T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA SUBKLİNİK PANKREAS YETMEZLİĞİNİN FEKAL ELASTAZ YÖNTEMİ İLE TAYİNİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Parvana AHMADOVA

Ankara

2019

T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA SUBKLİNİK PANKREAS YETMEZLİĞİNİN FEKAL ELASTAZ YÖNTEMİ İLE TAYİNİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Parvana AHMADOVA

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Öykü TAYFUR YÜREKLİ

Ankara

2019

TEŞEKKÜR

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi adına Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde başladığım uzmanlık eğitimimi, hastanenin kapanması nedeniyle, Ankara Şehir Hastanesinde tamamladım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Osman Ersoy'a, Prof. Dr. Bülent YALÇIN'a, Prof. Dr. İmdat DİLEK'e, Prof. Dr Bekir ÇAKIR'a, Prof. Dr. ReyhanERSOY'a, Doç. Dr. Oya TOPALOĞLU'na, Prof. Dr. Şemnur BÜYÜKAŞIK'a, Prof. Dr. Mine Şebnem KARAKAN'a, Prof. Dr. Şükran ERTEN'e

Tezimin hazırlanmasında katkı ve desteğini esirgemeyen, her konuda bana yol gösteren ve eğitimime büyük katkısı olan, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, örnek aldığım, merak ve tecessüsle takip ettiğim, bundan sonraki hekimlik karyerimin şekillenmesine vesile olan, sayın hocam Doç. Dr. Öykü TAYFUR YÜREKLİ'ye

İlgi ve alakalarını eksik etmeyen, sevgili klinik uzmanlarımız Uzm. Dr. Salih BAŞER ve Uzm. Dr. Emin GEMCİOĞLU'na

Hem abim, hem kardeşim Uzm.Dr. Bayram YEŞİL'e

Tez verilerimin toplanması sürecinde benden destegini esirgemeyen sevgili sekreterlerimiz Ayşe KARDEŞ'e ve Ezel ARTUNC'a

Çalışmanın istatistiğini yapan Özge TAYFUR EKMEKCİ'ye

Laboratuar çalışmalarını yapan Dr. Ahmet Rıfat BALIK'a

Gereçlerin temin edilmesine yardımçı olan Eczacıbaşı şirketine

Beraber çalıştığım tüm değerli uzmanlarımıza, asistan arkadaşlarıma, aynı hastanede çalıştığım doktor arkadaşlarıma, hemşire hanımlara ve diğer personellere.

Her zaman, her koşulda yanımda olan değerli Şehla YAMAN ve Mustafa YAMAN çiftine,

Sahip olduğum ve olacağım birçok şeyin sebebi rahmetli anneme

Beni bu kafa yapısında, bu zamanda, bu görevlerle yaratmayı murat etmiş ve tüm imkanları sunmuş olan Rabbim'e

Teşekkürü borç bilirim.

Dr. Parvana AHMADOVA

Ankara, 2019

ÖZET

Amaç: İnflamatuar bağırsak hastalığının (İBH) ekzokrin pankreatik yetmezlik için risk oluşturduğu bilinmektedir. Pankreatik enzim yetmezliği için kullanılan testler genellikle invaziv olup tarama amaçlı kullanımı uygun değildir. Bu çalışmayla remisyonda olduğu klinik ve endoskopik olarak bilinen fakat karın ağrısı, şişkinlik gibi şikayetleri devam etmekte olan takipli İBH olan hastalarımızda rutin kontroller esnasında noninvaziv ve hızlı bir ölçüm yöntemiyle şikayetlerin subklinik pankreas yetmezlğine bağlı olup olmadığını anlamak amaçlanmıştır. Böylece ileri dönemde hastalarda gereksiz yere İBH tedavisinin eskalasyonundan kaçınılarak pankreas yetmezliği aşikar hale gelmeden doğru tedavinin başlanması mümkün olabilecektir.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvurmuş ve inflamatuar bağırsak hastalığı tanısı almış, son 6 aydır klinik ve endoskopik olarak remisyonda olan fakat şişkinlik, karın ağrısı gibi şikayetleri olan 18-70 yaşları arasında 39 erkek ve 19 kadın olmak üzere toplam 58 hasta dahil edildi. Kontrol grubumuzu kolonoskopisinde patolojik bulguya rastlanmayan, alkol kullanma, kanser, diyabet ve inflamatuar bağırsak hastalığı hikayesi olmayan 18 erkek ve 12 kadın olmak üzere 18-70 yaşları arasında toplam 30 sağlıklı birey oluşturdu. Hasta ve kontrol grubundaki kişilerden kan ve gaita örnekleri eşzamanlı alındı. Kan örnekleri aynı gün biyokimya laboratuarında çalışıldı. Gaita örnekleri analiz edileceği güne kadar -80°C de saklandı. Toplanan örnekler 4 ay içinde çalışıldı. Gaita örneklerinde pankreas ekzokrin yetmezliğin tanısında belirteç olarak Fekal elastaz (FE) kullanıldı. Fekal elastaz düzeyi Bioserv Diagnostics Fekal Pankreatik Elastaz ELİSA test kiti kullanılarak belirlendi. Testin prensibi sandviç Mikro ELISA yöntemidir. Elde edilen absorbans değerleri standartlarla elde edilen standart kalibrasyon eğrisinden FE µg /gram gaita olarak değerlendirildi. Daha önce literatürde tanımlandığı şekilde fekal elastaz düzeyi 201-500 µg/g normal, 100-200 µg/g hafif-orta pankreas yetmezliği, < 99 µg/g ağır pankreas yetmezliği olarak değerlendirildi. Hasta grubun FE düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta grubu ortalama fekal elastaz değerleri 401±179,4 µg/g idi. Ülseratif kolitlilerde ortalama fekal elastaz düzeyi 396±196 µg/g, Crohn hastaları grubunda 410,2±140 µg/g idi. Kontrol grubu fekal elastaz düzeyi 387,9±194 µg/g idi. Fekal

elastaz düzeyi açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Yaş-cinsiyet açısından eşleştirilmiş remisyondaki IBH olan grupla kontrol grubu arasında fekal elastaz açısından fark saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Fekal elastaz, İnflamatuar bağırsak hastalığı, Pankreas yetmezliği.

ABSTRACT

Aim: It is known that inflammatory bowel disease (IBD) is a risk for exocrine pancreatic insufficiency.Tests for pancreatic enzyme insufficiency are usually invasive and are not suitable for screening.The aim of this study is to determine by using noninvasive and rapid measurement during routine controls that the complaints such as abdominal pain and bloating in patients with IBD who are in remission as clinical and endoscopic are due to subclinical pancreatic insufficiency. Thus, it will be possible to start the correct treatment of pancreatic insufficiency before it becomes evident by avoiding unnecessary escalation of IBD treatment in patients.

Materials and Methods: This study included 58 patients (39 males and 19 females aged 18-70 years) from the Gastroenterology polyclinic of Ataturk Education and Research Hospital who has IBD and had been in remission clinically and endoscopically for the last 6 months but had complaints such as bloating and abdominal pain. The control group included 30 healthy individuals (18 males and 12 females aged 18-70 years) who had no alcohol use, cancer and inflammatory bowel disease. Blood and stool samples were taken from the patients and control groups simultaneously. Blood samples were analysed in the biochemistry laboratory on the same day. Stool samples were stored at -80 ° C until the day of analysis. The collected samples were analysed within 4 months. Fecal elastase (FE) was used as a marker in the diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency in stool specimens. Fecal elastase level was determined using Bioserv Diagnostics Fecal Pancreatic Elastase ELISA kit. The principle of the test is the sandwich micro ELISA method. The obtained absorbance values were evaluated as FE µg / gram stool from the standard calibration curve obtained by standards. As previously reported, fecal elastase was evaluated as normal with levelsof 201-500 µg / g. 100-200 µg / g levels Bioserv Diagnostics Fecal Pancreatic Elastase ELISA kit. The principle of the test is the sandwich micro ELISA method. The obtained absorbance values were evaluated as FE µg / gram stool from the standard calibration curve obtained by standards. As previously reported, fecal elastase was evaluated as normal with levelsof 201-500 µg / g. 100-200 µg / g levelsof fecal elastase accepted as mild to moderate pancreatic insufficiency, and levels<99 µg / g as severe pancreatic insufficiency. FE levels of the patient group were compared with the healthy control group.

Results: The mean fecal elastase values of the patient group were 401 ± 179.4 µg / g. The mean fecal elastase level was 396 ± 196 µg / g in ulcerative colitis and 410.2 ± 140 µg / g in Crohn's patients group. Fecal elastase level in the control group was 387.9 ± 194 µg / g. There was no statistically significant difference between the patient and control groups in fecal elastase levels.

Conclusion: There was no difference between age and sex matched IBD group patients in remissionand control group in fecal elastase levels.

Key Words: Fecal elastase, Inflammatory bowel disease, Pancreatic insufficiency

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....i
ÖZET.....ii
ABSTRACT.....iv
İÇİNDEKİLER.....vi
KISALTMALAR.....viii
TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....1
2. GENEL BİLGİLER.....1
2.1. Tanım.....1
2.2. Epidemiyoloji.....1
2.2.1. Yaş.....2
2.2.2. Cinsiyet.....2
2.2.3. Irk ve etnık köken.....3
2.3. Etiyopatogenez.....3
2.3.1. Genetik Faktörler.....3
2.3.2. İmmün Yanıt.....4
2.3.3. Enfeksiyon.....6
2.3.4. Çevresel Faktörler.....7
2.3.4.1. Perinatl ve Erken Yaşam Dönemi Risk Faktörleri.....7
2.3.4.2. Sigara.....8
2.3.4.3. Diyet.....8
2.3.4.4. Hijyen.....9
2.3.4.5. Apendektomi.....9
2.3.4.6. İlaçlar.....10
2.3.4.7. Stres.....10

2.4. İnflmatuar Bağırsak Hastalıklarının Klinik Özellikleri.....11
2.4.1. Ülseratif Kolit.....11
2.4.2. Crohn Hastalığı.....12
2.4.3. Ekstraintestinal Tutulumlar.....13
2.4.4. İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Tanı.....16
2.4.5. İBH Tedavisi.....25
2.5. Ekzokrin Pankreas Yetmezliği.....29
3. HASTALAR VE YÖNTEM 35
3.1. Hastalar.....35
3.2. Yöntem.....35
3.3. İstatiksel analiz.....36
4. BULGULAR.....37
5. TARTIŞMA.....41
6. SONUÇ-ÖNERİLER.....44
7. KAYNAKLAR.....45
8. EKLER.....61
ETİK KURUL YAZISI.....61
9. ÖZGEÇMİŞ.....62

KISALTMALAR

ASCA :Anti Saccharomyces Cerevisiae Antikoru

BT :Bilgisayarlı tomografi

BTE :Bilgisayarlı Tomografi Enterografi

CCK :Kolesitokinin

CH :Crohn Hastalığı

CHAİ :Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi

COX :Siklooksijenaz

CRP :C Reaktif Protein

EPY :Ekzokrin Pankreas Yetmezliği

ERCP :Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreotografİ

EUS :Endoskopik ultrasonografi

FE :Fekal Elastaz

İBH :İnflamatuar Bağırsak Hastalığı

İBS :İrritabl Bağırsak Sendromu

KE :Kapsül Endoskopi

MPV :Mean Platelet Volume

MR :Manyetik Rezonans

MRCP :Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi

MZGP2 :Majör Zimogen Glikoprotein 2

NSAİİ :Non Steroid Anti İnflamatuar İlaç

OKS :Oral Kontraseptif

PABA :Para-aminobenzoik Asit

p-ANCA :Perinüklear Antinötrofil Sitoplazmik Antikor

PET :Pozitron Emisyon Tomografi

TNF :Tümör Nekrozis Faktör

USG **:**Ultrasonografi

ÜK **:**ÜlseratifKolit

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1. İBH ile ilişkili genler ve locusları 4
Tablo 2. Truelove/Witts ÜK aktivitesi sınıflaması 25
Tablo 3: Crohn hastalığı aktivite indeksi……26
Tablo 4. Grupların analizi 37
Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen grubların laboratuvar verileri.....37
Tablo 6. Hasta grubunun laboratuvar verileri 37
Tablo 7. Fekal elastaz düzeyi 200 μg/g altında ve üzerinde olan grupların analizi…38
Şekil 1. Hastaların tutulum yerine göre dağılımları 38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuar bağırsak hastalıkları (İBH) etiyolojisi ve patofizyolojisi tam olarak bilinmeyen, tekrarlayan kronik ve sistemik inflamasyonla seyreden hastalıklardır. Başlıca olarak ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığından (CH) oluşmaktadır. İki hastalık epidemiyolojik, patofizyolojik ve tedavide kullanlan ilaçlar bakımından benzerdir. Aynı zamanda patolojik, klinik, radyolojik bulgularla birbirinden ayrılabilmektedir. Ayırt edilemeyen durumlarda İndetermine kolitten söz edilir. İnflamatuar bağırsak hastalıkları bir çok bağırsak dışı tutulumları ile gastrointestinal sisteme özgü hastalık olmayıp sistemik hastalıklardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

İnflamatuar bağırsak hastalıkları etiyolojisi ve patofizyolojisi tam olarak bilinmeyen, tekrarlayan kronik ve sistemik inflamasyonla seyreden hastalıklardır. Başlıca olarak ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığından (CH) oluşmaktadır. İki hastalık epidemiyolojik, patofizyolojik ve tedavide kullanlan ilaçlar bakımından benzerdir. Aynı zamanda patolojik, klinik, radyolojik bulgularla birbirinden ayrılabilmektedir. Ayırt edilemeyen durumlarda İndetermine kolitten söz edilir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklrı bir çok bağırsak dışı tutulumları ile gastrointestinal sisteme özgü hastalik olmayıp sistemik hastalıklardır.

2.2. Epidemiyoloji

Dünyada insidans ve prevalansı bölgesel, etnik yapılar, sosyoekonomik durumlar, yaş ve cinsiyet ile farklılıklar gösterir. Rochester Epidemiyoloji Projesi'nden alınan verilere göre hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığının

prevalansı 2000 ve 2011 yılları arasında artmıştır. Ülseratif kolit- 214/100.000 kişiye karşı 286/100.000 kişi (%34 artış), Crohn hastalığı- 174/100.000 kişiye karşı 247/100.000 kişi (%41 artış) (1,2). Bu artış kısmen ömür uzunluğunun artmasına bağlanabilir. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit görülme sıklığı ve prevalansı Asya ve Orta Doğu'da daha düşük görünmektedir; Bununla birlikte, Afrika, Asya ve Güney Amerika'daki bazı yeni sanayileşmiş ülkelerde, IBH insidansı artmaktadır (3,4). En yüksek insidans Batı Avrupa ve Kuzey Amerikada izlenmektedir. Tüm dünyada ÜK insidansı 0.5-24/100.000, CH insidansı 0.1-16/100.000 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde İBH insidansı ÜK için 2.6/100.000 ve CH için 1.4/100.000 olarak bildirilmiştir (5). Türkiye'de İBH derneğinin verilerine göre İBH sklığı kuzey ve batı Avrupa'dan daha az olup ortadoğu ülkeleri ile benzer oranlardadır. Ancak bu veriler yakın tarihli olmayıp gastroenteroloji polikliniklerine başvuruda bulunan İBH'larda artış bulunduğu dile getirilmektedir. Kadınlarda CH, erkeklerde ise daha çok ÜK görülmektedir. Şehirlerde yaşayanlarda kırsalda yaşayanlara göre hastalık daha çok görülmektedir..

2.2.1 Yaş

IBH her yaşta görülebilmesine rağmen birçok hasta için başlangıç yaşı 15 ile 30 yaş arasındadır. Bazı çalışmalar, her iki hastalık için 50 ila 80 yaş arasında olası bir ikinci pik noktası olan iki modlu bir yaş dağılımını göstermektedir (6,7). Bu ikinci pikin, yaşlılıkla ilgili hastalığa, daha erken yaştakiçevresel maruz kalmanın geç ifadesine veya yaşlılarda daha yüksek sağlık hizmeti kullanım oranlarına bağlı olup olmadığıaçık değildir. Ayrıca Crohn hastalığı insidansı yaşa göre farklılıklar göstermektedir. Rochester Epidemiyoloji Projesinden alınan verilere göre 20- 29 yaş grubu arasındaki genç erişkinlerde daha yüksek Crohn hastalığı insidansı görülmüştür: 16.6/100.000 (1).

2.2.2 Cinsiyet

Cinsiyete göre IBH insidansında bazı farklılıklar vardır. Kadınlarda Crohn hastalığı erkeklere göre daha sık görülmektedir.Bu da hormonal faktörlerin hastalık ekspresyonunda rol oynayabileceğini düşündürür (1,8). Aksine erkek cinsiyeti, kadın cinsiyete göre daha yüksek ülseratif kolit insidansı ile ilişkili bulunmuştur (12.8/100.000 'e karşı 8.8 /100.000) (1) .

2.2.3 Irk ve etnik köken

Hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığı, Yahudi olmayan nüfuslara kıyasla Yahudilerde daha yaygındır (9,10). Siyah ve Hispanik popülasyonlarda İBH insidansı beyazlara göre daha düşüktür (11,12,13). Bu, altta yatan genetik farklılıkla birlikte çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinden kaynaklanıyor olabilir (14). Örnegin, İsrail'deki İBH oranları Avrupa ve Amerika doğumlu yahudilerde Asya ve Afrika doğumlu yahudilerden daha yüksektir (15). Genel olarak İBH batı ülkelerinde gelişmekte olan ülkelere göre daha sık görülmektedir.En yüksek oranları Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa'daki ülkelerden bildirilmekle birlikte buralarda hastalığın prevalansı sabit noktaya ulaşmıştır (16). Diğer yandan Asya'dan ve İBH'nın daha az görüldüğü diğer ülkelerden giderek artan insidans ve prevalans oranları rapor edilmektedir. Bu durum gelişmekte olan ülkelerde giderek artan batı tipi beslenme ve yaşam oranlarına bağlanmaktadır. İBH için Kuzey-Güney gradiyenti tanımlanmıştır. Hastalık Kuzey ülkelerinde daha sık görülmektedir. Bunun Kuzey ülkelerinde daha az güneş ışığına maruz kalınmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (17).

2.3 Etiyopatogenez

İnflamatuar barsak hastalıkları başlıca olarak Ülseratif kolit ve Crohn Hastalığı olarak kinik ve patolojik olarak farklı iki hastalıktan oluşur. Her iki form kronik, yaşam kalitesini düşüren, barsak dışı tutulumlarla birlikte remisyon ve aktivasyon periodları olan, uzun süreli medikal ve cerrahi müdaheleler gerektiren hastalıklardır. İBH etiyopatogenezini açıklamak için pekçok teori öne sürülmüştür. Bugün için net bir etiyolojik neden gösterilememekle beraber ortak fikir multiple genetik varyasyonlar, çevresel faktörler, barsak mikroflorasındaki değişiklikler ve anormal doğal ve edinsel immün yanıtın etiyopatogenezde rol almasıdır (18,19,20).

2.3.1 Genetik faktörler

İBH'nın ortaya çıkmasında genetik yatkınlığın rolü kabül edilmiştir. Çalışmalarda İBH hastalarının birinci derece akrabalarında ÜK sıklığı %5.7-15.5,

CH sıklığı %10.9 olarak gösterilmiştir. Yapılan ikiz çalışmalarında %70 (identikal) vs %5-10 (non-identikal) konkordans saptanmıştır (21,22).

Şu ana kadar İBH ilişkili toplam 201 gen lokusu tanımlanmıştır. Bunların 41'i CH için özgün iken 30'u ÜK için özgündür. Geri kalan lokuslar her iki tipte de görülebilmektedir. Bu 201 lokusun %70 kadarı diğer otoimmün hastalıklarda (ankilozan spondilit, psöriasis, Çölyak hastalığı, tip 1 diabet, Romatoid artrit vb) da görülebilmektedir (23,24,25). Bu bulgu bize İBH'nın ekstraintestinal tutulumlarının patogenezi ve İBH'nın diğer otoimmün hastalıklarla sık birlikteliğinin nedenini anlamaya ışık tutmaktadır.

