

T.C.KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



**CROHN HASTALIĞINDA ANTİ SACCHAROMYCES  
CEREVISIAE ve ANTİ-GLİKOPROTEİN 2  
DÜZEYLERİ VE BUNLARIN HASTALIĞIN KLİNİK  
ÖZELLİKLERİ İLE OLAN İLİŞKİSİ**

**Uz Dr. Ali Erkan Duman**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI YAN DAL  
UZMANLIK TEZİ**

2013

T.C.KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



**CROHN HASTALIĞINDA ANTİ SACCHAROMYCES  
CEREVISIAE ve ANTİ GLİKOPROTEİN 2  
DÜZEYLERİ VE BUNLARIN HASTALIĞIN KLİNİK  
ÖZELLİKLERİ İLE OLAN İLİŞKİSİ**

**Uz Dr. Ali Erkan DUMAN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI GASTROENTEROLOJİ  
BİLİM DALI YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sadettin HÜLAGÜ

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ahmet YILMAZ

Etik Kurul Onayı: 17.11.2011, Karar No: KKA EK 2011/40 14/4

Kocaeli Üniversitesi BAP koordinasyon birimi tarafından 2012/12 sayılı Hızlı Destek Projesi  
(HDP) ile desteklenmiştir.

## TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca bilgi ve birikimlerini cömertçe paylaşan, iyi bir hekim olmanın yanında iyi bir insan olmanın da inceliklerini öğreten değerli hocalarım başta tez danışmanım Prof. Dr. Sadettin Hülagü olmak üzere, Prof. Dr. Ömer Őentürk ve Doç. Dr. Altay Çelebi'ye,

Tez çalışmasının yürütülmesinde desteğini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Hale Maral Kır, araştırma görevlisi Dr. Mert Musul ve laboratuvar teknisyeni Mehmet Pamuk'a,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Nefroloji Bilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Ahmet Yılmaz başta olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim görevlilerine,

Birlikte geçirdiğimiz 4 yıl boyunca, özellikle de tez yazma sürecinde alçak gönüllü ve sabırlı bir şekilde yardımlarını benden esirgemeyen Uz. Dr. Uğur Korkmaz'a, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ihtisas arkadaşlarım Uz. Dr. Deniz Öğütmen Koç'a, Uz. Dr. Göktuğ Őirin'e, Uz. Dr. Neslihan Bozkurt'a, Uz. Dr. Gökhan Dindar'a, Uz. Dr. Hasan Yılmaz'a ve tüm asistan arkadaşlarıma

Saygıyı ve iyiniyeti hiçbir zaman elden bırakmadan fedakârca çalışan tüm sağlık personeline,

Varlıkları benim için hayatın anlamı olan başta annem ve babam olmak üzere geniş ailemin tüm fertlerine teşekkürü bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
KISALTMALAR .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 İnflamatuvar Barsak Hastalıkları .....	3
2.1.1 Tanım .....	3
2.1.2 Epidemiyoloji .....	3
2.1.3 Etyoloji.....	4
2.1.4 Patogenez .....	5
2.1.5 İnflamasyon.....	10
2.1.6 İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Klinik Özellikleri .....	12
2.1.6.1 Crohn Hastalığı .....	12
2.1.6.1.1 Belirti ve bulgular.....	15
2.1.6.1.2 Laboratuvar Bulguları .....	15
2.1.6.1.3 Görüntüleme yöntemleri.....	16
2.1.6.1.4 Histoloji.....	17
2.1.6.2 Ülseratif kolit.....	18
2.1.6.2.1 Belirti ve bulgular.....	18
2.1.6.2.2 Laboratuvar bulguları .....	19
2.1.6.2.3 Görüntüleme yöntemleri.....	20
2.1.6.2.4 Histoloji.....	21
2.1.7 İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Bulgular .....	21
2.1.8 İnflamatuvar Barsak Hastalığında Tedavi .....	24
2.1.8.1 Crohn Hastalığında tedavi (90) .....	24

2.1.8.2 Ülseratif Kolitte Tedavi.....	28
2.2 Anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> antikorları.....	30
2.3 Anti-Glikoprotein 2 antikorları .....	31
3. HASTALAR VE YÖNTEM .....	34
3.1 Hastalar .....	34
3.2 ASCA düzeyi ölçümü.....	34
3.3 Anti-GP2 düzeyi ölçümü.....	34
3.4 İstatistiksel analiz .....	35
4. BULGULAR .....	36
5.TARTIŞMA.....	50
6.SONUÇ VE ÖNERİLER .....	57
7.ÖZET .....	59
8.ABSTRACT .....	60
9.KAYNAKLAR.....	61

## **KISALTMALAR**

<b>ANCA</b>	: Anti neutrophil cytoplasmic antibody
<b>AS</b>	:Ankilozan spondilit
<b>ASA</b>	:Aminosalisilik asit
<b>AZA</b>	:Azatiyopürin
<b>ASCA</b>	: Anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ( <i>S cerevisiae</i> ) antikoru
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CBir1</b>	: Anti flagellin
<b>CD</b>	: Crohn's disease
<b>CH</b>	: Crohn Hastalığı
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>EIM</b>	:Ekstraintestinal manifestasyon
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
<b>EN</b>	: Eritema nodozum
<b>ESH</b>	:Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>GP2</b>	: Glikoprotein 2
<b>I2</b>	: Pseudomonas fluorescens associated sequence I2
<b>IBD</b>	:Inflammatory Bowel Diseases
<b>IFN</b>	:İnterferon
<b>Ig</b>	:İmmünglobülin
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>İPAA</b>	: İleal poş anal anastomoz
<b>İBH</b>	: İnflamatuvar Barsak Hastalıkları
<b>MP</b>	:Merkaptopürin
<b>MRG</b>	: Magnetik rezonans görüntüleme
<b>NPV</b>	:Negative predictive value

<b>NSAİ</b>	:Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç
<b>OD</b>	:Optik dansite
<b>Omp-C</b>	:Outer membrane protein C
<b>p-ANCA</b>	: perinuclear anti neutrophil cytoplasmic antibody
<b>PAB</b>	:Pancreatic antibodies
<b>PG</b>	:Piyoderma gangrenozum
<b>PPV</b>	:Positive predictive value
<b>PSK</b>	:Primer sklerozan kolanjit
<b>SES-CD</b>	: Simplified endoscopic activity score for Crohn's disease
<b>TGF</b>	: Transforming growth factor
<b>Th</b>	:T helper
<b>TNF</b>	:Tumor necrosis factor
<b>Tregs</b>	:Regulatory T cells
<b>UC</b>	: Ulcerative colitis
<b>ÜK</b>	:Ülseratif kolit

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 İnflamatuvar Barsak Hastalıkları'nın patogenezi .....	8
Şekil 2.2 İnflamatuvar Barsak Hastalığında inflamasyon gelişimini gösteren şematik model.....	11
Şekil 4.1 Ülseratif Kolit, Crohn hastalığı ve kontrol grubunda GP2 IgA antikor titreleri.....	38
Şekil 4.2 Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kontrol grubunda ASCA IgA düzeyleri.....	40
Şekil 4.3 Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kontrol grubunda ASCA IgG düzeyleri .....	40
Şekil 4.4 Crohn hastalarında ASCA IgA, ASCA IgG ve anti-GP2 antikor reaktivitesini gösteren Venn şeması.....	42
Şekil 4.5 Crohn hastalığında GP2 IgA ve Ig G titrelerinin hastalık süresine göre dağılımı.....	43
Şekil 4.6 Crohn hastalarında ASCA IgA ve IgG titrelerinin hastalık süresi ile değişimi.....	43
Şekil 4.7 Aktif ve remisyonda olan Crohn hastalarında antikor titreleri.....	48



## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 Crohn hastalığı için Montreal sınıflaması.....	13
Tablo 2.2 Crohn hastalığının gastrointestinal kanalda tutulum yerine göre dağılımı.....	13
Tablo 2.3 Crohn hastalığı aktivite indeksi.....	14
Tablo 2.4 Crohn Hastalığı Skorlama Sistemi (simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD).....	17
Tablo 2.5 Modifiye Trulove-Witts kriterleri.....	19
Tablo 4.1 Crohn hastalarının demografik ve klinik özellikleri.....	36
Tablo 4.2 GP2 antikor pozitifliğinin ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kontrol grubunda karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.3 ASCA antikor pozitifliğinin ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kontrol grubunda karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.4 ASCA ve anti-GP2'nin birlikte değerlendirilmesi.....	41
Tablo 4.5 Crohn Hastalarında ASCA ve anti-GP2'nin sensitivite, spesifite, PPV, NPV değerleri.....	43
Tablo 4.6 Crohn hastalığında tutulum alanı ile antikor pozitifliği ilişkisi.....	45
Tablo 4.7 Crohn hastalığında cerrahi öyküsü ile antikor pozitifliği ilişkisi.....	45
Tablo 4.8 Crohn hastalığında davranış ile antikor pozitifliği ilişkisi.....	46
Tablo 4.9 Crohn hastalığında Montreal sınıflamasına göre yaş gruplarında antikor pozitiflikleri.....	46
Tablo 4.10 Crohn hastalığı açısından aktif ve remisyonda olan hastalarda antikor pozitifliği.....	47
Tablo 4.11 Sigara içme öyküsü olan ve olmayanlarda ASCA ve anti-GP2 pozitifliği.....	48
Tablo 4.12 Crohn hastalarında perianal tutulum ve antikor pozitifliği arasındaki ilişki...	48
Tablo 4.13 CH'da EIM ile antikor pozitifliği arasındaki ilişki.....	49
Tablo 4.14 Davranış ile herhangi bir antikor pozitifliği arasındaki ilişki.....	49
Tablo 4.15 Cerrahi öyküsü ile herhangi bir antikor pozitifliği arasındaki ilişki.....	49

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) gastrointestinal kanalı etkileyen nedeni belli olmayan heterojen inflamatuvar hastalıklardır. Etyopatogeneze dair günümüzde kabul gören teori inflamatuvar barsak hastalıklarının (İBH) genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde bakteriyel mikrofloraya karşı immün cevabın bozulması sonucu geliştiği yönündedir (1). İBH'daki doku hasarı immün sistemin aracılık ettiği birçok mekanizma aracılığıyla gelişir. İBH her ne kadar tam bir otoimmün hastalık olmasa da immün sistem patogeneze rol aldığından İBH ( esas olarak Crohn Hastalığı) ile ilişkili otoantikorların bulunması araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Bu konuda Anti-*Saccharomyces cerevisiae*( *S cerevisiae*) antikor (ASCA) bir kilometre taşı sayılabilir.

Anti-*Saccharomyces cerevisiae* ( *S cerevisiae*) antikor, Crohn hastalığı için orta derecede sensitivite ve yüksek spesifite gösteren bir serolojik belirteçtir (2). *S cerevisiae* unlu mamüller üretiminde ve bira yapımında yaygın olarak kullanılan bir askomiçes maya türüdür. *S cerevisiae*'ya karşı antikorlar ilk kez Main ve arkadaşları tarafından ölü maya hücrelerini antijen olarak kullanmak suretiyle gösterilmiştir (3). Yıllar içerisinde ASCA ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Batı toplumlarında artmış ASCA düzeyleri Crohn hastalarında 50-70%, Crohn hastalarının sağlıklı birinci derece akrabalarında 20-25%, ÜK hastalarında 5-15% ve sağlıklı bireylerde 0-5% oranında görülür (4,5). ASCA'nın tanısal rolü yanında Crohn hastalığı patofizyolojisindeki rolü tam açıklığa kavuşmamıştır. Yapılan çalışmalarda ASCA'nın hastalığın fenotipi, davranışı, başlangıç yaşı, ileal tutulum, cerrahi ihtiyacı gibi özelliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Crohn hastalığındaki tedavinin ana hedefleri perforasyon, abse, fistül, strikür gelişimini önlemek olduğundan ASCA'yı kullanarak ilk tanı anında hastalığın komplike seyretme riski olan hastalar tanımlanarak bu hastalar için daha yoğun bir tedavi başlanabilir. Böylelikle de komplikasyon gelişme riski en aza indirilebilir.

Otoimmün mekanizmalar da İBH'nın patogenezinde rol oynuyor gibi görünmektedir. Bu durum pankreatik antikorların(PAB) Crohn hastalarının 31%'inde indirek immünfloresan yöntemi ile gösterilmesi ile aşı kar hale gelmiştir (6,7). Yakın zamanda glikoprotein 2'nin (GP2) Crohn hastalığına spesifik PAB'ın majör otoantijenik hedefi olduğu tanımlanmıştır (8).

GP2 N-bağlı karbonhidratlarla aşırı derecede glikozillenmiş bir proteindir ve pankreasın asiner hücrelerindeki zimojen membran granül proteinlerinin yarıya yakın bir kısmını oluşturur (9). Pankreasın nöronal ve hormonal stimülasyonu sonucu, GP2 asiner hücrelerin

apikal kompartmanına taşınır, oradan da zimojenlerle birlikte önce pankreatik kanala salınır ve en sonunda da duodenuma geçer (10). Ayrıca pankreas dışında GP'nin Crohn hastalığında inflamasyon olan bölgelerde ülseratif kolittekinin aksine çok fazla eksprese olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu proteinin hastalığın gelişiminde patofizyolojik bir rolü olabileceği öne sürülmüştür (8). Anti-GP2 antikor pozitifliğinin Crohn hastalarında 20-30% arasında olduğu bildirilmiştir (11-13). Bu yeni antikor da ASCA'ya benzer şekilde CH ve ÜK arasında ayırım yapılmasını sağlayabileceği gibi fazla çalışma olmamakla birlikte bir çalışmada anti-GP2 pozitifliğinin hastalığın erken yaşta başlaması, ileokolonik tutulum ve perianal hastalıkla birlikte striktüran davranış gösterme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (15). Diğer bir çalışmada sadece üst gastrointestinal sistem tutulumu ile anti-GP2 seropozitifliği arasında ilişki bulunmuştur (13). Bir başka çalışmada ise anti-GP 2 pozitif Crohn hastalarında ince barsak tutulumlu hastalık görülme riskinin daha fazla penetran hastalık görülme riskinin daha az olduğu bildirilmiştir (14).

Biz de bu çalışmamızda nispeten yeni, üzerinde çok fazla çalışma yapılmamış olan anti-GP2 antikorları ile artık iyice yerleşmiş olan ASCA'nın hastalarımızdaki prevalansı, tanısal değeri, hastalığın klinik özellikleri olan ilişkisini incelemeyi amaçladık. Ayrıca bu iki otoantikorun birbiriyle olan ilişkisi ve iki antikorun birlikte kullanılmasının tanısal anlamda ve hastalığın seyrini öngörme açısından faydalı olup olmayacağını da değerlendirmeyi hedefledik.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1 İnflamatuvar Barsak Hastalıkları**

#### **2.1.1 Tanım**

Gastrointestinal kanalın kronik inflamatuvar hastalıkları olan Crohn hastalığı ve ülseratif kolit klinik, endoskopik ve histolojik özellikler ile tanımlanır ve teşhis edilirler. Ülseratif kolitteki inflamatuvar yanıt mukoza ve submukoza ile sınırlı iken Crohn hastalığındaki inflamasyon intestinal duvarı aşarak mukozadan serozaya kadar uzanır. Ülseratif kolit sadece kolonu tutar ve kolektomi küratif bir işlemdir. Crohn hastalığında ise tam tersine başlangıçta küçük bir segment tutulsa da hastalık tüm gastrointestinal sistemi tutma potansiyeli taşır. Crohn hastalığında inflame segmentin rezeksiyonu küratif değildir ve rezeksiyondan bir süre sonra hastalık bakiye gastrointestinal trakta rekürrens gösterme eğilimi taşır. Tutulumdaki bu farklılıklar dışında hiçbir bulgu bir hastalık ya da diğeri için mutlak tanısal değer taşımaz. Ayrıca inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) olan hastaların yaklaşık 5%-15%'lik bir kesimi her iki hastalıktan da özellikler taşır ve tam olarak sınıflandırılmaz. Bu hastalarda indeterminate kolit tanısı düşünülür (1).

Bu hastalıkların genetik temeli hakkında zaman içinde daha çok bilgi ortaya çıkmaktadır. Her iki hastalık da multigenetik hastalıklar gibi görünmektedir. Ailesel yığılma modelleri genetik faktörlerin en azından kısmen çakıştığını akla getirmektedir. Her iki hastalığa sahip bireylerin akrabalarında da söz konusu hastalık veya İBH'nin diğeri formları için risk artışının olduğu görünmektedir (16). Sonuç olarak Crohn hastalığı olan bireylerin akrabalarında sadece Crohn hastalığı riski artmış olmakla kalmayıp ülseratif kolit için de risk artmıştır. Aynı durum ülseratif kolit hastaları için de söz konusudur. Gösterilmiş etyolojik ajanlar ve kesin belirteçler olmadığından Crohn hastalığı veya ülseratif kolit olarak tanımlanan olgular aslında farklı nedenleri olan ancak ortak bir klinik prezentasyon gösteren hastalıkların bir karışımı olabilir.

#### **2.1.2 Epidemiyoloji**

Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte yeni tanı insidansı düşük olmakla birlikte, her ikisi de genellikle gençlik döneminde tanı konulan kronik hastalıklar olduğu için rölatif olarak yüksek bir prevalans mevcuttur. Değişik çalışmalardaki insidans ve prevalans değerleri değişkenlik göstermekte olup önemli coğrafi ve sosyoekonomik farklılıklar mevcuttur. Kuzey Amerika'daki ülseratif kolitin tahmini insidansı 8-15/ 100 000 kişi,

prevalansı 170-230/ 100 000 kişi iken Crohn hastalığı insidansı 5-15/100 000 kişi ve prevalansı da 140-200/100 000 kişidir. Gelişmiş toplumlarda, kuzey yarım kürede, kentsel alanlarda, beyaz ırkta ve Yahudilerde her iki hastalık için de artmış insidans ve prevalans görülür. Endüstrileşmiş ülkelerde Crohn hastalığı insidansı geçen yüzyılda ciddi bir artış gösterirken, ülseratif kolit insidansı rölatif olarak sabit kalmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde İBH'nın her iki formunda da dramatik bir artış görülmektedir.

İBH tipik olarak nispeten genç yaşlarda sıklıkla da adölesan dönemde ortaya çıkar. Tanı için medyan yaş, Crohn hastalığında 3.dekat iken ülseratif kolitte 4.dekattır. Çalışmalarda 6.ve 7.dekatlarda insidanslarda daha küçük bir pik gösterilmiş olmakla birlikte bu ilişki ülseratif kolitte Crohn hastalığına göre daha belirgindir (17).

İBH'nın sigara ile ilişkisi de ilginçtir. Sigaranın her iki hastalıkta etkisi birbirinin zıttıdır. Bazı çalışmalarda, sigara içmeyenlerde aktif sigara içenlere göre ve sigarayı bırakanlarda da hayat boyu sigara içmeyenlere göre ülseratif kolit insidansı daha yüksek bulunmuştur (18,19). Sigara içen Crohn hastalarında ise hastalık daha ağır seyrederek, daha çok immünesupresif tedaviye ihtiyaç duyarlar ve cerrahi sonrası nüks daha fazladır(20,21). Sigarayı bırakmak hastalığın klinik gidişini hafifletse de en belirgin etki sigarayı bırakan ağır içicilerde görülür (22). Bu gözlemlere rağmen sigaranın içindeki hangi maddenin hangi mekanizmalarla etkili olduğu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Appendektomi, özellikle 21 yaşından önce yapılırsa ülseratif kolit gelişimine karşı güçlü bir şekilde korurken Crohn hastalığı üzerine böyle bir etkisi yoktur (23). Çocukluk çağındaki kötü hijyen koşulları Crohn hastalığına karşı koruyucu olarak ülseratif kolite karşı koruyucu bir etkisi yoktur (24).

### **2.1.3 Etyoloji**

İBH'nın nedeni belirsiz olmakla birlikte genetik, mikrobiyal ve immünolojik faktörlerin arasındaki etkileşimin etyolojide rol oynadığı açıktır. İkiz ve aile çalışmaları bir genetik yakınlık bileşenini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, monozigotik ikizlerde konkordans oranının ülseratif kolitte 6-18% ve Crohn hastalığında yaklaşık 50% civarında olması genetik faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında rölatif olarak minör bir rol oynadığını göstermektedir. Muhtemelen spesifik mutasyonlar İBH'ya yakınlık oluşturmakla birlikte tek başlarına hastalık oluşumuna yol açmazlar. Crohn hastalığında, 16.kromozomda *NOD2/CARD15* ve 1.kromozomda *IL23R*'yi içeren çeşitli

yatkınlık genleri tanımlanmıştır (25,26). Her ikisi de barsaktaki immün düzenlemede bütönlöyıcı rol oynarlar. Ancak bu genlerdeki mutasyonlar Crohn hastalığı olan olguların yalnızca küçük bir kısmında mevcuttur. Barsak savunma sisteminde immün düzenlemede daha az tanımlanmış bozuklukların olduğu açıktır.

Hayvan çalışmalarıında, İBH'nın oluşması için komensal barsak bakterilerinin varlığının gerekli olduğu gösterilmiştir. Teorik olarak, sağlıklı bireylerce tolere edilebilen floraya karşı uygunsuz ya da bozulmuş immün yanıt enterit ya da kolite yol açar. Diğer çevresel faktörler de muhakkak önemlidir. Sigara kullanımı Crohn hastalığı için riski artırırken ülseratif kolit için koruyucudur. Hem oral kontraseptiflerin hem de non-steroidal antiinflatuvar ilaçların İBH için risk faktörü olduğu öne sürölmüşse de aradaki ilişki çelişkili durmaktadır. Çeşitli gıdalar İBH için etken ya da çare olarak önerilmiş olmakla birlikte bunların kullanımını destekleyen ciddi bilimsel kanıtlar bulunmamaktadır (27).

#### **2.1.4 Patogenez**

Günümüzde İBH'yı anlamadaki temel paradigma, bu hastalıkta mukozal immün sistemin kişinin kendi mikrobiyal florasına tolerans kaybı mı hiperreaktivite mi gösterdiği sorusudur. Bu durum hastalığın tutulum şekli ile de uyumludur; hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığı barsaklarda mikroorganizmaların daha yoğun olduğu yerlerde daha sık görülür. Bu görüşe çok sayıdaki hayvan İBH modellerinden ve nispeten de daha az sayıdaki insanlarda yapılan klinik çalışmalarıından ulaşılmıştır. Bu çalışmalarıında Crohn hastalığında antibiyotiklere bir miktar yanıt alınmıştır ancak İBH'nın her iki alt grubunda tanımlanabilmiş bir patojen mevcut değildir. Sonuç olarak İBH genetik yatkınlığı olan bireylerde komensal bakterilere karşı bozulmuş mukozal immün yanıtı temsil etmektedir (28).

**a) Genetik temel:** Yaklaşık 50 yıldır insanlarda İBH'nın güçlü bir genetik temelini olduğu bilinmektedir. Hastaların 10-30%'sinde pozitif aile hikâyesi mevcuttur. Aynı zamanda monozigotik ikizlerde Crohn hastalığında daha fazla, ülseratif kolitte daha az ( ancak yine de anlamlı) olmak üzere konkordans bulunmaktadır. Monozigotik ikizlerin her ikisinde de Crohn hastalığı gelişme riski 60% civarındadır ( 80 kat risk artışı). Hem Crohn hastalığı hem de ülseratif kolitin, basit mendelyan özellik gösteren hastalıkların aksine karmaşık, poligenik bozukluklar olduğu gösterilmiştir. Genom analizlerinden elde

edilen bilgiler bu hastalıkların gelişmesinde birden çok kromozom üzerindeki çok sayıdaki lokusun rolü olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

İnsan genomundaki çalışmalarda üç düzineye yakın genetik yatkınlık lokusu gösterilmiştir. Dolayısıyla genetik yatkınlık İBH'nın neden sonuç ilişkisini belirlemede gerekli olmasa bile en önemli değişkendir. Ancak genetik risk faktörlerinin hangi mekanizma ile İBH'nın gelişme riskini zorladığı büyük ölçüde bilinmemektedir. Farelerde *NOD2/CARD15* (IBD1) delesyonunun inflamasyona yol açmadığı gözlemine dayanılarak genetik faktörlerin hastalık gelişiminde önemli olduğu ileri sürülse de bunun tek başına İBH oluşturamayacağı açıktır (29).

