansı %12'yi bulmaktadır (48).

Periferik artrit İBH'li hastaların %3,2-31'inde görülmektedir (49). İBH ile ilişkili artropatiler iki gruba ayrılır tip 1 olanlar akut başlangıçlı, kendini sınırlayan, 10 haftadan daha kısa süreli olan ve kalıcı eklem hasarı bırakmayan tiptir; tip 2 olanlar ise simetrik ve beş eklem tutulabildiği ve İBH ile ilişkisi daha az olan tiptir (50). Periferik İBH ilişkili artropatilerde ortak bulgular daktilit, entesit ve periartiküler osteopenilerdir.

Kardiyak açıdan da İBH ile takipli hastalarda aktif inflamasyon dönemlerinde miyokard infarktüsü, inme, kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler olaylarda risk artmaktadır (51).

Mukokutanöz bulgular ise CH'nin %22-75'inde, ÜK'li hastaların ise %5-11'inde görülmektedir (52). Reaktif bulgular ise her iki hastalık grubunda da görülebilmektedir. Bunlardan en sık görülenlerden biri piyoderma gangrenozumdur (52).

Venöz tromboemboliler de yaygın olup hastalarda özellikle kortikosteroid ile tedavi edilenlerde venöz tromboemboli sıklığı 3-4 kat artar (53).

### **Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi**

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi ve ölçümü için aktivite skorları geliştirilmiştir. Amaç hastalığa uygun tedaviyi, tedaviye olan yanıtı belirlemek, hastalığın gidişatı hakkında tahminde bulunmak ve bunların standardize edilmesidir. ÜK'de en sık 'Truelove ve Witts' (54) ve 'Mayo Klinik Aktivite Skalması' kullanılmaktadır (55). Bunların haricinde SEO (56) ve 'Rachmilewitz Endoskopik İndeksi' (57) kullanılmaktadır. Bu skorlamalarda hastanın kliniği, laboratuvar ve endoskopi bulguları kullanılmaktadır.

**Tablo-1:** Truelove Ve Witss Aktivite İndeksi (54)

<b>PARAMETRE</b>	<b>HAFİF</b>	<b>ORTA</b>	<b>CİDDİ</b>
<b>KANLI İSHAL/GÜN</b>	<4	≥4	≥6
<b>NABİZ</b>	<90/dk	≤90/dk	>90/dk
<b>SICAKLIK</b>	<37.5	≤37.8	>37.8
<b>HEMOGLOBİN</b>	>11.5 g/dl	≥10.5 g/dl	<10.5 g/dl
<b>SEDİMENTASYON</b>	<20mm/sa	≤30mm/sa	>30mm/sa



**Tablo-2: Mayo Klinik Aktivite Skoru**

MAYO SKORU	0	1	2	3
DEFAKASYON SAYISI	Normal	1-2/gün	3-4/gün	5/gün
REKTAL KANAMA	Yok	Çizik şeklinde	Aşikâr	Sade kan
MUKOZA	Normal	Hafif frajilite	Orta frajilite	Spontan kanama
DOKTORUN DEĞERLENDİRMESİ	Normal	Hafif	Orta	Ciddi
SEDİMENTASYON	<20mm/sa	<30mm/sa	>30mm/sa	

Puanlama 0-12 arasında değişir.

**Tablo-3: Racmlewitz Endoskopik İndeksi**

PARAMETRE	PUAN
<b>İŞİĞİ DAĞITAN GRANÜLASYON</b>	
Yok	0
Var	2
<b>VASKÜLER PATERN</b>	
Normal	0
Silinmiş/bozulmuş	1
Kaybolmuş	2
<b>MUKOZANIN FRAJİLİTESİ</b>	
Yok	0
Dokunmayla kanama	2
Spontan kanama	4
<b>Mukoza hasar</b>	
Yok	0
Hafif	2
Şiddetli	4

>4 puan aktif hastalık lehinedir.

CH aktivitesi için 'Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi' (CDAI) , 'Harvey Bradshaw indeksi' ve CH için 'Basit Endoskopik Skor' (SES-CD ) kullanılır.

**Tablo-4: Crohn Hastasığı Aktivite İndeksi (CDAİ)**

KLİNİK VEYA LABORATUVAR DEĞİŞKENLERİ	FAKTÖR AĞIRLIK KATSAYISI
Yedi gün boyunca hergün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	×2
Yedi gün boyunca her gün karın ağrısı Şiddeti (0-3 arasında değerlendrilecek)	×5
Yedi gün boyunca hergün genel iyilik hali (0:iyi,4:çok kötü)	×7
Komplikasyon varlığı	×20
İshal nedeni ile loperamid veya opiat alımı	×30
Abdominal kitle varlığı (0:yok, 2:Şüpheli, 5:kesin)	×10
Hematokrit (erkek için<%47, kadın için<%42)	×6
Hastanın kilosundan standart sapma	×1

CDAİ<150: asemptomatik remisyon, CDAİ 150-220: hafif orta Őiddette,CDAİ 220-450: orta-Şiddetli,CDAİ>450: ciddi-fulminan

**Tablo-5: Basit Endoskopik Skor (SES-CD skoru) (58)**

	*1	**2	***3	****4	*****5
<b>ÜLSER?</b> 0:yok 1:aftöz 2:geniş 3:çok geniş					
<b>HASTALIKLI BÖLGE</b> 0:%0 1:<%50 2:%50-75 3:>%75					
<b>ÜLSERLERİN OLDUĞU YÜZEY ALANI</b> 0:%0 1:<%10 2:%10-30 3:>%30					
<b>DARLIK?</b> 0:yok 1:tek, geçilebilir 2:birden fazla, geçilebilir. 3:geçilemez					

0-2: remisyon,3-6: ılımlı endoskopik aktivite,7-15: orta endoskopik aktivite>15: şiddetli endoskopik aktivite

\* ileum,\*\* Sağ kolon,\*\*\* Transvers kolon, \*\*\*\* Sağ kolon ve sigmoid

## **Tanı**

İBH'nin tanısı anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları, endoskopik incelemeler ve histopatolojik incelemeler ile konulmaktadır. USG, tomografi, MR gibi görüntüleme yöntemlerinden de yeri geldiğinde faydalanılır. Anamnezde mutlaka diğer tanıları dışlamak için benzer patolojilere neden olabilecek enfeksiyöz ishal nedenlerinin (*Enterohemorajik E.Coli*, *Salmonella*, *Shigella*) olup olmadığına yönelik sorgulamalar, hastanın kullanmakta olduğu NSAİ, ASA ve antibiyotikler gibi ilaçları, yine hastanın pelvise yönelik radyoterapi alıp almadığı mutlaka sorgulanmalıdır. Tüm hastalara tam kan sayımı, ESH, CRP, gayta mikroskopisi, gayta kültürü ve gaytada parazit bakılmalıdır. Tanısal olarak fekal belirteçler arasında kalprotektin ve laktoferrin kullanılır.

## **Fizik muayene**

ÜK'de fizik muayenede solukluk, derin palpasyonla karında hassasiyet, rektal tuşede kan görülebilir. Karında distansiyon, perküsyonla timpan ses, bağırsak seslerinin azalması da toksik megakolon göstergesi olabilir. Ciltte eritema nodozum, piyoderma gangrenozum görülebilir. Eklemlerde artrit saptanabilir. CH'de ise darlıklara bağlı bağırsak seslerinde artış olabilir ve bu hastalarda batın muayenesinde inflamatuvar kitle görülebilir. Perianal bölgede ise hastalarda anal apse, perianal fistül görülebilir.

## **Laboratuvar**

Anemi genelde kronik hastalık anemisi, demir eksikliği veya immün modülatör kullanımına bağlı B12 ve folik asit eksikliği şeklinde olabilir. İnflamasyona sekonder trombositoz sıklıkla görülür. CRP ve ESH da artabilir. İnflamasyona veya malnütrisyona bağlı hipoalbüminemi görülebilir. Diyareye bağlı elektrolit imbalansı gelişebilir. Serolojik belirteçler ise tanı koymaktan daha çok tanıyı destekleyicidirler ve başlangıç testi olarak kullanılmazlar. Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antikoru (ASCA) CH'nin %40-70'inde ve ÜK

hastalarının %15'inden azında bulunur. P-ANCA ise ÜK'li hastaların %55'inde CH olanların da %20'sinde saptanır (13).

### **Endoskopik değerlendirme**

Endoskopi İBH'nin tanısından önemli bir role sahiptir. Diğer nedenlerin dışlanmasında, ÜK ve CH'nin birbirinden ayrılmasında, hastalığın tutulum yeri ve şiddetinin tayininde, displazi veya kanser varlığını göstermede, biyopsi almada ve striktürel darlıkların tedavisinde önemlidir (59). Kolonoskopi en önemlisi olmakla beraber gastroskopi, enteroskopi ÜK ve CH ayırımında kullanılır. Kolonoskopide bu nedenden ötürü ülser, kanama, darlık, inflamasyonun olup olmamasına bakılmalı kolon ve terminal ileumdan multiple biyopsiler alınmalı ve immunsupresif hastalarda CMV için örnek alınmalıdır. Özellikle İBH düşünülen vakalarda kolonoskopide ÜK ve CH ayırımı için mutlaka terminal ileum değerlendirilmelidir (13). Hem ÜK hem CH, PSK ile komplike olabilmekte olup ERCP tanı koymada altın standarttır (60). Normal sağlıklı kolon mukozası kolonoskopide düzgün yüzeyle ve parlak görülür. İnflamasyonlu kolonda ise mukoza eritemli ve ödemli görülür; granüler görünümün nedeni de ışık kırılmaları nedeniyle olmaktadır (24). Kolonda inflamasyonun en sık nedeni enfeksiyonlardır ve İBH ile karışabilirler. Enfektif nedenler tablo 6'da yer almaktadır. Bunların dışında bazı durumlarda da kolonik ve terminal ileumda görünüm İBH ile benzerdir (61). Bu nedenler de tablo 7'de yer almaktadır.