TABLO 1: İBH ile ilişkili genler ve locusları

Locus	Kromozom bölgesi	İlgili hastalık	Gen
IBD 1	16 (16q12)	CH	NOD2/CARD15
IBD 2	12 (12p13)	ÜK, CH	?
IBD 3	6 (6p21-p23)	CH, ÜK	HLA region, TNF
IBD 4	14 (14q11-q12)	CH	OCTN1/2
IBD 5	5 (5q31-q33)	CH	?
IBD 6	19 (19p13-q13)	CH, ÜK	CARD8?
IBD 7	1 (1p36)	CH, ÜK	?

2.3.2 İmmün yanıt

İnflamatuar bağırsak hastalıklarında farklı immün sistem mekanizmaları rol oynayabilir. Genetik yatkınlığı olan bir konakta barsak kökenli antijenlere karşı abartılı bir immun yanıt gelişir (26). İBH'daki mukozal inflamasyon;bakteriyel toksinler ya da bilinmeyen bir antijen tarafından yapılan bir uyarıya cevap olarak gelişen bir seri reaksiyonun sonucudur. İnflamatuvar yanıt,bilinmeyen bir patojene karşı geliştirilmiş normal bir yanıt olabileceği gibi bilinen bir ajana verilen sıradışı bir yanıt da olabilir (27). İBH'daki defektlerden biri ve belki de en önemlisi barsak epitel geçirgenliğinin artmasıdır. Normalde bu bariyeri geçemeyen antijenler ve proinflamatuvar moleküller barsak epitelini geçerler. Bu antijenler lamina propriaya ulaşır ve antijen sunan hücrelerce değerlendirilerek T helper lenfositlere sunulur. Hücrelerarası etkileşimde tumor necrosis factor-alpha, interferon gama, bir dizi sinyalizasyon molekülü rol oynar. IL-17, IL-23, IL-4, IL-10 aracılığıyla T helper lenfositler Th1, Th2 veya Thr olarak farklılaşır. Farklılaşma Th1 yönünde ise

hücresel immun yanıtın daha baskın olduğu CH fenotipi, farklılaşma Th2 yönünde ise hümoral immun yanıtın baskın olduğu ÜK fenotipi gelişir. Eğer farklılaşma Thr yönüne olursa immun yanıt azalarak söner (28-31).

Bağırsak homeostazını sağlamak için etkin bariyer önemlidir. Bunun için mukus yüzey, normal peristaltizm, bir dizi koruyucu faktör sekresyonu gerekmektedir (32). Normal mukozal immun sistem, proinflamatuar, antiinflamatuar ve düzenleyici sitokinlerle birlikte inflamatuar mediyatörler arasında bir denge kurmuştur. T helper yönünde farklılaşma bunu sağlar. İnflamasyon yönünde farklılaşma İBH'da tipiktir. Bu farklılaşmayı takiben inflamasyon alanındaki endotelde başlıca interselüler hücre adezyon molekülü-1, mukozal adesin hücre adezyon molekülü-1 gibi mukozal adesinler belirir. Daha sonra bu bölgeye lökosit göçü başlar, inflamasyon alanına çekilen lökositlerin, diğer immunolojik faktörlerin ve enterositlerin membranında prostaglandin, lökotrien, platelet aktive edici faktör, reaktif oksijen radikalleri sentezi gelişir ve inflamasyon artarak genişler (33,34). İnflamasyona sekonder mukozal mukus kaybı, ülserasyon, erozyon, kolon bezlerinin distorsiyonu, goblet hücrelerinin azalması, mukoza ve submukozada ödem, mukoza ve submukozada inflamatuar hücre infiltrasyonu, kript absesi, granülom formasyonu oluşur.İBH aktif hale gelir. Ayrıca, İBH'da immüniteyi bozan oksidatif stresin (ROS/RNS yolakları) önemli rolü olabileceği bildirilmiştir ancak bu hususta ileri çalışmalara ihtiyac vardır (35)

Th17 hücreleri 2005 yılında keşfedildiklerinden sonra İBH ile ilişkilendirilmişlerdir. Mukoza hasarı olduğu zaman bu hücreler IL-6, IL-1, TGF-β gibi sitokinler tarafınca indüklenirler. Th17 hücreleri hücredışı patojenlere karşı savunmada önemli rol oynarlar ve görevlerini yerine getirmek için çeşitli mekanizmaları kullanırlar.Fagositik hücreleri aktiv etmekle beraber epitel hücrelerinden antimikrobiyal peptidlerin salınımını da uyarırlar. Diğer taraftan Th17 hücreleri proinflamatuar ve patojeniteyi arttırma potansiyeline sahiptirler. Böylelikle Th17 hücreleri hem rejenerasyon, hem de inflamasyon ile ilişkilendirilerek, inflamatuar bağırsak hastalıkları ve kanserden sorumlu tutulmaktadır (36,37).

2.3.3 Enfeksiyon

Distal ileum ve kolon yüksek konsantrasyonda mikroorganizma içerir. Bağırsaktaki konak mikroorganizmaetkileşimleri karşılıklı olarak faydalı olabilir veya bağırsak inflamasyonuna neden olabilecek yan etkilere sahipolabilir. Bir yandan, bağırsak florası beslenme, enerji metabolizması, bağırsak ve periferik immün sistemlerinin oluşması için önem taşımaktadır. Öte yandan, altta yatan genetik immün defekt varlığında inflamatuar barsak hastalığı (IBD) tetikleyebilecek mikrobiyota ve faktörleri içerebilir (32,38).

Bağırsak florası doğumda vardır, ancak yaşamın ilk yılında hızla değişir. Yetişkinlerde, her bireyin kendine özgü fekal mikrobiyotası genellikle stabildir, ancak çevresel ve gelişimsel faktörlere ve hastalıklara tepki olarak dalgalanmalar görülebilir (38). Bağırsak florasının başka bir önemli özelliği, enerji metabolizmasını modüle etme şeklidir (39,40). Farelerde yapılan çalışmalar, bağırsak florasının ve konağın bu florayı tanıma ve bunlara cevap verme yeteneğinin, bağırsak antimikrobiyal proteinlerinin, epitel hücrelerinin, doğal lenfoid hücrelerinin, natural killer T hücrelerinin, makrofajların, interlökinlerin, üretilmesinde ve optimal fonksiyonunda önemli olduğunu göstermiştir (41,42). Aynı zamanda, konakçının bağışıklık sistemi ve çeşitli özellikleri (örneğin, obesite) bağırsak florasını etkileyebilir (43). Çevresel faktörler, diyet, antibiyotik kullanımı vs bağırsak florasını etkileyebilir. Bu çevresel faktörlerde meydana gelen değişiklikler muhtemelen geçen yüzyılda İBH yaygınlığının artmasına katkıda bulunmuştur. Örneğin, erken çocukluk döneminde antibiyotik kullanımındaki artış, İBH gelişme olasılığının artmasıyla ilişkilendirilmiştir (44,45).

İBH hastalarının bağırsak mikroflorası araştırıldığında, bakteri çeşitliliği ve yoğunluğu açısından farklılıklar saptanmıştır. Bu değişikliklerin İBH'ya neden olduğu mu yoksa İBH'ya bağlı altta yatan iltihaba ikincil olup olmadığı henüz açık değildir. Bir çalışmada ülseratif kolit hastalarından alınan bakteri toplulukları farelere transfer edildiklerinde Th17 tepkilerini indüklediği görülmüştür (46). Böylece bakterilerin hastalarda izlenen düzensiz T hücresi aktivasyonuna katkıda bulunabileceğini düşünülebilir. Hiçbir tek etkenin İBH ile direkt ilişkisi gösterilmemiştir. Şu an için geçerli olan hipotez, bağırsak bakteri topluluklarındaki değişikliklerin, İBH ile ilişkili enflamasyonun başlatılmasına ve / veya sürdürülmesine katkıda bulunabileceğidir.

2.3.4.Çevresel faktörler

İBH etiyopatogenezinde risk faktörleri araştırılmış ancak sigara dışında hemen hiçbiriyle kesin bağlantı kurulamamıştır. Aşağıda günümüzde İBH ilişkisi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve kuvvetle muhtemel olduğu düşünülen bazı faktörler anlatılacaktır.

2.3.4.1. Perinatal ve erken yaşam dönemi risk faktörleri

İBH için perinatal risk faktörleri ve sonrasındaki İBH gelişimini araştıran bir çalışmada anne yaşı, annede CH ve ÜK varlığı, annenin sosyal sınıfı, gebelikte sigara icimi, ABO kan grubu, rhesus durumu, evli olup olmadigı, preeklampsi, doğum sayısı, doğumda bebeğin geliş sekli, sezaryen doğum, forcepsle dogum, bebeğin cinsiyeti, bebek sayısı, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, baş çapı, 1. Ve 5. Dakikada apgar skoru ve emme gibi çok sayıda paremetre değerlendirilmiştir. Devamında kayıtlarına ulaşılabilen ve sonrasında İBH gelişmiş 180 çocuk incelenmiş ve ÜK için bu faktörlerden hiçbiri anlamlı bulunmazken CH için anne ileri yaşı ve sigara içimi öyküsünün riski arıırdığı bildirilmiştir (47). Anne sütünün İBH için koruyucu etkisinin olduğu düşünülmektedir. Perinatal enfeksiyonlar anne veya çocukta İBH gelişimini etkileyebilmektedir (48). Düşük sosyoekonomik düzeydeki infantlarda daha sonra İBH gelişme riskinin 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (49). Çocuklukta pasif sigara içimine maruz kalma ile ilgili yapılmış bir meta-analizde ÜK gelişiminde azalma ve CH gelişiminde artışla ilgili anlamlı bir farklılık gösterilememiştir (50). Yakın dönemde adipoz. dokunun inflamatuar doğasından dolayı CH patogenezinde araştırılması gereken bir durum olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeni Crohn hastalarının çoğunun normal body-mass indekse sahip olmalarına rağmen intraabdominal yağ dokusu fazlalığına sahip olmaları ve bunun adipokinler vasıtasıyla salınan nöropeptidlere yol açabileceği görüşü olmuştur (51).

2.3.4.2 Sigara

Bir çok çalışma CH rekürrensi ile sigara arasında pozitif, fakat ÜK ile arasındaki negatif ilişkiyi göstermiştir ve bunu destekleyen meta-analizler bulunmaktadır (52,53). ÜK gelişme riski sigara içmeyenler arasında sigara içenlere oranla daha fazla görülmektedir. Sigara içmeye devam edenlerde ÜK riski %40 az iken, sigarayı bırakmış bireylerde, hiç içmeyenlere göre risk 2-3 yıl boyunca1.5-2 kat artmıştır. Sigarayı bırakma ülseratif kolitte hastalık prezentasyonunu provake etmektedir.Aynı zamanda sigara içmek CH riskini 2 kattan fazla arttırmaktadır. CH olan sigara bağımlıları hastalığın daha şiddetli seyrine, daha fazla immunosupresif tedavi gereksinimine ve cerrahi sonrası daha hızlı rekurrens riskine sahiptirler. Fakat sigara kullanımı ile intestinal inflamasyon arasındaki patofizyolojik bağlantı halen net değildir. Benzer patofizyolojik özellikler içermesine rağmen sigara içiminin Crohn hastalığı ve Ülseratif kolitte neden farklı sonuçlara neden olduğu bilinmemektedir (54,55).

2.3.4.3 Diyet

Özellikle CH'da çinko eksikliği sık görülmesine rağmen, tanı almış kişilerin diyetlerinde eksikliği veya fazlalığına bağlı olan özgül bir diyet faktörünü belirleyen bir çalşma yoktur. İBH ile diyet arasında ilişki olduğu düşüncesi kabul görmekle beraber yapılan çalışmalarda İBH riskini artıran herhangi bir diyet faktörü tanımlanamamıştır. Bazı çalışmalarda İBH'lı hastaların aşırı karbonhidrat tüketimi gösterilmiştir. Populasyona dayalı bir vaka kontrol çalışmasında çikolata ve kola tüketiminin İBH için olası risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (56). Aynı zamanda Batı tipi beslenmeyle (işlenmiş, kızartılmış et, yüksek şeker içeren ürünler) İBH riskinin arttığı görülmüştür. Azalmış lifli gıda ve sebze tüketimi, inek sütüne duyarlılık, rafine şekerlerin aşırı tüketilmesi, yüksek oranda yağ, özellikle de hayvansal yağlar içeren gıdaların tüketilmesi de riski artırdığı gösterilen faktörlerdir (57,58,59). Yağ alımı arasında en önemli ilişki kolesterol alımı ile saptanmıştır (60). Önemli bir immün sistem modulatörü olan D vitamininin eksikliğinin de İBH

patogenezinde önemli rol oynayabileceği fikri ileri sürülmüştür (61). Alınan gıdalar ile İBH arasında tam bir ilişki gösterilemediği için kişisel nutrisyonel destek ve irritan bazı ürünlerin kısıtlanması dışında net bir diyet önerisinde bulunulamamaktadır. Sadece Crohn hastalığı olan çocuklarda elementer diyet ile başarılı tedavi sonuçları alındığı bilinmektedir (62).

2.3.4.4 Hijyen

İBH gelişmiş ülkelerde gelişmemiş olanlardan daha sıktır ve kentsel alanda yaşayanlarda kırsal alanda yaşayanlara oranla daha sık görülmektedir.Bu veriler İBH gelişimnde hijyenin de önemli rolü olabileceğini göstermektedir. CH'da kötü sanitasyonun koruyucu rolü olduğu başka çalışmalarla da desteklenmiştir ve İBH'nın dünya çapında artışı, şehir hayatı yaşayanlarda daha çok görülmesi, kötü sanitasyonun protektif etkilerini bildiren çalışmalar, Hijyen hipotezi denilen bir hipotezin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Hipotez ilk kez 1989 yılında Strachan tarafından öne sürülmüştür. Hipotezin ana fikri yaşamın erken dönemlerinde enfeksiyonlara maruz kalınmamasının bağışıklık sisteminin gelişimini negatif yönde etkilemesi ve ileri yaşlarda karşılaşılabilecek yeni enfeksiyon durumlarına hazırlıksız ve savunmasız olunacağı yönündedir (63). Bu hipotez az gelişmiş ülkelerde yaşam şartlarının iyileşmesi ile İBH'nın ortaya çıkması ile indirekt olsa da desteklenmektedir (64,65). Hijyen hipotezinin İBH'nın açıklanmasındaki yeri ve önemi belirsiz olup eleştirilebilir, çünkü bu husuda yapılmış çalışmalar indirekt ve retrospektif verilerle desteklenmektedir (66,67).

2.3.4.5 Apendektomi

Apendektominin ÜK gelişimine karşı koruyucu olabileceğini gösteren bir çok çalışma arasında 212 963 hastayı içeren bir kohort çalışmasında 20 yaş öncesinde apendektomi yapılmış olanlarda ÜK gelişme riskinde %55 düşüş bildirmiştir. Apendektomi nedeni apandisit veya lenfadenit olarak belirtilmiştir (68,69). Appendiks gastrointestinal lenfoid dokudan zengin bir bölgedir ve burada B lenfosit gelişimi olmaktadır.Bu yüzden appendektomi yapılan kişilerde antikor oluşumu engellendiğinden antijenlere karşı yanıt azalarak inflamasyonu da azaltıyor olabilir.

Çocukluk çağındaki appendektominin ÜK'den koruyuculuğu üzerine farklı hipotezler önei sürülmüş ve bunların arasından en aklayatkını "yapısal immunite hipotezi" denilen değişmiş immün yanıt profili olduğu ileri sürülmüştür (70). Fakat bu koruyucu etkinin mekanizması net olarak bilinmemektedir.

2.3.4.6 İlaçlar

Nonsteroid anti inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), oral kontraseptifler (OKS) ve başka bir çok ilacın İBH'ye etkileri bilinmekle beraber akne tedavisinde kullanılan isoretinoin'in İBH gelişimine katkıda bulunabileceğine dair çalışmalar vardır (71). Oral kontraseptiflerle ilişkili çelişkili yayınlar vardır. Bazı yayınlar İBH riskinin 2.5 kata kadar arttığını bildirirken, anlamlı ilişkiyi gösteremeyen yayınlar da mevcuttur. NSAİİ, İBH'da alevlenmeye yol açabilir. NSAİİ'ların intestinal permeabiliteyi arttırmak yoluyla, mukus yapısını değiştirmesi ve araşidonik asit metabolizmasında COX yolunu inhibe edip bu metabolizmayı Lipooksijenaz ve dolayısıyla LT-B4 yolağına çevirmesi ve bu şekilde inflamasyonu arttırdıkları düşünülmektedir. Çalışmalar yüksek dozlarda klasik NSAİİ ile hastalık aktivasyonu veya kötüleşmesi göstermiş, aynı zamanda selektif Cox-2 inhibitörleri için daha zararsız olduğu yönünde sonuçlar bildirmişlerdir. Bir diğer çalışma ise NSAİİ kullanımının (aspirin hariç) artmış İBH insidansıyla birlikte olduğunu bildirilmiştir. İlaçlar konusunda da hala net olarak gösterilebilmiş bir etiyolojik ajan ya da mekanizma bulunmamaktadır (72,73).

2.3.4.7 Stres

Kısıtlı epidemiyolojik veriler ve klinik deneyimlerin stresin İBH'nın kliniğini kötüleştirebileceğini ileri sürmesine, bunda aktif mekanizmanın sensitize CD4 hücrelerinin rolü düşünülmüş olmasına rağmen bu gözlemin immünolojik değeri net değildir (74). Aynı zamanda daha yakın dönemde yapılmış farklı analizlerde kronik farkedilir derecedeki stresin hastalık relapsını artırdığı ileri sürülmektedir (75).

2.4 İnflamatuar bağırsak hastalıklarında klinik özellikler

İnflamatuar bağırsak hastalıkları başlıca olarak ülseratif kolit ve Crohn hastalığını içerir. Bu iki hastalığın kliniği inflamasyonun şiddetine ve lokalizasyonuna göre değişir. Kliniğin renkli olmasının bir başka nedeni de her iki hastalığın intestinal sistem dışında birçok dokuyu etkileyebilmesidir.

2.4.1 Ülseratif kolit

ÜK akut alevlenmeler ve remisyonlarla karakterize kronik inflamatuar bağırsak hastalığıdır. Sadece kolonik mukozayı tutar.Tüm yaşlarda görülebilir, 20-40 yaş arasında en sık tanı alır. Hastalığın semptomları inflamasyonun şiddetine ve kolonun tutulum yerine göre farklılık gösterir. Karın sol alt kadranda kramp şeklinde ağrı, kanlı ve mukuslu ishal, tenesmus, acil dışkılama ihtiyacı en sık görülen semptomlardır. Hastalığın daha şiddetli seyrinde ateş ve kilo kaybı da ön planda görülebilir (76). Hastalık yavaş ve sinsi başlar. Semptomların başlamasıyla tanı konulması arasındakı süre Crohn hastalığı ile kıyaslandığında daha kısadır. Hastalığın yaygınlığı karın ağrısının lokalizasyonu ile ilişkilidir. Sol tutulumlu ÜK'de ağrı sol alt kadranda lokalizedir. Pankolit şeklinde tutulumda tüm karın kadranlarında ağrı hissedilir. Pediatrik yaş grubunda tanı almış hastalarda hastalık erişkinlere oranla daha yaygın tutulum göstermekedir. Bu hastalarda aynı zamanda kolektomi oranı da daha yüksektir (77). Belirgin kramp tarzında karın ağrısı şiddetli ÜK tablosunun göstergesidir.. Bu ağrının kolonun proksimal ve distal segmentleri arasında bozulmuş motiliteden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hastada karında belirgin distansiyon ve rebound olması toksik megakolon gelişimi bulgusu olabilir. ÜK'in en sık klinik bulgusu rektal kanamadır. Gayta ve mukus ile karışıktır. Kanama kan pıhtısı şeklinde ise kitle veya diğer patolojileri düşündürmelidir. Rektumun proksimaline doğru uzanan aktif ÜK olduğunda kanlı diyare görülebilir. Ancak tutulum proktit ve proktosigmoid şeklindeyse, hastalarının %30 da konstipasyon başlıca semptom olabilir (78). Hastalarda görülen ishalin patofizyolojisinde yetersiz tuz ve su absorbsiyonu, inflamasyona sekonder olarak rektumun rezervuar fonksiyonunun bozulması ve bozulmuş kolon motilitesi rol oynar (79,80). Hastalığın daha şiddetli seyrinde bulantı, kusma, ateş ve iştahsızlık görülebilir. İntestinal kan kaybı, inflamasyona bağlı sitokinlerin ve tedavi altında ise ilaçların kemik iliğini

baskılamasına bağlı olarak anemi sık görlen bir laboratuar bulgusudur. Hastalarda anemi nedeniyle halsizlik, çabuk yorulma ve çarpıntı görülebilir.