Bugüne kadar tespit edilmiş yatkınlık lokuslarından elde edilen birkaç ilginç gözlem bulunmaktadır. İlk olarak, çok sayıdaki immünolojik çalışmadan da öngörülebileceği üzere, bu hastalıkların patogenezinde doğal immünite (örneğin, *NOD2*) ve kazanılmış immünitenin (interlökin (IL)-23 reseptörü) bileşenlerinin net bir şekilde rol oynadığı açıkça görülmektedir. Ayrıca, genetik çalışmalarda intestinal epitelyum hücre fonksiyonlarındaki değişikliklerin de bu hastalıkların patogenezinde muhtemelen katkıda bulunduğu gösterilmiştir (30,31).

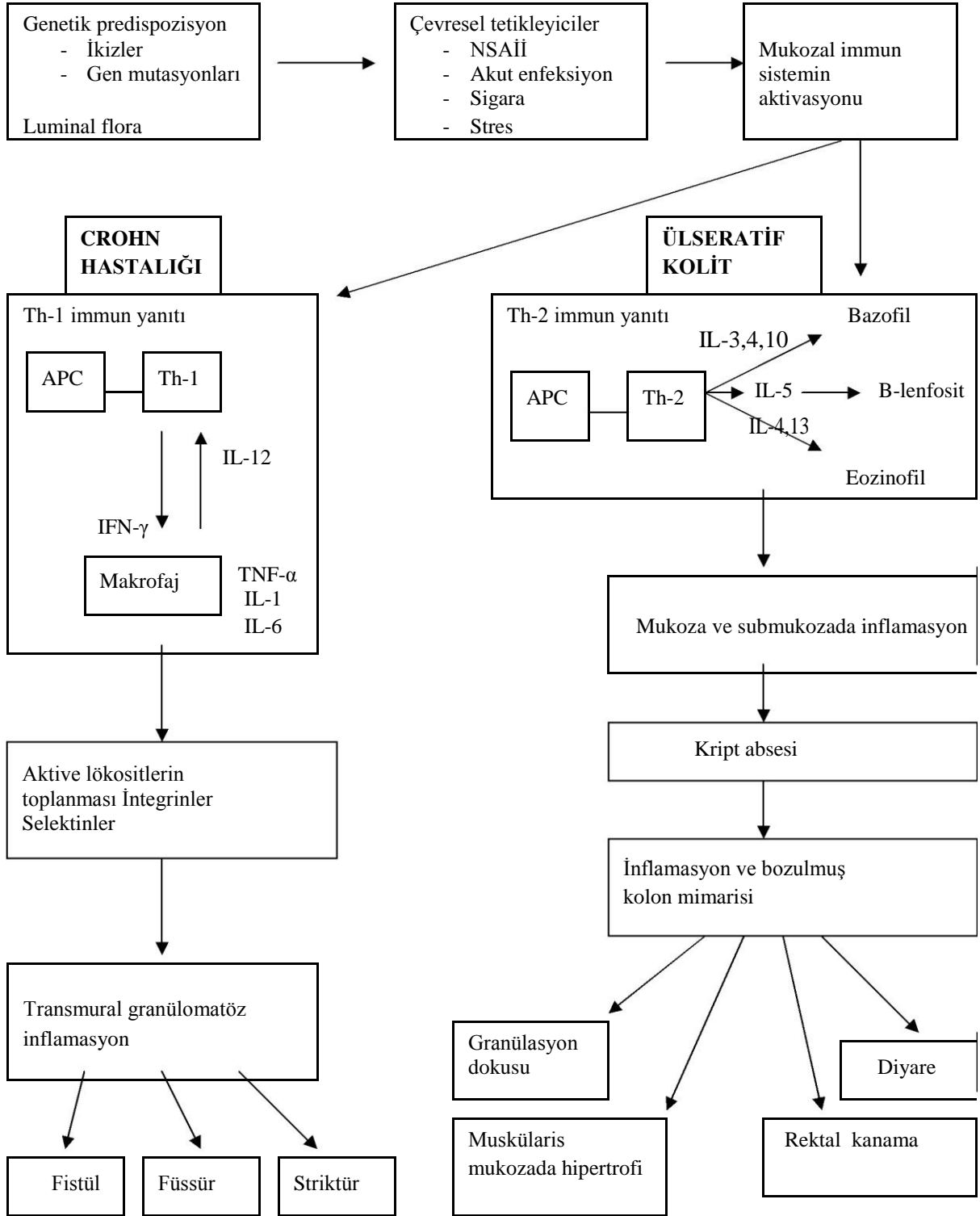
**b) İmmünolojik faktörler:** Genetik risk faktörlerinin İBH gelişimine nasıl yol açtığı tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte bu genetik faktörlerin intestinal epitelyal hücre bariyerinde değişime yol açtıkları, doğuştan ve kazanılmış immün sistem fonksiyonları üzerinde majör etkileri olduğu düşünülebilir. Genetik faktörler mikrobiyal floranın bileşimini de düzenleyebilirler. Hayvan modellerinde bu yanıtların gelişmesinde mikrobik etkenlerin temel önemi olduğu gösterilmiştir. Zira mikroorganizmanın olmadığı durumlarda (örneğin intestinal bakterilerin yokluğunda) hastalık gözlenmemiştir. Ayrıca bu genetik risk faktörleri, antijen sunucu hücreler (dendritik hücreler ve makrofajlar) ve farklılaşmış CD4 pozitif yardımcı T hücrelerden kaynaklanan aşırı sitokin üretimi sonucu ileri derecede polarize olmuş T hücre yanıtları ile karakterize bir ortak son yolağa da neden olabilir. Son olarak hayvan modelleri, İBH'nın önlenmesi ve iyileşmesinde düzenleyici (anti-inflamatuvar) yolakların ve özellikle de düzenleyici T hücrelerin önemini ortaya koymuştur (32).

Güncel bilgiler İBH'nın lüminal antijenlere karşı genetik olarak belirlenmiş bir immün regülasyon bozukluğunun ürünü olduğunu düşündürmektedir.

T hücreler bu immün yanıtta rol alır. T helper tip 1 (Th1), Th17 efektör hücreler Crohn hastalığına aracılık ederken Th2 efektör hücrelerin ülseratif kolitte rol oynadıkları düşünülmektedir (Şekil 2.1 ). En son tanımlanmış efektör hücreler olan Th17 hücreleri kronik inflamasyon ile ilişkilidir (40). Crohn hastalığında Th1 Hücrelerin aktivasyonu IL-2, IL-18, IFN- $\gamma$ ,ve IgG düzeylerinin artmasına yol açar (41,42). TNF- $\alpha$  da Th-1 aracılı immün yanıtlar sonucu üretilir. Kimerik bir TNF- $\alpha$  antikoru olan infliximabın Crohn hastalığındaki gösterilmiş etkinliği sitokinlerin hastalık patogenezinde anahtar rol oynadığını düşündürmektedir (43).

Th17 hücreleri ise IL-17A, IL-17F ve IL-6 üretirler. Th17 hücreleri aynı zamanda IL-23R eksprese ederler ve IL-23'e yanıt olarak IL-17 üretirler. Crohn hastalığının IL-23R'deki bir mutasyonla ilişkili olması Crohn hastalığı patogenezinde Th17 hücrelerinin rolü olduğunu düşündürmektedir. Ülseratif kolitte de Th2 lenfositlerin aktivasyonu sonucu IL-5, IL-10 ve IgG1 düzeyleri artar (44).





Şekil 2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları'nın patogenezi

Sadece T-hücre efektör fenotipleri değil aynı zamanda düzenleyici (regülatör) T hücreleri de (Tregs) intestinal immün yanıtın düzenlenmesinde önemlidir (45). Treg'ler self-tolerans ve lüminal antijenlere yanıtta önemli rol oynarlar. Bu hücreler iki çeşittir; doğal Treg'ler timusta üretilir ve self antijenlere karşı yüksek afiniteli T hücre reseptörü içerirler, adaptif Treg'ler ise organlarda ya da sekonder lenfoid dokularda rastlanan antijenlere karşı timus dışında oluşturulur. Treg'lerin mukozal inflamasyonu düzenlemedeki rolleri en iyi fare kolit modellerinde Treg'lerin transferi ile kolonik inflamasyondaki azalma ile gösterilmiştir.

### **c) Potansiyel etyolojik ajanlar ve antijenik tetikleyiciler**

İBH'da immün sistemin aktive olduğu çok açıktır. Uzun yıllardır İBH'da immün sistem aktivasyonunu tetikleyen ajanı bulmaya yönelik çalışmalar mevcuttur. İBH'daki antijenik tetikleyici ile ilgili 3 majör hipotez mevcuttur.

Birinci hipotez antijenik tetikleyicinin uygun kültür şartlarının olmayışı nedeniyle henüz izole edilmemiş olan mikrobiyal etkenler olduğu yönündedir. Bu hipoteze göre İBH'daki immün yanıt doğru ancak yetersizdir. Birçok bakteri ve virüs tetikleyici faktör olarak suçlanmasına rağmen kesin bir kanıt bulunamamıştır. *Mycobacterium tuberculosis* benzeyen bir suş heyecan yaratsa da bu ajanın hastalığın etkeni olduğuna dair yeterli kanıt yoktur (33,34).

İkinci ve en çok kabul gören hipotez ise İBH'daki antijenik tetikleyicinin, hastanın immün sisteminin aşırı bir immün yanıt gösterdiği ortak bir diyetsel antijen ya da patojen olmayan bir bakteri olduğu yönündedir. Sağlıklı bireylerde lamina propriada oldukça iyi ayarlanmış düşük düzeyde kronik bir inflamasyon mevcuttur. Bu inflamasyonun baskılanamaması İBH'da görülen kontrolsüz immün aktivasyona yol açabilir. İBH'nın genetik temeli spesifik bir lüminal antijene karşı genetik olarak belirlenmiş immün yanıt oluşturma yeteneği ile ilişkili olabilir. Normal bireylerde böyle bir immün yanıt görülmez (1). Genetik temelli fare modellerinde, T hücre fonksiyonu ya da sitokin üretimindeki defektin normal kolon bakteri florasına karşı anormal bir immün yanıtın gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir(35). Genetik defektli farelerde eğer ortam steril ise inflamasyon gelişmez; inflamasyonun gelişmesi için kolon florasının varlığı gereklidir. Crohn hastalığı olan bireylerin az bir kesiminde, bakteriyel ürünlere karşı yanıtta rol oynayan bir proteini kodlayan gen olan *NOD2*'de mutasyon görülmesi Crohn hastalığının hem bakterilere karşı bozulmuş bir

immün yanıtı içerdiğini hem de genetik olarak heterojen bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (36).

Üçüncü hipotez (otoimmünite) antijenik tetikleyicinin hastanın kendi hücrelerinde özellikle de intestinal epitelyum hücrelerinde eksprese olan bir antijen olduğu yönündedir. Bu teoriye göre bireyin immün sistemi mikrobiyal ya da diyetsel bir lüminal antijene karşı normal bir immün yanıt gösterir; ancak lüminal antijen ve epitel hücrelerin proteinleri arasındaki benzerlik nedeniyle hastanın immün sistemi aynı zamanda epitelyum hücrelerine de saldırır. Epitel hücreleri ya antikor bağımlı hücresel toksisite ile ya da direk hücre aracılı sitotoksisite ile tahribata uğrar. Bu hipotezi destekleyecek fazla kanıt yoktur; bazı araştırmacılar ülseratif kolitli hastaların serumlarında anti-kolon antikorların varlığını bildirmişlerse de benzer antikorlar barsak inflamasyonu olmayan sağlıklı bireylerde ve sistemik lupus eritematozuslu hastalarda da gösterilmiştir (37-39).

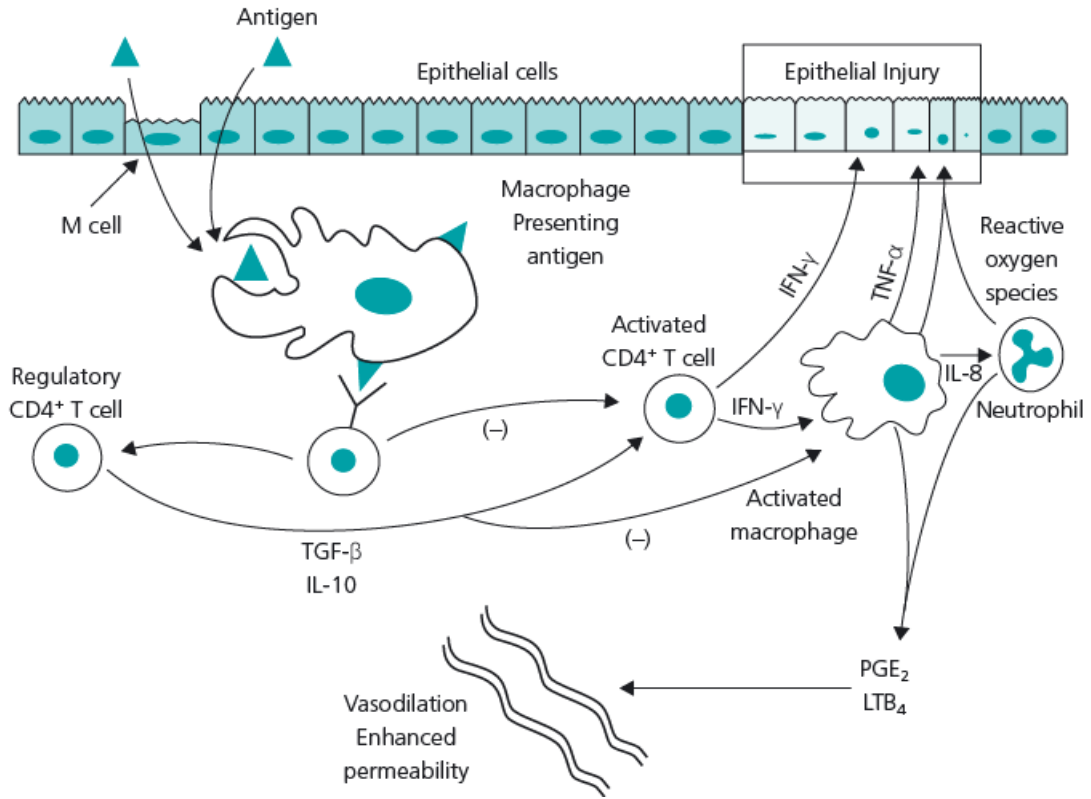
#### **d) Antikor üretimi**

Sağlıklı bireylerde intestinal mononükleer hücreler tarafından salgılanan antikorların çoğu IgA'dır. İBH'da ise IgG ve IgM subtiplerinin üretimi artmıştır. IgA kompleman fiksasyonu yapmazken IgG ve IgM komplemanı fiske ederler. Ülseratif kolitte IgG1 ve IgG3 üretimi artmış iken, Crohn hastalığında IgG2 üretiminde artış olur. IgG1 ve IgG3 antikorları, proteinler ve T-hücre bağımlı antijenlere karşı Ig yanıtından sorumludur. IgG2 ise karbonhidrat ve birçok bakteriyel antijene karşı IgG yanıtından sorumludur.

#### **2.1.5 İnflamasyon**

İBH'da görülen inflamatuvar yanıt, muhtemelen bakteriyel kökenli olan lüminal antijenlere karşı, genetik etkilerle kolaylaştırılmış egzojen bir sensitizasyon ile başlar. Olaya ilk dahil olan hücre popülasyonu dendritik hücredir. Dendritik hücre antijeni fagosite eder ve işleyerek CD4<sup>+</sup> T hücreye sunar. İki çeşit CD4<sup>+</sup> T hücre popülasyonu oluşur: biri aktive olmuş efektör hücre popülasyonu, diğeri de düzenleyici T hücre popülasyonudur. Aktive olmuş T hücreler interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) üreterek makrofajları aktive eder ve epitel hasarında rol oynarlar. Düzenleyici T hücreler transforming growth factor-  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) ve interlökin 10 (IL-10) üreterek hem aktive olmuş CD4<sup>+</sup> T hücreleri hem de makrofajları frenlerler. Aktive makrofajlar IL-

12 yaparak  $CD4^+$  T hücrelerin yardımcı T hücre tip 1 fenotipine farklılaşmasını desteklerler. Aktive olmuş makrofajlar hem kendileri  $TNF-\alpha$  ( tumor necrosis factor) ve reaktif oksijen radikalleri oluşturarak hem de serbest oksijen radikalleri oluşturan nötrofilleri inflamasyon bölgesine çekerek epitel hasarı oluşumuna katılırlar. Makrofaj ve nötrofiller aynı zamanda  $PgE_2$  ve lökotrien  $B_4$  üreterek İBH'nın karakteristik özelliği olan vazodilatasyon ve artmış vasküler permeabiliteye katkıda bulunurlar (Şekil 2.2) (1)



**Şekil 2.2** İnflamatuvar Barsak Hastalığında inflamasyon gelişimini gösteren şematik model

## **2.1.6 İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Klinik Özellikleri**

### **2.1.6.1 Crohn Hastalığı**

Crohn hastalığı, sindirim kanalının fokal, asimetric ve transmural inflamasyonu ile karakterizedir. Ülseratif kolitte görülen kolona sınırlı diffüz, kesintisiz, yüzeysel inflamasyonun aksine Crohn hastalığındaki inflamasyon yama tarzında daha fokal olma eğilimindedir, transmural olabilir ve ağızdan anüse kadar sindirim kanalının herhangi bir segmentini tutabilir. Transmural tutulum olması nedeniyle stenoz ve fistüller görülebilir. Arada bazı alanların atlanarak tutulum olmasına rağmen intestinal inflamasyonun yeri ve paterni her bir birey için sabit kalma eğilimindedir (46). Crohn hastalığındaki inflamasyon ülseratif kolittekine benzer yüzeysel inflamasyondan, fibrostenozan darlıklara, barsak duvarına penetrasyon ve mezenterik inflamatuvar kitle ya da perienterik absenin eşlik ettiği fistül oluşumuna kadar geniş bir spektrumu içerir. Hastalığın davranışı sabit değildir, inflamatuvar hastalık sıklıkla penetran hastalığa ve daha sonra da fibrozis ve striktüre ilerler.

Günümüzde Crohn hastalığının sınıflamasında Montreal sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2.1) (17).

**Tablo 2.1** Crohn hastalığı için Montreal sınıflaması

<b>Tanı anındaki yaş</b>	A1 < 17 yaş A2 17-40 yaş arası A3 > 40 yaş
<b>Yerleşim</b>	L1 ileal tutulum L2 kolonik tutulum L3 ileokolonik tutulum L4 izole üst GIS tutulumu
<b>Davranış</b>	B1 non-striktüran, non-penetran B2 striktüran B3 penetran P perianal hastalık

Hastaların yarıya yakınında inflamasyon terminal ileum ve çekuma lokalizedir. İzole ince barsak ve kolon tutulumları da sık görülür. Özefagus, mide ve dudodenumda tutulum nadirdir ve ince barsak ya da kolonda tutulum olmadan neredeyse hiç görülmez (48,49). Tablo 2.2’de Crohn hastalığının sindirim kanalındaki yerleşim yerine göre görülme sıklığı verilmiştir (50).

**Tablo 2.2** Crohn hastalığının gastrointestinal kanalda tutulum yerine göre dağılımı

<b>Tutulum yeri</b>	<b>Sıklık(%)</b>
İleokolonik	35(26-48)
Sadece incebarsak	28(11-48)
Sadece kolon	32(19-51)
Gastroduodenal	1-4
Perianal*	18(14-20)

\*tipik olarak başka bir yerdeki hastalıkla birlikte görülür

Hastalık aktivitesini ölçmede en sık kullanılan araç Crohn Hastalığı Aktivite İndeksidir( Tablo2.3) (51). Ancak bu indeks kompleks olması ve semptomlar ve inflamasyon arasında ayırım yapamaması nedeniyle klinikte pratikte pek kullanılmamaktadır.

**Tablo 2.3** Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi

<b>TOPLAM x FAKTÖR = SUBTOTAL</b>	
Sıvı ya da cıvık dışkılama sayısı (Son bir hafta)	x 2 =
Karın ağrısı veya kramp sıklığı (Son bir hafta)	x 5 =
Genel iyilik hali (Son bir hafta) 0 = Genellikle iyi, 1 = Orta, 2= kötü 3 = Çok kötü, 4 = aşırı derecede kötü	x 7 =
Barsak dışı belirtilerin sayısı A = Artrit, artralji B = İritis, üveitis C = Eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, aftöz stomatit D = Anal fissür, fistül ya da apse E = Diğer fistül F = Son bir hafta içinde ateş > 37.8 C	x 20 =
Diyare için ilaç kullanımı 0 = Hayır, 1 = Evet	x 30 =
Abdominal kitle 0 = Yok, 2 = Şüpheli, 5 = Kesin	x 10 =
Hematokrit Erkek: (47-Hct) = Toplam Kadın: (42-Hct) = Toplam	x 6 =
<u>Standart ağırlık (kg)-gerçek vücut ağırlığı (kg) x 100</u> Standart ağırlık (kg)	x 1 =

Total < 150 = Remisyon 150-  
450: Orta şiddette hastalık >  
450: Ağır hastalık

### **2.1.6.1. 1 Belirti ve bulgular**

Crohn hastalığında genelde başlangıç sinsidir ve daha sonraki klinik seyir de oldukça değişkenlik gösterir. Hastaların çoğu için klinik seyir arada remisyon periyotlarının olduğu semptomatik hastalığın tekrarlayan epizotları ile karakterizedir. Karın ağrısı ve diyare en tipik belirtilerdir. Ülseratif kolittekinin aksine Crohn hastalığında sıklıkla kanlı diyare görülmez. Ateş ve kilo kaybı siktir. Genel bir kural olarak hastalığın yerleşimi ve fenotipi inflamasyonun şiddeti ile birlikte hastanın semptom ve bulgularını belirler (52).

Fistülizan hastalıktan kaynaklanan komplikasyonlar siktir. Perianal ağrı ve pürülan ya da fekal materyalin drenajı perianal fistül için özelliştir. Barsaktan kaynaklanan fistül farklı semptomlara yol açar. Barsağa fistülizasyon olursa diyare, kilo kaybı; cilde ve vajinaya olursa fekal materyal drenajı; mesaneye olursa pnömatüri görülür. Striktüran hastalık ağrı, distansiyon, bulantı ve kusma gibi obstrüktif semptomlara yol açar.

Muayene bulgusu olarak klasik olarak sağ alt kadranda abdominal hassasiyet bulunabilir. Abdominal bir kitle palpe edilebilir. Temporal bölgede çöküklük ve kaşeksi ciddi malnütrisyonu işaret eder. Stenozan hastalıkta distansiyon, timpanizm, tiz barsak sesleri gibi ince barsak tıkanıklığının tipik bulguları görülebilir. Dikkatli bir perianal muayene ile perianal ve kütanöz fistüller saptanabilir.

### **2.1.6.1.2 Laboratuvar Bulguları**

Crohn hastalığı için hiçbir test tek başına tanısal ya da spesifik değildir. Hastalar tipik olarak en azından hafif düzeyde anemiktirler. Sıklıkla demir eksikliği görülür. Lökositöz ve trombositöz siktir ve sistemik inflamasyonu yansıtır. Malnütrisyon ya da protein-kaybettiren enterokolit durumlarında serum albumin düzeyi düşük olabilir. İnflamasyona bağlı malabsorbsiyon, bakteriyel aşırı çoğalma, ya da cerrahi rezeksiyon nedeniyle çeşitli minerallerin ( magnezyum, kalsiyum) ve vitaminlerin düzeyinde ( B<sub>12</sub>, D vitamini ve folat) düşme olabilir. İnflamasyonun spesifik olmayan belirteçleri olan C-reaktif protein (CRP) ve daha az düzeyde de eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksek bulunur.