**Tablo-6: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Taklit Eden Enfektif Nedenler**

<b>Enfektif nedenler</b>	<b>Endoskopik görünüş</b>
➤ <i>Salmonella</i>	İleum ve kolonda mukozada hemoraji
➤ <i>Shigella</i>	İleum ve kolonda yamalı tarzda eritem
➤ <i>Campylobacter</i>	Kolonda eritem ve ülserler
➤ <i>E.Coli O157:H7</i>	Şiddetli kolit
➤ <i>Mycobacterium</i>	İleumda transvers veya halkasal ülserler

**Tablo-7:** İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Taklit Eden Enfektif Olmayan Nedenler

➤ <b>İnflamatuvar</b>	Behçet hastalığı
➤ <b>İlaçlar</b>	NSAİ, altın tuzu, penisilamin
➤ <b>İatrojenik</b>	Radyasyon koliti
➤ <b>Vasküler</b>	Vaskülitler, iskemik kolit
➤ <b>Neoplastik</b>	Kolorektal kanserler

**Ülseratif kolitte endoskopik bulgular:** ÜK'de rektum her zaman tutulur ve hastalık proksimale kadar ilerleyebilir. Bağırsak tutulumu kesintisizdir ve arada sağlam mukoza görülmez. İnflamasyonun yayılımı ÜK'nin diğer kolit nedenlerinde özellikle de CH'den ayırt edilmesinde yardımcı olur. İnce bağırsak tutulumu backwash ileiti şeklinde olabilir. Bu görünüm CH'den farklıdır burda tipik Crohn görünümüne kıyasla ülser olmayan mukozanın sürekli eritemi şeklinde görünüm olur (62). Bulgular mukozanın eritemli görünümünden, ödem nedeniyle vasküler patern kaybı, mukozanın frajil olması, erozyon/ülserlere bağlı mukozanın spontan kanamasına kadar geniş bir aralıkta görülebilir (63). ÜK'de ülserler tipik özellik gösterirler yüzeysel ülserler birleşerek daha geniş ülserleri oluştururlar ve ÜK'nin doğası gereği ülserlerin çevresindeki mukoza her zaman inflamedir (61). ÜK'de kronik dönemde post inflamatuvar değişiklikler skarlaşmaya bağlı polipler görülebilir ve kolonun normal katlantıları kaybolur tübüler kolon görünümü olabilir. Striktürler nadir olmakla beraber kolorektal kanser riskinde 5 kat artmış görülmekte olduğu için bu hastalar dikkatli izlenmelidir (64). Kript torsiyonu, granülomların görülmeşi, rektumdan itibaren mukozanın inflamasyonu ÜK ile uyumludur. Endoskopik veriler mutlaka kayıt altında tutulmalıdır. Hastalığın yaygınlığı ve inflamasyon derecesine göre tedavi planı yapılmaktadır. Hastalık şiddeti literatürde 12'den fazla aktivite skorlama şeklinde ılımlı, orta ve şiddetli olmak üzere sınıflandırılmıştır (65). Bunlardan en sık kullanılan ise Mayo Skorlama Sistemi'dir ve puanlama ise 0-12 arasında değişmekte olup yüksek puanlar şiddetli hastalık ile ilişkilidir (55).

**Crohn hastalığında endoskopik bulgular:** CH'nin %40-55'inde terminal ileum ve kolon tutulumu vardır. %15-25'inde sadece kolon tutulumu %25-40'ında ise sadece ileum tutulumu vardır (66). Rektum %50 hastada korunmuştur (67). CH'de aftöz ülserler olup lineer ve transmural olabilirler arada kalan normal alanların olmasıyla skip alanlar oluşur. Longitudinal ve transvers ülserler arasında kalan alanların olmasıyla da kaldırım taşı manzarası oluşur (61). Küçük ülserlerin özellikle ileoçekal alanda ve terminal ileumda olması CH'nin destekleyici bir bulgusudur fakat ayırıcı tanıda tüberküloz ve NSAİ kullanımı da düşünölmelidir (68). Bu hastalıkta çeşitli skorlama sistemleri kullanılmakta olup en sık CH'nin basit endoskopik skorlaması (SES-CD) kullanılmaktadır (58). Tablo 8'de ÜK ile CH arasındaki endoskopik farklılıklar bulunmaktadır (69).

**Tablo-8: ÜK ile CH Arasındaki Endoskopik Farklılıklar**

Makroskopik özellikler	ÜK	CH
➤ Eritem	+++	++
➤ Vasküler paternin Kaybolması	+++	+
➤ Mukozada granüler görünüm	+++	+
➤ Kaldırım taşı manzarası	-	++
➤ Pseudopolipler	+++	+++
➤ Aftöz ülserler	+	+++
➤ Derin ülserler	-	+++
➤ Yamalı infiltrasyon	-	+++
➤ İleal ülserler	-	+++
➤ Rektal tutulum	++++	++

### **Fleksible sigmoidoskopi**

Kolonoskopiye sınırlayan nedenlerden biri de kolonoskopi hazırlık aşamasıdır ve bazı durumlarda fleksible sigmoidoskopi yeterli olmaktadır.

Bazen enamanın kullanıldığı bir prosedürde veya kolon hazırlığı yapılmadığı bir prosedürde kullanılabilir (61). Bazı durumlarda kolonoskopi önemli veriler sağlar birincisi kolonoskopinin akut şiddetli kolit veya fulminan kolit gibi kolonoskopinin yüksek riskli veya kontrendike olduğu durumlar, ikincisi bilinen bir kolit varlığında hastalığın şiddetini belirlemek için üçüncüsü *CMV* ve *C.Difficile* gibi süperempoze enfeksiyonu dışlamak için ve dördüncüsü tedaviye yanıtın az olduğu durumlarda ve iskemik kolit gibi diğer nedenleri dışlamak için kullanılır (61).

### **Özefago-Gastroduodenoskopi**

ÖGD daha çoğunlukla pediatrik yaş grubunda ÜK ve CH ayırımı için kullanılmaktadır. Erişkinler için kullanımında spesifik bir öneri bulunmamaktadır (70). Hastalarda yapılan ÖGD'lerde ek olarak görülebilecek çölyak hastalığı ve bağırsak adenokarsinomları için biyopsi alabilmeye olanak sağlamaktır (71). Aynı zamanda hastalarda özellikle CH'lerde duodenal ve pilorik striktürler için balon dilatasyonu gibi tırorepatik amaçlı da kullanılır (72).

### **Kapsül endoskopi**

CH'de ince bağırsak tutulumunun varlığı, derecesi ve şiddetini değerlendirmek için bir yöntemdir. BT ve MR enterografi yöntemleri ile karşılaştırıldığında erken mukozal lezyonlar için daha duyarlı bir yöntem. Bu yöntem striktürleri olan CH için kontrendikedir.

### **Görünteleme yöntemleri**

**Düz grafi:** Batın grafileri ÜK'li vakalarda toksik megakolonun ayırıcı tanısında Crohnlu hastalarda strüktürlere bağlı ileus tablosunun olup olmadığını anlamada yardımcıdır. Toksik megakolonda bağırsak ansları 8 cm'den fazla genişlemiştir (6 cm'den fazla genişlemesi anormaldir). Posterior anterior akciğer grafilerinde ise tüberküloz varlığı açısından ve perforasyon varlığında diafragma altı serbest hava açısından tanıda yardımcıdır. Aynı zamanda nefrolitiazis, vertberalarda osteoporoz-osteopeni varlığı ve sakroileit varlığı değerlendirilebilir.

**Bilgisayarlı Tomografi ve MR:** Apse ve perforasyon gibi hadiseleri göstermede yardımcı olur. ÜK'de hastalık tutulum yeri hakkında bilgi verebilir

(73). Erken mukozal değişiklikler kontrast verilmesinden hemen sonra MR'de görüntülenebilir.

**USG:** İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında aktif hastalığı göstermede faydalıdır.

### **İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında tedavi**

Tedavideki amaç akut hastalığı tedavi etmektir. Akut hastalıkta mukozal inflamasyonu azaltmak, semptomları azaltmak, hastanın iyilik durumunu sağlamak, nutrisyonel eksiklikleri düzeltmek, steroidsiz süreyi arttırmak, hastaneye yatışları, komplikasyonları ve cerrahiyi azaltmak amaçlanmalıdır. İBH'de tedaviyi belirleyen de gastrointestinal traktta inflamasyonun tuttuğu bölge, tutulumun derecesi, semptomların şiddeti, ekstraintestinal komplikasyonların varlığı, tedaviye cevap veya önceki tedaviye cevabın az olmasıdır.

### **Medikal tedavi**

#### **Başlangıç tedavisi ve akut alevlenmelerdeki tedavi**

Tedavi sadece semptomları hafifletmeye yaramıyor aynı zamanda mukozal inflamasyonu azaltmaya, akut alevlenme zamanını geciktirmeye ve gelişebilecek komplikasyonların önüne geçmeyi sağlıyor. Bu tedaviler altı ana gruba ayrılıyor. Aminosalisilatlar (5-ASA), kortikosteroidler, immunmodilatörler (azatiyoprin, 6-merkaptopurin, metotreksat), biyolojik ajanlar (infliksimab, adalimumab, vedolizumumab ve ustekinumab) ve antibiyotikler (metronidazol, siprofloksasin).

#### **5-ASA tedavisi, meselazin preparatları**

Bu ajanlar ÜK'de CH'ye göre daha fazla tercih edilir. Ve ÜK'de remisyon devamlılığını sağlar (74). ılımlı-orta şiddetli kolonik hastalıkta tedavide kullanılır. Uzun dönem remisyonun sağlanması amacıyla verilir ve kolonik hastalıkta daha etkililerdir. Hem oral hem rektal kullanılabilen formları vardır. Oral ve topikal kombinasyon tedavisi tek başına oral tedaviye göre daha hızlı remisyonu sağlar (75). 5-ASA tedavileri daha şiddetli hastalıklarda steroidler ile kombine kullanılırlar.



### **Kortikosteroidler**

Kortikosteroidler 5-ASA tedavilerine yeterli yanıt alınamayan, ya da intolerans nedeniyle kullanamayan hastalarda prednizolon gibi steroid tedavileri düşünülünebilir. Kortikosteroidler orta-şiddetli aktif İBH'de kullanılır. İnflamasyonu baskılar ve semptomlarda çabuk bir rahatlama sağlar. Fakat uzun dönem tedavide efektif değiller. Eğer hastanın semptomları çok şiddetliyse ve oral steroid tedavisine birkaç gün içinde yanıt alınamadıysa intravenöz steroid tedavileri için veya diğer tedavi seçenekler için hastaneye yatış gerekebilir. Kortikosteroidler 25 mg gibi bir dozda 2 haftadan daha fazla kullanımları sonucunda enfeksiyonlar dışında akne, hipertansiyon, glukoz intoleransı gibi yan etkileri görülebilir. Kortikosteroidler 12 haftadan daha uzun bir kullanımları sonucunda ise katarakt, osteoporoz ve miyopati gibi yan etkileri görülebilir (76). Budesonid gibi enterik kaplı oral steroidler budenafalk, entecort gibi ileal ve ileokolonik CH'de orta aktiviteli olanlarda etkilidirler (77).

### **Koruma tedavileri**

#### **İmmünomodülatörler**

Bu ilaçlar uzun dönemde inflamasyonu kontrol altına almak, hastayı remisyonda tutmak ve kortikosteroid bağımlılığını azaltmak için kullanılır. Fakat remisyon indüksiyonunda geç başlangıçlı yanıt sağladıklarından ötürü ideal ajanlar değillerdir. Optimal cevap bu ilaçlarda ortalama 2-3 haftada başlar (78).