2.4.2 Crohn hastalığı

Crohn hastalığı da alevlenmeler ve remisyonlarla karkterize gastrointestinal sistemin kronik inflamatuar hastalığıdır. Vakaların % 50'sinde ileokolonik lokalizasyon hakimdir. Transmural tutulum olması ÜK'ten en önemli farkıdır. .Hastaların %30'unda hastalık ince bağırsakta görülürken, %25 oranında sadece kolon tutulumu şeklindedir. Nadiren, treitz ligamentinin proksimalinde tutulum görülür. Ancak üst gastrointestinal tutulumu ile giden vakalarda birlikte ince bağırsak veya kolon tutulumu sözkonusudur (81,82). Hastalığın lokalizasyonu, yaygınlığı ve ve şiddeti hastanın semptomları belirler.Yemekle artan sağ alt kadran ağrısı, fizik muayenede sağ alt kadranda palpabl kitle ileokolonik tutulumda görüulmektedir. Yaygın karın ağrısı, iştahsızlık, ishal ve kilo kaybına difüz tutulumunu gösterir. Üst gastrointestinal tutulumu erken doyma, bulantı, kusma epigastrik ağrı ve disfaji ile prezente olmaktadır ve sıklıkla erken yaşlarda tanı konulan CH'da rastlanır. Kolon tutulumu kanlı veya mukuslu ishal, karın sol alt kadranda kramp şeklinde ağrı ile seyreder ve ÜK'i taklit edebilir. Rektumun çoğunlukla tutulmadığı nedeniyle tenesmus sık görülmez. CH davranış açısından 3 tipte tanımlanmıştır: inflamatuar, striktüran ve fistülizan tip (83). Baskın semptomun tipini hastalığın hangi tipte seyretmesi etkiler. Bazen hastalarda aynı anda GIS'in farklı bölgelerinde farklı davranışta hastalık görülebilir.

Transmural tutulum gösteren Crohn hastalığı serozayı aşarak tutulum bölgesinde perforasyona neden olabilir ve generalize perionit nadir de olsa gelişebilir. Coğu zaman perforasyonlar akut abdomenden çok lokalize apse ve apsenin komşu organlara fistülizasyonuyla seyreder. Bu durumda hastanın şikayetleri fistülün açıldığı organa göre deyişiklik gösterir. Enterovezikal fistüller hematüri, sık sık üriner enfeksiyona neden olurken, enterokutanöz fistül gelişiminde ise gaytanın karın cildine drene olması görülür (84). Retroperitona drene olursa üreter basısı veya psoas apsesi gelişir. Enteroenterik fistüllerde ise ishal ve karında kitle tespit edilebilir. CH'da ÜK'ten farklı olarak perianal hastalık sıklığı fazladır. %24 hastada

perianal bölge tutulumu görülür. CH'da en sık görülen perianal hastalıklar anal fissür, perianal fistül, anorektal apse ve anal kanalda darlık olarak sıralanabilir (85).

Bu iki kronik hastalığın etiyolojisi günümüzde net açıklanamamış olup intestinal sistem dışında birçok dokuyu da etkileyebileceği bilinmektedir (86). Ekstraintestinal sistem tutulumu intestinal tutulum öncesinde veya intestinal tutulum ile eşzamanlı ortaya çıkabilir ve bunlardan bazıları intestinal hastalığın şiddetiyle korele seyreder. Fakat Primer sklerozan kolanjit gibi IBH seyriyle ilişkisi olmayan ekstraintestinal tutulumlar da vardır. İBH çocukluk döneminde başladığında CH daha belirgin olmak üzere gelişme geriliği sebebi olabilir. Gelişme geriliği hastalığın kendisiyle ilişkili olabileceği gibi tedavinin (kortikosteroid) bir yan etkisi olarak da karşımıza çıkabilir (87).

2.4.3 Ekstraintestinal tutulumlar

Romatolojik tutulumlar

Periferal ve aksiyel artropati görülme sıklığı İnflamatuar bağırsak hastalıklarında %20'dir. Bu tutulumlar intestinal tutulumdan önce görülebileceği gibi intestinal tutulumla eşzamanlı olarak da ortaya çıkabilir (86). Büyük çoğunlukla İBH'nın şiddetiyle korele seyreder ve intestinal inflamasyonun tedavisiyle düzelir. Periferal artropati genellikle diz, dirsek ve el bileği gibi büyük eklemleri tutar ve sıklıkla eklemde hasar oluşturmaz. Sakroilitis ve ankilozan spondilit çoğu zaman HLA-B27 pozitifliğiyle beraber seyreder ve diğer artropatilerin aksine hastalığın seyri intestinal inflamasyon şiddetiyle korelasyon göstermez (88). Entesopatiler, periartrikuler doku tutulumları, periostit, tendinitis ve eklemlerin granülomatoz lezyonları şeklinde tutulumlar görülebilir. Osteoporoz İBH'ye sekonder veya uygulanan tedavilere (özellikle kortikosteroid) bağlı olarak ortaya çıkabilir. Tedavi sulfasalazin, meselamin, fizik tedavilerle kombine NSAİİ, lokal steroid, Ca ve D vitamini verilmesini içerir, bazen biyolojik ajanlar ve immünsüpresif tedavilere ihtiyac duyulabilir (89,90).

Mukokutanoz tutulumlar

Hafif semptomatik oral aftöz lezyonların İBH ile birlikteliği sıktır ve lezyonların aktivitesi İBH şiddetiyle koreledir. İntestinal inflamasyonun tedavisi bu lezyonların da gerilemesini sağlar. Eritema nodosum ekstremitelerin ektensör yüzlerinde mor renkli 1-3 cm çapında ağrılı, inflamatuar ovoid nodüllerdir.

İnflamasyon şiddetiyle bu nodüllerin semptomatik oluşu arasında ciddi korelasyon vardır ve CH'da daha sık görülmüktedir (91). Piyoderma gangrenozum ise daha çok ÜK ile birlikte görülen ciltte derin ülser oluumuyla karakterize bir tablodur, İBH şiddeti ile koreledir. Bu lezyon da İBH'nın tedavisiyle düzelir. Bazı durumlarda lokal kortikosteroid, dapson veya klofazimin tedavilerinin uygulanması gerekebilir.

Oftalmolojik tutlumlar

Göz tutulumları İBH'nın kendisiyle ilişkili olabileceği gibi kullanılan tedavilerin yan etkilerine de bağlı görülebilmektedir ve %4-10 sıklıkta rastlanır. Erken tanı ve tedavi ilerde kalıcı görme kaybının önlenmesinde yardımcıdır. En sık konjuktivit ve blefarit şeklinde göz tutulumları rapor edilmiştir (92). Episklerit genellikle bağırsak hastalığının şiddetiyle korele seyreder ve fotofobi, görmede bulanıklık gibi şikayetlere neden olur. İritis ve uveitis genelde HLA-B27 pozitifliğiyle birliktedir ve bağırsak hastalığının şiddetinden bağımsız bir seyir gösterir. Gözde ağrı, görmede bulanıklık, ve baş ağrısı ile seyreder. Pupil dilatasyonu ve sistemik ya da lokal kortikosteroidler tedavide uygulanmaktadırlar.

Hepatobiliyer tutulum

İBH'da en sık rastlanan ekstraintestinal tutulum şekillerinden biridir. Primer sklerozan kolanjit, primer sklerozan kolanjit/otoimmün hepatit, küçük safra duktusu tutulumu, perikolanjit veya overlap tabloları şeklinde olabilir. Bunların yanında hepatobiliyer sistemde; kolelıtiyazis, hepatik apse, portal ven trombozu, ilaçlara bağlı karaciğer hasarı, primer biliyer siroz, yağlı karaciğer, granülomatoz hepatit, lenfoma ve amiloidozis şeklinde tutulumlar da görülebilir (93). Primer sklerozan kolanjit sıklıkla ÜK ile birliktelik gösterir ve bu hastalarda sıklıkla p-ANCA otoantikorları pozitifdir (94). Rutin kan testlerinde genellikle kolestatık tipte karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik görülebilir. Hastalığın seyri altta yatan İBH'nın seyrinden bağımsızdır ve total kolektomi sonrası bile devam edebilir. Tanı karaciğer biyopsisi veya MRCP sırasında görülen duktuler değişikliklerin varlığıyla konur. ERCP sadece tedavi amacıyla kullanılmalıdır. Primer sklerozan kolanjit tanısı almış hastaların %70-80'inde İBH olduğu raporlanmıştır (95). Otoimmün hepatit de İBH ile sık görülen bir tutulum şeklidir, izole veya overlap şeklinde görülebilir. Tedavide kortikosteroidler ve diğer immünsüpresif ilaçlar kullanılır.

Genitoüriner tutulum

İBH'de genitoüriner tutulum önemli oranda görülmektedir. ÜK'de ürik asit taşları, CH'de ise kalsiyum oksalat taşları şeklinde karşımıza çıkar. Uzun süren immobilizasyon veya steroid kullanımına sekonder hiperkalsiüri oluşabilir. Amiloidozis genel olarak CH'da rastlanır. Ayni zamanda tübulointerstisyel nefrit ve glomerulonefrit de görülebilir. Tedavide kullanılan ilaçlardan aminosalisilatlara, siklosporine ve biyolojik ajanlara bağlı nefrotoksisite gelişebilir ve genitoüriner sistemde inflamatuar kitlenin oluşturduğu bası veya gelişen fistüle bağlı olarak obstrüksiyon ve enfeksiyon görülebilir (96).

Kemik anomalileri

Osteopeni hem İBH'ye bağlı, hem de tedavide uzun süre kortikosteroid kullanımına sekonder gelişebilir. Çocukluk çağında İBH tanısı alan hastalarda osteopeni daha sık görülür (%90) ve hastada artmış kırık riskiyle beraberdir. Kemik patolojileri CH'de daha sık görülmektedir. Osteoporoz İBH ile birlikteliği bulunan bir diğer kemik tutulumu tablosudur. Femur başı aseptik nekrozu etiyolojisi bilinmeyen ancak kortikosteroid kullanımına sekonder olabileceği düşünülen başka bir tablodur. Kalça ve dizde ısrar eden ağrı varlığı bu tablodan şüphelendirmelidir (97).

Tromboembolizm

İBH varlığı kişide konjenital tromboembolizm riskinden daha yüksek risk teşkil etmektedir. Venöz ve arteryel tromboembolizm riski sözkonusudur. İnflamasyon varlığı, hastanın immobilizasyonu, kortikosteroid kullanımı, sigara kullanımı, santral kateterizasyon, kontraseptif kullanımı, vitamin B ve folat eksikliği İBH'de artmış tromboembolizm riskinde suçlanmıştır. Klinik tablo tromboembolizmin lokalizasyonuna bağlı olarak farklılık göstermektedir. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli asemptomatik seyredebilir. Portal ven trombozu daha dramatik bir tabloyla - karın ağrısı, bulantı, kusma, karında hassasiyet, asit veya ateşle kendini gösterebilir (98,99).

Pulmoner tutulum

Pulmoner tutulum semptomları İBH şiddetinden bağımsız seyreder ve büyük hava yolu tutulumu, küçük hava yolu tutulumu, veya parankimal tutulum şeklinde

olabilir. Çalışmalar sıklıklarla ilgili farklı bildirilerde bulunmuştur. Özellikle İBH nedeniyle veya başka bir endikasyonla hasta opere edilecekse, postoperatif komplikasyonların gelişme olasılığının artması nedeniyle klinisyenin ve cerrahın dikkatli olması gerekmektedir. En sık ilaçlara bağlı pulmoner bozukluklar, plörit, pmömoni, interstisyel pnömoni, eozinofilik pnömoni veya pulmoner fibrozis görülmektedir (100,101).

Kardiyovaskuler tutulum

Perikardit, endokardit, miyokardit, kardiyomiyopati ve tam blok gibi kardiyak patolojiler İBH ile birlikte görülebilir (102). Aynı zamanda atriyal fibrilasyon riskinin de normal populasyona oranla arttığı bildirilmiştir (103). Arteriyel ve venöz sistemde artmış tromboembolizme sekonder de birçok kardiyovaskuler patoloji ortaya çıkabilir.

2.4.4 İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında tanı

İBH'da tanı genel itibariyle 5 aşamadan oluşmaktadır.

1. Öykü, muayene ve laboratuvar verilere dayanan şüphe,
2. Benzer klinik tabloya yol açabilen hastalıkların dışlanması,
3. İBH tanısının konması ve hastalık tipinin belirlenmesi (ÜK veya CH) gibi),
4. Hastalığın tutulum alanı ve yaygınlığının tespiti,
5. Bağırsak dışı tutulum varsa bunların tanımlanması

Endoskopik değerlendirme ve biyopsi alınması İBH tanısı için temel adımdır. Bu şekilde diğer hastalıkların dışlanması, ÜK ve CH arasındaki ayırımın yapılmasıve hastalık lokalizasyonu ve yaygınlığının tanımlanması yapılabilir.

Klinik şüphe

İBH'dan klinik özellikler ve öyküden yola çıkılarak şüphelenilmelidir. Özellikle yumuşak dışkı, kanlı ishal, karın ağrısı, kilo kaybı veya büyüme yetersizliği, perianal hastalık, anemi veya artrit tanıda değerlendirilmesi gereken önemli semptom ve bulgulardır. Çocuk ve gençlerde ise kilo kaybı, büyüme/gelişme geriliği veya gecikmiş puberte açısından değerlendirilmelidir (103). Ayrıca hastalarda ateş, lökositoz, şiddetli karın ağrısı, tenezm gibi semptom ve bulguların görülebildiği

tablolar söz konuu olabilmektedir. Anemi, artmış beyaz küre ve trombosit sayıları, artmış sedimentasyon ve CRP düzeyleri, düşük albumin düzeyi ve dışkıda kan ve lökosıt görülmesi İBH'yı destekleyen bulgulardır. Bununla birlikte normal laboratuvar testleri İBH tanısının dışlamaz (104).

Benzer klinik tabloların dışlanması

İntestinal inflamasyonun enfeksiyöz nedenleri ÜK veya CH'na benzerlik gösterebilir. Benzer klinik tablolara neden olabilen fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar, iskemik kolit, radyasyona sekonder gastrointestinal hasar, divertiküler hastalıklar, neoplaziler, pelvik hastalıklar, ve ilaçlara bağlı gastrointestinal hasar ile mikroskopik kolitler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Enfeksiyöz etkenlerin dışlanması için dışkı örnekleri alınmalılıdır. Diğer hastalıkların değerlendirilmesinde öykü, dikkatli muayene, endoskopik ve radyolojik incelemeler yapılmalıdır. İBH şüphesi olan bir hastada bahsedilen hastalıklar ve İBH tanısının değerlendirilmesinde kullanılan en önemli yöntem endoskopi ve histopatolojik incelemedir. Eğer kolonoskopi yapılırsa, bazı histopatolojik özellikler, İBH'nın diğer kolitlerden ayırt edilmesine yardımcı olabilir.

İBH'ya benzeyen en önmli hastalık enfeksiyöz kolittir ve karın ağrısı, kanlı ishal ve terminal ileal hastalık gibi durumlara neden olabilir. Akut hemorajik kolit benzeri semptomlarla başvuran hastaların %38 kadarında enfeksiyöz kolit tespit edilmiştir (105). Klinik ve radyografik olarak İBH şüphesi olan hastaların %7'sinde enfeksiyöz kolit bulunmuştur (106). Özellikle kolonoskopi ve biyopsilerde kronisite bulgularının (yapısal distorsiyon, bazal plazmositoz, paneth hücre hiperplazisi, veya pilorik gland metaplazisi) olmaması enfeksiyöz kolitidesteklemektedir.

Enfeksiyöz kolit tanısında yardımcı olacak tetkiklerin (dışkı kültürü ve *C.difficile* toksini dahil) kolonoskopi öncesinde yapılması önemlidir. Özellile ileumda nodüler görünüm, darlık ve/veya ileoçekal valfte karakteristik olan yapısal bozukluk varlığında tüberküloz düşünülmelidir ve uygun tetkikler yapılmalıdır (107). Bazı araştırıcılar gaitada kan, kilo kaybı, sigmoid kolon tutulumu ve fokal kolit gibi özelliklerin intestinal tüberkülöz ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (108). Bazı ilaçlar (örn.NSAİ ilaçlar) endoskopide İBH'dakine (özellikle CH) benzer lezyonlar (erozyon, ülserler ve striktürler) oluşturabilirler.

Endoskopi

Klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak İBH'dan şüphelenilen hastalarda kolonoskopi ve biyopsi hastalığın kesin tanı ve ciddiyeti konusunda bilgiler verebilir. Endoskopi İBH'nın tanı ve yaklaşımında yönlendirici temel tetkiktir. İBH tanısı, temelde mukozanın direkt incelenmesi ve alınan biyopsilerin değerlendirilmesi ile konmaktadır. Endoskopi ayrıca hastalık şiddeti, lokalizasyonunun değerlendirilmesi, tibbı tedaviye yanıt ve postoperatif hastalık açısından değerlendirmede önemli bilgiler sağlamaktadır.

İBH şüphesi olan hastalarda başlangıç kolonoskopik tetkikte ileumun değerlendirilmesi de şarttır. İleum intubasyonundan önce erozyon, ülser ve striktürler için ileoçekal valfın dikkatli incelenmesi gereklidir.

Endoskopide CH'nı destekleyen özellikler; hastalığın yama tarzında tutulumu, aftöz ülserler ve kaldırım taşı görünümüdür (109). CH'da vasküler patern önemlidir. İnflame mukozal alanlar (vasküler yapıların kaybolduğu) arasında, vasküler yapıların kolaylıkla seçilebildiği normal mukozal alanlar izlenir. Özellikle kaldırım taşı manzarası kolon duvarındakiinflamasyonun derin olmasndan kaynaklanmaktadır. CH ile ilişkili birbirinden ayrı, lineer ve dağınık ülserler tanıyı destekler. CH'nı destekleyen diğer bulgular kolon, ileoçekal veya terminal ileumdaki striktürlerin varlığıdır. Endoskop ile geçilemeyen striktür varlığında radyolojik tetkiklerle görüntüleme yapılmalıdır.

ÜK'te ise endoskopik değerlendirme ile inflamasyonun şiddeti ve yaygınlığı hakkında fikir sahibi olunabilir ve hastalık bu bulgulara göre kategorize edilebilir. Hastalık rektumdan başlayarak proksimale doğru kesintisiz olarak mukozayı etkilemektedir (110). Bununla birlikte nadiren de olsa yeni tanı ÜK'te veya tedavi altındaki hastalarda yamalı tutulum, rektum ve sol kolonun hafif tutulumu görülebilir. Bazen bunlar CH bulguları ile karışabilir. Benzer olarak ciddi ÜK'li hastalarda CH'nı düşündürebilecek derin, fissüre ülserler, yamalı tutulum ve ileal tutulum gibi endoskopik özellikler gözlenebilir (111).

ÜK'te endoskopi, inflamasyonun şiddeti konusunda önemli bilgiler verir. Hafif dereceli inflamasyon; vasküler yapıların kaybolması, eritem ve mukozada granüler görünümdür. Orta şiddetli hastalık ise; erozyonlar, temas ile kolay kanama, eritem ve ödemden oluşur. Şiddetli hastalıkta ise ülserler, eksudalar ve spontan kanama odakları gözlenir (112).

Proktit (rektuma sınırlı hastalık), sol kolon tutulumlu hastalık (splenik fleksuraya kadara uzanan hastalık) veya yaygın (extensif) kolit (splenik fleksuranın proksimaline doğru yayılan hastalık) şeklinde sınıflandırılmaktadır (110). Hastalık yalnızca kolonu tutsa da çekuma kadara yayılırsa, backwash ileit olarak adlandırılan ileumda eritemli ve bazen de erozyone mukozal alanlar izlenebilir. ÜK'te bu şekilde ileal tutulum %17 olarak bildirilmiştir. Bu hastaların yaklaşık %94'ü pankolitli hastalardır (113). Yine de ileal tutulumlu hastalarda zamanla tanının CH olarak değişebileceği unutulmamalıdır. Ayrıca hastalık tüm kolonu tutmasa da periappendisial alanda yama tarzında eritemli , erozyone alan görülebilir ki bu durum da çekal yama olarak adlandırılır. Bunun önemli bir klinik anlamı olmasa da mutlaka değerlendirilmeli ve ifade edilmelidir.