Dışkı incelemesinde malabsorbsiyonun göstergesi olarak artmış yağ miktarı, inflamasyonun göstergesi olarak fekal lökositler görülebilir. Fekal laktoferrin hastalık



aktivite belirteci olarak ümit vadetmektedir. Dışının infeksiyöz ajanlar açısından ( standart bakteriyel patojenler, *Clostridium difficile*, parazit) negatif olması gereklidir.

Anti *Saccharomyces cerevisiae* antikoru(ASCA), bakteriyel proteinler Omp-C ve I2'ye karşı antikolar, pankreatik antikolar (PAB) gibi çeşitli serolojik belirteçler Crohn hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA, P-subtipi) hem Crohn hem de ülseratif kolit ile ilişkilidir. Tek başlarına bu testler sınırlı tanısal doğruluğa sahiptir, ama seçilmiş durumlarda Crohn hastalığını diğer inflamatuvar durumlardan ayırma da yararlı olabilirler (53).

### **2.1.6.1.3 Görüntüleme yöntemleri**

Standart düz karın filmleri obstrüktif hastalığın ve megakolonun tespitinde faydalı olmanın dışında Crohn hastalığı tanısında sınırlı role sahiptir. İnce barsak serileri ince barsaktaki striktürler, ülserler ve fistülleri göstermek için yararlı olabilir. Enteroklizis, her ne kadar daha sensitif olsa da, hasta için rahatsızlık verici olması, artmış radyasyon maruziyeti ve teknik açıdan zor olması sebebiyle sınırlı bir yere sahiptir. Baryum enema, kolonik hastalığın görüntülenmesinde, özellikle de obstrüktif ya da striktüran hastalığın tanımlanmasında bir seçenek olmaya devam etmektedir.

Abdomen ve pelvisin bilgisayarlı tomografisi (BT) barsak duvarının yanında abse ve inflamatuvar kitleler gibi extralüminal hastalığında görüntülenmesini sağladığı için Crohn hastalığı tanısında çığır açmıştır. Barsak duvar kalınlığının artması ve aşırı mezenterik yağ proliferasyonu sık görülen anormalliklerdir. BT enterografide, düşük yoğunluklu özel bir oral kontrast kullanılarak, barsak mukozasının detaylı resmini görmenin yanında ekstraintestinal abdomeni de görüntülemek mümkün olmaktadır. BT kolonografi de gelişmiş bir teknolojidir ancak kolonoskopi ile karşılaştırıldığında rolü sınırlıdır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) barsağın kesitsel görüntülenmesinde BT kadar kullanışlı değildir. MRG'nin BT'ye göre üstünlüğü, pelvisi görüntülemeye daha iyi olması ve iyonize radyasyon içermemesidir. Perianal hastalığın teşhisinde endoskopik ultrasonografi ve anestezi eşliğinde muayene ile birlikte MRG seçilecek görüntüleme yöntemidir (54).

Kolonoskopi hem mukozanın direk görülmesine hem de doku örneklemesine olanak sağladığı için Crohn hastalığının değerlendirilmesinde bir dayanak noktası olmaya

devam etmektedir. En belli başlı bulgular ülserasyonlar, eritem, granülarite ve striktürleri içermektedir (55). İleal ülserasyon ve yama tarzı tutulum Crohn hastalığını ülseartif kolitten ayırt etmeye yarar. Rektum genellikle sağlam kalır. İleal ve kolonik hastalığın şiddetini değerlendirmek için endoskopik ülser boyutu, ülser yüzeyi, etkilenen yüzey ve lüminal daralmayı dikkate alan bir skorlama sistemi mevcuttur (Tablo 2.4) (56). Fistüllerin endoskopik olarak yerlerini belirlemek güçtür, MRG ya da kontrastlı incelemeler bu amaç için uygundur. Endoskopik ultrason perianal hastalığı tanımlamak için faydalıdır. Enteroskopi proksimal ince barsak lezyonlarının görülebilmesini sağlar.

**Tablo 2.4** Crohn Hastalığı Skorlama Sistemi (simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD)

Değişken	Skor			
	0	1	2	3
Ülser varlığı	Yok	Aftöz ülserler (0,1-0,5 cm)	Büyük ülserler 0,5-2 cm)	Çok büyük ülserler(> 2 cm)
Ülsere yüzey	Yok	< 10%	10-30%	>30%
Etkilenmiş yüzey	Yok	<50%	50-75%	>75%
Darlık varlığı	Yok	Tek, geçiş var	Birden çok, geçiş var	Geçiş yok

Kapsül endoskopi standart endoskop ile ulaşılamayan ince barsak segmentlerini inceleme imkânı verir. En sık bulgu yüzeysel aftöz tipten zimba ile delinmiş gibi görünüme kadar değişen bir spektrumda izlenen ülserlerdir. Striktür varlığı kapsül retansiyonu için ciddi risktir, dolayısıyla striktür varlığında kapsül endoskopi kullanımından kaçınılmalıdır (54).

#### 2.1.6.1.4 Histoloji

Crohn hastalığında primer lezyon aftöz bir ülser şeklinde görülen lenfoid agregatın üzerindeki basit bir erezyondur (57). Mikroskopik ülserasyon lineer ya da transmural bir tarzda ilerlediğinde lenfosit, plazma hücreleri ve nötrofillerden oluşan karışık akut ve kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür. Kript abseleri sıktır ve inflamatuvar infiltratlar sıklıkla normal mukozaya komşu olarak yerleşmişlerdir. Non-kazeifiye

granülomlar Crohn hastalığının ayırıcı özelliği olmakla birlikte bu lezyonlar hastaların sadece 30%'unda bulunur ve tanı için şart değildir (58). Gastrik biyopside ülserasyon ya da *Helicobacter pylori* infeksiyonu olmadan granülomların ya da fokal ileri ya da aktif gastritin bulunması CH tanısının konulmasına yardım eder (59).

### **2.1.6.2 Ülseratif kolit**

CH aksine ülseratif kolitte inflamasyon kolonun mukozal tabakası ile sınırlıdır. İnflamasyon rektumdan başlayarak proksimale doğru kesintisiz olarak yayılır. Proksimal yayılım değişkenlik gösterir. İnce barsak genellikle etkilenmemekle birlikte ekstensif kolit varlığında distal ileumda da benzer yüzeysel inflamasyon görülebilir(“backwash-ileitis”) (52). Tutulan barsak segmenti başlangıçtan itibaren sabit kalır ve bu kolitin sınıflandırılmasını belirler. Proktit tanımı rektuma sınırlı hastalık için kullanılırken, splenik fleksuraya kadar uzanım gösteren hastalık için proktosigmoidit ya da sol kolon tutulumlu ülseratif kolit, transvers kolona kadar uzanım varlığında ise ekstensif/ pankolit tanımı kullanılır. Olguların 1/3'ünde distal hastalıkta proksimale yayılım gözlenirken, pankolitten daha alt seviyelere de gerileme olabilir (60).

#### **2.1.6.2.1 Belirti ve bulgular**

Ülseratif kolit (ÜK) genellikle sinsi başlangıçlıdır, ancak infeksiyöz kolit ya da turist diyaresini takiben akut başlangıç da görülebilir. Rektal inflamasyon olması sebebiyle rektal kanama en sık görülen başlangıç belirtisidir, kanamaya mukus deşarjı da eşlik edebilir. Dışkılama sıklığında artış ve dışkılama olmadan da mukus deşarjı nedeniyle barsak hareketlerinde artış olabilir. Tutulan kolon segmenti ne kadar uzun olursa hastanın diyare ile başvurma olasılığı da o kadar fazla olur. Tersine proktitli hastalarda konstipasyon daha sık görülür (61). Barsak hareketleri öncesi kolik tarzda karın ağrısı ve kramplar sık görülür. Lokalize karın ağrısı ve hassasiyet (transmural inflamasyonla ilişkili) ise progresif şiddetli hastalığı gösterir. Ağır ya da fulminan kolit varlığında diyareye gece terlemesi, ateş, bulantı, kusma ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir. Bulantı ve kusma sıklıkla hastalar tuvalette iken tenezm ile ilişkili olarak ortaya çıkar.

Toksik megakolon ülseratif kolitin en ciddi manifestasyonudur. Bu durumda inflamasyon yüzeysel mukozayı aşarak kolon submukozal ve kas tabakalarına ilerler. Toksik megakolon ekstensif kolit varlığında daha sık görülmekle birlikte şiddetli distal kolite de eşlik edebilir (62). Toksik megakolon bulguları ateş, bitkinlik, ciddi kramplar, abdominal distansiyon ve abdominal hassasiyet ya da rebound hassasiyeti içerir. Toksik

tablo inflamasyonun transmural olarak ilerleyip sirküler kaslarda paralizisi oluşturması ve kağıt kadar incelmif kolon duvarında dilatasyonu tetikleme si nedeniyle gelişir.

Úlseratif kolitin klinik Şiddeti hem tutulan kolon segmentinin uzunluğu hem de inflamasyonun Şiddeti ile ilişkilidir. Hastalığın Şiddetini belirlemek için kriterler ilk kez Truelove ve Witts tarafından tanımlanmıştır (63). Bu kriterler günümüzde fulminant koliti de içerecek Şekilde modifiye edilmiştir (Tablo 2.5) (1).

**Tablo 2.5** Modifiye Truelove-Witts kriterleri

Kriterler	Hafif	Şiddetli	Ağır
<b>Günlük dışkılama sayısı</b>	<4	>6	>10
<b>Dışkıda kan</b>	Aralıklı	Sık	Sürekli
<b>Vücut ısısı(°C)</b>	Normal	>37,5 °C	>37,5 °C
<b>Nabız(atım/dakika)</b>	Normal	>90	>90
<b>Hematokrit(%)</b>	Normal	<75%	Transfüzyon ihtiyacı
<b>Sedimentasyon(mm/saat)</b>	<30	>30	>30

#### 2.1.6.2.2 Laboratuvar bulguları

Aktif hastalığı olan bireylerde genellikle anemi ve sıklıkla de demir eksikliği görülür. Ekstensif hastalıkta protein kaybı nedeniyle hipoalbüminemi görülebilir. Lökositoz, trombositoz, CRP ve sedimentasyon artışı sistemik inflamasyonun spesifik olmayan belirteçleridir. Sedimentasyon ve CRP artışı K'te Crohn hastalığına göre daha az sıklıkta görülür.

Hastalık değerlendirilirken gayta tetkiki yapılmalı ve tipik bakteriyel patojenler, *C.difficile*, parazit ve parazit yumurtalarının varlığı araştırılmalıdır.

Fekal kalprotektin, laktoferrin inflamatuvar aktiviteyi gösterme açısından önemli fekal belirteçlerdir (64,65). Úlseratif kolit ile ilişkili serolojik belirteçler de mevcuttur. Serolojik belirteçlerin inflamatuvar barsak hastalıklarının ayırımında kullanılması oldukça ilgi çeken bir konudur. p-ANCA (perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody), K için en bilinen belirteçtir. p-ANCA hastaların 50-80%'sinde mevcuttur ve hastalık boyunca seviye sabit kalır. p-ANCA düzeyleri ülseratif kolit benzeri tablosu olan Crohn hastalarının

da % 30'unda görülebilir (2). Crohn/ ÜK kolit ayırımı yapmakta p-ANCA ve ASCA'nın birlikte değerlendirilmesi daha iyi sonuçlar verebilir. pANCA<sup>+</sup> ASCA<sup>-</sup> liği ÜK için 44%-58% sensitif ve 81%-98% spesifiktir. pANCA<sup>-</sup> ASCA<sup>+</sup> liği ise CH için 30%-64% sensitif ve 92%-97% spesifiktir (54).

### 2.1.6.2.3 Görüntüleme yöntemleri

Düz karın grafileri esas olarak şiddetli ya da fulminan kolit belirtileri olan hastaların değerlendirilmesinde faydalıdır. Parmak basılmış görüntüsü ya da barsak duvarının kalınlaşması barsak duvarı ödeminin olduğu şiddetli koliti gösterir. Toksik megakolonda haustra kaybı ile birlikte barsakta dilatasyon mevcuttur. İntestinal pnömatozis geç bir bulgudur ve barsak iskemisi ve infarktına işaret eder. ÜK'te obstrüktif bulgular CH'na göre daha az sıklıkta görülür ve malignensiyi düşündürür. Sigmoidoskopi ve kolonoskopinin kullanıma girmesiyle baryum enema eskisi kadar sık kullanılmamaktadır. Yine de aktif ülser hastalığı, polipleri ya da kitleleri göstermek için kullanılabilir. Ülseratif kolitte kolon tipik olarak granüler yapıda ve muhtemelen fibrozis ve inflamasyon nedeniyle de kısalmış olarak görünür. Poşografi ileal poş anal anastomoz (İPAA) yapılmış olan hastalarda kaçak, fistül, poşit ya da striktür gibi operasyona bağlı hastalıkların değerlendirilmesini sağlar.

Bilgisayarlı tomografi (BT) diğer kolit formlarında olduğu gibi kolon duvarında kalınlaşmayı gösterir. Hastalık değerlendirmesinde kolonoskopi tercih edilen modalitedir ve CT'ye çok ihtiyaç kalmaz.

Kolonoskopi hastalığın yaygınlığını ve şiddetini değerlendirmeye olanak sağlar. Klasik olarak mukozal eritem, ödem, granüler görünüm ve bozulmuş damar yapısı ile karakterize, anal verjden başlayarak proksimale doğru kesintisiz bir şekilde uzanan inflamasyon görülür. Daha şiddetli hastalıkta mukozada aşikâr hemoraji, ülserasyonlar ve pürülan eksuda izlenir. Pankoliti olan hastalarda "backwash ileitis" olarak da adlandırılan terminal ileumda hafif eritem izlenir. Distal tutulumu olan hastalarda çekumda, appendiks etrafında(periappendiküler ya da çekal kırmızı yama) sınırlı inflamatuvar değişiklikler görülebilir ki tutulumun fokal olması Crohn hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermez. Uzun süreli hastalığı olan bireylerde psödopoliplere sıklıkla rastlanır. Bunlar atrofik doku ile çevrelenmiş displastik olmayan polipoid hipertrofik kolon dokusu lezyonlarıdır. Bu yapıların kronik inflamasyon ve iyileşmenin sekeli temsil ettiği düşünülür ve malign potansiyel taşımazlar. Bununla birlikte displastik ya da belirgin malign polipler ve kitle

lezyonları da ülseratif kolitli hastalarda daha sık görülür. Fleksibl sigmoidoskopi alevlenme durumlarında faydalı olabilir. Çünkü total kolonoskopi böyle hastalarda zor olur ve perforasyon riski taşır. Sigmoidoskopi hastalığın şiddetini değerlendirmede infeksiyöz ya da iskemik kolit gibi alternatif tanıları dışlamada yardımcı olur (53,54).

#### **2.1.6.2.4 Histoloji**

Histolojik olarak da endoskopik görünümüne paralel olarak etkilenen segmentte yaygın, yüzeysel kesintisiz bir inflamasyon şekli görülür. Temel bileşenler bozulmuş glandüler mimari ve inflamatuvar bir infiltrattan ibarettir (68). Her ne kadar ülseratif kolitin tanısı için patognomonik histolojik kriterler bulunmasa da ülseratif kolit gibi kronik inflamatuvar barsak hastalığı ile akut kendini sınırlayan (infeksiyöz) kolit arasındaki primer ayırım bozulmuş mimaridir. Ülseratif kolitte glanduların normal dikey ( test tüpü gibi) sıralanması bozulur ve genellikle dallanma ya da düzensiz bir yapı görünür. Lamina propriadaki artmış lenfosit, plazma hücreleri ve eozinofiller ve aynı zamanda nötrofiller tarafından glandlar birbirinden ayrılır. Nötrofilik infiltrasyon glanduların tabanına lokalizedir ve kriptleri invaze ederek kript abseleri oluşturur. Daha şiddetli hastalıkta epitelyal tabaka hasar görür lamina propriyada ülserler oluşur. İnflamatuvar değişiklikler genellikle yüzeyseldir ve muskularis mukoza tarafından sınırlandırılırlar. Fulminan kolitte genişleyen inflamatuvar ülserasyon kas tabakalarında yarılmaya yol açarak barsak duvarını kâğıt kadar ince ve sadece seroza tarafından korunan bir duruma getirebilir.

Mukoza iyileştikçe glandüler kriptler atrofiye olur ya da kısalıp düzensiz bir şekil alırlar. İnflamatuvar polipler vasküler bir granülasyon dokusu ile birlikte ince bir kolonik epitel içerir. Sessiz kolitte mimari bozukluk devam etmekle birlikte akut inflamasyon( nötrofiller ve kript absesi) görülmez. Hem akut inflamasyon hem de kolon epitelinin rejenerasyonu hücrel atipiye yol açar ki bu durum epitelyal displaziden ayırt edilmelidir.

#### **2.1.7 İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Bulgular**

İBH'nın en sık ekstraintestinal bulgusu artritir. Artritlik komplikasyonlar periferik artrit ve aksiyal artrit ya da ankilozan spondilittir. Periferik artrit oligoartrit ( dört ya da daha az eklemi tutan) ya da poliartrit( beş ya da daha fazla eklemi tutan) şeklinde olabilir. Oligoartrit tipik olarak asimetric olup esas olarak büyük eklemleri tutar ( diz, dirsek, bilek) iken poliartrit daha seyrek görülür ve öncelikle küçük eklemleri tutar. Oligoartiküler artritinin aktivitesi barsak hastalığının aktivitesini takip eder ancak poliaritiküler artrit barsak

hastalığının aktivitesinden bağımsız olarak görülebilir. Periferik artrit, üveit ve eritema nodozum genellikle birlikte görülürler (69).

Ankilozan spondilit (AS) aktivitesi barsak hastalığının aktivitesinden bağımsız olarak görülür ve barsak hastalığının tedavisi spondiliti etkilemez (70). Ülseratif koliti olan hastalarda AS insidansı genel popülasyona göre 30 kat artmıştır. Ülseratif kolitte HLA B27 insidansında artış yok iken AS ve ülseratif kolitin birlikte görüldüğü hastalarda HLA-B27 pozitifliği 80%'dir (69). İBH ile ilişkili AS kadınlarda daha sık görülürken, intestinal hastalıkla ilişkili olmayan AS erkeklerde daha sık görülür ( Erkek-kadın oranı 9:1). Genellikle epizodik ve deformasyon oluşturmeyen periferik artrit aksine A.S ilerleyicidir ve hasar oluşturur. Sakroileit AS ile birlikte görülebileceği gibi çoğunlukla tek başına görülür. İBH'sı olan hastaların % 20'sinde sakroileit ile uyumlu radyolojik bulgular görülebilir (71).

Osteoporoz ya da osteopeni İBH'sı olan hastaların yaklaşık yarısında görülür (59). Bir kohort çalışmasında İBH'sı olan hastalarda kırık insidansının normal popülasyona göre 40% fazla olduğu görülmüştür (73). Malnütrisyon, malabsorbsiyon ve sigara içimi gibi çeşitli faktörler osteoporoza katkıda bulunabilir. Sürekli inflamasyon ve steroid kullanımı en önemli faktörler olabilir; TNF kemik rezorbsiyonunu artırır. Osteopeni steroid kullanımından bağımsız olarak görülse de steroid kullanımı sorunu daha da kötüleştirir. Ülseratif kolitte kemik yoğunluğunun kaybı daha çok steroid kullanımının sonucudur. Primer sklerozan kolanjitli olan hastalarda, özellikle de uzun süreli hastalık varlığında, osteoporoz daha ağır olabilir.

İBH'lı hastalarda böbrek taşı görülme sıklığı 1% ile 25% arasında değişir ve genel popülasyondakinin birkaç katı sıklıktadır (74). İnce barsak tutulumunun olduğu Crohn hastalarında kalsiyum okzalat taşları görülür. CH'da kalsiyum oksalat taşlarının oluşabilmesi için okzalatı absorbe edebilecek sağlam bir kolonun bulunması gereklidir, ileostomili hastalarda kalsiyum okzalat taşları oluşmaz. İleostomili hastalarda da diğer tip taşlar görülür; ileostomiden fazla miktarda volüm kaybı sonucu azalmış idrar volümü nedeniyle özellikle ürat taşlarının görülme sıklığı artar (75). Özellikle Crohn hastalığında barsaktan retroperitoneal alana doğru ilerleyen inflamasyon üreterleri oklüde ederek obstrüksiyon ve hidronefroza yol açabilir. Bu süreç çekum ve terminal ileumdaki inflamasyonu ilerlemesi ile olur ve genelde sağ üreter etkilenir (76). Crohn hastalarında renal amiloidoz ve buna bağlı böbrek yetmezliği gelişebilir. Renal amiloidoz

konvansiyonel tedaviye genellikle yanıt vermez ve inflame barsak segmenti çıkarıldıktan sonra da düzelmez (77).

Piyoderma gangrenosum (PG) ve eritema nodozum (EN) İBH'nın cilt ile ilgili en sık iki komplikasyonudur. PG kolit ve ileokolit ile birlikte görülür ve uzun süreli yaygın hastalık ile ilişkilidir. PG'un ülseratif kolitteki insidansı düşüktür (1%-5%), Crohn hastalığındaki insidans çok daha da düşüktür; bununla birlikte PG olan tüm hastaların 36%-50%'sinde İBH bulunur (78,79). PG aktivitesi kolitin aktivitesini izleyebilir de izlemeyebilir de, fakat bu lezyonlar akut kolit atağı sırasında oluşur. Genellikle bu lezyonlar kolitin oral kortikosteroid kullanımı ile kontrol altına alınmasıyla düzelir. EN özellikle çocuklardaki Crohn hastalığı ile ilişkili olarak görülür (80). EN kabarık ağrılı lezyonlardır ve genellikle tibianın ön yüzünde görülür. EN aktivitesi barsak hastalığının aktivitesi ile ilişkilidir ve barsak hastalığının tedavisine yanıt verir.

Üveit ve episklerit İBH'nın oküler komplikasyonlarıdır (81). Üveit(irit) ön kamaranın inflamatuvar bir lezyonudur; bulanık görme, baş ağrısı, göz ağrısı, fotofobi ve konjoktival hiperemi ile karakterizedir. Tanı biyomikroskop ile perilimbik ödem ve ön kamarada hücrelerin görülmesi ile konulur. Skar gelişimi ve körlük lokal steroid tedavisi ve atropin gibi göz bebeğini dilate eden ajanlar ile önlenir. Episklerit daha hafif bir problemdir, gözde yanma ve kızarıklık ile kendini gösterir. Topikal steroidler ile tedavi etkilidir.

İBH'lı hastaların 1%-2%'sinde tromboembolik komplikasyonlar görülür (82). Trombotik olayların görüldüğü İBH'lı bireylerin yaklaşık yarısında herhangi bir pıhtılaşma defekti gösterilemez (83). Pulmoner emboli ve derin ven trombozu aktif hastalığı olan bireyleri etkiler. Bu iki antite İBH'lı bireylerde normal bireylere göre 3-4 kat daha fazla görülür (84). İBH'da trombositoz da sık görülür. Aktif hastalığı olan bireylerde prokoagulan faktörlerde artma ve fibrinolitik aktivitede azalma hiperkoagulan bir durum yaratır. Hem CH hem de ÜK'te faktör V, faktör VIII ve fibrinojen seviyelerinde artış, antitrombin III düzeylerinde de azalma gösterilmiştir (85,86).

