

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA İMMÜN SİSTEMİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ALİ CAN ERDEM

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2016

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA İMMÜN SİSTEMİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ALİ CAN ERDEM

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HÜSEYİN ATASEVEN

KONYA 2016

TEŞEKKÜRLER

İç Hastalıkları eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a,

Tez çalışmam sırasında kıymetli zamanını bana ayıran, yol gösteren ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım, tez danışmanım Prof. Dr. Hüseyin ATASEVEN'e,

Tezimin hazırlanması sürecinde bilgisi ve tecrübesini benimle paylaşan, desteğini benden esirgemeyen hocam Prof. Dr. Ahmet Zafer ÇALIŞKANER'e,

İç Hastalıkları eğitimim boyunca verdikleri destek ve yardımlarını hayatım boyunca unutmayacağım Uzm. Dr. Ramazan UÇAR, Uzm. Dr. Ramazan DERTLİ ve çalışma fırsatı bulduğum tüm İç Hastalıkları uzmanlarına,

Asistanlığım süresince bana hep destek olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum dostlarım Dr. Muaz Bayram, Dr. Şakir Torun, Dr. Ramazan Yolaçan, Dr. Mehmet Alagöz ve tüm doktor arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini yakından hissettiğim, meleğim annem Meral ERDEM'e, sevgili babam Mehmet ERDEM'e ve biricik kardeşim Onur ERDEM'e,

Hayatımı paylaştığım ve en büyük desteğim olan hayat arkadaşım eşim Rukiye Özçelik ERDEM'e,

En derin saygılarımla teşekkür ederim.

ÖZET

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA İMMÜN SİSTEMİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ALİ CAN ERDEM

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2016

Giriş ve Amaç: Çalışmada, erişkin yaştaki inflamatuvar barsak hastalığı tanıılı hastalarda, immün sistemin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Haziran 2016 tarihine kadar Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvurmuş ve İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Polikliniğinde immün sistemi değerlendirilmiş 18 yaş üzerindeki İBH tanıılı hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek immünsupresif ilaç kullanımı olan hastalar ayrı bir kategoride değerlendirildi. Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ek hastalığı olan hastalar çalışma kapsamının dışında tutuldu. Hastaların immün sisteminin değerlendirmesinde yapılmış olan rutin laboratuvar testleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan İBH tanıılı 108 hastanın 12'sinde (%11,1) klinik anlamlı immünolojik bozukluk ve 60'ında (% 55,6) anlamlı kabul edilmeyen ancak klinik takip gerektirecek bir immünolojik bozukluk tespit edildi. Toplamda 72 (% 66,7) hastada herhangi bir immünolojik bozukluk varlığı tespit edildi.

Sonuç: İBH tanıılı hastaların sekonder nedenler dışlandıktan sonra PİY açısından immünolojik olarak değerlendirilmesi ve takip edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları, Ülseratif Kolit, Crohn, Primer İmmün Yetmezlik, Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik, İmmüngloblin

ABSTRACT**EVALUATION OF IMMUNE SYSTEM IN INFLAMMATORY ABDOMINAL DISEASES****DR. ALİ CAN ERDEM****MEDICAL SPECIALIZATION THESIS****KONYA 2016**

Introduction and Aim: The aim of the study was to evaluate the immune system in adult patients with inflammatory bowel disease.

Materials and Methods: Until June 2016, Necmettin Erbakan University applied to the Gastroenterology Polyclinic of the Meram Medical Faculty and retrospectively evaluated the files of patients diagnosed with IBD over the age of 18 years who were evaluated in the Immunology and Allergies Polyclinic. Patients with the use of immunosuppressive drugs that may cause immunosuppression were evaluated in a separate category. Patients with comorbid conditions that may cause sequelae immunodeficiency were excluded from the study. Routine laboratory tests performed on the evaluation of the patient's immunological system were recorded.

Results: Clinically significant immunologic disturbances were found in 12 (11.1%) of the 108 patients with IBD diagnosed in the study and an immunological disorder was detected in 60 (55.6%), which was not considered significant but required clinical follow-up. A total of 72 (66.7%) patients had any immunologic disorder present.

Conclusion: It is necessary to follow immunologic evaluation and follow-up of PID after diagnosis of second cause of IBD patients.

Keywords: Inflammatory Bowel Diseases, Ulcerative Colitis, Crohn, Primary Immunodeficiency, Immune Deficiency, Immunoglobulin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
TABLolar	vi
ŞEKİLLER.....	vi
GRAFİKLER.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 TANIM.....	2
2.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.3 ETYOLOJİ VE PATOGENEZ:.....	4
2.3.1 RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
2.3.2 GENETİK FAKTÖRLER	8
2.3.3 İBH PATOGENEZİNDE İMMÜN VE MİKROBİYAL MEKANİZMALAR	10
2.4 KLİNİK BULGULAR, TANI VE PROGNOZ	15
2.4.1 ÜLSERATİF KOLİT.....	15
2.4.2 CROHN HASTALIĞI.....	25
2.5 İBH'DE MEDİKAL TEDAVİ.....	35
2.5.1 ANTİ-ENFLAMATUAR İLAÇLAR:.....	35
2.5.2 İMMÜNSÜPRESÖR İLAÇLAR	36
2.5.3 ANTİBİYOTİKLER.....	37
2.6 YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİKLER	37
2.6.1 TANIM	37

2.6.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	38
2.6.3 KLİNİK BULGULAR.....	38
2.6.4 FİZİK MUAYENE.....	39
2.6.5 DEĞERLENDİRME.....	39
2.6.6 TANI.....	40
2.6.7 AYIRICI TANI.....	41
3. MATERYAL ve METOT.....	42
3.1 HASTALARIN SEÇİMİ.....	42
3.2 VERİLERİN TOPLANMASI VE REFERANS ARALIKLARI.....	42
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	44
3.4 BULGULAR.....	45
4. TARTIŞMA.....	59
5. SONUÇLAR.....	66
6. KAYNAKLAR.....	69

TABLolar

Tablo–2.1: İBH'nın epidemiyolojisi.....	3
Tablo–2.2: Ülseratif kolitte hastalık aktivitesi Truelove Witt's kriterleri	23
Tablo–2.3: Mayo skoru.....	23
Tablo–2.4: Klinik aktivite indeksi (rachmilewitz indeksi)	24
Tablo–2.5: İBH'da Ekstraintestinal manifestasyonlar	29
Tablo–3.1 Hastaların genel özellikleri.....	46
Tablo–3.2 Pnömonokok ve Tetanoz antikor düzeyleri.....	46
Tablo–3.3 İzohemaglutinin titrelerinin değerlendirilmesi	47
Tablo–3.4 Serum Ig değerlendirilmesi	49
Tablo–3.5 PLAG değerleri	51
Tablo–3.6 Lenfosit değerlendirmesi	52
Tablo–3.7 Hastaların laboratuvar ölçümleri	53
Tablo–3.8 Hastaların immünolojik durum sonuçlarının değerlendirilmesi.....	54
Tablo–3.9 Klinik olarak anlamlı immün bozukluğu oranları	56
Tablo–3.10 Klinik olarak anlamlı immünolojik bozukluk tespit edilen hastalar	57

ŞEKİLLER

Şekil–2.1: İBH patogenezi.....	4
Şekil–2.2: Bağırsaktaki immün homeostaz üzerinde sitokinlerin etkisi.....	12

GRAFİKLER

Grafik–3.1 Hastaların İBH türüne göre dağılımı	45
Grafik –3.2 Hastaların cinsiyet oranları.....	45
Grafik –3.3 Hastaların immünolojik durum sonuçlarının değerlendirilmesi.....	55
Grafik –3.4 Klinik olarak anlamlı immün bozukluk grafiği.....	57

KISALTMALAR

5-ASA	:Aminosalisilatlar
6-MP	:6-merkaptopürin
AZA	:Azatioprin
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
BTE	:BT Enterografi
CH	:Crohn Hastalığı
CRP	:C-Reaktif Protein
CVID	:Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
ESID	:Avrupa İmmun Yetmezlik Derneği
G-CSF	:Granülosit-Koloni Uyarı Faktörü
IFN-γ	:İnterferon Gamma
Ig	:İmmüoglobulin
IL	:İnterlökin
İBH	:İnflamatuvar Barsak Hastalıkları
MHC	:Büyük Doku Uygunluk Kompleksi
MRE	:MRI Enterografi
MRI	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTX	:Metotreksat
NK	: Doğal Öldürücü Hücre
NSAID	:Nonsteroidal Anti-inflamatuvar İlaçlar
P-anca	:Perinükleer Antinötrofilik Sitoplazmik Antikor
PIY	:Primer İmmun Yetmezlik
PLAG	: Periferik Lenfosit Alt Grupları
TNF	:Tümör Nekroz Faktörü
ÜK	:Ülseratif Kolit

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), klinik olarak tekrarlayıcı karın ağrısı, kanama, diyare, malabsorbsiyon atakları ile seyreden, Crohn, Ülseratif kolit ve İndetermine kolit'ten oluşan bir hastalık grubudur. İBH, intestinal floraya uygunsuz immun cevabın neden olduğu hiperinflamatuvar durumdur. Ancak literatürde, azalmış proinflamatuvar sitokinlerin neden olduğu akut inflamatuvar cevapta bozulma ve bu suretle İBH'nın artmış bir inflamatuvar reaksiyondan ziyade bir immun yetmezlik olduğuna dair kanıtlar vardır. Gastrointestinal sistemin vücudun en büyük lenfoid organı olması sebebiyle primer immun yetmezlik (PİY) hastalarında intestinal hastalıkların görülmesi şaşırtıcı değildir (Glocker and Grimbacher 2012). PİY hastalarının yaklaşık %40'ına erişkin yaşta tanı konmaktadır. Erişkin yaşta, başta antikor yapım defektleri olmak üzere çok sayıda PİY hastalığı görülebilmektedir. Avrupa İmmun Yetmezlik Derneğinin (ESID) kayıt sistemine kayıtlı 2212 hastanın %86.7'si 18 yaşından büyüktür (Gathmann, Mahlaoui, Ceredih, et al. 2014). Literatür bilgisi olarak PİY hastalarının % 19 ila% 32'sinde İBH görülmektedir. Ancak, İBH'nın ne kadarında immun yetmezlik olduğu bilinmemektedir. Bu konuda yapılmış geniş çaplı bir çalışma mevcut değildir (Cunningham-Rundles 2010). Çalışmada, erişkin yaştaki inflamatuvar barsak hastalığı tanımlı hastalarda, immun sistemin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 TANIM

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal kanalın nedeni bilinmeyen, kronik seyirli, remisyon ve alevlenme dönemleri olan, bir grup inflamatuvar sistemik hastalık olup, ülseratif kolit (ÜK) ve crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki büyük hastalıktan oluşmaktadır. Klinik, endoskopik ve histopatolojik bulgular ile İBH tanısına gidilmektedir. Bu hastalıkların etyolojileri tam olarak aydınlatılamamıştır. Etyopatogenezinde çevresel, genetik ve immünoreglatuvar unsurların birleşimi hipotez olarak sunulsa da hastalıkların patogenezi halen net değildir. Her iki hastalığında genetik olarak hassas bireylerde türlü antijenlere ya da çevresel unsurlara yönelik oluşmuş uygunsuz bir immün cevap sonucu geliştiği ön görülmektedir (Podolsky 2002).

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

İBH'nın prevalans ve insidansı coğrafi bölgelere bağlı olarak büyük oranda farklılık göstermektedir. İBH'nın epidemiyolojisi çeşitli coğrafik bölgelerde yapılmış birçok çalışma ile analiz edilmiştir. En yüksek prevalans ve insidans oranları, İngiltere ABD ve İskandinav ülkelerinde tespit edilmiştir. 1980'lerin ortalarından 1990'lara Pasifik ülkeleri, Avrupa, Latin Amerika ve Orta Doğu'da prevalans ve insidansında artış tespit edilmiştir (Loftus 2004b). ÜK için Kuzey Amerikada insidans oranları yılda $2,2/10^5$ ile $19,2/10^5$ arasında, CH için yılda $3,1/10^5$ ile $20,2/10^5$ arasında değişmektedir (Molodecky et al. 2012). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD)'de dokuz milyon sağlık sigortasının incelenmesine dayalı yapılmış geniş çaplı bir çalışmada, yetişkinlerde ÜK prevalansı $238/10^5$, CH prevalansı $201/10^5$ olarak bulunmuştur (Kappelman et al. 2007). Asya ve Ortadoğuda ÜK ve CH insidans ve prevalansı daha düşük görülmektedir (Molodecky et al. 2012; Ng et al. 2013). Bazı Avrupa ülkelerinde, kuzey enlemleri ile karşılaştırıldığında İBH insidansının güneyde daha düşük olduğu gözlenmiştir (Shivananda et al. 1996). Bu eğilim aynı zamanda ABD'de görülmüştür (Kappelman et al. 2007; Sonnenberg, McCarty, and Jacobsen 1991). İBH kliniğinde mevsimsel varyasyonların olduğu (ilbahar mevsiminde zirve yapması gibi) bazı raporlarda bildirilmiştir olup bununla

çelişen uyumsuz verilerde yayınlanmıştır (Lewis et al. 2004; Jung et al. 2013). İBH insidansı zamanla değişmiş olabilir. 20. Yüzyılın ilk yıllarında Kuzey Avrupa ve Amerikada, ÜK CH'dan daha yaygındı. ÜK insidansı 1950'lerden 1980'lere kadar stabil kalırken, CH insidansında artış olmuştur. Günümüzde ise bu durum hemen hemen eşitlenmiştir (Binder et al. 1982).

Tablo–2.1: İBH'nın epidemiyolojisi

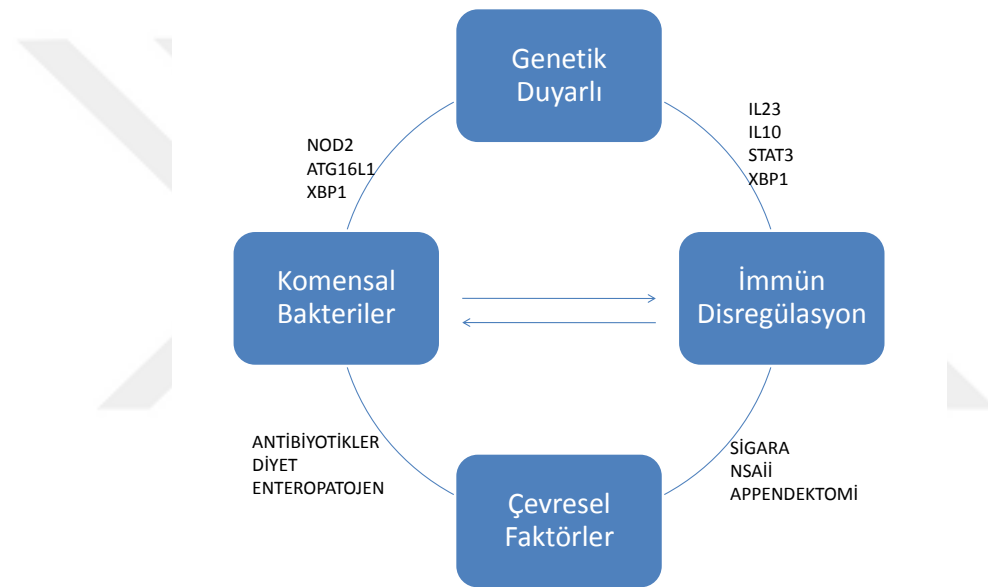
İNSİDANS 100.000'DE	3-14 (CH)
(KUZEY AMERİKA)	2-14 (ÜK)
PREVALANS 100.000'DE	26-199 (CH)
(KUZEY AMERİKA)	27-246 (ÜK)
COĞRAFYA	Kuzey ülkeleri > Güney ülkeleri
BAŞLANGIÇ YAŞI	1.PİK: 15-30
	2.PİK: 50-80 (CH)
CİNSİYET	KADIN = ERKEK
IRK	BEYAZ>ZENCİ
ETNİK	YAHUDİ> YAHUDİ OLMAYAN
SİGARA	CH İLE İLİŞKİLİ
	ÜK'DE KORUYUCU
APENDEKTOMİ	ÜK İÇİN KORUYUCU
GENETİK İLİŞKİ	KROMOZOM 16 (CH)
	KROMOZOM 3,5,7,12,19 (ÜK VE CH' DE ORTAK)
	ATG I16L1, HLA-A2;HLA-DR1;DQw5 (CH)
	HLA-DR2 (ÜK)

(Tarık Akçal 2012)

2.3 ETYOLOJİ VE PATOGENEZ:

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki önemli bozukluktan oluşur ve ABD’de 1,4 milyondan fazla insanı etkiler (Loftus 2004a). Bu bozukluklar hem farklı hemde birbiriyle çakışan patolojik ve klinik özelliklere sahiptir. İBH patogenezi tam olarak anlaşılammış olsada çeşitli risk faktörlerinin varlığı (çevresel ve bireysel) patogeneizde etkili olmuştur (Dam, Berg, and Farraye 2013; Berg, Dam, and Farraye 2013).

Şekil-2.1: İBH patogenezi



(Tarık Akçal 2012)

2.3.1 RİSK FAKTÖRLERİ

İBH patogenezi tam olarak bilinmemesine rağmen, birtakım risk faktörleri de tespit edilmiştir.

2.3.1.1 Yaş ve Cinsiyet: Birçok vakada İBH görülmesi 15 ile 40 yaş aralığında değişmektedir. Bazı çalışmalarda yaş dağılımının bimodal olduğu ve 50 ile 80 yaş aralığında ikinci bir pik gözleendiği iddia edilmektedir (Ekbom et al. 1991). Cinsiyet faktörü değerlendirildiğinde İBH insidansında küçük farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Genel olarak CH’da küçük bir farkla kadın predominansı görülmektedir. Bu kadın

predominansı özellikle geç adolesan çağ ve erken yetişkinlik döneminde görüldüğünden hormonal faktörlerin hastalığın ifadesinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık, ÜK'de hafif erkek üstünlüğü olabilir (Munkholm et al. 1992; Loftus et al. 2000).

2.3.1.2 Irk ve Etnisite: İBH'nın Yahudi toplumunda diğerlerine nazaran daha sık olduğu bilinmektedir. İBH insidansının siyah ve İspanyol ırkda, beyaz ırka oranla daha düşük olduğu gözlenmiştir (Sonnenberg, McCarty, and Jacobsen 1991; Roth et al. 1989). Etnik ve ırksal farklılıklar, çevresel faktörler ve yaşam tarzı faktörlerine bağlı olarak ve altta yatan genetik farklılıklar nedeniyle olabilir (Khalili, Huang, et al. 2012). Buna ek olarak şehirleşmenin olduğu siyah ırkta İBH insidansının hızla artmakta olduğu ve bazı durumlarda beyaz ırka oranla eşit veya daha fazla olduğu bildirilmiştir (Calkins et al. 1984).

2.3.1.3 Genetik Yatkınlık: İBH'lı bireylerin yaklaşık %10-25 inin birinci derece akrabalarında da ÜK ya da CH tanı olduğu gözlenmiştir (Orholm et al. 1991; Bayless et al. 1996b). Bazı çalışmalar özellikle de CH'ında olmak üzere aile içinde aynı İBH tipinin geliştiğini göstermiştir (Lashner et al. 1986).

2.3.1.4 Sigara: Sigaranın ÜK ve CH üzerindeki etkileri farklıdır. Bu farklılığın sebebi henüz çözülememiş olsada, nikotin ve/veya sigara dumanındaki diğer maddelerin doğrudan mukozal bağışıklık tepkilerini, düz kas tonusu, bağırsak geçirgenliği ve mikrovasküleritesini etkileyebilir (Mahid et al. 2006; Higuchi et al. 2012). Sigara içmek Crohn hastalığı riskinde artış ile ilişkilidir. Sigara içenlerde ile hiç sigara içmemiş insanlara göre CH geliştirme olasılığı daha yüksektir (Higuchi et al. 2012). Sigara içmek aynı zamanda Crohn hastalığı nüks riskini de artırabilir (Sutherland et al. 1990). Bir çalışmada 1 yılı aşkın süredir sigarayı bırakmış kişilerde CH alevlenme riskinin azaldığı gösterilmiştir (Cosnes et al. 2001). Buna karşılık, ÜK'de çalışmalar halen sigaranın bir risk faktörü olmadığını düşündürmektedir ve hatta sigara kullanımının ÜK gelişiminden koruyucu olabileceği düşünülmektedir (Mahid et al. 2006). 229 hastalık geniş prospektif bir kohort çalışmasında, aktif sigara kullanıcıları ile hiç sigara içmemiş bireyler kıyaslandığında ÜK riski aynı bulunmuştur (Higuchi et al. 2012). Hafif ve orta dereceli ÜK hastalarında

transdermal nikotin bantlarının hastalık semptomlarını üzerinde etkinliğini değerlendirmeye yönelik bazı klinik çalışmalar yürütülmüş ancak bu ajanların hastalığın tedavisi ve seyri üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamıştır (Sandborn et al. 1997).

2.3.1.5 Diyet: Gıda ajanları İBH gelişimine neden olabilecek bir immünolojik yanıt oluşturabilir. Bununla birlikte, belirli patojenik gıda antijenleri tespit edilmemiştir. Bazı özel diyetlerin İBH gelişimi üzerine etkilerini değerlendiren bir kısım çalışmada tutarsız sonuçlar olsada "Batılı" tarzı diyetin (işlenmiş, kızarmış ve şekerli gıdalar) İBH riskinde artış oluşturabileceğini düşündürmektedir (Asakura et al. 2008). İnfantil dönemde inek sütü hipersensitivitesi olan bireylerin ÜK hastalığına yatkın olduğu bildirilmiştir (Glassman et al. 1990). Rafine şeker tüketiminin özellikle CH'na yatkınlık olurdurduğu belirtilmiştir (Sakamoto et al. 2005). Lifli gıdalarla beslenmenin CH riskinde azalmayla ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Ananthakrishnan et al. 2013). Hayvansal yağ, çoklu doymamış yağ asitleri ve süt proteininin artan diyet alımı, ÜK ve CH insidansında artış ve ülseratif kolit hastalarında nüks ile ilişkilidir (Jowett et al. 2004). Buna ek olarak, omega-3 yağ asitlerinin daha yüksek oranda alımı ve omega-6 yağ asitlerinin daha düşük oranda alımı CH riskini azaltmaktadır (Amre et al. 2007).

2.3.1.6 Fiziksel Aktivite: Fiziksel aktivitenin CH riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (Khalili et al. 2013). Fiziksel aktivitenin mevcut CH aktivitesinin azalması ile ilişkili olduğunu bildiren sınırlı bir kanıt da vardır ancak fiziksel aktivitenin ÜK üzerinde bir etkisi gösterilememiştir (Jones et al. 2015).

2.3.1.7 Obezite: Obezitenin İBH geliştirme riskinde artış ile ilişkili olup olmadığını kesin değildir. Ancak, karın içi yağ birikimi mukozal inflamasyona katkıda bulunabilir ve dolayısıyla İBH'nın klinik seyrini etkileyebilir (Chan et al. 2013).

2.3.1.8 Enfeksiyonlar: Barsak mikroflorasında oluşabilecek dengesizlikler veya disbiyozis İBH gelişimine neden olabilir. Spesifik mikroorganizmalar ve akut gastroenterit ile İBH arasında korelasyon olması İBH patogenezinde disbiyozisin

rolü olabileceğini göstermektedir (Jones, Fine, and Piracha 1997; Lisby et al. 1994; Feller et al. 2007; Montgomery et al. 1999).

2.3.1.9 Perinatal ve infantil dönem: Emzirme, bebeklerin mide-bağırsak mukozasının gelişimini ve olgunlaşmasını uyararak gastrointestinal enfeksiyonlara karşı koruyucu olabilir (Davis 2001). Perinatal olayların İBH gelişimi etyolojisi ile ilişkili olabileceği İsviçre menşeli bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışma çocukluk çağında sağlık sorunları yaşayan bireylerin İBH gelişiminde 4 kat artmış riske sahip olduğunu göstermiştir (Ekbom et al. 1990).

2.3.1.10 Antibiyotikler: Antibiyotik kullanımı bağırsak florasında değişime neden olmak suretiyle İBH gelişimi için bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. İBH tanılı 7208 hastadan oluşan 11 gözlemsel çalışmanın meta analizinde, antibiyotik kullanımının CH riskini belirgin bir şekilde artırdığı ancak ÜK riskini değiştirmediği belirtilmiştir (Ungaro et al. 2014).

2.3.1.11 Isotretinoin: Akne vulgaris tedavisinde kullanılan izotretinoin ve İBH arasındaki ilişki bazı olgu sunumları gösterilmiştir (Bankar et al. 2006; Reniers and Howard 2001).

2.3.1.12 Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar: NSAID ve aspirin kullanımı İBH patogeneğinde anahtar rol alan; sikloksijenaz aracılı intestinal bariyerin bütünlüğünü, trombosit agregasyonunu, inflamatuvar mediatörlerin salınımını ve strese mikrovasküler yanıtı değiştirebilir (Tanner and Raghunath 1988; Ananthkrishnan et al. 2012).

2.3.1.13 Oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisi: Mikrovasküler trombotik etkiler yoluyla İBH gelişmesine zemin hazırlayabilir. 108,844 postmenopozal kadınla yapılmış prospektif bir çalışmada, hormon replasman tedavisinin ÜK riskini artırdığı ancak CH riskini değiştirmediği görülmüştür (Khalili, Higuchi, et al. 2012).

2.3.1.14 Appendektomi: Bir dizi çalışmada, apendektominin ÜK gelişimine karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür, ancak koruyucu etkisinin mekanizması

bilinmemektedir (Lopez-Serrano et al. 2010; Andersson et al. 2001). Bazı çalışmalarda ise appendektomi sonrası CH riskinin arttığı vurgulanmıştır (Andersson et al. 2003). Appendektomi sonrası artan CH riskinin yanlış CH tanısı konulmasına bağlı olabileceği yapılmış 2008 meta analizde gösterilmiştir (Kaplan et al. 2008).

2.3.1.15 Psikososyal faktörler: Psikososyal faktörlerin, enterik sinir sistemi aktivasyonuna ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olması nedeniyle İBH semptomlarının şiddetlenmesine bir rolü olabileceği gösterilmiştir (Levenstein et al. 1994; Levenstein et al. 2000; Singh, Graff, and Bernstein 2009).

2.3.2 GENETİK FAKTÖRLER

İBH'nin kalıtsal risk için en zorlayıcı klinik kanıtları, ikizler ile yapılan bazı çalışmalardan elde edilmiş olup genetik faktörlerin CH'da ÜK hastalarına kıyasla daha önemli olabileceğini düşündürmektedir (Thompson et al. 1996; Orholm et al. 2000). 80 adet tek yumurta ikizlerin alındığı bir çalışmada, hastalığın tek yumurta ikizlerindeki birlikte görülme oranı CH'da, ÜK'ya kıyasla çok daha yüksek bulunmuştur (Halfvarson et al. 2003). İBH hastalarının birinci derece akrabaları, normal popülasyona göre yaklaşık 3 ila 20 kat daha fazla hastalık geliştirme olasılığına sahiptir. İBH için pozitif aile öyküsüne sahip olmak İBH gelişimi için en güçlü risk faktörü olmaya devam etmektedir (Laharie et al. 2001). CH için yapılmış 554 hastalık bir seride aile öyküsü %17 pozitif bulunmuş olup vakaların %86'sında hastalık tutulum bölgesi, %82sinde ise hastalık tipi aynı ailenin en az iki üyesinde birbiri ile uyumlu bulunmuştur (Bayless et al. 1996a). Yapılan çalışmalarda etkilenmiş ebeveynlerin çocuklarında, genetik yatkınlığın oluşacak hastalığın daha erken yaşlarda ve daha büyük şiddette olmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada CH tanısı olan ebeveynlerden olan, CH tanılı 57 çocuktan 48'inin ebeveynlerinin hastalık başlangıcı yaşından ortalama 16 yıl daha erken hastalığa tutuldukları gösterilmiştir (Satsangi et al. 1996).