Üst gastrointestinal tutulum (özofagus, mideve duodenumun), eritem, ödem ve granülarite ön planda olmak üzere CH'ında yaklaşık %13 oranında görüldüğü rapor edilmiştir (114). İlginç olarak sadece kolonu etkileyen bir hastalık olan ÜK'te nadiren duodenal inflamasyonun gözlenebildiği bildirilmiştir (115).

Çoğu merkez İBH'lı hastalarda üst GİS semptomlar olmasa da özofagogastroduodenoskopiyi rutin olarak yapmaktadır. Bununla birlikte endoskopide gastrik ve duodenal bulgular her iki İBH tipinde de gözlenebilir. Gastritin CH'da %92, ÜK'de ise %69 oranında, duodenitin ise CH 'da %33 ve ÜK'de%23 oranında olduğu bildirilmiştir. Özellikli olmayan bu gastrit türü ile ÜK ve CH ayırt edilemez. Ancak histopatolojik incelemede non nekrotizan granulomlar gözlenirse, CH tanısı konabilir. Bununla birlikte, mukozal biyopsilerde CH olan hastaların sadece %25-50'de bu lezyonlar ortaya çıkmaktadır (116,117).

Çift veya tek balonlu enteroskopi, endoskopik olarak ince bağırsak lezyonlarının değerlendirilmesi ve histopatolojik değerlendirme için biyopsi alınmasına imkan sağlamaktadır. Bununla aynı zamanda endoskopik tedavi de yapılabilmektedir. Enteroskopinin en önemli kullanım alanı radyografik veya kapsül endoskopi ile tespit edilen lezyonların değerlendirilmesidir. Ancak invazif bir tetkik olması kullanım alanını kısıtlamaktadır.

İBH'da ilk tanı konarken yapılan endoskopik inceleme bunun dışında da zaman zaman gerekli olabilir. Tedaviye dirençlilik, tedavi altında düzelen semptomların yinelemesi, ağırlaşan demir eksikliği anemisi, yeni kanama, kilo kaybı, başka bir nedene bağlanamayan ateş gibi bulgular, hem nedenlerin ortaya konabilmesi ve hem de tedavinin yeniden planlanması amacıyla endoskopik değerlendirmeyi gerektirir.

ÜK veya CH'ında cerrahi planlanıyorsacerrahi öncesinde ileokolonoskopi yapılması, cerrahinin tipi ve yaygınlığı konusunda cerraha yardımcı olabilir. Cerrahi tedavi sonrası özelikle 6-12. aylarda yapılacak olan endoskopi, relaps riskinin değerlendirilmesi ve agresif tedavinin gerekliliği açısından da yol göstericidir (118). Endoskopi aynı zamanda operasyon sonrası poş inflamasyonunun değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir.

Endoskopik tetkikler aynı zamanda İBH'lı hastalarda kanser taraması maksadıyla kullanılmakta olup, özellikle kromoendoskopi konvnsiyonel endoskopiye göre displazi tanımlanmasında daha duyarlı bulunmuştur (119,120).

Kapsül endoskopi

CH'nın tanısında ince bağırsakların standart endoskopik yöntemlerle değerlendirilemeyen kısımlarının incelenebildiği KE, CH tanısında floroskopi ve BT enterografiye göre üstün, MR ile benzer duyarlılıkta bulunmuştur (121,122). Bununla birlikte BT enterografinin ileit tanısında daha üstün olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (123). Jejenum ve proksimal ileum görüntülenmesinde KE daha üsten iken, terminal ileumdaki lezyonlarda MR ve KE'nin benzer duyarlılığa sahip olduğu bulunmuştur (124). BT enterografinin radyasyon maruziyeti gerektiren bir tetkik olması en önemli dezavantajıdır. KE'nin hastaların %69'unda yeni bir tanı konmasına ve %68'inde tedavinin değiştirilmesine olanak sağladığı bildirilmiştir (125). Bununla birlikte sağlıklı bireylerin %10'unda da görülebilen ince bağırsakta mukozal kırılma ve erozyonların tek başına varlığı CH tanısı için yeterli değildir (126).

İleokolonoskopi ile incelenemeyen ince bağırsak lezyonlarının değerlendirilebilmesini sağlayan KE'nin en önemli komplikasyonu kapsül retansiyonu olup, CH'ında yaklaşık %10'a kadar olabileceği bildirilmiştir. Kapsül retansiyonunu öngörebilmek için ek bir radyolojik yöntemle işlem öncesi değerlendirme gerekebilmekte olup, biyopsi alınamayan, tedavi edici işlemlerin yapılamadığı KE orta veya yüksek oranda CH şüphesi olan hastalarda maliyet etkin iken, ileokolonoskopi, BT enterografiveya ince bağırsak görüntüleme çalışmalarından 2'sinin normal olması durumunda CH'nın tanısında maliyet etkin görünmemektedir. Ancak tanısı konmuş bir hastada mukozal iyileşmenin değerlendirilmesinde daha yaygın kullanılabilir (127-130).

Histopatoloji

CH'ında histopatolojik incelemede fokal veya yamalı tarzda inflamasyon, kriptlerin %10'undan fazlasında düzensizlik (distorsiyon, anormal dallanma ve kriptlerde kısalma şeklinde), kript sayısında azalma, kript apseleri, erozyon ve ülserler, Paneth hücre varlığı, villüs düzensizliği, granulomlar, artmış intraepitelyal lenfosit sayısı (>15), pilorik gland metaplazisi gözlenebilir (126). ÜK'te görülen yapısal özellikler (kriptlerde dallanma, kript distorsiyonu, kript atrofisi ve yüzeyel irregularite), epitelyal anormallikler, musin deplesyonu, Paneth hücre metaplazisi (özellikle splenik fleksuranın distalinde), inflamatuvar özelliklerdir. Lamina propriada artmış hücre sayısı, bazal plazmositoz, bazal lenfoid agregatlar, lamina propriada eozinofiller gözlenebilir (131). Biyopsi örneklerinde CH'nı destekleyen diğer bulgular; nonkazeifiye granulomlar ve transmural lenfoid agregatlardır. ÜK'i destekleyen histopatolojik özellikler ise mukozal ve submukozal inflamasyon, kriptit ve kript apsesi, yapısal bozulma, bazal lenfoid agregatlar ve kolonda Paneth hücresi varlığıdır. Pediatrik ÜK'in gidişatında erken dönemde atipik histolojik özellikler, yamalı tutulum ve relatif rektal tutulum göülebilir (116).

Radyolojik görüntüleme

Görüntüleme yöntemleri, CH şüphesi olanlarda endoskopi ile değerlendirilemeyen Treitz ligamenti ve ileoçekal valf arasında kalan ince bağırsak kısımlarının değerlendirilmesinde özellikle faydalıdır. BT ve MR gibi tetkikler, semptomlarla birlikte değerlendirilerek İBH'nın extraintestinal bulguları ve akut müdahale gerektiren ekstraluminal hastalık komplikasyonlarının (apse, fistül, bağırsak perforasyonu gibi) tespitini sağlayabilir (132).

Floroskopi

İBH'nın değerlendirilmesinde baryumlu floroskopik inceleme, intestinal lümen ve bağırsak mukozal paternindeki anormalliklerin görüntülenmesine dayanır. Bununla birlikte floroskopi, İBH'da transmural inflamasyon ve extraintestinal bulguların değerlendirilmesinde duyarlı değildir. Bu inceleme ince bağırsak lümeni, darlık ve fistüllerin iyi bir şekilde görüntülenmesini sağlar. Fakat genellikle erozyon, ülserler ve radyasyona maruziyete dair bulgular tespit edilemez (133,134). Günümüzde İBH'lı hastaların değerlendirilmesinde yerini MR ve BT'ye bırakmıştır.

Ultrasonografi

İntestinal kanalın uzun olması ve değerlendirilmesindeki güçlükler nedeniyle USG ile gastrointestinal kanalın değerlendirilmesi deneyim gerektirmektedir. USG, İBH'da hastalığın tanımlanmasından ziyade hastalığın aktivitesi ve komplikasyonlarının değerlendirilmesinde daha faydalı bilgiler sunmaktadır. USG'de özellikle ileoçekal valf ve sigmoid kolon değerlendirilebilmektedir (135). USG'nin önemli bilgiler sağladığı diğer durumlar; tedaviye yanıtın takibi ve cerrahi sonrası inflamasyonun değerlenddirilmesidir. Tekrarlanabilir bir tetkik olması ve noninvazif olması nedeniyle sıklıkla kullanılmakla birlikte yapan kişinin deneyimine yüksek seviyede bağımlılık göstermesi en önemli kısıtlılığıdır.

Bilgisayarlı Tomografi Enterografi/Enteroklizis

BT ile ince bağırsak incelenmesi için İV noniyonik kontrast ajan ve mukozal ve duvar anormalliklerini iyi gösteren ve önemli derecde absorpsiyon gelişmeden rektal yolla atılan metilsellülöz gibi oral kontrast ajanın eklenmesi ile çekilmektedir. BTE için optimal bağırsak distansiyonu gerekmektedir. Optimal bağırsak distansiyonu ise jejenum için 3 cm ve ileum içinse 2.5 cm'dir (136). Enterokliziste kontrast ajan nazojejunal yolla verilirken, enterografide tüp olmaksızın oral yoldan verilmektedir. Bu tetkiklerde bağırsak distansiyonunun yeterli olması gerekmekte olup, oral yoldan sağlanabilirse, hasta toleransının yetersiz olduğu enteroklizise göre, enterografi tercih edilebilir.

BTE'nin en sık endikasyonları CH/inflamatuar hastalıklar, ince bağırsak obstruksiyonu/darlıkları, enfeksiyözhastalıklar, ince bağırsak neoplazileri, obscure GİS kanama, adezyonlar ve bağ dokusu hastalıklarıdır.

Aktif ve kronik CH ve komplikasyonları BTE'de mükemmel bir şekilde gösterilebilir. Aktif CH'nın özellikleri bağırsak duvarında kalınlaşma, mukozal belirgin attenuasyon , komşu mezenter yağlı dokuda proliferasyon, belirginleşen vaza rektadır. BTE ile fistül %94 ve apse yaklaşık %100 duyarlılık ile tespit edilebilmektedir (137). CH'nda mukozal erozyon ve ülserlerin tespitinde MR'ın BT'den daha üstün olduğu bildirilmişse de, genellikle duyarlılıkları benzer bulunmuştur (138,139). BT enterografi ve MR enterografi, kolonik anormalliklerin değerlendirilmesinde ince bağırsak değerlendirilmesine göre daha az duyarlıdır.

Bunda kolon lümeninin geniş ve buna bağlı olarak kolonik distansiyonun yetersiz olması etken olabilir (140,141).

MR Enterografi/Enteroklizis

BT, MR gibi tetkikler semptomlarla birlikte değerlendirilerek, primer sklerozan kolanjit, pankreatit, nefrolitiazis, sakroileit gibi İBH'nın bağırsak dışı bulguları ve akut müdahale gerektiren ekstalumınal hastalık komplikasyonları hakkında bilgi sağlar. Bağırsak ve komşu mezenterin görüntülenme özellikleri hastalık aktivitesinin klinik indeksleri ile koreledir (142). Görüntüleme yöntemi olarak MR, radyasyon maruziyetinin olmaması ve yumuşak dokunun daha iyi değerlendirilebilmesine olanak sağlamasıyla öne çıkarken, çekim süresinin uzunluğu ve solunumla ortaya çıkan hareket artefaktları tetkikin dezavantajlarını oluşturur. İBH'da aktif bağırsak inflamasyonunun MR özellikleri; bağırsak duvarında kalınlaşma, bağırsak duvarı hiperintensitesi ve aşırı genişleme ve tarak işaretidir (inflame bölge etrafında vasküler yapıların artmasına bağlı). Bağırsak duvarının katmanlarında, mukoza parlaklığında artış ve submukoza yoğunluğunda azalma aktif bağırsak inflamasyonunun özel olmayan bulgularını oluşturur (143).

Sonuç olarak MR, radyasyon maruziyetinin olmaması ve yumuşak dokunun değerlendirilmesindeki üstünlüğü ile İBH'nın değerlendirilmesinde daha yaygın kullanılmaktadır. Bu özellikleri ile perianal inflamasyon ve fistül gibi bağırsak dışı özelliklerin tespitinde seçilmesi gereken yöntemi oluşturur.

Endosonografi

EUS, CH'nın perirektal komplikasyonlarının tanısında değerlidir. Anestezi altında yapılan MR ve EUS'nın karşılaştırıldığı bir çalışmada her 2 teknik benzer doğruluk oranlarında bulunuştur (144).

PET/BT

PET/BT aktif inflame bağırsak segmentlerinin tespitinde %85 duyarlı ve %89 özgül olarak rapor edilmiştir (145). Ayrıca FDG tutulum özelliğine göre striktürlerin fibröz veya non fibröz özelliğinin de tespit edilmesine imkan sağlayabilir. Bunlara rağmen maliyetin yüksek olması ve radyasyon maruziyeti önemli dezavantajlarıdır.

Antikor testleri

Önerilen çeşitli serum antikorları vardır. Bu amaçla yapılan p-ANCA, CH ve ÜK arasında ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Bununla birlikte, bu testlerin suboptimal duyarlılığı nedeniyle İBH'nın taramasında rutin kullanımı önerilmemektedir (146). Bu testler rutin tetkikler olarak kullanilmamaktadır.

ASCA, terminal ileum ve çekum tutulumu olan Crohn'lu olgularda daha fazla olma eğiliminde (%40-80) bulunurken, ÜK'li hastalarda nadiren saptanır. Bundan dolayı İBH'lı bir hastada ASCA pozitifliği CH tanısını destekler (147). Diğer taraftan ASCA pozitifliğinin çölyak hastalarında %50 oranında pozitif bulunduğu ve bu oranın CH'dan farklı olmadığı rapor edilmiştir. ASCA'nın ince bağırsağın özel olmayan immün yanıtı ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (148). Atipik p-ANCA (direkt myeloperoksidaza karşı değil) ÜK'li hastalarda %60-80 oranında pozitif iken, CH olanlarda ise %10-27 oranında tespit edilmiıtir (149). Anti-OmpC antikorları CH'nda %25, ÜK'te %11 ve kontrol grubunda ise %5 oranında tespit edilmiştir. Anti-Cbirl antikorları CH'nda yaklaşık %50 oranında pozitif olrak bulunmuştur (150).

Dışkı belirteçleri

İBH'da hastalık aktivasyonunu tespit ve takip etmek için noninvaziv yöntem ihtiyacını karşılamak üzere fekal marker olarak adlandırılan testlerin kullanımı giderek artmaktadır. Bağırsakta inflamasyon oluştuğu sırada lökositler mukozaya infiltre olur ve nötrofil kaynaklı proteinlerin gaita ile atılımı artar. Günümüzde sık kulanılan ve güvenilir olan fekal kalprotektin bunlardan biridir. Lizozim, fekal laktoferrin,myeloperoksidaz, elastaz, ve kalprotektin dahil gaitada çok sayıda nötrofil kaynaklı protein çalışılmıştır. Diğerleri ile kıyaslandığında kalprotektin, nötrofillerde sitozolik proteinlerin %60'ını oluşturur. Fekal kalprotektinin bakteriyostatik ve fungistatik özelliklere sahiptir ve gaitada plazmada olduğundan 6 kat daha yüksek düzeylerde bulunur. Fekal kalprotektin, inflamasyonlu hastaların tespitinde yardımcı olup, İBH'lı hastaların ortaya konmasında %93 duyarlı ve %96 özgül olarak bulunmuştur (151). Kalprotektin için optimal bir cut-off değeri söz konusu değildir. Kalprotektin yüksekliği yüksek duyarlılık ve özgüllük ile İBH'lı hastalarda aktif hastalığı göstermektedir (152).

2.4.5 İBH Tedavisi

Temelde inflamasyonun baskılanması esasına dayanır ve medikal tedavi küratif değildir. Tedavide öncelikle hastanın remisyona sokulması, daha sonra nükslerin engellenmesi için remisyon idamesi hedeflenir. İBH tedavisinde son on yılda klasik basamak (step-up) tedavisi yerine, daha potent ilaçların tedavinin başında kullanıldığı top-down tarzda olan tedaviler gündeme gelmeye başlamıştır (153).

Tedavinin şeklinin hangi ilaçlarla olması gerektiği, tanının konduğu andaki hastalığın tutulum yeri, şiddeti ve progresyon öngörüleri ile oldukça ilişkilidir. Kullanılan ilacın tipi, zamanlaması ve içeriği herbir hastanın tedavisi için efektif olarak optimize edilmektedir. Hastalarda tedavi başlangıcında veya tedavi değişikliği öncesinde hastalığın; başlangıç yaşı, süresi, yaygınlığı (proktit, sağ taraflı kolit, pankolit), paterni (relaps sılığı, hastalık seyri), aktivitesi (hafif, orta, ciddi aktiviteli) belirlenmesi ve hastanın daha önce ve şimdi kullandığı ilaçlar ve bu ilaçlara alınan yanıtları ve yan etkileri, bağırsak dışı tutulumun varlığı ve mevcut semptomları iyice sorgulanmalıdır. Tedavi ile elde edilen veya hastanın takibinde farklı klinik tablolar vardır: a. **Remisyon**-semptomların tamamen gerilemesi ve endoskopik olarak mukozanın da iyileşmesi. b. **Klnik yanıt veya klinik iyileşme**-aktivite indeksinde klinik ve endoskopik düzelme sağlanması. c. **Relaps**-remisyonda olan hastanın semptomlarının alevlenmesi veya tekrar ortaya çıkmasıdır

Truelove ve Witts 1955 yılında, ÜK hastalarını aktivitelerine göre üç gruba ayırmıştır: Hafif, orta ve şiddetli (154).. Truelove-Witts aktivite indeksi ÜK'de hastalık aktivitesinin belirlenmesi için günümüzde en çok kullanılan indeks olmuştur (Tablo 2).

TABLO 2: Truelove/Witts ÜK aktivitesi sınıflaması

Aktivite	Hafif	Orta	Şiddetli
Kanlı dışkılama sayısı/gün	4	Hafif ve şiddetli arasındaki bulgular	>6
Ateş (°C)	<37,5		>37,5
Nabız sayısı/dakika	<90		>90
Hemoglobin (g/dl)	>10,5		<10,5

Crohn hastalığının aktivitesini belirlemede Crohn hastalığı aktivite indeksi(CHAİ) kullanılmaktadır (Tablo 3). CHAİ 150'nin altında olan Crohn hastaları inaktif olarak kabul edilmiştir. Aktif Crohn hasta-ları da CHAİ'ye göre; CHAİ 150-220 arasında hafif, CHAİ 221-450 arasında orta, CHAİ >450 ağır aktiviteli şeklinde alt gruplara ayrılmıştır (155).

TABLO 3: Crohn hastalığı aktivite indeksi	
Klinik veya Laboratuvar Değişlkenleri	Faktör Ağırlık Katsayısı
Yedi gün boyunca her bir gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	x2
Yedi gün boyunca her bir gün karın ağrısı şliddeti (0-3 arasında değerlendirilerek)	x5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0: iyi; 4: çok kötü)	x7
Komplikasyon varlığı	x20
İshal nedeni ile loperamid veya opiat alımı	x30
Abdominal kitle varlığı (0: yok; 2: şüpheli; 5: kesin	x10
Hematokrit (erkek için <%47 kadın için <%42)	x6
Hasta kilosundaki standart sapma	x1

Diyet ve beslenme

Hafif belirtili İBH olan hastaların genellikle oral gida alımı vardır. Diyet besleyici olmalıdır. Aktif belirtilerin olduğu dönemde lif kısıtlanır. Bazı hastalar laktaz eksikliğine bağlı olsun ya da olmasın sütü tolere edemezler. Terminal ileumu tutmuş CH ve steatoresi olan hastaların yağda eriyen vitaminler, orta zincirli trigliseridler ve parenteral vitamin B12 ile desteklenmesi gerekebilir.Demir eksikliği olan hastalara demir verilmelidir (156).