**Tiyopurinler:** Oral 6-merkatopurin ve azatiyoprin (ortalama 8-12 haftada etki gösterirler).

**Metoreksat:** Haftalık uygulanır ve genelde subkutanöz formu tercih edilir (ortalama 6 haftada etki gösterirler).

İmmunomodülatör ajanlar hastalık ilk seferinde klinik olarak veya objektif olarak (endoskopi) şiddetliyse, steroid bağımlılığı varsa ve steroidden kaçınılması gereken hasta grubundaysa başlanır.

#### **Kalsinörin inhibitörleri**

Siklosporin ve takrolimus şiddetli hastalıkta kurtarma tedavisi veya steroide yanıtız şiddetli vakalarda kullanılır. Kullanımları sınırlı olması

nedeniyle İBH'de deneyimli merkezlerde kullanılmalıdır (79). Bu ilaçların terapötik aralığı dar olması nedeniyle serum düzeyleri kontrol edilmelidir (80). Bu ilaçların bulantı, kusma ve ishal gibi yan etkileri vardır. Bunun dışında bazı spesifik komplikasyonlarla; pankreatit, hepatit, lökopeni ile ilişkilendirilmişlerdir.

### **TNF-alfa inhibitörleri**

İBH tedavisinde kullanılan iki temel anti tümör nekroz faktör antikoru mevcuttur. Birincisi infliksimab diğeri adalimumab. İnfliksimab intravenöz tedaviyken adalimumab subkutanöz olarak uygulanır. CH'de yaygın ince bağırsak tutulumu olanlarda, CDAİ skoru yüksek olanlarda veya fistülizan hastalarda tercih edilir. ÜK'li vakalarda ise hastaneye yatırılan şiddetli kolit hastaları ve iv steroide yanıtız hastalarda verilir veya mayo skoruna göre kronik aktif hastalığı olan ve diğeri tedavilerin etkisiz veya intoleransı olan hastalarda tercih edilir. Adalimumabın güvenlik porfili infliksimab ile benzerdir. Adalimumab tedavisi hem infliksimaba yanıtını kaybetmiş hastalarda hem de infliksimab kullanmamış orta-şiddetli CH'de remisyona sağlanmasında ayrıca remisyona devam ettirilmesinde etkili bulunmuş (81). Bununla birlikte biyolojik tedavilerin riskleri vardır; infüzyon reaksiyonları, fırsatçı enfeksiyonlar, tüberküloz reaktivasyonu, demiyelinizan hastalıklar ve konjestif kalp yetmezliği gibi.

### **Antibiyotikler**

Perianal hastalıklar, fistüller, inflamatuvar kitleler ve striktürlerdeki bakteriyel aşırı çoğalma gibi nedenlerden ötürü antibiyotikler CH'de komplikasyonların tedavisinde kullanılmaktadır. ÜK'de ise poş enfeksiyonlarında kullanılır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı özellikle de florokinolon türevi antibiyotikler *C.Difficile* enfeksiyonu riskini artırır (82).

## **Cerrahi**

Medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan hastalıklarda; striktür, obstrüksiyon, perforasyon, apse ve refrakter kanamalı hastalarda tercih edilir (83). ÜK'li hastalarda kolektomi kür sağlayabilir. Fakat CH'de kür sağlamaz.

## **Fekal mikrobiyata transplantasyonu**

Bazı çalışmalarda İBH'de fekal mikrobiyatanın azalmış olduğu ve disbiyosis durumunun ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu nedenden ötürü tekrarlayan *C.Difficile* koliti ataklarında FMT gündeme gelmiştir(84). Aynı şekilde inflamatuvar bağırsak hastalıklarında özellikle de ÜK tedavisinde gündeme gelmiştir (85).

## **Fekal kalprotektin**

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanların takibinde birçok laboratuvar değeri kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanları lökosit sayısı, CRP ve ESH gibi tetkiklerdir. Fakat bu tetkiklerin İBH'de sensivite ve spesifitesi düşüktür bundan ötürü hastalık aktivasyonu değerlendirmek için en iyi yol endoskopi ile biyopsi almaktır. Fakat endoskopinin invaziv ve pahalı bir tetkik olmasından ötürü non-invaziv yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur (86). Bu amaçla fekal belirteçlerin kullanımı giderek artmıştır bunlar içinde en sık kullanılan ve en güvenilir olanı kalprotektindir (87). Kalprotektin ilk olarak 1980 yılında Fagerhol ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (88). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında mukozanın nötrofil ve makrofajlarla infiltrasyonu sonucunda bazı sitozolik proteinler salınır ve bunlar dışkıda tespit edilebilir (89). Nötrofil ve makrofajlardan salındığı gibi mikrovasküler endotel hücreleri, fibroblastlar, keratinize ve non-keratinize epitel hücreleri ve kemik iliği hücrelerinden salınır (90). Kalprotektini kodlayan genler kromozom 1q21'de yer alır (91). Kalprotektin nötrofil sitozolik proteinlerin %60'ını oluşturan kalsiyum ve çinko bağlayan bir proteindir (92). Dışkıda oda sıcaklığında bir haftaya kadar stabil durur. Fekal kaporektin düzeyi diğer inflamatuvar belirteçler gibi inflamasyonun iyi bir göstergesidir ve nötrofil göçünün eşlik ettiği inflamatuvar olaylarda plazma, tükürük, gayta ve diğer steril vücut sıvılarında ölçülebilir (93). İdeal bir

belirteç inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan hastalıkları doğru bir şekilde ayırt eder, endoskopik inflamasyonla korele eder, tedaviye cevabı gösterir ve nüks olabilecek hastaları öngörür. İlave olarak bu test hızlı, kolay kullanımlı ve uygun fiyatlı olmalıdır. FK testi bu kriterlerin pek çoğunu karşılamaktadır fakat İBH dışındaki bazı durumlarda da artmaktadır (94) (tablo 9) .

**Tablo-9: Artmış Fekal Kalprotektin Düzeyi İle İlişkili Durumlar**

ENFEKSİYÖZ NEDENLER	İNFLAMATUAR DURUMLAR
➤ Bakteriyel dizanteri	➤ İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
➤ Giardia lamblia	➤ Otoimmün enteropatiler
➤ Helicobakter pylori gastriti	➤ Siroz
➤ Enfeksiyöz ishaller	➤ Kistik fibrozis
➤ Viral gastroentertitler	➤ Divertikülitler
➤ Maligniteler	➤ Eozinofilik kolit/enteritler
➤ Kolonik ve gastrik polipler	➤ Gastroözefagial reflü hastalığı
➤ Kolorektal kanserler	➤ Juvenil polipler
➤ Gastrik karsinomlar	➤ Mikroskopik kolitler
➤ İntestinal lenfomalar	➤ Peptik ülser
➤ İlaçlar	➤ Çölyak hastalığı
➤ NSAİDler	
➤ PPI	

CRP gibi biyomarkırlar daha geçerli testler olmasına rağmen sensitiviteyi sınırlıdır örneğin ÜK'li hastaların %50'sinde CRP seviyeleri normaldir (95). CRP aynı zamanda sınırlı bir spesifitesi vardır ki enfeksiyonlarda ve otoimmün hastalıklarda yüksek çıkabilir (89). İBH'de CRP ölçümü daha yararlı olsa da aktif hastalık döneminde FK CRP'ye göre aktif hastalık durumuyla daha korele olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (95). İBH varlığında da hastalığın aktivitesini göstermek için ve hastalığın tedaviye

yanıtını değerlendirmek için kullanılır. Bir metaanalizde 50µg/g altındaki değerler histopatolojik ve endoskopik olarak hastalık aktivitesi ile paralellik göstermiştir (96). Bunun dışında FK düzeyi bağırsak hareketlerinin artmasıyla beraber azalabileceği için ardı ardına benzer zamanlarda örneğin alınması tercih edilir (97). Ve 20 yıldan uzun bir zamandır fekal kalprotektin düzeyi ELİSA yöntemiyle ölçülür. Tibble ve ark.'ları (5) tarafından yapılan bir çalışmada kalprotektinin düzeyinin organik hastalıkları belirlemedeki sensitivitesi %89, spesifitesi %79 olarak saptanmıştır. VonRoon ve ark.'ları (96) tarafından yapılan bir çalışmada İBH tanısında kalprotektin; CRP, ESH, ASCA ve p-ANCA'ya göre daha üstün bulunmuştur. Lamb ve ark.'ları (98) tarafından yapılan opere olmuş 13 hastayı kapsayan bir çalışmada da fekal kalprotektin düzeyindeki yükselmenin hastalık nüksüne işaret olduğu gösterilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya, 2018 yılı ocak ve aralık ayları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğinde takip edilmekte olan ve kontrol amaçlı başvurmuş 74 ÜK hastası ve 74 CH olmak üzere toplam 148 hasta dâhil edilmiştir. Tez çalışmamız Uludağ Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 26.02.2019 tarihli 2019-4/20 no'lu onay ile ve etik kurul kurallarına uygun olarak yapıldı. Çalışmaya alınan olguların dosyalarında hastaların öyküleri, fizik muayeneleri ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendi. Değerlendirilmeye alınan ÜK'li hastalarda hastalık tutulum yerleri Montreal sınıflandırması ile rektum ile sınırlı inflamasyon (proktit), splenik fleksura ile sınırlı inflamasyon (sol taraflı; distal) ve splenik fleksuranın proksimalini de kapsayan inflamasyon (pankolit) olarak sınıflandırıldı. Hastalık klinik şiddetini belirlemek için 'Truelove ve Witts' aktivite indeksinden yararlandı. CH'de tutulum yerleri ise ileal, kolonik ve ileokolonik olarak sınıflandırıldı. Hastalık klinik şiddetini belirlemek için 'Crohn Hastalığı Aktivite indeksi' kullanıldı.

**Tablo-10:** Montreal Sınıflaması

<b>Proktit</b>	➤ Rektum ile sınırlı
<b>Sol Taraflı; Distal</b>	➤ Splenik fleksura ile sınırlı
<b>Pankolit</b>	➤ Splenik fleksuranın proksimalini de kapsayan

**Tablo-11: 'Truelove ve Witts' Aktivite İndeksi**

PARAMETRE	HAFİF	ORTA	CİDDİ
KANLI İŞHAL/GÜN	<4	≥4	≥6
NABİZ	<90/dk	≤90/dk	>90/dk
SICAKLIK	<37.5	≤37.8	>37.8
HEMOGLOBİN	>11.5 g/dl	≥10.5 g/dl	<10.5 g/dl
SEDİMENTASYON	<20mm/sa	≤30mm/sa	>30mm/sa

**Tablo-11: Crohn Hastalığı Aktivite indeksi**

KLİNİK VEYA LABORATUVAR DEĞİŞKENLERİ	FAKTÖR AĞIRLIK KATSAYISI
➤ Yedi gün boyunca her gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	×2
➤ Yedi gün boyunca her gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arasında değerlendirilecek)	×5
➤ Yedi gün boyunca her gün genel iyilik hali (0:iyi,4:çok kötü)	×7
➤ Komplikasyon varlığı	×20
➤ İshal nedeni ile loperamid veya opiat alımı	×30
➤ Abdominal kitle varlığı (0:yok, 2:şüpheli, 5:kesin)	×10
➤ Hematokrit (erkek için<%47, kadın için<%42)	×6
➤ Hastanın kilosundan standart sapma	×1

Hastalığın şiddetini belirlemek için kullanılan biyokimyasal parametreler; hemoglobin, beyaz küre, trombosit, CRP, ESH, fekal kalprotektin Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesi merkez laboratuvarında çalışıldı.