Genom çapı ilişkili çalışmalarda (GWAS), İBH' ya ve diğer immün aracılı hastalıklara (ankilozan spondilit, çölyak hastalığı ve psöriyazis gibi) neden olan 160'tan fazla gen bölgesinin olduğu tespit edilmiştir. Bu genler tarafından kodlanan

proteinlerin işlevsel özelliklerinin analizi, bu hastalıkların patogeneğinde önemli olan birtakım mekanik yollar tanımlanmasında yardımcı olmuştur (Jostins et al. 2012).

- a) **İntraselüler mikrobiyal ürünleri tanıyan immün yolaklar:** Kromozom 16 üzerindeki IBD1 geni, protein NOD2 (CARD15)'i kodlamaktadır. NOD2 geni, bakterilerdeki Muramil dipeptit'i (MDP) tanıyabilen intraselüler reseptör proteinini kodlamaktadır. Bu reseptörün uyarılması nüklear faktör kappa B'nin aktivasyonuna ve bu da sitokin salınımına ve inflamatuvar yolağın başlamasına neden olmaktadır. NOD2 mutasyonunun erken başlanıçlı CH'da güçlü bir genetik komponent olduğu gösterilmiştir (Cuthbert et al. 2002).
- b) **Otofaji yolağı:** ATG16L1, IRGM, ve LRRK genleri ile ilişkili intraselüler hemeostatik bir yolaktır. Bu genlerdeki mutasyonların özellikle CH ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Rioux et al. 2007; Hampe et al. 2007; McCarroll et al. 2008).
- c) **Adaptif immüniteyi düzenleyen genler:** Bu genler (IL23R, IL12B, STAT3, JAK2, TNFSF15, ve TYK2) IL-1, IL-23 ve IL-10 immünregülatuvar yolakları düzenlemektedirler (Duerr et al. 2006; Franke et al. 2010).
- d) **İntestinal epitelyal fonksiyonu regüle eden genler:** OCTN2, ECM1, CDH1, HNF4A, LAMB1 ve GNA12 genleri ilişkili bulunmuştur. Bu genlerin ÜK ile ilişkisinin çok daha büyük olduğu gösterilmiştir (Anderson et al. 2011; Consortium et al. 2009).
- e) **Büyük doku uygunluk kompleksi (MHC):** HLA-DR2'nin özellikle ÜK ile, HLA-A2, HLA-DR1 ve DQw5'nin ise CH'nin ekstraintestinal bulguları ile ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. (Okada et al. 2011).

2.3.3 İBH PATOGENEZİNDE İMMÜN VE MİKROBİYAL MEKANİZMALAR

2.3.3.1 İmmün Mekanizmalar

İntestinal lümen florasındaki mikroorganizmalara karşı gelişen uygunsuz immün yanıtın İBH patogenezinde rol aldığı bilinmektedir (Cho 2008). Etkili bir intestinal bariyer, bütünlüğü bozulmamış bir intestinal epitele, mukus sentezleyen goblet hücrelerine, normal peristaltizme ve çok sayıda koruyucu faktör sekresyonundan sorumlu (örn; antimikrobiyal proteinler, büyüme faktörleri) paneth hücrelerine bağlıdır. Goblet hücreleri mukus sekresyonu görevlerine ek olarak intestinal lümeden lamina propiadaki hücelere aktif bir şekilde antijen taşınmasında görev alırlar (McDole et al. 2012).

Doğal immün sistem, miyeloid kökenli hücrelerden (nötrofiller, monositler, dendritik hücreler ve makrofajlar), doğal katil hücrelerden ve doğal lenfoid hücrelerden oluşur. İntestinal bariyeri oluşturan epitelyal, endotelyal ve stromal hücrelerin yanısıra doğal immünite hücreleri stereotipik mikrobiyal ürünleri tanıyabilen ve bağlayabilen reseptörlere sahip olup, patojenik mikroorganizmalara karşı ilk yanıtı başlatırlar (Scott B Snapper and Clara Abraham 2016).

Adaptif immün sistem, esas olarak spesifik immün yanıtın sorumlu T ve B lenfositlerden oluşur. MHC ile birlikte profesyonel" antijen sunan hücreler (APCs) tarafından sunulan yabancı antijenlere yanıt verebilmek için tasarlanmıştır. Hümorale ve hücre aracılı mekanizmaların her ikisi de adaptif immünite içerisinde yer alırlar. Hümorale bağışıklık, bağırsakta büyük miktarda immünoglobulin (Ig) A sentezleme kapasitesine sahip B lenfositler aracılığıyla olur. Hücrele bağışıklık ise T lenfositler aracılıdır. T lenfositler fonksiyonel olarak; CD4 pozitif yardımcı T lenfositler (Th), CD8 pozitif sitotoksik T lenfositler ve regülatuvar T lenfositler (Treg) olmak üzere gruplara ayrılırlar. CD4 pozitif yardımcı T lenfositler (Th) MHC sınıf II molekülleri ile birlikte profesyonel" antijen sunan hücelere (APCs) yanıt verirlerken, CD8 pozitif sitotoksik T lenfositler MHC sınıf I molekülleri ile kendisine antijen sunan bütün hücelere yanıt verirler. CD4 pozitif Th'ler fonksiyonel olarak ürettikleri

sitokinlere göre Th1 hücreleri, Th2 hücreleri, Th17 hücreleri ve Treg hücreleri olmak üzere alt gruplara ayrılırlar (Scott B Snapper and Clara Abraham 2016).

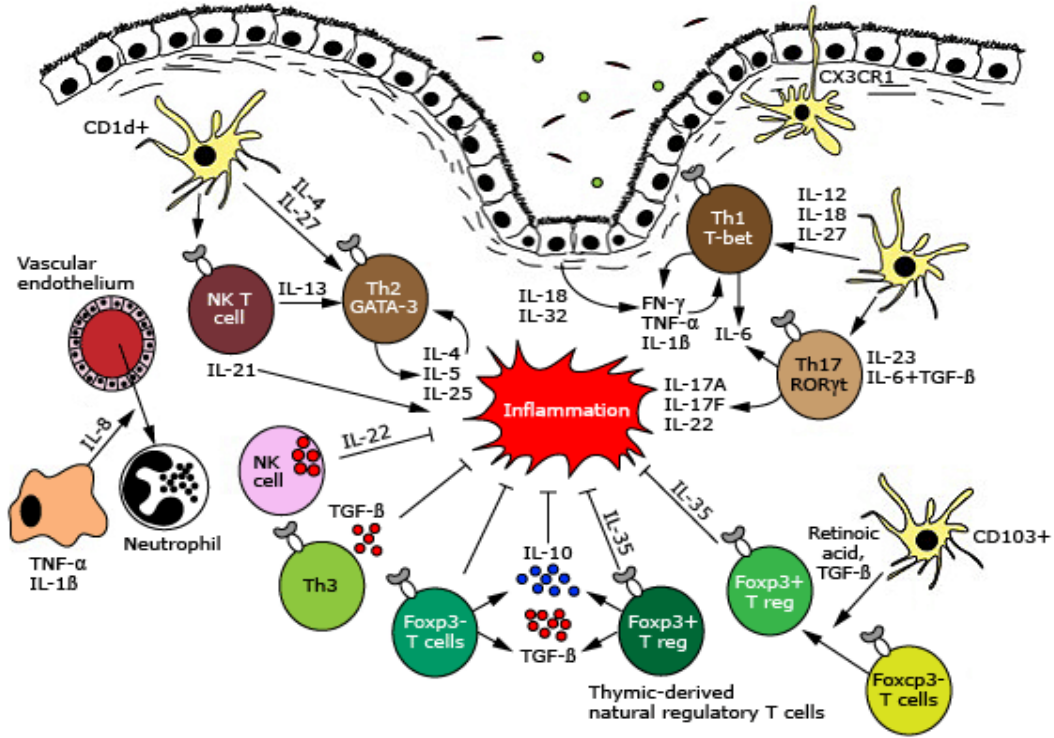
Th1 hücreleri, interferon gamma (IFN- γ), tümör nekroz faktörü (TNF) alfa ve interlökin (IL)-2 salgılar. IL-12 (heterodimer p35 / p40'tan oluşan) APCs tarafından salgılanır ve Th1 hücrelerinin üretimi için önem taşır (Scott B Snapper and Clara Abraham 2016).

Th2 hücreleri, IL-4 ile uyarılır ve IL-12 tarafından inhibe edilir. Th2 hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-13 salgılayarak B-hücresi farklılaşmasını düzenlerler (Scott B Snapper and Clara Abraham 2016).

Th17 hücreleri yardımcı T lenfositlerinden köken alır ve inflamatuvar süreci ve mukozal immün yanıtın düzenlenmesinde ve hatta otoimmünite gelişiminde kritik önem taşırlar. Th17 hücreler ağırlıklı olarak, IL-17, IL-21, IL-22, ve granülosit-koloni uyarı faktörü (G-CSF) salgırlar ve aynı zamanda IFN-gama, TNF-alfa, veya IL-10 sekrete edebilirler. (Diveu, McGeachy, and Cua 2008).

Treg hücreleri de çeşitli alt sınıflardan (örn: Th3, tip 1 regülatuvar hücre, FOXP3) oluşmaktadır. Bu hücreler, bazı spesifik sitokinler (IL-10, TGF-beta) salgılayarak ya da hücre-hücre teması ile Th1, Th2, ve Th17 hücrelerinin fonksiyonlarını baskırlar (Boden and Snapper 2008).

Şekil-2.2: Bağırsaktaki immün homeostaz üzerinde sitokinlerin etkisi



(Scott B Snapper and Clara Abraham 2016)

Bir çok çalışmada, mukozal immün sistemin bağırsak mikrobiyotasına karşı immün disregülasyonunun İBH ile sonuçlandığı vurgulanmaktadır. Bu immün disregülasyon, aşırı immün reaksiyona ve intestinal mikrobiyataya karşı uygunsuz immün yanıtın her ikisine de bağlıdır. Bu durum immün yanıtındaki dengenin önemini vurgulamaktadır (Cho 2008).

İBH'da gözlenen immün yanıtındaki değişikliklerin sebepleri aşağıda tanımlanmıştır.

- a) **Epitelyal bariyer disregülasyonu:** İntestinal mukus yapısındaki bozukluklar, mukus tabakasındaki bakteri yoğunluğu ve artmış intestinal permeabilite, İBH ile ilişkili bulunmuştur (Camus et al. 2014; Uo et al. 2013; Brazil, Louis, and Parkos 2013). Bazı çalışmalarda, intestinal epitelyum hücreleri tarafından intaeptelyal lenfositlere anormal antijen sunumunun İBH ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Strober and Fuss 2011; Heller et al. 2002). Endoplazmik retikulum stres cevabı sonucunda gelişen, Paneth hücreleri gibi yüksek sekretuar kapasiteye sahip epitelyal hücrelerde katlanmamış

proteinlerdeki artış, İBH ile ilişkili bulunmuştur (Kaser, Martinez-Naves, and Blumberg 2010).

b) İmmün hücre disregülasyonu: İBH tanılı hastalarda, lamina propriada aşırı immün hücre toplanması ve birçok immün hücre alt gruplarının aktivasyonu ve yüksek sitokin seviyeleri tespit edilmiştir (Bain et al. 2013; Kamada et al. 2008). Doğal öldürücü hücre oranları bozulmuştur (Takayama et al. 2010). İBH hastalarının lezyonlarındaki mukozadan izole edilmiş T hücrelerinin artmış proliferasyonu ve antijenlere karşı artmış sitokin üretimi in vitro ortamda gözlenmiş olup anormal immün yanıtta rol alabilirler (Fiocchi, Battisto, and Farmer 1981). Mukozada ve dolaşımında yüksek miktarda plazma B hücresi olması, otoantikorlar ve mikrobiyal komponentlere karşı artmış antikorların olması anormal B hücre regülasyonunun göstergeleridir ve İBH patogeneğinde etkili bulunmuştur (Uo et al. 2013). Endotel hücrelerinde lökositler için, adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonu, artmış kemokin oranı İBH hastalarında tanımlanmış olup, lökositlerin intestinal mukozada kümelenmesinin engellenmesi için stratejik tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır.(Brazil, Louis, and Parkos 2013)

c) Sekrete edilen mediatörlerdeki disregülasyon: İmmün regülatör ve inflamatuvar sitokinlerin anormal düzeyleri İBH ile ilişkili bulunmuştur (Neurath 2014; Strober and Fuss 2011). CH'da yüksek miktarda proinflamatuvar etkileri olduğu bilinen TNF-alfa ve INF-gamma sitokinlerini sekrete eden CD4 pozitif T lenfositler izole edilmiş ve dolayısıyla İBH patogeneğinde Th1 hücrelerinin rolü anlaşılmıştır. Bu bulgular kronik koliti olan çeşitli fare modellerinde gözlenmiştir (Fuss et al. 1999). Bu çalışmalar ışığında CH'da TNF-alfa antikorlarının tedavide stratejik olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Targan et al. 1997). Th2 hücreler tarafından salgılanan interlökinler IL-4, IL-5 ve IL-13 sayesinde Th1 aracılı proinflamatuvar yanıtlar baskılanır. Th1 hücrelerden salınan aberran sitokin sekresyonunda, IL-23 bağımlı Th17 hücrelerinin kısmen rolü olabilir (Weaver et al. 2007; Damen et al. 2008). Hedefe yönelik tedaviler için devam eden çalışmalarda, IL-12 / IL-23 ekseninde çalışılmakta ve bu sayede

Th1 / Th17 hücre düzeyleri kontrol altına alınması planlanmaktadır (Sandborn et al. 2012; Burakoff et al. 2006). CD4 pozitif + CD25 pozitif Treg, Th3 ve Tr1 hücreler IL-10 ve TGF-beta sitokinlerini sekrete ederek inflamasyonu baskılayıcı rol üstlenirler. CD8 pozitif T hücreler de inflamatuvar cevabı baskılayan IL-10 ve TGF-beta sekrete edebilirler. Aberran regüle hücre fonksiyonlarının İBH patogenezi içindeki yeri tam olarak gösterilememiş olsada, hedefe yönelik tedavi stratejileri geliştirme amaçlı çalışmalara konu olmaktadır (Canavan et al. 2016). Protein mediatorlere ek olarak araşidonik asit ürünleri ve reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri gibi bazı biyolojik ürünlerde İBH patogenezi içinde rol oynamaktadır (Meylan, Richard, and Siegel 2011; Hedl and Abraham 2014).

2.3.3.2 Mikrobiyal Mekanizmalar

Distal ileum ve kolon, yüksek konsantrasyonlarda mikroorganizma içerir. Bir yandan, intestinal mikrobiyal kolonizasyon beslenme, enerji metabolizmasında ve immün sistemlerinin doğru programlanması için gereklidir. Öte yandan, bağırsak lümenindeki mikrobiyotaya ve mikrobiyal türevli faktörler altta yatan bir genetik bağışıklık kusuru olan bireylerde İBH'yı tetikleyebilir (Jostins et al. 2012). Fare deneyleri göstermiştir ki; konağın intestinal mikrobiyotayı tanıma ona cevap verme kabiliyeti, intestinal antimikrobiyal proteinlerin, epitel hücrelerinin, lenfoid hücrelerin, doğal katil T hücrelerin, makrofajların, IL -17 üreten T hücrelerin, bağırsak ve periferik düzenleyici Treg'lerin ve IgA'nın optimal fonksiyon göstermesine bağlıdır (Ohnmacht et al. 2015; Sefik et al. 2015). Sonuç olarak, genetik zemini olan kişilerde değişmiş mikrobiyotaya karşı uygunsuz immün yanıt gelişmesinin İBH patogenezi içinde katkıları olabileceği düşünülmektedir (Shaw, Blanchard, and Bernstein 2011).

2.4 KLİNİK BULGULAR, TANI VE PROGNOZ

2.4.1 ÜLSERATİF KOLİT

2.4.1.1 Giriş

Ülseratif kolit, kolonun mukoza tabakası ile sınırlı, remisyon ve inflamasyon atakları ile karakterize bir hastalıktır. Genellikle rektumu tutar ve kolonun diğer proksimal bölgelerine yayılabilir (Moum et al. 1999).

2.4.1.2 Klinik Bulgular

ÜK hastaları genellikle kanla ilişkili olabilen diyare kliniği ile seyrederek. Bağırsak hareketleri rektal inflamasyon nedeniyle sık ve küçük volümlüdür. Kolik karın ağrısı, tenesmus ve inkontinans eşlik eden diğer semptomlardır. Distal tutulum olan hastalarda, kabızlık, sık kan ve mukus deşarjı kliniği görülebilir. Belirtiler kademeli olarak başlar ve birkaç hafta içinde ciddi boyutlara ulaşabilir. Bulguların derecesi kan olmadan günde 4 veya daha az dışkılama sayısı (hafif hastalık) ile şiddetli kramplar ve sürekli kanama ile seyreden günde 10'dan fazla (ciddi hastalık) arasında değişebilir. Hastalarda ateş, halsizlik ve kilo kaybı gibi sistemik belirtiler olabilir. Hastalarda ayrıca kan kaybı, kronik hastalık anemisi ya da otoimmün hemolitik anemi ve demir eksikliği anemisi nedeniyle nefes darlığı ve çarpıntı kliniği olabilir. Sistemik belirtilerin varlığı ve şiddeti, bağırsak hastalığının klinik şiddeti ile korele seyretmektedir (Baumgart and Sandborn 2007).

2.4.1.3 Fizik Muayene

Özellikle hafif hastalığı olan ÜK'de genellikle normaldir. Orta-ciddi ÜK hastalarında, ateş, hipotansiyon, taşikardi solukluk ve batin palpasyonunda hassasiyet olabilir ancak rebound yoktur. Rektal tuşede rektal mukozada granülarite, kanlı gaita görülebilir. Hastalarda uzamış ishal bulgusu nedeniyle kilo kaybı ve malnutrisyon, kas erimesi, deri altı yağ dokusu kaybı ve periferik ödem görülebilir. Bu fizik muayene bulgularına ek olarak çomak parmak da görülebilir. (Mark A Peppercorn and Sunanda V Kane 2016b).

ÜK hastalarında hastalığın aktivitesinin ve şiddetinin belirlenmesi, hastalığın prognozuna ve klinik yönetimine rehberlik edebilmesi açısından önem taşımaktadır. Hastalık aktivitesi ve şiddeti objektif olarak “klinik hastalık aktivite indeksi” kullanılarak ölçülebilir. ÜK şiddeti, ishal durumu, sistemik semptomlar ve laboratuvar bulgularına dayanan Montreal sınıflaması ile hafif, orta ve şiddetli olmak üzere sınıflandırılır (Satsangi et al. 2006).

- a) **Hafif hastalık:** Hafif şiddette hastalığı olan hastalar, hiçbir sistemik tutulum bulgusu göstermeksizin, kanlı veya kansız olmak üzere günde dört veya daha az dışkılama sayısına ve normal eritrosit sedimentasyon hızına sahiptirler (Mark A Peppercorn and Sunanda V Kane 2016b) .
- b) **Orta şiddette hastalık:** Orta şiddette hastalığı olan hastalar günde 4'ten fazla kanlı dışkıları, kan transfüzyonu gerektirmeyen hafif anemiye sahiptirler ve ve karın ağrısı semptomu şiddetli değildir. Hastalarda düşük dereceli ateş gibi sistemik tutulumla dair bazı bulgular görülür. Nutrisyonel durum genellikle normal olup kilo kaybı ile ilişkisi gösterilememiştir (Mark A Peppercorn and Sunanda V Kane 2016b).
- c) **Şiddetli (fulminan) hastalık:** Şiddetli kramp ve ateş ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$) gibi sistemik tutulum bulgularının eşlik ettiği 6 veya daha fazla sayıda kanlı ishal, taşikardi (kalp tepe atımı $\geq 90/\text{dk}$), anemi (hemoglobin $< 10.5 \text{ g / dL}$), veya yüksek sedimentasyon hızının ($\geq 30 \text{ mm/sa}$) olduğu tablodur ve hastalarda hızlı kilo kaybı olabilir (Mark A Peppercorn and Sunanda V Kane 2016b).

ÜK hastalarının çoğu tanı anında hafif şiddette bir atak ile başvururlar. Hastaların yaklaşık yüzde 27'si orta şiddette hastalık ile, ve yüzde 1'i de şiddetli (fulminan) hastalık ile başvururlar (Langholz et al. 1991).

Hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi ve tedavi sırasında hastaların izlenmesi için Mayo skorum sistemi kullanılabilir. Yüksek skorlar daha şiddetli hastalık belirtir ve 0 ile 12 arasında değişen puanlamalar yapılabilir (Schroeder, Tremaine, and Ilstrup 1987).

2.4.1.4 Akut Komplikasyonlar

2.4.1.4.1 Şiddetli kanama: Kanama hastaların yüzde 10'unda şiddetli olabilir. ÜK hastalarının yüzde 3'ünde hastalığın seyri boyunca masif kanama görülebilir ve acil kolektomi gerekebilir (Díaz).

2.4.1.4.2 Fulminan kolit ve toksik megakolon: ÜK hastalarında, günde 10'dan fazla defekasyon sayısı, ciddi kanama ve karın ağrısı, ateş ve anoreksia gibi ciddi sistemik semptomlar ile seyreden fulminan kolit tablosu gelişebilir. Fulminan kolit durumunda inflamatuvar süreç mukozanın ötesine uzanır ve kolonun kas katmanlarına yayılarak toksik megakolon gelişmesine sebep olabilir. Toksik megakolon tablosu, kolon çapının ≥ 6 cm veya çekal çapın > 9 cm olması ve sistemik tutulum varlığı ile karakterizedir (Greenstein et al. 1985).

2.4.1.4.3 Perforasyon: Kolon perforasyonu genellikle toksik megakolon tablosunun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Toksik megakolon olmadan önceki ataklarda oluşmuş skar dokusu yetersizliği halinde de perforasyon görülebilir. Perforasyona sekonder peritonit varlığı ÜK hastalarının yüzde 50'sinde görülür ve mortalite ile yakından ilişkili olabilir (Danovitch 1989).

2.4.1.5 Ekstraintestinal Bulgular

ÜK öncelikle bağırsakları tutsada, diğer organ sistemlerinde de tutulum olabilir. İBH tanılı hastalarda ilk başvuruda yüzde 10'undan azında ekstraintestinal bulgular görülmesine rağmen, bu hastaların yüzde 25'inde yaşamları boyunca bir ekstraintestinal bulgu görülebilmektedir. Primer sklerozan kolanjit ve ankilozan spondilit dışında, diğer ekstraintestinal bulgular İBH'nın klinik aktivitesi ile koreledir (Monsen et al. 1990).

2.4.1.5.1 Kas isket sistemi: Artrit İBH'nın en sık ekstraintestinal bulgusudur. İBH genelde büyük eklemleri tutan nondestrüktif periferik artrit ile birliktedir. İBH'nın diğer kas-iskelet bulguları arasında osteoporoz, osteopeni ve osteonekroz sayılabilir (Mark A Peppercorn and Sunanda V Kane 2016b).

2.4.1.5.2 Göz: İBH'nin en sık göz bulguları üveit ve episklerittir. Sklerit, iritis, ve konjonktivit de İBH ile ilişkili bulunmuştur. Etkilenen hastalar asemptomatik olabilir veya gözlerde yanma, kaşıntı, kızarıklık semptomlarıyla başvurabilirler (Mark A Peppercorn and Sunanda V Kane 2016b).

2.4.1.5.3 Cilt: İBH ile ilişkili en sık cilt lezyonları, eritema nodosum ve piyoderma gangrenozumdur (Mark A Peppercorn and Sunanda V Kane 2016b) .

2.4.1.5.4 Hepatobiliyer sistem: Primer sklerozan kolanjit, yağlı karaciğer, ve otoimmün karaciğer hastalıkları İBH ile ilişkili bulunmuştur. Hastalarda yorgunluk, kaşıntı, ateş, titreme, gece terlemesi ve sağ üst kadranda ağrısı semptomları görülebilir (Mark A Peppercorn and Sunanda V Kane 2016b).

2.4.1.5.5 Hematopoetik sistem: İBH tanılı hastalar hem venöz ve arteriyel tromboemboli açısından artmış risk altındadır. Otoimmün hemolitik anemi de İBH ile ilişkili bulunmuştur (Murthy and Nguyen 2011).

2.4.1.5.6 Pulmoner sistem: İBH'da Pulmoner komplikasyonlar nadir olmasına rağmen, havayolu inflamasyonu, parankimal akciğer hastalığı, serozit, tromboembolik hastalık ve ilaca bağlı akciğer toksisitesi görülebilecek komplikasyonlar arasında sayılabilir. Belirtiler asemptomatikten durumdan öksürük, balgam, bronşektazi gibi ciddi tutulumla kadar değişebilir (Mark A Peppercorn and Sunanda V Kane 2016b).

2.4.1.6 Laboratuvar Bulguları

ÜK hastalarında şiddetli ishal ve dehidratasyon nedeniyle düşük albümin ve elektrolit anormallikleri görülmekle birlikte anemi ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (≥ 30 mm/saat) ve C-Reaktif Protein (CRP) yüksekliği görülebilir. Primer sklerozan kolanjit gelişen ÜK hastalarında serum alkalen fosfataz konsantrasyonunda bir yükselme olabilir. Fekal kalprotektin ve laktoferrin değerleri de yükselebilir (Rodgers and Cummins 2007). İBH tanılı hastalarda bir dizi otoantikorlar tespit edilmiştir. Perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor (pANCA) ÜK olan

hastalarda yüksek olabilir. Ancak pANCA, ÜK ile CH ayırıcı tanısında net bilgi sağlamamaktadır (Ferrante et al. 2007).

2.4.1.7 Görüntüleme

Batın görüntülemesi ÜK tanısı için gerekli değildir ancak kolit semptomları ile başvuran hastalarda yapılabilir. Batın radyografisi hafif-orta şiddette hastalarda genellikle normaldir, ancak şiddetli (fulminan) ülseratif kolit hastalarında kabızlık, mukozal kalınlaşma ya da ödeme sekonder, proksimal kolon dilatasyon tespit edebilir. Çift kontrast baryumlu kolon grafisi, mukozal patolojileri göstermede başarılıdır. Erken dönem hastalıkta kolonoskopide ödemli mukoza varlığında çift kontrast incelemede “diffüz homojen dağılım gösteren ince granüler patern” görülür. Hastalık ilerledikçe muskularis mukozaya ulaşan derinlikte ülserler oluşacağından çift kontrast grafide “testere dişi görünümü” oluşur ve ülserlerin derinliği arttıkça “tren rayı görünümü” ve “kol düğmesi ülserler” olarak tabir edilen radyografik bulgular görülür. İleri hastalık evresinde haustra kaybı, kolon çapında küçülme ve kolon uzunluğunda azalma meydana gelir ve çift kontrast grafisinde bu durum “kurşun boru görünümü” olarak adlandırılır. Toksik megakolon varlığında perforasyon riski nedeniyle çift kontrast grafiden kaçınılmalıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile barsak duvarında belirgin kalınlaşma gösterebilir, ancak bu nonspesifik bir bulgudur. BT ve MR ince erken mukozal hastalık tespiti çift kontrast grafiye göre daha düşük hassasiyette olmasına karşılık kliniği oturmuş ve ağır hastalığı olan hastalarda çift kontrast grafi ile eşdeğerdir (Mowat et al. 2011). Ultrasonografi aktif ÜK hastalarında kalınlaşmış hiperekoik mukozal tabakayı gösterebilir. Daha ciddi vakalarda transmural barsak duvar kalınlaşmasını da gösterebilir. Ancak, bu sonografik bulgular ÜK için spesifik değildir ve diğer nedenlere bağlı kolit durumlarında da görülebilir (Allgayer, Braden, and Dietrich 2011).