İlaçlar

Sulfasalazin ve aminosalisilatlar (meselamin)

SulfasalazinİBH'nın tedavisinde yaygın kullanılmış tarihsel ilaçtır. Aktif ve remisyondaki ÜK ile kolon tutulumu olan inaktif CH 'da etkili olduğu gösterilmiştir. İlaç, 5-aminosalisilik aside azo bağı ile bağlanmış sulfapridin içerir. İntestinal bakteriler azo bağını parçalar ve 2 komponent serbestleşir. Sulfapridin sistemik olarak absorbe edilir ve idrarla atılır. Aktif komponent olan 5-ASA, mukoza ile temas edecek şekilde bağırsak lümeninde kalır ve sonunda feçesle atılır. Başlangıç düşük doz (1g/gün) Gİ yan etkileri azaltır. Tedavi dozu günde 3-4 g uygundur. İdame tedavisinin ÜK'in relaps sıklığını azalttığı görülmüştür. Nadiren 1 g (2x500 mg/gün)

dozdan yararlanan hasta olmasına rağmen, genellikle idame dozu bölünmüş dozlar halinde 2-3 g/gündür (157).

Olsalazin aynen sulfalazin gibi azo bağı ile bağlanmış iki 5-ASA molekülü içerir. Kolonda bakterilerin etkisiyle parçalanır. Aktif ÜK'de ve remisyonda etkilidir (158).

Asacol ®5-ASA'nın akrilik resin ile sarılmış, kontrollü salınımı olan tablet formudur. pH 6'nın üzerinde çözünür. Aktif ve remisyondaki ÜK ile CH'da etkili olduğu gösterilmiştir (159).

Pentasa ®etilsellüloz mikrogranülleri ile kılıflanmış kontrollü salınımı olan 5-ASA preparatıdır. Pentasa ince bağırsak ve kolonik CH'da remisyonun devamında yararlı görülmüştür (159).

Günümüzde 5-ASA preparatları Crohn hastalığı için marjinal etkiye sahip oldukları için kullanımı önerilmemektedir. Sadece kolonik Crohn hastalığında sulfasalazinin etkisine dair meta analizler bulunmaktadır. Ancak kolon mukozasını tutan bir hastalık olan ÜK'te 5-ASA preparatları remisyon indüksiyonu ve idamesinde çok önemli yere sahiptirler.

Kortikosteroidler. Şiddetli ÜK ve CH olan hastalarda remisyonu sağlamak için uzun zamandır kortikosteroidler kullanilmaktadır. Genel olarak önerilen doz metilprednisolone 40-60 mg/gün dozundadır. Oral alımı tolere edebilen hastalarda oral tedavi verilir. Genel olarak oral veya IV tedavi arasında biyoyararlanım olarak fark olmamakla birlikte oral steroide yanıt olmayan hastalarda IV steroidler (örn:hidrokortizon 100 mg iv her 6 saatte veya metilprednizolon 10-20 mg iv her 6-8 saatte) gerekebilir. Belirtiler düzelirse, ilaç dozu kademeli azaltılır ve birkaç ayda kesilir. Relapsı önlemediğinden ve önemli yan etkileri olduğundan idame tedavisinde önerilmez (160).

İmmünmodülatörler. Azothiopurine 2-2.5 mg/kg/gün veya aktif metaboliti 6-MP (1-1.5 mg/kg/gün) etkili ve emniyetlidir. Endikasyonları refrakter CH, steroid bağımlı CH, fistülizan CH, remisyonun idamesi, refrakter ÜK, steroid bağımlı ÜK, remisyonun sürdürülmesi, post-operatif CH rekürrensinin önlenmesidir. Maksimum klinik cevap 2-3 ayda alınır.Bu yüzden remisyon indüksiyonunda kullanım yeri yoktur sadece remisyon idamesinde kullanılabilir (161).

Methotrexate 25 mg haftada bir kez i.m. refrakter ve steroid bağımlı CH'nın tedavisinde etkilidir. ÜK'de ise etkili değildir. Remisyonun sürdürülmesinde etkisi açık değildir (162). Klinik cevap hızlıdır (2-8 hafta).

Siklosporin 4 mg/kg/gün i.v., törapötik sınır 250-350 mg/ml. Şiddetli, steroide dirençli ÜK'de, uzun süreli immünomodulatör tedaviye köprü oluşturacak şekilde başarıyla kullanılır. Bu tedavi cerrahiden kurtarma amaçlı uygulanan bir tedavi olup bu amaçla verilen Infliximab tedavisi ile arasında etkinlik farkı yoktur. Seçim klinisyenin tecrübesine ve hastanın daha önce immünsupresif tedavi alıp almadığına göre belirlenir.Kisa zamanda cevap oranları etkileyici olmasına rağmen, takip eden 6 ayda bu hastaların yarıdan çoğuna kolektomi yapılmaktadır.

Infliximab CH'nın patogenezinde önemli rolü olan proinflamatuvar sitokin insan tümör nekrozis faktör-2 (TNF-2) ye karşı kimerik monoklonal antikordur. İnfliximab 5 mg/kg iv 2 saatte verilir. Aktif veya fistülizan CH'da veya immunsupresif tedavi refrakter veya tolere edemeyen aktif ÜK'teinfüzyonlar 0, 2 ve 6 ıncı haftalarda 3 doz halinde uygulanır. Semptomatik rekurrensleri azaltmak ve ilaca karşı antikor gelişimin önlemek için infüzyonlar 8 hafta aralıklarla tekrarlanır (163).

Adalimumab (insan antitumor nekrozis faktor-TNF monoklonal antikoru). Konvansiyonel tedaviye veya İnfliximaba cevap vermeyen hastaların bir bölümünde veya cevabı kaybedenlerde(ÜK veya Crohn)etkili olduğu gösterilmiştir (164).

Certolizumab pegol polietilen glikole (PEG) bağlı insan TNF alfa Fab monoklonal antikor parçasıdır. Orta ve ciddi CH'nın tedavisinde kullanılmaktadır (165).

Thalidomide CH olanların bir kısmında anti-TNF aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Yan etki profili nedeniyle sadece seçilmiş hastalarda kullanılmaktadır (166).

Ustekinumab insan IgG1k monoklonal antikoru olup CH'da önemli bir inflamatuvar yolak olan inter-lökin (IL)-12 ve IL-23 aktivitesini bloke ederek etki gösterir. Primer ve sekonder anti-TNF yanıtsız CH'da kullanılmaktadır (167).

Vedolizumab humanize edilmiş bir monoklonal antikor olup alpha-4-beta-7 integrini selektif hedef alarak bağırsağa lenfositlerin hareketini durdurarak etkisini göstermektedir. Orta ve şiddetli aktif Crohn hastalığında anti-TNF tedaviye alternatif olarak indüksiyon dozu 0, 2. ve 6. Haftalarda 300 mg İV infüzyon, devamında sekiz haftada bir 300 mg İV infüzyon şeklinde kullanılmaktadır (168).

Janus kinaz 1-3'ün oral inhibitörü olan Tofacitinib, 2018'den itibaren , orta ve şiddetli aktif UK'li hastaların tedavisi için kullanlmaya başlanmıştır (169).

2.5 Ekzokrin pankreas yetmezliği

Pankreas hem endokrin, hem de ekzokrin fonksiyonlara sahiptir. Pankreas hücrelerinin yaklaşık %90nı ekzokrin, %10nu ise endokrin salgı özelliğine sahiptir.Endokrin pancreas glukoz metabolizmasını düzenleyen en önemli iki hormon olan insulin ve glukagonla beraber kan dolaşımına pek çok hormon salgılar. Ekzokrin pankreas her gün protein, karbonhidrat ve yağ sindiriminde etkili olan enzımlerden zengin 1500 ml sıvısalgılar.Normal pankreas sıvısı berrak, kokusuz, ızotonik ve alkalidir.Enzimler çoğunlukla inaktif proenzim şeklindedir.Enzimlerin yanısıra, mideden duodenuma geçen asitli kimusun nötralizasyonunda önemli rolü olan ve plazma konsatrasyonunun 5 katı olan bikarbonat da salgılanır.

Pankreastan salgılanan önemli enzimler

Amilaz: nişasta, glikojen ve pekçok karbonhidratın disakkarid ve trisakkaridlere parçalanmasında gerekli olan enzimdir.

Lipaz: yağları yağ asitleri ve monogliseritlere parçalar.

Kolipaz: miçellere içeriden bağlanarak lipazın bağlanabileceği yer oluşturur.

FosfolipazA2 ve Fosfotaz: fosfolipidleri yağ asitlerine parçalar.

Tripsin: peptidlerin parçalanmaslnl sağlar.

Kimotripsin: peptid bağlarını parçalar.

Pankreasın dokusunda, dokunun kendisinin enzimlerin hasarından koruyan mekanizmalar vardır.Enzimler aktif veya inaktif zimojenler şeklinde salgılanırlar.Zimojenler pankreatik asiner hücrelerde yapıldıktan sonra granüllerde depolanırlar.Uyarı sonrasında enzimler asiner hücrelerden salınarak alkali sıvı içerisinde duktuslar aracılığıyla duodenuma ulaşırlar.Duodenumda tripsinijen enterokinazların yardımıyla tripsine dönüşerek diğer zimojenlerin aktivasyonunu sağlar (170).

Ekzokrin pankreas salgısının kontrolü

Hormonal kontrol

Mideden duodenuma geçen kimusun asiditesinden dolayı duodenal pH 3ün altına düştüğü durumlarda üst jejunum ve duodenumda bulunan "I" hücrelerinden kolesistokin (CCK) ve "S" hücrelerinden sekretin salgılanır.Her iki hormon bikarbonat salınımını uyarır.İnhibisyon somatostatin ve pankreatik polipeptidlerle gerçekleşir.

Nöronal kontrol

Pankreasın sempatik innervasyonu splenik sinirlerle gerçekleşirken, parasempatik uyarılma direkt olarak vagus, indirekt olarak ise mideden asit salınımının artmasına bağlı olarak gerçekleştirilir.

Böylelikle pankreas salgısının üç önemli uyaranı bulunmaktadır. 1) Vagal uyarı- vagus sinir uçları ve enterik kolinerjik sinirlerden asetilkolin (Ach) salınması pankreas salgısını uyarır. 2) CCK-mide içeriğinin duodenuma geçmesi ile salgılanır ve zimojenlerin salgılanmasını uyarır. 3) Sekretin-bikarbonattan zengin pankreas sıvısının oluşmasını uyarır (171).

Pekçok hastalık ekzokrin pankreas yetmezliği ile ilişkilidir. Ekzokrin pankreas yetmezliği, pankreas hastalıkları arasında olduğundan daha az tanı konulan bir durumdur.

Kronik pankreatit: Ekzokrin pankreas yetmezliğinin en sık nedenidir. İnflamasyon ilerledikce kalıcı yapısal hasar gelişir ve pankreasın duktus ve asiner hücrelerinin fonksiyonlarında yetmezlik oluşur (172).

Kistik fibroz: Akciğerler ve ekzokrin bezlerde sodyum ve klorun endotel hücrelerindeki transportunu düzenleyen Transmembran Kondüktans Regülatör Proteini kodlayan gendeki mutasyonlar sonucu gelişen bir hastalıktır.Hastaların yaklaşık %80 inde, yoğunlaşan pankreatik sekresyon yüzünden duktullerin tıkanması nedeniyle ilerleyici pankreatik hasar gelişir.

Mide, pankreas veya ince barsak rezeksiyonu: Mide, ince barsak rezeksiyonu, sekretin ve kolesistokin hormonlarının sentez yerinin kaybı ve hızlı mide

boşalmasından dolayı mide içeriğinin yetersiz karışımı nedeniyle sekonder ekzokrin pankreas yetmezliğine neden olabilir Total veya kısmi pankreas rezeksiyonu, dokunun azalması veya postop pankreatik kanal tıkanmasından dolayı ekzokrin pankreas yetmezliği oluşturabilir.

Pankreatik kanal tıkanması: Ampuller veya pankreatik tümör nedeniyle pankreatik kanalın tıkanmasına bağlı pankreas atrofisi ve fibroz, ekzokrin pankreas yetmezliğine neden olabilir.

Shwachman-Diamond sendromu: Otozomal resesif geçişli bir sendrom olup, çoğunlukla bebeklik döneminde kemik iliği yetersizliği (özellikle nötropeni) ve ekzokrin pankreas yetmezliği ile ortaya çıkar.

Diğer: Pankreasta ilerleyici demir depolanmasına yol açarak ekzokrin pankreas yetmezliğine neden olan nadir nedenlerden biri herediter hemokromatozistir, Gastrinomalı (Zollinger- Ellison sendromu) hastalarda, gastrik asit nedeniyle pankreas enzimlerinin inaktifleşmesine bağlı olarak ekzokrin pankreas yetmezliği oluşabilmektedir. İnce bağırsak mukozal hastalıkları kolesistokinin salınımında azalmadan dolayı pankreatik fonksiyonlarda azalmaya yol açabilir

Klinik bulgular: Pankreas yetersizliği başlangıçta asemptomatik veya karında şişkinlik, dolgunluk hissi gibi hafif semptomlarla kendini gösterirken, ilerlediği zaman hastalar karın ağrısı, kramp, artmış gaz çıkarma ve yağlı dışkılama ile başvururlar. Steatorenin aşikar olarak görülmesi için glandüler fonksiyonun %90nının kaybolması gerekmektedir.Yağ ve proteinin sindirilememesi kilo kaybına yol açar.Yetmezlik nedeni kronik pankreatitse, vitamin yetersizliği nedeniyle gece körlüğü ve metabolik kemik hastalığı da görülebilir.

Laboratuvar bulgular: Ciddi ekzokrin pankreas yetmezliğinde gaitada yağ seviyeleri artmıştır. Yağ malabsorbsiyonu nedeniyle, yağda çözünen vitaminlerin(A, D, E ve K vitamini) eksikliği görülür.B12 vitamin eksikliği olabilir (173).

Görüntüleme bulguları: Yetmezlik nedeni kronik pankreatitse, hastalarda abdominal görüntülemede (ultrasonografi, BT veya MR) kalsifikasyon, duktal dilatasyon, pankreasın genişlemesi ve peripankreatik sıvı kolleksiyonları görülebilir. Kronik pankreatit ilerlerse veya kistik fibroz, Shwachman-Diamond sendromu ve ileri hemokromatoz tanılı hastalarda pankreasta atrofi görülebilir (174).

Ayırıcı tanı: Ekzokrin pankreas yetersizliğinin ayırıcı tanısında ince bağırsak bakteriyel aşırı çoğalma (small intestinal bacterial overgrowth: SIBO), Çölyak hastalığı ve giardiyazis gibi kronik diyare ve steatoreye yol açan diğer nedenler gözden geçirilmelidir. Ayırıcı tanıda anamnez ve laboratuvar bulguları önemlidir. SIBO tanılı hastalar non spesifik şişkinlik, gaz çıkarmada artma, karın ağrısı ve yağlı dışkılama ile başvururlar. Tanı bir karbonhidrat nefes testi (Ör; laktuloz nefes testi) veya jejunal aspirat kültürü ile konulabilir.Çölyaklı hastalar kronik ishal veya yağlı dışkılama ile başvurabilirler ancak bu hastalarda çölyak serolojisi pozitiftir (IgA anti-doku transglutaminaz antikoru).Bu hastalarda, glutensiz diyet ile düzelen mukozal inflamasyona sekonder ekzokrin pankreas yetmezliği görülebilir.Giardia duodenalis epidemik veya sporadik diyareye neden olabilen bir protozon parazittir.Akut ve kronik giyardiyaz ishal, halsizlik, karın ağrısı, kramplar ve kilo kaybına neden olabilir.Giyardiyaz tanısı, antijen testi, nükleik asit testi veya dışkı incelemesi ile konulabilir.

Tanı: Kronik ishal, yağlı dışkılama ve geçmeyen karın ağrısı olan bir hastada ekzokrin pankreas yetmezliği akla gelmelidir. Ayrıca, şişkinlik gibi daha hafif ve non spesifik şikayetleri olan ancak kronik pankreatit düşündüren aşikar morfolojik bulguları (kalsifikasyon ve/veya ana pankreatik kanal dilatasyonu) olan hastalarda da ekzokrin pankreas yetmezliği akla gelmelidir. Bu durumda ekzokrin pankreas yetmezliği tanısını koymak için bir indirekt pankreas fonksiyon testi olan fekal elastaz-1 testi ile başlamak faydalı olacaktır (175) .İndirekt testler ekzokrin yetmezliğinin sindirim bozukluğu gibi sonuçlarını ölçer. Direkt pankreas fonksiyon testleri ile karşılaştırıldığında, daha basit, daha kolay uygulanabilen ve daha ucuz testlerdir.En yararlı oldukları yer ileri ekzokrin pankreas yetmezliğinin tanısında yardımcı olabilmeleridir, ancak ekzokrin pankreas yetmezliğinin erken evrelerinde duyarlılıkları direkt testlere kıyasla düşüktür (176). Diğer bir dezavantaj pankreas dışı gastrointestinal hastalıklarda yanlış pozitif sonuç vermesi ve dışkı toplama gerektirmesidir (177). İndirekt pankreas fonksiyon testleri arasında **Fekal elastaz** en sensitif ve spesifik olandır .Fekal elastaz pankreatik sekresyonun bir ürünü olup gastrointestinal kanal boyunca transportu sırasında rölatif olarak stabil kalır.Pankreatik sıvı ile gaitadaki fekal elastaz seviyeleri arasında direkt bir korelasyon vardır. Kronik pankreatite bağlı hafif, orta ve ciddi ekzokrin pankreas yetersizliğinde fekal elastazın sensivitesi sırasıyla %63, 100 ve 100 dür ve %93

spesifikliye sahiptir (178). Sulu ishal veya ilaçlar gaita örneğini dilüe edebilirler ve dilüsyona bağlı olarak yanlış pozitif sonuçlara neden olabilirler (177). Bu sorun, gaita örneğinin liyofilizasyonu (konsantrasyonu) ile çözülebilir. Pankreatik sekresyonun diğer bir enzimatik ürünü olan **Fekal kimotripsin** de pankreas yetmezliğinin tanısında kullanılabilir.Ancak, fekalelastaz ile kıyaslandığında duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür.Fekal kimotripsinin hafif-orta ve ciddi pankreas yetmezliği tanısındaki duyarlılığı sırasıyla %49 ve 85 dir. Kimotripsin gastrointestinal sistemden geçiş sırasında değişik derecelerde etkilenebilir ve ishal olduğunda dilüe olabilir. Test öncesi iki gün boyunca ekzojen enzim alımını bırakmalıdır çünki kimotripsin piyasadaki ticari enzim ilaçlarının içinde bulunmaktadır (179). **Serum tripsinojen** ucuz ve yaygın bir test olup pankreas asiner hücre kütlesini yansıtmaktadır. Tripsinojen seviyesi 20 ng/ml den daha az olduğunda, ciddi pankreas ekzokrin yetmezliği için yüksek duyarlılığa sahiptir. Ancak tripsinojen daha hafif ekzokrin pankreas yetmezliği durumunda duyarlılığı düşüktür.Serum tripsinojen ekzokrin pankreas yetmezliğine spesifik değildir ve seviyeleri akut pankreatit ve pankreas dışı karın ağrılarında yükselir (180). İndirekt testlerinden sonuç alınamayan, fakat klinik olarak ekzokrin pankreas yetmezliği şüphesi devam eden hastalarda direkt pankreas fonksiyon testleri yapılabilir. **Direkt pankreatik fonksiyon testleri** ekzokrin pankreas yetmezliği tanısında en sensitif testlerdir.Bu testler, hormonal sekretagogların uygulanması ile pankreası uyararak duodenal sıvının toplanması vepankreatik sekresyon içeriğin (enzimler ve bikarbonat) direkt ölçülmesi esasına dayanır.Bu testlerin dezavantajları arasında test protokolü ve normal aralığının standardize olmaması, testi uygulayacak uzman sayısının yetersizliği ve hasta uyumunun az olması gibi durumlar vardır. Kolesistokinin ve sekretin pankreas sekresyonuuyarmak için kullanılmıştır, ancak, erken pankreas yetmezliği için hangi sekretagogun en yüksek sensitiviteye sahip olduğu belli değildir (181). Görüntüleme yöntemleri ilekronik pankreatit tanısıkonulmuş hastalarda yapılan çalışmalar, direkt pankreas testlerinin duyarlılığının %72-94 arasında olduğunu göstermiştir.Rutin olarak kullanılan direkt pankreatik fonksiyon testleri sekretin testi, kolesitokinin (CCK) testi ve sekretin-cck testi olarak sayılabilir. Ayrıca rutin olarak kullanılmayan direkt pankreas fonksiyon testleri olan nefes testleri ve sekretin-enhanced diffüzyon ağırlıklı MR testleri de mevcuttur. Fonksiyon testleri ile ekzokrin pankreas yetmezliği tanısı konulduktan sonra altta yatan nedenin belirlenmesi gerekir. Kistik fibroz, kronik pankreatit ve