İBH'nın hepatik komplikasyonları yağlı karaciğer, perikolanjit, kronik aktif hepatit ve sirozu içerir. Safra yolu komplikasyonları ise primer sklerozan kolanjit (PSK) ve safra taşlarıdır. İleal hastalığı ya da ileal rezeksiyonu olan hastalarda safra tuzlarının malabsorbsiyonu ve sonuçta safra tuzu havuzunun küçülmesi nedeniyle kolesterol taşları görülür. Perikolanjit İBH'nın en sık hepatik (50%-80%) komplikasyonudur (87). Histolojik



olarak portal traktlarda lenfositik ve eozinofilik infiltratlarla karakterize bir inflamasyon ve safra kanaliküllerinin dejeneratif değişiklikleri görülür. İlerlemiş vakalarda progresif fibrozis gelişebilir. Perikolanjit ile PSK arasındaki ilişki belirsizdir. Bazı çalışmalarda perikolanjitin PSK spektrumunun bir parçası olduğu ve karaciğer biyopsisinde her iki antiteye ait histolojik değişikliklerin birbirinden ayrılabilmesi öne sürülmüştür (88).

PSK intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarının fibrozan inflamasyonu ile karakterize kronik kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. ÜK olan bireylerin %1-%4'ünde PSK görülür, Crohn hastalığındaki insidansı çok daha düşüktür (89). PSK'sı olan hastaların çoğunda İBH bulunur. Bu nedenle intestinal semptomu olmayan sklerozan kolanjitli hastalara bile kolonoskopi yapılmalıdır. ÜK ile birlikte PSK'sı olan bireylerde sadece ÜK olan bireylere göre kolorektal kanser gelişme riski daha fazladır. Kolektomi ve kolitin medikal tedavisi sklerozan kolanjitin yönetiminde herhangi bir fayda sağlamaz. Uzun süreli PSK'sı olan İBH'lı hastaların 10%-15%'sinde kolanjiyokarsinom gelişebilir.

## **2.1.8 İnflamatuvar Barsak Hastalığında Tedavi**

### **2.1.8.1 Crohn Hastalığında tedavi (90)**

**a) 5-Aminosalisilatlar(5-ASA):** Çalışmalarda kolonik tutulumlu Crohn hastalığında remisyona elde edilmesinde sülfasalazinin ılımlı bir fayda sağladığı gösterilmiştir. Sülfasalazinin sulfa bileşenini içermeyen diğer 5-ASA preparatlarının etkileri net olmamakla birlikte bazı çalışmalarda sınırlı bir etki sağladığı belirtilmiştir. Ne sülfasalazinin ne de diğer 5-ASA preparatlarının Crohn hastalığında remisyonun idamesinde etkili olduğu gösterilememiştir. Bazı meselamin preparatları ilacın ince barsakta salınımı sağladıklarından teorik olarak kolondan ziyade ince barsaktaki hastalığın tedavisinde etkilidirler. 5-ASA tedavisinin hastalığın seyrini değiştirdiğine dair kanıt yoktur. Tedavideki sınırlılıklarına rağmen olumlu güvenlik profilleri bu ilaçların hafif orta aktiviteli hastalıkta kullanımlarını popüler hale getirmiştir.

**b) Antibiyotikler:** Hem siprofloksasin( günde 2 kez 500 mg) hem de metronidazol ( 1-1,5 g/gün) hafif ve orta aktiviteli Crohn hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. ASA preparatlarında olduğu gibi antibiyotiklerin yararlılığı ile ilgili yapılan çalışmalarda da çelişkili sonuçlar mevcuttur. Kontrollü olmayan çalışmalarda bu iki antibiyotik kolonik ve perianal tutulumlu Crohn hastalığının tedavisinde faydalı olduğu öne sürülse de bu tezi destekleyecek randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

**c) Kortikosteroidler:** Oral ve intravenöz kortikosteroidler Crohn hastalığında klinik remisyona indüksiyonunda etkilidir. Oral prednizolon(40-60 mg/gün) orta aktiviteli hastalığı olan hastalar için yaygın olarak kullanılan bir seçenektir. Şiddetli hastalığı olan ya da enterik absorpsiyonun sorunlu olduğu bireylerde, intravenöz metilprednizolon (40-60 mg/gün) ya da hidrokortizon (200-300 mg/gün) seçenekleri kullanılabilir. Daha yüksek dozlarda yan etki ihtimali arttığı gibi ek bir fayda da elde edilemez. Ancak hastaların 75%-80%'i steroidlerle başlangıç tedavisine yanıt verse de 1 yılın sonunda sadece 25%'i steroid olmadan iyilik hallerini devam ettirirler. Geri kalan 75%'i ise ya steroide refrakter ya da steroide bağımlı olurlar. Steroidlerin fistül iyileşmesinde faydası yoktur.

Her ne kadar remisyona elde etmede faydalı olsa da, steroidler remisyona idamesinde etkili değildir. Bu nedenle tatmin edici bir klinik yanıt alındıktan sonra (yaklaşık 2 hafta içinde) steroidler tedricen azaltılmalıdır. Ortak bir yaklaşım steroidin haftada 5 mg azaltılması şeklindedir. Kronik steroid kullanımının iyi bilinen yan etkilerinin varlığı her zaman akılda tutulmalıdır.

Budezonid karaciğerde önemli ölçüde ilk-geçiş metabolizmasına uğrayan bir oral kortikosteroiddir. Dolayısıyla azalmış sistemik etki ile barsakta tedavi olanağı sağlar( 9 mg/gün). Başlıca etki ettiği bölge ileum ve sağ kolondur: sol kolon tutulumlu hastalıkta pek önerilmemektedir. Esas etkisi hafif ve orta aktiviteli hastalardadır. Diğer steroidlerde olduğu gibi idame tedavisinde faydalı olduğu gösterilmemiştir. Kortikosteroidlere ait ortak yan etkiler görülebilmekle birlikte ( osteopeni, osteoporoz gibi) bu yan etkilerin sıklığı daha azdır.

**d) Tiyopürinler (Azatiyopürin (AZA) ve 6-merkaptopürin (6-MP)):** Azatiyopürin ve 6-merkaptopürin (6-MP) immünsüpresif etki gösteren pürin analoglarıdır. Azatiyopürin enzimatik olmayan bir yolla 6-MP'e çevrilir. 6-MP ise daha sonra 3 farklı yolla ile terapötik metaboliti olan 6-tiyoguanin nükleotidlerinin de olduğu farklı metabolitlere dönüştürülür. Her iki ilacın da Crohn hastalığında remisyona indüksiyonu ve idamesinde faydalı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca fistül iyileşmesinde yardımcı olur ve steroid dozunu azaltmaya da olanak sağlarlar. Toksik profillerinin ( hepatit, pankreatit gibi) artmış olması nedeniyle orta ve ağır aktiviteli hastaların tedavisi için saklı tutulurlar. En ciddi yan etkileri hayatı tehdit edici olabilen lökopenidir. Bazı çalışmalarda lenfoma riskinde artış olduğu öne sürülse de mutlak riskin 1%'in oldukça altında olduğu görülmektedir.

Azatiyopürin ve 6-MP için terapötik dozlar sırasıyla 2-2,5 mg/kg/gün ve 1-1,5 mg/kg/gün'dür. Son birkaç yıl içinde yapılan çalışmalarda ilacın aktif metabolitinin (6 tiyoguanin, 6TGN) serum düzeyi eğer terapötik aralığa ulaşırsa (235-450 pg/ml) hastaların 80%'ünün ilaca uygun yanıt vereceği gösterilmiştir. Dolayısıyla doz ayarlaması artık sadece kiloya göre yapılmamaktadır. AZA/6-MP'in diğer bir metaboliti 6-metilmerkaptopürin karaciğer testlerinde bozulmaya yol açtığından, ilacın dozunun terapötik düzeyde olup olmadığı ve karaciğer riski açısından ilacın metabolitlerinin tedavi başladıktan 3-4 hafta sonra ölçümü rutin hale gelmiştir.

Hastaların küçük bir kesimi tiyopürin metabolizmasını regüle eden (tiyopürin metil transferaz (TMPT) geninde bir ya da daha fazla mutant alel taşırlar. Bu mutasyonu taşıyan hastalar çok düşük dozlarda bile çok yüksek düzeyde lökopeni geliştirme riski taşırlar. Dolayısıyla her iki ilaçla da tedaviye başlamadan önce bu mutasyonun araştırılması sık bir uygulama haline gelmiştir. TMPT mutasyonu açısından homozigot olan hastalarda (1%) bu ilaçlar kullanılmamalıdır. Lökopeni tedavinin geç dönemlerinde de gelişebileceğinden, tüm hastalara lökopeni için düzenli laboratuvar testleri yapılması (ilk 3 ay 2-3 haftada bir daha sonra her 2-3 ayda bir) gereklidir.

**e) Metotreksat:** Metotreksat intramusküler ya da subkütan olarak (25 mg/hafta) verildiğinde remisyonu sağlamada etkili olduğu gösterilmiş bir folat antimetabolitidir. İlaç daha düşük dozlarda (15 mg/hafta) verildiğinde de remisyonun idamesinde etkilidir. Oral kullanım, muhtemelen emilimin az olması nedeniyle etkili değildir. Sık yan etkiler bulantı, pansitopeni, pnömoni, hepatit ve hepatik fibrozisi içerir. Metotreksat doğurganlık çağındaki kadınlarda çok dikkatle kullanılmalıdır.

**f) Anti-TNF ajanlar ( infliksimab, adalimumab, sertolizumab pegol):** TNF'e karşı gelişmiş kimerik bir immunoglobülin G monoklonal antikoru olan infliksimabın kullanıma girmesi, orta ve ağır aktiviteli Crohn hastalığının tedavisinde devrim yapmıştır. TNF'in İBH'da bir proinflamatuvar sitokin olarak önemi uzun zamandır takdir edilmektedir. İntravenöz olarak 0,2,6. haftalarda 5 mg/kg dozunda uygulandığında, standart tedaviye dirençli hastalık da dahil olmak üzere Crohn hastalığında remisyonun sağlanması ve idamesinde etkilidir. 6-MP gibi steroid ihtiyacını azaltır ve fistüllerin iyileşmesini sağlar. İnfliksimab aynı zamanda Crohn hastalığında remisyonun idamesinde de etkilidir ( 8 haftada bir uygulama). Ancak ilk başta 80% oranında yanıt olmasına rağmen, 1.yıl sonunda hastaların sadece 25%'i tam klinik bir remisyonda kalırlar.

İnflksimaba yanıt kaybı gelişen hastalarda ya infüzyon aralığı değiştirilmeksizin doz 10 mg/kg'a çıkarılır ya da infüzyon aralığı 6 haftaya indirilebilir.

Yakın zamanda başka anti-TNF biyolojik ajanlar ( adalimumab ve sertolizumab pegol) da kullanıma girmiştir (91,92). Her ikisinin de etki mekanizması benzerdir ve etkinlikleri de hemen hemen aynıdır. Hem adalimumab ( 160 mg subkütan indüksiyon dozunu takiben 2 hafta sonra 80 mg daha sonra 2 haftada bir 40 mg) hem de sertolizumab pegol ( 0,2 ve 4.haftalarda 400 mg subkütan, takiben her 4 haftada bir 400 mg) inflksimaba benzer yanıt ve remisyon oranları sağlarlar. Çok merkezli çalışmalarda her ki ilacın da 6.ay ya da 1 yılda klinik yanıtın idamesinde hastaların 50-60%'ında, remisyonun sağlanmasında hastaların 40-50%'sinde başarılı olduğu gösterilmiştir (93,94). Ayrıca inflksimaba karşı yanıt kaybı gelişen hastaların yaklaşık 35%'inde bu iki ilaçtan herhangi biri ile yeniden yanıt elde edilmesi mümkündür. Adalimumab hastaların 40%'ında fistül iyileşmesini sağlar bu etki hastaların 90%'ında 2 yıl boyunca idame ettirilir. Özellikle aralıklı kullanımlarda bu ilaçlara karşı antikor gelişmesi söz konusu olabilir. Bu nedenle devamlı tedavi geçerli güncel standart yaklaşımdır. Bir ajana karşı yanıtın kaybı diğer ajanlara karşı da yanıt kaybı gelişeceği anlamına gelmez.

Anti-TNF ajanların en ciddi komplikasyonu enfeksiyondur. Hastalar özellikle tüberküloza karşı savunmasızdır ve tedaviye başlamadan önce latent tüberküloz açısından tarama yapılmalıdır. Tedavi sırasında latent hepatit B aktivasyonu gelişebilir. Piyojenik enfeksiyon varlığında tedavi durdurulmalıdır. Artmış lenfoma riski ile ilgili endişeler mevcuttur ancak bu konu tartışmalıdır. Diğer yan etkiler infüzyon ya da enjeksiyon reaksiyonları, lupus-benzeri reaksiyon ve serum hastalığıdır.

**g) Diğer ajanlar:** Kalsinörin inhibitörü olan takrolimusun fistülizan hastalıkta etkinliği gösterilmiştir ancak uzun dönemde renal hastalık ve fırsatçı enfeksiyon riski nedeniyle yetişkinlerde nadiren kullanılmaktadır. Talidomid de kısmen anti-TNF etkileri nedeniyle etkili olsa da bilinen toksisiteleri nedeniyle kullanımını sınırlı kalmaktadır. Crohn hastalığı patogenezinde rol oynadıkları düşünülen interlökinler IL-12, IL-23, IL-17'ye karşı antikorlar için çalışmalar sürmektedir

**h) Cerrahi:** Crohn hastalığında cerrahi esas olarak striktür, fistül gibi komplikasyonlar için endikedir. Anastomoz bölgesinde rekürrens sık olduğundan dolayı cerrahi primer tedavi stratejisi olarak önerilmemektedir.

### 2.1.8.2 Ülseratif Kolitte Tedavi

**a) 5-Aminosalisilatlar (5-ASA):** 5-ASA içeren preparatlar hafif, orta aktiviteli ülseratif kolitin tedavisinde dayanak noktasını oluştururlar. Bu sınıftaki orijinal ilaç sulfasalazin 5-ASA gövdesine bağlanmış sülfapiridinden oluşur. Sülfü komponenti bulantı, kusma, dispepsi, baş ağrısı, halsizlik gibi yan etkilerin çoğundan sorumludur. Bundan dolayı hem oral hem de rektal yoldan uygulanabilen sadece terapötik 5-ASA bileşimini içeren preparatlar üretilmiştir. İlacın salındığı yeri kontrol etmek için bu preparatlarda farklı mekanizmalar kullanılmıştır. pH 7'nin üzerinde 5-ASA salınımı yapan ilaçlar selektif olarak terminal ileum ve kolonda etki gösterirler. Azo bağının bakteriler tarafından ayrıştırılmasına ihtiyaç gösteren preparatlar ise sadece kolonda 5-ASA salınımı yaparlar.

5-ASA içeren preparatların ülseratif kolitte hem remisyon indüksiyonunda hem de remisyonun idamesinde etkili oldukları gösterilmiştir. Bu ilaçlar hastaların çoğu tarafından iyi tolere edilirler. Nadiren interstisyel nefrit, perikardit, döküntü, pankreatit, nadiren kolitte kötüleşme gibi yan etkiler oluşabilir. Hasta uyumu bir sorundur, çünkü preparatların çoğu günde 3-4 kez almayı gerektirir. Rektal yolla uygulanan topikal terapi distal ülseratif kolitin tedavisinde çok etkilidir ancak bunda da uyum problemi mevcuttur.

5-ASA içeren preparatların kolorektal kanser gelişimi riskini azalttığına dair çelişkili bilgiler mevcuttur (95).

**b) Kortikosteroidler:** Kortikosteroidler en az Crohn hastalığında olduğu kadar orta, ağır aktiviteli ülseratif kolitin tedavisinde de etkilidirler. Prednizonun klasik başlangıç dozu 40-60 mg/ gündür. İntravenöz metilprednizolon ( 40-60 mg/gün) ya da hidrokortizon ( 200-300 mg/gün) hastaneye yatırılması gereken hastalar için kullanılabilir. Ülseratif kolitli hastaların yaklaşık üçte biri steroide ihtiyaç gösterir. Bununla birlikte 1 yıl sonunda hastaların yaklaşık 20%'si steroid bağımlı hale gelirken 30%'u da cerrahiye gider. Crohn hastalığında olduğu gibi steroidler ülseratif kolitin idame tedavisinde etkisizdirler. Dolayısıyla idame tedavisinde tatmin edici bir ilaç başlandıktan sonra steroid dozu azaltılmalıdır. Rektal yolla uygulanan steroidli enemalar distal ülseratif kolit alevlenmelerinde sistemik yan etki olmadan kullanım avantajı sağlarlar.

**c) Tiyopürinler:** 6-MP ve azatiyopürinin ülseratif kolitteki etkinliği geniş bir biçimde incelenmemiştir. Remisyonun idamesinde etkili ilaçlar olmakla birlikte anektodal tecrübe bu etkinin Crohn hastalığındaki kadar çok olmadığını düşündürmektedir.

**d) İnfliksimab:** Crohn hastalığında yaygın olarak kullanılmaya başlandıktan birkaç yıl sonra infliksimabın ülseratif kolitte hem remisyon indüksiyonu hem de remisyonun idamesinde etkin olduğu gösterilmiştir (96). İnfliksimab şiddetli hastalığı olan ve aksi takdirde cerrahiye gidecek olan hastalar için siklosporine göre daha az toksik ve değerli bir alternatif oluşturmaktadır. İnfliksimab tedavisine başlamak için uygun zamanlama konusu çelişkilidir. Bununla birlikte infliksimab steroide refrakter ya da bağımlı ve tiyopürinlerle tedavi edilemeyen hastalarda düşünülmelidir.

**e) Siklosporin:** Siklosporin hastaneye yatması gereken şiddetli ülseratif koliti olan hastalar için medikal tedavi olarak son çaredir. Sürekli infüzyon şeklinde verildiğinde ( 2-4 mg/kg/gün) hastaların 50-80%'inde kısa dönemde remisyon sağlar. Hastanede 7 günlük steroid tedavisi almasına rağmen düzelmeyen hastalar bu tedavi için en uygun grubu oluşturur. Toksik etkileri uzun süreli kullanımını sınırlamaktadır. Nefrotoksisite ve fırsatçı enfeksiyonlar en korkulan komplikasyonlardır. Konvülsiyon eşliğini düşürdüğünden hipomagnezemisi ve kolesterol düşüklüğü olan( < 100 mg/dl) hastalarda siklosporin kullanılmamalıdır. Ayrıca siklosporin kullanan hastaların yaklaşık yarısı 1 yıl içinde kolektomiye giderler. Dolayısıyla toksisite riskleri ile siklosporinin, kısa süreli bile olsa kullanımı, sınırlı uzun dönem yararları tartılarak ilacın kullanımı konusunda bir karara varılmalıdır. Siklosporin uzun dönem idame tedavisi için uygun bir seçenek değildir.

**f) Cerrahi:** Crohn hastalığının tersine cerrahi ülseratif kolitte bir tedavi seçeneğidir. Total proktokolektomi hastalıklı dokuyu tamamen ortadan kaldırır ve ileride medikal tedaviye gerek kalmaz. Cerrahi, fulminan hastalıkta, maksimal medikal tedaviye refrakter şiddetli hastalıkta ve kolite bağlı displazi ya da malignensi durumlarında endikedir. Kolektomi poşit gibi, PSK gibi diğer komplikasyonları engellemez. IPAA cerrahi olarak tercih edilen yöntemdir. Total proktokolektomi ile birlikte uç ileostomi de uygun bir seçenek olabilir.

## 2.2 Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antikorları

İBH'da serolojik belirteçler üzerinde yoğun bir ilgi mevcuttur. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* (*S cerevisiae*) antikoru, Crohn hastalığı için orta derecede sensitivite ve yüksek spesifite gösteren bir serolojik belirteçtir (2). *S cerevisiae* unlu mamüller üretiminde ve bira yapımında yaygın olarak kullanılan bir askomiçes maya türüdür. *S cerevisiae*'ya karşı antikorlar ilk kez Main ve arkadaşları tarafından ölü maya hücrelerini antijen olarak kullanmak suretiyle gösterilmiştir (3). Sendid ve arkadaşları bir bira mayası suşu olan *S cerevisiae* Sul'in Crohn hastalığı için daha fazla tanısal değeri olduğunu göstermişler ve bu organizmanın antijenik oligomannoz epitopunu tanımlamışlardır (97). Daha sonraki çalışmalarda Crohn hastalarının çeşitli bira ve ekmek maya suşlarına karşı antikor geliştirdiği gösterilmiştir (98). ASCA ile reaksiyon veren antijen, *S cerevisiae* hücre duvarının komponenti olan bir fosfopeptidomandır.

Batı toplumlarında artmış ASCA düzeyleri Crohn hastalarında 50-70%, Crohn hastalarının sağlıklı birinci derece akrabalarında 20-25%, ÜK hastalarında 5-15% ve sağlıklı bireylerde 0-5% oranında görülür (4,5). ASCA IgG'si pozitif hastaların yaklaşık üçte ikisinde ASCA IgA pozitifliği de mevcuttur ve hastaların yaklaşık 19%'sinde sadece ASCA IgA antikorları bulunur.

ASCA'nın tanısal rolü yanında Crohn hastalığı patofizyolojisindeki rolü tam açıklığa kavuşmamıştır. ASCA pozitifliğinin Crohn hastalarının sağlıklı birinci derece akrabalarında 20-25% oranında görülmesi genetik bir temel olduğunu düşündürebilir. Crohn hastalarının sağlıklı monozygotik ikizlerinde de yüksek ASCA IgA, IgG, IgM düzeyleri bulunmuştur (99). İBH olmayan ailelerde yapılan bir çalışmada ASCA'nın vertikal geçiş gösterdiği bulunmuştur (100). ASCA'nın hastalığın seyri boyunca stabil olması ve hastalık aktivitesinden bağımsız olması da genetik bir bağlantı olduğu tezini destekler. Bununla beraber bazı aile çalışmaları yukarıdaki çalışmalarla çelişkili sonuçlar vermiştir. Bir çalışmada ailesel Crohn hastalığında ASCA düzeylerinin sporadik Crohn hastalığındakine göre daha yüksek olduğu gösterilmiş (101) ancak başka çalışmalarda düzeyler ya benzer çıkmış ya da sporadik Crohn hastalığında daha yüksek bulunmuştur (102,103). Bu bulgulara dayanarak ASCA için çevresel bir etyolojinin olduğu da söylenebilir. Ayrıca *Saccharomyces cerevisiae*'nin hem ekmek mayası hem de bira mayası suşlarının Crohn hastalığında antikor cevabını tetiklemesi hastalık patogenezinde diyetel antijenlerin de hastalık patogenezinde önemli olduğunu göstermektedir. Çölyak

hastalarında ASCA IgG düzeyi (ASCA IgA normal) Crohn hastalarındaki kadar yüksek bulunmuş bu nedenle ASCA'nın mukozal permeabilite defektinden kaynaklandığı öne sürülmüştür (104). Ancak Vermeire ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ASCA ile intestinal permeabilite arasında bir ilişki bulunamamıştır (105). ASCA pozitifliğinin Crohn hastalığında erken yaşta başlangıç, ileal tutulum, komplike davranış, perianal hastalık ve cerrahi gereksinimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (106).

### 2.3 Anti-Glikoprotein 2 antikorları

Otoimmün mekanizmalar da İBH'nın patogenezinde rol oynuyor gibi görünmektedir. Bu durum pankreatik antikorların(PAB) Crohn hastalarının 31%'inde indirek immünfloresan yöntemi ile gösterilmesi ile aşikar hale gelmiştir (6,7). Yakın zamanda glikoprotein 2'nin (GP2) Crohn hastalığına spesifik PAB'in majör otoantijenik hedefi olduğu tanımlanmıştır (8).