2.4.1.8 Endoskopi ve Biyopsi

ÜK hastalarında endoskopik incelemeler tanıda ve hastalığın lokalizasyonunda altın standart kabul edilmektedir. ÜK’de klasik olarak anal kanaldan başlayan ve proksimal kolon bölgelerine kadar uzanan diffüz simetrik tutulum görülür. (Simpson

and Papadakis 2008). ÜK başlangıcında hastaların %30 ile 50 sinde, hastalık rektum ve sigmoid kolon tutulumuyla sınırlıyken, hastaların %20-30'unda sol taraf koliti, yaklaşık %20 kadarında da pankolit görülür. Bazı ÜK hastalarında apendiks orifisi etrafında kolondaki tutulum bölgesine komşu olmayan bir odak tutulabilir (Kim et al. 1999). İleal tutulum ("back wash ileitis") bazen aktif sağ kolon tutulumu olan ÜK hastalarında görülebilir. Endoskopi esnasında alınan kolon biyopsileri, inflamasyonun gösterilmesi ve kolitin diğer nedenlerini dışlanması için gereklidir. İleokolonoskopi ile terminal ileumun değerlendirilmesi CH ayırıcı tanısına gidilmesine veya İBH şiddetinin belirlenmesine olanak sağlar. Ancak şiddetli kolit nedeniyle hospitalize edilmiş hastalarda, toksik megakolon gelişmiş olması riski nedeniyle kolonoskopi işleminden kaçınılmalıdır. Perforasyon riski nedeniyle bu tür hastalarda, fleksibl sigmoidoskopi tercih edilmeli ve değerlendirme rektum ve distal sigmoid kolon ile sınırlandırılmalıdır (Samuel et al. 2013). ÜK hastalarında ilk kolonoskopik bulgular vasküler konjesyona sekonder gelişen ödem ve eritemdir. Daha sonra gelişecek atrofiye sekonder oluşan vasküler kayıp endoskopik incelemede mukozaya eritematöz bir görünüm kazandırır. Buna ek olarak endoskopide, mukozal peteşiler, eksüda, ödem, erozyonlar, frajilite ve hemoraji izlenebilir. Daha ciddi vakalarda makro ülserler, şiddetli kanama ve bol eksüda görülebilir. Hastalılığın gelişim seyrinde endoskopide, mukozal atrofi, haustrasyon kaybı, kolon çapında daralma izlenir. Mukozadaki hasara yanıt olarak abartılı granülasyon dokusu gelişmesi ve polipe yapılar şeklinde görülmesi söz konusu olur ve bunlara psödopolip denilir. Psödopolipler birbirleriyle birleşip mukozal köprüleşmeler yapabilirler (Willard et al. 2008).

2.4.1.9 Patoloji

Kolonoskopi ile alınan biyopsilerin incelemesinde, kript atrofisi, kript apsesi, kript distorsiyonu paneth hücre metaplazisi ve goblet hücresi kaybı gibi epitelyal hücre anormallikleri görülebilir. Lamina propiada inflamatuvar hücreler homojen bir dağılım gösterirler. Bu sebeple "transmukozal" inflamasyon terimi kullanılmaktadır. Lamina propiada bazal plazmositoz, lenfoid agregatlar ve eosinofili görülür. Bu özelliklerin hiçbiri ülseratif kolit için spesifik olmamasına rağmen, iki veya daha fazla histolojik özelliğın birlikteliği, ÜK tanısında önem taşır. ÜK olgularının

erken hastalık dönemlerinde %40 oranında bazal plazmositozis görülmesi nedeniyle tanıda önemli bir prediktör kabul edilmektedir (Gramlich and Petras 2007).

2.4.1.10 Ayırıcı Tanı

2.4.1.10.1 Crohn hastalığı : ÜK hastalığı ile benzer klinik sunuma sahip olabilir. Ciddi kanama olmaması, perianal hastalık (örn anal fissür, anorektal apse, fistül vs.) varlığı, rektal tutulumun olmaması, ileit ve granülomların varlığı CH düşündürülen bulgulardır (Kim et al. 1999).

2.4.1.10.2 Enfeksiyöz kolit: Ülseratif kolit benzeri klinik ve endoskopik bir görünümüne sahip olabilir. Mutlaka gaita ve doku kültürleri ve kolon biyopsileri ile ekarte edilmelidir.

2.4.1.10.3 Radyasyon koliti: Endoskopide rektum veya sigmoid kolonu içeren ülseratif kolit benzer bir görünümüne sahiptir (Lawrence S Friedman 2016).

2.4.1.10.4 Soliter rektal ülser sendromu: Mukozal ülserasyon ve kalınlaşma, kriptomimarisinde bozulma, bu hastaların karakteristik histolojik bulgularıdır ve ÜK ile benzerlik göstermektedir (David J Kim and Peter A L Bonis 2016).

2.4.1.10.5 Graft versus host hastalığı: Hastalarda kronik ishal, disfaji, ağırlı ülserler gibi proksimal gastrointestinal sistemin tutulumuna bağlı belirtiler olabilir. ÜK'den ayırımı sağlayacak endoskopik özellikler yoktur (Woodruff et al. 1976).

2.4.1.10.6 İlaç ilişkili kolit: Nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID), retinoik asit, ipilimumab ve mikofenolat gibi ilaçlar, kronik ishal ve kanama gibi İBH benzeri semptomlara neden olabilir (Davies 1995).

2.4.1.11 PROGNOZ

ÜK hastalarında genellikle haftalar ve aylar süren kanlı ishal ataklar görülür. Tedavi ile uzun süreli tam semptomatik iyileşme görülsede zaman zaman alevlenme oluşabilir. Ancak, hastaların küçük bir yüzdesinde semptomlar aralıksız devam edebilir ve tam remisyon elde etmek mümkün olmayabilir. Genel olarak, proktit olan hastalarda daha selim bir ÜK seyri ve topikal tedaviye yanıt görülürken, daha yaygın

tutulumlu ÜK hastalarında sistemik tedavi gerekir ve kolektomiye gitme riski yüksektir (Solberg et al. 2009).

Hastaların yaklaşık % 67'sinde tanıyı takiben 10 yıl içerisinde en az bir relaps görülür. Relaps riski hastanın tanı anındaki yaşına bağlıdır. Tanı anında ateş kilo kaybı varlığı sonraki nüks riskini artırabilir (Ha et al. 2010).

Proktitli hastaların %50'sinde hastalığın proksimal kolona yayılma riski vardır. Sigmoid kolon tutulumlu hastaların %9'unda pankolit gelişme riski vardır (Solberg et al. 2009).

ÜK hastalarının yaklaşık % 20 ile 30'unda gelişebilecek akut komplikasyonlar nedeniyle ya da tıbbi tedaviye dirençli hastalık nedeniyle kolektomi gerekebilir. Kolektomi riski hastalığın yayılımına ve tanı anındaki şiddetine bağlı olarak artmaktadır (Solberg et al. 2009).

Tedaviye yanıt olarak mukosal iyileşme durumu, uzun dönem klinik sonuçların tahmininde önemli ipucu taşımaktadır (Ardizzone et al. 2011).

2.4.1.12 KRONİK KOMPLİKASYONLAR

2.4.1.12.1 Striktür: ÜK vakalarının yaklaşık %10'unda inflamasyon ve kas hipertrofisi tekrarlayan ataklar nedeniyle benign darlıklar oluşabilir. Darlıklar en sık rektosigmoid kolonda görülür ve obstrüksiyon semptomlarına neden olabilir. Endoskopik değerlendirme ve biyopsi ile aksi kanıtlanana kadar bu darlıklar malign kabul edilmelidir. Devamlı obstrüksiyon semptomlarının görüldüğü veya malignitenin ekarte edilemediği striktürlü hastalarda cerrahi endikasyonu doğabilir (De Dombal et al. 1966).

2.4.1.12.2 Displazi veya kolorektal kanser: ÜK hastaları kolorektal kanser için artmış risk altındadır. Kolit yaygınlığı ve hastalık süresi kolorektal kanser için en önemli iki risk faktörüdür. Kolorektal kanser riskinin pankolitli hastalarda en yüksek olduğu görülmektedir. Ancak proktosigmoidit olan hastalarda hastalığın süresinden bağımsız olarak kolorektal kanser riski artmamıştır. Kolorektal kanser riski pankolitli hastalarda semptomların başlangıcından 8 ila 10 yıl sonra artmaya başlar. Bir

prospektif çalışmada, kolorektal kanser kümülatif insidansı tanıdan 20 yıl sonra %2,5 ve tanıdan 30 yıl sonra %7,6 olarak bulunmuştur (Rutter et al. 2006). Sol taraf tutulumlu kolit olan hastalar da ve pankolitli olan hastalar gibi hemen hemen aynı kolorektal kanser ve displazi riskini taşırlar, ancak farklı olarak bu hastalarda 15 ila 20 yıl sonra kolorektal kanser riski artmaktadır. Kolorektal kanser riski ile ilişkili diğer faktörler arasında; inflamasyonun histolojik şiddeti, pozitif aile öyküsü, postinflamatuvar psödopolipler (iki kat artmış risk) ve primer sklerozan kolanjit varlığı (dört kat artmış risk) sayılabilir (Nugent, Haggitt, and Gilpin 1991).

Tablo–2.2: Ülseratif kolitte hastalık aktivitesi Truelove Witt’s kriterleri

	hafif	orta	şiddetli
kanlı dışkı (sayı/gün)	< 4	≥ 4	≥6
nabız (sayı/dk)	<90	≤ 90	≥90
vücut ısı	<37,5	≤ 37,8	>37,8
hemoglobin (g/dl)	>11,5	≥ 10,5	<10,5
sedimantasyon (mm/saat)	< 20	≤30	>30
crp (mg/dl)	<i>normal</i>	≤ 30	>30

(Stange et al. 2008)

Tablo–2.3: Mayo skoru

mayo indeksi	1	2	3	4
dışkı sıklığı	normal	1 – 2/gün > <i>normal</i>	3 – 4/gün > <i>normal</i>	5/gün >normal
rektal kanama	yok		aşıkâr	çoğunlukla kanlı
mukoza	normal	hafif frajilite	orta şiddette frajiite	spontan kanama
hekimin genel değerlendirmesi	normal	hafif	orta	şiddetli

(Stange et al. 2008)

Tablo–2.4: Klinik aktivite indeksi (rachmilewitz indeksi)

Parametre/skor	0	1	2	3	4
dışkılama sayısı (haftalık)	<18	18-35	36 – 60	>60	-
dışkıda kan (ortalama haftalık)	yok	-	az	-	çok
semptomatik değerlendirme	iyi	orta	kötü	çok kötü	-
karın ağrısı/kramp	yok	hafif	orta	şiddetli	-
ateş	37-38	-	-	>38	-
ekstraintestinal manifestasyonlar (her biri 3 puan)	-	-	-	iritis e. nodosum arthritis	-
laboratuvar	-	ESR>50	ESR>100	-	hgb<100 g/L

(Rachmilewitz 1989)

2.4.2 CROHN HASTALIĞI

2.4.2.1 GİRİŞ

Crohn hastalığı (CH) gastrointestinal sistemin etiyolojisi bilinmeyen transmural inflamasyonu ile karakterize bir hastalık olup ağızdan perianal bölgeye kadar tüm gastrointestinal sistemi tutabilmektedir (Mark A Peppercorn and Sunanda V Kane 2016a).

2.4.2.2 Klinik Bulgular

CH klinik bulguları ÜK ile kıyaslandığında daha değişkendir. Hastalarda tanıdan uzun yıllar önce belirtiler olabilir. Yorgunluk, şiddetli kanama olmadan karın ağrısı, kilo kaybı, ateş ve uzun süreli ishal CH'nin semptomlarıdır (Mekhjian et al. 1979).

2.4.2.2.1 Karın ağrısı: Hastalığın tutulumundan bağımsız olarak kramp tarzında karın ağrısı CH'nin en yaygın bulgusudur. Distal ileum ile sınırlı tutulumu olan hastalar sık sık sağ alt kadranda ağrısı ile başvururlar. Bazen hastalarda lümen daralması gelişene kadar kabızlık ve karın ağrısı gibi CH'nin erken belirtileri görülmeyebilir (Mark A Peppercorn and Sunanda V Kane 2016a).

2.4.2.2.2 Diyare: Yaygın bir semptom olup genellikle uzun bir periyotta dalgalı seyir göstermektedir. Kanama olmadan uzamış ishal ve diğer bulguların varlığı (örn; cilt, göz, eklem bulguları, aile öyküsü vs.) bize CH'nin düşündürmelidir. Bağırsak inflamasyonu nedeniyle aşırı sıvı sekresyonu ve bozulmuş sıvı absorpsiyonu, terminal ileum fonksiyonlarının bozulması nedeniyle safra tuzu malabsorpsiyonu ve buna sekonder gelişen steatore, gelişebilecek entero-enterik fistüller nedeniyle geniş bağırsak alanlarının bertaraf olması ve yeterli absorpsiyon yapılamaması ishal nedenleri arasında sayılabilir (JH 2010).

2.4.2.2.3 Kanama: Dışkıda mikroskopik seviyede kan görülebilir ancak bazı kolonik tutulumlu hastalar dışında ÜK'ye kıyasla makroskopik kanama pek gözlenmez.

2.4.2.2.4 Fistüller: Epitel kaplı iki organ arasında gelişen yeni yollar olarak tanımlanabilir. Transmural iltihabi tutulum, sinüs trakt gelişimi ile ilişkilidir ve serozaya ulaşmaları halinde fistül ortaya çıkmasına neden olabilir. Genellikle gelişen fistüller enterovezikal, enterokütanöz, enteroenterik ve enterovaginal tiptedirler. CH tanılı hastalarda yapılmış toplum kökenli bir çalışmada tanıdan 10-20 yıl sonra kümülatif fistül geliştirme riski %33-50 olarak bulunmuştur. Hastaların %45inde de tanıdan önce fistül görülmüştür (Lichtenstein, Hanauer, and Sandborn 2009).

2.4.2.2.5 Flegmon/apse: Bazı sinüs traktusları, fizik muayenede palpe edilebilen, bakteriyel enfeksiyon içermeyen, duvarla kaplı inflamatuvar kitle olan flegmon ile prezente olabilirler. Bazı sinüs traktusları ise ateş, karın ağrısı ve hassasiyet ve peritonit tablosu ile seyreden apse formasyonuna neden olabilir (JH 2010).

2.4.2.2.6 Perianal hastalık: Perianal hastalık semptomları ve belirtileri CH'ların üçte birinde görülür ve klinik tabloya hakim olabilir. Anal fissür, perirektal apse, anorektal fistül ve stenoz bunlar arasında sayılabilir (Platell et al. 1996).

2.4.2.2.7 Malabsorpsiyon: Safra asitleri distal ileumdan bazı spesifik reseptörler tarafından emilirler. 50-60 cm'den fazla terminal ileum bölgesi tutulursa, rezeksiyon veya fistüllere sekonder baypas olması halinde safra asit malabsorpsiyonu oluşabilir. Absorbe edilemeyen safra tuzları kolona ulaştığında sekretuar bir diyareye sebep olabilir (JH 2010).

2.4.2.2.8 Diğer gastrointestinal tutulumlar: CH'de diğer gastrointestinal bölgelerin tutulumu nadir görülür ve değişkendir. Ağız tutulumunda aftöz ülserler görülebilir. Özofagus tutulumu odinofaji ve yutma güçlüğü ile ortaya çıkabilir. Hastalarda yüzde 15'e kadar görülen gastroduodenal tutulum, üst karın ağrısı ve mide çıkış tıkanıklığı belirtileri ile ortaya çıkabilir. Safra asidinde kolesterol oranının azalması safrayı daha litojenik hale getirerek safra taşı oluşturabilir ayrıca bilirubin metabolizmasında görülebilecek anormallikler pigment taşlarına yatkınlık oluşturabilir (Annunziata et al. 2012).

2.4.2.2.9 Sistemik semptomlar: Yorgunluk CH'de yaygın görülen bir semptomdur. Obstükte GİS segmentleri nedeniyle hastaların yemek yemeden kaçınması sonucu

azalmış oral alıma bağlı kilo kaybı görülebilir. Kilo kaybının bir diğer sebebi ise malabsorbsiyon olabilir. Ateş daha sık görülen bir semptomdur ve inflamatuvar sürecin kendisi yüzünden olabilir ya da komplike bir bağırsak enfeksiyonu ya da bir perforasyon sonucu olabilir (JH 2010).

2.4.2.3 Ekstraintestinal Bulgular

CH'de genellikle inflamatuvar hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olan bir takım ekstra intestinal bulgular görülebilir (Schwartz et al. 2002). Bunlar;

2.4.2.3.1 Artrit: Hastaların yaklaşık %20'sinde görülür ve en sık görülen ekstraintestinal tezahürüdür. Genellikle büyük eklemleri tutar, sinovyal destrüksiyon görülmez. Sakroileit ve ankilozan spondilit gibi santral veya aksiyel tutulum görülebilir (Loza et al. 2009).

2.4.2.3.2 Göz tutulumu: Hastaların yaklaşık %5'inde üveit, iritis ve episklerit gibi göz bulguları görülebilir (Mintz et al. 2004).

2.4.2.3.3 Cilt hastalıkları: Eritema nodosum ve piyoderma gangrenozum gibi dermatolojik belirtiler hastaların yaklaşık %10'unda ortaya çıkabilir. Nadiren şişlik, ağrı, ödem, eritem, ve ülserasyon ile giden vulvar tutulum görülebilir (Foo et al. 2011).

2.4.2.3.4 Primer sklerozan kolanjit: Bu durum genellikle serum alkalin fosfataz ve gama-glutamil transpeptidaz yüksekliği ile seyreder ve hastaların yaklaşık %5'inde görülmektedir (Osmanoğlu et al. 2005).

2.4.2.3.5 Sekonder amiloidoz: Çok nadirdir, ancak böbrek yetmezliğine ve diğer organların tutulumuna yol açabilir (Levesque et al. 2010).

2.4.2.3.6 Venöz ve arteriyel tromboemboli: Hiperkoagulabileden kaynaklanmaktadır (Murthy and Nguyen 2011).

2.4.2.3.7 Böbrek taşları: Steatore ve ishal, kalsiyum oksalat ve ürik asit böbrek taşları neden olabilir. Dehidratasyon ve metabolik asidoz ürik asit taşlarına neden olabilir (Obialo et al. 1991).

2.4.2.3.8 Kemik kaybı ve osteoporoz: Glukokortikoid kullanımına sekonder veya D vitamini ve kalsiyum malabsorbsiyonuna sekonder gelişebilir (Silvennoinen et al. 1995).

2.4.2.3.9 Vitamin B12 eksikliği: B12 vitamini distal ileumun 50-60 cm lik bölümünden absorbe olmaktadır. Bu bölgenin tutulumunda, rezeksiyonunda veya fistüle sekonder baypasında eksikliği görülebilmektedir (Headstrom, Rulyak, and Lee 2008)

Tablo–2.5: İBH’da Ekstraintestinal manifestasyonlar

YAYGIN EKSTRAİNTESTİNAL BELİRTİLER
Kas-iskelet: ankilozan spondilit, sakroileit, hipertrofik osteoartropati, çomaklaşma, osteoporoz, aseptik nekroz, polimiyozit
Deri ve ağız: eritema nodosum piyoderma gangrenosum, aftöz ülserler, vesikülopüstüler erüpsiyonlar, nekrotizan vaskülit, sweet sendromu, fissür ve fistülleri akrodermatitis enteropatika, purpura, saç dökülmesi, vitiligo, psöriyazisi amiloidozis
Hepatobiliyer: primer sklerozan kolanjit, kolelitiazis, safro yolları karsinomu, otoimmün hepatit, siroz, yağlı karaciğer
Oküler: Üveit, iritis, episklerit, skleromalazi, kornea ülserleri, retina damar hastalığı, retrobulber nevrit, keratopati
DAHA AZ GÖRÜLEN EKSTRAİNTESTİNAL BELİRTİLER
Hematolojik: demir, folik asit ya da B12 eksikliği, otoimmün hemolitik anemi, kronik hastalık anemisi, trombositopenik purpura, lökositoz ve trombositoz, tromboflebit, tromboemboli, arterit ve arteriyel stenozlar, Takayasu arteriti, kutanöz vaskülit, hiposplenizm.
Böbrek ve genitoüriner sistem: Üriner taş (ileum tutulumuna sekonder oksalat taşları), üreter veya mesaneye crohn hastalığının lokal uzantısı, amiloidoz, ilaca sekonder nefrotoksisite
Nörolojik: Hastaların %3’ünde görülür. periferik nöropati, miyelopati, vestibüler disfonksiyon, psödötümör serebri, myastenia gravis. (Bu bozukluklar genellikle inflamatuvar barsak hastalığı başlangıcından beş altı yıl sonra görülür ve sıklıkla diğer extraintestinal belirtiler ile ilişkilidir.)
Havayolu ve parankimal akciğer hastalığı: Pulmoner fibroz, vaskülit, bronşit, akut laringotrakeit, interstisyel akciğer hastalığı, sarkoidoz. Klinik belirtiler olmadan anormal solunum fonksiyon testleri (vakaların% 50’sinde) görülebilir.
Kardiyak: Perikardit, miyokardit, endokardit ve kalp bloğu, kardiyomiyopati, anti-TNF tedavisine bağlı kalp yetersizliği, sulfasalazin/5-aminosalisilat kullanımına sekonder perikardit
Pankreas: Akut pankreatit 6-merkaptopurin ve 5-aminosalisilat kullanımı ve duodenal tutulumlu Crohn hastalığı risk faktörleri arasında bulunmaktadır.
Otoimmünite: İlaça bağlı lupus ve anti-TNF-alfa tedavisine ikincil otoimmün hastalıklar

(Das 1999)

2.4.2.4 Ayırıcı Tanı

CH'de ayırıcı tanı hastalığının tutulum bölgesine ve klinik prsentasyonuna göre değişir. Çoğu hastada CH'nin erken semptomları nonspesifiktir (Mark A Peppercorn and Sunanda V Kane 2016a).

2.4.2.4.1 İrritabl bağırsak sendromu (IBS): Organik bir neden olmadan kronik karın ağrısı ve değişmiş bağırsak alışkanlıkları ile karakterize bir hastalıktır (Arnold Wald 2016).

2.4.2.4.2 Laktoz intoleransı: Laktoz içeren gıdalar (öncelikle süt ürünleri) ile intolerans bulguları genellikle CH başlangıç bulguları ile benzer olabilir (Robert K Montgomery, Richard J Grand, and Hans A Büller 2016).

2.4.2.4.3 Enfeksiyöz kolitler: İshal ile başvuran hastalarda (Özellikle akut semptomlar varlığında), Shigella, Salmonella, Campylobacter, Escherichia coli O157: H, parazitler ve amebiyazis ekarte edilmelidir. Bu ajanların tanısı için taze dışkı örneği alınmalıdır. Öncelikle ince bağırsak tutulumu olan hastalarda, Yersinia klinik olarak CH'den ayrılamayan akut ileit tablosuna neden olabilir. Hem tüberküloz hemde amebiyazis, ileal ve çekal tutulumlu CH'yi taklit edebilir. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (Neisseria gonorrhoeae ve Chlamydia trachomatis) CH'ye benzeyen rektal lezyonlar ve perianal fistüllere neden olabilir (Lanjouw et al. 2009).

2.4.2.4.4 Ülseratif kolit: CH'da kolon tutulumu olduğunda bu iki hastalığın tıbbi ve cerrahi tedavilerindeki bazı farklılıklar nedeniyle ikisi arasında ayırım yapılması önem arz etmektedir. İnce bağırsak katılımı, gross kanama yokluğu, Perianal hastalık varlığı, granülom varlığı ya da fistül oluşumu CH lehine bulgulardır. Hastaların %10-15'lik kısmında ÜK CH ayırımı yapılamayabilir ve bu hastalar indermine kolit olarak değerlendirilirler (Melmed et al. 2007).

2.4.2.4.5 Diğer hastalıklar: CH'nin segmental tutulum yapma doğası, diğer bazı hastalıkların çeşitli klinik prezentasyonlarını taklit edebilir. Bunlar arasında; perforasyon veya obstüksiyonla giden bazı maligniteler, apandisit, divertikülit,

divertiküler kolit ve iskemik kolit sayılabilir (Mark A Peppercorn and Sunanda V Kane 2016a).

2.4.2.5 Tanı

Crohn hastalığı (CH) tanısı genellikle uyumlu bir klinik geçmişi olan bir hastada endoskopik bulgular ve görüntüleme tetikleri ile konulur. Fizik muayene normal veya CH düşündürülen nonspesifik belirtiler (solukluk, kilo kaybı) ve daha spesifik belirtiler olan perianal cilt etiketleri, sinüs traktaları ve karında hassasiyet gibi belirtiler görülebilmektedir. Ortaya çıkacak semptomlar tetkik planını belirlemektedir (Mark A Peppercorn and Sunanda V Kane 2016a).

2.4.2.5.1 Laboratuvar çalışmaları: Anamnez ve klinik olarak CH düşünülen hastalarda ilk olarak; tam kan sayımı, elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP), serum demir ve vitamin B12 düzeyleri çalışılmalıdır. Rutin laboratuvar test sonuçları normal olabilir ya da test sonuçlarında anemi, demir eksikliği, lökositoz, B12 eksikliği ve / veya yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ya da CRP görülebilmektedir. Eğer ishal kliniği varsa, bir dışkı örneğinin uygun klinik ortamlarda kültür ve inceleme amacıyla (yumurta ve parazitler ve C. difficile toksini için) gönderilmesi gerekmektedir (Mark A Peppercorn and Sunanda V Kane 2016a).

2.4.2.5.2 Kolonoskopi: Terminal ileum entübasyonu ile ileokolonik CH tanısı koymak için kullanılır. Endoskopik olarak, kaldırım taşı görünümü, polipoid mukoza değişiklikleri, fokal ülser odakları ile birlikte normal görünümlü mukozal alanlar görülmektedir. Atlayan lezyonlar (skip patern) ile ÜK'den ayrılmaktadır. ÜK'de de görülen psödopolipler aynı zamanda CH'de de sık görülmektedir. İlk kolonoskopide, mukoza normal görünümde bile olsa sağ kolondan, sol kolondan ve rektumdan mikroskopik inflamasyonun gösterilmesi için mutlaka biyopsi alınmalıdır. İnce barsak biyopsisinde görülen akut veya kronik inflamasyon ve fokal ülserler önemli bulgulardır. Görülen bu fokal lezyonlar ile ÜK'den ayrılmaktadır. Granülomlar Crohn hastalarında %30'a oranında görülmektedir ve enfeksiyonlar dışlandığında önemli bir tanı kriteridir. Yersinia, Behçet hastalığı, tüberküloz ve lenfomada da granülomlar görülmektedir (Mark A Peppercorn and Sunanda V Kane 2016a).

2.4.2.5.3 Kapsül endoskopi: İnce bağırsak görüntülemesi amacıyla kullanılmaktadır. CH'de ince bağırsak tutulumu göstermektedir. Striktür şüphesi olan hastalarda yapılmamalıdır aksi halde cerrahi olarak çıkartılması gerekmektedir. Bu tetkik, hastayı iyonize radyasyona maruz kalmadan ince bağırsağın görüntülenmesini sağlayan bir avantaja sahiptir (Levesque et al. 2010).

2.4.2.5.4 Görüntüleme çalışmaları: Görüntüleme çalışmalarında kolonoskopi ile erişilebilir olmayan üst gastrointestinal sistemi değerlendirmek için en kullanışlı yöntemdir (Levesque et al. 2010).