mide/ ince barsak/pankreatik rezeksiyon öyküsü olması spesifik bir hastalığa işaret eden anamnestik ipuçlarıdır. Yeni başlayan steatore ve kilo kaybı olan hastalarda, pankreas duktal adenokarsinomunu dışlamak için batın BT veya endoskopik ultrasonografi (EUS) yapılması da önerilir (182). Ekzokrin pankreas yetmezliğinin bilinen bir etyolojisinin olmadığı hastalarda, pankreasın morfolojik değişikliklerini değerlendirmek için manyetik rezonans kolanjiopankreatikografi (MRCP) yapılmasında fayda vardır.EPY aynı zamanda karaciğer hastalığı, çölyak hastalığı ve gastrinoma ile de ilişkili olabilir.Bu hastalıklara yönelik ek testler yapılması gerekebilir.Ekzokrin pankreas yetmezliği diabetten dispepsiye kadar pek çok hastalıkta araştırılmaya başlanmıştır. Hatta 2018 yılında yapılan bir çalışmada ülsere bağlı olmayan dispepsi yakınmalarının ekzokrin pankreas yetmezliğine bağlı olup olmaması araştırılmış, ve hasta grupta fekal elastaz seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük bulunmuştur (183) .Ekzokrin pankreas yetmezliğine bağlı sindirim bozukluğu ve steatore şikayetleri olan hastaların tedavisinde esas kural ekzojen pankreas enzimlerinin uygulanmasıdır.EPY olan hastalar aynı zamanda yağda eriyen vitaminler ve diğer mikronütrientler ve kemik hastalığı yönünden de risk altında olduğu için hastaların bu açıdan da takibi ve gerekliliği halinde tedavisiyapılmalıdır.Son çalışmalarda IBH'nın ekzokrin pankreas yetmezliğine neden olduğu bildirilmiştir. CH'da EPY gelişimi için olası mekanizmalar arasında pankreas dokusuna karşı otoantikor gelişmesi, duodenal reflü ve azalmış hormonal sekresyon gösterilmektedir. Düşük fekal elastaz seviyelerine dayanarak tanı konulmuş EPY insidansı CH olanlarda % 14 ile% 30'u arasında gösterilmiştir.ÜK'de hastaların %22'sinde orta-hafif EPY,% 9'unda şiddetli EPY bildirilmiştir.Ayrıca, sekretin-serulein testi kullanılarak, UK'li hastaların% 50'sinde bikarbonat ve / veya enzim değerlerinde düşüklük saptanmış,% 74'ünde ise anormal para-aminobenzoik asit (PABA) testi sonuçları elde edilmiştir (184).

Son zamanlar İBH'da İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS) semptomatolojisi artması da kafa karışıklığı nedenlerindendir.Bu iki hastalık klinikte karşımıza ayrı ayrı gelebileceği gibi bazen hastada aynı zamanda da görülebilir.Ansari ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İBS semptomlarının remisyonda ülseratif kolit hastalarında (%46) kontrol grubuna (%13) göre anlamlı olarak yüksek olduğunu görülmüştür (185). Simren ve arkadaşları da İBH'de İBS semptomlarının 2-3 kat daha yüksek olduğunu, fakat bu durumun daha çok psikososyal faktörlerle ilişkili olduğunu

göstermişlerdir (186). Bahsedilen hastalıkların klinik olarak bir biri ile benzerlik göstermesi ve zor ayırt edilmesi doğru tedavi seçimini zorlaştırmaktadır.IBS semptomatolojisi aynı zamanda EPY semptomları ile de örtüşmektedir. Hangi hastalığa yönelik tedaviyi uygulamak yönünde klinisyene yol göstermesi için rutin kontrollerde kullanilabilecek ucuz, hızlı, noninvaziv testlere ihtiyac duyulmaktadır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmaya Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesine 01 Ocak -28 Şubat 2019 tarihleri arasında başvurmuş,klinik, laboratuar, endoskopik ve histopatolojik olarak İBH tanısı almış, son 6 aydır remisyonda olan, fakat şişkinlik, karın ağrısı gibi şikayetleri olan 18-70 yaşları arasında toplam 58 hasta dahil edilmiştir.18 yaşın altında olan, son altı ayda kanama veya ishali olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.Kontrol grubumuzu demir eksikliği anemisi, gaitada gizli kan pozitifliği nedeniyle kolonoskopi yapılmış fakat kolonoskopisinde patolojik bulguya rastlanmamış, alkol kullanma, kanser, diyabet ve inflamatuar bağırsak hastalığı hikayesi olmayan 18-70 yaşları arasında toplam 30 sağlıklı birey oluşturmuştur. Hasta ve kontrol grubundakı kişilerden gaita ve kan örnekleri aynı anda alındı. Kan örnekleri aynı gün biyokimya laboratuarında çalışıldı. Gaita örnekleri analız edileceği güne kadar -80 C′ de saklandı. Toplanan örnekler 4 ay içinde çalışıldı. Çalışma için AnkaraYıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk EAH Etik Komitesi'nden 19.12.2018 tarihli ve 264 sayılı karar ile onay alındı. Onay no 26379996/308.

3.2. Yöntem

Gaita örneklerinde pankreas ekzokrin yetmezliğin tanısında belirteç olarak Fekal elastaz kullanıldı. Fekal elastaz düzeyi Bioserv Diagnostics Fekal Pankreatik Elastaz ELİSA test kiti kullanılarak belirlendi. Testin prensibi sandviç Mikro ELISA yöntemidir. Elde edilen absorbans değerleri standartlarla elde edilen standart

kalibrasyon eğrisinden µg FE-1/gram gaita olarak değerlendirildi. Loser ve arkadaşları ile Walkowiak ve arkadaşlarının sonuçlarına göre pankreatik elastaz düzeyi 201-500 µg/g normal, 100-200 µg/g hafif-orta pankreas yetmezliği,< 99 µg/g ağır pankreas yetmezliği olarak değerlendirildi. Hasta grubun fekal elastaz düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

3.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS (The Statistical Package for the Social Sciences, SPSS for Windows, Version 24.0 Armonk, NY, USA: IBM Corp, 2016) kullanıldı. Devamlı değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov test ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistik için devamlı değişkenlerde ortalama±standart sapma, kategorik değişkenlerde n ve % kullanıldı. İki bağımsız değişken arasındaki parametrik değişkenler Student's t-test, nonparametrik değişkenler Mann-Whitney U test ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırması için Ki-kare testi kullanıldı. p değerinin <0.05 olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya hasta grubu olarak inflamatuar bağırsak hastalığı tanısı olan toplam 58 kişi ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı kişi alındı. Hasta grubu endoskopik ve laboratuvar olarak remisyonda olan hastalardan seçilmiştir. Hastaların %69'u (n=40) ülseratif kolit, %31'i (n=18) Crohn tanıları ile takip edilmekte idi. ÜK hastalarının ortalama hastalık süresi 4.3 yıl, Crohn hastalarının ortalama hastalık süresi 5 yıl idi. Hasta grubunun %67.2'si (n=39) erkek, %32.8'i (n=19) kadındı. Ülseratif kolit hastalarının %67.5'i (n=27) erkek, %32.5'i (n=13) kadındı, Crohn hastalarının %66.7'si (n=12) erkek, %33.3'ü (n=6) kadındı.Kontrol grubunun %60'ı (n=18) erkek, %40'ı (n=12) kadındı. Lokalizasyona göre ÜK hastalarında hastalık 20 olguda sol tip, 8 olguda rektit, 12 olguda ekstansif tutulumlu idi. Crohn hastalarında tutulum 4 olguda ileokolonik, 7 olguda kolonik, 7 olguda ileal vasıfda idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 45.69±9.4, kontrol grubunun yaş ortalaması 51.33±11.01 idi. Hasta ve kontrol gruplarında yaş açısından istatiksel olarak anlamlı faklıllık yoktu (p=0.41). ÜK ve CH arasında da anlamlı yaş farkı yoktu (Tablo 4)

Tablo 4: Grupların analizi

	Ülseratif kolit n:40	**Crohn n:18**	**Kontrol n:30**	**p değeri**
Yaş	45.69±9.4		51.33±11.01	0,41
Cinsiyet **Kadın** **Erkek**	 13 (%32,5) 27 (%67,5)	 6 (%33,3) 12 (%66,7)	 12 (%40) 18 (%60)	 0,5
Hastalık lokalizasyonu	Sol tip 20 (%50) Ekstansif tip 12 (%30) Rektit 8 (%20)	İleokolonik 4 (%22,2) Kolonik 7 (%38,9) İleal 7 (%38,9)		
Hastalık süresi (yıl)	4,3±3.4	5,02±5,7		0,7

Tablo 5: Çalışmaya dahil edilen grupların laboratuvar verileri

	Hasta (Ortalama±SD)	Kontrol (Ortalama±SD)	p değeri
Fekal elastaz (µg/g)	401±179,4	387,9±194	0,552
HGB (gr/dL)	14,3±1,6	13,2±2,7	0,03
MPV (Fl)	10,6±0,9	10,2±1,6	0,01
Eritrosit Sedientasyon Hzı (mm/saat)	12,1±8,2	14,2±7,7	0,78
CRP (mg/L)	3,5±3,4	3,5±2,2	0,94

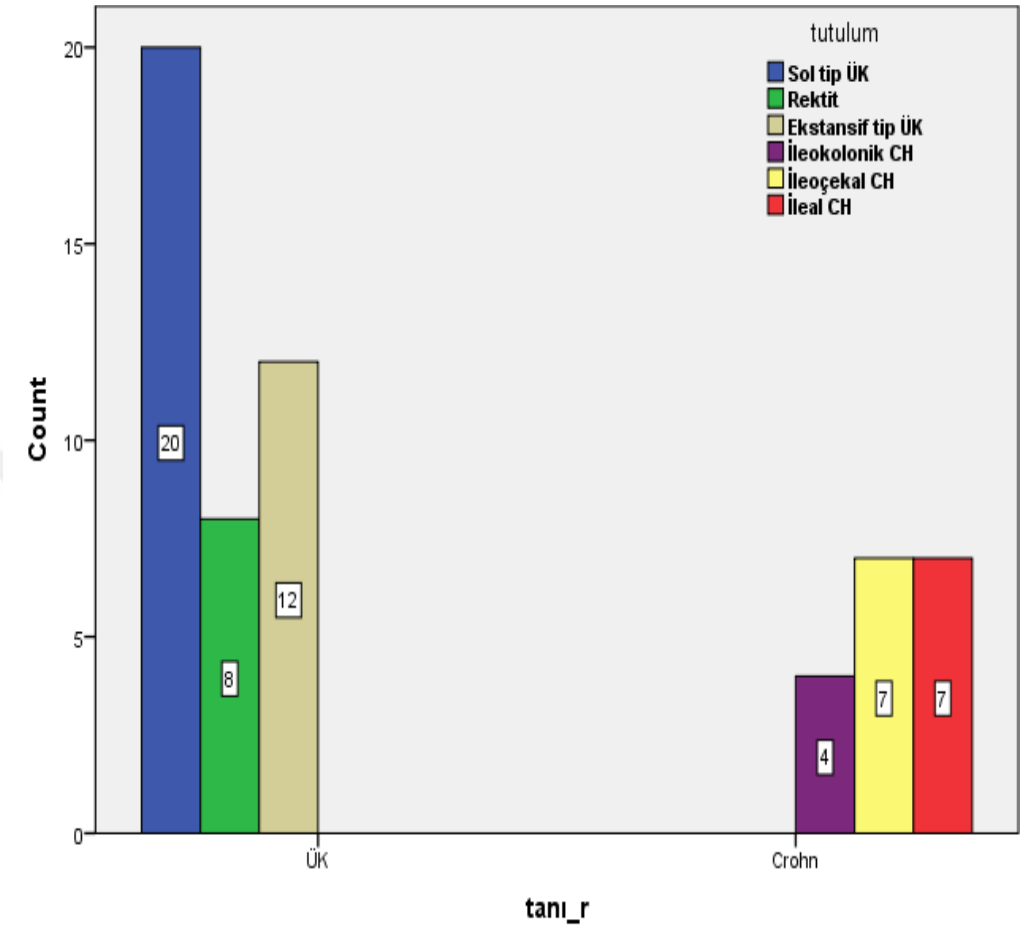
Tablo 6: Hasta grubunun laboratuvar verileri.

	Ülseratif kolit (Ortalama±SD)	Crohn (Ortalama±SD)	p değeri
Fekal elastaz (µg/g)	396±196	410,2±140	0,34
HGB (gr/dL)	14,67±1,8	12,5±1,9	0,802
MVP (Fl)	10,63±0,96	10,56±0,74	0,282
Eritrosit Sedientasyon Hzı (mm/saat)	12,02±7,9	12,18±9,2	0,626
CRP (mg/L)	2,6±1,1	5,4±5,6	0,01

Tablo 7: Fekal elastaz düzeyi 200 µg/g altında ve üzerinde olan grupların analizi

	Hasta n:58	Kontrol n:30	Total	p değeri
Fekal elastaz <200 µg/g	9	8	17	0,165
Fekal elastaz >200 µg/g	49	22	71	0,258

Şekil 1: Hastaların tutulum yerine göre dağılımları



Hasta grubu ortalama **fekal elastaz** değerleri 401±179,4 µg/g idi. Ülseratif kolitlilerde ortalama fekal elastaz düzeyi 396±196 µg/g, Crohn hastaları grubunda 410,2±140 µg/g idi. Kontrol grubu fekal elastaz düzeyi 387,9±194 µg/g idi. **Fekal elastaz** düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. p=0.552 (Tablo 5).. Alt grup analizi yapıldığında ülseratif kolit grubuyla Crohn grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ülseratif kolit grubunda fekal elastaz düzeyi daha düşük olmasına rağmen fark anlamlı değildi. p=0.34 (Tablo 6). Ayrıca **fekal elastaz** düzeyi 200 µg/g altında ve 200 µg/g üzerinde

olan hasta ve kontrol grubu incelendiğinde de istatiksel açıdan anlamlı farkllık saptanmadı p=0.165 ve p=0.258 (Tablo 7).

Hasta grubu ortalama **hemoglobin** değerleri 14,3±1,6 gr/dL idi. Ülseratif kolitlilerde ortalama hemoglobin düzeyi 14,67±1,8 gr/dL, Crohn hastaları grubunda 12,5±1,9gr/dL idi. Kontrol grubu hemoglobin düzeyi 13,2±2,7 gr/dL idi. **Hemoglobin düzeyleri** açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı. p=0.03 (Tablo 5). Kontrol grubunda hemoglobin düzeyi daha düşük görüldü. Bunun nedeni çalışmanın kontrol grubuna dahil edilenlerin büyük bir kısmına anemi etiyolojisi araştırılması nedeniyle kolonoskopi yapılması idi.Alt gruplar analiz edildiğinde ülseratif kolit ve Crohn grubu arasında hemoglobin düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. p=0.802 (Tablo 6).

Hasta grubu ortalama **MPV** değerleri 10,6±0,9 Fl idi. Ülseratif kolitlilerde ortalama MPV düzeyi 10,63±0,96Fl, Crohn hastaları grubunda 10,56±0,74 Fl idi. Kontrol grubu MPV düzeyi 10,2±1,6 Fl idi. **MPV** değerleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı. p=0.01 (Tablo 5). Alt gruplar arasında farklılık anlamlı değildi. p=0.282 (Tablo 6).

Hasta grubu ortalama **eritrosit sedimentasyon hızı** değerleri 12,1±8,2 mm/saat idi. Ülseratif kolitlilerde ortalama eritrosit sedimentasyon hız**ı** düzeyi 12,02±7,9 mm/saat, Crohn hastaları grubunda 12,18±9,2 mm/saatidi. Kontrol grubu eritrosit sedimentasyon hız düzeyi 14,2±7,7mm/saat idi. **Eritrosit sedimentasyon hızı** değerleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında ve alt gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. p=0.78 (Tablo 5) ve p=0.626 (Tablo 6).

Hasta grubu ortalama **CRP** değerleri 3,5±3,4 mg/L idi. Ülseratif kolitlilerde ortalama CRP düzeyi 2,6±1,1 mg/L, Crohn hastaları grubunda 5,4±5,6 mg/L idi. Kontrol grubu CRP düzeyi 3,5±2,2mg/L idi. Hastalar **CRP** açısından karşılaştırıldığında aralarında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. p=0.94 (Tablo 5). Alt gruplar arasında Crohn grubu hastalarının CRP düzeyleri ülseratif kolit grubundan anlamlı yüksek bulundu. p=0.01 (Tablo 6).

5. TARTIŞMA

İnflamatuar bağırsak hastalığının ekzokrin pankreatik yetmezlik için risk oluşturduğu bilinmektedir. Olası mekanizmalar arasında pankreas dokusuna karşı oluşan otoantikorları, duodenal reflü ve azalmış hormonal sekresyon gösterilmektedir. İBH'da ekzokrin pankreas dokusuna karşı antikorlar tesbit edilmiştir. Joossens ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 169 CH, 120 ÜK olan hasta grubu ile 286 kişilik kontrol grubu karşılaştırmasında bu antikorların CH'da prevalansının %20 ile %30 arasında, ÜK'li hastalarda ise %2 ile %9 arasında olduğu gösterilmiştir (187) .Roggenbuck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antikorların IgA ve İgG tipinde olduğu ve hedef antijenin majör zimogen gliko-protein 2 (MZGP2) olduğu saptandı (188,189). 2014 yılında Pavlidis ve arkadaşlarının yaptığı çalışma MZGP2 antijeninin CH'da yüksek spesifitesini saptayarak IgA anti-MZGP2 için bu rakamı %98, IgG anti-MZGP2 için %97 olarak belirlediler. Ayrıca çalışma antikorların ileal tip tutulumu olan ve cerrahi müdahilede bulunulan CH'da daha sık saptandığını gösterdi (190).

Ekzokrin pankreas yetmezliğinin değerlendirilmesinde sekretin-serulein testi altın standart olarak kabul edilmiştir. Fakat entubasyon gerektirmesinden dolayı invaziv olması araştırmacıları invaziv olmayan, rutin çalışmalarda kullanılabilecek, yüksek tanısal doğruluğu olan testleri araştırmaya yönlendirmiştir. Bu açıdan Fekal elastaz pankreatik ekzokrin fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılabilecek noninvazif bir yöntem olarak önem kazanmıştır. Yapılan çalışmalar ekzokrin pankreas yetmezlikli hastalarda fekal elastaz düzeylerinin azaldığını göstermiştir.

Löser ve arkadaşlarının çalışmasında ekzokrin pankreas yetmezliği tayini için fekal elastaz yönteminin hafif EPY için %63, orta ve şiddetli EPY için %100 sensitifiye ve %93 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (178). Lankisch ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sekterin-serulein stimulasyon testi ile EPY tanısı almış 64 hastayı aynı zamanda fekal elastaz açısından da değerlendirilmiş ve yöntemin hafif ve hafif-orta ekzokrin pankreas yetmezliğinin tanısını koymakta yetersiz olduğu sonucuna varmışlardır (191). Maconi ve arkadaşları ise İBH hastalarında pankreas yetmezliği tanısında fekal elastaz sonuçlarını %80 spesifite ve hafif PY için %54, orta şiddette PY için %75 ve ağır PY için %95 sensisitivite ile raporlamışlardır (192).