Fekal kalprotektin düzeyinin belirlenmesinde Quantum Blue Calprotectin® BÜHLMANN hızlı kiti kullanıldı. Kullanılan kit fekal kalprotektin düzeyini 50-1005 µg/g aralığında ölçmektedir.

Hastalardan alınan gayta örnekleri beyaz kapaklı gayta kabında buzdolabında saklanarak mor kapaklı tüpe; daha sonra örnekler mavi kapaklı tüpe alınıp 2800 devirde 5 dakika santrifüj edilmektedir. Numuneden alınan 20 mikrolitre dilüentten alınan 980 mikrolitre ile karıştırıldıktan sonra 100 mikrolitre kasete konulup 20 dakika inkübasyona bırakılmaktadır. 20 dakika inkübasyon süresinden sonra Calfast cihazında immünohistokimyasal yöntemle ölçülmektedir.

### **Verilerin Analizi**

Verilerin analizi için, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalına ait SPSS 25,0 paket programı kullanılmıştır. Analizler sonucu demografik veriler için frekans ve '%' şeklinde veriler verilmiştir. Hemoglobin, beyaz küre, trombosit, CRP, ESH değerleri ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki değerlendirilirken One-Way Anova analizi yapılmıştır. Kalprotektin düzeyi ile hastalık şiddeti arasındaki korelasyonu değerlendirmek için Kruskal-Wellis analizi yapılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  kabul edilmiştir.



## BULGULAR

Bu çalışmaya; 74 ÜK hastası, 74 CH olmak üzere 148 olgu dâhil edildi. ÜK hastalarının yaş ortalaması 45,4, CH'nin yaş ortalaması 39,4 olarak saptandı. ÜK'nin 29'u kadın (%39), 45'i erkek (%61), CH'nin 36'sı kadın (%49), 38'i erkek (%51) olarak saptandı. ÜK ve CH'nin demografik veriler olarak karşılaştırılması tablo-12'de gösterilmektedir. ÜK ve CH gruplarının hastalık tutulum yerleri tablo-13'te gösterilmiştir.

**Tablo-12:** ÜK ve CH Gruplarının Demografik Verileri

TANI	KADIN	ERKEK	YAŞ (ort)
ÜLSERATİF KOLİT	29 (%39)	45 (%61)	45,4
CROHN HASTALIĞI	36 (%49)	38 (%51)	39,4

ÜK hastalarında 22 tane proktitli olgu (%29,7), 17 tane sol taraflı kolitli olgu (%23) ve 35 tane pankolitli olgu (%47) saptandı. CH'de ise hastalık tutulum yerlerine göre gruplandırıldığında 23 adet ileal tutulumlu olgu (%31), 22 tane kolonik tutulumlu olgu (%29), 20 adet ileokolonik tutulumlu olgu (%27) saptandı.

**Tablo-13: ÜK ve CH Grupların Hastalık Tutulum Yerlerinin Karşılaştırılması**

ÖZELLİKLER	ÜK	CH
<b>TUTULUM YERİ(ÜK)</b>		
PROKTİT	22 (%29,7)	
SOL TARAFLI	17 (%23)	
PANKOLİT	35 (%47)	
<b>TUTULUM YERİ(CH)</b>		
İLEAL		23 (%31),
KOLONİK		22 (%29)
İLEOKOLONİK		20 (%27)

ÜK hastalarında hastalık şiddetine göre gruplandırıldığında hastaların 50'si hafif şiddetli (%67,7), hastaların 4'ü orta şiddetli (%5,4) ve hastaların 20'si şiddetli (%27) olarak sınıflandırıldı. CH'de ise hastaların 35'i remisyonda (%47,3), hastaların 12'si hafif-orta şiddetli (%16,2), hastaların 15'i orta-şiddetli (%20,3) ve 1 hasta ciddi-fulminan (%1,4) olarak sınıflandırıldı.

**Tablo-14: ÜK'de Hastalık Şiddetine Göre Sınıflandırma**

HASTALIK ŞİDDETİ	ÜK
HAFİF-ŞİDDETLİ	50 (%67,7)
ORTA-ŞİDDETLİ	4 (%5,4)
ŞİDDETLİ	20 ( %27)

**Tablo-15: CH'de Hastalık Şiddetine Göre Sınıflandırma**

HASTALIK ŞİDDETİ	CH
REMİSYONDA	35 (%47,3)
HAFİF-ORTA ŞİDDETLİ	12 (%16,2)
ORTA-ŞİDDETLİ	15 (%20,3)
CİDDİ-FULMİNAN	1 (%1,4)

ÜK ve CH'de hastalık süreleri 1-5 yıl, 5-10 yıl ve 10 yıl üzeri olarak sınıflandırıldı. ÜK'de 1-5 yıl hastalık süresindeki olgu sayısı 43 (%58), 5-10 yıl arasındaki olgu sayısı 21 (%21), 10 yıl üzerinde hastalık süresindeki olgu

sayısı 10 (%13,5) olarak saptandı. CH'de 1-5 yıl hastalık süresindeki olgu sayısı 41 (%55,4), 5-10 yıl arasındaki olgu sayısı 20 (%27), 10 yıl üzerinde hastalık süresindeki olgu sayısı 13 (%19,4) olarak saptandı.

**Tablo-16:** ÜK ve CH'de Hastalık Sürelerine Göre Sınıflandırma

HASTALIK SÜRESİ	ÜK	CH
1-5 YIL	43 (%58)	41 (%55,4)
5-10 YIL	21 (%21)	20 (%27)
10 YIL ÜZERİ	10 (%13,5)	13 (%19,4)

ÜK hastalarında bakılan CRP ortalama değeri 0,4 mg/dl, sedimentasyon ortalama değeri 33,1 mm/saat, fekal kalprotektin ortalama değeri 127,5 µg/g olarak saptandı. CH'de bakılan CRP ortalama değeri 0,57 mg/dl, sedimentasyon ortalama değeri 41,4 mm/saat, fekal kalprotektin ortalama değeri 134 µg/g olarak saptandı.

**Tablo-17:** ÜK ve CH'de CRP, ESH, Fekal Kalprotektin Ortalama Değerleri

	CRP	ESH	FEKAL KALPROTEKTİN
ÜLSERATİF KOLİT	0.4	33.1	127,5
CROHN HASTALIĞI	0.57	41.4	134

ÜK hastalarının hastalık tutulum yerleri ile hastalık şiddeti değerlendirildiğinde; proktiti olan hastaların 18'i hafif şiddetli hastalık (%81,8), 1'i orta şiddetli hastalık (%4,5), 3'ü şiddetli hastalık (%13,6) olarak değerlendirildi. Sol taraflı koliti olanların 11'i hafif şiddetli hastalık (%64,7), 6'sı şiddetli hastalık (%4,6) olarak değerlendirildi. Pankoliti olan hastaların ise 21'i hafif şiddetli hastalık (%60), 3'ü orta şiddetli hastalık (%8,6), 11'i şiddetli hastalık (%31,4) olarak değerlendirildi. ÜK'li hastalar için hastalık

lokalisasyonu ve hastalık klinik şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,336).

**TABLO-18: ÜK'de Hastalık Lokalizasyonu İle Hastalık Şiddeti Arasındaki İlişki**

ÜLSERATİF KOLİT	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
<b>PROKTİT</b>	18 (%81,8)	1 (%4,5)	3 (%13,6)
<b>SOL TARAFLI KOLİT</b>	11 (%64,7)	0 (%0,9)	6(%4,6)
<b>PANKOLİT</b>	21 (%60)	3 (%8,6)	11(%31,4)

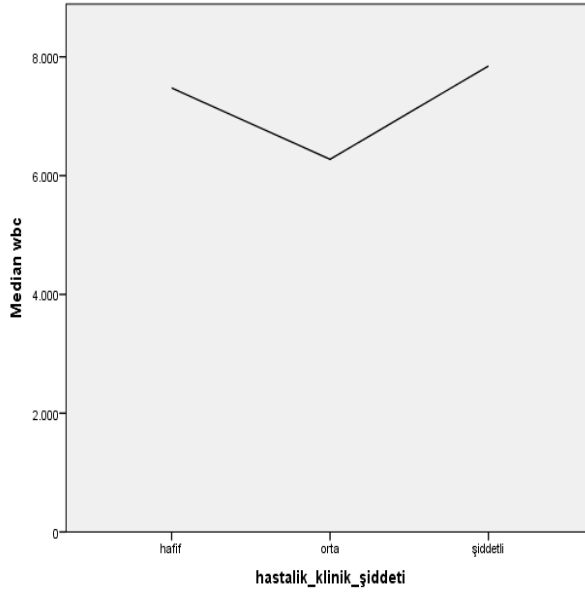
CH'nin hastalık tutulum yerleri ile hastalık şiddeti değerlendirildiğinde; ileal tutulumu olan hastaların 11'i remisyonda hastalık (%57,9), 4'ü hafif-orta şiddetli hastalık (%21,4), 4'ü orta-şiddetli hastalık (%27,8) olarak değerlendirildi. Kolonik tutulumu olan hastaların 9'u remisyonda hastalık (%50), 3'ü hafif-orta şiddetli hastalık(%16,7), 5'i orta-şiddetli hastalık (%27,8), 1'i ciddi-fulminan hastalık olarak değerlendirildi. İleokolonik tutulumu olan hastaların ise 9'u remisyonda hastalık (%47,4), 4'ü hafif-orta şiddetli hastalık (%21,4), 6'sı orta-şiddetli hastalık (%31,6) olarak değerlendirildi. CH için hastalık tutulum yerleri ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,960).