- a) **Kolonik tutulum için:** Kolonoskopi alt bağırsak değerlendirilmesi için tercih edilen bir çalışmadır. Baryumlu kolon grafisi aftöz lezyonları, striktürlerin erken teşhisini hastalığın dağılımını ve şiddetini gösterebilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), perianal fistüllerin tespiti için kullanılabilir.
- b) **İnce barsak tutulumu için:** Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve BT enterografi (BTE), enteroklizis ve MRI gibi çeşitli görüntüleme yöntemleri mevcuttur. Standart kontrastlı BT ve BTE ince bağırsak değerlendirilmesi ve karın içi apse gibi bağırsak dışı komplikasyonların gösterilmesinde kullanılabilir. BTE'de ince bağırsak duvarı daha iyi değerlendirilebilir (Levesque et al. 2010). MRI ince bağırsağın görüntülenmesinde ve ekstralüminal bulguların ve komplikasyonların belirlenmesinde tercih edilebilecek için başka bir seçenektir. MRI enterografi (MRE), BTE gibi ince bağırsak duvarının daha iyi değerlendirilmesi ve CH ile ilişkili enflamasyonun tespitinde yüksek doğruluk oranına sahiptir. MRE'nin striktürlerin saptanmasında ve ileal duvar kalınlığının tespitinde, BTE'ye oranla daha hassas olduğu gösterilmiştir. MRE aynı zamanda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (Fiorino et al. 2011).

2.4.2.6 Serolojik Belirteçler

2.4.2.6.1 Antikor testleri: İBH'da bir takım antikorlar tespit edilmiştir. Bu antikorlar CH ile ÜK ayırımında ve hastalığın seyrinin tahmininde kullanılabilir ve tarama amacıyla kullanılması uygun değildir (Murphy and Kornbluth 2008).

a) **Antinötrofil sitoplazmik antikor (pANCA) ve anti-saccharomyces cerevisiae antikorları (ASCA):** pANCA ve ASCA, ÜK ve CH'yi teşhis ve ayırt etmek için bir araç olarak önerilmiştir bu belirteçlerin iki hastalığın ayırımında duyarlılığı %40-60, özgüllüğü %90 olarak bulunmuştur (Peeters et al. 2001).

b) **Anti-OmpC antikor:** İBH için potansiyel bir serolojik belirteç olarak tanımlanmıştır. E.coli dış membranında bulunan, pANCA monoklonal antikorlarına immünreaktivite gösteren bir porin antijenidir (Cohavy et al. 2000). CH tanılı 303 hasta üzerine yapılmış bir çalışmada anti- OmpC antikorları %46 oranında pozitif bulunmuştur (Mow et al. 2004).

2.4.2.6.2 C-reaktif protein (CRP) : İBH hastalarında CRP seviyeleri genellikle yüksek gözlenmiştir CH'de ÜK'ye kıyasla genellikle daha yüksek olduğu gözlenmiştir. CRP düzeylerinin CH aktivitesi ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Chamouard et al. 2006). Bazı çalışmalarda artmış CRP düzeylerinin CH tanılı hastalarda nüks riskinde prediktif bir değeri olabileceği ileri sürülmüştür (Boirivant et al. 1988). Bazalde CRP değeri yüksek olan tedavi altındaki hastalarda CRP'nin monitörize edilmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde faydalı olabilir (Jurgens et al. 2011).

2.4.2.6.3 Genetik testler: NOD2 / CARD15 proteinini kodlayan IBD 1 geni için klinik genetik test genellikle önerilmemektedir. Çünkü NOD2 / CARD15 mutasyonları CH tanılı hastaların sık görülmemektedir. NOD2 mutasyonlarının varlığı tanı için gerekli değildir ve yokluğu da CH'yi ekarte etmemektedir (Cho and Brant 2011).

2.4.2.6.4 Dışkı belirteçleri: Fekal kalprotektin ve laktoferrin testleri rutin klinik pratikte yapılmamasına rağmen İBH teşhisine yardımcı olabilir (Sipponen 2013). 670

erişkin hasta ile yapılmış bir meta-analizde, dışkı kalprotektin varlığının İBH için duyarlılığı %93 ve özgüllüğü %96 olarak tespit edilmiştir (van Rheenen, Van de Vijver, and Fidler 2010).

2.4.2.7 Kanser Riski

Crohn koliti olan hastalarda kolon kanseri riski ile ilgili çalışmalar uzun süredir devam etmektedir. CH'de anüs ve cildin yassı hücreli karsinomu, duodenal neoplazi, testis kanseri ve çeşitli diğer malignitelerin insidansında artışlar bildirilmiştir (Hemminki et al. 2009). İBH için tiyopurin grubu tedavi alan hastalarda lenfoproliferatif bozuklukların gelişimi için artmış risk bildirilmiştir. TNF-alfa üzerinde etkili biyolojik ajan ile kombine tedavi alan hastalarda oluşan immünsüpresif etki nedeniyle lenfoma riski ciddi oranda artmaktadır (Beaugerie et al. 2009).

2.4.2.8 Prognoz

CH'nin tipik klinik seyri remisyon ve alevlenmelerden oluşmaktadır. Hastaların yaklaşık %10 ila 20'sinde ilk klinik prezentasyon sonrası uzun süreli remisyon görülmektedir (Farmer, Whelan, and Fazio 1985). 40 yaşın altında olmak, rektal ve perianal tutulum varlığı, sigara bağımlılığının varlığı, düşük eğitim düzeyine sahip olmak ilk tanıda steroid ihtiyacı olması hastalığın klinik seyrinin ciddi olacağına prediktör faktörleridir (Beaugerie et al. 2006). 306 hasta (İleal hastalığı olan %45, kolon hastalığı olan %32 ve ileokolonik hastalığı olan %19) ile yapılan bir çalışmada, hastaların %81'inde prezentasyonda, penetrasyon striktür gibi komplike tutulum tespit edilmemiş olup bu hastaların ilk 90 günde %19'unda, ilk 1 yılda %22'sinde, ilk 5 yılda %30'unda, ve ilk 20 yılda %51'inde komplikasyon geliştiği tespit edilmiştir. CH tanılı birçok hastada, obstrüksiyon, perforasyon gibi tekrarlayan inatçı lezyonlar nedeniyle sonunda cerrahi tedavi gerekmektedir (Aeberhard et al. 1996).

2.4.2.9 Mortalite

CH hastalarında genel yaşam beklentisinin azalmış olup olmadığını ele alan çalışmalar, hastalığın heterojenitesinden kaynaklanan farklı sonuçlar vermiştir.

Toplum tabanlı çalışmalardan elde edilmiş standartlaştırılmış ölüm oranı (genel nüfusa oranla) sıfır ile beş kat artmış risk arasında değişmektedir. Bu aralık, farklı toplumlarda hastalık şiddeti ile değişen bir spektrumu yansıtmaktadır. Bütün bu veriler yorumlandığında Crohn hastalığının genel yaşam beklentisinde sadece küçük bir azalma ile ilişkili olabileceği sonucuna ulaşılmaktadır (Selinger et al. 2013).

2.5 İBH'DE MEDİKAL TEDAVİ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisinin amacı belirti ve semptomları tetikleyen inflamasyonu azaltmaktır. İyi bir tedavi ile uzun vadeli remisyon sağlanabilmekte ve oluşabilecek komplikasyonlar azaltılabilmektedir. İBH'de tedavi ile tam kür sağlamak mümkün olmamaktadır (Carl F. Anderson, Scott C. Litin, and Charles H. Rohren 2015).

2.5.1 ANTI-ENFLAMATUAR İLAÇLAR:

Genellikle enflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisinde ilk basamak tedavidir.

2.5.1.1 Aminosalisilatlar (5-ASA): Sülfasalazin, mesalazin, olsalazin, balsalazid 5-ASA grubu ilaçlardır. Türkiyede sadece mesalazin ve sülfasalazin mevcuttur. İBH tedavisinde lokal olarak etkisinin gösterilmesi hedeflenmiştir. Rektal bölgede etkisini gösterebilen suppozituar ve sol kolona kadar etkisini gösterebilen köpük formları üretilmiştir. Oral formlarda ise mide ve ince bağırsaklarda metabolize olmadan kolona ulaşması ve bu sayede sistemik yan etkilerinden kaçınılması hedeflenmiştir. 5-ASA, siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerini inhibe ederek etkisini gösterir. Bu enzimlerin inhibisyonu inflamatuvar mediyatörler olan lokotrien ve prostoglandin üretimini büyük oranda durdurmaktadır. Buna ek olarak; sitokinlerin inhibisyonu, T hücre fonksiyonlarını da inhibe ettiği gösterilmiştir (Sonu et al. 2010). ÜK'de remisyon indüksiyonu ve idamesinde, CH'de ise remisyon indüksiyonunda endikedir (Loftus, Kane, and Bjorkman 2004).

2.5.1.2 Glukokortikosteroidler: Nötrofil fonksiyonlarının ve göçünün engellenmesi, kapiller geçirgenliğin azalması, protein sentezinin inhibisyonu gibi mekanizmalar ile inflamasyonun baskılanmak suretiyle İBH tedavisinde endikedirler

(Hoes et al. 2007). Orta- ağır şiddette İBH'larda remisyon indüksiyonunda kullanılan ilk basamak tedavi seçeneklerinden biridir. Görülecek yan etkiler nedeniyle uzun süreli kullanılması uygun olmayacağından idame tedavisinde yerleri yoktur. Aktif proktit ve sol kolon tutulumlu kolit veya aktif ekstensif kolitte, topikal ve oral 5-ASA tedavisine yanıt alınmadığı durumlarda kullanılabilirler. Ek olarak idame tedavisi altında nüks gelişen hastalarda da kullanılabilirler (Ford et al. 2011).

2.5.2 İMMÜNSÜPRESÖR İLAÇLAR

Bu ilaçlar direkt inflamasyonu tedavi etmek yerine immün yanıtı baskılayarak etkilerini gösterirler (Carl F. Anderson, Scott C. Litin, and Charles H. Rohren 2015).

2.5.2.1 Pürin analogları: Bu grupta 6-merkaptopürin (6-MP) ve azatioprin (AZA) bulunmaktadır. AZA bir ön ilaçtır ve eritrositlerin içinde glutatyon marifetiyle 6-MP'ye metabolize olmaktadır. Purin metabolizmasını bozarak hücre çoğalmasını durdurarak etki ederler. Lenfosit proliferasyonun azalması, T hücrelerinde apoptozisin tetiklenmesi immünsüpresif etkilerini oluşturmaktadır. Steroid bağımlı ÜK, CH'nin idame tedavisi ana endikasyonlarıdır (Prefontaine et al. 2009).

2.5.2.2 Metotreksat (MTX): Folik asitinin yapısal analogu olup, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek etkisini göstermektedir. İBH'daki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber adenozin miktarında artışın neden olduğu antiinflamatuvar etki ve T hücrelerinde apoptozisi indüklemesinin yarattığı immünsüpresyon, etki mekanizmasının temelini oluşturabilir. Genellikle AZA'nın tolere edilemediği hasta popülasyonunda kullanılmaktadır. Hem remisyon indüksiyonunda hemde idamesinde kullanılmaktadır (Genestier et al. 1998).

2.5.2.3 Siklosporin: Steroid bağımlı ÜK hastaları esas kullanım alanını oluşturmaktadır. CH'de ise fistülizan hastalık dışında kullanımı hakkında yeterli literatür bilgisi bulunmamaktadır (Sternthal et al. 2008).

2.5.2.4 TNF-alfa blokörleri: Bu grup arasında, infliksimab, adalimumab ve certolizumab bulunmaktadır. Etki mekanizmasını monosit, aktive makrofaj ve T hücrelerinden salınan ve İBH etyopatogenezindeki majör bir sitokin olan TNF-alfa'yı

bloke ederek göstermektedir. İBH'de hem remisyon induksiyonu hem de remisyon idamesinde kullanılmaktadırlar. Aktif enfeksiyon varlığı, demiyalinizan hastalıklar ve tüberküloz bu ajanların kontrendikasyonlarını oluşturmaktadır (Doğan et al. 2012).

2.5.3 ANTİBİYOTİKLER

Apseler ve yara enfeksiyonları gibi İBH'nın septik komplikasyonlarının tedavisinde kullanılmaktadırlar. Antibiyotik tedavisi; bağırsak lümeninde bakteri ve mantar konsantrasyonları azaltarak, bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu faydalı bakterileri lehine değiştirerek, mikroabselerin ortadan kaldırılması, bakterilerin doku invazyonun azaltılması ve bakteriyel translokasyonun ve sistemik yayılmasının azaltılması gibi çeşitli mekanizmalarla İBH seyrini etkileme potansiyeline sahiptir. Bazı antibiyotikler antimikrobiyel etkisinin yanı sıra immünmodülatör etkiye sahiptir. Siprofloksasin ve metronidazol İBH'da en sık kullanılan antibiyotiklerdir (Morikawa et al. 1996).

2.6 YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETMEZLİKLER

2.6.1 TANIM

Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) hatalı immünoglobulin üretimi ile bozulmuş B hücre farklılaşması ile karakterize primer immün yetmezlik hastalığıdır. Hastalığın isminde geçen "değişken" kelimesi, hastalığın heterojen klinik belirtileri olan; tekrarlayan enfeksiyonları, kronik akciğer hastalığını, otoimmün hastalıkları, mide-bağırsak hastalıklarını ve artmış lenfoma riskini ifade etmektedir (Sam Ahn and Charlotte Cunningham-Rundles 2016a).

İmmünogloblin A (IgA) ve/veya İmmünogloblin M (IgM) serum konsantrasyonu düşüklüğü kombinasyonunun eşlik ettiği İmmünogloblin G (IgG)'nin serum konsantrasyonlarında belirgin düşüklük, immünizasyon yanıtlarının olmaması veya eksikliği ile CVID tanımlanabilir (Conley, Notarangelo, and Etzioni 1999).

2.6.2 EPİDEMİYOLOJİ

CVID'den 25.000 bireyde 1 olarak görüldüğü tahmin edilmektedir. 2004 ve 2012 yılları arasında toplanan ESID (European Society for Immunodeficiencies) kayıtlarında CVID verilerinin analizinde, hastaların %34'üne 10 yaşından önce tanısı konulduğu bildirilmiştir (Gathmann, Mahlaoui, Ceredih, et al. 2014). Amerika Birleşik Devletleri merkezli çalışmalarda, hastaların yaklaşık %20'sinin 20 yaşından önce teşhis edildiği bildirilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu ise 20 ve 45 yaşları arasında teşhis edilmektedir (Resnick et al. 2012).

2.6.3 KLİNİK BULGULAR

Tekrarlayan enfeksiyonlara ek olarak CVID tanılı hastalardaki immün disregülasyon, otoimmünite, çeşitli inflamatuvar bozukluklar ve malign hastalıklara sebep olabilmektedir. ESID'in immün yetmezlikli 902 hastadan oluşan veritabanına bakıldığında en sık bildirilen bozukluklar arasında pnömoni, otoimmünite, splenomegali, bronşektazi ve İBH bulunmaktadır (Gathmann, Mahlaoui, Ceredih, et al. 2014).

473 serilik hasta grubunda 40 süreyle yürütülmüş bir çalışmada; Enfeksiyonlar (yüzde 94), Hematolojik veya organ spesifik otoimmünite (yüzde 29), Kronik akciğer hastalığı (yüzde 29), Gastrointestinal inflamatuvar hastalık (yüzde 15), Bronşektazi (yüzde 11), Granümatöz hastalık (yüzde 10), Karaciğer hastalığı / hepatit (yüzde 9), Lenfoma (yüzde 8), Diğer kanserler (yüzde 7) ve Malabsorpsiyon (yüzde 6) olarak bildirilmiştir (Resnick et al. 2012).

2.6.3.1 CVID'de görülen gastrointestinal bulgular:

Gastrointestinal traktus, geniş bir yüzey alanı ve insan vücudunda lenfositlerin büyük rezervuarını içermesi nedeniyle ile immün sisteminin en büyük organı olarak kabul edilir. Gastrointestinal immün sistem fiziksel bariyerler, bağırsak ile ilişkili lenfoid doku (GALT) ve diğer lenfoid organların oluşmaktadır (McCabe 2002).

Gastrointestinal hastalık CVID hastalarının yaklaşık olarak %10-20 oranında görülmektedir ve bazı CVID vakalarında ilk prezentasyon bulgusu olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (Agarwal and Mayer 2009). Hücrel immün defektler ve

antikor eksiklerinin bu hastalıkların patofizyolojisinde yer alığı gösterilmiştir. İshal en sık görülen belirti olup, malabsorpsiyon ve kilo kaybı da bildirilmiştir. Vitamin ve elektrolit eksiklikleri ciddi durumlarda görülebilmektedir. CVID’de görülen gastroenterolojik bulgular azalan prevalans sırası ile aşağıda sıralanmıştır (Daniels et al. 2007):

1. İnflamatuvar bağırsak hastalığı
2. Sprue benzeri hastalık
3. Nodüler lenfoid hiperplazi
4. Pernisiyöz anemi
5. Bakteriyel aşırı çoğalma
6. Protein kaybettiren enteropati
7. Nonspesifik malabsorpsiyon
8. Gastrointestinal lenfoma

2.6.4 FİZİK MUAYENE

CVID tanılı hastaların fizik muayeneleri normal olabilmesinin yanı sıra, kronik hastalık belirtileri (örneğin, gelişmek veya çocuklarda büyüme geriliği, yetişkinlerde kilo kaybı başarısızlık) de görülebilmektedir. Diğer yaygın anormallikler kronik sinüzit bulguları olan burun akıntısı veya tıkanıklığı, kulak zarında skar ve / veya bir kronik akciğer hastalığı bulgusu olan çomak parmak görülebilmektedir. Bazı hastalarda görülebilen diğer bulgular lenfadenopati, splenomegali, artrit, konjunktivit ve otoimmün cilt bulgularıdır. Bazen tek başına prezente olabilen gastrointestinal hastalıkların bulgularıda fizik muayede görülebilmektedir (Urschel et al. 2009).

2.6.5 DEĞERLENDİRME

CVID tanılı hastaların ilk laboratuvar değerlendirmeleri; immunglobulin seviyelerinin ölçümü, bozulmuş immünolojik aşı yanıtlarının gösterilmesi ve bu anormalliklere sebep olacak diğer faktörlerin dışlanması gerekmektedir.

2.6.5.1 Rutin laboratuvar tetkikleri:

Bu hastalarda genellikle rutin laboratuvar tetkiklerinde (tam kan sayımı, serum biyokimyası, elektrolitler, ya da idrar tahlili gibi) bir anormallik saptanmamaktadır. Bazen, albümin ve total protein düzeyinde azalma görülebilir ve lenfopeni zamanla gelişebilmektedir. C-reaktif proteinde yükselmeler enfeksiyonu ile birlikte görülebilmektedir. Karaciğer transaminaz değerleri yüksek değişken olabilmektedir.

2.6.5.2 İmmünolojik laboratuvar tetkikleri:

İmmünglobulinlerin düzeyleri (IgG, IgA, IgM, IgE), akım sitometri ile CD19 ve CD20 düzeylerinin gösterilmesi, pnömokok, tetanoz ve difteri aşılarna karşı gelişen antikor düzeylerine bakılması (protein ve polisakkarit antijenlere karşı B hücre yanıtını göstermekte), B hücre işlevlerinin ölçülebilmesi için yapılan laboratuvar tetkikleridir. Akım sitometri, CD3, CD4, CD8 oranlarının gösterebilmesi ile T hücre ve CD16 ve CD56 seviyelerinin ölçülmesi ile doğal öldürücü (NK) hücrelerin işlevlerinin ölçülebildiği, laboratuvar tetkikidir. Tam kan sayımı ve akım sitometri ile respiratuvar burst işlevlerinin ölçülmesi, nötrofil ve fagositer sistemin ölçülebildiği laboratuvar tetkikleridir (Cunningham-Rundles and Bodian 1999).

2.6.6 TANI

CVID tanısı; IgG'nin serum konsantrasyonunun düşük olması, düşük IgA ve / veya IgM düzeylerinin buna eşlik etmesi, tetanoz, pnömokok ve difteri aşılarna karşı antikor yanıtının olmaması ya da düşük olması ve sekonder immün yetmezlik yapan durumların dışlanması ile dört yaş üzerinde bütün bu bulguları gösteren bir hastaya konulabilir (Chapel and Cunningham-Rundles 2009).

2.6.7 AYIRICI TANI

Hipogammaglobulinemiler primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir. Yetişkinlerde, hipogammaglobulinemilerin sekonder nedenleri çok daha sık görülmektedir (Sam Ahn and Charlotte Cunningham-Rundles 2016a).

2.6.7.1 Sekonder hipogammaglobulinemiler:

- a) **Azalmış üretime bağlı:** İlaçlara bağlı (Glukokortikoidler, rituksimab tedavisi ve anti-epileptikler gibi immünosupresan ajanlar), malign ve premalign bozukluklara bağlı hastalıklar (örneğin kronik lenfositik lösemi, lenfoma, timoma, multipl miyelom veya Waldenström makroglobulinemisi gibi) ve kemik iliği supresyonuna neden olan sistemik hastalıklara bağlı gelişebilmektedir (Sam Ahn and Charlotte Cunningham-Rundles 2016a).
- b) **Artmış kayıba bağlı:** Protein kaybettirici enteropatiler, nefrotik sendrom, yanıklar ve travmalara sekonder gelişebilmektedir (Sam Ahn and Charlotte Cunningham-Rundles 2016a).

2.6.7.2 Primer hipogammaglobulinemiler:

Hiperimmünglobulin M sendromu, adenzin deaminaz eksikliği (ADA) Primer hipogammaglobulinemiler arasında bulunmaktadır (Sam Ahn and Charlotte Cunningham-Rundles 2016a).

2.6.8 TEDAVİ

Sekonder enfeksiyonların uygun antimikrobiyal ajanlarla baskılanması ve belirli periyotlar ile intravenöz IgG replasmanı (IVIG) yapılması CVID tedavisinin temelini oluşturmaktadır (Sam Ahn and Charlotte Cunningham-Rundles 2016b)

3. MATERYAL ve METOT

3.1 HASTALARIN SEÇİMİ

Çalışma için, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.12.2015 tarihli 2015/376 karar sayılı etik kurul izni alınmıştır.

Haziran 2011 ile Haziran 2016 tarihine kadar Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvurmuş ve İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Polikliniğinde immün sistemi değerlendirilmiş 18 yaş üzerindeki İBH tanılı 110 adet hasta dosyası retrospektif olarak tarandı. Çalışmanın planlanan süresi içinde başvurmuş yeni hastaların yapılmış olan immünolojik test sonuçları da dosyalarından retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi.

Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek immüsupresif ilaç (kortikosteroidler, anti TNF ilaçlar, kemoterapotikler, antiepileptikler) kullanımı olan hastalar ayrı kategoride değerlendirildi. Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek nefrotik sendrom, hepatik yetmezlik, HIV-AIDS, protein kaybettiren enteropatiler ve malnutrisyon gibi ek hastalık varlığının eşlik ettiği hastalar çalışma kapsamının dışında tutuldu. Çalışma kriterlerine uygun oldukları tespit edilen 110 hastanın dosyaları ve laboratuvar tetkikleri retrospektif olarak incelenip değerlendirildiğinde tetkikleri istatistik sonuçlarını etkileyecek oranda eksik olan 2 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Toplam 108 hastanın dosya bilgileri ve tetkik sonuçları yayınlandı.

3.2 VERİLERİN TOPLANMASI VE REFERANS ARALIKLARI

Çalışma kapsamına giren hastaların gastroenteroloji ve İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları poliklinik dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların immün sistemin değerlendirmesinde yapılan rutin laboratuvar testleri (periferik lenfosit alt grup analizleri, immünogloblin değerlerinden IgG-IgA-IgM-IgE, tam kan sayımı, aşı antikor cevapları, izohemaglutinin titreleri, nötrofil fonksiyon testleri) kaydedildi.

Hastaların laboratuvar değerlendirmelerinde referans aralıkları; tam kan sayımı için beyaz küre (WBC) için $4 \cdot 10^3/\text{ul}$ - $10 \cdot 10^3/\text{ul}$, nötrofil için $1,5 \cdot 10^3/\text{ul}$ - $7,3 \cdot 10^3/\text{ul}$, lenfosit içinse $0,8 \cdot 10^3/\text{ul}$ - $5,5 \cdot 10^3/\text{ul}$ arasındaki değerler normal kabul edildi (Hollowell et al. 2005; Valent 2012).

İmmünoglobülinler için; IgG 5 g/dl - 16 g/dl , IgM için $0,4 \text{ g/dl}$ - $2,3 \text{ g/dl}$, IgA için $0,7 \text{ g/dl}$ - 4 g/dl , IgE içinse 5 u/ml - 150 u/ml arasındaki değerleri normal kabul edildi (Ameratunga et al. 2013) (Martins et al. 2014).

Tetanoz antikoru için $\geq 0,04 \text{ u/ml}$ yeterli olarak kabul edildi (Azar and Ballas 2007b).

Pnömonokok antikoru için $\geq 1,0 \text{ mu/ml}$ yeterli olarak kabul edildi (Orange et al. 2012).

İzohemaglütinin titreleri antiA için $\geq 1/16$ yeterliyken, antiB için $\geq 1/8$ yeterli olarak kabul edildi (Azar and Ballas 2007a).

Periferik lenfosit alt gruplarının (PLAG) akım sitometrik yöntemle değerlendirilmesinde; CD16-CD56'nın erkekler için $< 5\%$ ise düşük, 5% - $31,3\%$ arasındaki değerleri normal, $> 31,3\%$ ise yüksek olarak kabul edildi. CD16-CD56'nın kadınlar için $< 3,5\%$ ise düşük, $3,5\%$ - $24,9\%$ arasındaki değerleri normal, $> 24,9\%$ ise yüksek olarak kabul edildi. CD19'un $< 6\%$ ise düşük, $6,3\%$ - $20,8\%$ arasındaki değerleri normal, $> 20,8\%$ ise yüksek olarak kabul edildi. CD3'ün erkekler için $< 48\%$ ise düşük, 48% - $82,6\%$ 'nın arasındaki değerleri normal, $> 82\%$ ise yüksek olarak kabul edildi. CD3'ün kadınlar için $< 56,8\%$ ise düşük, $56,8\%$ - $84,1\%$ arasındaki değerleri normal, $> 84,1\%$ ise yüksek olarak kabul edildi. CD4'ün erkekler için $< 23\%$ ise düşük, 23% - $52,6\%$ arasındaki değerleri normal, $> 52,6\%$ ise yüksek olarak kabul edildi. CD4'ün kadınlar için $< 26,9\%$ ise düşük, $26,9\%$ - $55,5\%$ arasındaki değerleri normal, $> 55,5\%$ ise yüksek olarak kabul edildi. CD8 için $< 12,8\%$ ise düşük, $12,8\%$ - $40,2\%$ arasındaki değerler normal, $> 40,2\%$ ise yüksek olarak kabul edildi. CD4/CD8 oranı $< 0,68$ ise düşük, $0,68$ - $3,61$ arasındaki değerler normal, $> 3,61$ ise yüksek kabul edildi (Rudolf-Oliveira et al. 2015).

Çalışmaya alınan hastaların tamamı İBH'ya yönelik tedavi almaktaydı. Bu tedaviler immüsupresyon yapar nitelikte olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplara ayrıldı ve çalışma parametreleri bu gruplar arasında yarıca karşılaştırıldı.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Hastalardan alınan bilgiler ile veri kümesi oluşturularak tüm oransal ve nominal ölçekli değişkenleri tanımlayıcı ölçüleri hesaplandı. Kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı ölçüler frekans ve yüzde oranı; oransal ölçekli sürekli ve kesikli sayısal değişkenler ise ortalama±ss veya (medyan, min, maks) şeklinde tablolar yardımıyla sunuldu. İlaç kullanımı ile nominal ölçekli değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi Mont Carlo düzeltmeli ki-kare analizi ile yapıldı. Önemli bulunan sonuçlar, ilgili grafikler ile görselleştirildi. Çalışmanın tamamında tip-I hata değeri %5 alınarak $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların IgG, IgM, IgA, IgE değerleri referans aralıklarına göre düşük olmaları, normal olmaları ve yüksek olmaları açısından ayrı ayrı değerlendirildi.

Tetanoz antikör ve Pnömonokok antikör titreleri referans aralıklarına göre yeterli ve yetersiz olmaları yönüyle değerlendirildi.

İzohemaglutinititreleri anti A ve anti B için referans aralıklarına göre yeterli veya yetersiz olarak değerlendirildi.