2018 yılında yapılan ve 14 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, 428 ekzokrin pankreas yetmezliği hastası grubu ile 673 kişilik ekzokrin pankreas yetmezliği olmayan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Hasta grubuna ekzokrin pankreas yetmezliği tanısını daha önce altın standart test olan sekterin-serulein stimulasyon testi ile almış hastalar dahil edilmiştir. Meta-analiz fekal elastaz testinin ekzokrin pankreas yetmezliğinde %95 sensitivite ve %95 spesifitesi olduğunu göstermiştir (184).

Yapılan çalışmalarda hasta grupları incelendiğinde hafif ve orta pankreas yetmezliğinin %50 olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu çalışmanın önemini artırmaktadır.

Inflamatuar bağırsak hastalığı olan bireylerde ishal ve malabsorpsiyon sıklıkla görülmektedir. Hastalığa özgün tedavilerle mukozal yanıt sağlansa dahi bazı hastalarda şişkinlik, karın ağrısı gibi şikayetler devam etmektedir. Bu durum bir grup hastada özellikle mukozal yanıt açısından değerlendirilmediyse gereksiz yere inflamatuar barsak hastalığı tedavilerinde eskalasyona neden olabilmektedir. İnflamatuar barsak hastalarında bu nedenle tedavi değişikliğine gitmeden önce semptomların IBH'ya bağlı olduğunun gösterilmesi diğer bir deyişle sekonder nedenlerin (ince barsak bakteriyel aşırı çoğalma, irritabl kolon sendromu gibi) ekarte edilmesi gerekmektedir. Ekzokrin pankreatik yetmezlik de bu hastalarda dışlanması gereken bir durumdur. Yapılan bir çalışmada düşük fekal elastaz seviyelerine dayanarak tanı konulmuş ekzokrin pankreas yetmezliği insidansı CH olanlarda % 14 ile % 30 arasında gösterilmiştir. ÜK'de hastaların %22'sinde orta-hafif ekzokrin pankreas yetmezliği, % 9'unda şiddetli ekzokrin pankreas yetmezliği bildirilmiştir. Başka bir çalışma ÜK'de %10, CH'da %4 ekzokrin pankreas yetmezliği görüldüğünü bildirmiştir. Bu çalışmada İBH'nın aktivasyonunu, hastalığın süresini ve ameliyat geçirmiş hastaları EPY risk faktörü olarak belirtmiişlerdir (192,193). Rustemovic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %10.89 İBH hastasında ekzokrin pankreas yetmezliği görüldüğünü saptamıştır (194).

Ayrıca, sekretin-serulein testi kullanılarak, UK'li hastaların% 50'sinde bikarbonat ve / veya enzim değerlerinde düşüklük saptanmış, % 74'ünde ise anormal para-aminobenzoik asit (PABA) testi sonuçları elde edilmiştir (192).

Pankreatik enzim yetmezliği için kullanılan testler genellikle invazif olup tarama amaçlı kullanımı uygun değildir. Bu çalışmayla remisyonda olduğu klinik ve

endoskopik olarak bilinen fakat karın ağrısı, şişkinlik gibi şikayetleri devam etmekte olan takipli İBH olan hastalarımızda rutin kontroller esnasında noninvazif ve hızlı bir ölçüm yöntemiyle şikayetlerin subklinik pankreas yetmezliğine bağlı olup olmadığını anlamak amaçlanmıştır. Böylece ileri dönemde hastalarda gereksiz yereIBH tedavisinin eskalasyonundan kaçınılarak pankreas yetmezliği aşikar hale gelmeden doğru tedavinin başlanması mümkün olabilecektir.

Yukarıda bahsi geçen çalışmalarda hasta grupları hem aktivasyon hem remisyonda olan hastaları içermiştir. Hastalık aktivasyonu sırasında bakılan fekal elastaz düzeyleri ishale ve dolayısıyla dilüsyona bağlı olarak yalancı düşük görülebilmektedir. Fakat biz çalışmamızda 6 aydır remisyonda olan ve ishal şikayeti olmayan hastaları değerlendirdiğimiz için yalancı düşüklük olasılığını mümkün olabilecek en düşük seviyeye indirmiş durumdayız. Bu hastalarda en uygun olan yöntem kolonoskopi ile hastaların remisyonda olduğu zaman içinde gaita örneği almak olurdu ancak kolon hazırlığı yapılırken fekal elastaz tayini yapılmasının klinik olarak zorluğu ortadadır. Yine de hasta grubu belirlenirken son 6 ay içinde bir endoskopik (kolonoskopi veya rektosigmoidoskopi ile) yöntemle remisyonda oldukları bilinen hastalar çalışmaya dahil edildi. Muhtemelen hasta grubunu çok dikkatli seçtiğimiz için İBH hastalarında subklinik pankreas yetmezliğinin fekal elastaz yöntemi ile tayin edilmesinde farklılık ortaya koyamadık.Ancak fekal elastaz tayininin ciddi pankreatik yetmezliği daha iyi tahmin ettiği subklinik yetmezlik tayininde çok da başarılı sonuçlar vermediği literatürde daha önce tanımlamıştır. Bu nedenle bu sonuçlarla İBH olan hastalarda subklinik pankreatik yetmezlik olmadığı büyük bir kesinlikle söylenemez. Ayrıca kontrol grubu olarak tanımladığımız hastaların bir kısmı anemi nedeni saptanması veya gaitada gizli kan taraması için seçilmiş hastalar olup tanım olarak subklinik pankreatik yetmezlik bu hastalarda da tam olarak dışlanabilmiş değildir. Bu nedenle iki grup arasında farklılık saptanamamış olabilir.

Böylelikle aktivasyon süresinde ishalin yalancı pozitiflik riskini artırmasının, remisyon süresinde ise subklinik pankreas yetmezliğinin tayini için düşük sensitivitenin mevcudiyeti fekal elastaz yönteminin İBH hastalarında subklinik ekzokrin pankreas yetmezliğinin tayininde uygun bir yöntem olmayabileceği kanaatine varılmıştır.İBH olan hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliğini araştırmak için daha fazla hastayı içeren çalışmalara ve muhtemelen de bu hastalarda invazif yöntemlerle pankreas fonksiyon testlerinin araştırılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ-ÖNERİLER

Çalışmamızda İBH'da subklinik pankreas yetmezliğinin fekal elastaz yöntemi ile tayinin anlamlı bulunmadı. Bu yüzden fekal elastaz İBH'da pankreas yetmezliği tanısını koyabilir mi, tedaviyi yönlendirebilir mi gibi sorulara cevap verebilecek daha büyük olgu sayısını içeren ve invazif testlerle doğrulamayı gerektiren çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV Jr. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol,* 2017, 15:857.
2. Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ 3rd, Sandborn WJ. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis,* 2007, 13:254.
3. Molodecky_NA, Soon_IS, Rabi_DM, Ghali_WA, Ferris_M, Chernoff_G, Benchimol_EI, Panaccione_R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG.. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology,* 2012, 142:46.
4. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*, 2018, 390:2769.
5. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, Dagli U, Ulker A, Hulagu S, Akpinar H, Tuncer C, Suleymanlar I, Ovunc O, Hilmioglu F, Aslan S, Turkdogan K, Bahcecioglu HI, Yurdaydin C. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol,* 2009, 43(1):51-57
6. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, Fedorak R, Israel D, Blanchard JF. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroentero,* 2006, 101:1559.
7. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology,* 1991, 100:350.
8. E Loftus, M Silverstein, W Sandborn, W Tremaine, W Harmsen, and A Zinsmeister. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut,* 2000, 46:336.
9. Mayberry JF, Judd D, Smart H, Rhodes J, Calcraft B, Morris JS. Crohn's disease in Jewish people--an epidemiological study in south-east Wales. *Digestion,* 1986, 35:237.
10. Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester A, Tarján Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol,* 2000, 35:154.
11. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology,* 1991, 100:143.
12. Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Mendeloff AI. Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci,* 1984, 29:913.

13. Roth MP, Petersen GM, McElree C, Feldman E, Rotter JI. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology,* 1989, 97:900.
14. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, Higuchi L, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT.Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut,* 2012, 61:1686.
15. Niv Y, Abukasis G. Prevalence of ulcerative colitis in the Israeli kibbutz population. *J Clin Gastroenterol,* 1991, 13:98.
16. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, Finkelstein JA. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol,* 2007, 5(12):1424-1429.
17. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology,* 2004, 126(6):1504-1517.
18. Korzenik JR. Past and current theories of etiology of IBD: toothpaste, worms, and refrigerators. *J Clin Gastroenterol,* 2005, 39(4 Suppl 2):59-65.
19. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2007, 448(7152):427-434.
20. Scaldaferri F, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis,* 2007, 8(4):171-178.
21. Judy H Cho. Inflammatory bowel disease: Genetic and epidemiologic considerations. *World J Gastroenterol,* 2008, 14(3): 338–347.
22. Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol,* 2000, 35(10):1075-1081.
23. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barmada MM, Rotter JI, Nicolae DL, Cho JH. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science,* 2006, 314(5804):1461-1463.
24. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, Lees CW, Balschun T, Lee J, Roberts R, Anderson CA, Bis JC, Bumpstead S, Ellinghaus D, Festen EM, Georges M, Green T, Haritunians T, Jostins L, Latiano A, Mathew CG, Montgomery GW, Prescott NJ, Raychaudhuri S, Rotter JI, Schumm P, Sharma Y, Simms LA, Taylor KD, Whiteman D, Wijmenga C, Baldassano RN, Barclay M, Bayless TM, Brand S, Büning C, Cohen A, Colombel JF, Cottone M, Stronati L, Denson T, De Vos M, D'Inca R, Dubinsky M, Edwards C, Florin T, Franchimont D, Gearry R, Glas J, Van Gossum A, Guthery SL, Halfvarson J, Verspaget HW, Hugot JP, Karban A, Laukens D, Lawrance I, Lemann M, Levine A, Libioulle C, Louis E, Mowat C, Newman W, Panés J, Phillips A, Proctor DD, Regueiro M, Russell R, Rutgeerts P, Sanderson J, Sans M, Seibold F, Steinhart AH, Stokkers PC, Torkvist L, Kullak-Ublick G, Wilson D, Walters T, Targan SR, Brant SR,

Rioux JD, D'Amato M, Weersma RK, Kugathasan S, Griffiths AM, Mansfield JC, Vermeire S, Duerr RH, Silverberg MS, Satsangi J, Schreiber S, Cho JH, Annese V, Hakonarson H, Daly MJ, Parkes M. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet,* 2010, 42(12):1118-1125

25. Hisamatsu T, Suzuki M, Reinecker HC, Nadeau WJ, McCormick BA, Podolsky DK. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*, 2003, 124(4):993-1000.
26. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet,* 2007, 369(9573):1627-1640.
27. Arseneau KO, Tamagawa H, Pizarro TT, Cominelli F. Innate and adaptive immune responses related to IBD pathogenesis. *Curr Gastroenterol Rep,* 2007, 9(6):508-512.
28. Elson CO, Cong Y, McCracken. Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive, and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota. *Immunol Rev,* 2005, 206:260.
29. Matsuura T, West GA, Youngman KR. Immune activation genes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology,* 1993, 104:448.
30. Grainger JR, Wohlfert EA, Fuss IJ, et al. Inflammatory monocytes regulate pathologic responses to commensals during acute gastrointestinal infection. *Nat Med,* 2013, 19:713.
31. Boden EK, Snapper SB. Regulatory T cells in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol,* 2008, 24:733.
32. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Sharma Y, Anderson CA, Essers J, Mitrovic M, Ning K, Cleynen I, Theatre E, Spain SL, Raychaudhuri S, Goyette P, Wei Z, Abraham C, Achkar JP, Ahmad T, Amininejad L, Ananthakrishnan AN, Andersen V, Andrews JM, Baidoo L, Balschun T, Bampton PA, Bitton A, Boucher G, Brand S, Büning C, Cohain A, Cichon S, D'Amato M, De Jong D, Devaney KL, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Ferguson LR, Franchimont D, Fransen K, Gearry R, Georges M, Gieger C, Glas J, Haritunians T, Hart A, Hawkey C, Hedl M, Hu X, Karlsen TH, Kupcinskas L, Kugathasan S, Latiano A, Laukens D, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mahy G, Mansfield J, Morgan AR, Mowat C, Newman W, Palmieri O, Ponsioen CY, Potocnik U, Prescott NJ, Regueiro M, Rotter JI, Russell RK, Sanderson JD, Sans M, Satsangi J, Schreiber S, Simms LA, Sventoraityte J, Targan SR, Taylor KD, Tremelling M, Verspaget HW, De Vos M, Wijmenga C, Wilson DC, Winkelmann J, Xavier RJ, Zeissig S, Zhang B, Zhang CK, Zhao H; International IBD Genetics Consortium (IIBDGC), Silverberg MS, Annese V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith G, Mathew CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC, Cho JH. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature,* 2012, 491:119.

33. Brazil JC, Louis NA, Parkos CA. The role of polymorphonuclear leukocyte trafficking in the perpetuation of inflammation during inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis,* 2013, 19:1556.
34. Salzman NH, Hung K, Haribhai D. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology. *Nat Immunol,* 2010, 11:76.
35. Zhu H, Jia Z, Misra H, Li YR. Oxidative stress and redox signaling mechanisms of alcoholic liver disease: updated experimental and clinical evidence. *J Dig Dis,* 2012, 13(3):133-142
36. Jan Kempski, Leonie Brockmann, Nicola Gagliani, and Samuel Huber1. TH17 Cell and Epithelial Cell Crosstalk during Inflammatory Bowel Disease and Carcinogenesis. *Front Immunol,* 2017, 8: 1373
37. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation.*Immunity,* 2008, 28(4):454-467
38. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature,* 2012, 489:220.
39. Ursell LK, Haiser HJ, Van Treuren W. The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterology,* 2014, 146:1470.
40. Franzosa EA, Hsu T, Sirota-Madi A. Sequencing and beyond: integrating molecular 'omics' for microbial community profiling. *Nat Rev Microbiol,* 2015, 13:360.
41. Swanson PA 2nd, Kumar A, Samarin S. Enteric commensal bacteria potentiate epithelial restitution via reactive oxygen species-mediated inactivation of focal adhesion kinase phosphatases. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 2011, 108:8803.
42. Bain CC, Bravo-Blas A, Scott CL. Constant replenishment from circulating monocytes maintains the macrophage pool in the intestine of adult mice. *Nat Immunol,* 2014, 15:929.
43. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature,* 2006, 444:1027.
44. Margolis DJ, Fanelli M, Hoffstad O, Lewis JD. Potential association between the oral tetracycline class of antimicrobials used to treat acne and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol,* 2010, 105:2610.
45. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. Am J *Gastroenterol,* 2011, 106:2133.
46. Atarashi K, Tanoue T, Ando M. Th17 Cell Induction by Adhesion of Microbes to Intestinal Epithelial Cells. *Cell,* 2015, 163:367.
47. Stephen E Roberts, Clare J Wotton, John G Williams, Myfanwy Griffith, and Michael J Goldacre. Perinatal and early life risk factors for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol,* 2011, 17(6): 743–749.
48. Ekbom A, Adami HO, Helmick CG, Jonzon A, Zack MM. Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Epidemiol,* 1990, 132(6):1111-1119.
49. Martina E. Spehlmann, Alexander Z. Begun, Ekaterini Saroglou, Frank Hinrichs, Ute Tiemann, Andreas Raedler, Stefan Schreiber. Risk factors in

German twins with inflammatory bowel disease: Results of a questionnaire-based survey. *Journal of Crohn's and Colitis,* 2012, 6(1): 29–42,
50. Deborah T. Jones, Mark T. Osterman, Meenakshi Bewtra, and James D. Lewis. Passive Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Am J Gastroenterol,*2008, 103(9): 2382–2393.
51. Fink C, Karagiannides I, Bakirtzi K, Pothoulakis C. Adipose tissue and inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis,*2012, 18(8):1550-1557
52. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology,* 2001, 120(5):1093-1099.
53. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc,* 2006, 81(11):1462-1471.
54. Neuman MG, Nanau RM. Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style. *Transl Res,* 2012, 160(1):29-44
55. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis,* 2004, 10(6):848-859
56. Russel MG, Engels LG, Muris JW, Limonard CB, Volovics A, Brummer RJ, Stockbrügger RW. Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol,* 1998, 10(3):243-249
57. Persson PG1, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. *Epidemiology,*1992, 3(1):47-52
58. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, Inaba Y, Miyake Y, Sasaki S, Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Yokoyama T, Date C, Tanaka H. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis,* 2005, 11(2):154-163
59. Jantchou P1, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol,* 2010 , 105(10):2195-2201
60. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, Russel MG, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol,* 2000, 95(4):1008-1013
61. Raftery T, O'Morain CA, O'Sullivan M. Vitamin D: new roles and therapeutic potential in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Metab,* 2012, 13(9):1294-1302
62. Andersen V, Olsen A, Carbonnel F, Tjønneland A, Vogel U. Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis,*2012, 44(3):185-194
63. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ,* 1989, 299(6710):1259-1260.
64. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science,* 2002, 296(5567):490-494.

65. Feillet H, Bach JF. Increased incidence of inflammatory bowel disease: the price of the decline of infectious burden? *Curr Opin Gastroenterol,* 2004, 20(6):560-564.
66. Koloski NA, Bret L, Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. *World J Gastroenterol,* 2008, 14(2):165-173.
67. Castiglione F, Diaferia M, Morace F, Labianca O, Meucci C, Cuomo A, Panarese A, Romano M, Sorrentini I, D'Onofrio C, Caporaso N, Rispo A. Risk factors for inflammatory bowel diseases according to the "hygiene hypothesis": a case-control, multi-centre, prospective study in Southern Italy. *J Crohns Colitis,* 2012, 6(3):324-329.
68. Sandler RS. Appendicectomy and ulcerativecolitis. *Lancet,* 1998, 352:1797–1798.
69. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med,* 2001, 344(11):808-814.
70. Beaugerie L, Sokol H. Appendicitis, not appendectomy, is protective against ulcerative colitis, both in the general population and first-degree relatives of patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis,* 2010, 16(2):356-357
71. Reddy D, Siegel CA, Sands BE, Kane S. Possible association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol,* 2006, 101(7):1569-1573.
72. Klein A. Eliakim R. Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Inflammatory Bowel Disease. *Pharmaceuticals,* 2010, 3(4):1084-1092
73. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med,* 2012, 156(5):350-359
74. Mawdsley JE, Rampton DS. The role of psychological stress in inflammatory bowel disease. *Neuroimmunomodulation,* 2006, 13(5-6):327-336
75. Gross KJ, Pothoulakis C. Role of neuropeptides in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis,* 2007, 13(7):918-932.
76. Zheng JJ. Clinical aspects of ulcerative colitis in mainland China. *Chin J Dig Dis,* 2006, 7(2) :71-75
77. Michener WM, Whelan G, Greenstreet RL, Farmer RG. Comparison of the clinical features of Crohn's disease and ulcerative colitis with onset in childhood or adolescence. *Cleve Clin Q,* 1982, 49(1):13-16.
78. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut,* 1988, 29(3):342-345.
79. Sandle GI, Higgs N, Crowe P, Marsh MN, Venkatesan S, Peters TJ. Cellular basis for defective electrolyte transport in inflamed human colon. *Gastroenterology,* 1990, 99(1):97-105.
80. Rao SS, Read NW, Brown C, Bruce C, Holdsworth CD. Studies on the mechanism of bowel disturbance in ulcerative colitis. *Gastroenterology,* 1987, 93(5):934-940.
81. Cottone M, Criscuoli V. Infliximab to treat Crohn’s disease: an update. *Clinical and Experimental Gastroenterology,* 2011, 4:227-238

82. Oberhuber G, Püspök A, Oesterreicher C, Novacek G, Zauner C, Burghuber M, Vogelsang H, Pötzi R, Stolte M, Wrba F. Focally enhanced gastritis: a frequent type of gastritis in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology,* 1997, 112(3):698-706.
83. Heliö T, Halme L, Lappalainen M, Fodstad H, Paavola-Sakki P, Turunen U, Färkkilä M, Krusius T, Kontula K. CARD15/NOD2 gene variants are associated with familially occurring and complicated forms of Crohn's disease. *Gut,* 2003, 52(4):558-562.
84. Tonolini M, Villa C, Campari A, Ravelli A, Bianco R, Cornalba G. Common and unusual urogenital Crohn's disease complications: spectrum of cross-sectional imaging findings. *Abdom Imaging,* 2013, 38(1):32-41
85. Bitton A. Belliveau P. Perianal complication of Crohn's disease. *UptoDate,* 9(1).
86. De Vos M, Hindryckx P, Laukerns D. Novel development in extraintestinal manifestations and spondylarthropathy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol,* 2011, 25(Suppl):19-26
87. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev,* 2002, 15(1):79-94.
88. Madsen KB, Schiøttz-Christensen B, Jurik AG. Prognostic significance of magnetic resonance imaging changes of the sacroiliac joints in spondyloarthritis--a followup study. *J Rheumatol,* 2010, 37(8):1718-1727
89. Rodríguez-Bores L, Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusho JK. Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol,* 2007, 13(46):6156-6165.
90. Rodríguez-Reyna TS, Martínez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol,* 2009, 15(44):5517-5524.
91. Folashade A. Jose and Melvin B. Heyman. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr,* 2008, 46(2): 124–133.
92. Leandro Lopes Troncoso, Ana Luiza Biancardi, Haroldo Vieira de Moraes Jr, and Cyrla Zaltman. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastroenterol,* 2017, 23(32): 5836–5848.
93. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis,* 2010, 16(9):1598-1619
94. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol,* 2001, 96(4):1116-1122.
95. Broomé U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis,* 2006, 26(1):31-41.
96. Oikonomou K, Kapsoritakis A, Eleftheriadis T, Stefanidis I, Potamianos S. Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis,*2011, 17(4):1034-1045.