GP2 N-bağlı karbonhidratlarla aşırı derecede glikozillenmiş bir proteindir ve pankreasın asiner hücrelerindeki zimojen membran granül proteinlerinin yarıya yakın bir kısmını oluşturur (9). Pankreasın nöronal ve hormonal stimülasyonu sonucu, GP2 asiner hücrelerin apikal kompartmanına taşınır, oradan da zimojenlerle birlikte önce pankreatik kanala salınır ve en sonunda da duodenuma geçer (10). Ayrıca pankreas dışında GP'nin Crohn hastalığında inflamasyon olan bölgelerde ülseratif kolittekini aksine çok fazla eksprese olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu proteinin hastalığın gelişiminde patofizyolojik bir rolü olabileceği öne sürülmüştür (8). Ayrıca GP2'nin, fare ve insanın intestinal Peyer plaklarındaki mikrofild hücrelerinin (M hücreleri) membrana bağlı reseptörü olduğu bulunmuştur (107). İlginç olarak GP2 *FimH* pozitif bakterilerle renal homogu üromodülin gibi etkileşime girerek bu mikroorganizmalara karşı gelişen immün cevabı etkiler (108).

Yakın zamanda rekombinant insan GP'2si kullanarak anti-GP2 antikorlarını tespit edebilen bir ELISA ( Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yönteminin geliştirilmesi ve ticari olarak kullanıma sunulmasıyla bu konudaki çalışmalar da artmaya başlamıştır (11). Roggenbuck ve arkadaşları İngiltere ve Almanya'dan tanısı kesin olan 178 Crohn ve 100 ülseratif kolit hastası ile 162 kan bağışçısında bu yöntemi test etmişlerdir(11). Bu çalışmada PAB pozitif Crohn hastalarında 66.7% anti-GP2 Ig G ve 31.9% anti-GP2 Ig A pozitifliği bulunmuştur. Anti-GP2 IgA pozitifliği olan hastaların sadece ikisi dışında diğer



tümünde aynı zamanda Anti-GP2 IgG pozitifliği de bulunmuştur. PAB negatif hastalarda ise 4.7% Ig G ve 0.9% IgA pozitifliği görülmüştür. PAB pozitifliğine bakılmaksızın tüm Crohn hastalarında Anti GP2 IgG/ IgA pozitifliğinin 30,1% olduğu belirtilmiştir. Anti GP2 IgG/ IgA pozitifliğinin Ü.K hastalarında 9%, kan bağışçılarında ise 3.7 % olduğu bulunmuştur. Söz konusu çalışmada PAB ve anti-GP2 arasında pozitif bir korelasyon olduğu ve Anti-GP2 Ig G ile ASCA Ig G'nin hastaların önemli bir kısmında birliktelik gösterdiği de rapor edilmiştir. Roggenbuck ve arkadaşları, 20 AU/ ml'yi "cut-off" değer olarak kullanarak, anti-GP2 IgG için sensitivitenin 29.2% ve spesifitenin 95.8% , anti-GP2 Ig A için ise sensitivitenin 13,5 % ve spesifitenin de 98,5% olduğunu tespit etmişlerdir.

Pavlidis ve arkadaşları, anti-GP2 IgG/ Ig A pozitifliğinin Crohn hastalarında 29% , ülseratif kolit hastalarında ise % 10 olduğunu göstermişlerdir. Crohn hastalığındaki anti-GP2 titresi ülseratif kolittekinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Anti-GP2 için seropozitif hastaların sadece 35%'inde aynı zamanda ASCA IgG/A pozitifliği de görülmüştür (12).

Belçika'dan yapılan bir çalışmada ise Crohn hastalarının 20,7%'sinde ÜK hastalarının ise 9,3%'sinde anti-GP2 IgG/ IgA pozitifliğinin olduğu bulunmuştur. Farklı gastrointestinal rahatsızlığı olan 75 bireyin sadece 3'ünde (4%) anti-GP2 IgA pozitifliği gösterilmiştir (13). Bu çalışmanın diğer bir sonucu da biyolojik tedavi alan hastalarda 6-44 aylık bir izlem periyodu sonunda GP2 otoantikör titrelerinin değişmediğinin gösterilmesidir. Literatürde bu bulgu ile çelişen bir yayın da mevcuttur. Roggenbuck ve arkadaşları 28 yaşındayken striktür için ileoçekal rezeksiyon yapılmış kolonik tutulumlu 48 yaşındaki bir erkek hastada 12 aylık infliksimab tedavisi sonrasında anti-GP2 IgG düzeyinde belirgin bir düşme olmakla birlikte ASCA seviyelerinin sabit kaldığını göstermişlerdir (109).

Klinik pratikte, anti-GP2 tanısal ve prognostik açıdan önemli bir parametre olabilir. Bu yeni otoantikör CH ve ÜK arasında ayırım yapılmasını sağlayabileceği gibi hastalığın daha agresif seyredebileceği hastaları da tanımlamamızı sağlayabilir. Bu konuda fazla çalışma olmamakla birlikte çelişkili sonuçlar mevcuttur. Yakın geçmişte yayınlamış bir çalışmada anti-GP 2 pozitif Crohn hastalarında yaygın ya da ince barsak tutulumlu hastalık görülme riskinin daha fazla penetran hastalık görülme riskinin daha az olduğu bildirilmiştir (14). Bir başka çalışmada çalışmada anti-GP2 seropozitifliği cinsiyet, yaş, ASCA, hastalık lokalizasyonu, hastalığın davranışı ve cerrahi tedavi açısından incelenmiş ve sadece üst

gastrointestinal sistem tutulumu ile anti-GP2 seropozitifliği arasında ilişki bulunmuştur (13). Bogdanos ve arkadaşlarının çalışmasında ise anti-GP2 pozitifliğinin hastalığın erken yaşta başlaması, ileokolonik tutulum ve perianal hastalıkla birlikte striktüran davranış gösterme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (15).



### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1 Hastalar

Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim dalında takip edilen ve tanısı klinik, endoskopik, radyolojik ve laboratuvar bulgular ile kesin olarak konmuş Crohn hastalığı tanılı 60 hasta, ÜK tanılı 62 hasta ve sağlıklı 46 gönüllü dâhil edildi. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit tanısı kesin olmayanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların serumları analiz edilinceye kadar -80 °C’de saklandı.

#### 3.2 ASCA düzeyi ölçümü

ASCA IgG ve IgA düzeyi ölçümü standardize edilmiş ELISA yöntemi ( QUANTA Lite, INOVA Diagnostics, Inc., San Diego, CA,USA) ile *S.cerevisiae*'nin hücre duvarındaki mannan proteinine karşı antikolar kullanılarak üreticinin tavsiyeleri doğrultusunda yapıldı. Testin yapılışı: 1:101 dilüsyondaki yüz mikrolitre serum, kısmen pürifiye edilmiş *Saccharomyces cerevisiae* antijeni ile kaplı 96 kuyucuklu polistiren plaklara eklendi. Bağlı ASCA'lar yabanturbu peroksidaz IgA ya da IgG konjugatı ( keçi anti-human) ile inkübe edilip tetrametil benzidin kromojeni eklenerek tespit edildi. Her plağa bir yüksek pozitif, bir düşük pozitif ve bir negatif kontrol eklendi. Absorbans (optik dansite, OD) bir fotometre üzerinde 450 nm ışık boyunda okundu. ASCA reaktivitesi şu şekilde hesaplandı: örneğe ait OD/ düşük pozitif OD x 25. Üretici firma tarafından tavsiye edildiği üzere 25 Ünite üzerindeki değerler pozitif kabul edildi.

#### 3.3 Anti-GP2 düzeyi ölçümü

Anti-GP2 otoantikoları (IgA ve IgG) hastaların serumlarında ticari bir ELISA kiti (Generic Assays, Dahlewitz/ Berlin, Germany) kullanılarak üreticinin talimatlarına göre yapıldı. Test, *Spodoptera frugiperda* 9 hücrelerinde eksprese edilen rekombinant insan GP2'nin solid faz antijeni olarak kullanılmasına dayanmaktadır. Kalibratörler, pozitif kontrol ve dilüe hasta serumundaki antikolar mikrotitre plakların solid fazı üzerinde immobilize olmuş antijen ile reaksiyon verirler. Oda sıcaklığında 60 dakikalık bir inkübasyon periyodunu takiben bağlanmamış serum bileşenleri bir yıkama basamağı ile uzaklaştırılır. Bağlı otoantikolar oda sıcaklığında 30 dakikalık bir inkübasyon periyodu

süresinde yabanturbu peroksidzına (Horseradish peroxidase) konjuge edilmiş anti-human antikorları ile spesifik olarak reaksiyona girerler. Fazlalık konjugat yıkama basamağı ile solid-faz immün komplekslerinden ayrılır. Yabanturbu peroksidazı, eklenen renksiz 3,3',5,5'-tetrametilbenzidin substratını mavi bir ürüne çevirir. Bu enzim reaksiyonu 15 dakika sonra sülfürik asit eklenmesiyle durdurulur ve mavi renk sarıya döner. Daha sonra bu solüsyonun optik dansitesi 450 nm dalga boyunda okunur. Optik yoğunluk, bağlı spesifik antikorların miktarı ile doğru orantılıdır. Kalibratörlerin antikorlarının konsantrasyonlarını x ekseninde ve bu antikorlara karşılık gelen optik dansite değerlerinin y ekseninde işaretlenmesi ile standart eğri oluşturulur. Serumdaki antikor konsantrasyonu direk olarak standart eğriden okunur.

### **3.4 İstatistiksel analiz**

Hastalara ait veriler SPSS 15.0 istatistik programı ile analiz edildi. Sayısal verilerin dağılımı Kolomogorov-smirnov testi ile değerlendirildi. Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, kontrol gruplarında antikor pozitifliklerinin karşılaştırılmasında ki-kare ve fisher exact testleri kullanıldı. Ayrıca Crohn hastalığı olanlarda tutulum alanı, perianal hastalık varlığı, hastalığın davranış özellikleri, yaş grupları, cerrahi tedavi ve hastalık aktivitesi ile antikor pozitifliği arasındaki ilişki ki-kare ve fisher exact testleri ile değerlendirildi. Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kontrol gruplarında antikor titrelerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Anlamli çıkan veriler için hangi gruplar arasında fark olduğunu tespiti için Mann-Whitney U testi ile 2'şerli karşılaştırmalar yapılarak Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Aktif ve remisyonunda crohn hastalarında ki antikor titreleri Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldı. Hastalık ve aktivite gruplarında elde edilen sayısal veriler grafik olarakta gösterildi. Antikor titreleri arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde Spearman Korelasyon Analizi yöntemi kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 62 (37%)'si ülseratif kolit, 60 (36%)'ı Crohn hastalığı ve 46 (27%)'si kontrol grubu olmak üzere 168 hastanın yaş ortalaması  $41 \pm 13$  idi. Hastaların 71 (42%)'i kadın iken, 97 (58%)'si erkekti. Crohn hastalığı olan bireylerin klinik ve demografik özellikleri aşağıda verilmiştir (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1** Crohn hastalarının demografik ve klinik özellikleri

	Sayı	%
<b>Kadın/Erkek</b>	28/32	46/54
<b>Yaş</b>		
A2	32	53
A3	28	47
<b>Tutulum yeri</b>		
L1	32	53
L2	8	13
L3	20	34
<b>Perianal hastalık</b>	9	15
<b>Üst GIS tutulumu</b>	2	3
<b>Davranış</b>		
B1	30	50
B2	18	30
B3	12	20
<b>Cerrahi öyküsü</b>	20	33
<b>EIM</b>	9	15

Ülseratif kolit, crohn hastalığı ve kontrol gruplarında GP2 antikorunun pozitifliği karşılaştırıldığında Crohn hastalığı olanlarda özellikle IgA tipi antikorun pozitifliğinin diğer gruplara göre daha yüksek oranda olduğu bulundu (Tablo 4.2). Farkın hangi gruplar

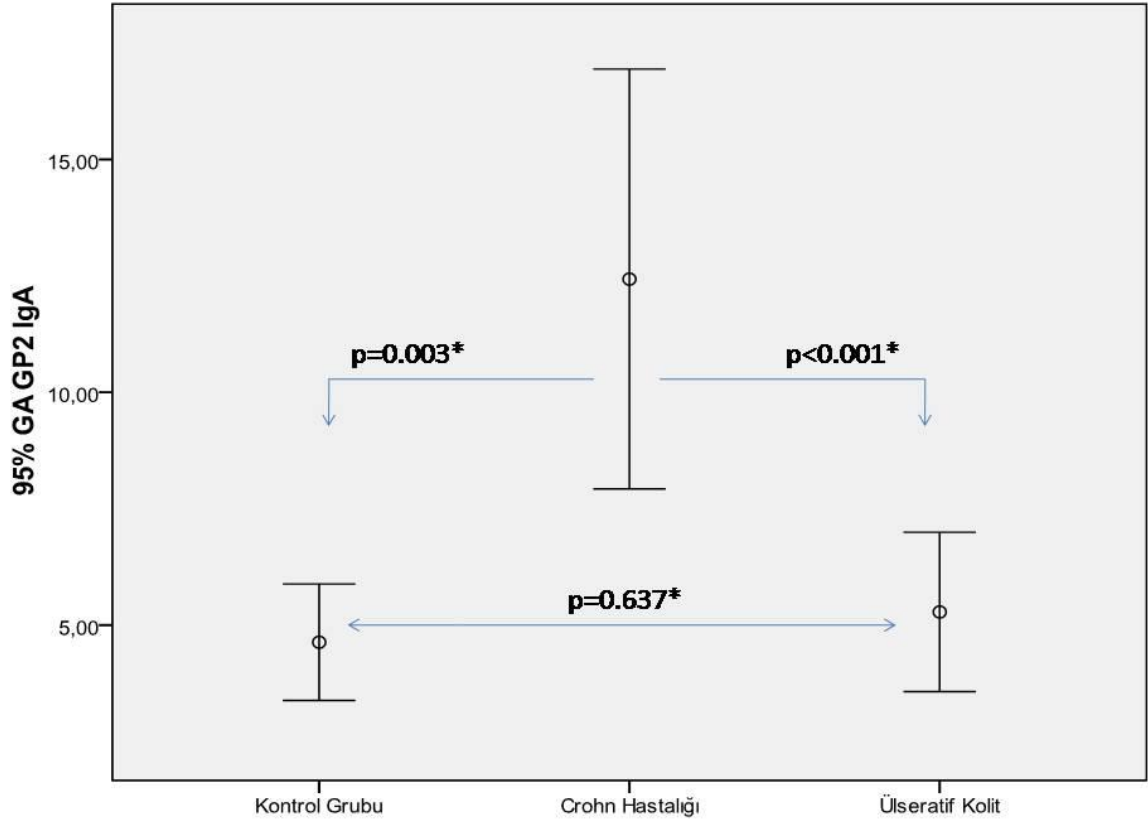
arasında olduğunun tespiti için ki-kare testi ile 2'li karşılaştırmalar yapılarak Bonferroni düzeltmesi uygulandığında GP2 IgA ve toplam GP2 testleri için pozitifliğin Crohn hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek oranda görüldüğü bulundu (ki-kare testi,  $p=0.002$ ). Yine Crohn hastalığı ve ülseratif kolitli hastalar karşılaştırıldığında GP2 IgA pozitifliği ve toplam GP2 antikor pozitifliğinin Crohn hastalarında daha yüksek oranda olduğu bulundu (ki-kare testi,  $p=0.001$ ;  $p=0.003$ , sırasıyla). Crohn hastalığı olanlarda GP2 IgG pozitifliği olan 3 hastada aynı zamanda GP2 IgA pozitifliği de gözlenirken, ülseratif kolitli hastalarda GP2 IgG pozitifliği olan 3 hastanın 2'sinde GP2 IgA pozitifliği mevcuttu. Diğer taraftan ülseratif kolitli hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında GP2 antikor pozitifliği (IgA, IgG veya toplam GP2) sonuçları benzerdi (ki-kare testi,  $p>0.05$ , tüm karşılaştırmalar için).

**Tablo 4.2** GP2 antikor pozitifliğinin ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	Ülseratif kolit (n=62)	Crohn hastalığı (n=60)	Kontrol (n=46)	<i>p</i>
GP2 IgA (+/-)	2 (3%) / 60 (97%)	15 (25%) / 45 (75%)	1(2%)/ 45 (98%)	<b>&lt;0.001</b>
GP2 IgG (+/-)	3 (5%) / 59 (95%)	3 (5%) / 57 (95%)	0 / 46	0.309
GP2 Toplam (+/-)	3 (5%) / 59 (95%)	15 (25%) / 45 (75%)	1(2%)/ 45 (98%)	<b>&lt;0.001</b>

Ki-kare testi,

GP 2 IgA ve GP2 IgG antikor titreleri ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında, GP2 IgA düzeylerinin 3 grup arasında anlamlı olarak farklı olduğu bulundu (Kruskal-Wallis Testi,  $p=0.001$ ). Farkın hangi gruplar arasında olduğunun tespiti için Mann-Whitney U testi ile 2'li karşılaştırmalar yapılarak Bonferroni düzeltmesi uygulandığında Crohn hastalarında ülseratif kolit ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu. Ülseratif kolit ve kontrol grubu arasında ise fark olmadığı gözlemlendi (Şekil 4.1). GP2 IgG titresinin ise 3 grupta benzer olduğu bulundu (Kruskal-Wallis testi,  $p=0.323$ ).



**Şekil 4.1** Ülseratif Kolit, Crohn hastalığı ve kontrol grubunda GP2 IgA antikor titreleri (\*Mann-Whitney U Testi)

Benzer şekilde 3 grupta ASCA açısından değerlendirme yapıldığında, yine Crohn hastalarında ASCA pozitifliğinin diğer gruplara göre belirgin olarak yüksek olduğu bulundu (Tablo 4.3). Farkın hangi gruplar arasında olduğunun tespiti için ki-kare veya fisher's exact testi ile 2'li karşılaştırmalar yapılarak Bonferroni düzeltmesi uygulandı. ASCA IgA, ASCA IgG ve toplam ASCA testleri için pozitifliğin kontrol grubuna göre daha yüksek oranda görüldüğü bulundu (ki-kare testi,  $p < 0.001$ , tüm karşılaştırmalar için). Yine Crohn hastalığı ve ülseratif kolitli hastalar karşılaştırıldığında ASCA IgA pozitifliği ve toplam ASCA antikor pozitifliğinin Crohn hastalarında daha yüksek oranda olduğu bulundu (ki-kare testi,  $p < 0.001$ ; her iki karşılaştırma için). Ayrıca Crohn hastalığında ülseratif kolite oranla ASCA IgG pozitifliği daha fazla oranda görülmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0.24$ ).

Diğer taraftan ülseratif kolitli hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ASCA IgA ve toplam ASCA antikor pozitifliklerinin benzer olduğu (fisher's exact testi, p=0.134; p=0.023, sırasıyla), ASCA IgG pozitifliğinin ise ülseratif kolitlilerde daha yüksek oranda pozitif olduğu gözlemlendi (fisher's exact testi, p=0.01).

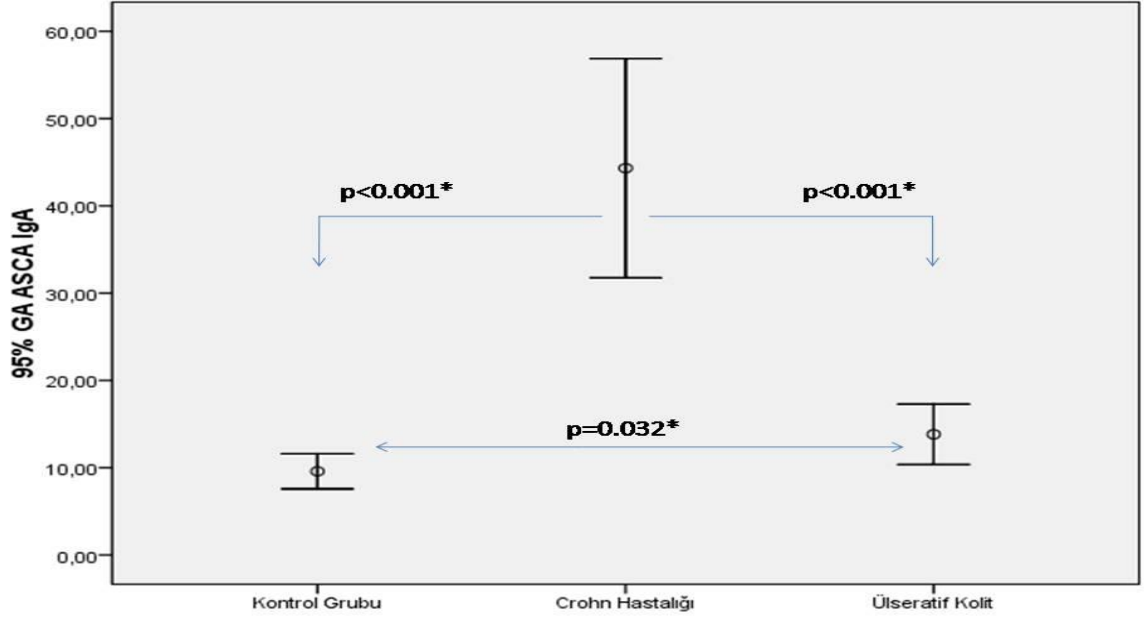
**Tablo 4.3** ASCA antikorlar pozitifliğinin ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	Ülseratif kolit (n=62)	Crohn hastalığı (n=60)	Kontrol (n=46)	p
ASCA IgA (+/-)	7 (11%) / 55 (89%)	25 (42%) / 35 (58%)	1(2%)/45 (98%)	<0.001
ASCA IgG (+/-)	9 (15%) / 53 (85%)	19 (32%) / 41 (68%)	0 / 46	<0.001
ASCAToplam(+/-)	14 (23%) / 48( 77%)	31 (52%) / 29 (48%)	1(2%)/45 (98%)	<0.001

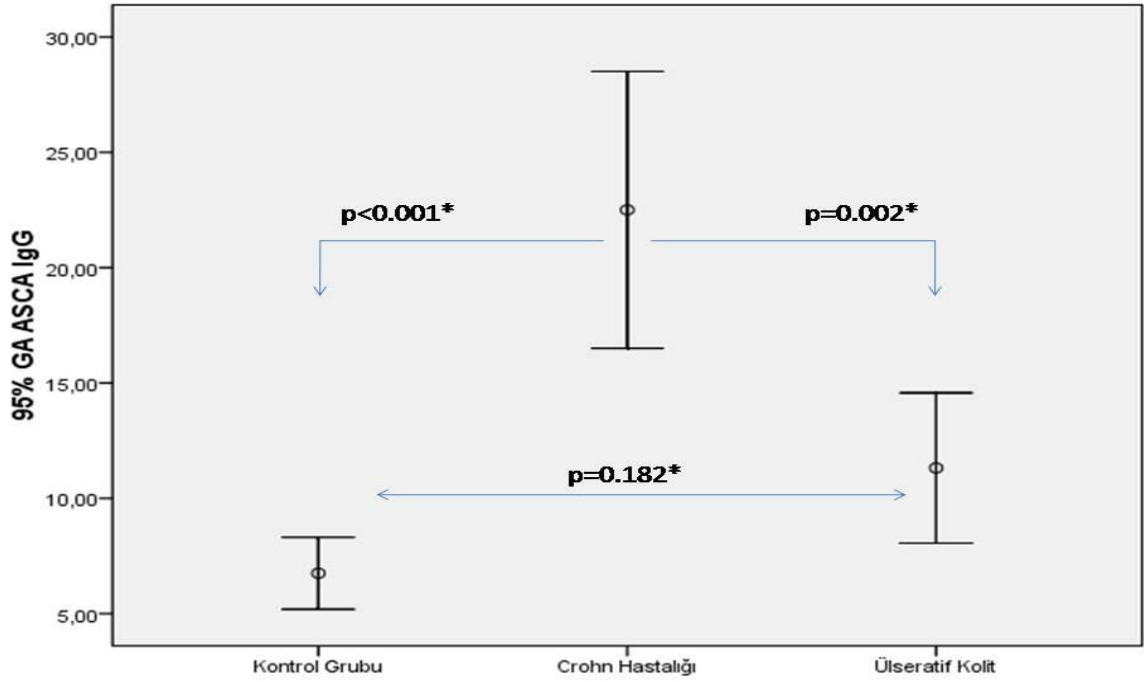
Ki-kare testi,

ASCA IgA ve IgG antikor titreleri ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında, hem IgA hem de IgG düzeylerinin 3 grup arasında anlamlı olarak farklı olduğu bulundu (Kruskal-Wallis Testi, p<0.001, her 2 test için). Farkın hangi gruplar arasında olduğunun tespiti için Mann-Whitney U testi kullanılarak 2'li karşılaştırmalar yapılarak Bonferroni düzeltmesi uygulandığında Crohn hastalarında ülseratif kolit ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu. Ülseratif kolit ve kontrol grubu arasında ise ASCA IgA titreleri açısından fark olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 4.2 ve Şekil 4.3).