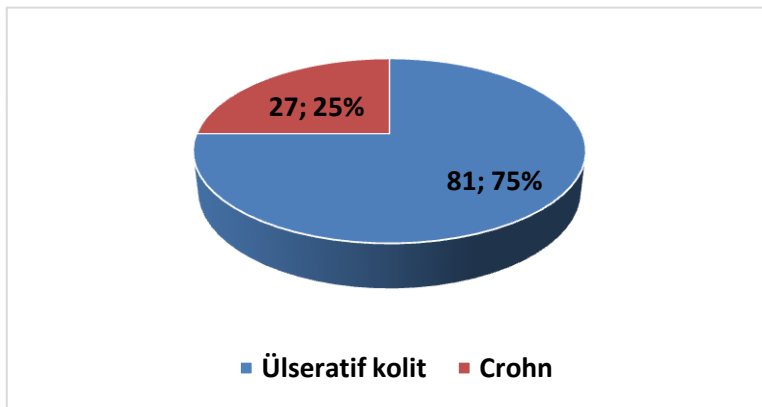
PLAG oranlarının değerlendirilmesinde, CD3, CD4, CD16+CD56 hücreleri için cinsiyet durumuna göre referans aralıklarının farklılık göstermesi nedeniyle bu hücre gruplarında cinsiyet durumuna göre ayrı referans aralıkları ile değerlendirildikten sonra sonuçları düşük, normal ve yüksek olarak değerlendirildi. CD19 ve CD8 hücreleri için cinsiyet durumuna göre referans aralıkları değişmediğinden cinsiyet ayrımı yapılmadan referans aralıklarına göre düşük, normal ve yüksek olarak değerlendirildi. CD4/CD8 oranı referans aralıklarına göre düşük, normal ve yüksek olarak değerlendirildi.

3.4 BULGULAR

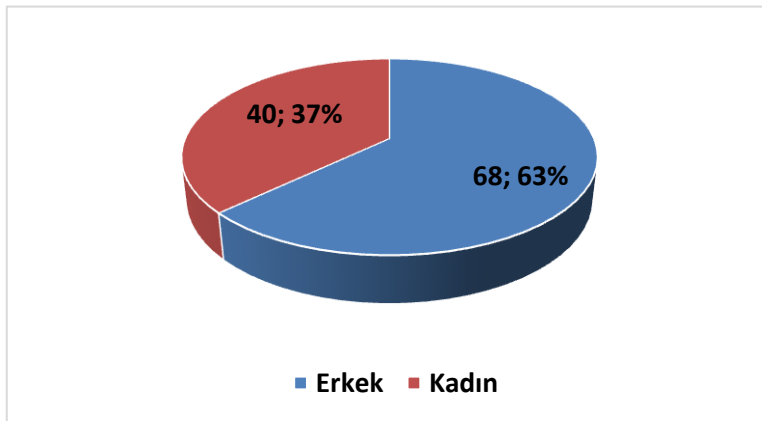
Çalışma için toplam 108 hasta belirlendi.

Çalışmaya alınan hastaların yaklaşık dörtte üçü (n=81) ÜK, geriye kalanı ise CH tanılıydı (Şekil 3.1). Erkeklerin oranı (%63) kadınlara (%37) göre daha yüksekti (Şekil 3.2).

Grafik-3.1 Hastaların İBH türüne göre dağılımı



Grafik -3.2 Hastaların cinsiyet oranları



ÜK hastalarının %51,2'sinde, CH tanılı hastalarının ise %48,8'inde sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanımı vardı. Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç (azatiyopürin, TNF alfa blokörü) kullanımı olan hastalarda erkeklerin oranı (%60,5) kadın hastalara göre (%39,5) yüksekti. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde antikor bozukluğuna neden olacak bir hastalık varlığına rastlanmadı.

Tablo–3.1 Hastaların genel özellikleri

Değişkenler	Kategoriler	I.grup*(n=65)	II.grup** (n=43)	Toplam (n=108)
		N (%)	N (%)	N (%)
İBH Türü	<i>Ülseratif kolit</i>	59 (90,8)	22 (51,2)	81 (75)
	<i>Crohn</i>	6 (9,2)	21 (48,8)	27 (25)
Cinsiyet	<i>Erkek</i>	42 (64,6)	26 (60,5)	68 (63,0)
	<i>Kadın</i>	23 (35,4)	17 (39,5)	40 (37,0)

*I.grup: Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanmayan hastalar

**II.grup: Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanan hastalar

Vakaların tamamında pnömokok antikor düzeyleri yeterli; tetanoz antikor düzeylerinin ise büyük çoğunluğu (%83,3; n=90) yeterli idi. Tetanoz antikor düzeyleri yetersiz olarak kabul edilen 18 hastanın tetanoz aşılarının olmadığı görüldü ve bu nedenle bu hastaların aşıya olan antikor yanıtları da değerlendirilemedi (Tablo 3.2).

Tablo–3.2 Pnömokok ve Tetanoz antikor düzeyleri

Değişkenler	Kategoriler	I.grup* (n=65)	II.grup** (n=43)	Toplam (n=108)
		N (%)	N (%)	N (%)
Pnömokok	<i>Yeterli</i>	65 (100)	43 (100)	108 (100)
Tetanoz	<i>Yeterli</i>	52 (80)	38 (88,4)	90 (83,3)
	<i>Aşısız</i>	13 (20)	5 (11,6)	18 (16,7)

*I.grup: Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanmayan hastalar

**II.grup: Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanan hastalar

Kan grubu “AB” olmayan hastaların izohemaglutin değerleri tanısal olarak anlamlı kabul edildi. Kan grubu “AB” olan hastalarda ise kan grubu antijenlerine yönelik antikor titresi bulunmayacağından dolayı bu hastaların izohemaglutin

değerleri anlamlı kabul edilmedi. İzohemaglutinin tanısal değeri hastaların %91,7'sinde (n=99) anlamlı kabul edildi. Hastaların %8,3'ünde (n=9) ise kan grubunun "AB" olması sebebiyle izohemaglutinin tanısal değeri anlamlı kabul edilmedi.

Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanımına göre izohemaglutinin titreleri incelendiğinde, yeterli kabul edilen hastaların oranları sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanmayanlarda %61,5, kullanan grupta %69,8 olarak bulundu (Tablo 3.3).

Tablo-3.3 İzohemaglutinin titrelerinin değerlendirilmesi

Değişkenler	Kategoriler	I.grup*	II.grup**	Toplam
		(n=65)	(n=43)	(n=108)
		N (%)	N (%)	N (%)
İzohemaglutinin Tanısal Değeri	<i>Var</i>	59 (90,8)	40 (93)	99 (91,7)
	<i>Yok</i>	6 (9,2)	3 (7)	9 (8,3)
İzohemaglutinin Titreleri	<i>NA</i>	6 (9,2)	2 (4,7)	8 (7,4)
	<i>Yeterli</i>	40 (61,5)	30 (69,8)	70 (64,8)
	<i>Yetersiz</i>	19 (29,2)	11 (25,6)	30 (27,8)

*I.grup: Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanmayan hastalar

**II.grup: Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanan hastalar

Tüm hastalarda IgG, IgM ve IgA değerlerine bakıldı. Ancak IgE'nin %29,6 (n=32) oranında hastada bakılmadığı görüldü. Hastaların %5,6 (n=6)'sında IgE değerinin yüksek (>150 IU/ml), %64,8 (n=70)'inde ise normal düzeylerde olduğu hesaplandı. Hastaların hiçbirinde IgG'de düşük düzey (≤ 5 g/L) bulunmazken, IgM içinse %7,4 (n=8) oranında düşük düzey ($\leq 0,4$ g/L) hesaplandı. IgA ise hastaların %3,7 (n=4)'sinde düşük düzey ($\leq 0,7$ g/L) bulundu. Genel olarak %88,9 (n=96) oranında hastanın Ig düzeyleri normaldi.

Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanmayan hastalarda %87,7 (n=57), kullanan hastalarda ise %90,7 (n=39) oranında normal düzey belirlendi (Tablo 3.2). Hastaların % 11,1 (n=12) 'inde en az bir antikor düşüklüğü tespit edildi (Tablo 3.4).



Tablo-3.4 Serum Ig değerlendirilmesi

Değişkenler	Kategoriler	I.grup*	II.grup**	Toplam
		(n=65)	(n=43)	(n=108)
		N (%)	N (%)	N (%)
Serum IgG bakılma	<i>Bakıldı</i>	65 (100)	43 (100)	108 (100)
IgG durumu	<i>Normal</i> (<5-16 g/L)	56 (86,2)	34 (79,1)	90 (83,3)
	<i>Yüksek</i> (>16g/L)	9 (13,8)	9 (20,9)	18 (16,7)
Serum IgM bakılma	<i>Bakıldı</i>	65 (100)	43 (100)	108 (100)
IgM durumu	<i>Düşük</i> (<0,4 g/L)	6 (9,2)	2 (4,7)	8 (7,4)
	<i>Normal</i> (0,4-2,3 g/L)	57 (87,7)	38 (88,4)	95 (88)
	<i>Yüksek</i> (>2,3g/L)	2 (3,1)	3 (7)	5 (4,6)
Serum IgA bakılma	<i>Bakıldı</i>	65 (100)	43 (100)	108 (100)
IgA durumu	<i>Düşük</i> (<0,7 g/L)	2 (3,1)	2 (4,7)	4 (3,7)
	<i>Yüksek</i> (>0,7g/L)	63 (96,9)	41 (95,3)	104 (96,3)
Serum IgE bakılma	<i>Bakıldı</i>	45 (69,2)	31 (72,1)	76 (70,4)
	<i>Bakılmadı</i>	20 (30,8)	12 (27,9)	32 (29,6)
IgE durumu	<i>NA</i>	20 (30,8)	12 (27,9)	32 (29,6)
	<i>Yüksek</i> (>150 IU/mL)	4 (6,2)	2 (4,7)	6 (5,6)
	<i>Normal</i> (0-150 IU/mL)	41 (63,1)	29 (67,4)	70 (64,8)
Serum Ig genel yorum	<i>Ig düzeyleri normal</i>	57 (87,7)	39 (90,7)	96 (88,9)
	<i>IgM düşük</i> (<0,4 g/L)	6 (9,2)	2 (4,7)	8 (7,4)
	<i>IgA düşük</i> (<0,7 g/L)	2 (3,1)	2 (4,7)	4 (3,7)
Antikor (AB) eksikliği	<i>Normal AB düzey</i>	57 (87,7)	39 (90,7)	96 (88,9)
	<i>En az bir AB düşük</i>	8 (12,3)	4 (9,3)	12 (11,1)

*I.grup: Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanmayan hastalar

**II.grup: Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanan hastalar

Tüm hastaların periferik lenfosit alt grupları (PLAG) incelemesindeki tüm parametreler dikkate alındığında tüm hastaların yarısında (n=54)'sinde anlamlı bulgu tespit edildi. CD16+CD56 NK hücre oranları incelendiğinde erkek hastaların %22,4 (n=15)'inde, kadın hastaların ise %5 (n=2)'inde total olarak değerlendirildiğinde ise %15,9 (n=17)'sinde düşük düzeyde olduğu saptandı. CD3 hücre oranları incelendiğinde erkeklerde %3 (n=2), kadınlarda ise %5 (n=2) oranında, total olarak değerlendirildiğinde ise %3,7 (n=4) oranında düşük düzeyde olduğu tespit edildi. CD4 hücre oranları incelendiğinde erkeklerde %1,5 (n=1) oranında, kadınlarda %5 (n=2) oranında, total olarak değerlendirildiğinde ise %2,8 (n=3) oranında düşük olduğu tespit edildi. CD4/CD8 hücre düzeyi oranı hastaların %8,4 (n=9)'ünde düşük düzeydeydi. Tüm hastaların %42,1 (n=45)'inde CD19 düzeyinin düşük olduğu görüldü. Sadece 1 hastada fagositer sistem fonksiyonunun normalden düşük düzeyde olduğu tespit edildi (Tablo 3.5).

Tablo-3.5 Tablo-3.5 PLAG değerleri

Değişkenler	Kategoriler	I.grup* (n=65)	II.grup** (n=43)	Toplam (n=108)
		N (%)	N (%)	N (%)
CD16+56 (erkek)	<i>Düşük</i> (<5 %)	8 (19)	7 (28)	15 (22,4)
	<i>Normal</i> (5-31,3 %)	32 (76,2)	18 (72)	50 (74,6)
	<i>Yüksek</i> (>31,3 %)	2 (4,8)	0 (0)	2 (3)
CD16+56 (kadın)	<i>Düşük</i> (<3,5 %)	0 (0)	2 (11,8)	2 (5)
	<i>Normal</i> (3,5-24,9 %)	21 (91,3)	14 (82,4)	35 (87,5)
	<i>Yüksek</i> (>24,9 %)	2 (8,7)	1 (5,9)	3 (7,5)
TOTAL CD16+56 (NK)	<i>Normal</i>	57 (87,7)	33 (78,6)	90 (84,1)
	<i>Düşük</i>	8 (12,3)	9 (21,4)	17 (15,9)
CD19	<i>Düşük</i> (<6,3 %)	22 (33,8)	23 (54,8)	45 (42,1)
	<i>Normal</i> (6,3-20,8 %)	42 (64,6)	17 (40,5)	59 (55,1)
	<i>Yüksek</i> (>20,8 %)	1 (1,5)	2 (4,8)	3 (2,8)
CD3 (erkek)	<i>Düşük</i> (<48 %)	2 (4,8)	0 (0)	2 (3)
	<i>Normal</i> (48-82,6 %)	33 (78,6)	22 (88)	55 (82,1)
	<i>Yüksek</i> (>82,6 %)	7 (16,7)	3 (12)	10 (14,9)
CD3 (kadın)	<i>Düşük</i> (<56,8 %)	1 (4,3)	1 (5,9)	2 (5)
	<i>Normal</i> (56,8-84,1 %)	22 (95,7)	14 (82,4)	36 (90)
	<i>Yüksek</i> (84,1 %)	0	2 (11,8)	2 (5)
TOTAL CD3	<i>Normal</i>	62 (95,4)	41 (97,6)	103 (96,3)
	<i>Düşük</i>	3 (4,6)	1 (2,4)	4 (3,7)
CD4 (erkek)	<i>Düşük</i> (<23 %)	1 (2,4)	0	1 (1,5)
	<i>Normal</i> (23-52,6 %)	37 (88,1)	23 (92)	60 (89,6)
	<i>Yüksek</i> (>52,6 %)	4 (9,5)	2 (8)	6 (9)
CD4 (kadın)	<i>Düşük</i> (<26,9 %)	1 (4,3)	1 (5,9)	2 (5)
	<i>Normal</i> (26,9-55,5 %)	19 (82,6)	14 (82,4)	33 (82,5)
	<i>Yüksek</i> (>55,5 %)	3 (13)	2 (11,8)	5 (12,5)
TOTAL CD4	<i>Normal</i>	63 (96,9)	41 (97,6)	104 (97,2)
	<i>Düşük</i> (<12,8 %)	2 (3,1)	1 (2,4)	3 (2,8)
CD8	<i>Normal</i> (12,8-40,2 %)	54 (83,1)	35 (83,3)	89 (83,2)
	<i>Yüksek</i> (>40,2 %)	11 (16,9)	7 (16,7)	18 (16,8)
CD4/CD8	<i>Düşük</i> (<0,68 %)	7 (10,8)	2 (4,8)	9 (8,4)
	<i>Normal</i> (0,68-3,61 %)	56 (86,2)	39 (92,9)	95 (88,8)
	<i>Yüksek</i> (>3,61 %)	2 (3,1)	1 (2,4)	3 (2,8)
Fagositer sistem	<i>Normal</i>	65 (100)	42 (97,7)	107 (99,1)
	<i>Fagositoz fonksiyonu düşük</i>	0	1 (2,3)	1 (0,9)
PLAG yorum	<i>Normal</i>	38 (58,5)	16 (37,2)	54 (50)
	<i>Bulgu var</i>	27 (41,5)	27 (62,8)	54 (50)

*I.grup: Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanmayan hastalar

**II.grup: Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanan hastalar

Lenfopeni varlığı yalnızca %9,3 (n=4) oranında immün sistemi baskılayabilecek ilaç kullanımı olan hastalarda görüldü (Tablo3.6).

Tablo–3.6 Lenfosit değerlendirmesi

		I.grup* (n=65)	II.grup** (n=43)	Toplam (n=108)
Değişkenler	Kategoriler	N (%)	N (%)	N (%)
Lenfopeni	<i>Var</i>	0 (0)	4 (9,3)	4 (3,7)
	<i>Yok</i>	65 (100)	39 (90,7)	104 (96,3)

*I.grup: Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanmayan hastalar

**II.grup: Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanan hastalar

Tablo-3.7 Hastaların laboratuvar ölçümleri

Değişkenler	Referans Aralığı	Birim	I.grup* (n=65)	II.grup** (n=43)	Toplam (n=108)
			Ortalama±ss		
Yaş	≥ 18	yıl	45,17±15,25	43,12±14,28	44,35±14,84
IgG düzeyi	5-16	g/L	12,36±3,53	13,34±4,72	12,75±4,05
IgM düzeyi	0,4-2,3	g/L	1,11±1,05	1,17±0,64	1,13±0,91
IGA düzeyi	0,7-4,53	g/L	2,02±0,94	2,17±1,03	2,08±0,97
IgE düzeyi	0-150	IU/mL	141,26±462,18	49,28±86,79	103,74±361,11
CD16+56	3,5-31,3	%	12,69±8,00	10,61±7,31	11,87±7,77
CD19	6,3-20,8	%	8,43±4,52	7,05±4,81	7,89±4,66
CD3* (p=0,005)	48-84,1	%	69,72±14,61	75,97±8,82	72,17±12,97
CD4	23-55,5	%	40,26±10,68	42,80±10,27	41,26±10,55
CD8	12,8-40,2	%	30,95±10,66	31,88±10,17	31,31±10,43
CD4/CD8	0,68-3,61	%	1,55±0,95	1,57±0,87	1,55±0,91
WBC	4-10	10 ³ /μL	8,32±3,23	7,83±2,58	8,12±2,98
Lym	0,8-5,5	10 ³ /μL	2,09±0,75	2,08±0,97	2,08±0,84
Neu	1,5-7,3	10 ³ /μL	5,41±2,89	4,89±2,11	5,20±2,61
Hgb	12-17	10 ³ /μL	13,76±2,02	13,32±2,38	13,58±2,17

*I.grup: Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanmayan hastalar

**II.grup: Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanan hastalar

Tablo-3.8 Hastaların immünolojik durum sonuçlarının değerlendirilmesi

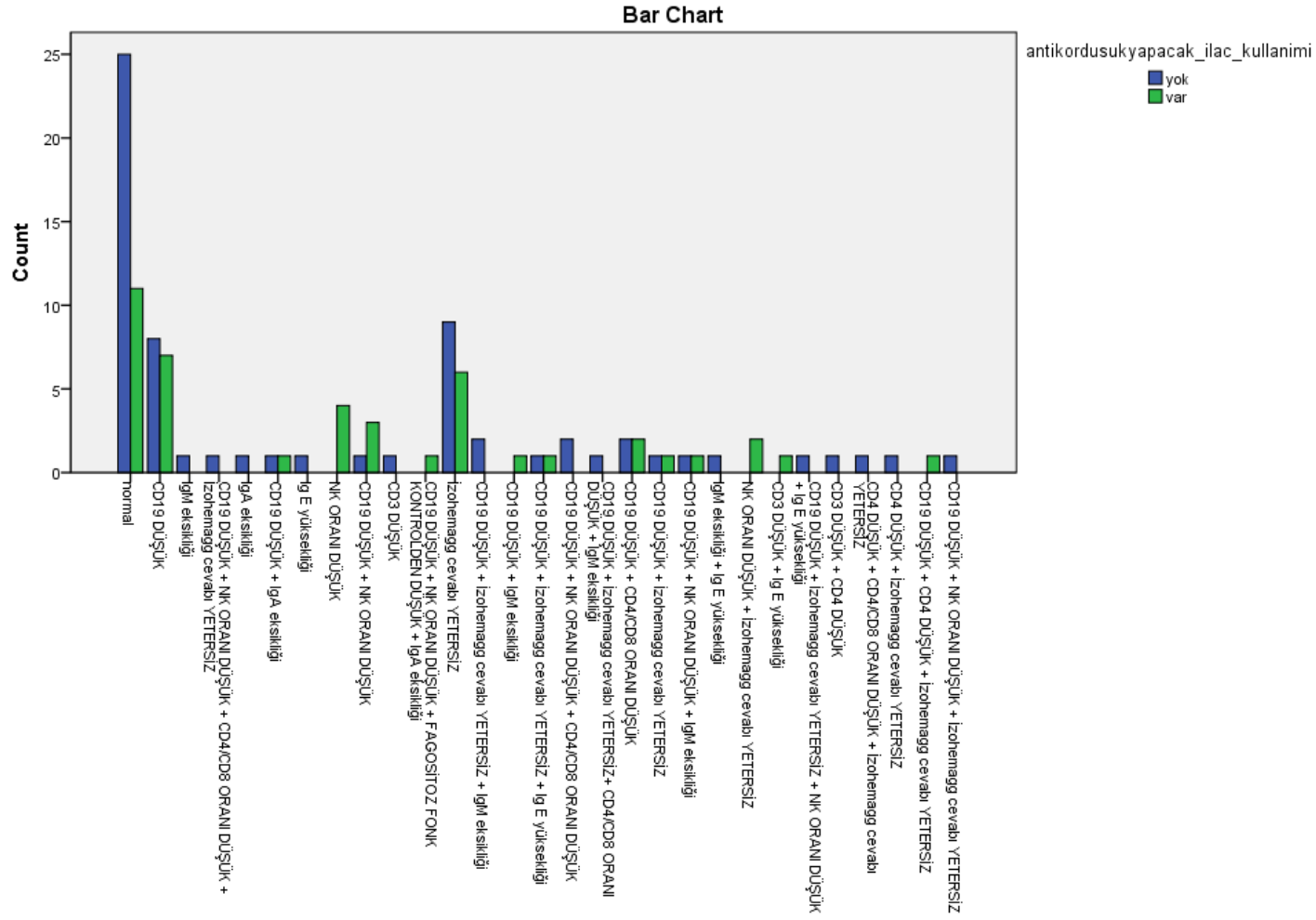
Değişkenler	Kategoriler	I.grup*	II.grup**	Toplam
		(n=65)	(n=43)	(n=108)
Sonuç		N (%)	N (%)	N (%)
	<i>Normal</i>	25 (38,5)	11 (25,6)	36 (33,3)
	<i>CD19 DÜŞÜK</i>	8 (12,3)	7 (16,3)	15 (13,9)
	<i>IgM eksikliği</i>	1 (1,5)	0	1 (0,9)
	<i>CD19 DÜŞÜK + NK ORANI DÜŞÜK + CD4/CD8 ORANI DÜŞÜK + İzohemagg cevabı YETERSİZ</i>	1 (1,5)	0	1 (0,9)
	<i>IgA eksikliği</i>	1 (1,5)	0	1 (0,9)
	<i>CD19 DÜŞÜK + IgA eksikliği</i>	1 (1,5)	1 (2,3)	2 (1,9)
	<i>Ig E yüksekliği</i>	1 (1,5)	0	1 (0,9)
	<i>NK ORANI DÜŞÜK</i>	0	4 (9,3)	4 (3,7)
	<i>CD19 DÜŞÜK + NK ORANI DÜŞÜK</i>	1 (1,5)	3 (7)	4 (3,7)
	<i>CD3 DÜŞÜK</i>	1 (1,5)	0	1 (0,9)
	<i>CD19 DÜŞÜK + NK ORANI DÜŞÜK + FAGOSİTOZ FONK KONTROLDEN DÜŞÜK + IgA eksikliği</i>	0	1 (2,3)	1 (0,9)
	<i>İzohemagg cevabı YETERSİZ</i>	9 (13,8)	6 (14)	15 (13,9)
	<i>CD19 DÜŞÜK + İzohemagg cevabı YETERSİZ + IgM eksikliği</i>	2 (3,1)	0	2 (1,9)
	<i>CD19 DÜŞÜK + IgM eksikliği</i>	0	1 (2,3)	1 (0,9)
	<i>CD19 DÜŞÜK + İzohemagg cevabı YETERSİZ + Ig E yüksekliği</i>	1 (1,5)	1 (2,3)	2 (1,9)
	<i>CD19 DÜŞÜK + NK ORANI DÜŞÜK + CD4/CD8 ORANI DÜŞÜK</i>	2 (3,1)	0	2 (1,9)
	<i>CD19 DÜŞÜK + İzohemagg cevabı YETERSİZ + CD4/CD8 ORANI DÜŞÜK + IgM eksikliği</i>	1 (1,5)	0	1 (0,9)
	<i>CD19 DÜŞÜK + CD4/CD8 ORANI DÜŞÜK</i>	2 (3,1)	2 (4,7)	4 (3,7)
	<i>CD19 DÜŞÜK + İzohemagg cevabı YETERSİZ</i>	1 (1,5)	1 (2,3)	2 (1,9)
	<i>CD19 DÜŞÜK + NK ORANI DÜŞÜK + IgM eksikliği</i>	1 (1,5)	1 (2,3)	2 (1,9)
	<i>IgM eksikliği + Ig E yüksekliği</i>	1 (1,5)	0	1 (0,9)
	<i>NK ORANI DÜŞÜK + İzohemagg cevabı YETERSİZ</i>	0	2 (4,7)	2 (1,9)
	<i>CD3 DÜŞÜK + Ig E yüksekliği</i>	0	1 (2,3)	1 (0,9)
	<i>CD19 DÜŞÜK + İzohemagg cevabı YETERSİZ + NK ORANI DÜŞÜK + Ig E yüksekliği</i>	1 (1,5)	0	1 (0,9)
	<i>CD3 DÜŞÜK + CD4 DÜŞÜK</i>	1 (1,5)	0	1 (0,9)
	<i>CD4 DÜŞÜK + CD4/CD8 ORANI DÜŞÜK + İzohemagg cevabı YETERSİZ</i>	1 (1,5)	0	1 (0,9)
	<i>CD4 DÜŞÜK + İzohemagg cevabı YETERSİZ</i>	1 (1,5)	0	1 (0,9)
	<i>CD19 DÜŞÜK + CD4 DÜŞÜK + İzohemagg cevabı YETERSİZ</i>	0	1 (2,3)	1 (0,9)
	<i>CD19 DÜŞÜK + NK ORANI DÜŞÜK + İzohemagg cevabı YETERSİZ</i>	1 (1,5)	0	1 (0,9)

Ki-Kare=29,86; p=0,370

*I.grup: Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanmayan hastalar

**II.grup: Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanan hastalar

Grafik –3.3 Hastaların immünolojik durum sonuçlarının değerlendirilmesi



Tüm hastaların %11,1 (n=12)'inde klinik anlamlı immünolojik bozukluk bozukluk tespit edildi. Bu 12 hastadan; 1 tanesinde IgM eksikliği, 1 tanesinde IgA eksikliği, 2 tanesinde CD19 düşüklüğü + IgA eksikliği, 1 tanesinde CD19 düşüklüğü + NK oranında düşüklük + fagositer sistem fonksiyonu düşüklüğü + IgA eksikliği, 2 tanesinde CD19 düşüklüğü + İzohemaglutinin cevabı yetersizliği + IgM eksikliği, 1 tanesinde CD19 düşüklüğü + IgM eksikliği, 1 tanesinde CD19 düşüklüğü + İzohemaglutinin cevabı yetersizliği + CD4/CD8 oranı düşüklüğü + IgM eksikliği, 2 tanesinde CD19 düşüklüğü + NK oranı düşüklüğü + IgM eksikliği ve 1 tanesinde IgM eksikliği + Ig E yüksekliği olduğu görüldü (Tablo 3.8). Tüm hastaların %55,6 (n=60)'sında ise anlamlı kabul edilmeyen ancak klinik takip gerektirecek bir immünolojik bozukluk olduğu görüldü. Tüm hastaların %33,3 (n=36)'ü immünolojik açıdan normaldi (Tablo 3.9, Tablo-3.10).