97. Ghishan FK, Kiela PR. Advances in the understanding of mineral and bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,* 2011, 300(2):191-201
98. Di Fabio F, Lykoudis P, Gordon PH. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: an insidious association requiring a high degree of vigilance. *Semin Thromb Hemost,* 2011, 37(3):220-225
99. Ha C, Magowan S, Accortt NA, Chen J, Stone CD. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol,*2009, 104(6):1445-1451
100. Desai D, Patil S, Udwadia Z, Maheshwari S, Abraham P, Joshi A. Pulmonary manifestations in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Indian J Gastroenterol,*2011, 30(5):225-228
101. Basseri B, Enayati P, Marchevsky A, Papadakis KA. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease: case presentations and review. *J Crohns Colitis,* 2010, 4(4):390-397
102. Williams H, Walker D, Orchard TR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep,* 2008, 10(6):597-605.
103. Kugathasan S, Nebel J, Skelton JA, Markowitz J, Keljo D, Rosh J, LeLeiko N, Mack D, Griffiths A, Bousvaros A, Evans J, Mezoff A, Moyer S, Oliva-Hemker M, Otley A, Pfefferkorn M, Crandall W, Wyllie R, Hyams J; Wisconsin Pediatric Inflammatory Bowel Disease Alliance; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. *J Pediatr,* 2007, 151(5):523-527.
104. Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths A, Bousvaros A, Evans J, Kugathasan S, Otley A, Pfefferkorn M, Rosh J, Mezoff A, Moyer S, Oliva-Hemker M, Rothbaum R, Wyllie R, delRosario JF, Keljo D, Lerer T, Hyams J; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics,* 2007, 119(6):1113-1119.
105. Tedesco FJ, Hardin RD, Harper RN, Edwards BH. Infectious colitis endoscopically simulating inflammatory bowel disease: a prospective evaluation. *Gastrointest Endos*c, 1983, 29(3):195-197.
106. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endos*c, 1984, 30(3):167-172.
107. Bhargava DK, Tandon HD, Chawla TC, Shriniwas, Tandon BN, Kapur BM. Diagnosis of ileocecal and colonic tuberculosis by colonoscopy. *Gastrointest Endosc,* 1985, 31(2):68-70.
108. Makharia GK, Srivastava S, Das P, Goswami P, Singh U, Tripathi M, Deo V, Aggarwal A, Tiwari RP, Sreenivas V, Gupta SD. Clinical, endoscopic, and histological differentiations between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Am J Gastroentero*l, 2010, 105(3):642-651.

109. Pera A, Bellando P, Caldera D, Ponti V, Astegiano M, Barletti C, David E, Arrigoni A, Rocca G, Verme G. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology,* 1987, 92(1):181-185.
110. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. 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:5A-36A.
111. Nasseri Y. Rigorous histopathological assessment of the colectomy specimen in patients with inflammatory bowel disease unclassified does not predict outcome after ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* , 2010, 105(1):155-161
112. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med,* 1987,;317(26):1625-1629.
113. Haskell H, Andrews CW Jr, Reddy SI, Dendrinos K, Farraye FA, Stucchi AF, Becker JM, Odze RD. Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol,* 2005, 29(11):1472-1481.
114. Wagtmans MJ, van Hogezand RA, Griffioen G, Verspaget HW, Lamers CB. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Neth J Med,* 1997, 50(2):2-7.
115. Valdez R, Appelman HD, Bronner MP, Greenson JK. Diffuse duodenitis associated with ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol,* 2000, 24(10):1407-1413.
116. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; Colitis Foundation of America, Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, Glickman JN, Gold BD, Griffiths AM, Jevon GP, Higuchi LM, Hyams JS, Kirschner BS, Kugathasan S, Baldassano RN, Russo PA. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr,* 2007, 44(5):653-674.
117. Ruuska T, Vaajalahti P, Arajärvi P, Mäki M. Prospective evaluation of upper gastrointestinal mucosal lesions in children with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr,* 1994, 19(2):181-186.
118. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Delaney CP, Bennett AE, Achkar JP, Brzezinski A, Khandwala F, Liu W, Bambrick ML, Bast J, Lashner B. Comprehensive evaluation of inflammatory and noninflammatory sequelae of ileal pouch-anal anastomoses. *Am J Gastroenterol,* 2005, 100(1):93-101.

119. Itzkowitz SH, Present DH; Crohn's and Colitis Foundation of America Colon Cancer in IBD Study Group. Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *İnflamm Bowel Dis,* 2005;11(3):314-321.
120. Subramanian V, Mannath J, Ragunath K, Hawkey CJ. Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther,* 2011, 33(3):304-312.
121. Hara AK, Leighton JA, Sharma VK, Heigh RI, Fleischer DE. Imaging of small bowel disease: comparison of capsule endoscopy, standard endoscopy, barium examination, and CT. *Radiographics,* 2005, 25(3):697-711.
122. Dionisio PM, Gurudu SR, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI, Shiff AD, Sharma VK. Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol,* 2010, 105(6):1240-1248;
123. Solem CA, Loftus EV Jr, Fletcher JG, Baron TH, Gostout CJ, Petersen BT, Tremaine WJ, Egan LJ, Faubion WA, Schroeder KW, Pardi DS, Hanson KA, Jewell DA, Barlow JM, Fidler JL, Huprich JE, Johnson CD, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointest Endosc,* 2008, 68(2):255-266
124. Gölder SK, Schreyer AG, Endlicher E, Feuerbach S, Schölmerich J, Kullmann F, Seitz J, Rogler G, Herfarth H. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease. *Int J Colorectal Dis,* 2006, 21(2):97-104. Epub 2005 Apr 22.
125. Cohen SA, Klevens AI. Use of capsule endoscopy in diagnosis and management of pediatric patients, based on meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol,* 2011, 9(6):490-496
126. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis,* 2010, 4(1):7-27
127. de' Angelis GL, Fornaroli F, de' Angelis N, Magiteri B, Bizzarri B. Wireless capsule endoscopy for pediatric small-bowel diseases. *Am J Gastroenterol,* 2007, 102(8):1749-1757,
128. Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc,* 2010, 71(2):280-286
129. Cheifetz AS, Kornbluth AA, Legnani P, Schmelkin I, Brown A, Lichtiger S, Lewis BS. The risk of retention of the capsule endoscope in

patients with known or suspected Crohn's disease. *Am J Gastroenterol,* 2006, 101(10):2218-2222
130. Fletcher JG, Fidler JL, Bruining DH, Huprich JE. New concepts in intestinal imaging for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology,* 2011, 140(6):1795-1806
131. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, Feakins R, Fléjou JF, Herfarth H, Hommes DW, Kupcinskas L, Lakatos PL, Mantzaris GJ, Schreiber S, Villanacci V, Warren BF; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis,* 2008, 2(1):1-23
132. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet,* 2007, 12;369(9573):1641-1657.
133. Carucci LR, Levine MS. Radiographic imaging of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am,* 2002, 31(1):93-117
134. Jaffe TA, Gaca AM, Delaney S, Yoshizumi TT, Toncheva G, Nguyen G, Frush DP. Radiation doses from small-bowel follow-through and abdominopelvic MDCT in Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol,* 2007, 189(5):1015-1022.
135. Barreiros AP, Braden B, Schieferstein-Knauer C, Ignee A, Dietrich CF. Characteristics of intestinal tuberculosis in ultrasonographic techniques. *Scand J Gastroenterol,* 2008, 43(10):1224-1231
136. Boudiaf M, Jaff A, Soyer P, Bouhnik Y, Hamzi L, Rymer R. Small-bowel diseases: prospective evaluation of multi-detector row helical CT enteroclysis in 107 consecutive patients. *Radiology,* 2004, 233(2):338-344
137. Vogel J, da Luz Moreira A, Baker M, Hammel J, Einstein D, Stocchi L, Fazio V. CT enterography for Crohn's disease: accurate preoperative diagnostic imaging. *Dis Colon Rectum,* 2007, 50(11):1761-1769.
138. Masselli G, Casciani E, Polettini E, Gualdi G. Comparison of MR enteroclysis with MR enterography and conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *Eur Radiol,* 2008, 18(3):438-447
139. Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG, Burton SS, Huprich JE, Hough DM, Johnson CD, Bruining DH, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Pardi DS, Mandrekar JN. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol,* 2009, 193(1):113-121
140. Andreas G. Schreyer, MD, Johannes Seitz, MD, Stefan Feuerbach, MD, PhD, Gerhard Rogler, MD, PhD, Hans Herfarth, MD, PhD. Modern Imaging Using Computer Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Inflammatory Bowel Disease (IBD). *Inflammatory Bowel Diseases,* 2004, 10(1):45-54
141. Dinter DJ, Chakraborty A, Brade J, Back W, Neff KW, Singer MV, Böcker U. Endoscopy and magnetic resonance imaging in patients with

Crohn's disease: a retrospective single-centre comparative study. Scand J *Gastroenterol,* 2008, 43(2):207-216.
142. Patak MA, Mortele KJ, Ros PR. Multidetector row CT of the small bowel. *Radiol Clin North Am,* 2005, 43(6):1063-1077
143. Koh DM, Miao Y, Chinn RJ, Amin Z, Zeegen R, Westaby D, Healy JC. MR imaging evaluation of the activity of Crohn's disease. *AJR Am J Roentgeno*l, 2001, 177(6):1325-1332.
144. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Norton ID, Boardman LA, Devine RM, Wolff BG, Young-Fadok TM, Diehl NN, Pemberton JH, Sandborn WJ. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology,* 2001, 121(5):1064-1072.
145. Neurath MF, Vehling D, Schunk K, Holtmann M, Brockmann H, Helisch A, Orth T, Schreckenberger M, Galle PR, Bartenstein P. Noninvasive assessment of Crohn's disease activity: a comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, hydromagnetic resonance imaging, and granulocyte scintigraphy with labeled antibodies. *Am J Gastroenterol,* 2002, 97(8):1978-1985.
146. Austin GL, Herfarth HH, Sandler RS. A critical evaluation of serologic markers for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol,* 2007, 5(5):545-547
147. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol,* 2004, 99(11):2235-2241.
148. A Granito, L Muratori, P Muratori, M Guidi, M Lenzi, F B Bianchi, and U Volta.Anti saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in coeliac disease. *Gut,* 2006 , 55(2): 296.
149. Winter HS, Landers CJ, Winkelstein A, Vidrich A, Targan SR. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in children with ulcerative colitis. *J Pediatr.,* 1994, 125(5 Pt 1):707-711.
150. Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, Worman HJ. "Atypical p-ANCA" in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterology,* 2000, 119(2):310-322.
151. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ,* 2010, 341:c3369
152. Røseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol,* 2004, 39(10):1017-1020.
153. Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology,* 2011, 140(6):1827-1837

154. TRUELOVE SC, WITTS LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J,* 1955, 2(4947):1041-1048.
155. Vilela EG, Torres HO, Martins FP. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroen-terol,* 2012, 18:872-881
156. Campos FG, Waitzberg DL, Teixeira MG, Mucerino DR, Habr-Gama A, Kiss DR. Inflammatory bowel diseases: principles of nutritional therapy. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo,* 2002, 57(4):187-198.
157. Das KM. Sulfasalazine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am,* 1989, 18(1):1-20.
158. Wadworth AN, Fitton A. Olsalazine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in inflammatory bowel disease. *Drugs,* 1991, 41(4):647-664.
159. Yu A, Baker JR, Fioritto AF, Wang Y, Luo R, Li S, Wen B, Bly M, Tsume Y, Koenigsknecht MJ, Zhang X, Lionberger R, Amidon GL, Hasler WL, Sun D. Measurement of in vivo Gastrointestinal Release and Dissolution of Three Locally Acting Mesalamine Formulations in Regions of the Human Gastrointestinal Tract. *Mol Pharm,* 2017, 14(2):345-358.
160. Nunes T, Barreiro-de Acosta M, Marin-Jiménez I, Nos P, Sans M. Oral locally active steroids in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis,* 2013, 7(3):183-91
161. Gabriele Stocco, Marco Pelin, Raffaella Franca, Sara De Iudicibus, Eva Cuzzoni, Diego Favretto, Stefano Martelossi, Alessandro Ventura, and Giuliana Decorti . Pharmacogenetics of azathioprine in inflammatory bowel disease: A role for glutathione-S-transferase? *World J Gastroenterol,* 2014, 20(13): 3534–3541.
162. Hans H. Herfarth, MD, PhD, Michael D Kappelman, MD, MPH, Millie D Long, MD, MPH, and Kim L Isaacs, MD, PhD. Use of methotrexate in the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD). *Inflamm Bowel Dis,* 2016, 22(1): 224–233.
163. Sandborn WJ, Tremaine WJ. Cyclosporine treatment of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc,* 1992, 67(10):981-990.
164. Wasan SK, Kane SV. Adalimumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol,* 2011, 5(6):679-684
165. Stefan Schreiber, MD. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol,* 2011, 4(6): 375–389.
166. Bramuzzo M, Ventura A, Martelossi S, Lazzerini M. Thalidomide for inflammatory bowel disease: Systematic review. *Medicine (Baltimore),* 2016, 95(30):e4239
167. Weaver KN, Gregory M, Syal G, Hoversten P, Hicks SB, Patel D, Christophi G, Beniwal-Patel P, Isaacs KL, Raffals L, Deepak P, Herfarth HH, Barnes EL,. Ustekinumab Is Effective for the Treatment of Crohn's Disease of the Pouch in a Multicenter Cohort. *İnflamm Bowel Dis,* 2019, 25(4):767-774
168. Maria Lia Scribano. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: From randomized controlled trials to real-life evidence. *World J Gastroenterol,* 2018, 24(23): 2457–2467.

169. Weisshof R, Golan MA, Yvellez OV, Rubin DT. The use of tofacitinib in the treatment of inflammatory bowel disease. *Immunotherapy,* 2018, 10(10):837-849
170. Bozkurt T, Braun U, Leferink S. Comparison of pancreatic morphology and exocrine functional impairment in patients with chronic pancreatitis. *Gut,* 1994, 35:1132.
171. Petersen OH, Findlay I. Electrophysiology of the pancreas. *Physiol Rev,* 1987, 67(3):1054-1116.
172. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, Esposito I, Lerch MM, Gress T, Mayerle J, Drewes AM, Rebours V, Akisik F, Muñoz JED, Neoptolemos JP. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers,* 2017, 7;3:17060.
173. Glasbrenner B, Malfertheiner P, Büchler M, et al. Vitamin B12 and folic acid deficiency in chronic pancreatitis: a relevant disorder? *KlinWochenschr,* 1991, 69:168.
174. Cicalese L, Sahai A, Sileri P, Rastellini C, Subbotin V, Ford H, Lee K. Acute pancreatitis and bacterial translocation. *Dig Dis Sci,* 2001, 46(5):1127-1132.
175. Stein J, Jung M, Sziegoleit A. Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem,* 1996, 42:222.
176. Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci,* 1999, 44:210.
177. Fischer B, Hoh S, Wehler M, et al. Faecal elastase-1: lyophilization of stool samples prevents false low results in diarrhoea. *Scand J Gastroenterol,* 2001, 36:771.
178. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut,* 1996, 39:580.
179. Walkowiak J, Herzig KH, Strzykala K, Przyslawski J, Krawczynski M. Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Pediatrics,* 2002, 110(1 Pt 1):e7.
180. Mayer J, Rau B, Schoenberg MH, Beger HG. Mechanism and role of trypsinogen activation in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology,* 1999, 46(29):2757-2763.
181. Lara LF, Takita M, Burdick JS, DeMarco DC, Pimentel RR, Erim T, Levy MF. A study of the clinical utility of a 20-minute secretin-stimulated endoscopic pancreas function test and performance according to clinical variables. *Gastrointest Endosc,* 2017, 86(6):1048-1055.
182. Treadwell JR, Zafar HM, Mitchell MD, Tipton K, Teitelbaum U, Jue J. Imaging Tests for the Diagnosis and Staging of Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. *Pancreas,* 2016, 45(6):789-795
183. Mustafa Tahtaci,, Huseyin Koseoglu, Murat Alisik, Oyku Tayfur Yurekli, Gozde Tahtaci, Ozcan Erel, and Osman Ersoy. Association of Low Fecal Elastase-1 and Non-Ulcer Dyspepsia. *J Clin Med*., 2018, 7(6): 155.
184. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine

Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol,* 2018, 16(8):1220-1228.
185. Ansari R, Attari F, Razjouyan H, Etemadi A, Amjadi H, Merat S, Malekzadeh R. Ulcerative colitis and irritable bowel syndrome: relationships with quality of life. *Eur J Gastroenterol Hepatol,* 2008, 20(1):46-50.
186. Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol,* 2010, 7(3):163-173
187. Joossens S, Vermeire S, Van Steen K, Godefridis G, Claessens G, Pierik M, Vlietinck R, Aerts R, Rutgeerts P, Bossuyt X. Pancreatic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis,* 2004, 10(6):771-777.
188. Roggenbuck D, Hiemann R, Schierack P, Reinhold D, Conrad K. Digital immunofluorescence enables automated detection of antinuclear antibody endpoint titers avoiding serial dilution. *Clin Chem Lab Med,* 2014, 52(2):9-11.
189. Papp M, Sipeki N1, Tornai T1, Altorjay I1, Norman GL2, Shums Z2, Roggenbuck D3, Fechner K4, Stöcker W4, Antal-Szalmas P5, Veres G6, Lakatos PL6. Rediscovery of the Anti-Pancreatic Antibodies and Evaluation of their Prognostic Value in a Prospective Clinical Cohort of Crohn's Patients: The Importance of Specific Target Antigens [GP2 and CUZD1]. *J Crohns Colitis,* 2015, 9(8):659-668
190. Pavlidis P, Shums Z, Koutsoumpas AL, Milo J, Papp M, Umemura T, Lakatos PL, Smyk DS, Bogdanos DP, Forbes A, Norman GL. Diagnostic and clinical significance of Crohn's disease-specific anti-MZGP2 pancreatic antibodies by a novel ELISA. *Clin Chim Acta,* 2015, 441:176-181
191. P Lankisch, I Schmidt, H Konig, D Lehnick, R Knollmann, M Lohr, and S Liebe. Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut,* 1998, 42(4): 551–554.
192. Maconi G, Dominici R, Molteni M, Ardizzone S, Bosani M, Ferrara E, Gallus S, Panteghini M, Bianchi Porro G. Prevalence of pancreatic insufficiency in inflammatory bowel diseases. Assessment by fecal elastase-1. *J Clin Med Res*, 2008, 53(1):262-270
193. Fotios S. Fousekis,a Vasileios I. Theopistos,a Konstantinos H. Katsanos,a and Dimitrios K. Christodouloua,b Pancreatic Involvement in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *J Clin Med Res*, 2018, 10(10): 743–751.
194. Rustemovic N, Anzulovic D. Pancreatic insufficiency in inflammatory bowel disease. Assessment by fecal elastase-1.*J Clin Med Res,*2009, 136(5):352–353