**TABLO-19:CH'de hastalık lokalizasyonu ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki**

CROHN HASTALIĞI	REMİSYON	HAFİF-ORTA	ORTA-ŞİDDETLİ	CİDDİ-FULMİNAN
<b>İLEAL</b>	11 (%57,9)	4 (%21,4)	4 (%27,8)	-
<b>KOLONİK</b>	9 (%50)	3 (%16,7)	5 (%27,8)	1 (%5,4)
<b>İLEOKOLONİK</b>	9 (%47,4)	4 (%21,4)	6 (%31,6)	-

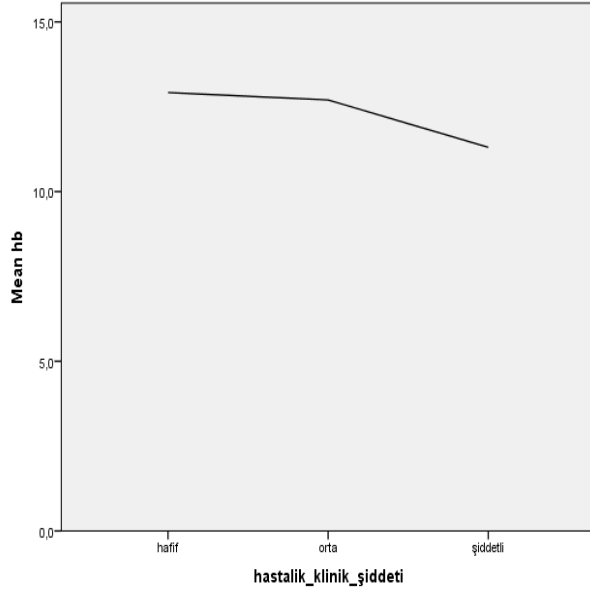
ÜK hastalarında fekal kalprotektin, WBC, nötrofil, hemoglobin, platelet, CRP, ESH ve hastalık şiddetlerinin kendi aralarındaki korelasyonları değerlendirildiğinde hastalık şiddeti arttıkça hemoglobin değeri düşmekte ( $p=0,004$ ). Hastalık şiddeti ile fekal kalprotektin düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; hastalık şiddeti arttıkça fekal kalprotektin düzeyi artmaktadır ve ikisi arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ( $p=0,007$ ). WBC, nötrofil, platelet, CRP, ESH ve hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hastalık klinik şiddeti ile WBC, hemoglobin, platelet, kalprotektin, ESH ve CRP düzeyleri şekil-1, şekil-2, şekil-3, şekil-4, şekil-5 ve şekil-6'da gösterilmiştir.

**Şekil-1:** Hastalık Klinik Şiddeti İle WBC Düzeyleri Arasındaki İlişki



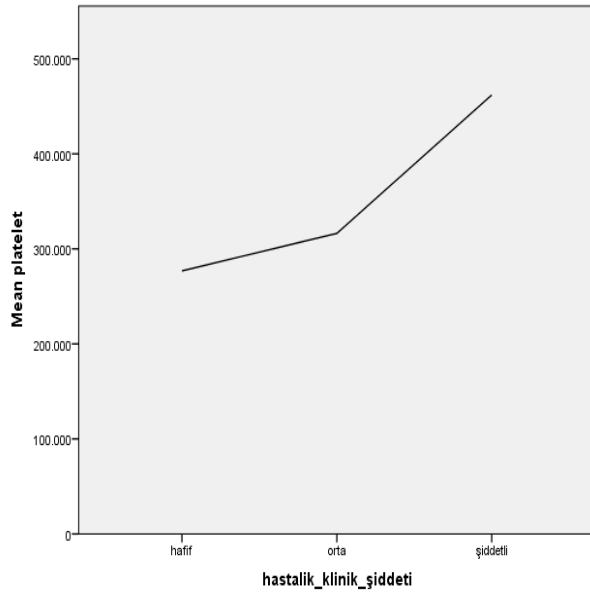
WBC: White Blood Cell

**Şekil-2:** Hastalık Klinik Şiddeti İle Hemoglobin Düzeyleri Arasındaki İlişki

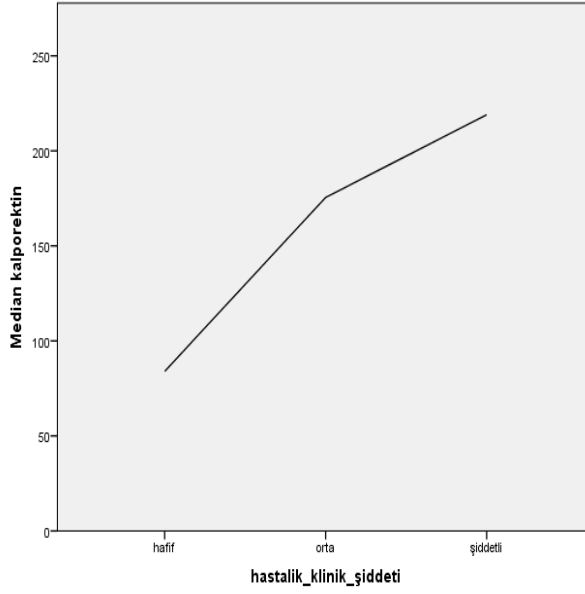


Hb: Hemoglobin

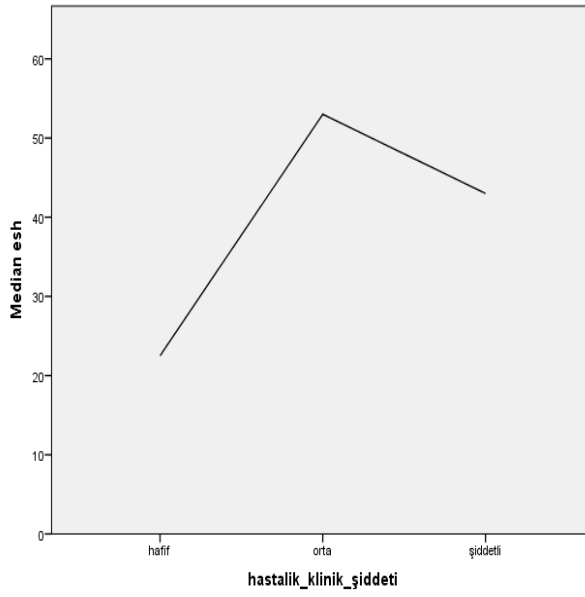
**Şekil-3:** Hastalık Klinik Şiddeti İle Platelet Düzeyleri Arasındaki İlişki



**Şekil-4:** Hastalık Klinik Şiddeti İle Kalporektin Düzeyleri Arasındaki İlişki

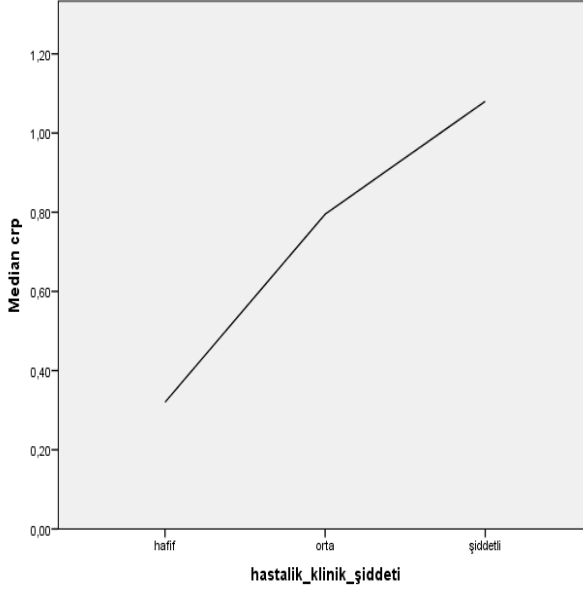


**Şekil-5:** Hastalık Klinik Şiddeti İle ESH Düzeyleri Arasındaki İlişki



ESH: eritrosit sedimentasyon hızı

**Şekil-6:** Hastalık Klinik Şiddeti İle CRP Düzeyleri Arasındaki İlişki

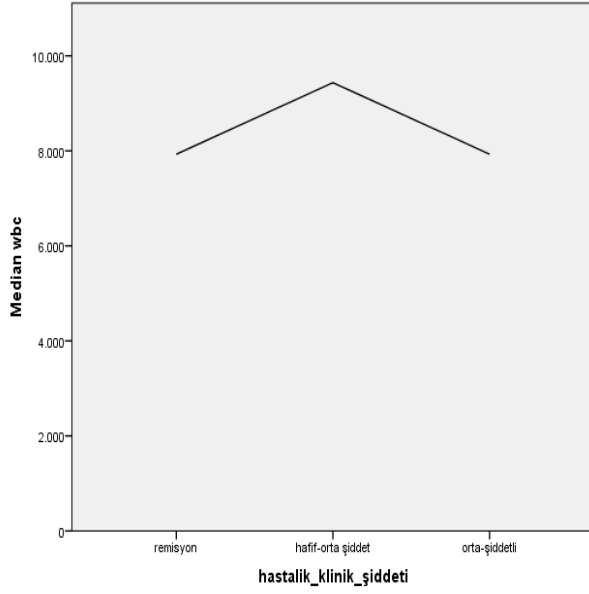


CRP: C-Reaktif Protein

CH'de ise hemoglobin, ESH, CRP ve kalprotektin ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut olup WBC, nötrofil ve platelet arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hemoglobin değerleri ile remisyonda hastalık ve orta şiddetli hastalık arasında anlamlı farklılık mevcuttu ( $p=0,002$ ) ve hastalık şiddeti arttıkça hemoglobin değeri düşmektedir. Sedimentasyon ile remisyonda hastalık ve hafif-orta şiddetli hastalık arasında anlamlı farklılık vardı ( $p=0,006$ ) ve hastalık şiddeti arttıkça sedimentasyon artmaktadır. CRP ile hastalık şiddeti arasında ( $p=0,001$ ) ve kalprotektin ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p=0,014$ ). CRP ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki remisyonda hastalık ile hafif-orta şiddetli hastalık arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktaydı ( $p<0,001$ ) ve hastalık şiddeti arttıkça CRP düzeyi artmaktadır. Kalprotektinde farklılık remisyonda hastalık ve orta-şiddetli hastalık arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktaydı ( $p=0,004$ ) ve hastalık şiddeti arttıkça kalprotektin düzeyi artmaktadır. Hastalık klinik şiddeti ile WBC, hemoglobin, platelet, kalprotektin, CRP ve ESH arasındaki ilişkiler şekil-1, şekil-2, şekil-3, şekil-4, şekil-5 ve şekil-6'da gösterilmiştir.