Tablo-3.9 Klinik olarak anlamlı immün bozukluğu oranları

		I.grup* (n=65)	II.grup** (n=43)	Toplam (n=108)
Değişkenler	Kategoriler	N (%)	N (%)	N (%)
Klinik anlamlı immünolojik bozukluk	<i>Hayır</i>	25 (38,5)	11 (25,6)	36 (33,3)
	<i>Evet</i>	8 (12,3)	4 (9,3)	12 (11,1)
	<i>Takibi gerekir</i>	32 (49,2)	28 (65,1)	60 (55,6)
		<i>Ki-Kare=2,67</i>	<i>p=0,263</i>	

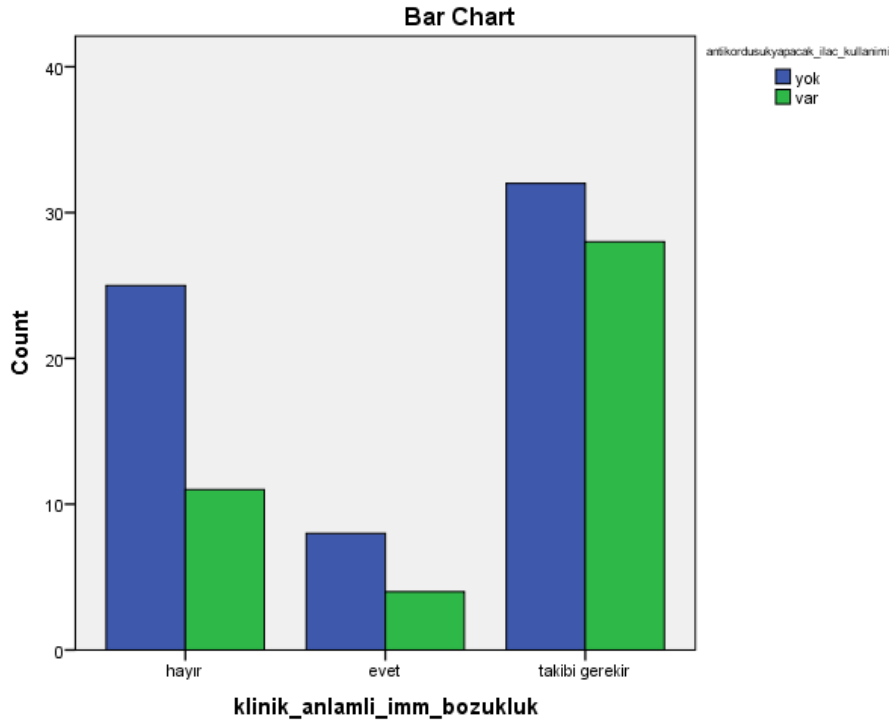
*I.grup: Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanmayan hastalar

**II.grup: Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanan hastalar

Tablo–3.10 Klinik olarak anlamlı immünolojik bozukluk tespit edilen hastalar

Kategoriler	Toplam (n=12) N
IgA Eksikliği	1
IgA Eksikliği + CD19 düşüklüğü	2
IgA Eksikliği + CD19 düşüklüğü + NK oranında düşüklük + fagositer sistem fonksiyonu düşüklüğü	1
IgM eksikliği	1
IgM eksikliği + CD19 düşüklüğü	1
IgM eksikliği + CD19 düşüklüğü + İzohemaglutinin cevabı yetersizliği	2
IgM eksikliği + CD19 düşüklüğü + İzohemaglutinin cevabı yetersizliği + CD4/CD8 oranı düşüklüğü	1
IgM eksikliği + CD19 düşüklüğü + NK oranında düşüklük	2
IgM eksikliği + Ig E yüksekliği	1

Grafik –3.4 Klinik olarak anlamlı immün bozukluk grafiği



Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanan ile kullanmayan hasta grupları arasında tüm bu parametreler karşılaştırılmak suretiyle değerlendirildi. Genel olarak gruplar arasında oransal anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3.7). Genel $p=0,370$ olduğundan PLAG, Ig, İzohemaglutinin, pnömokok ve tetanoz antikor titre düzeylerinin sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanımı ile ilişkisi tespit edilmedi (Şekil 3.3).

Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanımı ile klinik olarak anlamlı immün bozukluk tespit edilen hasta grupları arasında karşılaştırma yapıldı (Tablo 3.8). Anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p=0,263$). Klinik anlamlı immünolojik bozukluk tespit edilen hastaların %12,3 ($n=8$)'ü sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanmazken, %9,3 ($n=4$)'ü kullanıyordu. Takibi gereken immünolojik bozukluğu olan hastaların %65,1 ($n=28$)'i sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanırken, %49,2 ($n=32$)'si kullanmıyordu (Şekil 3.4).

4. TARTIŞMA

Bu çalışmadaki erkek hastaların oranı (%63, n=68) kadın hastalara (%37, n=40) göre daha yüksekti. Cinsiyet durumuna göre referans dağılımının farklı olduğu parametreler ve diğer parametreler incelendiğinde anlamlı farklılık tespit edilmedi. Dolayısıyla çalışmadaki cinsiyet dağılımındaki bu eşitsizliğin klinik olarak anlamlı bir sonuç doğurmadığı düşünüldü.

Bu çalışmaya alınan hastaların yaşları 19 ile 77 arasında değişmekte olup çalışmaya tamamen erişkin yaştaki hasta popülasyonu dahil edildi. Yaş ortalaması $44,35 \pm 14,84$ olarak tespit edildi. Standart sapma ile birlikte değerlendirildiğinde hastaların çoğunun 3. ve 4. Dekatta olduğu görüldü.

Avrupa İmmün Yetmezlik Derneğinin (ESID) kayıt sistemine kayıtlı 2212 hastanın %86.7'si 18 yaşından büyük olduğu ve PİY hastalarının %40'ına erişkin yaşta tanı konulduğu bildirilmiştir (Gathmann, Mahlaoui, Gérard, et al. 2014).

Rai ve arkadaşları 324 İBH tanılı hasta üzerinde humoral immün sistemin değerlendirilmesi üzerinde yaptığı bir çalışmada, hastaların yaş ortalaması 38.8 olarak saptanmıştır (Rai, Wu, and Shen 2015).

Quinti ve arkadaşlarının 224 CVID tanılı hasta üzerinde yapmış olduğu uzun dönem kohort çalışmasında semptomların başladığı ortalama yaş 16.9, ortalama tanı yaşının ise 26.6 olduğu ve tanıda gecikmenin ortalama olarak 8.9 yıl olduğu tespit edilmiştir (Quinti et al. 2007).

Oksenhendler ve arkadaşlarının 252 CVID tanılı hasta üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada ilk semptomların başlama yaş ortalamasının 19 olduğu, ortalama tanı yaşının ise 33.9 olduğu ve tanıda gecikmenin ortalama 15.6 yıl olduğu tespit edilmiştir (Oksenhendler et al. 2008).

Tüm bu çalışmalar dikkate alındığında hastaların 2, ve 3. dekatta tanı aldıkları söylenebilir ve bu çalışma ile kıyaslandığında ortalama yaş değerlerinin kısmen örtüştüğü görülmektedir. Bu çalışmanın retrospektif olması ve hasta semptomlarının

başlaması ile ilgili bilgilerin hasta dosyalarında eksik olması sebebiyle tanıda gecikme ile ilgili bir değerlendirme yapılamamıştır.

Hastaların nötrofil değerleri incelendiğinde hiçbir hastada nötropeni bulunamamıştır.

Lenfosit değerleri incelendiğinde 0.6 ile 5×10^3 /ul arasında saptanmıştır. Sadece 4 hastada lenfopeni saptanmıştır ve bu hastalar sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanmaktaydı. Bu durumun ilaç kullanımına sekonder olabileceği düşünüldü.

Hümorale immün sistemin değerlendirilmesinde kullanılan parametreler olan immünoglobulin seviyeleri değerlendirildiğinde; IgG ortalaması $12,75 \pm 4,05$ g/L, IgM ortalaması $1,13 \pm 0,91$ g/L, IgA ortalaması $2,08 \pm 0,97$ g/L, IgE ortalaması $103,74 \pm 361,11$ IU/mL olarak tespit edildi. Sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek ilaç kullanan ve kullanmayan hasta grupları kıyaslandığında ise anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Çalışmaya alınan hastaların hiç birinde IgG düşüklüğüne rastlanmazken, 8 (% 7,4) hastada IgM eksikliği, 4 (% 3,7) hastada IgA eksikliği tespit edildi. IgM eksikliği tespit edilen hastaların 2 tanesi sekonder immün yetmezliğe yol açabilecek ilaç kullanıyorken 6 tanesi kullanmıyordu. IgA eksikliği tespit edilen 4 hastadan yarısı sekonder immün yetmezliğe yol açabilecek ilaç kullanıyorken kalan yarısı kullanmıyordu.

Hastaların IgE parametresi için dosyaları incelendiğinde 76 (% 70,4) hastaya IgE bakıldığı görüldü. Bunlar içerisinde 6 (% 5,6) tanesinde IgE yüksekliği tespit edildi. Bu hastalardan 4 (% 6,2) tanesi sekonder immün yetmezliğe yol açabilecek ilaç kullanmazken, 2 (% 4,7) tanesi kullanıyordu.

Bu çalışma immünoglobulin seviyeleri açısından değerlendirildiğinde sekonder immün yetmezliğe yol açabilecek ilaç kullanımına göre anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Rai ve arkadaşlarının 324 İBH tanılı hasta üzerinde humoral immün sistemin değerlendirilmesine yönelik yapmış olduğu bir çalışmada, sekonder immün yetmezliğe neden olabilecek (%17.4 oranında kortikosteroid, %15.8 oranında azatiyopurin, 6-MP ve anti TNF) ilaç kullanan hastalar mevcuttu. Tüm hastaların IgG orlaması 980.5 mg/dL, IgM ortalaması 107.5 mg/dL, IgA ortalaması 223 mg/dL olarak tespit edilmiştir. Serum immüngloblin seviyelerinden IgG düşüklüğü %22.7 (n=65), IgA eksikliği %7.9 (n=21), IgM düşüklüğü %10.9 (n=24) oranında tespit edilmiştir. Tiyopurin grubu ilaç kullanımı IgA eksikliği ile ilişkili bulunmuşken, anti-TNF ajan kullanımı ile immünogloblin eksiklikleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Kortikositreoid kullanımı ile IgM eksikliği arasında ilişki bulunmuştur (Rai, Wu, and Shen 2015).

Rai ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile bu çalışma kıyaslandığında, IgA ve IgM parametrelerinin birbirleri ile korale olduğu, ancak IgG düşüklüğünün bu çalışmada tespit edilemediği görülmüştür. Rai ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile bu çalışma arasındaki sonuç farklılıklarının, bu çalışmaya alınan hasta sayısının (n=108) Rai ve arkadaşlarının çalışmalarına aldığı hasta sayısının (n=324) üçte biri kadar olması ve bu çalışmaya güçlü bir immün baskılayıcı ajan olan kortikosteroid kullanan hastaların dışlanması, ancak Rai ve arkadaşlarının kortikosteroid kullanan hastalarında çalışmaya dahil etmesi ile açıklanabilir.

Salzer ve arkadaşlarının, akraba evliliği sonucunda doğan ve hayatlarının ilk yılında erken başlagıçlı İBH tanısı alan ve bunlardan ikisinin infantil dönemde hayatını kaybetmiş olduğu üç kardeş üzerinde yapmış olduğu bir olgu sunumunda ise serum IgE seviyelerinin artmış olduğu (119 kU/mL), IgG seviyesinin (338 mg/dL) olduğu tespit edilmiştir. Serum IgM düzeyinin 96 mg/dL, Serum IgA düzeyinin ise 67 mg/dL olduğu tespit edilmiştir (Salzer et al. 2014). IgG düşüklüğü dışında bu çalışma ile korale olduğu görülmüştür.

Hümorale immün sistemin değerlendirilmesi ve immün yetmezlikler içinde en sık görülen CVID ve IgA eksikliği gibi hastalıkların tanılarının konulmasında serum immünogloblin tetkiklerinin çalışılmasının büyük önem taşıdığı açıkça görülmektedir. Anormal IgE üretimi ile seyreden Hiper IgE sendromu, Omenn

sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu gibi birtakım primer immün yetmezlik sendromlarında görüldüğü literatürde bildirilmiştir (Ozcan, Notarangelo, and Geha 2008). Ancak parazitik enfeksiyonlar alerjik hastalıklar gibi durumlarda serum IgE seviyeleri de yükseleceğinden tek başına tanı değeri taşıyabilecek bir parametre olamayacaktır.

Kan grubu “AB” olmayan hastaların izohemaglutin değerleri tanısal olarak anlamlı kabul edildi. Kan grubu “AB” olan hastalarda ise kan grubu antijenlerine yönelik antikor titresi bulunmayacağından dolayı bu hastaların izohemaglutin değerleri anlamlı kabul edilmedi. İzohemaglutinin tanısal değeri hastaların %91,7’sinde (n=99) anlamlı kabul edilirken, hastaların %8,3’ünde (n=9) ise kan grubunun “AB” olması sebebiyle izohemaglutinin tanısal değeri anlamlı kabul edilmedi. Toplam 30 (%27,8) hastada izohemaglutinin değeri yetersizdi ve bu hastalardan 19 (% 29,2) tanesi sekonder immün yetmezlik yapabilecek ilaç kullanıyorken 11 (% 25,6) tanesi kullanmıyordu. Dolayısıyla her iki grup arasında izohemaglutinin yetersizliği için anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 3.3). İzohemaglutinin değeri yetersiz olarak tespit edilmiş 30 adet hastanın 15 tanesinde izole izohemaglutinin yetersizliği mevcutken, 3 tanesinde ise klinik anlamlı immün yetmezlik eşlik etmekte ve kalan 12 hastada klinik takip gerektirecek düzeyde immünolojik bozukluk eşlik etmekteydi.

Salzer ve arkadaşlarının, akraba evliliği sonucunda doğan ve hayatlarının ilk yılında erken başlangıçlı İBH tanısı alan ve bunlardan ikisinin infantil dönemde hayatını kaybetmiş olduğu üç kardeş üzerinde yapmış olduğu bir olgu sunumunda izohemaglutinin titrelerinin (titre 1:2) düşük olduğu tespit edilmiş olup bu çalışma ile uyumlu bulunmuştur (Salzer et al. 2014).

İzohemaglutinin yetersizliğinin diğer immünolojik bozukluklara eşlik etmesi göz önüne alındığında ve B lenfosit antikor cevabının fonksiyonel değerlendirilmesinde izohemaglutinin titrelerinin önemli bir parametre olduğu gözlemlendi.

Vakaların tamamında pnömokok antikor düzeyleri yeterliydi. Ekdahl ve arkadaşlarının yapmış olduğu polisakkarit antijenler için bozulmuş bağışıklık tepkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, tekrarlayan toplum kökenli pnömone kliniği ile seyreden 39 erişkin hastanın 8 tanesinde IgG eksikliğinin eşlik ettiği pnömokokal polisakkarit kapsülüne karşı spesifik antikor yanıtında eksiklik tespit edilmiştir. İmmünogloblin seviyelerinin normal olduğu diğer hastalarda ise pnömokok antikor yanıtları yeterli seviyede bulunmuştur (Ekdahl, Braconier, and Svanborg 1997). Bu çalışmadaki hastalarda IgG eksikliği tespit edilmediğinden ve bütün hastaların pnömokok antikor seviyeleri yeterli bulunduğundan, Ekdahl ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile bu çalışmanın sonuçlarının birbiri ile korale olduğu söylenebilir.

Tetanoz antikor düzeylerinin ise büyük çoğunluğu (%83,3; n=90) yeterli idi. Brogan ve arkadaşlarının, Steven ve arkadaşların İBH tanısı hastalar üzerinde tetanoz aşısı yanıtı üzerine yaptığı iki ayrı çalışmada tetanoz aşısı cevabının yetersiz olduğu (Stevens et al. 1985) (Brogan et al. 1987), Nielsen ve arkadaşlarının CH tanılı hastalarda tetanoz aşısı yanıtı üzerine yapmış olduğu bir çalışmada ise aşısı sonrası antikor titrelerinin yeterli olduğu belirtilmiştir (Nielsen et al. 2001). Bu çalışmada tetanoz antikor düzeyleri yetersiz olarak kabul edilen 18 adet hastaya bu çalışmanın retrospektif olması sebebiyle tetanoz aşısı yapılamadı. *(Tetanoz antikor titrelerinin yetersiz olduğu kanısına varabilmek için bu hastalara tetanoz aşısı yapılmalı ve takiben buna karşı oluşacak spesifik antikor titrelerine bakılmalı, aşısı rağmen yeterli antikor titresi elde edilememiş ise spesifik antikor yanıtı yetersizliğinden bahsedilmelidir.)*

Hasta dosyalarında tetanoz aşısı ile ilgili bir bilgi olmadığından bu hastaların aşısı olan antikor yanıtları da değerlendirilemedi. (Tablo 3.2). Spesifik antikor yanıtının değerlendirilmesinde antikor titreleri düşük olan hastaların mutlaka aşılması gerektiği ve sonrasında oluşacak antikor titre değerleri ile değerlendirilmesinin gerekli olduğu kanısına varıldı.

PLAG değerlendirmesinde tüm hastaların 4 (%3,7) tanesinde CD3'ün düşük olduğu ve 3 (% 2,8) tanesinde de CD4 düşüklüğü tespit edildi. CD3 ve CD4

düşüklüğünün klinik anlamlı immünolojik bozukluk ile beraberliğinin olmadığı ve anlamlı kabul edilmeyen ancak klinik takip gerektirecek immünolojik bozukluklar ile birlikte olduğu görüldü.

PLAG değerlendirmesinde tüm hastaların 17 (% 15,9) tanesinde CD16+56 (NK Hücre) düşüklüğü tespit edildi. Bu hastaların 3'ünde klinik anlamlı bozukluk (1 hastada CD19 düşüklüğü, fagositoz fonksiyon düşüklüğü ve IgA eksikliği, 2 hastada CD19 düşüklüğü ve IgM eksikliği) eşlik etmekteydi.

PLAG değerlendirmesinde tüm hastaların 45 (% 42,1) tanesinde CD19 düşüklüğü tespit edildi. CD19 düşüklüğü tespit edilen 45 hastanın 9'unda klinik anlamlı bozukluk (3'ünde IgA eksikliği, 6'sında IgM eksikliği) eşlik etmekteydi. Diğer 36 hastanın ise anlamlı kabul edilmeyen ancak klinik takip gerektirecek bir immünolojik bozukluklar ile birlikte olduğu görüldü. İmmünogloblin üretiminden sorumlu olan B lenfositlerin yüzey belirteçlerinden birisi olan CD19 düşüklüğünün, belirtilen 9 hastada immünogloblin eksiklikleri ile birlikte görülmesi şaşırtıcı olmamıştır. CD 19 düşüklüğü tespit edilen diğer 36 hastada immünogloblin düşüklüğünün eşlik etmemesi ise lenf nodları, dalak gibi kan dolaşımı dışındaki bölgelerde B lenfositlerin immünogloblin üretimine devam etmesi ile açıklanabileceği düşünüldü.

PLAG değerlendirmesinde tüm hastaların 9 (% 8,4) tanesinde CD4/CD8 oranında düşüklük tespit edildi. Bu hastaların sadece 1 tanesine klinik anlamlı immünolojik bozukluk (IgM eksikliği) eşlik etmekteyken kalan 8 tanesine anlamlı kabul edilmeyen ancak klinik takip gerektirecek bir immünolojik bozukluk eşlik ettiği görüldü. CD4 /CD8 oranındaki düşüklüğün önemli klinik sonuçlar doğurabileceği kanısına varıldı.

PLAG tetkikinın hastaların immünolojik değerlendirilmesinde ve çalışılmasının klinik anlamlı immünolojik bozukluklarının tespitinde önemli bir yeri olduğu kanısına varıldı.

Bir çalışmada, PİY hastalarının % 19 ila% 32'sinde İBH görüldüğü bildirilmiştir (Cunningham-Rundles 2010). Bu durum İBH hastalarından PİY

tanısına gidilebileceği sonucu çıkarabilmektedir. Bu amaçla, bu çalışmada İBH hastalarının immün sistemi değerlendirilmiş olup, tüm sonuçlar ele alındığında, 12 (%11,1) hastada klinik anlamlı immünolojik bozukluk ve 60 (% 55,6) hastada anlamlı kabul edilmeyen ancak klinik takip gerektirecek bir immünolojik bozukluk tespit edilmesi ve toplamda 72 (% 66,7) hastada herhangi bir immünolojik bozukluk varlığının tespit edilmiş olması İBH tanılı hastaların PİY açısından immünolojik olarak değerlendirilmesi ve takip edilmesi gerektiğini göstermektedir. Morbidite ve mortalitenin azaltılabilmesi için tanıda gecikmelerin önlenebilmesi ve PİY farkındalığının artırılmasının önemi büyüktür.



5. SONUÇLAR

1. Cinsiyet durumuna göre referans dağılımının farklı olduğu parametreler ve diğer parametreler incelendiğinde anlamlı farklılık tespit edilmedi.
2. Yaş ortalamaları standart sapma ile birlikte değerlendirildiğinde hastaların 3. ve 4. Dekatta oldukları görülmüş olup bu çalışmanın retrospektif olması ve hasta semptomlarının başlaması ile ilgili bilgilerin hasta dosyalarında eksik olması sebebiyle tanıda gecikme ile ilgili bir değerlendirme yapılamadı.
3. Hiçbir hastada nötropeni tespit edilmedi.
4. 108 adet hastanın 4'ünde lenfopeni saptandı. Bu 4 hastanın tamamının sekonder immün yetmezliğe neden olacak ilaç kullanan hasta grubunda olması sebebiyle lenfopeninin immünsüpresif ilaç kullanımına sekonder olabileceği düşünüldü.
5. Çalışmaya alınan hastaların hiç birinde IgG düşüklüğüne rastlanmazken, 12 hastada klinik anlamlı immünolojik bozukluk tespit edildi. Bunlardan 8'inde (% 7,4) IgM eksikliği, 4'ünde (% 3,7) IgA eksikliği tespit edildi. CVID ve Selektif IgA eksikliği gibi primer immün yetmezliklerin tanısında serum immünogloblinlerinin çalışılması büyük önem arzettiği kanısına varıldı.
6. Hastaların IgE parametresi için dosyaları incelendiğinde 76 (% 70,4) hastaya IgE bakıldığı görüldü. Bunlar içerisinde 6 (% 5,6) tanesinde IgE yüksekliği tespit edildi. Ancak parazitik enfeksiyonlar alerjik hastalıklar gibi durumlarda serum IgE seviyeleri de yükseleceğinden tek başına tanı değeri taşıyabilecek bir parametre olamayacağı kanısına varıldı.
7. Bu çalışma immünogloblin seviyeleri açısından değerlendirildiğinde sekonder immün yetmezliğe yol açabilecek ilaç kullanımına göre iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.
8. İzohemaglutinin değeri yetersiz olan toplam 30 (%27,8) hastanın 3 tanesinde ise klinik anlamlı immün yetmezlik eşlik etmekte ve 12 tanesinde ise klinik takip gerektirecek düzeyde immünolojik bozukluk eşlik etmekteydi. İzohemaglutinin yetersizliğinin diğer immünolojik bozukluklara eşlik etmesi göz önüne alındığında ve B lenfosit antikor cevabının fonksiyonel

değerlendirilmesinde izohemaglitünün titrelerinin önemli bir parametre olduğu kanısına varıldı.

9. Polisakkarit antijenlere yanıtın bir göstergesi olan pnömokok antikor titre düzeyleri çalışmaya alınan hastaların tamamında yeterli düzeyde bulundu.
10. Protein antijenlere yanıtın bir göstergesi olan tetanoz antikor titre düzeyleri ise hastaların büyük çoğunluğunda yeterli bulundu. Tetanoz antikor titre düzeyleri yetersiz olan hastalara tetanoz aşısı yapılamadığından yanıt değerlendirilemedi.
11. Spesifik antikor yanıtının değerlendirilmesinde antikor titreleri düşük olan hastaların mutlaka aşılması gerektiği ve sonrasında oluşacak antikor titre değerleri ile değerlendirilmesinin gerekli olduğu kanısına varıldı.
12. PLAG değerlendirmesinde tüm hastaların 4 (%3,7) tanesinde CD3'ün düşük olduğu ve 3 (% 2,8) tanesinde de CD4 düşüklüğü tespit edildi. CD3 ve CD4 düşüklüğünün bu çalışmada, herhangi bir klinik anlamlı immünolojik bozukluğa eşlik etmediği görüldü.
13. PLAG değerlendirmesinde tüm hastaların 17 (% 15,9) tanesinde CD16+56 düşüklüğü tespit edildi. Bu hastaların 3'ünde klinik anlamlı bozukluk eşlik ettiğinden CD16-56 düşüklüğün önemli sonuçlar doğurabileceği kanısına varıldı.
14. PLAG değerlendirmesinde tüm hastaların 45 (% 42,1) tanesinde CD19 düşüklüğü tespit edilmiş olup bu hastaların 9'una klinik anlamlı bozukluk eşlik etmekteydi. İmmünogloblin üretiminden sorumlu olan B lenfositlerin yüzey belirtecçlerinden birisi olan CD19 düşüklüğünün immünogloblin eksiklikleri ile birlikte görülebileceği kanısına varıldı.
15. PLAG değerlendirmesinde tüm hastaların 9 (% 8,4) tanesinde CD4/CD8 oranında düşüklük tespit edilmiş olup bu hastaların 1 tanesine klinik anlamlı immünolojik bozukluk eşlik ettiğinden, CD4 /CD8 oranındaki düşüklüğün önemli klinik sonuçlar doğurabileceği kanısına varıldı.
16. PLAG tetkikinın hastaların immünolojik değerlendirilmesinde ve çalışılmasının klinik anlamlı immünolojik bozukluklarının tespitinde önemli bir yeri olduğu kanısına varıldı.

17. Tüm sonuçlar ele alındığında, 12 (%11,1) hastada klinik anlamlı immünolojik bozukluk ve 60 (% 55,6) hastada anlamlı kabul edilmeyen ancak klinik takip gerektirecek bir immünolojik bozukluk tespit edildi. Toplamda 72 (% 66,7) hastada herhangi bir immünolojik bozukluk varlığı tespit edildi.
18. İBH tanılı hastaların PİY açısından immünolojik olarak değerlendirilmesi ve takip edilmesi gerektiği kanısına varıldı.