Şekil 4.2 Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kontrol grubunda ASCA IgA düzeyleri (\* Mann-Whitney U testi)



Şekil 4.3 Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kontrol grubunda ASCA IgG düzeyleri (\* Mann-Whitney U testi)

ASCA toplam ve GP2 toplam antikorlarının pozitifliğinin uyumu Kappa analizi ile değerlendirildiğinde, her 2 test arasında uyum olduğu, ancak bu uyumun zayıf-orta düzeyde olduğu bulundu (Kappa testi,  $\kappa=0.239$ ,  $p=0.001$ ).

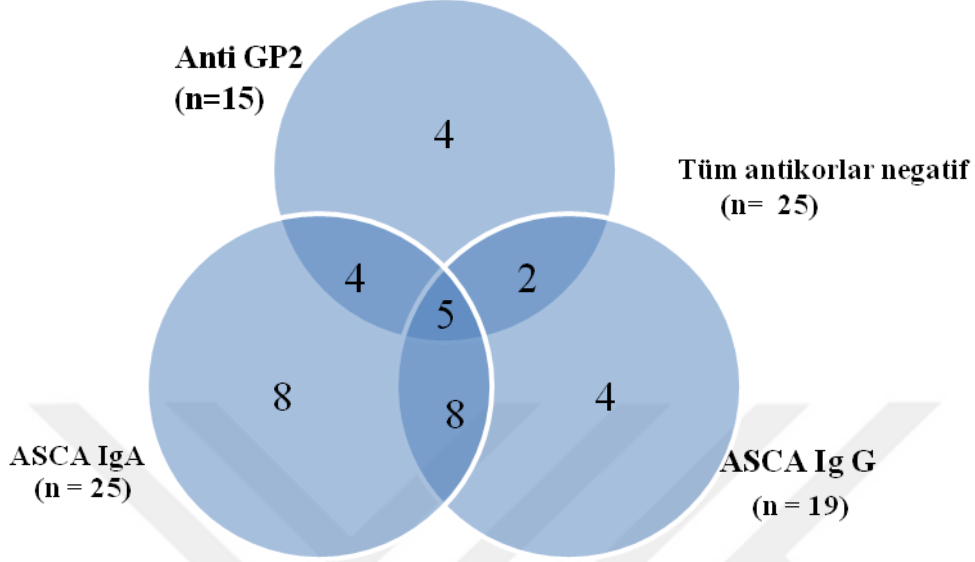
ASCA ve GP2 birlikte değerlendirildiğinde Crohn hastalarının 11'inde hem ASCA hem de GP2 antikorları için seropozitiflik mevcuttu. Diğer bir deyişle ASCA pozitif ( IgG ve/veya IgG) hastaların 36% 'sında (11/30) anti-GP2 ( IgG ve/veya IgG) pozitifliği mevcut iken anti-GP2 ( IgG ve/veya IgG) pozitif olan vakaların 73%'ünde ( 11/15) ASCA pozitifliği bulundu. Sadece 5 hastada (8%) hem ASCA hem de anti-GP2 için IgA ve IgG'nin birlikte pozitif olduğu görüldü( Şekil 6). Crohn hastalarının 25'inde (42%) her iki antikor da negatif iken 35 hastada en az bir antikor pozitifliği mevcuttu (58%). Diğer yandan ülseratif kolit ve kontrol grubunda her iki antikorun birden pozitif olduğu vaka görülmedi (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4** ASCA ve anti-GP2'nin birlikte değerlendirilmesi

	<b>Her iki antikor negatif</b>	<b>Her iki antikor da pozitif</b>	<b>Sadece ASCA pozitif</b>	<b>Sadece GP2 pozitif</b>
<b>Crohn</b>	25(42%)	11(18%)	20(33%)	4(7%)
<b>Ülseratif kolit</b>	48(77%)	0	11(18%)	3(5%)
<b>Kontrol</b>	44(9%6)	0	1(2%)	1(2%)

Crohn hastalarında antikor titreleri arasındaki korelasyon Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde, ASCA IgG ile GP2 IgG ve ASCA IgA arasında ( $r=0.320$ ,  $p=0.013$ ;  $r=0.363$ ,  $p=0.004$ ), GP2IgA ile ASCAIgA arasında ( $r=0.401$ ,  $p=0.001$ ) pozitif korelasyon olduğu bulundu. Aşağıdaki Venn şemasında antikorların birbiri ile ilişkisi gösterilmiştir.

CH ( n = 60, anti-GP2 > 20, ASCA > 25AU/ml



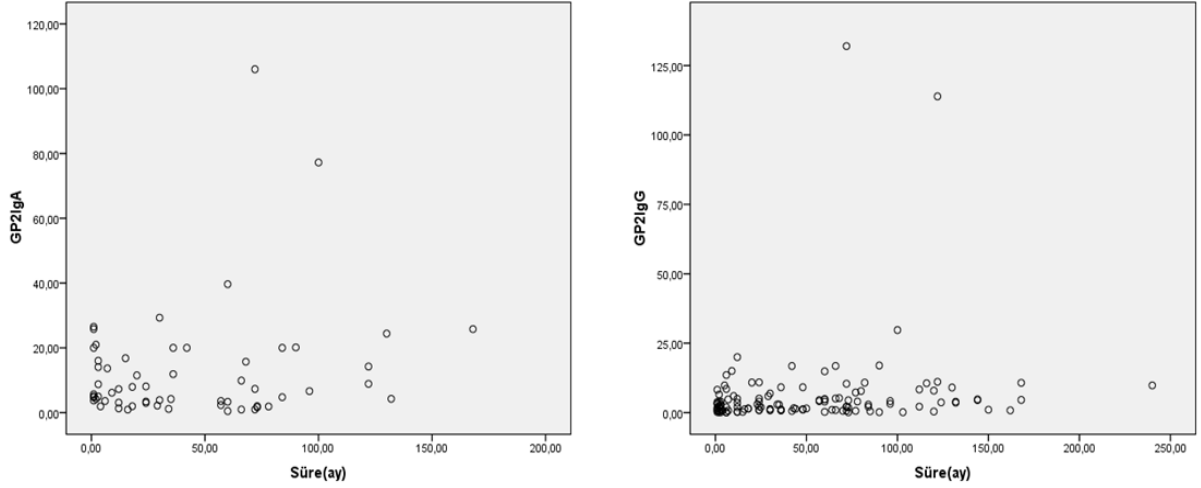
Şekil 4.4 Crohn hastalarında ASCA IgA, ASCA IgG ve anti-GP2 antikor reaktivitesini gösteren Venn şeması

Crohn hastalığında anti-GP2 antikorlarının sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerlerinin sırasıyla 25%, 97%, 88% ve 55% olduğu bulundu. ASCA için bu değerler sırasıyla 50%, 86%, 78% ve 63% olarak hesaplandı. Her iki antikor birlikte kullanıldığında en az bir antikor pozitifliğinin ( Anti-GP2 IgA, Anti-GP2 IgG, ASCA IgA veya ASCA IgG'den herhangi biri) sensitivite, spesifite, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değerlerinin sırasıyla 58%, 82%, 76% ve 66% olduğu görüldü. Her iki antikorun birlikte pozitif olması durumunda sensitivitenin düşmekle birlikte spesifite ve pozitif prediktif değerlerinin %100'e ulaştığı görüldü ( Tablo 4.5)

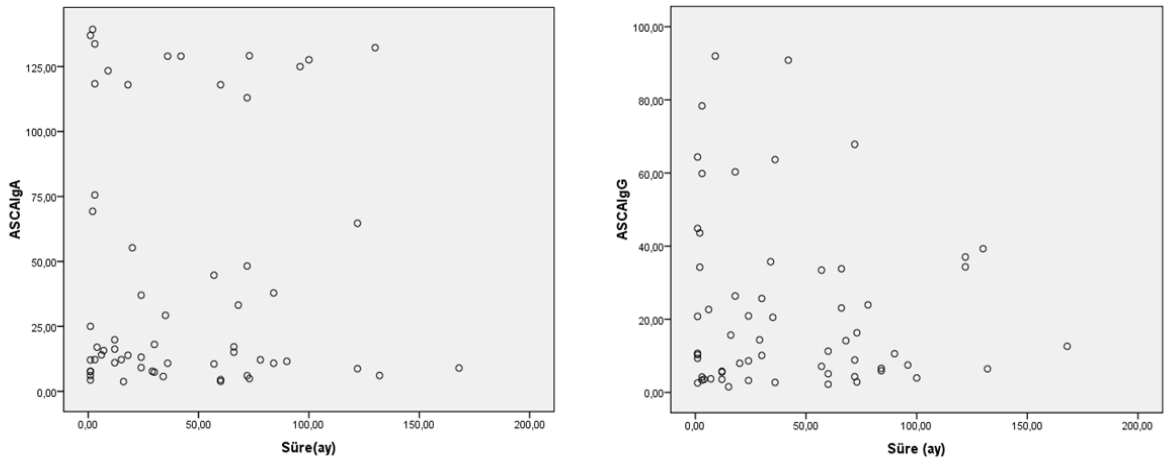
**Tablo 4.5** Crohn Hastalarında ASCA ve anti-GP2'nin sensitivite, spesifite, PPV, NPV değerleri

<b>Crohn Hastalığı</b>	<b>Sensitivite</b>	<b>Spesifite</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>
<b>Anti-GP2 IgA</b>	25%	97%	88%	55%
<b>Anti-GP2 IgG</b>	5%	97%	62%	50%
<b>Anti-GP2 toplam</b>	25%	96%	78%	69%
<b>ASCA IgA</b>	42%	92%	84%	61%
<b>ASCA IgG</b>	32%	91%	79%	57%
<b>ASCA toplam</b>	50%	86%	78%	63%
<b>En az bir antikor pozitifliği</b>	58%	82%	76%	66%
<b>Her iki antikorun da pozitifliği</b>	19%	100%	100%	67%

Hastalık süresi ile antikor titreleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, sadece GP2IgG ile hastalık süresi arasında pozitif korelasyon olduğu bulundu (Spearman korelasyon analizi,  $r=0.276$ ,  $p=0.033$ ) ( Şekil 4.5 ve Şekil 4.6 ).



Şekil 4.5 Crohn hastalığında GP2 IgA ve IgG titrelerinin hastalık süresine göre dağılımı



Şekil 4.6 Crohn hastalarında ASCA IgA ve IgG titrelerinin hastalık süresi ile değişimi

Antikorların kontrol ve ülseratif kolit grubuna göre daha yüksek oranda pozitif olduğu Crohn hastalarında lokalizasyon ile antikor pozitifliklerinin GP2 IgG dışında ileal, kolonik veya ileokolonik tutulumlarda benzer oranlarda olduğu bulundu (Tablo 4.6). GP2 IgG pozitifliğinin ise kolonik tutulumlarda ileokolonik tutumlulara göre daha fazla oranda olduğu bulundu.

**Tablo 4.6** Crohn hastalığında tutulum alanı ile antikor pozitifliği ilişkisi

	İleal (n=32)	Kolonik (n=8)	İleokolonik (n=20)	<i>p</i>
GP2 IgA	7 (22%)	3 (37,5%)	4 (20%)	0.466
GP2 IgG	1 (3%)	2 (25%)	0	<b>0.018</b>
GP2	7 (22%)	4 (50%)	4 (20%)	0.212
ASCA IgA	12 (37,5%)	3 (37,5%)	10 (50%)	0.651
ASCA IgG	10 (31%)	2 (25%)	7 (35%)	0.833
ASCA	14 (44%)	3 (37,5%)	13 (65%)	0.192

Ki-kare testi,

Crohn hastalığı olan 60 hastada antikor pozitiflikleri ve cerrahi öyküsü değerlendirildiğinde cerrahi öyküsü olan hastalarda ASCA IgA pozitifliğinin cerrahi tedavi öyküsü olanlarda olmayanlara göre daha fazla oranda olduğu bulundu. Diğer antikor pozitifliklerinin cerrahi tedavi öyküsü olan ve olmayanlarda benzer olduğu bulundu (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7** Crohn hastalığında cerrahi öyküsü ile antikor pozitifliği ilişkisi

	Cerrahi var (n=20)	Cerrahi yok (n=40)	<i>p</i>
GP2 IgA	6 (30%)	8 (20%)	0.519*
GP2 IgG	1 (5%)	2 (5%)	1*
GP2	6 (30%)	9 (22.5%)	0.528*
ASCA IgA	12 (60%)	13 (32,5%)	<b>0.042¥</b>
ASCA IgG	7 (35%)	12 (30%)	0.695¥
ASCA	12 (60%)	17 (43%)	0.143¥

\*Fisher's exact testi, ¥ ki-kare testi

Crohn hastalığı için hastalar, hastalığın davranışı açısından penetran, striktüran ve nonstriktüran nonpenetran olmak üzere 3 gruba ayrılarak antikor pozitifliği açısından değerlendirildiğinde, GP2 antikorlarının 3 grupta da benzer oranda pozitif olduğu gözlemlendi (Tablo 4.8). ASCA IgA ve ASCA toplam antikor pozitifliklerinin hangi gruplar arasında farklı olduğunu tespit etmek için ki-kare testi ile 2'li karşılaştırmalar yapılarak Bonferroni düzeltmesi uygulandı ve özellikle penetran tip ile nonstriktüran nonpenetran tip arasındaki farkın anlamlı olduğu bulundu (Fisher's exact test, ASCA IgA için  $p=0.004$ ; ASCA toplam

içi p=0.008). Her 2 test striktüran tip crohn hastalarında nonstriktüran nonpenetran tip crohn hastalarına göre daha yüksek oranda pozitif olarak tespit edilirken, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (ki-kare testi, ASCA IgA için p=0.058; ASCA toplam için p=0.08).

**Tablo 4.8** Crohn hastalığında davranış ile antikor pozitifliği ilişkisi

	Non-striktüran non-penetran (n=30)	Striktüran (n=18)	Penetran(n=12)	<i>p</i>
GP2 IgA	5 (%17)	4 (%22)	5 (%42)	0.222
GP2 IgG	1 (%3)	0	2 (%17)	0.102
GP2	6 (%20)	4 (%22)	5 (%42)	0.324
ASCA IgA	7 (%23)	9 (%50)	9 (%75)	<b>0.006</b>
ASCA IgG	9 (%30)	6 (%33)	4 (%33)	0.962
ASCA	11 (%30)	10 (%56)	9 (%75)	0.07

Ki-kare testi

Crohn hastaları Montreal yaş sınıflamasına göre (17-40 yaş arası ve 40 yaşın üzeri olmak üzere) 2 gruba ayrılarak antikor pozitiflikleri ile yaş grupları arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Ki-kare ve Fisher's exact testleri ile yapılan karşılaştırmalarda yaş grupları arasında antikor pozitiflikleri açısından fark bulunmadı (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9** Crohn hastalığında Montreal sınıflamasına göre yaş gruplarında antikor pozitiflikleri

	17-40 yaş (n=32)	40 yaş üzeri (n=28)	<i>p</i>
GP2 IgA	10 (31%)	4 (14%)	0.121¥
GP2 IgG	2 (6%)	1 (4%)	1*
GP2	10 (31%)	5 (18%)	0.121¥
ASCA IgA	16 (50%)	9 (32%)	0.162¥
ASCA IgG	10 (31%)	9 (32%)	0.941¥
ASCA	18 (56%)	12 (43%)	0.284¥

¥ ki-kare testi, \*Fisher's exact testi

Yaş grupları ile antikor pozitiflikleri arasında ilişki gözlenmemesine rağmen, antikor pozitifliği gözlenen hastaların yaş ortalamaları independent sample t test ile

karşılaştırıldı. GP2 IgA ve GP2 toplam antikor pozitif olan hastaların negatif olanlara göre daha genç yaşta olduğu bulundu ( $42 \pm 12$ 'ye karşın  $35 \pm 7$  yıl,  $p=0.016$ ). Diğer antikorlar açısından pozitif ve negatif hastaların yaş ortalamalarının benzer olduğu bulundu.

Crohn hastalığında aktivite ile antikorlar arasında ilişki olup olmadığı ki-kare veya Fisher's exact testi ile karşılaştırıldığında, antikorlar ile aktivite arasında ilişki olmadığı bulundu (Tablo 4.10).

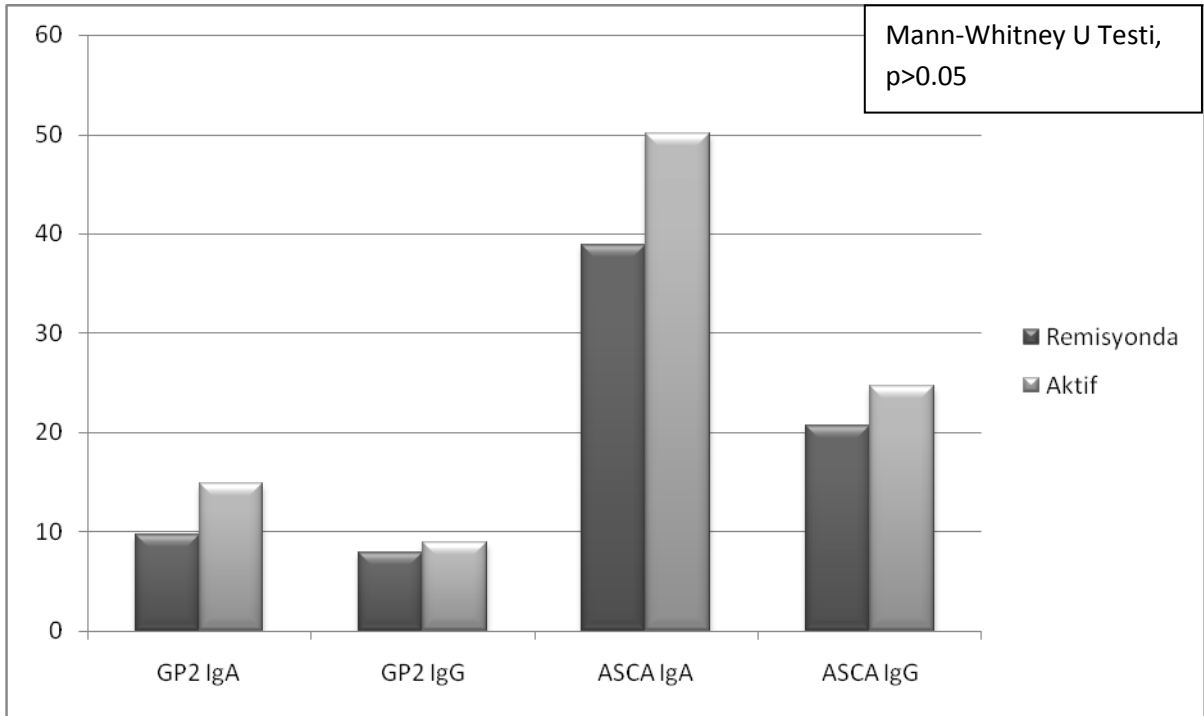
**Tablo 4.10** Crohn hastalığı açısından aktif ve remisyonda olan hastalarda antikor pozitifliği

	Remisyonda (n=30)	Aktif (n=30)	<i>p</i>
GP2 IgA	6 (20%)	9 (30%)	0.249¥
GP2 IgG	1 (3%)	2 (7%)	1*
GP2	6 (20%)	9 (30%)	0.330¥
ASCA IgA	11 (37%)	14 (47%)	0.497¥
ASCA IgG	8 (27%)	11 (37%)	0.456¥
ASCA	14 (47%)	16 (53%)	0.358¥

¥ ki-kare testi, \*Fisher's exact testi

Aktif olan ve olmayan Crohn hastalarında antikor titreleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında kantitatif olarak da fark olmadığı bulundu (Şekil 4.7)





**Şekil 4.7** Aktif ve remisyonda olan Crohn hastalarında antikor titreleri

Sigara içen ve içmeyen Crohn hastalarında antikor pozitiflikleri karşılaştırıldığında aralarında fark olmadığı bulundu( Tablo 4.11)

**Tablo 4.11** Sigara içme öyküsü olan ve olmayanlarda ASCA ve anti-GP2 pozitifliği

	Sigara öyküsü var	Sigara öyküsü yok	<i>p</i>
ASCA pozitif	7 (53%)	19 (48%)	0.749*
GP2 pozitif	4 (30%)	7 (18%)	0.270 <sup>‡</sup>

\*Pearson ki-kare 2-sided

<sup>‡</sup>Fisher exact test 2-sided

Crohn hastalarında perianal tutulum ile ASCA ve anti-GP2 pozitifliği arasında da bir ilişki gösterilemedi( Tablo 4.12 ).

**Tablo 4.12** Crohn hastalarında perianal tutulum ve antikor pozitifliği arasındaki ilişki

	Perianal tutulum var (n=9)	Perianal tutulum yok(n=51)	<i>p</i>
anti-GP2 pozitif	3(33%)	12(23%)	0.678 <sup>‡</sup>
ASCA pozitif	5(56%)	26(51%)	0.544*

\*fisher's exact test, <sup>‡</sup>fisher's exact test 2-sided

CH'da ekstraintestinal manifestasyonlar (EIM) ile herhangi bir antikor pozitifliği arasında da bir ilişki mevcut değildi(Tablo 4.13).

**Tablo 4.13** CH'da EIM ile antikor pozitifliği arasındaki ilişki

	EIM var (n=9)	EIM yok(n=51)	<b>P*</b>
GP2 pozitif	3(33%)	12(23%)	0.678
ASCA pozitif	4(44%)	27(53%)	0.727

\*Fisher's exact testi

Crohn tanılı hastalarda davranış ve cerrahi öyküsü ile antikor pozitifliği arasındaki ilişki incelendi. Herhangi bir antikor pozitifliği olan hastalarda penetran ve striktüran hastalık görülme oranının non-striktüran non-penetran tipe göre fazla olduğu görülmekle birlikte istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı( sırasıyla 75%, 67%, 43%,  $p=0.103$ ) ( Tablo 4.14)

**Tablo 4.14** Davranış ile herhangi bir antikor pozitifliği arasındaki ilişki

	Npns(n=30)	Striktüran(n=18)	Penetran (n=12)	<b>P*</b>
Antikor pozitif	13(43)	12 (67%)	9 (75%)	0.103

\*Ki-kare testi

Cerrahi öyküsü ile herhangi bir antikor pozitifliği arasındaki ilişkiye bakıldığında ise herhangi bir antikor pozitifliğinin cerrahi öyküsü olanlarda olmayanlara göre daha yüksek olduğu ve farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü( 75%'e karşı 48%,  $p=0.043$ ) ( (Tablo 4.14).

**Tablo 4.15** Cerrahi öyküsü ile herhangi bir antikor pozitifliği arasındaki ilişki

	Cerrahi var(n=20)	Cerrahi yok (n=40)	<b>p</b>
Antikor pozitif	15 ( 75%)	19 (48%)	<b>0.043</b>

Ki-kare

## 5.TARTIŞMA

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gastrointestinal kanalı etkileyen nedeni belli olmayan heterojen inflamatuvar hastalıklardır. Etyopatogeneze dair günümüzde kabul gören teori İBH'nın genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde bakteriyel mikrofloraya karşı immün cevabın bozulması sonucu geliştiği yönündedir (1). İBH'daki doku hasarı immün sistemin aracılık ettiği birçok mekanizma aracılığıyla gelişir. İBH her ne kadar tam bir otoimmün hastalık olmasa da immün sistem patogeneze rol aldığından İBH ( esas olarak Crohn Hastalığı) ile ilişkili otoantikorların bulunması araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Literatürde ASCA, p- ANCA, anti-I2, anti-OmpC, anti-CBir1, PAB, anti-glikanlar vs gibi antikorlar ve bunların hastalığın fenotipi ile ilişkisine dair birçok çalışma mevcuttur. Ancak bu otoantikorların düşük sensitiviteyi nedeniyle tanısal değerleri sınırlıdır (110). Bahsedilen belirteçler içinde en çok bilinen ve diğerlerine göre daha yüksek sensitiviteye sahip olan ASCA (110) ve yakın zamanda bulunmuş olan anti-GP2 antikorları (8) bu çalışmada değerlendirilmiştir.

Anti-GP2 ile ilgili ilk çalışmaları yapan Roggenbuck ve arkadaşlarının 178 Crohn hastası, 100 ülseratif kolit hastası ve 162 kan donoründe yaptıkları çalışmada anti-GP2 antikor pozitifliği sırasıyla 30% , 9% ve 3.7% olarak bulunmuştur (104). Pavlidis'in İngiltere'de yaptığı 70 Crohn hastası ve 50 ülseratif kolit hastasının dahil edildiği çalışmada anti-GP2 pozitifliği sırasıyla 29% ve 10% olarak bulunmuştur (105). Belçika'dan Op De Beeck'in 164 Crohn hastası ve 118 ÜK hastasında yaptığı çalışmada ise anti-GP2 pozitiflikleri sırasıyla 20,7% ve 9.3% iken farklı gastrointestinal rahatsızlıkları olan 75 hastanın 4%'ünde pozitiflik saptanmıştır (13). Bizim çalışmamızda ise anti-GP2 antikor pozitifliği( IgA ve/veya IgG) Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve kontrol grubu için sırasıyla 25%, 5% ve 2% olarak bulunmuştur. Sonuçların literatür ile benzer olduğu görülmektedir.

Bizim çalışmamızda toplam antikor pozitiflik oranları literatürdeki sonuçlarla benzerlik göstermekle birlikte IgA ve IgG pozitiflikleri ayrı ayrı incelendiğinde ilginç bir farklılık görülmektedir. Sonuçlarımıza bakıldığında anti-GP2 antikor pozitifliği olan 15 hastanın(25%) tümünde anti-GP2 IgA pozitifliği ve bu hastaların da 3'ünde(5%) aynı zamanda anti-GP2 IgG pozitifliği mevcuttur. Diğer çalışmalarda ise anti-GP2 IgG pozitifliğinin anti-GP2 IgA 'ya göre daha fazla olduğu görülmektedir. Op De Beeck'in

çalışmasında 16 hastada (9%) IgG, 8 hastada IgA (5%), 10 hastada(6%) hem IgA hem IgG pozitifliği bulunmuştur. Pavlidis'in çalışmasında 13 hastada IgG (18%), 1 hastada IgA(1%), 6 hastada (9%) hem IgA hem IgG pozitifliği sözkonusudur. Roggenbuck'un çalışmasında ise 31 hastada (17%) IgG, 2 (1%) hastada IgA ve 22 hastada (12%) hem IgA hem IgG olduğu bulunmuştur (11-13). Sadece Nikolic ve arkadaşları, editöre mektup şeklinde yayınladıkları bir çalışmada Crohn hastalarında anti-GP2 IgA'nın daha baskın olduğu belirtilmiş ve bunun nedeni olarak da genetik farklılığı ileri sürmüşlerdir(116). Çalışmamızda da literatürden farklı olarak IgA tipi antikoru daha baskın olmasının nedeni ve bunun klinik önemi bilinmemekle birlikte bu sonucun farklı çalışmalarla irdelenmesi gerekmektedir.

Crohn hastalarında ASCA pozitifliği ile ilgili ülkemizden yapılan yayınların sayısının az olduğu görülmektedir. Kılıç ve arkadaşlarının 61 Crohn hastası, 80 ÜK, 40 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada ASCA pozitifliği sırasıyla 63,9%, 43,7% ve 2,5% olarak bulunmuştur (111). Demirsoy ve arkadaşlarının 63 CH, 63 ÜK ve farklı gastrointestinal hastalığı olan 34 bireyde yaptıkları çalışmada ise ASCA pozitifliği sırasıyla 57,8%, 20% ve 17,6% olarak bulunmuştur (112). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Crohn hastalığında ASCA pozitifliğini 33,1% ile 40% arasında bildiren çalışmalar olmakla birlikte ( 11, 12, 15, 113), literatüre bakıldığında batı toplumlarında ASCA pozitifliğinin CH'da 50- 70%, ÜK hastalarında 15% ve sağlıklı bireylerde 0-5% arasında olduğu görülmektedir (2,4,5). Bizim çalışmamızda ise ASCA pozitifliği CH, ÜK ve kontrol grubu için sırasıyla %52, %23 ve % '2 olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu gözükmeyle birlikte Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ÜK hastalarında, Demirsoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kontrol grubunda literatüre göre daha yüksek bir pozitiflik görülmesinin hasta seçiminden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Crohn hastalarında antikor titreleri arasındaki korelasyon Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde, ASCA IgG ile anti-GP2 IgG ve ASCA IgA arasında ( $r=0.320$ ,  $p=0.013$ ;  $r=0.363$ ,  $p=0.004$ ), anti-GP2IgA ile ASCAIgA arasında ( $r=0.401$ ,  $p=0.001$ ) pozitif korelasyon olduğu bulundu. Çalışmamızda anti-GP2 pozitif hastaların 73%'ünde (11/15) aynı zamanda ASCA pozitifliği mevcut iken Pavlidis ve arkadaşlarının 70 Crohn hastasında yaptığı çalışmada ise bu oran % 35 olarak bulunmuştur. Diğer yandan ASCA pozitif hastaların da 36%'sında (11/30) anti-GP2 pozitifliği görülmüştür. Pavlidis'in çalışmasında da ASCA pozitif hastaların % 33'ünse anti-GP2 pozitifliği gösterilmiştir (14). Söz konusu çalışmasında ASCA ve anti-GP2 titreleri arasında korelasyon bulunmamakla

birlikte ASCA titreleri anti-GP2 IgG pozitif olan hastalarda daha yüksek çıkmıştır (14). Roggenbuck ve arkadaşlarının çalışmasında toplam ASCA ve anti-GP2 pozitifliği arasında bir ilişki bulunmamakla birlikte ASCA IgG ve anti-GP2 IgG arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş, IgA izotipi için ise bu ilişki gösterilememiştir (11). Yukarıda bahsedilen iki çalışmadan farklı olarak Bogdanos ve arkadaşları ASCA ve anti-GP2'nin anlamlı olarak korele olduğunu belirtmişlerdir (15).

Yapılmış olan çalışmalarda Crohn hastalarında en az 1 antikor ( ASCA ve anti-GP2) pozitifliğinin varlığı değişik oranlarda bildirilmiştir. Roggenbuck ve Bogdanos'un çalışmasında bu oran benzer olup 51% düzeyindedir (11,15). Pavlidis ve arkadaşlarının çalışmasında ise daha yüksek bir oran ( 70%) olduğu görülmektedir(14). Bizim çalışmamızda hastaların 58%'inde en az bir antikor pozitifliği söz konusudur.

Her iki antikorun birlikte pozitifliği Pavlidis'in çalışmasında %22 olarak bildirilmiş ve çalışmamızdaki sonuçla (18,3%) benzer olduğu görülmüştür. ASCA ve anti-GP2'nin her iki izotopunun da birlikte pozitifliği (4 antikorun hepsinin birlikte pozitifliği) Pavlidis'in çalışmasında 16% (35/225), Bogdanos'un çalışmasında 4,1% (7/169) olarak bildirilmiştir (14,15). Çalışmamızda ikisinin arasında bir oran 5/60 ( 8%) söz konusudur. Aradaki farklılığın hasta sayısının farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Anti-GP2'yi bulan ve bu antikorun ölçümü için ELISA yöntemini kullanan bir kit geliştiren Roggenbuck anti-GP2 IgG için sensitivite ve spesiteyi sırasıyla 29,2% ve 95,8% olarak bildirmiştir(11). Anti-GP2 IgA için ise sensitivite ve spesifite sırasıyla 13,5% ve 98,5% . Çalışmamızda anti-GP2 IgA için sensitivite ve spesifite sırasıyla 25% ve 97%, anti-GP2 IgG için ise sırasıyla 5% ve 97% olarak bulunmuştur. Anti-GP2 (IgA ve/veya IgG) sensitivite ve spesifite sırasıyla 25% ve 96%'dır. Roggenbuck'un çalışmasında anti-GP2 IgG pozitifliği olan hastalar daha fazla iken hasta grubumuzda anti-GP2 IgA pozitifliği daha yüksek orandadır. Bu farklılık sensitivite ve spesifitedeki farklılığı açıklamakta yol gösterici olabilir. Bulgularımıza dayanarak ülkemizde yapılacak olan çalışmalarda maliyet de göz önüne alınarak anti-GP2 IgA'nın tek başına faydalı olabileceği öne sürülebilir. Ancak bu varsayımın başka çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir.

ASCA'nın sensitivite ve spesifitesi literatürde sırasıyla 50-70% ve 80-85% 'tir (110). Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sensitivite, spesifite, PPV ve NPV sırasıyla 63.9%, 97.5%, 97,5 ve 63.9%'dür(111). Romanya'dan yakın zamanda yapılan yayında ASCA için sensitivite bildirilmiş olmamakla birlikte spesifite, PPV ve NPV

sırasıyla 93.3%, 90.%ve 44.1% olarak bildirilmiştir (113). Çalışmamızdaki sensitivite, spesifite, PPV (sırasıyla 50%, 86%, 78%) literatüre göre daha düşük bulunmuştur.

ASCA ve anti-GP2'yi birlikte kullanınca sensitivite, spesifite, PPV, NPV için nasıl bir değişiklik olacağını analiz ettiğimizde herhangi bir antikor pozitifliği için sensitivite, spesifite, PPV, NPV'nin sırasıyla 58%, 82%, 76% ve 66% olduğu görüldü. Dolayısıyla iki antikorun birlikte kullanımı sensitivitede çok az bir artma sağlamakla birlikte spesifitede azalmaya yol açmaktadır. PPV ve NPV için belirgin bir farklılık oluşmamaktadır. Her iki antikorun birden pozitif olmasını değerlendirdiğimizde sensitivite çok düşükken (19%) spesifite ve PPV'nin 100% olduğu görüldü. Bu sonuç çok da şaşırtıcı değildir. Çünkü ne ÜK grubunda ne de kontrol grubunda hiçbir vakada iki antikor birlikte pozitif bulunmamıştır. Pavlidis ve arkadaşları da yaptıkları yayında hiçbir ÜK hastasında iki antikorun aynı anda pozitif olmadığını dolayısıyla ASCA ve anti-GP2'yi birlikte kullanmanın klinik, radyolojik ve histolojik olarak ÜK/CH ayırımı yapılamamış vakalarda bu ayırımın yapılmasında yardımcı olabileceğini savunmuşlardır (12). Çalışmamızdan çıkan sonuç Pavlidis ve arkadaşlarının görüşünü desteklemektedir. Bununla birlikte bu sonucun farklı çalışmalarla desteklenmesi gerektiği aşıkardır.

Antikor titrelerinin zaman içinde değişiklik gösterip göstermediği de ilgi çeken bir konudur. Gologan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antikor titreleri ile hastalık süresi arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (113). Müller ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada ASCA titrelerini zaman içinde stabil kaldığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da ASCA titreleri ile hastalık süresinde bir ilişki olmadığı görüldü. Anti-GP2 titrelerine bakıldığında ise sadece anti-GP2 IgG ile hastalık süresi arasında bir ilişki olduğu görüldü. Anti-GP2'nin zaman içindeki değişimi hakkında literatür incelendiğinde konu hakkında çok fazla bilgi olmadığı anlaşılmaktadır. Pavlidis ve arkadaşları anti-GP2 IgG titreleri ile hastalık süresi arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (14). Pavlidis'in çalışmasında 20 Crohn hastası ( 8'inde anti-GP2 pozitifliği mevcut) izlendiğinde 8 hastanın da antikor titresinde düşme olduğu gözlenmiş, 3 hastada ise negatiflik gelişmiştir. Antikor negatifliği olan 12 hastanın 3'ünde ise düşük titrede de olsa antikor pozitifliği gelişmiştir. Bu gözleme dayanarak Crohn hastalarında anti-GP2 pozitifliğinin aslında bildirilenden daha yüksek oranda çıkabileceği öne sürülmüştür. Dolayısıyla daha fazla serum örneğinin uzun bir takip süresi boyunca toplanıp test edilmesinin daha sağlıklı bir sonuç verebileceği sonucuna varmışlardır. Ayrıca tedavi altındaki hastalardan daha ziyade naif hastalarda bu ölçümünün yapılmasının daha uygun olacağı görüşünü bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamız kohort çalışması olduğundan anti-GP2 titrelerinin zaman içindeki değişimi hakkında yorum yapılamamaktadır.

Tanısal önemlerinin yanında antikorların hastalığın aktivitesinin önceden tahmin edilmesinde yardımcı olup olamayacağı ve bu otoantikorların hastalığın klinik özellikleri ile ilişkili olup olmadığı sorusu araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Zhang ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir metanalizde ASCA pozitifliğinin Crohn hastalığı için erken yaşta başlangıç, ileal tutulum, komplike hastalık, perianal hastalık ve cerrahi ihtiyacı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (106). Romanya’da yapılan yakın zamanlı bir çalışmada yüksek ASCA titrelerinin genç yaşta başlangıç, ileokolonik tutulum ve komplike davranış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (113). Bizim çalışmamızda ASCA IgA pozitifliğinin cerrahi öyküsü ve komplike davranış ( penetran ve striktüran tipte non-penetran nonstriktüran tipe göre ASCA IgA pozitifliği daha fazla,  $p= 0.006$ ) ile ilişkili olduğu ancak tutulum yeri, başlangıç yaşı ve perianal hastalık ile ilişkili olmadığı görüldü. Daha yeni bir otoantikor olan anti-GP2 ile ilgili bu konuda fazla çalışma olmamakla birlikte Bogdanos ve arkadaşları anti-GP2 antikor pozitifliğinin Crohn hastalığında genç yaşta başlangıç, ileokolonik tutulum, striktüran davranış ve perianal hastalıkla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (15). Pavlidis’in 225 Crohn hastasında yaptığı çalışmada da anti-GP2 pozitifliğinin cerrahi öyküsü, ileal tutulum ile ilişkili olduğu bulunmuş, ancak hastalığın başlangıç yaşı, süresi ile ilişkili olmadığı görülmüştür ( 14). Söz konusu çalışmada ilginç olarak penetran hastalığı olanlarda anti-GP2 pozitifliği daha düşük düzeyde bulunmuştur. Çalışmamızda ise tutulum alanı ile anti-GP2 pozitifliği arasında daha önceki çalışmalar ile uyumlu olmayan bir durum söz konusudur. GP2 pozitifliği ile ileal tutulum arasında bir ilişki bulunamadığı gibi, sadece anti-GP2 IgG ile kolonik tutulum arasında bir ilişki söz konusudur. Ancak anti-GP2 IgG pozitifliğinin sadece 3 hastada olduğu göz önüne alınırsa bu sonuca dayanarak bir yorum yapmanın yanlış olduğu söylenebilir. Yine de kolonik tutulumlu hastalarda daha yüksek oranda antikor pozitifliğini açıklamak güçtür (Kolonik tutulumlularda 50%, ileal tutulumda 20%, ileokolonik tutulumda 22%). Yakın zamandaki çalışmalarda intestinal Peyer plaklarındaki folikül ile ilişkili epitelin (FAE) mikrofoid hücrelerinde ( M hücreleri) de GP2’nin bulunduğu gösterilmiştir (108). M hücreleri ince barsakta bol miktarda bulunurken kalın barsakta neredeyse hiç görülmezler( 115). Her ne kadar GP2’nin otoantijenitesi ve onun intestinal M hücrelerinin apikal yüzeyinde özel yerleşimi arasındaki ilişki hakkında direk bir kanıt bulunmasa da GP2 otoantikorlarının üretiminin ileal inflamasyon sırasında tetiklendiği

fikri kabul görmektedir. Pavlidis ve Bogdanos'un çalışmasındaki bulgular da bu fikri desteklemektedir. Bizim bulgularımızın onlarınki ile uyuşmaması kohortumuzdaki hasta sayısının azlığına bağlı olabilir. Ayrıca bizim kohortumuzda literatürdekinin aksine anti-GP2 IgG'nin değil de IgA izotopunun daha baskın olmasının da bu farklılığı açıklamakta bir önemi olabilir. Dolayısıyla sonuçlarımız dikkatlice yorumlanmalıdır. Bu konunun başka çalışmalarla da değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda Bogdanos'un çalışmasından farklı olarak cerrahi gereksinimi ve davranış ile anti-GP2 arasında bir ilişki bulunamamış olup bu konuda da daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde ASCA pozitifliğinin perianal tutulum ile ilişkili olduğu bildirilmiştir( 106). Gologan'ın çalışmasında da perianal hastalığı olan bireylerde olmayanlara göre daha yüksek ASCA seviyeleri olduğu bulunmuştur (113). Anti-GP2 pozitifliği ile perianal tutulum arasındaki ilişki Bogdanos'un çalışmasında incelenmiş; striktüran ve penetran hastalığı olanlarda artmış anti-GP2 pozitifliği varken, ilginç olarak penetran ve perianal hastalığı olanlarda daha düşük anti-GP2 IgG prevalansı bulunmuştur (15). Bizim çalışmamızda ise Crohn hastalarında perianal tutulum ile ASCA ve anti-GP2 pozitifliği arasında da bir ilişki gösterilememiştir. Anti-GP2 pozitifliği ile perianal hastalık arasında bir ilişki olup olmadığı daha geniş serili çalışmalarla değerlendirilmelidir.

Anti-GP2 ile yaş arasında istatistiksel açıdan bir ilişki olmasa da "independent sample t-test" ile karşılaştırma yapıldığında GP2 IgA ve GP2 toplam antikoru pozitif olanların negatif olanlara göre daha genç yaşta olduğu bulunmuştur ( $42 \pm 12$ 'ye karşın  $35 \pm 7$  yıl,  $p=0.016$ ). Bogdanos ve arkadaşlarının çalışmasında bildirdikleri ile (15) elde ettiğimiz bu sonuç benzerdir. Literatürde ASCA pozitifliğinin daha erken yaşta başlangıç ile ilişkili olduğu (106,113) bildirilmekle birlikte bizim sonuçlarımızda böyle bir ilişki gösterilemedi.

Çalışmamızda antikor pozitifliği ile aktivite arasındaki ilişkiye bakıldığında ne ASCA ne de anti-GP2 ile aktivite arasında bir ilişki gösterilemedi. Literatürde aktivite ile anti-GP2 antikor pozitifliği arasında bir ilişki olup olmadığına dair bir veri yoktur. ASCA düzeylerinin ise hastalık aktivitesinden ve tedaviden bağımsız olarak stabil seyrettiği gösterilmiştir (106, 114). Dolayısıyla otoantikörlerin hastalığın aktivitesinin takibinde kullanılması uygun görünmemektedir.



Crohn hastalığında EIM ile antikor pozitifliği (ASCA veya anti-GP2) arasında da bir ilişki gösterilemedi. Literatürde bu konu ile ilgili çok fazla verinin olmadığı görüldü. Lakatos ve arkadaşlarının çalışmasında pankreatik antikorların EIM ile ilişkili olduğu gösterilmiş (117) ancak bu başka çalışmalarla desteklenmemiştir. Bu konuda daha geniş kohort serilerinden elde edilecek bilgilere ihtiyaç vardır.

İmmün cevapların sayısı ve immün şiddetin sayısı Crohn hastalığının daha agresif tiplerinin önceden tahmin edilmesinde yardımcı olabilir (118). Çalışmamızda herhangi bir antikorun pozitif olduğu hastalarda penetran ve striktüran hastalık görülme oranının, non-striktüran non-penetran tipe göre fazla olduğu görülmekle birlikte istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı( sırasıyla 75%, 67%, 43%,  $p=0.103$ ). Ancak herhangi bir antikor pozitifliğinin cerrahi öyküsü olanlarda olmayanlara göre daha yüksek olduğu ve farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü( 75%'e karşı 48%,  $p=0.043$ ). Dolayısıyla herhangi bir antikor veya iki antikorun pozitif olduğu hastalarda hastalığın daha komplike seyredebileceği ve bu hastalarda daha agresif bir tedavi yapılması önerisinde bulunulabilir.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada anti-GP2 antikor pozitifliği ( IgA ve/veya IgG) Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve kontrol grubu için sırasıyla 25%, 5% ve 2% olarak bulunmuştur. Sonuçların literatür ile benzer olduğu görülmektedir. Zaman içinde anti-GP2 titrelerinde değişme olabileceği bildirildiğinden gerçek pozitifliğinin daha yüksek olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle yeni tanı almış hastalarla yapılacak prospektif bir çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır Hastalarımızda anti-GP2 IgA pozitifliği literatürdekinden farklı olarak anti-GP2 IgG'ye göre daha fazladır. Bu farklılık genetik bir farklılığa işaret edebilir. Bu sonucun ülkemizde yapılacak farklı çalışmalarla da değerlendirilmesi gerekmektedir.

ASCA pozitifliği(IgA ve/veya IgG) CH, Ü.K ve kontrol grubu için sırasıyla %52, %23 ve % 2 olarak bulunmuştur. Sonuçların literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Crohn hastalarında antikor titreleri arasındaki korelasyon Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde, ASCA IgG ile GP2 IgG ve ASCA IgA arasında GP2 IgA ile ASCA IgA arasında pozitif korelasyon olduğu bulundu. Bizim çalışmamızda hastaların 58%'inde en az bir antikor pozitifliği söz konusu olup hastaların 18%'ünde her iki antikorun birlikte pozitifliği söz konusudur.

Anti-GP2 (IgA ve/veya IgG) için sensitivite, spesifite, PPV, NPV sırasıyla 25% , 96%, 88% ve 55% olarak bulunmuştur. ASCA için ise bu değerler sırasıyla 50%, 86%, 78% ve 63%'tür. Bu iki antikor birlikte kullanıldığında en az bir antikorun pozitif olması durumunda sensitivite 58%'e çıkmakta, spesifite, PPV, NPV 82%, 76%, 66% olarak bulunmaktadır. Bu açıdan bakıldığında iki antikorun birlikte kullanılması tanısal açıdan çok fazla ek fayda sağlamamaktadır. Ancak iki antikorun birlikte pozitif olması durumunda spesifite ve PPV %100 olarak bulunmuştur. Bu nedenle iki antikorun birlikte pozitif olduğu vakalarda CH/ÜK ayrımının tam olarak yapılabileceği düşünülmektedir. Bu varsayımın başka çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda ASCA IgA pozitifliğinin cerrahi öyküsü ve komplike davranış ( penetran ve striktüran tipe non-pentran nonstriktüran tipe göre ASCA IgA pozitifliği daha fazla,  $p= 0.006$ ) ile ilişkili olduğu ancak tutulum yeri, başlangıç yaşı ve perianal hastalık ile ilişkili olmadığı görüldü. Anti-GP2 pozitifliği ile tutulum yeri, davranış, cerrahi

öyküsü arasında ilişki gösterilemedi. Bununla birlikte Anti-GP2 ile yaş arasında istatistiksel açıdan bir ilişki olmasa da ‘independent sample t-test’ ile karşılaştırma yapıldığında anti-GP2 IgA ve GP2 toplam antikor pozitif olanların negatif olanlara göre daha genç yasta olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda antikor pozitifliği ile aktivite arasındaki ilişkiye bakıldığında ne ASCA ne de anti-GP2 ile aktivite arasında bir ilişki gösterilemedi. Aynı şekilde herhangi bir antikor pozitifliği ile EIM arasında da ilişki gösterilemedi.

Çalışmamızda herhangi bir antikorun pozitif olduğu hastalarda penetran ve striktüran hastalık görülme oranının non-striktüran non-penetran tipe göre fazla olduğu görülmekle birlikte istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak herhangi bir antikor pozitifliğinin cerrahi öyküsü olanlarda olmayanlara göre daha yüksek olduğu ve farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü. Dolayısıyla herhangi bir antikor veya iki antikorun pozitif olduğu hastalarda hastalığın daha komplike seyredebileceği ve bu hastalarda daha agresif bir tedavi yapılması önerisinde bulunulabilir

Çalışmamızın bir kohort çalışması olması, hasta sayısının fazla olmaması çalışmanın sınırlılıkları olarak görülmektedir. Yeni bir antikor olan anti-GP2'nin daha geniş bir naif hasta grubunda prospektif bir çalışmada incelenmesinin ek faydalar sağlayacağı düşünülmektedir.

## 7.ÖZET

**Amaç:** Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde bakteriyel mikrofloraya karşı immün cevabın bozulması sonucu geliştiği düşünülmektedir. Crohn hastalığı her ne kadar tam bir otoimmün hastalık olmasa da immün sistem patogeneizde rol aldığından bu hastalık ile ilişkili otoantikorların bulunması aratırmacıların ilgisini çekmiştir. Biz de çalışmamızda uzun zamandan beri bilinen bir antikor olan Anti-*Saccharomyces cerevisiae* (*S cerevisiae*) antikorunu (ASCA) ile yakın zamanda bulunmuş olan anti-GP2'nin Crohn hastalığındaki seroprevelansını ve bu antikorların hastalığın klinik özellikleri ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

**Hastalar ve Metot:** Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim dalında takip edilen ve tanısı klinik, endoskopik, radyolojik ve laboratuvar bulgular ile kesin olarak konmuş Crohn hastalığı tanılı 60 hasta, ÜK tanılı 62 hasta ve sağlıklı 46 gönüllü dâhil edildi. ASCA ve anti-GP2 düzeyleri ELISA yöntemini kullanan hazır ticari kitler ile çalışıldı. Hastaların verileri SPSS 15.0 programı kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Bu çalışmada ise anti-GP2 antikor pozitifliği ( IgA ve/veya IgG) Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve kontrol grubu için sırasıyla 25%, 5% ve 2% olarak bulunmuştur. Hastalarımızda anti-GP2 IgA pozitifliği literatürdekinden farklı olarak anti-GP2 IgG'ye göre daha fazladır ASCA pozitifliği (IgA ve/veya IgG) ise CH, Ü.K ve kontrol grubu için sırasıyla %52, %23 ve % 2 olarak bulunmuştur. Crohn hastalığında anti-GP2 (IgA ve/veya IgG) için sensitivite, spesifite, PPV, NPV sırasıyla 25% , 96%, 88% ve 55% olarak bulunmuştur. ASCA için ise bu değerler sırasıyla 50%, 86%, 78% ve 63%'tür. Bu iki antikor birlikte kullanıldığında en az bir antikorun pozitif olması durumunda sensitivite 58%'e çıkmaktadır. ASCA ve anti-GP2'nin birlikte pozitif olması durumunda spesifite ve PPV 100% olarak bulunmuştur. ASCA IgA pozitifliğinin cerrahi öyküsü ve komplike davranış ile ilişkili olduğu ancak tutulum yeri, başlangıç yaşı ve perianal hastalık ile ilişkili olmadığı görüldü. Anti-GP2 pozitifliği ile tutulum yeri, davranış, cerrahi öyküsü arasında ilişki gösterilemedi. Anti-GP2 IgA ve GP2 toplam antikor pozitif olanların negatif olanlara göre daha genç yasta olduğu bulunmuştur

**Sonuç ve öneriler:** Crohn hastalarında ASCA ve anti-GP2 pozitiflik oranı literatür ile uyumludur. Anti-GP2 ve ASCA'nın birlikte kullanımı indeterminate kolit vakalarında Crohn hastalığı tanısını koymada yararlı olabilir. ASCA pozitifliği daha agresif bir davranış ile ilişkil olduğundan tanı konulduğunda ASCA pozitif olan Crohn hastalarına daha güçlü bir tedavi başlanması düşünülebilir. Anti-GP2 pozitifliği olan hastaların tamamında anti-GP2 IgA'nın pozitifliğinin rastlantısal olup olmadığı ülkemizden yapılacak başka yayınlarla incelenmeli ve eğer aynı bulgulara ulaşırsa bu durumun genetik bir farklılığa işaret edip etmediği araştırılmalıdır. Anti-GP2'nin Crohn hastalarında gerçek pozitiflik oranı ve hastalığın klinik özellikleri ile ilişkisi hakkında daha sağlıklı yorum yapılabilmesi için yeni tanı konmuş daha çok sayıdaki Crohn hastasının izleneceği retrospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 8.ABSTRACT

**AIM:** Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are thought to arise in genetically susceptible individuals as a result of impaired immune response to bacterial microflora. Although Crohn's disease is not a pure autoimmune disease, as the immune system is involved in the pathogenesis of the disease, autoantibodies related to the disease have appealed the attention of researchers. In the present study we aimed to investigate the seroprevalances of a well-established autoantibody, ASCA and a newly introduced one, anti-GP2, and also to investigate the association of these antibodies with disease characteristics in Crohn's disease.

**PATIENTS AND METHOD:** The study included 60 CD, 62 UC patients from Gastroenterology department of Kocaeli University Faculty of Medicine and 46 healthy volunteers. ASCA ve anti-GP2 titers were measured using commercially available kits. Statistical analysis was performed by using SPSS 15.0.

**RESULTS:** In the present study the seropositivity of anti-GP2 (IgA and/ or IgG) for CD, UC and control group were 25%, 5% and 2%, respectively. In our Crohn's disease patients the seroprevalance of IgA isotype of anti-GP2 is much higher than the IgG isotype, which is in contrast to the data from the literature. The seropositivity of ASCA (IgA and/ or IgG) for CD, UC, and control group were %52, %23 and % 2, respectively. Sensitivity, specificity, PPV, and NPV for anti-GP2 in Crohn's disease were 25% , 96%, 88% and 55% respectively. ASCA seropositivity yielded sensitivity, specificity, PPV, NPV of 50%, 86%, 78% and 63%, respectively. When these two antibodies are combined, the sensitivity reaches to a value of 58% in the presence of at least one antibody seropositivity. In the case of simultaneous seropositivity for both ASCA and anti-GP2, specificity and PPV reach to a value of 100%. ASCA IgA seropositivity was correlated with complicated behaviour and history of surgery but not with location, age at diagnosis and perianal disease. There was no correlation between anti-GP2 seropositivity and location, behaviour or history of surgery. Patients who were seropositive for anti-GP2 IgA or anti-GP2 total were younger compared to those who were seronegative.

**CONCLUSION:** Seropositivity prevalence for ASCA and anti-GP2 in patients with Crohn's disease is in accordance with the data from the literature. Combination of ASCA and anti-GP2 may help in differentiating Crohn's disease from ulcerative colitis. As ASCA seropositivity is associated with a more complicated disease course, it may be assumed that patients who are seropositive for ASCA at initial diagnosis should receive a more intense therapy. Whether the predominance of anti-GP2 IgA isotype in Turkish Crohn patients is just a coincidence should be evaluated in the future with other studies from our country. If similar results are found, it should be investigated whether this finding indicates a difference in genetic background. For estimating the true prevalence of anti-GP2 seropositivity in Crohn patients and evaluating the association of this seropositivity with disease characteristics, retrospective studies including a large number of naive Crohn's disease patients are needed.

## 9. KAYNAKLAR

1. W.F Stenson. Inflammatory Bowel Diseases. In the Textbook of Gastroenterology, Yamada T. (editor) Blackwell Publishing,2009: 1384-1472.
2. Sanborn WJ, Loftus EV, Jr, Colombel JF, et al. Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:192-201.
3. Main J, McKenzie H, Pennington CR, Parratt D. Antibody to selected strains of *Saccharomyces cerevisiae*( baker's yeast) in Crohn's disease. *BMJ* 1988;297:1105-6.
4. Quinton JF, Sendid B, Reumax D, et al. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease:prevalance and diagnostic role. *Gut* 1998;42:788-91.
5. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, et al. Diagnostic value of anti- *Saccharomyces cerevisiae* and anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:730-4.
6. Stöcker W, Otte M, Ulrich S, et al. Autoantibody to pankreatic juice in Crohn's disease. Results of antibody screening in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1987;139:41-52.
7. Seibold F, Weber P, Jens H, Wiedmann KH. Antibodies to a trypsin sensitive pancreatic antigen in chronic inflammatory bowel disease: spesific markers for a subgroup of patients with Crohn's disease. *Gut* 1991;32:1192-7).
8. Roggenbuck D, Hausdorf G, Martinez-Gamboa L, et al. Identification of GP2, the major zymogen membrane glycoprotein, as the autoantigen of pancreatic antibodies in Crohn's disease. *Gut* 2009;58:1620-8
9. LeBel D, Beattie M. The major protein of pancreatic zymogen granüle membranes (GP2) is anchored via covalent bonds to phosphatidyl inositol. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;154:818-23.
10. Rindler MJ, Hoops TC. The pancreatic membrane protein GP-2localizes specifically to secretory granules and is shed into pancreatic juice as protein aggregate. *Eur J Cell Biol* 1990;53:154-63).
11. Roggenbuck D, Reinhold D, Wex T, et al. Autoantibodies to GP2, them major zymogen granule membrane glycoprotein, are new markers in Crohn's disease. *Clin Chim Acta* 2011;412:718-24.

12. Pavlidis P, Forbes A, Bogdanos DP. Antibodies to glycoprotein 2 (GP2) in patients with inflammatory bowel diseases from UK. *Clin Chim Acta* 2011;412: 1163-64.
13. Op De Beeck K, Vermeire S, Rutgeerts P, et al. Antibodies to GP2, the major zymogen granule membrane glycoprotein, in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2012;61;162-4)
14. Pavlidis P, Romanidou Q, Roggenbuck D, et al. Ileal inflammation may trigger the development of GP-2 specific pancreatic autoantibodies in patients with Crohn's disease. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:640835. doi: 10.1155/2012/640835
15. Bogdanos D, Roggenbuck D, Reinhold D, et al. Pancreatic-specific autoantibodies to glycoprotein 2 mirror disease location and behaviour in younger patients with Crohn's disease. *BMC Gastroenterology* 2012 12:102
16. Monsen U, Brostrom O, Nordenvall B, et al. Prevalance of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerativecolitis. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:14.
17. Sandler RS, Loftus EV. Epidemiology of inflammatory bowel disease. In Sartor RB, Sandborn WJ(editors). *Inflammatory Bowel Diseases*. Saunders, 2004:245-262.
18. Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking a feature of ulcerative colitis. *BMJ* 1982;284:706.
19. Koutroubakis I, Manousos ON, Meuwissen SGM, Pena AS. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease *Hepatogastroenterology* 1996;43:381-93
20. Somerville KW, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. Smoking and Crohn's disease. *BMJ (Clin Res Ed)*1984;289:954-56.
21. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, et al. Smoking habbits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994;106:643-648.
22. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervencion study. *Gastroenterology* 2001;120:1093-9.
23. Russel MG, Dorant E, Brummer RJ, et al. Appendectomy and the risk of developing ulcerative colitis or Crohn's disease: results of a large case-control study. South Limburg Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology* 1197;113:377-382.
24. Delco F, Sonnenberg A. Military history of patients with inflammatory bowel disease: an epidemiological study among U.S veterans. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1457-62.

25. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-606
26. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314:1461-1463.
27. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Eng J Med.* 2002;347: 417-429.
28. R.S Blumberg Inflammatory Bowel Disease: Immunologic Considerations. In Greenberger NJ(editor) *Current Diagnosis& Treatment Gastroenterology, Hepatology& Endoscopy.* The McGraw-Hill 2009: 11-22)
29. Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y, et al. *NOD2*- dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* 2005;307:371-374.
30. Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo Er, et al. Genetics of the innate immune response in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:338-355.
31. Watanabe T, Kitani A, Murray PJ, et al. *NOD2* is a negative regulator of Toll-like receptor2-mediated T helper 1 responses. *Nat Immunol* 2004;5:800-808.
32. Kim SC, Tonkonogy SL, Albright CA, et al. Variable phenotypes of enterocolitis interleukin 10-deficient mice monoassociated with two different commensal bacteria. *Gastroenterology* 2005;129:891-906.
33. Chiodini RJ, Van Kruiningen HJ, Thayer WJ, Coutu JA. Spheroplastic phase of mycobacteria isolated from a patient with Crohn's disease. *J Clin Microbiol* 1986;24: 357-63
34. Graham DY, Markesich DC, Yoshimura HH. Mycobacteria and inflammatory bowel disease. Results of culture. *Gastroenterology* 1987;92: 436-42
35. Powrie F. T-cells in inflammatory bowel disease: protective and pathogenic roles. *Immunity* 1995;3:171-4.
36. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-606
37. Harrison WJ. Autoantibodies against intestinal and gastric mucous cells in ulcerative colitis. *Lancet* 1965;1:1346.
38. Hibi T, Aiso S, Ishikawa M, et al. Circulating antibodies to the surface antigens on colon epithelial cells in ulcerative colitis. *Clin Exp Immunol* 1983;54:163-8.
39. Deodhar SD, Michener WM, Farmer RG. A study of immunologic aspects of chronic ulcerative colitis and transmural colitis. *Am J Clin Pathl* 1969;51:591-7.
40. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR et al. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity* 2006;24:677-88.



41. Niessner M, Volk BA. Altered Th1/Th2 cytokine profiles in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease as assessed by quantitative reversed transcribed polymerase chain reaction(RT-PCR) Clin Exp Immunol 1995;10:428-35.
42. Pizarro TT, Michie MH, Bentz M, et al. IL-18, a novel immunoregulatory cytokine is upregulated in Crohn's disease: expression and localization in intestinal mucosal cells. J Immunol 1999;162:6829-35).
43. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, et al. A short- term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor  $\alpha$  for Crohn's disease. N Eng J Med 1997;337:1029-35.
44. Sartor RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 1995;24:475-507.
45. Coomber JL, Robinson NJ, Maloy KJ, et al. Regulatory T cells and intestinal homeostasis. Immunol Rev 2005;204:184-94
46. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long term follow-up patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. Gastroenterology 1985;88:1818-25.
47. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular, and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol 2005;19(Suppl A): 5-36.
48. Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, van Hogezaand RA. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1997;92:1467-71
49. van Hogezaand RA, Witte AM, Veenendaal RA, et al. Proximal Crohn's disease: review of the clinicopathological features and therapy. Inflamm Bowel Dis 2001;7:328-37)
50. Burakoff R, Hande S. Inflammatory Bowel Disease: Medical considerations. In Greenberger NJ, Blumberg RS(editors) Current Diagnosis&Treatment: Gastroenterology, Hepatology, & Endoscopy. Mc Graw-Hill 2009;22-33)
51. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. Gastroenterology 2002;122:512-30.

52. Sands BE. From symptoms to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004;126:1518-32.
53. Targan SR, Karp LC. Serology and laboratory markers of disease activity. In: Sartor RB, Sandborn WJ (editors). *Inflammatory Bowel Diseases*. Saunders, 2004:442-450.
54. Bruining DH, Loftus EV. Evolving diagnostic strategies for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:478-85)
55. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. Clinical, biological and endoscopic Picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'étude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990;98:811-18
56. Daperno M, D'Haens G, Van Asche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointestinal Endosc* 2004;60:505-12.
57. Finkelstein SD, Sastomi E, Reguerio M. Pathologic features of early inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:133-45.
58. Heresbach D, Alexandre JL, Branger B, et al. Frequency and significance of granulomas in a cohort of incident cases of Crohn's disease. *Gut* 2005;54:215-22.
59. Stanger EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55(Suppl 1):i1-15
60. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Changes in the extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:260-66.
61. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1988;29:342-45.
62. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology and pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2863-71.
63. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955;2(4947):1041-48.
64. Aadland E, Fagerhol MK. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:823-25.
65. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1309-14.

66. Chutkan RK, Scherl E, Waye JD. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12:463-83, viii
67. Goldstein N, Dulai M. Contemporary morphologic definition of backwash ileitis in ulcerative colitis and features that distinguish it from Crohn's disease. *Am J Clin Pathol* 2006;126:365-76)
68. Tanaka M, Riddell RH, Saito H, et al. Morphological criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:55-67.
69. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropaties in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387-91).
70. Miller MM. Ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, psoriatic arthritis and arthritis of inflammatory bowel disease. *Prim Care* 1984;11:271-82.
71. Wright R, Lumsden K, Luntz MH, et al. Abnormalities of sacroiliac joints and and uveitis in ulcerative colitis. *QJM* 1965;34:229-36.
72. Schoon EJ, van Nunen AB, Wouters RS, et al. Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease:prevalance in a Dutch population based cohort. *Scand J Gastroenterol(Suppl)*2000;232:43-7.
73. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, et al. The incidence of fractures among patients with IBD: a population based study. *Ann Intern Med*: 2000;133:795-99.
74. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, McCarthy JT. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:504-14.
75. Grossman MS, Nugent FW. Urolithiasis as a complication of chronic diarrheal disease. *Am J Dig Dis* 1967;12:491-98.
76. Present D, Rabinowitz J, Banks P, Janowitz H. Obstructive hydronephrosis- a frequent but seldom recognized complicaiton of granulomatous disease of the bowel. *N Eng J Med* 1969;280:523-528.
77. Verbanck J, Lameire N, Praet M, et al. Renal amyloidosis as complication of Crohn's disease. *Acta Clin Belg*1979;34:6-13.
78. Thornton JR, Teague RH, LOw-Ber TX, Read AE. Pyoderma gangrenosum in ulcerative colitis. *Gut* 1980;21:247-8.
79. Perry HO. Pyoderma gangrenosum. *South Med J*1969;62:899-908.
80. Samitz MH. Skin complications of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Cutis* 1973;16:533-37.

81. Baioco PJ, Gorman BD, Korelitz BJ. Uveitis occurring after colectomy and ileal rectal sleeve anastomosis for ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1984;29:570-2.
82. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW, Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986;61:140-5.
83. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:97-101.
84. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston D, et al. The incidence of venous thromboembolic disease among patients with IBD: a population based study. *Thromb Haemost* 2001;85:430-4.
85. Hudson M, Chitolie A, Hutton RA, et al. Thrombotic risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;38:733-7.
86. Lam A, Borda I, Inwood M. Coagulation studies in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology* 1975;68:245-51.
87. Dew MJ, Thompson H, Allan RN. The spectrum of hepatic dysfunction in inflammatory bowel disease. *QJM* 1979;48:113-35.
88. Wiesner RH, LaRusso NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1980;79:200-6.
89. Mihas AA, Murad TM, Hirschowitz BI. Sclerosing cholangitis associated with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1978;70:614-9.
90. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, et al. American Gastroenterological Association Institute medical position statement and technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:940-87.
91. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease; the Classic-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33.
92. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. PRECISE 1 Study Investigators. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Eng J Med* 2007;357:228-38.
93. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts p, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.

94. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrence IC, et al; PRECISE 2 Study Investigators. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-50.
95. Herfarth H. The role of chemoprevention of colorectal cancer with 5-aminosalicylates in ulcerative colitis. *Dig Dis.* 2012;30 Suppl 2:55-9)
96. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001 May;7(2):83-8.
97. Sendid B, Colombel JF, Jacquinot PM, Faille C, et al. Specific antibody response to oligomannosidic epitopes in Crohn's disease. *Clin Diag Lab Immunol* 1996;3:219-26)
98. Mc Kenzie H, Main J, Pennington CR; Parrat D. Antibody to selected strains of *Saccharomyces cerevisiae* ( baker's and brewer's yeast and *Candida albicans* in Crohn's disease. *Gut* 1990;31:536-38.
99. Lindberg E, Magnusson KE, Tysk C, Jarnerot G. Antibody (Ig A, IgG, IgM ) to bakers yeast (*Saccharomyces cerevisiae*), yeast mannan, gliadin, ovalbumin and betalactoglobulin in monozygotic twins with inflammatory bowel disease. *Gut* 1992;33:909:13.
100. Poulain D, Sendid B, Fajardy I, Danze PM, Colombel JF. Mother to child transmission of anti- *S cerevisiae* mannan antibodies (ASCA) in non-IBD families. *Gut* 2000;47:870-1.
101. Annese V, Andreoli A, Andriulli A, et al. Familial expression of anti- *Saccharomyces cerevisiae* mannan antibodies in Crohn's disease and ulcerative colitis: A GISC study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2407-12.
102. Sendid B, Quinton Jf, Charrier G, et al. Anti- *Saccharomyces cerevisiae* mannan antibodies in familial Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1306-10 .
103. Halme L, Turunen U, Helio T, et al. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogenous population. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:692-8.
104. Gjaffer MH, Clark A, Holdsworth CD. Antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* in patients with Crohn's disease and their possible pathogenic importance. *Gut* 1992;33:1071-5.

- 105.** Vermeire S, Peeters M, Vlietnick R, et al. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) phenotypes of IBD and intestinal permeability: a study in IBD families. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:8-15.
- 106.** Zhang Z, Li C, Zhao X, et al. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies associate with phenotypes and higher risk for surgery in Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2012;57:2944-54)
- 107.** Terahara K, Yoshida M, Igarashi S, et al. Comprehensive gene expression profiling of Peyer's patch M cells, M-like cells, and intestinal epithelial cells. *J Immunol* 2008;180:7840-6).
- 108.** Hase K, Kawano T, Nochi T, et al. Uptake through glycoprotein 2 of FimH1 bacteria by M cells initiates mucosal immune response. *Nature* 2009;462:226-31.
- 109.** Roggenbuck D, Reinhold D, Wex T, et al. Authors' response: antibodies to GP2, the major zymogen granule membrane glycoprotein, are specific for Crohn's disease and may reflect treatment response. *Gut* 2011.doi: 10.1136
- 110.** Mendoza JL, Abreu MT. Biological markers in inflammatory bowel disease: practical consideration for clinicians. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 Jun;33 Suppl 3: S158-73.
- 111.** Kilic ZM, Tunç B, Ayaz S, Filik L, et al. *Turk J Gastroenterol.* 2004 Dec;15(4):238-42.
- 112.** Demirsoy H, Ozdil K, Ersoy O, et al. Anti-pancreatic antibody in Turkish patients with inflammatory bowel disease and first-degree relatives
- 113.** Gologan S, Iacob R, Preda C, et al. Higher titers of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies IgA and IgG are associated with more aggressive phenotypes in Romanian patients with Crohn's disease. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2012 Mar;21(1):39-44.
- 114.** Müller S, Styner M, Seibold-Schmidt B, et al. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody titers are stable over time in Crohn's patients and are not inducible in murine models of colitis. *World J Gastroenterol* 2005;11(44):6988-94
- 115.** Kraehenbuhl JP, Neutra MP. Epithelial M cells, differentiation and function. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2000;16:301-32
- 116.** Nikolic BB, Spuran M, Nikolic M. Autoantibodies to GP2, the major zymogen granule membrane glycoprotein, in patients with gluten-sensitive enteropathy: a possible serological trap. *Clin Chim Acta.* 2012 Apr 11;413(7-8):822-3

- 117.** Lakatos PL, Altorjay I, Szamosi T, et al. Pancreatic autoantibodies are associated with reactivity to microbial antibodies, penetrating disease behavior, perianal disease, and extraintestinal manifestations, but not with NOD2/CARD15 or TLR4 genotype in a Hungarian IBD cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Mar;15(3):365-74
- 118.** Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, et al. Increased immun reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*2008;6:1105-11.