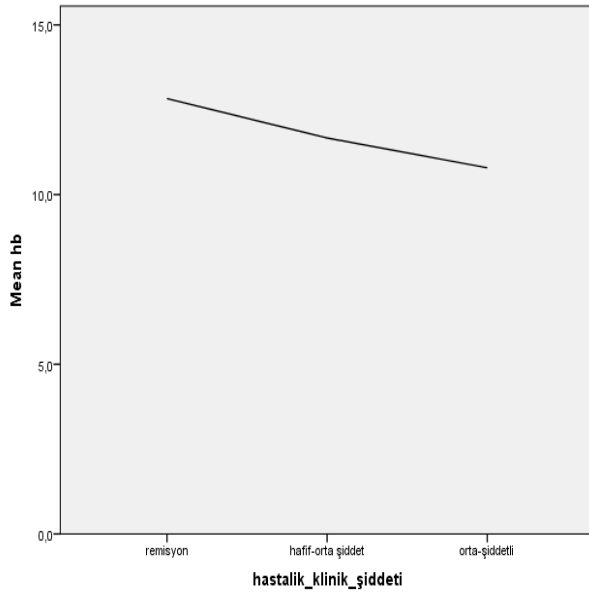


**Şekil-1:** Hastalık Klinik Şiddeti İle WBC Düzeyleri Arasındaki İlişki



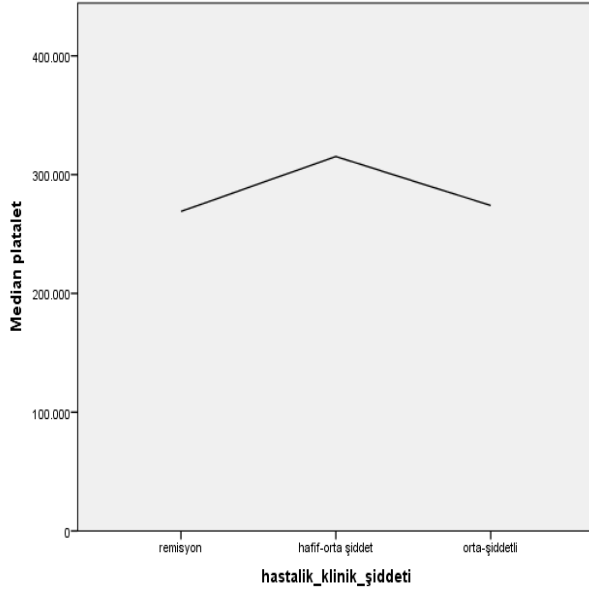
WBC: White Blood Cell

**Şekil-2:** Hastalık Klinik Şiddeti İle Hemoglobin Düzeyleri Arasındaki İlişki

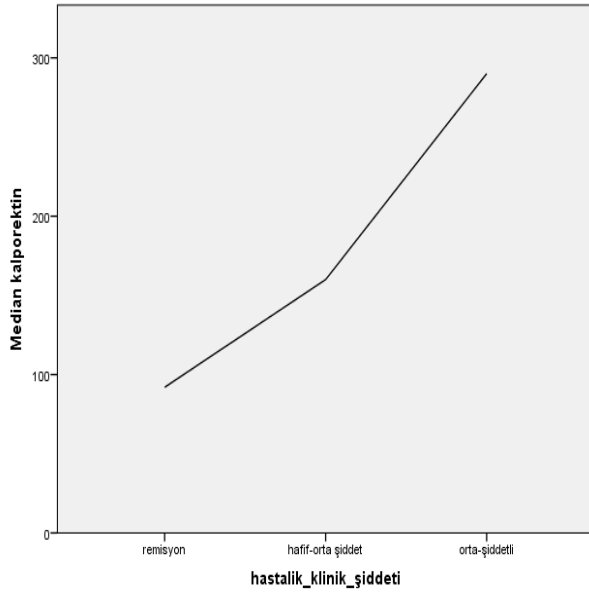


Hb: Hemoglobin

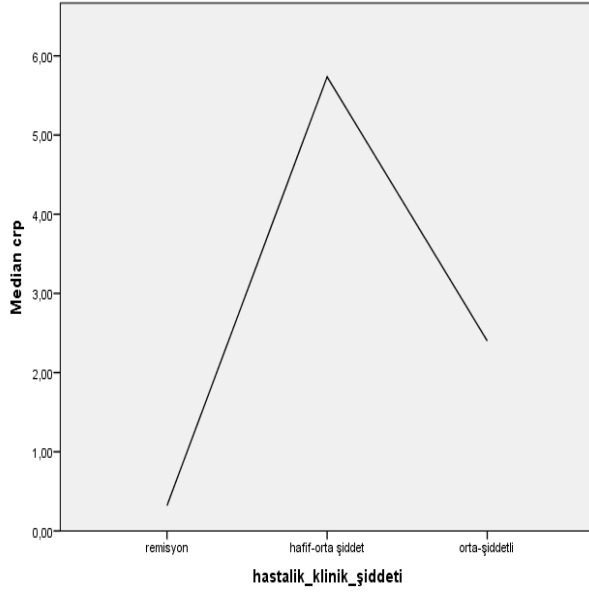
**Şekil-3:** Hastalık Klinik Şiddeti İle Platelet Düzeyleri Arasındaki İlişki



**Şekil-4:** Hastalık Klinik Şiddeti İle Kalporektin Düzeyleri Arasındaki İlişki

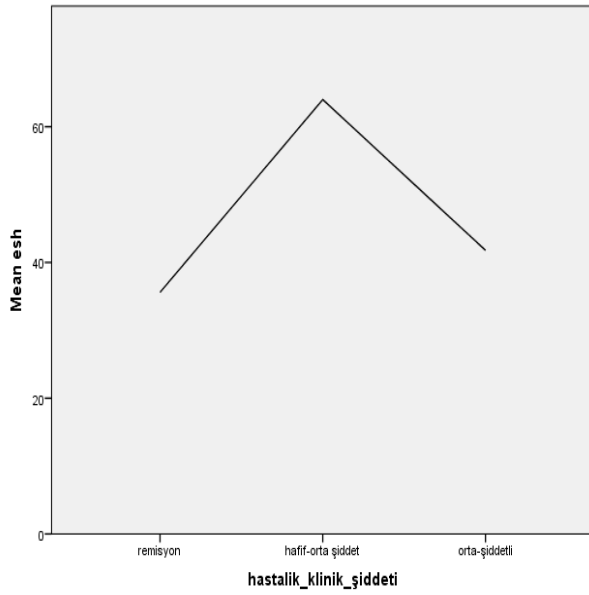


**Şekil-5:** Hastalık Klinik Şiddeti İle CRP Düzeyleri Arasındaki İlişki



CRP: C-Reaktif Protein

**Şekil-6:** Hastalık Klinik Şiddeti İle CRP Düzeyleri Arasındaki İlişki



ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Hem ÜK'li hastalarda hem de CH'de hastalık süresi arttıkça kalprotektin düzeylerinde artış olduğu görüldü. Özellikle ÜK hastalarında 10 yıl ve üzerinde hastalık süresi olan grupta kalprotektin düzeyi daha yüksek olduğu görüldü.

ÜK hastalarını aktif ve inaktif hastalık döneminde olmak üzere gruplandırıldığında kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulundu ve aktif hastalık grubunda kalprotektin düzeyi daha yüksek bulundu ( $p=0,002$ ). CH'de da benzer şekilde aktif ve inaktif hastalık döneminde olmak üzere gruplandırıldığında kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulundu ve aktif hastalık grubunda kalprotektin düzeyi daha yüksek bulundu ( $p=0,009$ ).

**Tablo-20: ÜK'de Aktif İnaktif Hastalığa Göre Kalprotektin Düzeyleri**

ÜLSERATİF KOLİT	
KALPOREKTİN ORT (MİN -MAKSİMUM)	
<b>Aktif hastalık</b>	209 (50-1005) $\mu\text{g/g}$
<b>İnaktif hastalık</b>	84 (50-557) $\mu\text{g/g}$

**Tablo-21: CH'de Aktif İnaktif Hastalığa Göre Kalprotektin Düzeyleri**

CROHN HASTALIĞI	
KALPOREKTİN ORT (MİN -MAKSİMUM)	
<b>Aktif hastalık</b>	201 (50-1005) $\mu\text{g/g}$
<b>İnaktif hastalık</b>	92 (50-559) $\mu\text{g/g}$

ÜK hastalarında bakılan fekal kalprotektin düzeyi ile hemoglobin arasında negatif yönde ( $p<0,001$ ) anlamlı ilişki vardır. Kalprotektin ile sedimentasyon ( $p<0,001$ ), CRP arasında ( $p=0,007$ ) ve platelet arasında ( $p=0,002$ ) anlamlı ilişki vardır. CH'de ise fekal kalprotektin düzeyi ile hemoglobin arasında negatif yönde ( $p<0,001$ ) anlamlı ilişki vardır. Kalprotektin ile sedimentasyon ( $p=0,043$ ) ve CRP arasında ( $p=0,002$ ) anlamlı ilişki vardır.

**Tablo-22:** ÜK Hastalarında Kalprotektin Düzeyleri İle Diğer Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon

	ESH	CRP	WBC	NÖTROFİL	HB	PLATELET
FK*						
p	,000	,007	,197	,150	,000	,002

F.k: fekal kalprotektin

**Tablo-23:** CH'de kalprotektin düzeyleri ile diğer laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon

	ESH	CRP	WBC	NÖTROFİL	HB	PLATELET
FK*						
p	,043	,002	,450	,088	,000	,243

\*Fk: fekal kalprotektin

## TARTIŞMA VE SONUÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında laboratuvar belirteçleri; tanı ve ayırıcı tanıları, hastalık şiddetini, komplikasyonların riskini belirlemede, relapsları öngörmeye ve tedaviye yanıtı izlemde kullanılmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının tanısında, prognozunda, hastalık aktivitesinin ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde altın standart bir test yoktur. Bunun için klinik bulgular, laboratuvar bulguları, radyolojik bulgular, endoskopi ve biyopsinin kombinasyonu kullanılır (9). Son yıllarda İBH'de laboratuvar belirteçlerinin çalışılmasında birkaç neden vardır. İlk olarak semptomlar öznel olduğundan, hastalık aktivitesinin objektif bir ölçümünü elde etmek ve hastaya yük oluşturan endoskopi gibi invaziv prosedürleri önlemektir (9). İBH'de fekal kalprotektin testinin kullanım amacı dışkıya kolayca erişimin yanı sıra bağırsak enfeksiyonu yokluğunda yüksek bir spesifiteye sahip olmasıdır.

Biz çalışmamızda fekal kalprotektinin CRP, ESH, WBC, Hemoglobin, platelet ve hastalık şiddeti arasındaki korelasyonu değerlendirmeyi amaçladık. Bu konuyla ilgili daha önce yapılan benzer çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda korelasyon olduğu gösterilirken bazılarında korelasyon gösterilmemiştir.

Bu amaçla yapılan bazı çalışmalarda serum CRP düzeylerinin diğer serum belirteçlerine göre İBH'de hastalık şiddetini belirlemede daha anlamlı olabileceği gösterilmiştir (9). Koçhan ve ark.'larının (8) 49 ÜK'li ve 43 CH ile yaptıkları çalışmada CRP hastalık şiddetiyle korele bulunmuştur. Dolwani ve ark.'larının (99) yaptığı çalışmada İBH'de hastalık şiddeti ile CRP arasında zayıf bir korelasyon gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda CRP ile ÜK hastalarındaki hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Ancak bu çalışmalarda hastaların yaklaşık %50'sinde CRP değerinin normal olması hastalık şiddetini belirlemede yanılgılara yol açabilmektedir (89). Henriksen ve ark.'larının (2) yaptığı bir çalışmada ÜK ile CRP arasındaki ilişki hastalığın yayılımı ile korele olduğu gösterilmiştir yine aynı çalışmada ÜK'e göre CH'de CRP'nin hastalık şiddeti ile daha korele olduğu gösterilmiştir.