6. KAYNAKLAR

- Aeberhard, P., W. Berchtold, H. J. Riedtmann, and G. Stadelmann. 1996. 'Surgical recurrence of perforating and nonperforating Crohn's disease. A study of 101 surgically treated Patients', *Dis Colon Rectum*, 39: 80-7.
- Agarwal, S., and L. Mayer. 2009. 'Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes', *J Allergy Clin Immunol*, 124: 658-64.
- Allgayer, Hubert, Barbara Braden, and Christoph F Dietrich. 2011. 'Transabdominal ultrasound in inflammatory bowel disease. Conventional and recently developed techniques-Update', *Medical ultrasonography*, 13: 302.
- Ameratunga, R, S- T Woon, D Gillis, W Koopmans, and R Steele. 2013. 'New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin', *Clinical & Experimental Immunology*, 174: 203-11.
- Amre, Devendra K, Savio D'souza, Kenneth Morgan, Gillian Seidman, Philippe Lambrette, Guy Grimard, David Israel, David Mack, Parviz Ghadirian, and Colette Deslandres. 2007. 'Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children', *Am J Gastroenterol*, 102: 2016-25.
- Ananthakrishnan, A. N., L. M. Higuchi, E. S. Huang, H. Khalili, J. M. Richter, C. S. Fuchs, and A. T. Chan. 2012. 'Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study', *Ann Intern Med*, 156: 350-9.
- Ananthakrishnan, Ashwin N, Hamed Khalili, Gauree G Konijeti, Leslie M Higuchi, Punyanganie De Silva, Joshua R Korzenik, Charles S Fuchs, Walter C Willett, James M Richter, and Andrew T Chan. 2013. 'A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis', *Gastroenterology*, 145: 970-77.
- Anderson, C. A., G. Boucher, C. W. Lees, A. Franke, M. D'Amato, K. D. Taylor, J. C. Lee, P. Goyette, M. Imielinski, A. Latiano, C. Lagace, R. Scott, L. Amininejad, S. Bumpstead, L. Baidoo, R. N. Baldassano, M. Barclay, T. M. Bayless, S. Brand, C. Buning, J. F. Colombel, L. A. Denson, M. De Vos, M. Dubinsky, C. Edwards, D. Ellinghaus, R. S. Fehrmann, J. A. Floyd, T. Florin, D. Franchimont, L. Franke, M. Georges, J. Glas, N. L. Glazer, S. L. Guthery, T. Haritunians, N. K. Hayward, J. P. Hugot, G. Jobin, D. Laukens, I. Lawrance, M. Lemann, A. Levine, C. Libioulle, E. Louis, D. P. McGovern, M. Milla, G. W. Montgomery, K. I. Morley, C. Mowat, A. Ng, W. Newman, R. A. Ophoff, L. Papi, O. Palmieri, L. Peyrin-Biroulet, J. Panes, A. Phillips, N. J. Prescott, D. D. Proctor, R. Roberts, R. Russell, P. Rutgeerts, J. Sanderson, M. Sans, P. Schumm, F. Seibold, Y. Sharma, L. A. Simms, M. Seielstad, A. H. Steinhart, S. R. Targan, L. H. van den Berg, M. Vatn, H. Verspaget, T. Walters, C. Wijmenga, D. C. Wilson, H. J. Westra, R. J. Xavier, Z. Z. Zhao, C. Y. Ponsioen, V. Andersen, L. Torkvist, M. Gazouli, N. P. Anagnou, T. H. Karlsen, L. Kupcinskis, J. Svortoraityte, J. C. Mansfield, S. Kugathasan, M. S. Silverberg, J. Halfvarson, J. I. Rotter, C. G. Mathew, A. M. Griffiths, R. Geary, T. Ahmad, S. R. Brant, M. Chamaillard, J. Satsangi, J. H. Cho, S. Schreiber, M. J. Daly, J. C. Barrett, M. Parkes, V. Annesse, H. Hakonarson, G. Radford-Smith, R. H. Duerr, S. Vermeire, R. K. Weersma, and J. D. Rioux. 2011. 'Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47', *Nat Genet*, 43: 246-52.
- Andersson, R. E., G. Olaison, C. Tysk, and A. Ekblom. 2001. 'Appendectomy and protection against ulcerative colitis', *N Engl J Med*, 344: 808-14.
- . 2003. 'Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease', *Gastroenterology*, 124: 40-6.
- Anunziata, M. L., R. Caviglia, L. G. Papparella, and M. Cicala. 2012. 'Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up', *Dig Dis Sci*, 57: 1618-23.
- Ardizzone, S., A. Cassinotti, P. Duca, C. Mazzali, C. Penati, G. Manes, R. Marmo, A. Massari, P. Molteni, G. Maconi, and G. B. Porro. 2011. 'Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9: 483-89 e3.
- Arnold Wald, MD. 2016. 'Clinical manifestations and diagnosis of irritable bowel syndrome in adults'. http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-irritable-bowel-syndrome-in-adults?source=see_link.
- Asakura, Hitoshi, Kenji Suzuki, Tetsuji Kitahora, and Toshio Morizane. 2008. 'Is there a link between food and intestinal microbes and the occurrence of Crohn's disease and ulcerative colitis?', *Journal of gastroenterology and hepatology*, 23: 1794-801.
- Azar, A. E., and Z. K. Ballas. 2007a. 'Evaluation of the adult with suspected immunodeficiency', *Am J Med*, 120: 764-8.

- Azar, Antoine E, and Zuhair K Ballas. 2007b. 'Evaluation of the adult with suspected immunodeficiency', *The American journal of medicine*, 120: 764-68.
- Bain, C. C., C. L. Scott, H. Uronen-Hansson, S. Gudjonsson, O. Jansson, O. Grip, M. Williams, B. Malissen, W. W. Agace, and A. M. Mowat. 2013. 'Resident and pro-inflammatory macrophages in the colon represent alternative context-dependent fates of the same Ly6Chi monocyte precursors', *Mucosal Immunol*, 6: 498-510.
- Bankar, R. N., C. O. Dafe, A. Kohnke, and P. S. Babu. 2006. 'Ulcerative colitis probably associated with isotretinoin', *Indian J Gastroenterol*, 25: 171-2.
- Baumgart, Daniel C, and William J Sandborn. 2007. 'Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies', *The Lancet*, 369: 1641-57.
- Bayless, T. M., A. Z. Tokayer, J. M. Polito, 2nd, S. A. Quaskey, E. D. Mellits, and M. L. Harris. 1996a. 'Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members--potential hereditary influences', *Gastroenterology*, 111: 573-9.
- Bayless, THEODORE M, AARON Z Tokayer, J M 2nd Polito, SHIRLEY A Quaskey, E DAVID Mellits, and MARY L Harris. 1996b. 'Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members--potential hereditary influences', *Gastroenterology*, 111: 573-79.
- Beaugerie, L., N. Brousse, A. M. Bouvier, J. F. Colombel, M. Lemann, J. Cosnes, X. Hebuterne, A. Cortot, Y. Bouhnik, J. P. Gendre, T. Simon, M. Maynadie, O. Hermine, J. Faivre, F. Carrat, and Cesame Study Group. 2009. 'Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study', *Lancet*, 374: 1617-25.
- Beaugerie, L., P. Seksik, I. Nion-Larmurier, J. P. Gendre, and J. Cosnes. 2006. 'Predictors of Crohn's disease', *Gastroenterology*, 130: 650-6.
- Berg, A. M., A. N. Dam, and F. A. Farraye. 2013. 'Environmental influences on the onset and clinical course of Crohn's disease-part 2: infections and medication use', *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 9: 803-10.
- Binder, Vibeke, H Both, PK Hansen, C Hendriksen, S Kreiner, and K Torp-Pedersen. 1982. 'Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in the County of Copenhagen, 1962 to 1978', *Gastroenterology*, 83: 563-68.
- Boden, E. K., and S. B. Snapper. 2008. 'Regulatory T cells in inflammatory bowel disease', *Curr Opin Gastroenterol*, 24: 733-41.
- Boirivant, M., M. Leoni, D. Tariciotti, S. Fais, O. Squarcia, and F. Pallone. 1988. 'The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study', *J Clin Gastroenterol*, 10: 401-5.
- Brazil, J. C., N. A. Louis, and C. A. Parkos. 2013. 'The role of polymorphonuclear leukocyte trafficking in the perpetuation of inflammation during inflammatory bowel disease', *Inflamm Bowel Dis*, 19: 1556-65.
- Brogan, MD, F Shanahan, M Oliver, RH Stevens, and SR Targan. 1987. 'Defective memory B cell formation in patients with inflammatory bowel disease following tetanus toxoid booster immunization', *Journal of clinical & laboratory immunology*, 24: 69-74.
- Burakoff, R., C. F. Barish, D. Riff, R. Pruitt, W. Y. Chey, F. A. Farraye, I. Shafran, S. Katz, C. L. Krone, M. Vander Vliet, C. Stevens, M. L. Sherman, E. Jacobson, and R. Bleday. 2006. 'A phase 1/2A trial of STA 5326, an oral interleukin-12/23 inhibitor, in patients with active moderate to severe Crohn's disease', *Inflamm Bowel Dis*, 12: 558-65.
- Calkins, Beverly M, Abraham M Lilienfeld, Cedric F Garland, and Albert I Mendeloff. 1984. 'Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease', *Digestive diseases and sciences*, 29: 913-20.
- Camus, M., S. Esses, B. Pariente, L. Le Bourhis, C. Douay, V. Chardiny, I. Mocan, K. Benlagha, E. Clave, A. Toubert, L. Mayer, and M. Allez. 2014. 'Oligoclonal expansions of mucosal T cells in Crohn's disease predominate in NKG2D-expressing CD4 T cells', *Mucosal Immunol*, 7: 325-34.
- Canavan, J. B., C. Scotta, A. Vossenkamper, R. Goldberg, M. J. Elder, I. Shoval, E. Marks, E. Stolarczyk, J. W. Lo, N. Powell, H. Fazekasova, P. M. Irving, J. D. Sanderson, J. K. Howard, S. Yagel, B. Afzali, T. T. MacDonald, M. P. Hernandez-Fuentes, N. Y. Shpigel, G. Lombardi, and G. M. Lord. 2016. 'Developing in vitro expanded CD45RA+ regulatory T cells as an adoptive cell therapy for Crohn's disease', *Gut*, 65: 584-94.

- Carl F. Anderson, M.D., M.D. Scott C. Litin, and M.D. Charles H. Rohen. 2015. 'Inflammatory bowel disease', Accessed Feb. 18, 2015. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/inflammatory-bowel-disease/basics/treatment/con-20034908>.
- Chamouard, P., Z. Richert, N. Meyer, G. Rahmi, and R. Baumann. 2006. 'Diagnostic value of C-reactive protein for predicting activity level of Crohn's disease', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4: 882-7.
- Chan, Simon SM, Robert Luben, Anja Olsen, Anne Tjonneland, Rudolf Kaaks, Birgit Teucher, Stefan Lindgren, Olof Grip, Timothy Key, and Francesca L Crowe. 2013. 'Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study)', *Am J Gastroenterol*, 108: 575-82.
- Chapel, H., and C. Cunningham-Rundles. 2009. 'Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions', *Br J Haematol*, 145: 709-27.
- Cho, J. H. 2008. 'The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease', *Nat Rev Immunol*, 8: 458-66.
- Cho, J. H., and S. R. Brant. 2011. 'Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease', *Gastroenterology*, 140: 1704-12.
- Cohavy, O., D. Bruckner, L. K. Gordon, R. Misra, B. Wei, M. E. Eggena, S. R. Targan, and J. Braun. 2000. 'Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope', *Infect Immun*, 68: 1542-8.
- Conley, M. E., L. D. Notarangelo, and A. Etzioni. 1999. 'Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies)', *Clin Immunol*, 93: 190-7.
- Consortium, Uk Ibd Genetics, J. C. Barrett, J. C. Lee, C. W. Lees, N. J. Prescott, C. A. Anderson, A. Phillips, E. Wesley, K. Parnell, H. Zhang, H. Drummond, E. R. Nimmo, D. Massey, K. Blaszczyk, T. Elliott, L. Cotterill, H. Dallal, A. J. Lobo, C. Mowat, J. D. Sanderson, D. P. Jewell, W. G. Newman, C. Edwards, T. Ahmad, J. C. Mansfield, J. Satsangi, M. Parkes, C. G. Mathew, Consortium Wellcome Trust Case Control, P. Donnelly, L. Peltonen, J. M. Blackwell, E. Bramon, M. A. Brown, J. P. Casas, A. Corvin, N. Craddock, P. Deloukas, A. Duncanson, J. Jankowski, H. S. Markus, C. G. Mathew, M. I. McCarthy, C. N. Palmer, R. Plomin, A. Rautanen, S. J. Sawcer, N. Samani, R. C. Trembath, A. C. Viswanathan, N. Wood, C. C. Spencer, J. C. Barrett, C. Bellenguez, D. Davison, C. Freeman, A. Strange, P. Donnelly, C. Langford, S. E. Hunt, S. Edkins, R. Gwilliam, H. Blackburn, S. J. Bumpstead, S. Dronov, M. Gillman, E. Gray, N. Hammond, A. Jayakumar, O. T. McCann, J. Liddle, M. L. Perez, S. C. Potter, R. Ravindrarajah, M. Ricketts, M. Waller, P. Weston, S. Widaa, P. Whittaker, P. Deloukas, L. Peltonen, C. G. Mathew, J. M. Blackwell, M. A. Brown, A. Corvin, M. I. McCarthy, C. C. Spencer, A. P. Attwood, J. Stephens, J. Sambrook, W. H. Ouwehand, W. L. McArdle, S. M. Ring, and D. P. Strachan. 2009. 'Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region', *Nat Genet*, 41: 1330-4.
- Cosnes, Jacques, Laurent Beaugerie, Franck Carbonnel, and Jean-Pierre Gendre. 2001. 'Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study', *Gastroenterology*, 120: 1093-99.
- Cunningham-Rundles, Charlotte. 2010. 'How I treat common variable immune deficiency', *Blood*, 116: 7-15.
- Cunningham-Rundles, Charlotte, and Carol Bodian. 1999. 'Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients', *Clin Immunol*, 92: 34-48.
- Cuthbert, A. P., S. A. Fisher, M. M. Mirza, K. King, J. Hampe, P. J. Croucher, S. Mascheretti, J. Sanderson, A. Forbes, J. Mansfield, S. Schreiber, C. M. Lewis, and C. G. Mathew. 2002. 'The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease', *Gastroenterology*, 122: 867-74.
- Dam, A. N., A. M. Berg, and F. A. Farraye. 2013. 'Environmental influences on the onset and clinical course of Crohn's disease-part 1: an overview of external risk factors', *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 9: 711-7.
- Damen, G. M., P. van Lierop, L. de Ruiter, J. C. Escher, R. Donders, J. N. Samsom, and E. E. Nieuwenhuis. 2008. 'Production of IL12p70 and IL23 by monocyte-derived dendritic cells in children with inflammatory bowel disease', *Gut*, 57: 1480.
- Daniels, J. A., H. M. Lederman, A. Maitra, and E. A. Montgomery. 2007. 'Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review', *Am J Surg Pathol*, 31: 1800-12.
- Danovitch, S. H. 1989. 'Fulminant colitis and toxic megacolon', *Gastroenterol Clin North Am*, 18: 73-82.
- Das, Kiron M. 1999. 'Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease (new insights into autoimmune pathogenesis)', *Digestive diseases and sciences*, 44: 1-13.

- David J Kim, MD, and MD Peter A L Bonis. 2016. 'Solitary rectal ulcer syndrome', up to date. http://www.uptodate.com/contents/solitary-rectal-ulcer-syndrome?source=see_link§ionName=Endoscopy+and+histology&anchor=H454499026#H454499026.
- Davies, N. M. 1995. 'Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine', *Dis Colon Rectum*, 38: 1311-21.
- Davis, M. K. 2001. 'Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence', *Pediatr Clin North Am*, 48: 125-41, ix.
- De Dombal, F. T., J. M. Watts, G. Watkinson, and J. C. Goligher. 1966. 'Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolyposis, and carcinoma of colon and rectum', *Br Med J*, 1: 1442-7.
- Díaz, José Luis Díaz. 'ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (I): COLITIS ULCEROSA'.
- Diveu, C., M. J. McGeachy, and D. J. Cua. 2008. 'Cytokines that regulate autoimmunity', *Curr Opin Immunol*, 20: 663-8.
- Doğan, Coşkun, Nesrin Kıral, Sevda Şener Cömert, Ali Fidan, Benan Çağlayan, and Banu Salepçi. 2012. 'Anti TNF-alfa kullanan hastalarda tüberküloz sıklığı', *Türk Toraks Derg*, 13: 93-8.
- Duerr, R. H., K. D. Taylor, S. R. Brant, J. D. Rioux, M. S. Silverberg, M. J. Daly, A. H. Steinhart, C. Abraham, M. Regueiro, A. Griffiths, T. Dassopoulos, A. Bitton, H. Yang, S. Targan, L. W. Datta, E. O. Kistner, L. P. Schumm, A. T. Lee, P. K. Gregersen, M. M. Barmada, J. I. Rotter, D. L. Nicolae, and J. H. Cho. 2006. 'A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene', *Science*, 314: 1461-3.
- Ekbom, A., H. O. Adami, C. G. Helmick, A. Jonzon, and M. M. Zack. 1990. 'Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study', *Am J Epidemiol*, 132: 1111-9.
- Ekbom, Anders, Charles Helmick, Matthew Zack, and Hans-Olov Adami. 1991. 'The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden', *Gastroenterology*, 100: 350-58.
- Ekdahl, K., J. H. Braconier, and C. Svanborg. 1997. 'Immunoglobulin deficiencies and impaired immune response to polysaccharide antigens in adult patients with recurrent community-acquired pneumonia', *Scand J Infect Dis*, 29: 401-7.
- Farmer, R. G., G. Whelan, and V. W. Fazio. 1985. 'Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis', *Gastroenterology*, 88: 1818-25.
- Feller, Martin, Karin Huwiler, Roger Stephan, Ekkehardt Altpeter, Aijing Shang, Hansjakob Furrer, Gaby E Pfyffer, Thomas Jemmi, Andreas Baumgartner, and Matthias Egger. 2007. 'Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis', *The Lancet infectious diseases*, 7: 607-13.
- Ferrante, M., L. Henckaerts, M. Joossens, M. Pierik, S. Joossens, N. Dotan, G. L. Norman, R. T. Altstock, K. Van Steen, P. Rutgeerts, G. Van Assche, and S. Vermeire. 2007. 'New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour', *Gut*, 56: 1394-403.
- Fiocchi, C., J. R. Battisto, and R. G. Farmer. 1981. 'Studies on isolated gut mucosal lymphocytes in inflammatory bowel disease. Detection of activated T cells and enhanced proliferation to Staphylococcus aureus and lipopolysaccharides', *Dig Dis Sci*, 26: 728-36.
- Fiorino, G., C. Bonifacio, L. Peyrin-Biroulet, F. Minuti, A. Repici, A. Spinelli, W. Fries, L. Balzarini, M. Montorsi, A. Malesci, and S. Danese. 2011. 'Prospective comparison of computed tomography enterography and magnetic resonance enterography for assessment of disease activity and complications in ileocolonic Crohn's disease', *Inflamm Bowel Dis*, 17: 1073-80.
- Foo, W. C., J. A. Papalas, S. J. Robboy, and M. A. Selim. 2011. 'Vulvar manifestations of Crohn's disease', *Am J Dermatopathol*, 33: 588-93.
- Ford, A. C., C. N. Bernstein, K. J. Khan, M. T. Abreu, J. K. Marshall, N. J. Talley, and P. Moayyedi. 2011. 'Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis', *Am J Gastroenterol*, 106: 590-9; quiz 600.
- Franke, A., T. Balschun, C. Sina, D. Ellinghaus, R. Hasler, G. Mayr, M. Albrecht, M. Wittig, E. Buchert, S. Nikolaus, C. Gieger, H. E. Wichmann, J. Sventoraityte, L. Kupcinskas, C. M. Onnie, M. Gazouli, N. P. Anagnou, D. Strachan, W. L. McArdle, C. G. Mathew, P. Rutgeerts, S. Vermeire, M. H. Vatn, Ibsen study group, M. Krawczak, P. Rosentiel, T. H. Karlsen, and S. Schreiber. 2010. 'Genome-wide association study for ulcerative colitis identifies risk loci at 7q22 and 22q13 (IL17REL)', *Nat Genet*, 42: 292-4.

- Fuss, I. J., T. Marth, M. F. Neurath, G. R. Pearlstein, A. Jain, and W. Strober. 1999. 'Anti-interleukin 12 treatment regulates apoptosis of Th1 T cells in experimental colitis in mice', *Gastroenterology*, 117: 1078-88.
- Gathmann, B., N. Mahlaoui, Ceredih, L. Gerard, E. Oksenhendler, K. Warnatz, I. Schulze, G. Kindle, T. W. Kuijpers, W. I. D. Dutch, R. T. van Beem, D. Guzman, S. Workman, P. Soler-Palacin, J. De Gracia, T. Witte, R. E. Schmidt, J. Litzman, E. Hlavackova, V. Thon, M. Borte, S. Borte, D. Kumararatne, C. Feighery, H. Longhurst, M. Helbert, A. Szaflarska, A. Sediva, B. H. Belohradsky, A. Jones, U. Baumann, I. Meyts, N. Kutukculer, P. Wagstrom, N. M. Galal, J. Roesler, E. Farmaki, N. Zinovieva, P. Ciznar, E. Papadopoulou-Alataki, K. Bienemann, S. Velbri, Z. Panahloo, B. Grimbacher, and Party European Society for Immunodeficiencies Registry Working. 2014. 'Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency', *J Allergy Clin Immunol*, 134: 116-26.
- Gathmann, Benjamin, Nizar Mahlaoui, Laurence Gérard, Eric Oksenhendler, Klaus Warnatz, Ilka Schulze, Gerhard Kindle, Taco W Kuijpers, WID Dutch, and Rachel T van Beem. 2014. 'Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134: 116-26. e11.
- Genestier, L., R. Paillot, S. Fournel, C. Ferraro, P. Miossec, and J. P. Revillard. 1998. 'Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells', *J Clin Invest*, 102: 322-8.
- Glassman, Mark S, Leonard Newman, Stuart Berezin, and Joyce D Gryboski. 1990. 'Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease', *American Journal of Gastroenterology*, 85.
- Glockner, E., and B. Grimbacher. 2012. 'Inflammatory bowel disease: is it a primary immunodeficiency?', *Cell Mol Life Sci*, 69: 41-8.
- Gramlich, T., and R. E. Petras. 2007. 'Pathology of inflammatory bowel disease', *Semin Pediatr Surg*, 16: 154-63.
- Greenstein, A. J., D. B. Sachar, A. Gibas, D. Schrag, T. Heimann, H. D. Janowitz, and A. H. Aufses, Jr. 1985. 'Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis', *J Clin Gastroenterol*, 7: 137-43.
- Ha, C. Y., R. D. Newberry, C. D. Stone, and M. A. Ciorba. 2010. 'Patients with late-adult-onset ulcerative colitis have better outcomes than those with early onset disease', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8: 682-87 e1.
- Halfvarson, J., L. Bodin, C. Tysk, E. Lindberg, and G. Jarnerot. 2003. 'Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics', *Gastroenterology*, 124: 1767-73.
- Hampe, J., A. Franke, P. Rosenstiel, A. Till, M. Teuber, K. Huse, M. Albrecht, G. Mayr, F. M. De La Vega, J. Briggs, S. Gunther, N. J. Prescott, C. M. Onnie, R. Hasler, B. Sipos, U. R. Folsch, T. Lengauer, M. Platzer, C. G. Mathew, M. Krawczak, and S. Schreiber. 2007. 'A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1', *Nat Genet*, 39: 207-11.
- Headstrom, P. D., S. J. Rulyak, and S. D. Lee. 2008. 'Prevalence of and risk factors for vitamin B(12) deficiency in patients with Crohn's disease', *Inflamm Bowel Dis*, 14: 217-23.
- Hedl, M., and C. Abraham. 2014. 'A TNFSF15 disease-risk polymorphism increases pattern-recognition receptor-induced signaling through caspase-8-induced IL-1', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111: 13451-6.
- Heller, F., I. J. Fuss, E. E. Nieuwenhuis, R. S. Blumberg, and W. Strober. 2002. 'Oxazolone colitis, a Th2 colitis model resembling ulcerative colitis, is mediated by IL-13-producing NK-T cells', *Immunity*, 17: 629-38.
- Hemminki, K., X. Li, J. Sundquist, and K. Sundquist. 2009. 'Cancer risks in Crohn disease patients', *Ann Oncol*, 20: 574-80.
- Higuchi, Leslie M, Hamed Khalili, Andrew T Chan, James M Richter, Athos Bousvaros, and Charles S Fuchs. 2012. 'A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women', *Am J Gastroenterol*, 107: 1399-406.
- Hoes, J. N., J. W. Jacobs, M. Boers, D. Boumpas, F. Buttgerit, N. Caeyers, E. H. Choy, M. Cutolo, J. A. Da Silva, G. Esselens, L. Guillevin, I. Hafstrom, J. R. Kirwan, J. Rovinsky, A. Russell, K. G. Saag, B. Svensson, R. Westhovens, H. Zeidler, and J. W. Bijlsma. 2007. 'EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases', *Ann Rheum Dis*, 66: 1560-7.
- Hollowell, JG, OW Van Assendelft, EW Gunter, BG Lewis, M Najjar, and C Pfeiffer. 2005. 'Hematological and iron-related analytes--reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988-94', *Vital and health statistics. Series 11, Data from the national health survey*: 1-156.
- JH, schiller LR selling. 2010. *crohn's disease* (saunders: canada).

- Jones, Patricia D, Michael D Kappelman, Christopher F Martin, Wenli Chen, Robert S Sandler, and Millie D Long. 2015. 'Exercise decreases risk of future active disease in patients with inflammatory bowel disease in remission', *Inflammatory bowel diseases*, 21: 1063-71.
- Jones, Peter, Paul Fine, and Saddaf Piracha. 1997. 'Crohn's disease and measles', *The Lancet*, 349: 473.
- Jostins, L., S. Ripke, R. K. Weersma, R. H. Duerr, D. P. McGovern, K. Y. Hui, J. C. Lee, L. P. Schumm, Y. Sharma, C. A. Anderson, J. Essers, M. Mitrovic, K. Ning, I. Cleynen, E. Theate, S. L. Spain, S. Raychaudhuri, P. Goyette, Z. Wei, C. Abraham, J. P. Achkar, T. Ahmad, L. Amininejad, A. N. Ananthakrishnan, V. Andersen, J. M. Andrews, L. Baidoo, T. Balschun, P. A. Bampton, A. Bitton, G. Boucher, S. Brand, C. Buning, A. Cohain, S. Cichon, M. D'Amato, D. De Jong, K. L. Devaney, M. Dubinsky, C. Edwards, D. Ellinghaus, L. R. Ferguson, D. Franchimont, K. Fransen, R. Geary, M. Georges, C. Gieger, J. Glas, T. Haritunians, A. Hart, C. Hawkey, M. Hedl, X. Hu, T. H. Karlsen, L. Kupcinkas, S. Kugathasan, A. Latiano, D. Laukens, I. C. Lawrance, C. W. Lees, E. Louis, G. Mahy, J. Mansfield, A. R. Morgan, C. Mowat, W. Newman, O. Palmieri, C. Y. Ponsioen, U. Potocnik, N. J. Prescott, M. Regueiro, J. I. Rotter, R. K. Russell, J. D. Sanderson, M. Sans, J. Satsangi, S. Schreiber, L. A. Simms, J. Sventoraityte, S. R. Targan, K. D. Taylor, M. Tremelling, H. W. Verspaget, M. De Vos, C. Wijmenga, D. C. Wilson, J. Winkelmann, R. J. Xavier, S. Zeissig, B. Zhang, C. K. Zhang, H. Zhao, I. B. D. Genetics Consortium International, M. S. Silverberg, V. Annese, H. Hakonarson, S. R. Brant, G. Radford-Smith, C. G. Mathew, J. D. Rioux, E. E. Schadt, M. J. Daly, A. Franke, M. Parkes, S. Vermeire, J. C. Barrett, and J. H. Cho. 2012. 'Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease', *Nature*, 491: 119-24.
- Jowett, SL, CJ Seal, MS Pearce, E Phillips, W Gregory, JR Barton, and MR Welfare. 2004. 'Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study', *Gut*, 53: 1479-84.
- Jung, Yoon Suk, Chang Seok Song, Eun Ran Kim, Dong Il Park, Young Ho Kim, Jae Myung Cha, Jae Hak Kim, Suck Ho Lee, Chang Soo Eun, and Dong Soo Han. 2013. 'Seasonal variation in months of birth and symptom flares in Korean patients with inflammatory bowel disease', *Gut & Liver*, 7.
- Jurgens, M., J. M. Mahachie John, I. Cleynen, F. Schnitzler, H. Fidder, W. van Moerkercke, V. Ballet, M. Noman, I. Hoffman, G. van Assche, P. J. Rutgeerts, K. van Steen, and S. Vermeire. 2011. 'Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9: 421-7 e1.
- Kamada, N., T. Hisamatsu, S. Okamoto, H. Chinen, T. Kobayashi, T. Sato, A. Sakuraba, M. T. Kitazume, A. Sugita, K. Koganei, K. S. Akagawa, and T. Hibi. 2008. 'Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN-gamma axis', *J Clin Invest*, 118: 2269-80.
- Kaplan, G. G., T. Jackson, B. E. Sands, M. Frisch, R. E. Andersson, and J. Korzenik. 2008. 'The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis', *Am J Gastroenterol*, 103: 2925-31.
- Kappelman, Michael D, Sheryl L Rifas-Shiman, Ken Kleinman, Dan Ollendorf, Athos Bousvaros, Richard J Grand, and Jonathan A Finkelstein. 2007. 'The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5: 1424-29.
- Kaser, A., E. Martinez-Naves, and R. S. Blumberg. 2010. 'Endoplasmic reticulum stress: implications for inflammatory bowel disease pathogenesis', *Curr Opin Gastroenterol*, 26: 318-26.
- Khalili, H., L. M. Higuchi, A. N. Ananthakrishnan, J. E. Manson, D. Feskanich, J. M. Richter, C. S. Fuchs, and A. T. Chan. 2012. 'Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease', *Gastroenterology*, 143: 1199-206.
- Khalili, Hamed, Ashwin N Ananthakrishnan, Gauree G Konijeti, Xiaomei Liao, Leslie M Higuchi, Charles S Fuchs, Donna Spiegelman, James M Richter, Joshua R Korzenik, and Andrew T Chan. 2013. 'Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts'.
- Khalili, Hamed, Edward S Huang, Ashwin N Ananthakrishnan, Leslie Higuchi, James M Richter, Charles S Fuchs, and Andrew T Chan. 2012. 'Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women', *Gut*: gutjnl-2011-301574.
- Kim, B., J. L. Barnett, C. G. Kleer, and H. D. Appelman. 1999. 'Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis', *Am J Gastroenterol*, 94: 3258-62.
- Laharie, D., S. Debeugny, M. Peeters, A. Van Gossum, C. Gower-Rousseau, J. Belaiche, R. Fiasse, J. L. Dupas, E. Lerebours, S. Piotte, A. Cortot, S. Vermeire, B. Grandbastien, and J. F. Colombel. 2001. 'Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring', *Gastroenterology*, 120: 816-9.

- Langholz, E., P. Munkholm, O. H. Nielsen, S. Kreiner, and V. Binder. 1991. 'Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987', *Scand J Gastroenterol*, 26: 1247-56.
- Lanjouw, E., P. L. van Daele, M. P. Raes, and W. I. van der Meijden. 2009. 'Consecutively acquired sexually transmitted infections mimicking Crohn's disease', *Am J Gastroenterol*, 104: 532-3.
- Lashner, Bret A, Alison A Evans, Joseph B Kirsner, and Stephen B Hanauer. 1986. 'Prevalence and incidence of inflammatory bowel disease in family members', *Gastroenterology*, 91: 1396-400.
- Lawrence S Friedman, MD. 2016. 'Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of radiation proctitis', up to date. http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-radiation-proctitis?source=see_link§ionName=Diagnosis&anchor=H610740033#H610740033.
- Levenstein, S., C. Prantera, V. Varvo, M. L. Scribano, A. Andreoli, C. Luzi, M. Arca, E. Berto, G. Milite, and A. Marcheggiano. 2000. 'Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission', *Am J Gastroenterol*, 95: 1213-20.
- Levenstein, S., C. Prantera, V. Varvo, M. L. Scribano, E. Berto, A. Andreoli, and C. Luzi. 1994. 'Psychological stress and disease activity in ulcerative colitis: a multidimensional cross-sectional study', *Am J Gastroenterol*, 89: 1219-25.
- Levesque, B. G., L. E. Cipriano, S. L. Chang, K. K. Lee, D. K. Owens, and A. M. Garber. 2010. 'Cost effectiveness of alternative imaging strategies for the diagnosis of small-bowel Crohn's disease', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8: 261-7, 67 e1-4.
- Lewis, James D, Faten N Abera, Gary R Lichtenstein, Warren B Bilker, Colleen Brensinger, and Brian L Strom. 2004. 'Seasonal variation in flares of inflammatory bowel disease', *Gastroenterology*, 126: 665-73.
- Lichtenstein, Gary R, Stephen B Hanauer, and William J Sandborn. 2009. 'Management of Crohn's disease in adults', *Am J Gastroenterol*, 104: 465-83.
- Lisby, G, J Andersen, K Engbaek, and V Binder. 1994. 'Mycobacterium paratuberculosis in intestinal tissue from patients with Crohn's disease demonstrated by a nested primer polymerase chain reaction', *Scandinavian journal of gastroenterology*, 29: 923-29.
- Loftus, E. V., Jr. 2004a. 'Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences', *Gastroenterology*, 126: 1504-17.
- Loftus, E. V., Jr., S. V. Kane, and D. Bjorkman. 2004. 'Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis', *Aliment Pharmacol Ther*, 19: 179-89.
- Loftus, Edward V. 2004b. 'Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences', *Gastroenterology*, 126: 1504-17.
- Loftus, EV, MD Silverstein, WJ Sandborn, WJ Tremaine, WS Harmsen, and Alan R Zinsmeister. 2000. 'Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival', *Gut*, 46: 336-43.
- Lopez-Serrano, P., J. L. Perez-Calle, M. T. Perez-Fernandez, J. M. Fernandez-Font, D. Boixeda de Miguel, and C. M. Fernandez-Rodriguez. 2010. 'Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study', *Scand J Gastroenterol*, 45: 1464-71.
- Loza, E., J. A. Jover, L. Rodriguez, L. Carmona, and Episer Study Group. 2009. 'Multimorbidity: prevalence, effect on quality of life and daily functioning, and variation of this effect when one condition is a rheumatic disease', *Semin Arthritis Rheum*, 38: 312-9.
- Mahid, Suhail S, Kyle S Minor, Roberto E Soto, Carlton A Hornung, and Susan Galandiuk. 2006. "Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis." In *Mayo Clinic Proceedings*, 1462-71. Elsevier.
- Mark A Peppercorn, MD, and MD Sunanda V Kane, MSPH. 2016a. 'Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults', up to date. http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults?source=search_result&search=Crohn+disease&selectedTitle=2~150.
- . 2016b. 'Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults', UP TO DATE Accessed July 2016. http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-ulcerative-colitis-in-adults?source=search_result&search=ulcerative+colitis&selectedTitle=1~150.

- Martins, T. B., M. E. Bandhauer, A. M. Bunker, W. L. Roberts, and H. R. Hill. 2014. 'New childhood and adult reference intervals for total IgE', *J Allergy Clin Immunol*, 133: 589-91.
- McCabe, R. P. 2002. 'Gastrointestinal Manifestations of Non-AIDS Immunodeficiency', *Curr Treat Options Gastroenterol*, 5: 17-25.
- McCarroll, S. A., A. Huett, P. Kuballa, S. D. Chilewski, A. Landry, P. Goyette, M. C. Zody, J. L. Hall, S. R. Brant, J. H. Cho, R. H. Duerr, M. S. Silverberg, K. D. Taylor, J. D. Rioux, D. Altshuler, M. J. Daly, and R. J. Xavier. 2008. 'Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease', *Nat Genet*, 40: 1107-12.
- McDole, J. R., L. W. Wheeler, K. G. McDonald, B. Wang, V. Konjufca, K. A. Knoop, R. D. Newberry, and M. J. Miller. 2012. 'Goblet cells deliver luminal antigen to CD103+ dendritic cells in the small intestine', *Nature*, 483: 345-9.
- Mekhjian, H. S., D. M. Switz, C. S. Melnyk, G. B. Rankin, and R. K. Brooks. 1979. 'Clinical features and natural history of Crohn's disease', *Gastroenterology*, 77: 898-906.
- Melmed, G. Y., R. Elashoff, G. C. Chen, I. Nastaskin, K. A. Papadakis, E. A. Vasiliauskas, W. Liu, C. Landers, A. F. Ippoliti, and S. R. Targan. 2007. 'Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5: 602-8; quiz 525.
- Meylan, F., A. C. Richard, and R. M. Siegel. 2011. 'TL1A and DR3, a TNF family ligand-receptor pair that promotes lymphocyte costimulation, mucosal hyperplasia, and autoimmune inflammation', *Immunol Rev*, 244: 188-96.
- Mintz, R., E. R. Feller, R. L. Bahr, and S. A. Shah. 2004. 'Ocular manifestations of inflammatory bowel disease', *Inflamm Bowel Dis*, 10: 135-9.
- Molodecky, Natalie A, Shian Soon, Doreen M Rabi, William A Ghali, Mollie Ferris, Greg Chernoff, Eric I Benchimol, Remo Panaccione, Subrata Ghosh, and Herman W Barkema. 2012. 'Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review', *Gastroenterology*, 142: 46-54. e42.
- Monsen, U., J. Sorstad, G. Hellers, and C. Johansson. 1990. 'Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study', *Am J Gastroenterol*, 85: 711-6.
- Montgomery, Scott M, Danielle L Morris, Roy E Pounder, and Andrew J Wakefield. 1999. 'Paramyxovirus infections in childhood and subsequent inflammatory bowel disease', *Gastroenterology*, 116: 796-803.
- Morikawa, K., H. Watabe, M. Araake, and S. Morikawa. 1996. 'Modulatory effect of antibiotics on cytokine production by human monocytes in vitro', *Antimicrob Agents Chemother*, 40: 1366-70.
- Moum, B., A. Ekbom, M. H. Vatn, and K. Elgjo. 1999. 'Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time', *Am J Gastroenterol*, 94: 1564-9.
- Mow, W. S., E. A. Vasiliauskas, Y. C. Lin, P. R. Fleshner, K. A. Papadakis, K. D. Taylor, C. J. Landers, M. T. Abreu-Martin, J. I. Rotter, H. Yang, and S. R. Targan. 2004. 'Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease', *Gastroenterology*, 126: 414-24.
- Mowat, C., A. Cole, A. Windsor, T. Ahmad, I. Arnott, R. Driscoll, S. Mitton, T. Orchard, M. Rutter, L. Younge, C. Lees, G. T. Ho, J. Satsangi, S. Bloom, and I. B. D. Section of the British Society of Gastroenterology. 2011. 'Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults', *Gut*, 60: 571-607.
- Munkholm, Pia, Ebbe Langholz, O Haagen Nielsen, S Kreiner, and Vibeke Binder. 1992. 'Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence', *Scandinavian journal of gastroenterology*, 27: 609-14.
- Murphy, S. J., and A. Kornbluth. 2008. 'Serologic and genetic markers do not aid in the determination of the clinical course and severity of patients with inflammatory bowel disease', *Inflamm Bowel Dis*, 14: 129-31; discussion 32-3.
- Murthy, S. K., and G. C. Nguyen. 2011. 'Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: an epidemiological review', *Am J Gastroenterol*, 106: 713-8.
- Neurath, M. F. 2014. 'Cytokines in inflammatory bowel disease', *Nat Rev Immunol*, 14: 329-42.

- Ng, Siew C, Whitney Tang, Jessica Y Ching, May Wong, Chung Mo Chow, AJ Hui, TC Wong, Vincent K Leung, Steve W Tsang, and Hon Ho Yu. 2013. 'Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study', *Gastroenterology*, 145: 158-65. e2.
- Nielsen, Hans Jørgen, T Mortensen, M Holten-Andersen, N Brünner, Steen Sørensen, and J Rask-Madsen. 2001. 'Increased levels of specific leukocyte-and platelet-derived substances during normal anti-tetanus antibody synthesis in patients with inactive Crohn disease', *Scandinavian journal of gastroenterology*, 36: 265-69.
- Nugent, F. W., R. C. Haggitt, and P. A. Gilpin. 1991. 'Cancer surveillance in ulcerative colitis', *Gastroenterology*, 100: 1241-8.
- Obialo, C. I., R. V. Clayman, J. P. Matts, L. L. Fitch, H. Buchwald, M. Gillis, and K. A. Hruska. 1991. 'Pathogenesis of nephrolithiasis post-partial ileal bypass surgery: case-control study. The POSCH Group', *Kidney Int*, 39: 1249-54.
- Ohnmacht, C., J. H. Park, S. Cording, J. B. Wing, K. Atarashi, Y. Obata, V. Gaboriau-Routhiau, R. Marques, S. Dulauroy, M. Fedoseeva, M. Busslinger, N. Cerf-Bensussan, I. G. Boneca, D. Voehringer, K. Hase, K. Honda, S. Sakaguchi, and G. Eberl. 2015. 'MUCOSAL IMMUNOLOGY. The microbiota regulates type 2 immunity through RORgammat(+) T cells', *Science*, 349: 989-93.
- Okada, Y., K. Yamazaki, J. Umeno, A. Takahashi, N. Kumasaka, K. Ashikawa, T. Aoi, M. Takazoe, T. Matsui, A. Hirano, T. Matsumoto, N. Kamatani, Y. Nakamura, K. Yamamoto, and M. Kubo. 2011. 'HLA-Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 haplotype increases risk for ulcerative colitis but reduces risk for Crohn's disease', *Gastroenterology*, 141: 864-71 e1-5.
- Oksenhendler, Eric, Laurence Gérard, Claire Fieschi, Marion Malphettes, Gael Mouillot, Roland Jaussaud, Jean-François Viallard, Martine Gardembas, Lionel Galicier, and Nicolas Schleinitz. 2008. 'Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency', *Clinical Infectious Diseases*, 46: 1547-54.
- Orange, Jordan S, Mark Ballow, E Richard Stiehm, Zuhair K Ballas, Javier Chinen, Maite De La Morena, Dinakantha Kumararatne, Terry O Harville, Paul Hesterberg, and Majed Koleilat. 2012. 'Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130: S1-S24.
- Orholm, M., V. Binder, T. I. Sorensen, L. P. Rasmussen, and K. O. Kyvik. 2000. 'Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study', *Scand J Gastroenterol*, 35: 1075-81.
- Orholm, Marianne, Pia Munkholm, Ebbe Langholz, Ole Haagen Nielsen, and Vibeke Binder. 1991. 'Familial occurrence of inflammatory bowel disease', *New England journal of medicine*, 324: 84-88.
- Osmanoğlu, N, F Tekin, O Özütemiz, G Ersöz, and O Tekeşin. 2005. 'The prevalence of inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis', *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 16: 240-41.
- Ozcan, Esra, Luigi D Notarangelo, and Raif S Geha. 2008. 'Primary immune deficiencies with aberrant IgE production', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122: 1054-62.
- Peeters, M., S. Joossens, S. Vermeire, R. Vlietinck, X. Bossuyt, and P. Rutgeerts. 2001. 'Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease', *Am J Gastroenterol*, 96: 730-4.
- Platell, C., J. Mackay, B. Collopy, R. Fink, P. Ryan, and R. Woods. 1996. 'Anal pathology in patients with Crohn's disease', *Aust N Z J Surg*, 66: 5-9.
- Podolsky, D. K. 2002. 'Inflammatory bowel disease', *N Engl J Med*, 347: 417-29.
- Prefontaine, E., L. R. Sutherland, J. K. Macdonald, and M. Cepoiu. 2009. 'Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease', *Cochrane Database Syst Rev*: CD000067.
- Quinti, Isabella, Annarosa Soresina, Giuseppe Spadaro, Silvana Martino, Simona Donnanno, Carlo Agostini, Pignata Claudio, Dammacco Franco, Anna Maria Pesce, and Federica Borghese. 2007. 'Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency', *Journal of clinical immunology*, 27: 308-16.
- Rachmilewitz, D. 1989. 'Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial', *BMJ*, 298: 82-6.

- Rai, Tarun, Xianrui Wu, and Bo Shen. 2015. 'Frequency and risk factors of low immunoglobulin levels in patients with inflammatory bowel disease', *Gastroenterology report*: gou082.
- Reniers, D. E., and J. M. Howard. 2001. 'Isotretinoin-induced inflammatory bowel disease in an adolescent', *Ann Pharmacother*, 35: 1214-6.
- Resnick, E. S., E. L. Moshier, J. H. Godbold, and C. Cunningham-Rundles. 2012. 'Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades', *Blood*, 119: 1650-7.
- Rioux, J. D., R. J. Xavier, K. D. Taylor, M. S. Silverberg, P. Goyette, A. Huett, T. Green, P. Kuballa, M. M. Barnada, L. W. Datta, Y. Y. Shugart, A. M. Griffiths, S. R. Targan, A. F. Ippoliti, E. J. Bernard, L. Mei, D. L. Nicolae, M. Regueiro, L. P. Schumm, A. H. Steinhart, J. I. Rotter, R. H. Duerr, J. H. Cho, M. J. Daly, and S. R. Brant. 2007. 'Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis', *Nat Genet*, 39: 596-604.
- Robert K Montgomery, PhD, MD Richard J Grand, and MD Hans A Büller. 2016. 'Lactose intolerance: Clinical manifestations, diagnosis, and management'. http://www.uptodate.com/contents/lactose-intolerance-clinical-manifestations-diagnosis-and-management?source=see_link.
- Rodgers, A. D., and A. G. Cummins. 2007. 'CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease', *Dig Dis Sci*, 52: 2063-8.
- Roth, Marie Paule, Gloria M Petersen, Colleen McElree, Edward Feldman, and Jerome I Rotter. 1989. 'Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease', *Gastroenterology*, 97: 900-04.
- Rudolf-Oliveira, R. C., K. T. Goncalves, M. L. Martignago, V. Mengatto, P. C. Gaspar, A. C. de Moraes, R. M. da Silva, M. L. Bazzo, and M. C. Santos-Silva. 2015. 'Determination of lymphocyte subset reference ranges in peripheral blood of healthy adults by a dual-platform flow cytometry method', *Immunol Lett*, 163: 96-101.
- Rutter, M. D., B. P. Saunders, K. H. Wilkinson, S. Rumbles, G. Schofield, M. A. Kamm, C. B. Williams, A. B. Price, I. C. Talbot, and A. Forbes. 2006. 'Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis', *Gastroenterology*, 130: 1030-8.
- Sakamoto, Naomasa, Suminori Kono, Kenji Wakai, Yoshihiro Fukuda, Masamichi Satomi, Takashi Shimoyama, Yutaka Inaba, Yoshihiro Miyake, Satoshi Sasaki, and Kazushi Okamoto. 2005. 'Dietary risk factors for inflammatory bowel disease A Multicenter Case- Control Study in Japan', *Inflammatory bowel diseases*, 11: 154-63.
- Salzer, Elisabeth, Aydan Kansu, Heiko Sic, Peter Májek, Aydan İkinçioğulları, Figen E Dogu, Nina Kathrin Prengemann, Elisangela Santos-Valente, Winfried F Pickl, and Ivan Bilic. 2014. 'Early-onset inflammatory bowel disease and common variable immunodeficiency-like disease caused by IL-21 deficiency', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133: 1651-59. e12.
- Sam Ahn, MD, and MD Charlotte Cunningham-Rundles, PhD. 2016a. 'Clinical manifestations, epidemiology, and diagnosis of common variable immunodeficiency in adults'. http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-epidemiology-and-diagnosis-of-common-variable-immunodeficiency-in-adults?source=search_result&search=cv%C4%B1d&selectedTitle=1~83.
- . 2016b. 'Treatment and prognosis of common variable immunodeficiency'. http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-common-variable-immunodeficiency?source=search_result&search=common+variable+immunodeficiency&selectedTitle=2~83.
- Samuel, S., D. H. Bruining, E. V. Loftus, Jr., K. T. Thia, K. W. Schroeder, W. J. Tremaine, W. A. Faubion, S. V. Kane, D. S. Pardi, P. C. de Groen, W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister, and W. J. Sandborn. 2013. 'Validation of the ulcerative colitis colonoscopic index of severity and its correlation with disease activity measures', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11: 49-54 e1.
- Sandborn, W. J., C. Gasink, L. L. Gao, M. A. Blank, J. Johanns, C. Guzzo, B. E. Sands, S. B. Hanauer, S. Targan, P. Rutgeerts, S. Ghosh, W. J. de Villiers, R. Panaccione, G. Greenberg, S. Schreiber, S. Lichtiger, B. G. Feagan, and Certifi Study Group. 2012. 'Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease', *N Engl J Med*, 367: 1519-28.
- Sandborn, William J, William J Tremaine, Kenneth P Offord, George M Lawson, Bret T Petersen, Kenneth P Batts, Ivana T Croghan, Lowell C Dale, Darrell R Schroeder, and Richard D Hurt. 1997. 'Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial', *Annals of internal medicine*, 126: 364-71.

- Satsangi, J., C. Grootsholten, H. Holt, and D. P. Jewell. 1996. 'Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease', *Gut*, 38: 738-41.
- Satsangi, J., M. S. Silverberg, S. Vermeire, and J. F. Colombel. 2006. 'The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications', *Gut*, 55: 749-53.
- Schroeder, K. W., W. J. Tremaine, and D. M. Ilstrup. 1987. 'Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study', *N Engl J Med*, 317: 1625-9.
- Schwartz, D. A., E. V. Loftus, Jr., W. J. Tremaine, R. Panaccione, W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister, and W. J. Sandborn. 2002. 'The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota', *Gastroenterology*, 122: 875-80.
- Scott B Snapper, MD, PhD, and MD Clara Abraham. 2016. 'Immune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease'. http://www.uptodate.com/contents/immune-and-microbial-mechanisms-in-the-pathogenesis-of-inflammatory-bowel-disease?source=search_result&search=inflammatory+bowel+disease+pathogenesis&selectedTitle=1~150.
- Sefik, E., N. Geva-Zatorsky, S. Oh, L. Konnikova, D. Zemmour, A. M. McGuire, D. Burzyn, A. Ortiz-Lopez, M. Lobera, J. Yang, S. Ghosh, A. Earl, S. B. Snapper, R. Jupp, D. Kasper, D. Mathis, and C. Benoist. 2015. 'MUCOSAL IMMUNOLOGY. Individual intestinal symbionts induce a distinct population of RORgamma(+) regulatory T cells', *Science*, 349: 993-7.
- Selinger, C. P., J. Andrews, O. F. Dent, I. Norton, B. Jones, C. McDonald, J. Cowlishaw, G. Barr, W. Selby, R. W. Leong, and I. B. D. Cohort Study Group Sydney. 2013. 'Cause-specific mortality and 30-year relative survival of Crohn's disease and ulcerative colitis', *Inflamm Bowel Dis*, 19: 1880-8.
- Shaw, S. Y., J. F. Blanchard, and C. N. Bernstein. 2011. 'Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis', *Am J Gastroenterol*, 106: 2133-42.
- Shivananda, S, J Lennard-Jones, R Logan, N Fear, A Price, L Carpenter, and M Van Blankenstein. 1996. 'Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD)', *Gut*, 39: 690-97.
- Silvennoinen, J. A., T. J. Karttunen, S. E. Niemela, J. J. Manelius, and J. K. Lehtola. 1995. 'A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease', *Gut*, 37: 71-6.
- Simpson, P., and K. A. Papadakis. 2008. 'Endoscopic evaluation of patients with inflammatory bowel disease', *Inflamm Bowel Dis*, 14: 1287-97.
- Singh, S., L. A. Graff, and C. N. Bernstein. 2009. 'Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD?', *Am J Gastroenterol*, 104: 1298-313; quiz 314.
- Sipponen, T. 2013. 'Diagnostics and prognostics of inflammatory bowel disease with fecal neutrophil-derived biomarkers calprotectin and lactoferrin', *Dig Dis*, 31: 336-44.
- Solberg, I. C., I. Lygren, J. Jahnsen, E. Aadland, O. Hoie, M. Cvancarova, T. Bernklev, M. Henriksen, J. Sauar, M. H. Vatn, B. Moum, and Ibsen Study Group. 2009. 'Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study)', *Scand J Gastroenterol*, 44: 431-40.
- Sonnenberg, Amnon, Daniel J McCarty, and Steven J Jacobsen. 1991. 'Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States', *Gastroenterology*, 100: 143-49.
- Sonu, I., M. V. Lin, W. Blonski, and G. R. Lichtenstein. 2010. 'Clinical pharmacology of 5-ASA compounds in inflammatory bowel disease', *Gastroenterol Clin North Am*, 39: 559-99.
- Stange, EF, SPL Travis, Severine Vermeire, W Reinisch, Karel Geboes, A Barakauskiene, R Feakins, JF Fléjou, H Herfarth, and DW Hommes. 2008. 'European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis', *Journal of Crohn's and Colitis*, 2: 1-23.
- Sternthal, M. B., S. J. Murphy, J. George, A. Kornbluth, S. Lichtiger, and D. H. Present. 2008. 'Adverse events associated with the use of cyclosporine in patients with inflammatory bowel disease', *Am J Gastroenterol*, 103: 937-43.
- Stevens, Ronald, Michael Oliver, Michael Brogan, John Heiserodt, and Stephan Targan. 1985. 'Defective generation of tetanus-specific antibody-producing B cells after in vivo immunization of Crohn's disease and ulcerative colitis patients', *Gastroenterology*, 88: 1860-66.

- Strober, W., and I. J. Fuss. 2011. 'Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases', *Gastroenterology*, 140: 1756-67.
- Sutherland, Lloyd R, Savitri Ramcharan, Heather Bryant, and Gordon Fick. 1990. 'Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease', *Gastroenterology*, 98: 1123-28.
- Takayama, T., N. Kamada, H. Chinen, S. Okamoto, M. T. Kitazume, J. Chang, Y. Matuzaki, S. Suzuki, A. Sugita, K. Koganei, T. Hisamatsu, T. Kanai, and T. Hibi. 2010. 'Imbalance of NKp44(+)/NKp46(-) and NKp44(-)/NKp46(+) natural killer cells in the intestinal mucosa of patients with Crohn's disease', *Gastroenterology*, 139: 882-92, e1-3.
- Tanner, A. R., and A. S. Raghunath. 1988. 'Colonic inflammation and nonsteroidal anti-inflammatory drug administration. An assessment of the frequency of the problem', *Digestion*, 41: 116-20.
- Targan, S. R., S. B. Hanauer, S. J. van Deventer, L. Mayer, D. H. Present, T. Braakman, K. L. DeWoody, T. F. Schaible, and P. J. Rutgeerts. 1997. 'A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group', *N Engl J Med*, 337: 1029-35.
- Tarık Akçal, Sümer Yamaner, İsmail Hamzaoğlu. 2012. *İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI*.
- Thompson, N. P., R. Driscoll, R. E. Pounder, and A. J. Wakefield. 1996. 'Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study', *BMJ*, 312: 95-6.
- Ungaro, R., C. N. Bernstein, R. Geary, A. Hviid, K. L. Kolho, M. P. Kronman, S. Shaw, H. Van Kruiningen, J. F. Colombel, and A. Ateja. 2014. 'Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis', *Am J Gastroenterol*, 109: 1728-38.
- Uo, M., T. Hisamatsu, J. Miyoshi, D. Kaito, K. Yoneno, M. T. Kitazume, M. Mori, A. Sugita, K. Koganei, K. Matsuoka, T. Kanai, and T. Hibi. 2013. 'Mucosal CXCR4+ IgG plasma cells contribute to the pathogenesis of human ulcerative colitis through FcγR-mediated CD14 macrophage activation', *Gut*, 62: 1734-44.
- Urschel, S., L. Kayikci, U. Wintergerst, G. Notheis, A. Jansson, and B. H. Belohradsky. 2009. 'Common variable immunodeficiency disorders in children: delayed diagnosis despite typical clinical presentation', *J Pediatr*, 154: 888-94.
- Valent, Peter. 2012. 'Low blood counts: immune mediated, idiopathic, or myelodysplasia', *ASH Education Program Book*, 2012: 485-91.
- van Rheenen, P. F., E. Van de Vijver, and V. Fidler. 2010. 'Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis', *BMJ*, 341: c3369.
- Weaver, C. T., R. D. Hatton, P. R. Mangan, and L. E. Harrington. 2007. 'IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages', *Annu Rev Immunol*, 25: 821-52.
- Willard, M. D., J. Mansell, G. T. Fosgate, M. Gualtieri, D. Olivero, P. Lecoindre, D. C. Twedt, M. G. Collett, M. J. Day, E. J. Hall, A. E. Jergens, J. W. Simpson, R. W. Else, and R. J. Washabau. 2008. 'Effect of sample quality on the sensitivity of endoscopic biopsy for detecting gastric and duodenal lesions in dogs and cats', *J Vet Intern Med*, 22: 1084-9.
- Woodruff, J. M., J. A. Hansen, R. A. Good, G. W. Santos, and R. E. Slavin. 1976. 'The pathology of the graft-versus-host reaction (GVHR) in adults receiving bone marrow transplants', *Transplant Proc*, 8: 675-84.