Solem ve ark.'larının (100) yaptığı çalışmada 104 CH'de CRP'nin hastalık klinik şiddetiyle korele olduğu görülmüştür. Önal ve ark.'larının (102) yaptığı çalışmada anlamlı bulunmuş. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak CH'de hastalık şiddeti ile CRP istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sachar ve ark.'larının (101) yaptığı çalışmada da ESH ile İBH hastalık şiddeti arasında korelasyon bulunmuştur. Koçhan ve ark.'larının (8) yapmış olduğu çalışmada ÜK'li hastalarda ve CH'de ESH ile hastalık şiddeti korele bulunmuş. Önal ve ark.'larının (102) yaptığı çalışmada yine ESH ile CH ve ÜK hastalık şiddeti anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ÜK'li hastalarında ESH ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. CH'de ise ESH ile hastalık şiddeti korele bulunmuştur.

Semrin ve ark.'larının (103) yaptığı bir çalışmada anemi ile İBH'de hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve aneminin nedeni olarak da vücutta artan sitokinlerden ve bu sitokinlerin eritrosit ve makrofajlardaki demir transportunu bozmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Koçhan ve ark.'larının (8) ve Önal ve ark.'larının (102) yaptığı çalışmalarda anemi ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da İBH hastalarında hemoglobin değeri ile hastalık şiddeti arasında ilişki olduğu görülmüştür. Fakat gelecekteki çalışmalar bozulmuş demir emiliminin moleküler temelini tanımlamak için gereklidir (103). Yine yapılan çalışmalarda aneminin İBH'de yaygın olduğu görülmüş olup demir, B12, folik asit eksiklikleri, malabsorbsiyon, malnütrisyon, inflamasyon, intestinal rezeksiyon ve ilaç etkilerinin tümü çok faktörlü ve karmaşık şekilde anemiye sebep olabileceğini düşündürmüştür (104).

Polinska ve ark.'larının (105) yaptığı bir çalışmada ÜK'li hastalarda trombosit değerlerinde anlamlı bir yükselme saptanmıştır. Uzun ve ark.'ları (106) tarafından yapılan çalışmada trombosit sayıları ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmuş. İnflamasyon sırasında IL-6 gibi sitokinlerin trombosit artışına yol açtığı düşünülmüştür. Kayahan ve ark.'larının (107) yaptığı çalışmada ise ÜK hastalarında trombosit sayısının azaldığı görülmüş.

Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda hastalık şiddeti ile trombosit düzeyleri arasında İBH'lı hastalarda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Monteiro ve ark.'larının (108) yaptığı çalışmada CH'de hastalık remisyonda olduğu dönemde kalprotektin düzeyleri daha düşük bulunmuş. Bizim çalışmamızda da CH'de remisyon döneminde kalprotektin düzeyi daha düşük bulundu ve benzer şekilde ÜK'de de remisyon döneminde kalprotektin düzeyi daha düşük bulundu.

Sipponen ve ark.'larının (109) yapmış olduğu çalışmada CH'de hem fekal kalprotektinin hem de laktoferinin hastalık şiddetiyle korele olduğu gösterilmiş. Çalışmamızda literatürle benzer şekilde fekal kalprotektin düzeyi ile hastalık şiddeti korele olduğu saptanmıştır (5) (92) (110). Jones ve ark.'larının (111) yaptığı bir çalışmada ise fekal kalprotektin düzeyi ile hastalık şiddeti skorlamaları arasında ilişki bulunamazken endoskopik skorlamalar ile korele olduğu görülmüştür. Moniusko ve ark.'larının (112) yaptığı çalışmada İBH'de hastalık şiddeti ile kalprotektin düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde inflamasyon arttıkça kalprotektin düzeyinin arttığı bulunmuştur.

Knyazev ve ark.'larının (113) yaptığı çalışmada; İBH hastalarında fekal kalprotektin ile CRP arasında korelasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ÜK hastalarında kalprotektin düzeyi ile CRP arasında anlamlı ilişki bulundu ve benzer şekilde CH'de kalprotektin ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Björkesten ve ark.'larının (114), Jensen ve ark.'larının (115), Makanyanga ve ark.'larının (116), Schobfer ve ark.'larının (117), Moniusko ve ark.'larının (112) ve Goutorbe ve ark.'larının (118) yaptığı çalışmalarda fekal kalprotektin düzeyleri ile hastalık lokalizasyonu arasında ilişki bulunamamıştır. Literatürle benzer şekilde bizim çalışmamızda da İBH'de hastalık lokalizasyonu ile kalprotektin düzeyi arasında ilişki bulunmamıştır. Fakat başka çalışmalarda; Gecse ve ark.'larının (119), Lobaton ve ark.'larının (120), Sipponen ve ark.'larının (109) yaptıkları Crohn hastalarındaki çalışmalarda fekal kalprotektin ile hastalık lokalizasyonu arasında ilişki saptanmıştır ve kalın bağırsak tutulumu olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak;



- Çalışmamızda her iki hastalık grubunda hem ÜK hastalarında hem de CH'de fekal kalprotektin düzeyi hastalık şiddeti ile korele olduğu; hastalık şiddeti arttıkça fekal kalprotektin düzeyinin arttığı çalışmamızda saptandı.
- Kalprotektin düzeyinin hem ÜK hastalarında hem de CH'de hemoglobin, ESH, CRP ile korele olduğu saptandı.
- ÜK hastalarında hastalık şiddeti arttıkça hemoglobin seviyesinin azaldığı, kalprotektin düzeyinin arttığı görüldü. CH'de ise hastalık şiddeti arttıkça hemoglobin seviyesi azaldığı, ESH, CRP, kalprotektin düzeyinin arttığı görüldü.
- Her iki hastalık grubu aktif ve inaktif hastalık grupları olarak iki gruba ayrıldığında fekal kalprotektin düzeyi her iki hastalık grubunda aktif hastalık döneminde anlamlı yüksek olduğu görüldü.
- Hem ÜK hem CH'de hastalık tutulum yerleri ile fekal kalprotektin düzeyleri arasında korelasyon görülmedi.
- Trombosit sayısı ile hastalık şiddeti arasında korelasyon saptanmadı.
- Hastalık süresi arttıkça kalprotektin düzeyinin arttığı saptandı.

Özetle çalışmamızdaki sonuçları değerlendirdiğimizde fekal kalprotektin testinin inflamatuvar bağırsak hastalıklarının hastalık şiddetini belirlemede, hastalığın takibinde ve aktif/inaktif hastalığı belirlemede faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Kabaçam DG, Törüner DM. İltihabi Bağırsak Hastalıkları. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics. 2011;4(1):8-18.
2. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. Gut. 2008;57(11):1518-23.
3. Vilela EG, Torres HO, Martins FP, Ferrari Mde L, Andrade MM, Cunha AS. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. World journal of gastroenterology. 2012;18(9):872-81.
4. Bjarnason I. The Use of Fecal Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Hepatol 2017;13(1):53–6.
5. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. Gut. 2000;47(4):506-13.
6. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel diseases. 2012;18(12):2218-24.
7. Manz M, Burri E, Rothen C, et al. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. BMC gastroenterology. 2012;12:5.
8. Koçhan K, Erdem E. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının aktivite tayininde endoskopik aktivite indeksleri ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2014;Cilt 13, Sayı 3:101 - 6.
9. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? Gut. 2006;55(3):426-31.
10. Inflammatory Bowel Disease [Available from: <https://www.cdc.gov/ibd/#epidIBD>].
11. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. Journal of clinical gastroenterology. 2009;43(1):51-7.

12. Rowe WA, Lichtenstein GR. Inflammatory Bowel Disease 2017 [Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/179037-overview>].
13. Goldman L, Andrew S. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları. 25 ed: Goldman Cecil Medicine; 2015;1005-1011
14. Fisher SA, Tremelling M, Anderson CA, et al. Genetic determinants of ulcerative colitis include the ECM1 locus and five loci implicated in Crohn's disease. *Nature genetics*. 2008;40(6):710-2.
15. Schwab M, Schaeffeler E, Marx C, Fromm MF, Kaskas B, Metzler J, et al. Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;124(1):26-33.
16. Tanner AR, Raghunath AS. Colonic inflammation and nonsteroidal anti-inflammatory drug administration. An assessment of the frequency of the problem. *Digestion*. 1988;41(2):116-20.
17. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflammatory bowel diseases*. 2005;11(2):154-63.
18. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;135(3):781-6.
19. Ghanadi K, Valizadeh J. Epidemiological and clinical aspects of ulcerative colitis in west of Iran: a cross sectional study. *Springerplus*. 2016;5(1):1588.
20. Rioux JD, Xavier RJ. Genome-wide association study identifies five novel susceptibility loci for Crohn's disease and implicates a role for autophagy in disease pathogenesis. *nature*. 2007;39(5):596–604.
21. Thoreson R, Cullen JJ. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: an overview. *The Surgical clinics of North America*. 2007;87(3):575-85.
22. Macdonald TT, Monteleone G. Recent Developments in the Immunology of Inflammatory Bowel Disease. *FRONTLINES*. 2000;51(1):2-9.
23. Huang LC, Merchea A. Dysplasia and Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Surgical Clinics of North America* 2017;97(3):627-39.

24. DEMİR N, ERZİN YZ. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Klinik Belirtiler. *Güncel Gastroenteroloji*. 2014;18/4:423-439.
25. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1518-32.
26. Auvin S, Molinie F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;41(1):49-55.
27. Loftus EV, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2002;16(1):51-60.
28. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology clinics of North America*. 2002;31(1):307-27.
29. Decker GA, Loftus EV, Pasha TM, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Crohn's disease of the esophagus: clinical features and outcomes. *Inflammatory bowel diseases*. 2001;7(2):113-9.
30. Van Hogezaand RA, Witte AM, Veenendaal RA, Wagtmans MJ, Lamers CB. Proximal Crohn's disease: review of the clinicopathologic features and therapy. *Inflammatory bowel diseases*. 2001;7(4):328-37.
31. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic proceedings*. 2017;92(7):1088-103.
32. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9573):1641-57.
33. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10080):1756-70.

34. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012;6(10):965-90.
35. Olpin JD, Sjoberg BP, Stilwill SE, et al. Beyond the Bowel: Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2017;37(4):1135-60.
36. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(9):1598-619.
37. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(8):1794-800.
38. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(4):1116-22.
39. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *The New England journal of medicine*. 1995;332(14):924-33.
40. Broome U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Seminars in liver disease*. 2006;26(1):31-41.
41. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;56(1):48-54.
42. Tischendorf JJ, Hecker H, Kruger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(1):107-14.
43. Riegler G, D'Inca R, Sturniolo GC, et al. Hepatobiliary alterations in patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. *Caprilli &*

Gruppo Italiano Studio Colon-Retto. Scandinavian journal of gastroenterology. 1998;33(1):93-8.

44. Restellini S, Chazouilleres O, Frossard JL. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2017;37(4):475-89.

45. Vakil N, Hayne G, Sharma A, Hardy DJ, Slutsky A. Liver abscess in Crohn's disease. The American journal of gastroenterology. 1994;89(7):1090-5.

46. Matsumoto, Takayuki. Acute Pancreatitis as a Complication of Crohn's Disease. American Journal of Gastroenterology 1989;84:804-7.

47. Talamini MA, Broe, Cameron J. Urinary fistulas in Crohn's disease. Surgery, Gynecology and Obstetrics. 1982;154(4):553-6.

48. Tonolini M, Villa C, Campari A, Ravelli A, Bianco R, Cornalba G. Common and unusual urogenital Crohn's disease complications: spectrum of cross-sectional imaging findings. Abdominal imaging. 2013;38(1):32-41.

49. Arvikar SL, Fisher MC. Inflammatory bowel disease associated arthropathy. springerplus. 2011;4(3):123–31.

50. Moum PB, Gran JJT. The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN study). Rheumatology. 2001;40:1256–61.

51. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death--a Danish nationwide cohort study. PloS one. 2013;8(2):e56944.

52. Marzano AV, Borghi A, Stadnicki A, Crosti C, Cugno M. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. Inflammatory bowel diseases. 2014;20(1):213-27.

53. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. Journal of Crohn's & colitis. 2016;10(3):239-54.

54. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British medical journal*. 1955;2(4947):1041-8.
55. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *The New England journal of medicine*. 1987;317(26):1625-9.
56. Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*. 1992;87(8):971-6.
57. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 1989;298(6666):82-6.
58. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointestinal endoscopy*. 2004;60(4):505-12.
59. Chutkan RK, Scherl E, Waye JD. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2002;12(3):463-83.
60. Angulo P, Pearce DH, Johnson CD, Henry JJ, LaRusso NF, Petersen BT, et al. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*. 2000;33(4):520-7.
61. Rameshshanker R, Arebi N. Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why. *World J Gastrointest Endosc*. 2012; 4(6):201–11.
62. Shen B. Endoscopic, Imaging, and Histologic Evaluation of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2007;102:41–5.
63. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH, Stolte M, Kanzler S, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;124(4):880-8.

64. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut*. 2004;53(12):1813-6.
65. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(2):763-86.
66. Freeman HJ. Natural history and clinical behavior of Crohn's disease extending beyond two decades. *Journal of clinical gastroenterology*. 2003;37(3):216-9.
67. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2007;133(5):1670-89.
68. Potzi R, Walgram M, Lochs H, Holzner H, Gangl A. Diagnostic significance of endoscopic biopsy in Crohn's disease. *Endoscopy*. 1989;21(2):60-2.
69. Llano RC. The role of ileocolonoscopy in Inflammatory Bowel Disease (IBD). *Revista Colombiana de Gastroenterologia*. 2010;25.
70. Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, Glickman JN, Gold BD, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2007;44(5):653-74.
71. Gillberg R, Dotevall G, Ahren C. Chronic inflammatory bowel disease in patients with coeliac disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1982;17(4):491-6.
72. Matsui T, Hatakeyama S, Ikeda K, Yao T, Takenaka K, Sakurai T. Long-term outcome of endoscopic balloon dilation in obstructive gastroduodenal Crohn's disease. *Endoscopy*. 1997;29(7):640-5.
73. Carrascosa P, Castiglioni R, Capunay C, Lopez EM, Carrascosa J. CT colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Abdominal imaging*. 2007;32(5):596-601.



74. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;7:Cd008870.
75. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. The American journal of gastroenterology. 1997;92(10):1867-71.
76. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. Journal of Crohn's & colitis. 2017;11(7):769-84.
77. Lichtenstein GR. Budesonide Multi-matrix for the Treatment of Patients with Ulcerative Colitis. springer. 2016; 61:358–70.
78. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, et al. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. The American journal of gastroenterology. 2011;106(4):630-42.
79. Ogata H, Kato J, Hirai F, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. Inflammatory bowel diseases. 2012;18(5):803-8.
80. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. The American journal of gastroenterology. 1999;94(6):1587-92.
81. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology. 2006;130(2):323-33.
82. Trubiano JA, Cheng AC, Korman TM, et al. Australasian Society of Infectious Diseases updated guidelines for the management of Clostridium difficile infection in adults and children in Australia and New Zealand. Internal medicine journal. 2016;46(4):479-93.
83. Ponsioen CY, Groof EJ, Eshuis EJ, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised

controlled, open-label, multicentre trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017;2(11):785-92.

84. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *The New England journal of medicine*. 2013;368(5):407-15.

85. Costello SP, Soo W, Bryant RV, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;46(3):213-24.

86. Burri E, Beglinger C. Faecal calprotectin -- a useful tool in the management of inflammatory bowel disease. *Swiss medical weekly*. 2012;142:w13557.

87. Turkay C, Kasapoglu B. Noninvasive methods in evaluation of inflammatory bowel disease: where do we stand now? An update. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2010;65(2):221-31.

88. Poullis AP, Zar S, Sundaram KK, et al. A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2002;14(4):409-12.

89. Kopylov U, Rosenfeld G, Bressler B, Seidman E. Clinical utility of fecal biomarkers for the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(4):742-56.

90. Vaos G, Kostakis ID, Zavras N, Chatzemichael A. The role of calprotectin in pediatric disease. *BioMed research international*. 2013;2013:542363.

91. Yui S, Nakatani Y, Mikami M. Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2003;26(6):753-60.

92. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1992;27(9):793-8.

93. Chen CC, Huang JL, Chang CJ, Kong MS. Fecal calprotectin as a correlative marker in clinical severity of infectious diarrhea and usefulness in evaluating bacterial or viral pathogens in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55(5):541-7.
94. Van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;341:c3369.
95. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1817-26.e2.
96. Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(4):803-13.
97. Lassen A, Stotzer PO, Ohman L, et al. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(1):26-32.
98. Lamb CA, Mohiuddin MK, Gicquel J, Neely D, Bergin FG, Hanson JM, et al. Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. *The British journal of surgery*. 2009;96(6):663-74.
99. Dolwani S, Metzner M, Wassell JJ, Yong A, Hawthorne AB. Diagnostic accuracy of faecal calprotectin estimation in prediction of abnormal small bowel radiology. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(6):615-21.
100. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2005;11(8):707-12.
101. Sachar DB, Smith H, Chan S, et al. Erythrocytic sedimentation rate as a measure of clinical activity in inflammatory bowel disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 1986;8(6):647-50.
102. Onal IK, Beyazit Y, Sener B, et al. The value of fecal calprotectin as a marker of intestinal inflammation in patients with ulcerative colitis. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2012;23(5):509-14.

103. Semrin G, Fishman DS, Bousvaros A, et al. Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(12):1101-6.
104. Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology*. 2009 15(37):4659–65.
105. Polinska B, Matowicka-Karna J, Kemonia H. Assessment of the influence of the inflammatory process on the activation of blood platelets and morphological parameters in patients with ulcerative colitis (colitis ulcerosa). *Folia histochemica et cytobiologica*. 2011;49(1):119-24.
106. Uzun ES, Şimşek EE. Inflammation and Hemogram Parameters in the Activation of Inflammatory Bowel Diseases. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*. 2018;8(2):83-7.
107. Kayahan H, Akarsu M, Ozcan MA, Demir S, Ates H, Unsal B, et al. Reticulated platelet levels in patients with ulcerative colitis. *International journal of colorectal disease*. 2007;22(12):1429-35.
108. Monteiro S, Dias de Castro F, Leite S, Moreira MJ, Cotter J. Low fecal calprotectin predicts clinical remission in Crohn's disease patients: the simple answer to a challenging question. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2019;54(1):49-54.
109. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, et al. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(1):40-6.
110. Teahon K, Roseth. Faecal calprotectin: A simple sensitive quantitative measure of intestinal inflammation in man *Gastroenterology*. 1997;112:1103.
111. Jones J, Loftus EV, Panaccione R, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008;6(11):1218-24.
112. Moniuszko A, Gluszek S, Rydzewska G. Rapid fecal calprotectin test for prediction of mucosal inflammation in ulcerative colitis and Crohn disease:

a prospective cohort study. Polish archives of internal medicine. 2017;127(5):312-8.

113. Knyazev OV, Kagramanova AV, Korneeva IA, Noskova KK, Belousov SV, Parfenov AI. The use of fecal calprotectin in monitoring activity of inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(4):53-61.

114. Bjorkesten CG, Nieminen U, Turunen U, Arkkila P, Sipponen T, Farkkila M. Surrogate markers and clinical indices, alone or combined, as indicators for endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2012;47(5):528-37.

115. Jensen MD, Kjeldsen J, Nathan T. Fecal calprotectin is equally sensitive in Crohn's disease affecting the small bowel and colon. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011;46(6):694-700.

116. Makanyanga JC, Pendse D, Dikaios N, et al. Evaluation of Crohn's disease activity: initial validation of a magnetic resonance enterography global score (MEGS) against faecal calprotectin. *European radiology*. 2014;24(2):277-87.

117. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(1):162-9.

118. Goutorbe F, Goutte M, Minet-Quinard R, et al. Endoscopic Factors Influencing Fecal Calprotectin Value in Crohn's Disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(12):1113-9.

119. Gecse KB, Brandse JF, van Wilpe S, et al. Impact of disease location on fecal calprotectin levels in Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2015;50(7):841-7.

120. Lobaton T, Lopez-Garcia A, Rodriguez-Moranta F, et al. A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(12):e641-51.

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimi boyunca yetişmemde, tezimin oluşmasında büyük emeği olan hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Macit GÜLTEN'e; mesleki eğitimimde büyük katkıları bulunan ve eğitimim boyunca bana her zaman destek olan hocalarıma, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına, mesleki gelişimime katkıda bulunan tüm hastalarıma teşekkür ederim.

Beni yetiştirip bugünlere getiren, hiçbir zaman sevgilerini ve yardımlarını esirgemeyen sevgili anne ve babama, her zaman yanımda olarak sevgisiyle bana güç veren sevgili Yakup ÖZGÜNGÖR'e teşekkür ederim.

Arş. Gör. Dr. Özlem Melis Korkmaz  
Bursa-2019

## ÖZGEÇMİŞ

26.02.1986'da Ardahan'da doğdum. İlkokulu Keşan Zafer İlkokulu'nda ve lise öğrenimimi İstanbul Hüseyin Avni Sözen Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2004 yılında İstanbul Teknik Üniversitesi Metalurji ve Malzeme Bölümünü daha sonra 2007'de Eskişehir Osmangazi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2013 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. 04.06.2015'te Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. 23.02.2016 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na geçiş yaptım ve halen aynı bölümde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.

Arş. Gör. Dr. Özlem Melis Korkmaz  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı