



**T.C.**  
**EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**  
**Prof.Dr.Savaş KANSOY**

# **KRONİK İSHAL İLE BAŞVURAN OLGULARDA OTOANTİKOR POZİTİFLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. HALE ÜNVER TUHAN**

**TEZ DANIŞMANI:**  
**Doç. Dr. GÜZİDE AKSU**

**İZMİR-2011**

## ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan başta Prof. Dr. Savaş Kansoy olmak üzere bütün Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, tezime verdiği değerli desteği ve emeği için tez danışmanım Doç. Dr. Güzide Aksu'ya, tezimin hazırlanmasında yardımları için Çocuk İmmünoloji BD başkanı Prof Dr. Necil Kütükçüler, Uzm. Dr. Neslihan Karaca ve Uzm. Dr. Elif Azarsız'a ve tüm immünoloji laboratuvar çalışanlarına;

Zorlu uzmanlık eğitimim sırasında birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, mutlu ve üzüntülü her anımda yanımda olan, her gün hastaneye hevesle gelmem için sebep oluşturan sevgili dostlarım Dr. Sakine Kar, Dr. Aybüke Akaslan, Dr. Suzan Balkan ve Dr. Yeliz Özananar başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hayata ve pediatriye dair bana çok şey öğreten, dostluğu ile her zaman mutluluk duyduğum, güven ve desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili ablam Uzm. Dr. Sanem Keskin Yılmaz'a ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, cesaretim kırıldığı zamanlarda beni yüreklendiren Doç. Dr. Sema Kalkan Uçar'a;

Ve her zaman yanımda olan, en mutlu anlarımı paylaştığım, en zor zamanları birlikte aştığım, manevi desteğiyle hayatıma huzur ve güven katan sevgili eşim Ahmet Tuhan'a, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim, ne olursa olsun yanımda olan, bana yeni ufuklar açan sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hale Ünver TUHAN

Kasım-2011, İzmir

## İÇİNDEKİLER

|                                                        |     |
|--------------------------------------------------------|-----|
| ÖNSÖZ .....                                            | ii  |
| TABLO LİSTESİ.....                                     | v   |
| ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ .....                          | vi  |
| KISALTMALAR.....                                       | vii |
| ÖZET .....                                             | ix  |
| SUMMARY .....                                          | x   |
| <br>                                                   |     |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                 | 1   |
| <br>                                                   |     |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                | 3   |
| 2.1 Kronik ishal .....                                 | 3   |
| 2.1.1 Tanım.....                                       | 3   |
| 2.1.2 İnsidans ve Epidemiyoloji .....                  | 3   |
| 2.1.3 Patofizyoloji .....                              | 3   |
| 2.1.3.1 Ozmotik İshal .....                            | 4   |
| 2.1.3.2 Sekretuar İshal .....                          | 5   |
| 2.1.4 Etiyoloji .....                                  | 5   |
| 2.1.5 Klinik.....                                      | 8   |
| 2.1.5.1 Kronik ishale neden olan bazı hastalıklar..... | 8   |
| 2.1.6 Ayırıcı tanı.....                                | 21  |
| 2.1.7 Tedavi .....                                     | 26  |
| 2.2 Otoimmün Hastalıklarda Otoantikorlar .....         | 28  |
| 2.2.1 Antinükleer Antikor.....                         | 29  |
| 2.2.2 Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor .....          | 31  |
| 2.2.3 Anti-Saccharomyces cerevisiae antikor .....      | 32  |
| 2.2.4 İntestinal goblet hücre antikor .....            | 34  |
| 2.2.5 Pankreas ekzokrin otoantikor .....               | 34  |
| <br>                                                   |     |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                               | 36  |
| <br>                                                   |     |
| 4. BULGULAR .....                                      | 42  |

|                         |           |
|-------------------------|-----------|
| <b>5. TARTIŞMA.....</b> | <b>52</b> |
|-------------------------|-----------|

|                         |           |
|-------------------------|-----------|
| <b>6. SONUÇLAR.....</b> | <b>59</b> |
|-------------------------|-----------|

|                          |           |
|--------------------------|-----------|
| <b>7. KAYNAKLAR.....</b> | <b>64</b> |
|--------------------------|-----------|

#### **EKLER**

|                              |    |
|------------------------------|----|
| EK. 1 OLGU RAPOR FORMU ..... | 71 |
|------------------------------|----|

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| EK. 2 KONTROL GRUBU RAPOR FORMU ..... | 72 |
|---------------------------------------|----|

## TABLO LİSTESİ

| Tablo No                                                                                                                             | Sayfa No |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Tablo 1:</b> İshal oluşum mekanizmaları.....                                                                                      | 4        |
| <b>Tablo 2:</b> Ozmotik ve sekretuar ishal ayırıcı tanısı .....                                                                      | 5        |
| <b>Tablo 3:</b> Yaşa göre çocukluk çağında görülen kronik ishal nedenleri.....                                                       | 6        |
| <b>Tablo 4:</b> Çocukluk çağında görülen kronik ishal nedenleri .....                                                                | 7        |
| <b>Tablo 5:</b> Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin karşılaştırılması.....                                                          | 20       |
| <b>Tablo 6:</b> İnflamatuvar barsak hastalığının tanısında başlangıç semptomlarının prevalansı, indeks semptomlu hasta yüzdesi ..... | 20       |
| <b>Tablo 7:</b> Otoimmün hastalıklarda görülen ANA pozitiflikleri.....                                                               | 30       |
| <b>Tablo 8:</b> Bazı hastalıklarda ANCA prevalansı.....                                                                              | 32       |
| <b>Tablo 9:</b> Hücre çekirdeği antijenlerinin immün floresan mikroskopide görünüm paterni .....                                     | 40       |
| <b>Tablo 10:</b> Grupların demografik özellikleri .....                                                                              | 42       |
| <b>Tablo 11:</b> Kronik ishal ile başvuran olgularda ek semptomların sıklığı .....                                                   | 43       |
| <b>Tablo 12:</b> Kronik ishal yakınması ile başvuran olgularda laboratuvar bulguları.....                                            | 43       |
| <b>Tablo 13:</b> Kronik ishal yakınması ile başvuran olgularda otoantikor pozitifliği .....                                          | 44       |
| <b>Tablo 14:</b> Kronik ishal yakınması ile başvuran olgularda endoskopi bulguları .....                                             | 46       |
| <b>Tablo 15:</b> Kronik ishal yakınması ile başvuran olgularda uygulanan tedavi protokolleri .....                                   | 47       |
| <b>Tablo 16:</b> İBH tanısı alan olgularda ek semptomların sıklığı .....                                                             | 48       |
| <b>Tablo 17:</b> İBH ile diğer kronik ishal olgularının anamnez verilerinin karşılaştırılması ....                                   | 48       |
| <b>Tablo 18:</b> İBH ile diğer kronik ishal olgularının sayısal verilerinin karşılaştırılması .....                                  | 48       |
| <b>Tablo 19:</b> İBH tanısı alan olgularda laboratuvar bulguları .....                                                               | 49       |
| <b>Tablo 20:</b> İBH’nda otoantikor pozitifliği .....                                                                                | 50       |
| <b>Tablo 21:</b> İBH ve diğer kronik ishal olgularında otoantikor sıklığının karşılaştırılması.....                                  | 50       |
| <b>Tablo 22:</b> Kontrol grubunda otoantikor pozitifliği .....                                                                       | 51       |
| <b>Tablo 23:</b> Kronik ishal ve kontrol grubu otoantikor karşılaştırılması.....                                                     | 51       |

## ŞEKİL LİSTESİ

| Şekil No | Sayfa No                                                                      |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Şekil 1: | İBH etiolojisinde genetik, çevresel ve konakçı immün cevap faktörleri..... 16 |
| Şekil 2: | İBH’de inflamatuvar mediyatörler ve immün hücreler ..... 17                   |
| Şekil 3: | İBH’de sitokinlerin etkisi ..... 17                                           |
| Şekil 4: | Kronik ishalde ayırıcı tanı ..... 25                                          |
| Şekil 5: | Titerplane teknik ile ANA ve CIBD çalışılması..... 38                         |
| Şekil 6: | IF yöntemde ANA pozitiflikleri ..... 39                                       |
| Şekil 7: | IF mikroskopide GAb, PAb, p-ANCA, ASCA görüntüsü ..... 41                     |

## GRAFİK LİSTESİ

| Grafik No | Sayfa No                                                       |
|-----------|----------------------------------------------------------------|
| Grafik 1: | Kronik ishallerde olgularda ANA titresi ..... 44               |
| Grafik 2: | Kronik ishallerde başvuran olgularda tanı dağılımları ..... 46 |

## KISALTMALAR

|               |                                                      |
|---------------|------------------------------------------------------|
| <b>ANA:</b>   | Anti nükleer antikor                                 |
| <b>ASCA:</b>  | Anti saccharomyces cerevisae antikor                 |
| <b>ALT:</b>   | Alanin aminotransferaz                               |
| <b>AST:</b>   | Aspartat aminotransferaz                             |
| <b>CH:</b>    | Crohn Hastalığı                                      |
| <b>CRP:</b>   | C-reaktif protein                                    |
| <b>EAEC:</b>  | Enteroagregan escherichia coli                       |
| <b>EIA:</b>   | Enzim imm nassay                                     |
| <b>EMA:</b>   | Anti-endomisyum antikor                              |
| <b>ESH:</b>   | Eritrosit sedimentasyon hızı                         |
| <b>EPEC:</b>  | Enteropatojen escherichia coli                       |
| <b>GGK:</b>   | Gaitada gizli kan                                    |
| <b>GAbs:</b>  | İntestinal goblet h cre antikor                      |
| <b>HLA:</b>   | Human l kosit antijen                                |
| <b>IF:</b>    | İmm nofloresan                                       |
| <b>IFN- :</b> | İnterferon gamma                                     |
| <b>IL:</b>    | İnterl kin                                           |
| <b>Hb:</b>    | Hemoglobin                                           |
| <b>İBH:</b>   | İnflamatuvar Barsak Hastalığı                        |
| <b>İFA:</b>   | İndirekt floresans y ntem                            |
| <b>KF:</b>    | Kistik fibrozis                                      |
| <b>NO:</b>    | Nitrik oksid                                         |
| <b>NPV:</b>   | Negatif prediktif değer                              |
| <b>ORS:</b>   | Oral rehidratasyon sıvısı                            |
| <b>PAb:</b>   | Pankreas ekzokrin antikor                            |
| <b>pANCA:</b> | Perin kleer serum antin trofilik sitoplazmik antikor |
| <b>PPV:</b>   | Pozitif prediktif değer                              |
| <b>Th:</b>    | T helper                                             |
| <b>Th1:</b>   | T helper 1                                           |
| <b>Th2:</b>   | T helper 2                                           |
| <b>TNF- :</b> | Tümör nekroz faktör alfa                             |
| <b>t-TG:</b>  | Doku transglutaminazı                                |

**ÜK:** Ülseratif Kolit  
**VIP:** Vazoaktif intestinal peptid  
**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü  
**5-ASA:** 5 aminosalisilik asit



## ÖZET

### KRONİK İSHAL YAKINMASI İLE BAŞVURAN OLGULARDA OTOANTİKOR POZİTİFLİĞİ

**Amaç:** Kronik ishal yakınması ile başvuran olgularda serolojik belirteçler olan otoantikorların (ANA, p-ANCA, ASCA, PAb, GAb) sıklığını belirlemek ve inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) tanısında bu otoantikorların ayırıcı tanıdaki rolünü saptamak.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 51 kronik ishal olgusunun serumları ve 35 sağlıklı kontrol grubu serumları çalışıldı. Serum örneklerinin alındığı dönemdeki klinik ve laboratuvar verileri, tetkikler neticesinde aldıkları tanılar kaydedildi. Çalışmamızda tüm hastalarda ANA, p-ANCA, ASCA, GAb, PAb immünfloresan titerplane teknik kullanılarak çalışıldı.

**Sonuçlar:** Kronik ishali olan olguların yaş ortalaması  $60,90 \pm 59,76$  (9-206) ay, kontrol grubunun yaş ortalaması  $65,2 \pm 52,8$  (8-180) ay olarak hesaplandı. Kronik ishalle başvuran 51 hastadan 11'inde (% 21,6) ANA, 3'ünde (% 5,9) pANCA, 1'inde (% 2) PAb, 1'inde (% 2) GAb, 1'inde (% 2) ASCA pozitifliği saptandı. Kontrol grubunda 35 kontrolden 8'inde (% 22,9) ANA, 7'sinde (% 20) ASCA pozitifliği saptandı. pANCA, GAb, PAb pozitifliği saptanmadı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kronik ishal olgularında ANA ( $p=0,545$ ), pANCA ( $p=0,203$ ), GAb ( $p=0,593$ ), PAb ( $p=0,93$ ) pozitifliği ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kontrol grubunda ASCA ( $p=0,007$ ) yüksek bulundu. Kronik ishal olgularının içinde İBH tanısı alan 6 olgudan 1'inde (% 16,7) ANA, 1'inde (% 16,7) pANCA, 1'inde (% 2) GAb, 1'inde (% 2) ASCA pozitifliği saptandı. PAb pozitifliği saptanmadı. İBH ile İBH dışı kronik ishal olguları karşılaştırıldığında İBH'nda ANA ( $p=0,756$ ) pANCA pozitifliği ( $p=0,232$ ), PAb pozitifliği ( $p=0,712$ ) istatistiksel olarak anlamlı oranda artmış saptanmadı. ASCA ( $p=0,006$ ) ve GAb ( $p=0,006$ ) pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı.

**Tartışma:** Kronik ishali olgularda otoantikor düzeyleri yüksek saptanmazken, İBH tanısı olan olgularda ASCA ve GAb anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. pANCA, ASCA, PAb, GAb bakılmasına dayanan serolojik testler İBH tanısı koymada ve ayırıcı tanısında tek başına tanı koymadan çok yardımcı testler olabilir.

**Anahtar sözcükler:** Kronik ishal, inflamatuvar barsak hastalığı, otoantikor, ANA, pANCA, ASCA, PAb, GAb

## SUMMARY

### THE AUTOANTIBODY POSITIVITY IN CASES WITH THE COMPLAINT OF CHRONIC DIARRHEA

**Objectives and Hypotheses:** To determine the frequency of serologic markers as autoantibody (ANA, pANCA, ASCA, PAb, GAb) positivity in patients with the complaint of chronic diarrhea and explore the role of these autoantibodies in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease (IBD).

**Methods:** In our study, serum samples of 51 patients with the complaint of chronic diarrhea and 35 healthy controls were analysed. Clinical and laboratory data at the time of serum sampling were collected and differential diagnosis was made as the results of performed tests were registered. In our study, for all patients, ANA, pANCA, ASCA, GAb, PAb were examined by using the titerplane immunofluorescence technique.

**Results:** The mean age of patients with chronic diarrhea was calculated as  $60,90 \pm 59,76$  (9-206) months, and control group's was  $65,2 \pm 52,8$  (8-180) months. Of the patients with chronic diarrhea, 11 ( % 21,6) had ANA, 3 (%5,9) had pANCA, 1 (%2) had PAb, 1 (%2) had GAb, 1 (%2) had ASCA positivity. From the 35 cases of the control group, 8 (%22,9) had ANA, 7 (%20) had ASCA positivity. No pANCA, GAb, PAb positivities were determined. When compared with the control group, in patients with the chronic diarrhea, ANA ( $p=0,545$ ), pANCA ( $p=0,203$ ), PAb ( $p=0,93$  ) positivities were not found to have any statistically significant difference. In the control group, ASCA ( $p=0,07$ ) was found to be high. In patients with chronic diarrhea, of the 6 cases who were diagnosed as IBD, 1 (%16,7) had ANA, 1 (%16,7) had pANCA, 1 (%2) had GAb, 1 (%2) had ASCA positivity. PAb positivity was not determined. When cases with IBD and ones with chronic diarrhea without IBD were compared, ANA positivity ( $p=0,756$ ), pANCA positivity ( $p=0,232$ ), and PAb positivity ( $p=0,712$ ) levels were not found to be significantly higher in the IBD group. ASCA ( $p=0,006$ ) and GAb ( $p=0,006$ ) positivities were determined to be higher which were statistically significant.

**Conclusion:** ASCA and GAb of patients with the diagnosis of IBD were found significantly higher, while the autoantibody levels of patients with chronic diarrhea were found to be negative. The serologic tests which are depending on pANCA, ASCA, PAb, GAb can be supportive to diagnosis and differential diagnosis of IBD.

**Keywords:** Chronic diarrhea, inflammatory bowel disease, autoantibody, ANA, pANCA, ASCA, PAb, GAb.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İshal tüm dünyada, özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocukların, özellikle süt çocuğunun mortalite ve morbiditesinin en önemli nedenlerden biridir. Tüm dünyada ishalin tanınmasında ve tedavisinde önemli önlemler alınmasına rağmen halen 2,2 milyon çocuk ishal nedeniyle ölmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise her yıl yaklaşık 5 milyon çocuk ishal nedeni ile ölmektedir (1). Ölümlerin % 45'inden persistan ve kronik ishal sorumlu tutulmaktadır (2). Çocuklarda ishal, çocuğun alışlagelmiş dışkı sayısında ani bir artış ve yine alışlagelmiş dışkı kıvamında azalma olarak tanımlanabilir (3). Dört haftadan uzun süren ishal ise kronik ishal olarak tanımlanmaktadır (4). Türkiye'de kronik ishalin çocuk yaş grubunda sıklığı ile ilgili sağlıklı veriler yoktur. Batılı ülkelerde kronik ishalin sıklığı % 4-5 olarak bildirilmiştir (5,6,7). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre ise, çocuklarda kronik ishal prevalansının % 3-20 arasında değiştiği bildirilmiştir (8). Kronik ishal nedenleri arasında enfeksiyöz, postenfeksiyöz sebepler, anatomik sebepler, primer-sekonder laktoz intoleransı, pankreatik yetmezlik, selektif emilim kusurları, irritabl kolon sendromu, hemolitik üremik sendrom, eozinofilik gastroenterit, hormon ve intestinal peptidlerde artma, immün yetmezlik sendromları, kazanılmış protein intoleransı, endokrin sebepler, metabolik bozukluklar, familial polipozis, bakteriyel aşırı çoğalma, diyetle bağlı ishal ve inflamatuvar barsak hastalıkları bulunmaktadır.

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal kanalın çeşitli bölge ve katmanlarını tutabilen, nedeni tam olarak bilinmeyen, remisyon ve alevlenmeler ile giden kronik inflamatuvar hastalıklardandır. İBH'nin tanısı ve ülseratif kolit (ÜK) ile crohn hastalığı (CH) ayırıcı tanısında endoskopik, radyolojik, histopatolojik incelemeler, laboratuvar testleri, hasta ve aile öyküsü ile diğer gastrointestinal hastalıkların dışlanmasına rağmen, halen % 10-15 olguda tam bir sınıflama mümkün değildir. İnflamatuvar barsak hastalığının medikal tedavisinde hastanın ÜK ya da CH olup olmadığını bilmek çok da önemli değildir. Ancak, ÜK ve CH prognoz ve komplikasyonlar açısından önemli farklılıkları olan iki hastalıktır. Bu nedenle son zamanlarda serolojik belirteçler İBH'li hastalar için önemli bir konuma gelmiştir.

Aynı zamanda günümüzde tanı ve intestinal inflamasyonun izlenmesi için sıklıkla kullanılan C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve diğer akut faz reaktanlarının intestinal hastalık aktivitesi ile korelasyonun düşük olduğu bilinmektedir. Bu nedenle son zamanlarda İBH tanı ve izleminde serolojik belirteçler de dikkate alınmaktadır.

Çalışmamızda kronik ishal ile başvuran olguların ANA (anti nükleer antikor), pANCA (perinükleer serum antinötrofilik sitoplazmik antikor), ASCA (Anti saccharomyces cerevisae antikor), GAb (intestinal goblet hücre antikor) ve PAb (Pankreas ekzokrin otoantikor) bakılmış olup kontrol grubuna oranla otoantikor sıklığında artış olup olmadığının araştırılması hedeflenmiştir. Kronik ishal olguları da kendi içinde İBH ve İBH dışı olarak incelenmiş ve İBH’nda otoantikor pozitifliği sıklığında artış olup olmadığı incelenmiştir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Kronik İshal**

#### **2.1.1 Tanım**

Dışkılama sayısının (günde 3 kez) ve miktarının normalden fazla, kıvamının ise sulu olması durumu “ishal (diyare)” olarak tanımlanır (3). Sağlıklı çocuklar günde 5-10 gr/kg, erişkinler ise 100-200 gr/gün gaita yaparlar. Akut ishal genel bir ifade ile 7-10 gün süren ishaldir. Akut olarak başlayan ve 14 günden fazla süren ishal persistan ishal olarak tanımlanmıştır. Kronik ishal ise infant ve çocuklarda 10gr/kg/günün üzerinde sulu ve 4 haftadan uzun süren ishal olarak tanımlanmaktadır (4).

#### **2.1.2 İnsidans ve epidemiyoloji**

Çeşitli ülke ve toplumlarda kronik ishal epidemiyolojisi değişiklik göstermektedir. Sıklığını belirlemek popülasyonların farklılıkları, hastalığı tanımlamak zorluklar ve yapılan çalışmaların yetersiz olması nedeni ile zordur. Gelişmekte olan ülkelerde akut ishal olarak başlayan ishallerin % 3-20'si persistan hale dönmektedir. Türkiye’de de kronik ishalin çocuk yaş grubunda sıklığı ile ilgili sağlıklı veriler yoktur. Batılı ülkelerde kronik ishalin sıklığı ise % 4-5 olarak bildirilmiştir (5,6,7). WHO verilerine göre ise, çocuklarda kronik ishal prevalansının % 3-20 arasında değiştiği bildirilmiştir (8).

#### **2.1.3 Patofizyoloji**

İntestinal kanal, yiyeceklerle alınan besin maddelerinin, elektrolitlerin ve suyun emiliminden primer olarak sorumludur (9). Normal bir erişkin günde 3 ana öğün ile beslenir. Bu öğünler ile duodonuma yaklaşık 9 litreye yakın sıvı alımı olur. Bu miktarın 1-1.5 litresi ileoçekal valvden geçer ve anal sfinkterden dışkı (0.1 litre) olarak atılır (10). Böylece incebarsaktan yaklaşık 8 litre ve kalın barsaktan 1.5 litre emilim olur. Bu olaylar membran transport sistemi yardımı ile oluşur. Eğer alınan besinler absorbe edilemezse su normal isotonisiteyi sağlamak için intestinal kanal içerisinde kalır ve intestinal hücrelerden elektrolit salınımı olur. Patofizyolojisine göre kronik ishal ozmotik, sekretuar ve mikst

olarak sınıflanabilir. Dışkı sayısının özelliklerine göre sulu, yağlı (malabsorptif), inflamatuvar ishal olarak ayrılabilir (11).

#### Patofizyoloji

1. Emilemeyen karbonhidrat ve yağlar ince barsak lümeninde ozmotik basıncı artırarak pasif difüzyonla emilen suyun lümende toplanmasına neden olurlar. Kolonun emme kapasitesinin üzerinde su kolona geçer ve dışkı volümü artar, yumuşar veya sıvılaşır.

2. Emilmemiş karbonhidratlar kolon bakterilerinin etkisi ile kısa zincirli yağ asitlerine çevrilirler. Bunlar kolon ozmolaritesini artırıp su Emilimini engellerler.

3. Emilmemiş ve kolona ulaşmış yağ asitleri (hidroksi yağ asitleri) kolon mukozasında sekresyonu stimüle ederler.

4. Emilemeden kolona geçen fazla safra tuzları kolon mukozasında sekretuar etki gösterirler.

5. İnflamasyon kaskadında açığa çıkan maddeler sekresyonu artırarak diyareye neden olurlar (11,12).

**Tablo 1.** İshal Oluşum Mekanizmaları

|                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1.Barsak lümeninde emilemeyen, ozmotik olarak aktif maddelerin varlığı (ozmotik ishal)</b>           |
| <b>2.İyon sekresyonunun artması ya da reabsorpsiyonunun engellenmesi (sekretuar ishal)</b>              |
| <b>3.İntestinal mukoza bütünlüğünü bozan nedenler (Tümör, ülser, mikroorganizma invazyonu)</b>          |
| <b>4.İntestinal motilitede artış ya da azalma (psikojenik ve hormonal bozukluklar, otonom nöropati)</b> |
| <b>Motilite azalması (Diabetes Mellitus, hipotiroidi) staz ile beraber bakteriyel aşırı çoğalmaya</b>   |
| <b>Motilite artması (hipertiroidi, hümorale ajanlar) hızlı geçiş ile mukozal temasın azalması</b>       |
| <b>5.Emilim yüzeyinin azalması (kısa barsak sendromu)</b>                                               |

#### 2.1.3.1 Ozmotik İshal

Sindirilemeyen veya absorbe edilmeyen solütlerin alınması ile ya da normalde absorbe edilebilir solütlerin absorpsiyonunu engelleyen hastalıklarla oluşur. Bu solütler lümende osmotik basıncı artırarak su ve elektrolit Emilimini azaltır. Bu tür ishalde dışkı osmolaritesi seruma eşittir. Laktoz intoleransı osmotik ishal nedenleri arasında en sık

görülen örnektir. Lümen ozmotik yükünü arttıranların başında karbonhidratlar gelir. Yağlar da benzer etki gösterirler. Tek başına protein veya aminoasit malabsorpsiyonu çok ağır olmadıkça ishal ortaya çıkmaz (12). Ozmotik ishalde, ishal oral alım kesilince geçer, fekal sıvıda ozmotik gap bulunur.

### **2.1.3.2 Sekretuar İshal**

Villuslar üzerindeki epitel hücreleri sıvı absorpsiyonu, kriptler üzerindeki hücreler ise sekresyondan sorumludur. Böylece intestinal sistemden büyük miktarlarda su ve elektrolit absorbe edilir. Sodyum (Na) transportuna sekonder sıvı absorpsiyonunu sağlayan Na pompalarının transport mekanizması sekonder haberciler (cAMP, cGMP, Ca<sup>2+</sup> ve diaçilgliserol) ile inhibe olur (13). Sekonder habercilerin konsantrasyonunu artıran durumlarda NaCl absorpsiyonu azalır, kolon sekresyonu artar ve sonuçta sekretuar ishal gelişir (13,14).

**Tablo 2.** Ozmotik ve sekretuar ishal ayırıcı tanısı

|                          | <b>Ozmotik ishal</b>  | <b>Sekretuar ishal</b> |
|--------------------------|-----------------------|------------------------|
| <b>Cl konsantrasyonu</b> | <b>&lt;35mEq/L</b>    | <b>&gt;40mEq/L</b>     |
| <b>Açlığa cevap</b>      | <b>ishal durur</b>    | <b>devam eder</b>      |
| <b>Dışkı Na</b>          | <b>&lt;70mEq/L</b>    | <b>&gt;70mEq/L</b>     |
| <b>Redüktan madde</b>    | <b>Pozitif</b>        | <b>Negatif</b>         |
| <b>Dışkı pH</b>          | <b>&lt;5</b>          | <b>&gt;6</b>           |
| <b>Osmotik Gap</b>       | <b>&gt;135mOsm/kg</b> | <b>&lt;50mOsm/kg</b>   |

### **2.1.4 Etiyoloji**

Kronik ishal hafif klinik bulgulardan hayatı tehdit eden hastalıklara kadar pek çok nedene bağlı olarak gelişir. Kronik ishal nedenleri çok çeşitlidir ve olguların bir çoğunda ishal sindirim ve emilim işlevlerinde bozukluk sonucu gelişir. Çocuğun yaşı ayırıcı tanıda oldukça önemlidir. Bazı hastalıklar kaçınılmaz olarak doğumdan itibaren bulgu verirken (konjenital laktaz eksikliği, konjenital glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu, konjenital villus

atrofisi gibi), bazı hastalıklar genel olarak büyük çocuk hastalığı olarak kabul görür (inflamatuvar barsak hastalığı gibi) (15).

**Tablo 3.** Yaşa göre çocukluk çağında görülen kronik ishal nedenleri

| <b>0-3 ay</b>         | <b>Konjenital laktaz eksikliği</b><br><b>Konjenital mikrovillus atrofisi</b><br><b>Konjenital glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu</b><br><b>Konjenital klorid diyaresi</b><br><b>Kistik fibrozis</b><br><b>İmmün yetmezlikler</b><br><b>İnek sütü protein allejisi</b><br><b>Otoimmün enteropati</b><br><b>Hirschsprung hastalığı</b> |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3 ay – 3 yaş</b>   | <b>Gıda alerjileri</b><br><b>Sekonder laktoz intoleransı</b><br><b>Çölyak hastalığı</b><br><b>Kronik nonspesifik ishal</b><br><b>Enfeksiyöz nedenler</b>                                                                                                                                                                          |
| <b>3 yaş ve üzeri</b> | <b>Sekonder laktoz intoleransı</b><br><b>Çölyak hastalığı</b><br><b>İnflamatuvar barsak hastalıkları</b><br><b>İlaçlar</b>                                                                                                                                                                                                        |



**Tablo 4.** Çocukluk çağında görülen kronik ishal nedenleri

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Enfeksiyöz</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bakteriyel</li><li>- Parazitik</li><li>- Viral</li><li>- Ekstraintestinal enfeksiyonlar</li></ul> <b>Postenfeksiyöz ishal</b> <b>Anatomik sebepler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hirschsprung - Malrotasyon</li><li>- Kısa barsak sendromu</li><li>- İntestinal lenfanjiyektazi</li></ul> <b>Primer – sekonder laktoz intoleransı</b> <b>Pankreatik yetmezlik</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Kistik fibrozis</li><li>- Schwachman hastalığı</li><li>- Kronik pankreatit</li></ul> <b>Selektif emilim kusurları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Sükroz izomaltoz eksikliği</li><li>- Glukoz galaktoz eksikliği</li><li>- Konjenital klor-Na ishali</li><li>- Primer safra asidi malabsorpsiyonu</li><li>- Konjenital laktaz eksikliği</li></ul> <b>İrritabl kolon sendromu</b> <b>Hemolitik üremik sendrom</b> <b>İnflamatuar barsak hastalığı</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Ülseratif kolit</li><li>- Crohn hastalığı</li><li>- Nekrotizan enterokolit</li><li>- Psödomembranöz enterokolit</li></ul> <b>Eozinofilik gastroenterit</b> | <b>Hormon ve intestinal peptidler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Nöroblastoma, ganglionöroma</li><li>- Zollinger-Ellison sendromu</li><li>- Vıpoma - MEN sendromu</li><li>- Mastositoz - Lenfoma</li></ul> <b>İmmün yetmezlik sendromları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Kr. granülamatöz hastalık</li><li>- Kr. mukokutanöz kandidiazis</li><li>- AIDS</li><li>- IgA eksikliği</li><li>- Sık görülen değişken immün yetmezlik</li><li>- Otoimmün enterokolitler</li></ul> <b>Kazanılmış protein intoleransı</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- İnek sütü intoleransı</li><li>- Soya proteini intoleransı</li></ul> <b>Endokrin nedenler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipertiroidi</li><li>- Diabetes Mellitus</li><li>- Adrenal yetmezlik</li></ul> <b>Metabolik bozukluklar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Abetalipoproteinemi</li><li>- Wollman hastalığı</li><li>- Akrodermatitis enteropatika</li><li>- Çölyak hastalığı</li><li>- Konjenital mikrovillus atrofisi</li><li>- İntestinal psödoobstrüksiyon</li></ul> <b>Familyal polipozis</b> <b>Bakteriyel aşırı çoğalma</b> <b>Diyete bağlı (aşırı beslenme-sorbitol)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## **2.1.5 Klinik**

### **2.1.5.1 Kronik İshal Nedeni Olan Bazı Hastalıklar**

#### **Enfeksiyonlar**

Enfeksiyöz gastroenterit tipik olarak akut, sınırlı bir hastalık iken, bazı organizmalar kronik ishale neden olabilirler. Tam olarak mekanizması bilinmemesine rağmen çeşitli enfeksiyonlar ince barsak mukozasında villus kaybı, lamina proprianın hücre infiltrasyonu ve epitelin bariyer ve absorptif kaybı ile kronik ishale neden olabilir (16). Bu hastalarda beslenmenin azalması epitel hücre hasarını geciktirir ve azalmış disakkaridaz eksikliği ile kronik ishal ile sonuçlanan sekonder karbonhidrat malabsorpsiyonuna neden olur. Virüslerden rotavirüs akut gastroenterit nedeni iken, bazen ağır villüs düzleşmesi ve mukoza iyileşmesinin gecikmesi ile iki aya kadar uzayan kronik ishale neden olabilir. Son zamanlarda rotavirus aşısı ile infant ve küçük çocuklarda rotaviruse bağlı ciddi ishal sıklığının azaldığı da bildirilmiştir (17,18). Sitomegalovirus ve herpes simplex viruse bağlı kolitler de kronik ishal nedenidirler. Özellikle immün suprese ve malnütriye hastalarda *Giardia*, *Cyclospora* ve *Strongyloides* önemli olsa da bakterilerin neden olduğu kronik ishal olgularından daha çok *Enterogregan E.Coli (EAEC)*, *Enteropatojen E.Coli (EPEC)* ve *Criptosporidium* izole edilir (19). İnvaziv bakterilerde yersinia ve mikobakterium enterokolitleri diğer kronik ishal nedenleridir. Burada enterik bakteriler direkt mukozal hasar, toksin yapımı, intestinal epitele yapışma mekanizmaları ile ishali artırır. Yine genellikle antibiyotik alımı ile birlikte olan kronik ishallerde toksin salgılayarak psödomembranöz enterokolit tablosu yapan *Clostridium difficile* mutlaka düşünülmelidir. Kronik ishal yapan parazitlerden giardiazisin patogeneğinde ise mukozal hasar, mekanik yıkım, bakteriyel aşırı çoğalma, mukozal invazyon, artmış hücre yapım ve yıkımı ve mukus sekresyonu etkilidir. *Entamoeba histolitika* ise kolite neden olarak kanlı, mukuslu kronik ishal yapan diğer bir etkidir.

#### **Postenfeksiyöz Gastroenterit**

Postenfeksiyöz ishal veya diğer ismi ile ‘postgastroenterit sendromu’ olarak da bilinen bu sendromda akut bir enterit atağı nedeni ile hastaneye başvurudan yedi gün sonra ince barsakta devam eden mukozal hasara bağlı olarak ishalin hala devam ediyor olması ve beraberinde kilo alamama olarak tanımlanır (20). Barsak fırçamsı kenarı harap olduğu için burada esas olan kazanılmış karbonhidrat intoleransı ve malabsorpsiyondur. Başlangıçta

ateş ve ishal ile başvuran çocukta kontrol edilemeyen sulu diyare gelişir. Olguların üçte birinden fazlasında disakkarit ve monosakkarit intoleransı gözlemlendiğinden klinik olarak patlar tarzda sulu ishal, kusma, dehidratasyon, kramplı karın ağrısı, ve kilo alamama gözlenir. Mukozal hasarın şiddetine göre bu klinik tablo daha hafif ya da çok ağır olabilir.

#### İlaça bağlı ishal

İlaçlar direk mukozal hasar ile, intestinal mikroflorayı değiştirerek, intraluminal absorpsiyonu azaltarak ishale neden olurlar. Çocuklarda antibiyotikler ishal nedeni olarak en iyi bilinen ilaç grubudur ve barsak florasını değiştirerek ishale neden olurlar. Eritromisin intestinal motiliteyi artırır. Penisilin ve sefalosporinler emilim için direkt kompetisyon yoluyla diyare oluşturur. Radyasyon ve kemoterapi de mukozit ve enterit yoluyla ishale neden olur.

#### Laktoz malabsorpsiyonu

Doğumsal laktoz malabsorpsiyonu çok nadir bir durumdur. Bu bebeklerde doğumu izleyerek laktoz alımından kısa bir süre sonra sulu ishal, abdominal gerginlik, kusma ve dehidratasyon belirtileri görülür. Ağır malnütrisyon gelişebilir. Sulu dışkının nedeni glukoz ve galaktoza ayıramayan laktozun barsakta osmotik bir yük oluşturarak lümene su geçişine neden oluşudur. (Osmotik diyare) Geç başlangıçlı primer laktaz yetersizliği ise otozomal resesif geçişli bir bozukluktur. Genellikle 3-5 yaşlarında bazen de daha ileri yaşlarda ortaya çıkar ve bazı etnik gruplarda (Örn ABD’de Afrika ya da İspanyol kökenlilerde) bu bozukluğa yaygın olarak rastlanmaktadır. Her iki durumda da diyetten laktoz çıkarılınca ishal kesilir. Sekonder disakkaridaz yetersizliği ise çölyak, giardiyazis, protein enerji malnütrisyonu, viral ve bakteriyel gastroenterit, abetalipoproteinemi, kistik fibroz, immünoglobulin yetmezlikleri, nekrotizan enterokolit ve geniş barsak rezeksiyonları gibi birçok hastalığa eşlik edebilir.

#### İrritabl kolon sendromu

İrritabl barsak sendromu (İBS), organik veya metabolik bir hastalığın olmadığı durumlarda görülen kronik veya tekrarlayıcı karın ağrısı, barsak alışkanlığında değişiklik, karında gerginlik yakınmalarının olduğu bir bozukluktur (21). İrritabl barsak sendromu teşhisi semptomların ifade edilmesine bağlı olduğundan belli yaş gruplarının altında tanımlanamaz, bu nedenle altı ay - üç yaş arası dönemde irritable barsak sendromu yerine

kronik nonspesifik ishal (KNİ) veya toddler ishali tanımı kullanılmaktadır (22). Alt karın ağrısı, yumuşak dışkı çıkarma ve semptomların gerilemesi şeklindedir. Bu epizodlar çeşitli çevresel ve emosyonel stres faktörleri ile ilişkilidir. Kronik ishale neden olan diğer organik hastalıklar dışlandıktan sonra düşünülmelidir.

#### İnek sütü alerjisi

Aşırı duyarlılık ya da nonimmünolojik reaksiyonlar sonucu gelişebilen, besin alerjisi, anafaksi, şok gibi ciddi sistemik reaksiyonların yanı sıra deri, solunum ve gastrointestinal sistem gibi belli sistemleri ilgilendiren izole semptomlar ile de ortaya çıkabilir. Kusma, ishal, malabsorbsiyon ve büyüme geriliği klinikte rastlanan gastrointestinal sistem semptomlarıdır. Alerjik enteropati, eosinofilik gastroenterit, alerjik kolit şeklinde prezente olur. Her üç durumda da ortak özellik diyetten inek sütünün çıkarılması ile semptomların gerilemesidir.

#### Akrodermatitis Enteropatika

Başlıca belirtileri, deri lezyonları, kronik ishal, alopesi ve nöropsikiyatrik bozukluklar olan otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Etiyopatogenezinden çinko emilimindeki yetersizlik sorumlu tutulmaktadır. Bebek anne sütünden kesildikten 4-6 hafta sonra veya anne sütü almayan bebeklerde doğumdan sonra belirtiler ortaya çıkmaya başlar. Kronik ishal ve çinko eksikliği sonucu gelişme geriliği oluşur. Steatore ve karbonhidrat intoleransı sıklıkla vardır (23).

#### Safra tuzu yetersizliği

Karaciğerde konjuge safra tuzu yapımı, safranin barsağa akımı, üst ince barsakta safra tuzlarının dekonjugasyonu ya da ileumdan safra tuzlarının emilimine ilişkin bozukluklar, barsak lümeninde miçel oluşumu için gerekli konjuge safra tuzlarının azalmasına, yağların emülsiyon durumuna gelememesine ve steatoreye yol açar. Karaciğer hastalıkları, safra yollarında tıkanıklık veya atrezi ve doğumsal safra asit metabolizma bozuklukları da bu duruma neden olabilir.

#### Kısa barsak sendromu

Kısa barsak sendromu barsağın geniş cerrahi rezeksiyonu sonucu ince barsak işlevlerinin bozulmasıdır. İnce barsak çok geniş bir emilim yüzeyine sahip olduğundan, duodenum, ileum alt yarısı ile ileoçekal valvın sağlam kalması koşulu ile total uzunluğun

% 40'ına kadar olan rezeksiyonlar genellikle iyi tolere edilir. Ortaya çıkan klinik bulgular çıkarılan barsak bölümü ile ilgili olarak değişebilir.

#### İntestinal lenfanjektazi

Nadir görülen protein kaybettiren gastroenteropatidir. Primer veya sekonder olarak ortaya çıkar, fonksiyonel formu da tanımlanmıştır. Primer intestinal lenfanjektazi sıklıkla çocukluk yaşlarında familial ya da sporadik olarak ortaya çıkar. Konjenital olarak visseral lenfatiklerin hipoplazik olması, lenf akımını zorlaştırır ve intestinal lenfatik basınç artar. Bu yüzden ince barsak ve mezenter lenf damarları dilate olur. Dilate lenf damarları (laktealler) rüptüre olarak lenf sıvısı ve lenfositlerin barsak lümenine ve/veya periton boşluğuna geçmesine neden olur. Kanda albumin, immünoglobulin ve diğer proteinler azalır; lenfopeni gelişir. Hipoalbuminemi ve lenfositopeninin oluşturduğu bulguların yanısıra intermittan ishal, steatore, bulunabilir (24).

#### Pankreatik Yetmezlik

Kistik fibrozis, Schwachman Diamond sendromu ya da kronik pankreatitte ishal oluşum mekanizması pankreas enzim aktivitesinin ileri derecede azalmış olmasına bağlı ekzokrin pankreas yetmezliği ve buna bağlı steatoredir. Yağ ve protein malabsorpsiyonu ön plandadır. Soluk ve yağlı görünümde, kötü kokulu sık ve bol miktarda dışkılama görülür. Kistik fibrozis (KF) otozomal resesif geçiş gösteren, beyaz ırkta daha sık görülen, birden çok sistemi tutan bir hastalıktır. Israrcı ve tekrarlayan solunum semptomları, büyüme geriliği, bol miktarda, pis kokulu, yağlı dışkı, elektrolit ve asit-baz dengesizliği, rektal prolapsus, nazal polipler, sinuzit, hepatobiliyer bulgular, sterilite en sık başvuru nedenleri arasındadır. Genel olarak yeni doğanda mekonyum ileusu, uzamış sarılık, aile öyküsü gibi bulgularla kendini gösterir. Süt çocukluğu döneminde ise ishal, elektrolit bozuklukları, metabolik alkaloz tablosu, tekrarlayan bronşiyolit gibi bulgular ön plana geçer. Schwachman Diamond sendromu ise nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. Başlıca bulgular steatore, ekzema, gelişme geriliği, nötropeni ve sık geçirilen enfeksiyonlardır.

#### Konjenital klor ishali

Nadir görülen bir familial hastalık olup otozomal resesif geçişlidir.  $\text{Cl}/\text{HCO}_3$  değişim mekanizması bozulduğundan klor absorpsiyonu bozulmuştur. Emilemeyen Cl barsak lümeninden kaybedilir ve ozmotik ishale sebep olur. Doğumdan itibaren sulu ishal

ve abdominal distansiyon bulguları mevcuttur. Ağır kilo kaybı, hiponatremi, hipokloremi ve metabolik alkaloz vardır.

#### Sükraz-İzomaltaz yetersizliği

En sık rastlanan doğumsal disakkaridaz yetersizliğidir. Diyete meyve suları ve sebzelerin eklenmesiyle süt çocuğu döneminde ortaya çıkar. İlk bulgu ishaldir. Karın şişliği ve kramp şeklinde ağrılar vardır.

#### Glukoz-Galaktoz malabsorpsiyonu

Otozomal resesif geçen nadir bir sendromdur. Glukoz ve galaktozun barsak hücrelerinden emiliminde sorun vardır. Doğumdan sonra anne sütü ya da formula alımını takiben şiddetli ishal başlar. Aynı taşıma kusuru böbrek tubulus hücrelerinde de bulunduğundan eş zamanlı glikozüri ve aminoasidüri de olmaktadır.

#### Eozinofilik Gastroenterit

Nadir görülen çeşitli gastroenterolojik semptomlarla kliniğe yansıyan bir hastalıktır. Gastrointestinal sistemde tuttuğu trakta bağlı olarak semptomları değişebilmektedir. Mukozal, subserozal ya da kasta eozinofilik infiltrasyon ile karakterizedir. Hastalığın altta yatan moleküler mekanizması ve predispozan faktörleri tam olarak aydınlatılamamıştır fakat birçok hastada mevsimsel alerji, besin alerjisi, astım, ekzema gibi semptomlarla birlikteliği gözlenmiştir. Gastrointestinal sistem (GIS) kanaması, anemi, malabsorpsiyon, ishal ve protein kaybettiren enteropati klinik bulgularıdır (25).

#### Abetalipoproteinemi

Erken süt çocukluğu döneminde gelişme geriliği, steatore akantositoz ile ortaya çıkan çok nadir otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalık barsağın emici hücrelerinin endoplazmik retikulum tarafından lipoproteinlerin protein parçasının sentez edilememesi sonucu oluşur. Beta proteinler şilomikron ve VLDL'nin meydana gelmesinde rol oynarlar. Şilomikron yapımı olmayacağından emici hücrelerden lenfatiklere yağ taşınması ağır şekilde bozulur ve steatore, ishal oluşur.

### Wolman hastalığı

Otozomal negatif geçişli bir lipidozis sendromudur. Retiküloendotelial sistemde, lizozomlarda ve barsak mukozasının epitelyum hücrelerinde kolesterol esterleri ve trigliserid birikimi hastalığın özelliğini oluşturur. İnce barsak mukozasının mikroskopik incelemesinde villöz yapı kaybı mukozal atrofi ve lamina propriada köpüksü hücre birikimi görülür. Kronik ishal, kusma, tartı alamama, karın şişliği gibi gastrointestinal bulgular yaşamın ilk haftalarında ortaya çıkar.

### Çölyak hastalığı

Kalıtsal olarak duyarlı – doku grubu antijenini HLA DQ2 ve DQ8 olan – bireylerde tahıllı besinlerdeki glutene karşı kalıcı entolerans sonucu ince barsakta, sindirim kanalı dışı organlarda gelişen otoimmün bir hastalıktır. Gluten içerdiği tekrarlayıcı belli aminoasit dizilimleri ile lamina propriadaki lenfositleri duyarlı hale getirir ve inflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olur. İnflamasyon sonucunda villus atrofi, kript hiperplazisi ve ince barsak mukozal yüzeyini kaplayan epitelde hasar gelişir. Çocukların klasik çölyak hastalığında tahıllı besinlere başladıktan sonra birkaç ay içinde malabsorpsiyon gelişir. Kronik ishal, yumuşak, kötü kokulu, bol miktarda dışkılama, karın ağrısı, kusma, karın şişliği olur. Karında distansiyon, iştahsızlık, ekstremitelerin proksimalinde kas zayıflığı görülür. Daha büyük çocuklarda boy kısalığı, demir tedavisine yanıtız demir eksikliği anemisi, puberte gecikmesi ve osteoporoz ile ortaya çıkar, sindirim sistemi belirtileri olmayabilir (26).

## **İnflamatuvar Barsak Hastalıkları**

### Tanım

İnflamatuvar barsak hastalıkları (IBH), gastrointestinal kanalın idiyopatik inflamasyonu ile karakterize hastalıklarıdır; Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki major klinik formdan oluşur. İBH, hastaların % 20 sinde çocukluk çağı ve ergen çağda başlamaktadır. ÜK, kolonu rektumdan proksimale doğru sağlam kısım bırakmadan tutan remisyon ve ekzaserbasyonlarla seyreden; kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. CH ise ağızdan anüse dek sindirim kanalını segmenter tarzda, arada sağlam bölgeler bırakarak tutan, transmural tutulum özelliği gösteren, remisyon ve ekzaserbasyonlarla seyreden kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Her iki hastalığın ortak

özelliği sindirim sistemi dışında birçok organ ve organ sistemlerinde bulgularla seyredebilen sistemik hastalık olmalarıdır (27).

### Epidemiyoloji

İBH rastlanma sıklığı; şahıs, yer, zaman, sosyoekonomik faktör gibi değişkenlere bağlı olarak farklılık gösterir. CH ve ÜK'in dünya üzerindeki coğrafik dağılımı benzer olup Kuzey Amerika, Kuzeybatı Avrupa, özellikle İskandinavya ve İngiltere'de daha sık görüldüğü; buna karşın Güneydoğu Avrupa, Güney Afrika ve Avusturalya'da daha az sıklıkla rastlandığı bilinmektedir. Avrupa'nın kuzeyinde güneyine göre daha fazla rastlanmaktadır. Yine şehirlerde kırsal kesime göre daha fazla rastlanmaktadır. Avrupa'da erişkinlerde ÜK/CH=2/1 gibi bir oranda görülmektedir. Çocuklarda ise özellikle Kuzey Amerika ve İngiltere'de son yıllarda ÜK olgu sayıları aynı kalırken, CH sıklığının üç kez arttığı saptanmıştır. Olasılıkla ayırıcı tanının doğru yapılması ve tanı olanakları artışının bu değişikliğe neden olduğu düşünülmektedir (27).

Çocuklarda ise CH insidansı 0.2-3.1/100.000, prevalansı 16.6/100.000'dir çocuklarda ÜK insidansı 1.5-10/100.000, prevalansı 3.4/100.000'dir (28,29). CH ve ÜK geç adölesan ve genç erişkin dönemin hastalığıdır, yaşamın 2-3. onyılında sıklığı artış gösterir. İBH'nin sıklığı bimodal dağılım özelliği gösterip 2. sıklık artışı 6. on yıl civarında, özellikle CH'de görülür (30). On yaş altındaki çocuklarda ÜK, CH'den daha sık görülmektedir. Buna karşın CH insidansı kadınlarda erkeklerden daha fazla iken, ÜK için anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Hastalığın sıklığı etnik gruplara göre de farklılık gösterir; beyazlarda, zencilere göre, Yahudilerde özellikle orta Avrupa kökenli Yahudi olmayanlara göre daha sık rastlanır. CH, Turner sendromu, Hermansky-Pudlak sendromu ve glikojen depo tip 1B'de; genel olarak İBH, Tip 1 Diabetes Mellitus ve Kistik fibroziste daha sık görülür (30).

### Etiyoloji

ÜK ve CH'ında etiyopatogenez tam olarak anlaşılamasa da hastalığa duyarlılık ve gelişiminde neden-sonuç ilişkisi şeklinde tek bir faktörden çok, daha kompleks nedenler rol oynar. Olasılıkla predispozan genetik faktörler, eksojen ve endojen tetikleyiciler ve değiştirici faktörlerin etkileşmesi sonucu hastalık ortaya çıkar (27).

Genetik faktörler hastalığın oluşumunda önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır, CH 'de ÜK'e göre bu risk daha fazladır. İBH olan bir hastanın 1. ve 2.derece akrabalarında hastalığın görülme riski % 6-32'dir. Ebeveynlerin her ikisinde de İBH varsa bu risk %

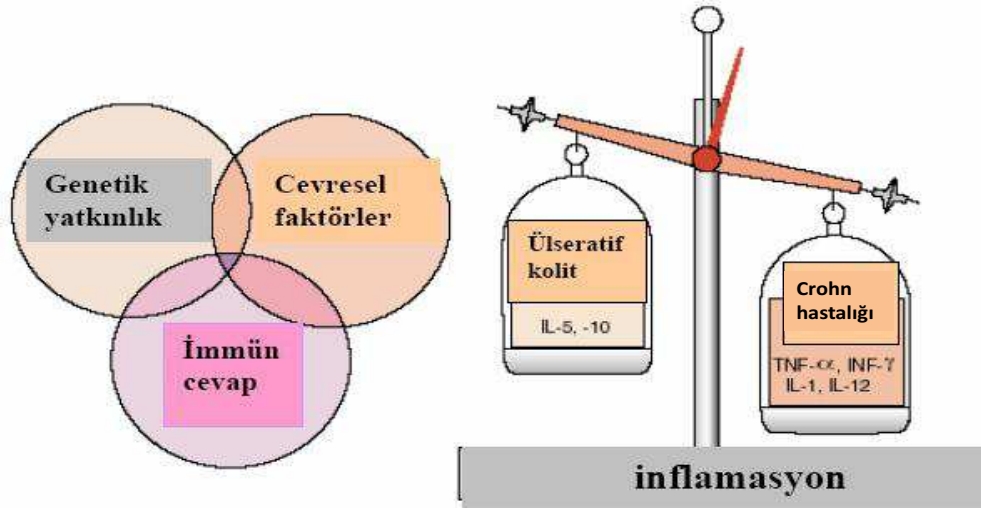


35'in üzerine çıkar. CH'de monozigot ikizlerde konkordans dizigotik ikizlerden anlamlı yüksektir (% 37>% 7), ÜK'te ise bu oran % 10>% 3 olarak saptanmıştır.

Altıncı kromozomda bulunan human lökosit antijen (HLA) çalışmaları ile İBH'de genetik heterojeniteye ait kanıtlar saptanmıştır. HLA Class II genlerinden DRB1\*01 ve DRB1\*07 CH'na yatkınlık ile; DRB1\*0103 hem CH hem de ÜK'in ağırlığı ile ilgili bulunmuştur. Aynı şekilde 6.kromozom kısa kolunda TNF alfa geni promotor bölgesindeki intrasellüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve interlökin-1 (IL-1) reseptör antagonist bölgesinde gen çiftlerinde değişiklikler CH'nın hem oluşumu hem de progresyonu ile ilişkili bulunmuştur. Son yıllarda 16.kromozom NOD2 genlerinde oluşan 3 önemli mutasyonun CH ile ilişkisi saptanmıştır. 6 ve 16. Kromozom dışında 5.12.14.kromozomun da İBH ile ilişkisi belirlenmiş; 12.kromozomdaki IBH2 loküsünün daha çok ÜK'e yatkınlıktan sorumlu olduğu bulunmuştur.

İBH'de çevresel faktörler genetik duyarlı bireylerde hastalığın ortaya çıkışını sağlayan ve de hızlandıran etkenler olarak önem taşımaktadır. Son yıllarda CH'nın insidans artışı veya tersine monozigot ikizlerde hastalığın mutlak görülme olasılığı azlığı çevresel etkenlerin önemini kanıtlamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda yüksek sosyo-ekonomik düzeye sahip kişilerde; endüstrileşmiş ülkelerde veya aynı ülkenin büyük kentlerinde, stres faktörü yoğun kişilerde daha çok görüldüğü gösterilmiştir (30).

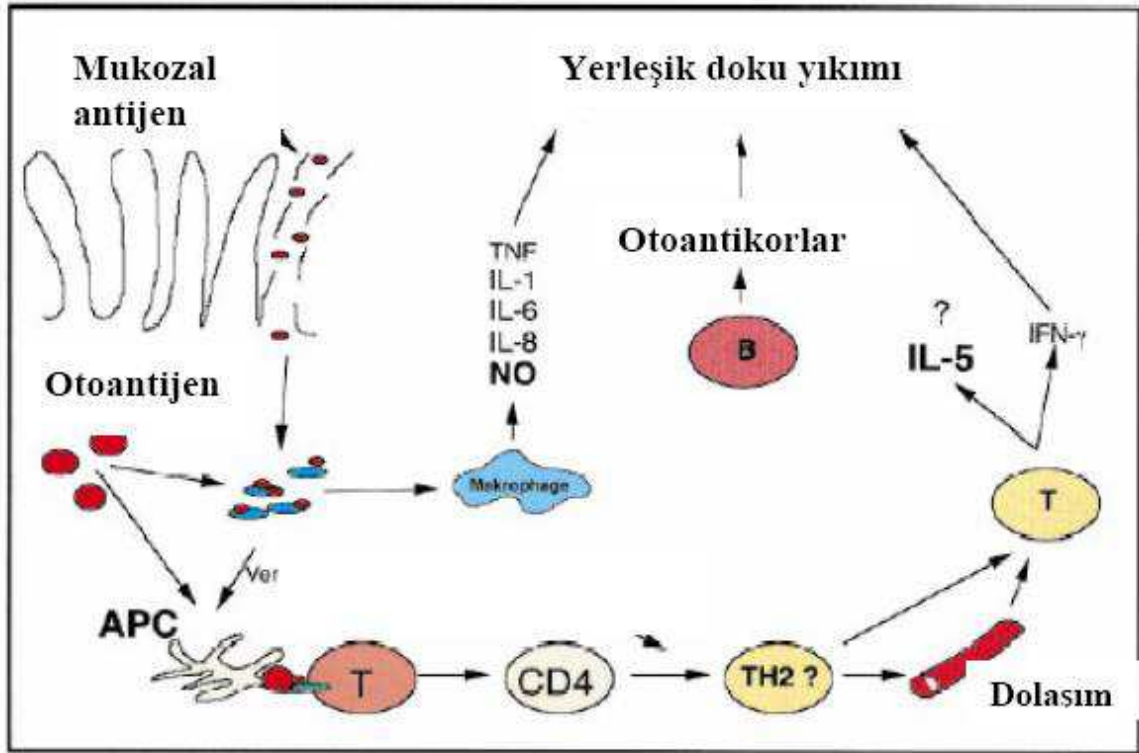
*Mycobacterium paratuberculosis* Crohn hastalarının dokularında kontrole göre daha sık izole edilmekle beraber aksini iddia eden çalışmalar da vardır. Yine Crohn hastalarının dokularında listeria, escherichia coli ve streptokok izole edilmiştir, ancak bu etkenlerin primer etiyolojik faktör ya da sekonder enfeksiyon etkeni olup olmadığı gösterilememiştir (31). Kızamık virüsünün CH patogenezinde rol alabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Diğer yandan abartılı hijyenik koşulların yetersiz immün tolerans ile aşırı immün yanıtı yol açıp CH ortaya çıkışını kolaylaştırmaktadır. Her ne kadar özgül bir toksin ya da anjiten belirlenememişse de diyetteki rafine şeker, süt ve hayvansal protein, Omega6/Omega3 oranı artışının CH ve ÜK riskinin artışı ile ilgili olabileceği bahsedilmektedir (32). Çocukların anne sütü ile beslenmesi CH riskini azaltırken, appendektominin de ÜK'ten koruyabileceği bildirilmiştir.



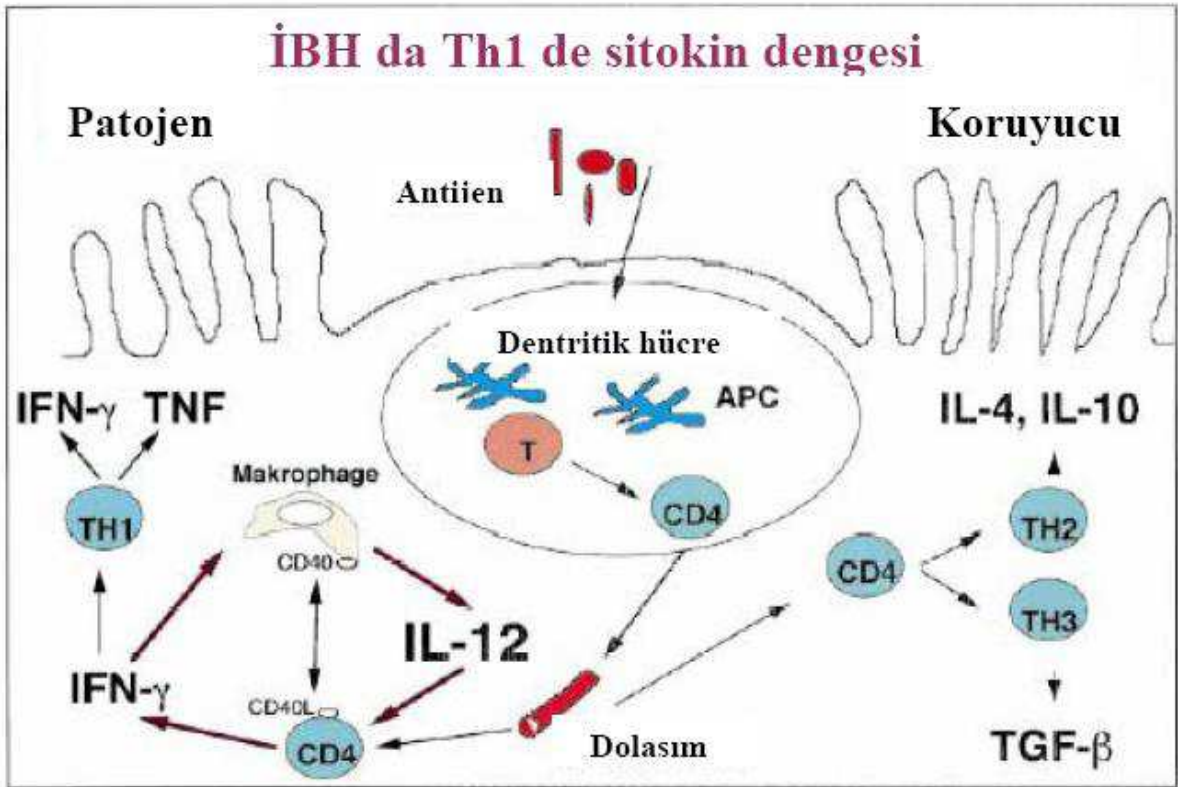
**Şekil 1:** İBH etiolojisinde genetik, çevresel ve konakçı immün cevap faktörleri (33)

### Patogenez

İBH, T lenfositlerin aracı olduğu proinflamatuar sitokinlerin anormal üretimi ile birlikte görülen hastalıklardır. IL-2 ve IL-10 eksikliğinde ağır İBH geliştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. İBH’de, duyarlı kişilerde tetikleyicilerin etkisi ile barsak duvarında inflamasyon başlar. İnflamasyonun başlaması için tetikleyici ajanın, artmış intestinal geçirgenlik varlığında lümeninden barsak duvarına geçerek antijen sunan hücreler aracılığı ile lenfoid foliküllerden T lenfositlere sunulması gerekir. T helper-1 (Th1) tipi hücrelerin uyarılması ile IL-1, IL-2, TNF alfa (tümör nekroz faktör alfa), IFN (interferon) gama gibi Th1 tipi sitokinler salgılanarak CH gelişir. Burada hücrel immün aktivitenin daha fazla artışı, azalmış apoptozisle aşırı artan hücrelerin ortadan kaldırılamayışı ve lenfosit birikimi söz konusudur. ÜK’te ise IL-4, IL-5, 6, 10 gibi T helper 2 (Th2) sitokinler daha fazla salgılanarak B lenfositlerden aşırı miktarda IgG salgınımına neden olur. Burada daha çok otoantikorlar yoluyla otoimmün yanıt oluşur. Sonuçta inflamasyonun tetiklenmesi ile beraber tüm bu immün mekanizmaların işleyişi hipotalamik pituitar eksenle başlayan ve enterik nervöz sistemle intestinal lümen hücrelerinde son bulan nöroendokrin sistemin kontrolü altındadır. Substans P, VIP (vazoaktif intestinal peptid), somatostatini kapsayan bu nöropeptidler ile de intestinal motilite artışı, aktif su ve elektrolit salgılanması ve mast hücre aktivasyonu oluşarak ishal ortaya çıkar. Stres ve emosyonel durum değişiklikleri bu aksın aktivasyonuna yol açarak değişikliklere yol açar (28).



Şekil 2: İBH'de inflamatuvar mediyatörler ve immün hücreler (33)



Şekil 3: İBH'de sitokinlerin etkisi (33)

## Histopatoloji

### Ülseratif Kolit

Hedef organ kolondur, her zaman rektumdan başlayarak kolon boyunca, proksimale doğru sağlam doku bırakmaksızın farklı uzanımlarda yayılım gösterir. Sadece rektum tutulmuşsa ülseratif proktit adını alır, bu olgular ÜK olgularının % 20-50'sini oluşturur. Sadece rektum ve sigmoid tutulumu 'distal tutulum' (% 40-50 olgu); rektum, sigmoid, inen kolon tutulumu 'sol kolon tutulumu' (% 40 olgu); transvers kolon da tutulursa 'pankolit' (% 10-20), (% 70'e dek bildiriliyor) adını alır. Çocukluk yaş grubunda kliniğin daha ciddi seyredebileceği, proktosigmoid olarak başlayan olgularda 3 yaşına kadar % 25, tüm takip boyunca % 29-70 oranında proksimale yayılabileceği bildirilmektedir. Mikroskopik incelemesinde mukozada yoğun nötrofil infiltrasyonu, goblet hücrelerinin müsin kaybı, kript abseleri, lamina propriada lenfosit infiltrasyonu mevcuttur. Kronikleşme sürecinde lenfosit birikimi, plazma hücreleri, mast hücreleri ve eozinofiller artar. İntestinal inflamasyon kolonik mukoza ile sınırlıdır ve hafif hastalıkta diffüz eritem, normal damarsal görünüm, orta derece inflamasyonda küçük yüzeyel ülserasyonlar, eksuda, mukozal yüzeyden spontan ya da dokunmakla kanamalar söz konusudur. Daha ciddi inflamasyonda ise derin ülserasyonlar, mukoza soyulmaları, psödopolipler söz konusudur. Kronik hastalıkta normal mukoza katlarının kaybı ve mukoza düzleşmesi mevcuttur (29).

### Crohn Hastalığı

Ağızdan anüse kadar tüm sindirim sistemini segmenter ve barsağın tüm katlarını arada sağlam bölgeler bırakarak tutar. Olguların % 38'inde ince barsak tutulumu, % 38'inde barsak ve kolon tutulumu, % 20'sinde sadece kolon tutulumu bildirilmektedir. Endoskopik biyopsi ile çocukların % 30-40'ında özafagus, mide, duodenum tutulumu gösterilmişse de gatsroduodenal bölge asıl yerleşim yeri değildir (27). Mikroskopik olarak kriptlerde nötrofil infiltrasyonu, submukozal histiosit proliferasyonu ve fibrozis bulunmaktadır. Asıl belirleyici, barsağın tüm katları ve serozanın da tutulumudur. CH'nın patolojik tanımlamasında önemli bir bulgu da granülomların bulunmasıdır. Barsağın tüm tabakalarında kronik inflamasyon ile beraber barsak duvarı kalınlaşması ve lümen daralması mevcuttur. En erken lezyon ince barsak ya da kolonda lenf follikülleri üzerinde yer alan aftöz ülserlerdir. Derinleşip genişleyerek longitudinal ya da transvers yayılım gösterirler ve arada kalan sağlam bölgelerle kaldırım taşı manzarası oluştururlar. Bu görünüm CH için karakteristiktir.

### Klinik Bulgular

ÜK ve CH olan hastaların ortak primer yakınması kronik ishaldir. Bu oran ÜK'te % 90, CH'ında % 65'tir. Hastalığın anatomik lokalizasyonu, yaygınlığı, ekstraintestinal tutulumu bulgularının varlığı ve biyolojik davranışına göre, klinik tablo ve semptomlar, değişkenlik göstermektedir (34).

### Ülseratif Kolit

Kanlı-mukuslu ishal en önemli bulgusu olmakla beraber sadece rektumun tutulduğu olgularda intermittent kanamalar da görülebilir. Hastalar genelde kronik ishal (% 90), rektal kanama, hematokezya (% 90), periumblikal veya sol alt kadrana lokalize karın ağrısı yakınmaları ile başvururlar. Dışkılama sık ve sulu olup, sabah, yemekten sonra ve gece boyunca görülebilir. Ağırlık kaybı olsa da lineer büyüme etkilenmemiştir. Ekstraintestinal tutulum CH'ına göre daha az görülmekle beraber saptanabilir (35). Klinik bulguların ağırlığı farklılık göstermekle beraber çocuk ve ergenlerin % 50'inde hafif hastalık tablosu söz konusudur. Olguların 1/3'ünde ise ağırlık kaybı, dışkılama sıklığında artış ve sistemik bulguların olduğu ağır hastalık bulguları olabilir. Pediatrik ÜK olgularının % 10-15'i akut fulminan hastalık tablosu gösterir. Hastalar toksik tablodadırlar, ağır kramp tarzında karın ağrısı, ateş, günde 6'dan fazla dışkılama, belirgin rektal kanamaları mevcuttur. Taşikardi, ortostatik hipotansiyon, yaygın karın hassasiyetleri, klinik bulgulara eşlik edebilir.

### Crohn Hastalığı

Başlangıcı daha sinsi olup, en sık rastlanan semptomu karın ağrısıdır. Hastaların % 75'inde gece uyandıran karın ağrısı vardır. Terminal ileal veya çekal hastalıkta sağ alt kadrana vuran karın ağrısı, kolonik ya da diffüz ince barsak tutulumunda periumblikal ağrı sıklıdır. İshal olguların 1/3'ünde görülür. Sol kolon tutulumu olmadıkça kansızdır. Olguların yarısında ateş bulunabilir. Bulantı, kusma, iştahsızlık, ağırlık kaybı ve büyüme hızında azalma (% 20-30), puberte gecikmesi, ÜK'e oranla daha sık görülür. Ekstraintestinal bulgulara, ÜK'e göre daha çok rastlanır.

**Tablo 5.** Crohn hastalığı ve Ülseratif kolitin karşılaştırılması

| Bulgu               | Crohn hastalığı | Ülseratif kolit                     |
|---------------------|-----------------|-------------------------------------|
| Rektal kanama       | Nadir           | Sık                                 |
| Abdominal kitle     | Sık             | Görülmez                            |
| Rektal hastalık     | Nadir           | Hemen her zaman                     |
| İleal tutulum       | Sık             | Görülmez (Backwash ileitis dışında) |
| Perianal hastalık   | Sık             | Çok nadir                           |
| Striktür            | Sık             | Çok nadir                           |
| Kesintili lezyon    | Sık             | Çok nadir                           |
| Transmural tutulum  | Sık             | Çok nadir                           |
| Kript absesi        | Daha az         | Sık                                 |
| Granüloma           | Sık             | Çok nadir                           |
| Kolon kanseri riski | Hafif artmış    | Çok nadir                           |

**Tablo 6.** İnflamatuvar barsak hastalığının tanısında başlangıç semptomlarının prevalansı, indeks semptomlu hasta yüzdesi (27)

| Semptom         | Crohn hastalığı (%) | Ülseratif kolit (%) |
|-----------------|---------------------|---------------------|
| Karın ağrısı    | 86                  | 69                  |
| Diyare          | 78                  | 93                  |
| Dışkıda kan     | 49                  | 95                  |
| Ağırlık kaybı   | 80                  | 55                  |
| Ateş            | 38                  | 15                  |
| Perianal lezyon | 44                  | 7                   |
| Artralji/artrit | 17                  | 8                   |
| Oral ülser      | 28                  | 8                   |
| Cilt lezyonları | 8                   | 2                   |

#### Ekstraintestinal Bulgular

Çocuklarda ekstraintestinal bulgular daha fazla görülür. En sık rastlanan hedef organlar cilt, eklemler, karaciğer, göz ve kemiklerdir. Coombs pozitif otoimmün hemolitik anemi, otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit, pyoderma gangrenosum daha çok

ÜK'te, eritema nodosum, artropati, kemik bulguları ve episklerit, üveit gibi göz bulguları CH'nda daha çok olmak üzere görülen ekstraintestinal bulgulardır (36).

#### İBH'nin Komplikasyonları

##### Ülseratif Kolit Komplikasyonları

- 1.Kanama: Hematokezya sık olup, ağır masif kanama olasılığı daha düşüktür.
- 2.Büyüme gelişme: Daha çok ağırlık kaybı mevcut olup olguların % 10'unda lineer büyüme geri kalmıştır (27,29).
- 3.Toksik megakolon: Daha çok pankoliti olan olgularda görülür. Akut kolonik dilatasyon ile oluşan sepsis benzeri tablodur. Mortalitesi yüksektir.
4. Perforasyon: Akut fulminan kolit, toksik megakolon ya da kolonoskopi esnasında görülme riski artar, serbest perforasyon nadirdir.
5. Kanser: Hastalığın 8-10.yılında görülme riski artmaya başlayıp, yılda % 0.5-1 artış gösterir. Daha çok kolorektal adenokarsinom görülür.

##### CH Komplikasyonları

1. Kanama: Masif kanama riski % 1 hastada görülebilir.
2. Büyüme gelişme: Ağırlık kaybı mevcuttur, lineer büyüme etkilenmiştir.
3. Toksik megakolon: Çok nadirdir.
4. Perforasyon: Çok nadirdir.
5. Abse: İnflamasyon, fistülizasyon ile abse formasyonu görülebilir.
6. Fistül: Enteroenterik, enterovezikal, enterovaginal, enterokutanöz fistüller görülebilse de en sık perianal ve perirektal fistül görülür.
7. Obstrüksiyon: İntestinal duvar inflamasyonu sonucunda gelişir.
8. Karsinom: İnce barsak, kolonda kanser oluşumu görülebilir, ayrıca gastrointestinal lenfoma riski de artmıştır (27,29).

#### **2.1.6 Ayırıcı tanı**

Kronik ishalde sistematik yaklaşım etiyolojiyi aydınlatmada önemli bir yer tutmaktadır. Öykü, fizik bakı, laboratuvar değerlendirme ve girişimsel tetkikler izlenecek yolların başında gelmektedir.

### **2.1.6.1 Öykü**

Anne baba arasında akrabalık, kardeşlerde benzer öykü mutlaka sorgulanmalıdır. Konjenital mikrovillus atrofisi, konjenital laktoz intoleransı, konjenital klorid diyaresi gibi bazı hastalıklar doğumdan itibaren bulgu verirken, inflamatuvar barsak hastalığı gibi bazı hastalıklar büyük çocuk hastalığı gibi kabul edilir (15). Annede antenatal polihidroamnios doğumdan itibaren olan ishalde konjenital klorid diyaresini düşündürür. Yalnızca anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda kronik ishal; konjenital laktaz eksikliği, glukoz, galaktoz malabsorpsiyonunu düşündürürken, ek gıdalara başlandıktan sonra başlayan, tartı kaybı ya da kilo alamama ile beraber olan ishal çölyak hastalığını, inek sütü veya inek sütü bazlı formüle alımından sonra başlayan ishal, inek sütü alerjisini düşündürür (3). Obez bebeklerde ise aşırı beslenmeye bağlı ozmotik mekanizma ile kronik ishal olabilir. Eşlik eden yakınmalar da tanı için yönlendirici olabilir. Öncesinde geçirilmiş barsak operasyonu kısa barsak sendromunu düşündürür. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve rektal prolapsus kistik fibrozis için; karın ağrısı, eklem ağrıları, cilt ve göz tutulumu inflamatuvar barsak hastalığı açısından yol gösterici olabilir.

### **2.1.6.2 Fizik bakı**

İlk değerlendirilecek olan büyüme gelişmedir. Büyüme gelişmesi normal olan çocuklarda kronik non-spesifik ishal, giardiyazis düşünülebilir. Anemi, ödem, kuru cilt, cansız saçlar, karın distansiyonu, kas atrofisi, periferik ödem, çomak parmak malabsorpsiyonlu bir çocuğu düşündürür. Cilt, eklem, göz muayenesi bozuklukları inflamatuvar barsak hastalıklarını akla getirir. Ciltte egzematöz lezyonlar inek sütü alerjisinde olabilir. Anal bakıda rektal prolapsuslu kistik fibrozisi, anal fissür ve fistüller CH'nı akla getirir.

### **2.1.6.3 Laboratuvar**

Dışkıda lökosit-eritrosit özellikle hijyenik koşulların uygun olmadığı bölgelerde yapılacak ilk tetkiktir ve bu inflamatuvar hücrelerin varlığı enfeksiyon açısından anlamlıdır. İnflamatuvar hücre görülen ve enfeksiyon düşünülen kronik ishallerde dışkı kültürü bir sonraki basamaktır. Özellikle giardiyazis gibi parazitlerde ise ookist ve parazit incelemesi en az üç ayrı dışkı incelemesi ile yapılmalıdır.



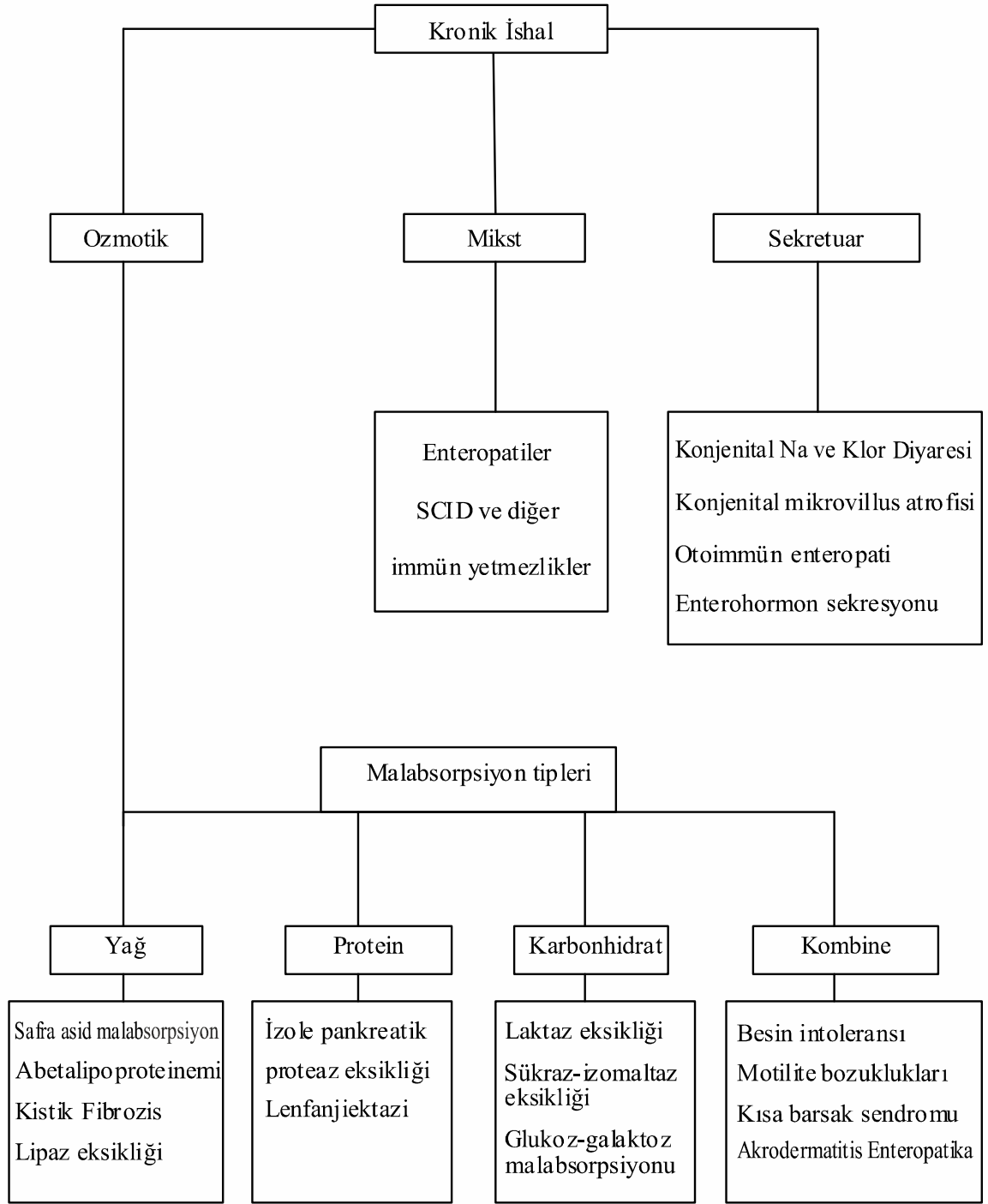
Anne sütü alan ve doğumdan itibaren ishali olan olgularda konjenital laktaz eksikliği veya konjenital mikrovillus atrofisi, okul çağındaki bir çocukta inek sütü alımını takiben gelişen ishalde ise sekonder laktaz eksikliği düşünülmelidir (20). Sekonder laktaz eksikliği inflamatuvar barsak hastalıklarında ya da postgastroenterit sendromunda görülür. Dışkıda sindirilmemiş şekerleri, karbonhidrat emilim bozukluğunu dışkıda redüktan madde varlığı gösterir. Sükroz hariç tüm karbonhidratlar dışkıda redüktan maddeyi pozitif yaparlar. Daha ileri tetkik ise şeker kromatografisi ile yapılır.

Çocukluk çağında en önemli yağ malabsorpsiyonu nedeni ise kistik fibrozistir. Kronik pankreatit, Schwachman-Diamond sendromu gibi pankreatik yetmezlik durumlarında da yağ malabsorpsiyonu olur. Çölyak hastalığı da diğer bir nedendir (37,38). Dışkıda yağ ve kemotripsin pankreatik ekzokrin fonksiyonlarını değerlendirir. Kalitatif ve kantitatif olarak bakılan yağ için en güvenilir olan 72 saatlik dışkının toplanarak yağ ölçümünün yapıldığı kantitatif yöntemdir.

Dışkı ozmolaritesi dışkının sekretuar mı ozmotik mi olduğuna karar vermede kullanılır. Dışkıda elektrolit tayini yapılarak, ozmolarite- $(Na+K) \times 2$  formülü ile elde edilen değer  $< 50$  ise sekretuar ishal,  $>100$  ise ozmotik ishal olarak kabul edilir. Ozmotik ishalde elektrolit miktarı az, ozmolarite düşük, dışkı pH $<5.5$ 'tir (39,40). Burada asıl problem emilemeyen solütlerin, ozmotik yük oluşturarak lümeneye çekilmesidir, bu nedenle beslenme kesilince ishal de kesilir. Ozmotik ishal nedenleri arasında kısa barsak sendromu, motilitenin hızlı oluşu, karbonhidrat malabsorpsiyonu, enzim eksiklikleri sayılabilir. Sekretuar ishal ile beslenme ile ilişkisizdir, enteral beslenme kesilse dahi ishal devam eder, dışkıda kan veya hücre yoktur, dışkı elektrolitleri yüksektir, dışkı ozmolaritesi plazma ozmolaritesine eşittir. Konjenital klor-Na diyaresi, Zollinger-Ellison sendromu gibi hormon üreten tümörler, bakteriyel toksinler, safra ve yağ asitleri nedeni ile oluşan ishaller sekretuar ishale örnektir (40).

İshalin kronik etkilerini değerlendirmede hemogram, üre, elektrolitler, albumin, akut faz reaktanları (özellikle CRP ve ESH) gibi rutin kan tetkiklerinde faydalanılır. Hemogramda Fe-Folik asit-B12 gibi eser element ya da vitamin emilim bozukluklarının eşlik edip etmediği makrositer ya da mikrositer anemi değerlendirilerek bakılır, trombositoz inflamasyonda görülür. Sistemik enfeksiyonlarda lökositoz, inek sütü alerjisinde eozinofili, protein kaybettiren enteropatide lenfopeninin olup olmadığı anlaşılabilir. Akut faz reaktanlarının yüksekliği ise özellikle inflamatuvar barsak hastalıklarında önemlidir. Hipoalbuminemi, malnütrisyon ve protein kaybettiren enteropatide görülebilir. Yine malabsorpsiyonu olan çocuklarda ferritin ve yağda eriyen

vitaminler bakılabilir. Enfeksiyöz orjinli kanlı ishal ile başvuran olgularda akut faz reaktanlarına bakılmalıdır. Tekrarlayan amebiyaziste ÜK, dirençli giardiyaziste ise immün yetmezlikler düşünölmelidir. Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testler yardımcı tanı araçlarıdır (41,42,43). Anti-endomisyum antikor (EMA), anti-gliadin IgG ve anti-gliadin IgA'nın spesifite ve sensivitesi kombine olarak % 90 civarındadır (41). Son yıllarda tanımlanan doku transglutaminaz (t-TG) antikorunun ise spesifitesi % 90-100'dür (44,45). IgA eksikliğinde yalancı negatif sonuçlar çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Serolojik olarak pozitif olan olgularda endoskopik duodenal ya da jejunal kapsül biyopsi endikasyonu vardır. Kesin tanıda biyopsi altın standarttır. Yine biyopsi ile intestinal lenfanjiyektazi, abetalipoproteinemi, alerjik enteropati tanısı konulabilir. Frozen biyopsi ile enzim aktivitelerinin tayini konjenital karbonhidrat intoleransının tanısını koymada, elektron mikroskopik incelemede ise mikrovillus atrofisinin tanısını koymada yardımcıdır. İmmün yetmezlikler kronik ishal ile klinikte görölebilir, serum immünoglobulin düzeyi ile tanı konulabilir. Çinko seviyesi ise akrodermatitis enteropatikada ve kronik ishale bağı sekonder çinko eksikliğinde görölebilir. Abetalipoproteinemide plazma kolesterol ve trigliserid düzeyi düşük bulunur. Bakteriyel aşırı çoğalma ve karbonhidrat malabsorpsiyonunda emilmeyen karbonhidratların bakteriyel fermentasyonu sonucu nefesteki hidrojene bağı üre nefes testi pozitif sonuçlanır. Tümörler tarafından üretilen VIP ve gastrin sekretuar ishale neden olur.



**Şekil 4.** Kronik ishalde ayırıcı tanı

## İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Tanı Yöntemleri

### Dışkı analizi

ÜK'te makroskopik görünüm kanlı-mukuslu, CH'nda rektal tutulum olmadıkça kansız, bazen yağlıdır. Mikroskopisinde ÜK'te lökosit, eritrosit, CH'nda lökosit, bazen yağ globülleri görülür.

### Radyolojik İnceleme

Hastalığın yaygınlığını, ÜK ile CH ayırıcı tanısı için kullanılır. Direkt karın grafisi akut komplikasyonları değerlendirmede, ultrasonograf inflamasyon, yaygınlık ve komplikasyonları değerlendirmede, kontrastlı ince ve kalın barsak tetkikleri ayırıcı tanı ve tutulum belirlemede, bilgisayarlı tomografi duvar kalınlaşmasını saptamada, manyetik rezonans görüntüleme (özellikle gadoliniumla) inaktif-aktif hastalık ayırt etmede uygulanır (46,47).

### Endoskopi

ÜK'te erken dönemde mukozal bulgu normal vasküler paternin kaybı, ödem, granülarite, ileri aşamada mukozada yüzeysel ülserler, kan ve eksuda ile psödopolipler, CH'nda ise erken dönemde ise küçük aftöz ülserler, ileri aşamada ise kaldırım taşı görünümü, lümende yapışıklık, darlık, fistül ve poliplerdir (28,29,47).

### Serolojik testler

Perinükleer serum antinötrofilik sitoplazmik antikor (p-ANCA) ölçümü pediatrik ÜK olgularında % 83 duyarlı, % 90 özgündür. Anti saccharomyces cerevisiae antikorları (ASCA) CH'nda % 50-60 özgüdür. Bu sebeple İBH için ilk basamak tarama testi olarak p-ANCA ve ASCA önerilmektedir (27,48).

## **2.1.7 Tedavi**

Kronik diyarenin tedavisi, ölümlerin erken dönemde dehidratasyon ve elektrolit açığından kaynaklanması nedeni ile öncelikle destekleyici tedavi, nütrisyonel rehabilitasyon ve ilaç tedavisinden oluşmaktadır. Daha sonra altta yatan hastalığa yönelik özgül tedaviler başlanmalıdır. Rehidratasyon en iyi oral rehidratasyon sıvısı (ORS) ile sağlanabilir (49). ORS fizyolojik olarak önemi bulunan tuzların suda çözülmesiyle

oluşturulur. Dünya Sağlık Örgütü formüllerine göre hazırlanmış poşetlerde 3.5gr NaCl, 2.5g NaHCO<sub>3</sub>, 1.5g KCl, 20g glukoz bulunur ve 1 litre suda eritilir. NaHCO<sub>3</sub> yerine ondan daha stabil bir bileşik oluşturan sodyum sitrat içeren formüller de vardır. Son çalışmalar hipotonik ORS'nin (ORSs) izotonik solüsyonlardan daha etkili olduğunu göstermiştir. Glukoz bazlı ORSs'ye aminoasid eklenmesi ile oluşturulan 'super ORS' nin ise sadece glukoz ve elektrolit bazlı WHO ORS'ye göre avantajlarının olduğu gösterilmiştir (49).

Nütrisyonel rehabilitasyon özellikle malnütriye çocuklarda oldukça önemlidir. Besin intoleransı olan çocuklarda ise ishale neden olan besini diyetten çıkarmak tedavi edici olabilir. İnek sütü protein alerjisinde olduğu gibi hastalığın ciddiyetine göre aminoasid bazlı formüllerle nütrisyon sağlanabilir. Disakkaridaz eksikliğinde ya da intestinal hasara ve malnütrisyona sekonder hipolaktazide laktozsuz diyet başlanmalıdır. Malnütrisyonu olan hastalarda yaş ve cinsiyetlerine göre alması gereken kalori ve intestinal absorptif kapasiteye göre ozmolarite hesaplanmalı ona göre kademeli olarak enteral beslenme artırılmalıdır. Steatoresi olan çocuklarda, orta zincirli yağ asitleri emilimi kolay olduğundan ana lipid kaynağı olmalıdır. Nütrisyon enteral ya da parenteral sağlanabilir. Oral yolla beslenmesi uygun olmayan çocuklarda ya da yutkunma disfonksiyonu olan çocuklarda enteral beslenme nazogastrik ya da gastrostomi tüpünden uygulanabilir. Azalmış absorptif fonksiyonu olan çocuklarda kontinü enteral nütrisyon ile absorptif yüzey, devamlı beslenmeyle artırıldığından yararlı olabilir. Aşırı zayıflaması olan çocuklarda ise enteral nütrisyon yeterli olmayabilir. Bu olgularda parenteral beslenme hayat kurtarıcı olabilir. Erken dönemde başlanan parenteral beslenme sonrasında en kısa zamanda daha az invaziv olan nütrisyon yaklaşımlarına geçilmelidir.

İnfeksiyon ajanlarının saptanması haline kronik ishallerde etkene yönelik antibiyotikler uygulanır. Yine ishallerde intestinal mikrofloranın bozulması da suçlanmaktadır. Mikroflorayı modifiye etmek için yapılan bazı uygulamalar ise durumu daha da kötüleştirebilir. Bununla ilgili iki yaklaşım vardır. İlk yaklaşım probiyotik kullanımıdır ve geniş çaplı yapılan çalışmalarda probiyotik uygulamalarının ishalden korunmada ve tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (50). İkinci yaklaşım ampirik antibiyotik kullanımıdır. Kronik ishalde trimetoprim-sulfametaksazol ve metronidazol ampirik tedavide kullanılabilir.

Kronik ishalde tedaviye ikincil yaklaşım ise altta yatan hastalığa yönelik tedavidir. Otoimmün enteropatide immünsupresif tedavi, çölyak hastalığında glutensiz diyet, kronik pankreatitte pankreas enzim replasmanı tedavi yaklaşımlarından birkaçıdır.

İnflamatuvar barsak hastalığında tedavi amacı mukozal inflamasyonu azaltarak semptomları ortadan kaldırmanın yanı sıra büyümeyi ve pübertal gelişimi sağlamak, klinik remisyona beraber komplikasyonların önlenmesidir. Özellikle büyümenin yeterli olması tedavi başarısının önemli bir göstergesidir. Diyetle esas, hastanın yeterli büyümesini sağlayacak total kalori, protein ve mikrobeyicileri içeren uygun besinin verilmesidir. Beslenme desteği intravenöz kataterle parenteral veya formüle besinlerle enteral yolla verilebilir. Probiyotikler özellikle tekrarlayan poşitis tedavisinde ümit verici görülmektedir (51). İBH'nın temel ilacı antiinflamatuvar aminosalisilatlardır. Bu amaçla sulfasalazin ve 5-aminosalisilik asit kullanılır. Sulfasalazin sulfapiridine azo bağıyla bağlanmış 5-aminosalisilik asitten (5-ASA) oluşur. 5-ASA nötrofillerin doku hasarı yapmasını ve serbest radikal oluşumunu önleyerek antiinflamatuvar etki gösterir. Distal tutulumu olanlarda kullanılmak üzere supposituar ve lavman formları da vardır. Remisyonu sağlayıcı tedavisinde en yaygın kullanılan immünsupresif kortikosteroidlerdir. Yanıt alınamayan hastalarda siklosporin ve tacrolimus kullanılabilir. İmmün modülatör ilaçlardan azatioprin ve 6 merkaptopürin son yıllarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Yine son yıllarda TNF alfa blokörü infliksimab ümit verici tedavi alternatifi olarak görülmektedir. Metronidazol ve siprofloksasilin İBH'nda kullanılan antibiyotiklerdir. ÜK'te, medikal tedaviye yanıt vermeyen akut fulminan kolitte, kronik persisten semptomlarda, perforasyon ve toksik megakolon gelişimde, kolonoskopide displazi saptanması halinde ve kolorektal kanser gelişiminde cerrahi uygulanır. CH'nda ise medikal tedaviye dirençli semptomlar, obstrüksiyon, intraabdominal abse, enteroveziküler fistül, serbest perforasyon ve kalıcı hemoraji halinde cerrahi uygulanır.

## **2.2 Otoimmün Hastalıklarda Otoantikorlar**

İmmün sistemin temel görevlerinden biri self/nonself ayrımı yapabilmesidir. İmmün sistemin antijenik stimulusa yanıt vermemesi haline immünolojik tolerans denmektedir. Self toleransın kaybolması halinde kişi kendi otoantijenlerine karşı immün yanıt geliştirir, ki buna otoimmünite ve bunun sonucunda oluşan hastalıklara otoimmün hastalıklar denmektedir.

Otoantikorlar direkt olarak endojen antijenlere (otoantijenlere) karşı oluşmuş immünoglobulinlerdir. Antikorların özgüllükleri, uyarılabilirlikleri, etkileri ve klinik önemleri bakımından oldukça heterojen bir grubunu teşkil eden otoantikorlar;

- Proteinlere (hücre içi enzimleri, reseptörler, yapısal proteinler gibi)

- Glikoproteinlere (beta-2 glikoprotein I)
- Nükleik asitlere (DNA, RNA)
- Fosfolipidlere (kardiyolipin)
- Glikosifingolipidlere (gangliosidler) karşı oluşabilirler.

Otoantikörler serum ve diğer vücut sıvılarında (sinoviyal sıvı, serebrospinal sıvı gibi) saptanabilirler. Tanındığı hedef yapı tipine göre dokulara da bağlanabilirler. Otoantikörler farklı mekanizmalarla uyarılarak (=doğal olmayan veya patolojik otoantikörler) veya doğal repartuvarın bir parçası olarak böyle bir uyarı olmadan (=doğal otoantikörler) oluşabilirler. Doğal otoantikörler fizyolojik rolleri (örneğin; enfeksiyonlara karşı savunmanın ilk basamağı, immünregülasyon) değişken olabilirken doğal olmayan otoantikörlerin patogenetik etkileri (örneğin; reseptörlerin uyarılması veya bloke edilmesi) olabilir.

### 2.2.1 ANA (anti nükleer antikor)

ANA (anti nükleer antikor) kromatin olarak bilinen DNA histon kompleksine nükleer veya sitoplazmik ribonükleer proteinlere, nükleolar ve sitoplazmik diğer yapılara karşı gelişmiş antikorlara verilen genel isimdir. ANA romatolojik ya da nonromatolojik otoimmün patoloji düşünülen hastalarda tarama testi olarak kullanılır. Bazen normal bireylerde de ANA pozitif olabilir. Hep-2 kullanıldığında normal bireylerde 1/40 dilüsyonda % 10-15 olguda; 1:320 dilüsyonda ise % 1 olguda pozitifdir. ANA titresi arttıkça normal bireylerde görülme sıklığı azalmaktadır. Titresi dışında tipi de önemlidir.

1-Homojen (diffüz) ANA: En sık saptanan ANA tipidir. Tipik olarak Anti histon antikorlar bazen de anti-dsDNA diffüz tipte ANA pozitifliği yapar.

2-Periferik ANA: Anti dsDNA antikorlar için tipiktir.

3-Granüler ANA: Genel olarak; Ro, La, SM, U1RNP gibi ENA antijenlerine karşı oluşmuş antikorlar sorumludur. 2 tipi vardır;

a.Kaba Granüler: Anti-sentromer antikorlar

b.İnce Granüler. Anti-Scl antikorlar

4.Nükleolar ANA: Anti-U3RNP, anti-RNAP I ve anti-PM-Scl antikorlar

5.Sitoplazmik ANA: Nötrofilik sitoplazmik antikolarlar (cANCA ve pANCA), antimikondrial antikor, antiribozomal antikorlar ve tRNA sentetaz antikorlar) (52).

**Tablo 7.** Otoimmün hastalıklarda görülen ANA pozitiflikleri

| Otoimmün hastalıklar              | ANA prevelansı |
|-----------------------------------|----------------|
| Sistemik lupus eritematozus (SLE) |                |
| Aktif                             | % 95 - % 100   |
| İnaktif                           | %80 - % 100    |
| İlaça bağlı lupus                 | % 100          |
| Miks konnektif doku hastalığı     | % 100          |
| Romatoid artrit                   | % 20 - % 40    |
| Diğer romatolojik hastalılar      | % 20 - % 50    |
| Progresif sistemik skleroz        | % 85 - % 95    |
| Polimiyozit ve Dermatomyozit      | % 30 - % 50    |
| Sjögren sendromu                  | % 70 - % 80    |
| Otoimmün hepatit                  | % 30 - % 40    |
| Ülseratif kolit                   | % 26           |

ANA testi immünfloresans yöntemle gösterildiği 1957 yılından beri sistemik veya organ-özel otoimmün hastalıkların tanısında giderek artan oranlarda yaygın olarak kullanılan değerli bir testtir. Otoantikorların tayininde kullanılan yöntem duyarlı ve özgül olmalıdır. ANA tarama testi olarak indirekt floresans yöntem (IFA), antikor titresi hakkında ve boyanma paterni ile de özgül antikor veya antikorlar hakkında bilgiler verir. Bu yöntemde önceleri rodent dokuları özellikle karaciğer, böbrek ve mide dokularından alınan kesitler substrat hücresi olarak kullanılmıştır. Son yirmi yılda insan monolayer tümör hücreleri olan HEp-2 hücreleri (HEp-2 cell: CCL-23, American tissue Type Collection) ANA testinde substrat hücresi olarak çok daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu hücrelerin insan kaynaklı olması hayvan dokularına göre daha özgül olmalarını sağlar. HEp-2 hücrelerin nükleuslarının daha büyük olması detaylarının daha iyi görülebilmesini, hücre bölünme hızlarının daha yüksek olması, sadece hücre bölünmesinde ortaya çıkan antijenlere karşı antikorların tayinini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca nükleer antijen dağılımları uniformdur. ANA, enzyme immunoassay (EIA) yöntemi kullanılarak da tayin edilebilir. ANA tarama testi olarak EIA yöntemi tercih edilirse, antikor titresi tayin edilebilir ancak özgül antikorlar hakkında bilgi edinilemez. EIA yönteminde mikrotitrasyon kuyucuklarının serbest bağlanma bölgelerini bloke etmek amacıyla



kullanılan bazı proteinlere karşı antikorlar veya düşük aviditeli bazı diğer antikorlar yanlış pozitifliklere neden olabilirler. Otoantikorların tayininde IFA ve EIA yöntemlerinin yanı sıra immünodiffüzyon, radial immunassay, immunoblot, westernblot, gibi yöntemler de kullanılmaktadır.

### 2.2.2 Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor

Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA), nötrofil granülleri içinde bulunan enzimlere karşı oluşan, son yıllarda tanımlanmış bir grup otoantikordur. İlk kez 1982’de Davis ve arkadaşları pakiimmün nekrotizan vaskülitli 8 hastada ANCA varlığını bildirmişlerdir. Daha sonra özellikle klasik Wegener granülomatozlu hastalarda tanıdaki değeri ve etiyopatogenezdeki etkisi gösterilmiştir(53,54). İmmünofloresan mikroskoptaki görünümüne göre iki türü tarif edilmiştir. Sitoplazmik türü c-ANCA, Wegener granülomatozuna büyük ölçüde özgül olup azurofil granüllerin yapısında bulunan bir serin proteaz olan proteinaz-3’e (PR-3) karşı oluşan otoantikordur. PR-3 Elisa kiti kullanılarak, anti-PR3 antikoru direkt olarak bakılabilir. Perinükleer türü olan p-ANCA ise, ilk kez immün kompleks oluşturmeyen segmenter nekrotizan glomerülo nefritte tanımlanmıştır. Bazen düşük oranda c-ANCA ile birlikte değişik hastalık gruplarında görülebilir. Bunlar arasında kollajen doku hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalıkları ve bazı infeksiyonlar vardır (55). p-ANCA, IF incelemelerinde tipik olarak etanol fikse nötrofil slaytlarında p-ANCA formunda, formalin fikse nötrofil slaytlarında ise c-ANCA formunda görülür ve genellikle MPO aktivitesi pozitifdir. p-ANCA reaktivitesinden sorumlu birkaç farklı hedef antijen tanımlanmıştır. Bu antijenler laktoferrin, bakteriyel geçirgenliği arttıran protein, katepsin G, elastaz, lizozim, beta-glukoronidaz, katalaz ve alfa-enolazdır. Atipik-ANCA, immünofloresan yöntemle c-ANCA ile p-ANCA arasında tam ayırım yapılamayan atipik örnekler için kullanılan bir terminolojidir. Bu antikorlar PR-3 veya myeloperoksidaza karşı değil de katepsin G, laktoferrin ve elastaz gibi antijenlere karşıdır. Anti-laktoferrin ve anti-katepsin G gibi antikorlar otoimmün karaciğer hastalıkları ve İBH’nin tanısında önemli bir rol oynayabilir. Ancak, atipik-ANCA için p-ANCA’nın özel bir şekli olduğu ve bu grupta düşünülmesi gerektiğine inanılmaktadır. Son yıllarda ANCA ile İBH arasındaki ilişkiye dikkat çekilmektedir. İBH’de temel olarak saptanan ANCA, perinükleer boyanma paterni veren p-ANCA’ dır. ÜK’te p-ANCA pozitifliği % 40-80 arasında iken CH’de % 2-20, sağlıklı bireylerde ise % 0-5 arasındadır. p-ANCA pozitifliği tespit edilen CH’li hastaların büyük bir kısmında ÜK’e benzer bir tablo yani sol taraf koliti ve buna bağlı semptomlar

vardır. Bu grup ÜK'e benzer CH olarak da sınıflandırılmıştır. ANCA, İBH'nin dışında başta romatizmal hastalıklarda daha fazla olmak üzere, birçok hastalıkta da pozitif saptanmaktadır. Bunlar, Wegener granülomatozu, Churg-Strauss sendromu, Mikroskopik polianjit, Henoch-Schönlein purpurası, Takayasu arteriti, Dev hücreli arterit, Poliarteritis nodosa, Romatoid artrit, Bağ dokusu hastalıkları, Goodpasture sendromu, enfeksiyonlar ve maligniteler olarak sıralanabilirler (56,57).

**Tablo 8.** Bazı hastalıklarda ANCA prevalansı

| <b>Ülseratif Kolit</b>                    | PANCA | % 50 - % 80 |
|-------------------------------------------|-------|-------------|
|                                           | cANCA | % 43        |
| <b>Crohn Hastalığı</b>                    | PANCA | % 10 - % 20 |
| <b>Wegener Granülomatozu</b><br>Başlangıç | cANCA | % 50        |
|                                           | PANCA | % 15        |
| Aktif faz                                 | cANCA | % 90        |
| Remisyon                                  | cANCA | % 30 - % 40 |
| <b>Churg-Strauss Sendromu</b>             | PANCA | % 60        |
|                                           | cANCA | % 0 - % 30  |
| <b>Mikroskopik polianjit</b>              | PANCA | % 75        |
|                                           | cANCA | % 15        |
| <b>Hızlı ilerleyen Gromerulonefrit</b>    | PANCA | % 60 - % 90 |
| <b>Primer sklerozan Kolanjit</b>          | PANCA | % 60        |
|                                           | cANCA | % 35        |
| <b>Romatoid artrit</b>                    | PANCA | % 20        |
| <b>Romatoid vaskülit</b>                  | PANCA | % 50        |
| <b>Sistemik lupus eritematozis</b>        | PANCA | % 25        |
| <b>Felty's sendromu</b>                   | PANCA | % 50        |

### 2.2.3 Anti-Saccharomyces cerevisiae antikor (ASCA)

İlk kez 1980'li yıllarda *Saccharomyces cerevisiae* antikorları ile ilgili ÜK ve CH'li hastalarda birkaç çalışma yapılmıştır. Bu organizma yaygın olarak mayalı yiyeceklerin

hazırlanmasında, bira ve şarap yapımında kullanılır ve bu işle uğraşan kişilerde bu organizmaya karşı duyarlılığın geliştiği bilinir. İBH’ de çeşitli bakteriyel antijenlere karşı otoantikorlar gösterilmiştir. ASCA da son dönemde yapılan çalışmalarda önemi giderek artan bu antikorlardan biridir. Bazı çalışmalarda CH’de % 40-70 arasında, ÜK’te ise % 5-15 arasında *Saccharomyces cerevisiae*’ya karşı gelişen IgG ve IgA tipi otoantikorların varlığı gösterilmiştir. Ayrıca Çöliak hastalığında da ASCA pozitifliği düşük bir oranda da olsa bilinmektedir. İBH tanısında detaylı klinik bir araştırma, endoskopik, radyolojik, histopatolojik incelemeler, laboratuvar testleri, hasta ve aile öyküsü ile diğer gastrointestinal hastalıkların dışlanması gerekmektedir. Tüm bunlara rağmen, halen % 10-15 olguda tam bir sınıflama mümkün değildir ve tanının kesinleşmemesi nedeni ile optimum ilaç tedavisi gecikmektedir. ASCA testi, İBH düşünülen hastalarda başlangıçta ve tanı konulamamış kolitlerde önerilmektedir. Test yalnızca az miktarda kan örneği gerektirir, ucuzdur, hastanın ilk vizitinde uygulanabilir ve özellikle pediatrik hasta grubunda çok pratiktir. Klinik bulgular ile birlikte güçlü ASCA pozitifliği büyük oranda tanıyı kolaylaştırır ve invazif testlere gerek kalmayabilir. Özellikle ASCA IgG ve IgA’nın her ikisinin birlikte yüksek seviyelerdeki pozitifliği CH için güçlü bir göstergedir (58). İBH’de ASCA pozitifliğinin açıklanmasında düşünülen bazı mekanizmalar vardır. Bunlar, inflame barsak mukozasından antijen absorpsiyonunun artması, ASCA’nın *Saccharomyces cerevisiae* ile çapraz reaksiyon veren başka bir enfeksiyöz ajana maruziyeti, *Saccharomyces cerevisiae* içeren gıdaların alımından sonra, bu antijenlere karşı anormal otoimmün yanıtın gelişmesidir. Bu durumda İBH’de *Saccharomyces cerevisiae*’ye maruziyet bir hipersensitivite reaksiyonu gibi görülmektedir (59). ASCA pozitifliği ailesel geçiş gösterebilir ve CH hastalarının 1. derece akrabalarının yaklaşık % 15-20’sinde bu antikorlara rastlanmaktadır. Hastalığı olmayan bireylerde ASCA’nın varlığının hastalık riskini arttırıp arttırmadığı konusunda henüz bir açıklık yoktur. Genellikle ASCA pozitif olan İBH hastalarında fenotipik bulgular CH’ye benzerlik gösterirken, ASCA negatiflerde ÜK benzeridir. Özgüllüğü arttırmak için ASCA ve ANCA test sonuçları birlikte değerlendirilmelidir. ASCA özellikle ANCA ile kombine edildiğinde tanı konulamamış kolit olgularını çözümlemede çok büyük fayda sağlar. Bu olgular ASCA pozitif, p-ANCA negatif ise CH, ASCA negatif, p-ANCA pozitif ise ÜK olarak değerlendirilmektedir. Serolojik belirleyicilerin negatif olması İBH hastalığını dışlamaz. ANCA’da olduğu gibi ASCA seviyeleri de, hastalığın aktivitesi ile ilgili değildir.

#### 2.2.4 İntestinal goblet hücre antikoru (GAb)

İntestinal goblet hücrelerine karşı antikolar, uygun primatlardan fetal barsak doku kullanılarak indirekt immünfloresans yöntemi ile ÜK'te pozitif bulunmuştur. Bu antikor hastaların % 28'inde saptanmıştır. Barsağın bütün bölümleri uygun substrattır. Hücre antikoları daima IgA ve IgG sınıfı immünoglobulinlerdir (IgA % 18, IgA ve IgG % 69, IgG % 23).

#### 2.2.5 Pankreas ekzokrin otoantikoru (PAb)

PAb 20 yıl önce tarif edilmesine karşın altta yatan immünolojik mekanizmalarla nasıl bir ilişkisi olduğu tam açıklığa kavuşmamıştır. Bu antikor ya ekzokrin pankreasın sitoplazmasında ya da pankreatik asiner hücrelerde boyanma olmak üzere iki şekilde gözlenmektedir. İlk olarak bu antikolar ekzokrin pankreasın sitozolünde toplanan proteinleri tanımladığı düşünülmektedir. Bununla beraber, PAb'ın varlığı ve ekzokrin pankreasın bozulan fonksiyonu arasındaki ilişkinin güçlü olmadığı gösterilmiştir. Henüz onaylanmayan bir diğer görüşe göre bu otoimmün reaktivitenin CH ile direkt bağlantılı olduğu gözlenmiştir. Pankreatik antikolar insan pankreas dokusu ile indirekt immünfloresan yöntemiyle tanımlanarak CH olan kişilerde %31 ile %39 oranında bulunmuştur. CH'li 212 erişkin olgunun 30'unda pankreatik asini (subtip I) de “drop like” flöresans ile karakterize olan pankreatik antikolar saptanmıştır. Bu olguların 28'inde pankreas asiner hücrelerde (subtip II) fine speckled (ince granüllü) boyanma özelliği gösterilmiştir (60). Seibold ve ark. pankreatik antikoların CH için özgül belirteç olduğu sonucuna varmıştır. Stöcker ve ark. (61) 2,5 yıldan daha az bir süre önce CH teşhisi konulan hastalarda, pankreatik antikoların prevalansını % 25 olarak göstermiştir. Bununla beraber, CH tanısını aldıktan 2,5 yıldan daha uzun süre geçirmiş olan hastalarda pankreatik antikoların insidansı % 46 olarak saptanmıştır.

Pankreas ve goblet hücre antikoları, organa özgül olmaları ve hastalıkla olan ilişkisinden dolayı anlamlıdır. Her iki antikor, ÜK'te intestinal goblet hücrelerine karşı ve CH'da pankreasın ürettiği sekresyona karşı direkt oluşan, patojenik olarak ilişkili otoimmünite gösterir (61). Ayrıca İBH'da serolojik belirteç olarak çeşitli antikolarla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Örneğin PAb, p- ANCA, ASCA, GAb ekstre edilen nükleer antijenlere karşı antikolar veya antinükleer antikolar CH veya ÜK olgularının sağlıklı birinci derece yakın

akrabalarında da gösterilmiştir. Bu kişilerde İBH gelişme riskinin yüksek olduğu düşünülmüştür.

Daha önce kronik ishalli ve İBH tanılı çocuk olgularda bu otoantikorlara yönelik herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda kronik ishal ile başvuran olguların ANA, pANCA, ASCA, GAb ve PAb bakılmış olup kontrol grubuna oranla otoantikor sıklığında artış olup olmadığının araştırılması hedeflenmiştir. Kronik ishal olguları da kendi içinde İBH ve İBH dışı olarak incelenmiş ve İBH’nda otoantikor pozitifliği sıklığında artış olup olmadığı incelenmiştir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 23.10.2009 ile 15.06.2011 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Pediatri Polikliniği, Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniğine kronik ishal yakınması ile başvuran 6 ay-18 yaş arası 51 olgu ile Genel Pediatri Polikliniği ve Sağlıklı Çocuk Polikliniğine başvuran 6 ay-18 yaş arası 35 sağlıklı olgu alındı. Hasta grubu 20 kız, 31 erkek kontrol grubu ise 13 kız, 22 olgudan oluşmaktaydı. Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından 23.10.2009 tarihinde 09-9/12 karar numarası ile verilen etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Aileler çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve gönüllü onam alındı. Çalışma için gerekli maddi destek Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından sağlandı ( Proje no: 2009 D 32).

Poliklinik başvuruları esnasında ailelerden gönüllü onam alındıktan sonra hastaların öyküleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Öyküde; hasta grubunda anne baba arasında kan akrabalığı olup olmadığı, anne sütü alım süresi, ishal süresi, karın ağrısı, tenesmus, kilo kaybı, ateş, kanama ve aft gibi eşlik eden semptomlar sorgulandı (Ek-1). Ek hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ek hastalıkta olguların kronik hastalıkları olup olmadığı, otoimmün hastalıkları olup olmadığı, sürekli tedavi gerektiren hastalıkları olup olmadığı sorgulandı. Çalışmaya dahil edilen her hastadan hemogram, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, C-Reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, dışkıda gizli kan, dışkıda parazit, dışkı kültürü alındı. Gerekli görülen olgulara batın ultrasonografisi, endoskopi, kolonoskopi yapılarak biyopsi alındı. Her hastadan rutin muayene ve buna yönelik alınan rutin tetkikler dışında gönüllü onam formu alındıktan sonra düz tüpe 4 cc kan alınıp, kanlardan pediatrik immünoloji laboratuvarında anti nükleer antikor (ANA), intestinal goblet hücre antikoru (GAb), ekzokrin pankreas antikor (PAb), Saccharomyces Cerevisiae antikoru (ASCA) immünfloresan yöntemle çalışıldı. ANA immünfloresan, CIBD profil kitleri (Euroimmun AG, Lubeck, Almanya) kullanıldı.

## Çalışma

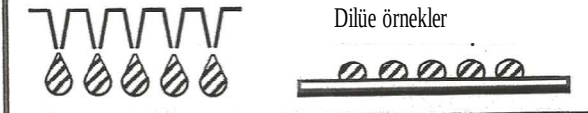
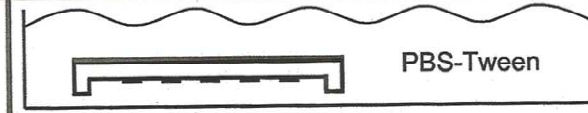
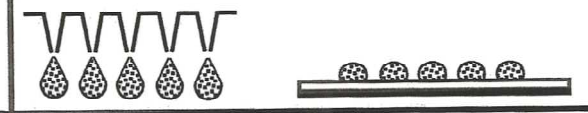
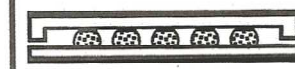
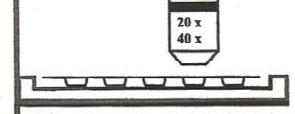
### İmmunfloresan çalışma

İmmunfloresan çalışmada titerplane teknik kullanıldı (Şekil 4). Bu yöntemde: Hedef antijen olarak kullanılacak geçirgen hücreler cam tabakalar üzerine kaplanır. Hasta serumu sulandırılarak, ortama eklenir. Sonraki basamakta eklenen ikinci antikor; floresanla konjuge dir. Bunun amacı, hasta serumunda antijene bağlanan antikor varsa, floresan mikroskopuyla bakıldığında, bunların görüntülenmesidir. Sonuçlar hasta serumunun hangi dilusyonda pozitif olduğu şeklinde verilir.

Çalışmamızda tüm hastalarda ANA, p-ANCA, ASCA, Gab, Pab immünfloresan titerplane teknik kullanılarak çalışıldı. ANA immünfloresan çalışmada kullanılan kit serum ve plazmadaki insan anikorlarının in vitro saptanması amacıyla dizayn edilmiştir. Hep-20-10 hücreleri ve ilkel karaciğerden oluşan substrat kombinasyonları dilue edilmiş hasta örnekleri ile inkübasyona bırakılır. Eğer pozitif reaksiyon olursa IgA ve IgG sınıflarında özgül antikorlar antijenlere yapışır, ikinci bir basamakta bu yapışan antikorlar floresan ile işaretli insan antikorları ile boyanır ve İF mikroskopi ile görünür hale getirilir. Testin uygulamasında ANA'da 1:100 serum dilüsyonu yapılmaktadır. CIBD profilde substrat olarak intestinal goblet hücrelerini değerlendirmek için primat barsak dokuları, asinus hücrelerini değerlendirmek için primat pankreas dokus, saccharomyces cerevisiae ve primat karaciğer hücreleri kullanılmıştır. CIBD profilde IgA için 1:10 ve 1:100, IgG için 1:10 ve 1:1000 serum dilusyonu kullanıldı. Çalışma kiti 1 saat oda ısısında bekletildikten sonra çalışma başlatıldı, her çalışmada reaktif plağı sabunlu suyla yıkayıp, distile sudan geçirilerek kurutuldu. PBS-tween hazırlanırken bir paket 'salt for PBS' 1 litre suda çözüldü, 2 ml Tween 20 eklendi. Çalışma aşamasında;

- 1- Reaktif plağı üzerindeki her kuyucuğa 25µl dilüe serum (CIBD için 30µl) pipetlendi.
- 2- BIOchipslaytı numaralar karşılıklı gelecek şekilde 45° açıyla reaktif plağı üzerine yerleştirildi ve 30 dk oda havasında bekletildi.
- 3- Slayt önce PBS-tween'den geçirildi, sonra 5dk PBS-tween'de bekletildi.
- 4- Yeni reaktif plağı üzerine her kuyucuğa 20µl konjugat (floresan işaretli antihuman antikor) eklendi (CIBD için 25µl)
- 5- Slayt PBS-tween'den çıkarıldı, arka ve yanları kurulandı.
- 6- Slayt numaralar karşılıklı gelecek şekilde 45° açıyla reaktif plağına yerleştirildi ve oda ısısında karanlıkta 30 dk bekletildi.

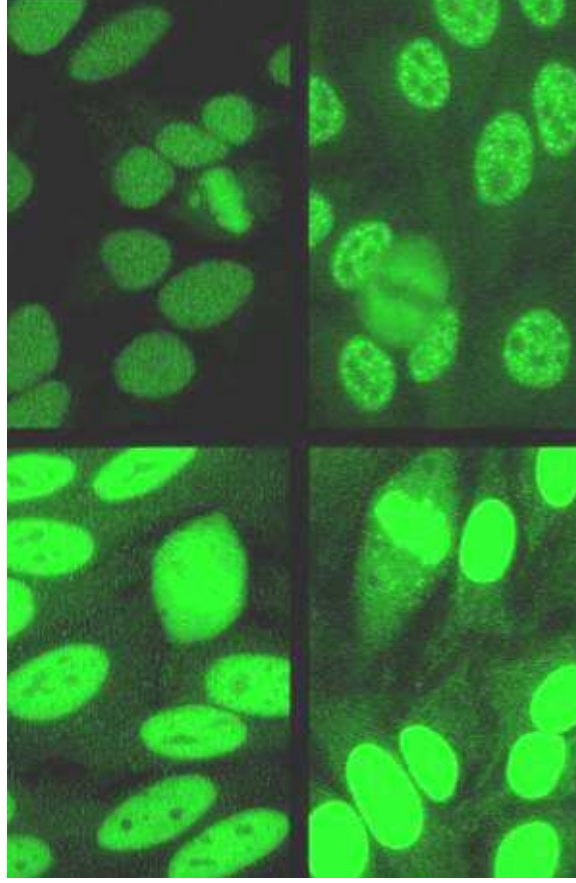
- 7- Kuvete yeni PBS-tween koyuldu.
  - 8- Slayt önce PBS-tween'den geçirildi, sonra 5 dakika PBS-tweende bekletildi.
  - 9- Reaktif plağın üzerine cover glass yerleştirildi ve her alana bir damla (10µl) yapıştırıcı eklendi.
  - 10- Slayt PBS-tween'den çıkarıldı, arka ve yanları kurulandı, çipler aşağı yönde olacak şekilde cover glass üzerine yerleştirildi.
- Böylece slaytlar mikroskopta incelenmek üzere hazırlandı. Tüm otoantikorlar aynı kişi tarafından değerlendirildi.

|                                                 |                                                                                      |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Titerplane Teknik</b>                        |    |
| <b>Pipetleme:</b> Her alan için 25 µl           |    |
| <b>İnkübasyon:</b> 30dk                         |  |
| <b>Yıkama:</b> 1s hızlı yıkama<br>5 dk bekletme |  |
| <b>Pipetleme:</b> Her alan için 20 µl           |  |
| <b>İnkübasyon:</b> 30dk                         |  |
| <b>Yıkama:</b> 1s hızlı yıkama<br>5 dk bekletme |  |
| <b>Yapıştırma :</b> Her alan için mak10 µl      |  |
| <b>Değerlendirme:</b> Immunfloresan mikros.     |  |

**Şekil-5** Titerplane teknik ile ANA ve CIBD çalışılması



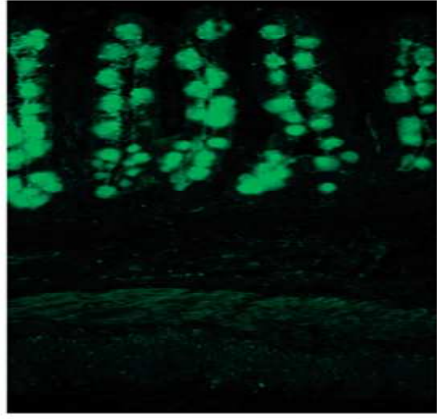
IF ANA Hep-20-10 pozitif sonuçlandığında, bir seri dilüsyon yapılarak (1:160, 1:320 ve 1:640 gibi) titre belirlenmektedir. 1:100 üzerindeki titreler anlamlı kabul edilmiştir.



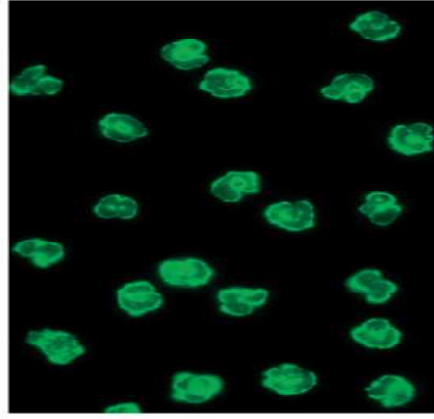
**Şekil-6** IF yöntemde ANA pozitiflikleri

**Tablo 9.** Hücre çekirdeği antijenlerinin immün floresan mikroskopide görünüm paterni

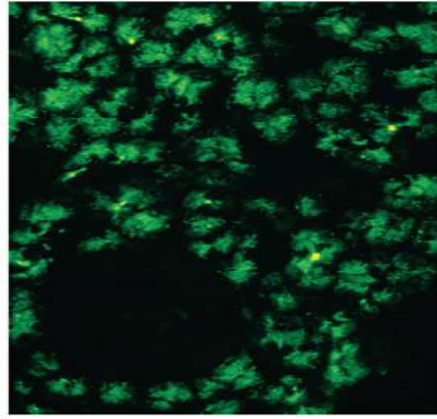
| Hücre çekirdeği antijenleri       |                                        | Floresan patern                 |
|-----------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|
| Polinükleotidler                  | Çift sarmallı DNA                      | Homojen                         |
|                                   | Tek sarmallı DNA                       | Homojen                         |
|                                   | RNA                                    | Kısmı homojen                   |
| Histonlar                         | H1, H2A, H2B, H3, H4, H2A-H2B kompleks | Homojen                         |
| Nükleoplazm ribonükleoproteinleri | U1-nRNP                                | Kaba granüler, nükleoli negatif |
|                                   | Sm                                     | Kaba granüler, nükleoli negatif |
|                                   | SS-A (Ro)                              | Granüler                        |
|                                   | SS-B (La)                              | Granüler                        |
| Nükleolus antijeni                | U3-nRNP                                | Nükleoli granüler               |
|                                   | RNA polimeraz I                        | Nükleoli granüler               |
|                                   | PM-Scl (PM-1)                          | Nükleoli homojen                |
|                                   | 7-2 RNP (To)                           | Nükleoli homojen                |
|                                   | 4-6-S-RNA                              | Nükleoli homojen                |
| Sentromer                         | Kinetochores proteinleri               | Tipik granüler                  |
| Diğer proteinler                  | Scl-70                                 | Nerdeyse homojen, belirgin      |
|                                   | Cyclin (PCNA)                          | nükleoli                        |
|                                   | Nükleer dots                           | Granüler                        |
|                                   | NOR-90                                 | Nükleer dots                    |
|                                   | Ku                                     | Metafaz 1-2 granüler            |
|                                   | Mi-1                                   | Retiküler                       |
|                                   | Mi-2                                   | İnce granüler                   |
|                                   | Lamins                                 | İnce granüler                   |
|                                   |                                        | Nükleer membran                 |



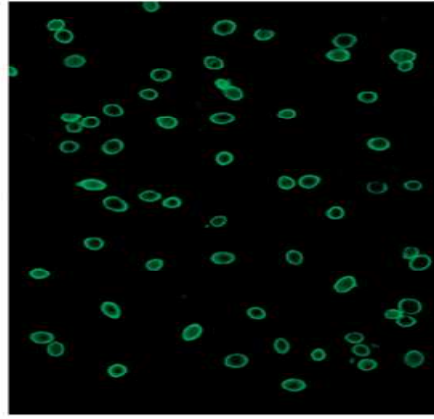
İntestinal goblet hücre antikorü (GAb)



Perinükleär Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikor (p-ANCA)



Pankreas ekzokrin otoantikorü (Pab)



Anti-Saccharomyces cerevisiae Antikorü (ASCA)

**Şekil-7** İmmünfloresan mikroskobide GAb, PAb, p-ANCA, ASCA görüntüsü

### İstatistiksel Yöntemler

Sayısal veriler ‘ortalama  $\pm$  SD’ olarak kaydedildi. Verilerin istatistiksel karşılaştırılması SPSS 17 programında Pearsin’s, Kruskal Wallis test, Spearman, ki kare ve korelasyon analizleri, Mann-Whitney testleri kullanılarak yapıldı.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya 51 kronik ishal yakınmalı olgu ve 35 sağlıklı kontrol alındı. Kronik ishali olan hastaların 30'ü erkek (% 58,8), 21'ü kız (% 41,2), yaş ortalaması  $60,90 \pm 59,76$  ay (9-206) saptandı. Kontrol grubunun 22'si erkek (% 62,9), 13'ü kız (% 37,1) ve yaş ortalaması  $65,2 \pm 52,8$  ay (8-180) olarak hesaplandı.

**Tablo 10.** Grupların demografik özellikleri

|                | Kronik ishal                 | Kontrol                    |
|----------------|------------------------------|----------------------------|
| Yaş (ay)       | $60,90 \pm 59,76$<br>(9-206) | $65,2 \pm 52,8$<br>(8-180) |
| Cinsiyet (E/K) | 30/21<br>(% 58,8 / % 41,2)   | 22/13<br>(% 62,9 / % 37,1) |

Kronik ishal ile başvuran 51 olgunun ortalama ishal süresi  $12,62 \pm 23,09$  ay (median:6,00), semptomların başlama ayı ortalama  $46,8 \pm 59$  ay, ortalama anne sütü alma süresi  $10,7 \pm 5,5$  ay, ortalama izlem süresi  $2,2 \pm 5,5$  ay saptandı.

Başvuran 51 hastanın 16'sının (% 31,4) anne babası arasında akrabalık bulunmaktaydı. Ellibir olgunun 50'sinin (% 98) doğumdan sonra herhangi bir dönemde anne sütü aldığı, 14'ünün (% 27,4) ise başvuru anında halen anne sütü almakta olduğu öğrenildi.

Kronik ishalle başvuran 51 hastanın 30'unda (% 58,8) karın ağrısı, 24'ünde (% 47,1) kilo kaybı, 22'sinde (% 43,1) gelişme geriliği, 19'unda (% 37,3) ateş, 11'inde (% 21,6) kanama, 4'ünde (% 7,8) tekrarlayan aft, 3'ünde (% 5,9) tenesmus bulunmaktaydı.

Başvuran 51 hastanın ortalama hemoglobin değeri  $11,2 (\pm 1,3)$  gr/dl, ortalama ALT değeri  $21,2 \pm 13,5$  IU/L, ortalama AST değeri  $34,5 \pm 17,3$  IU/L, ortalama CRP  $1,1 \pm 3$  gr/dl, ortalama ESH  $14,5 \pm 13$  mm/h saptandı.

**Tablo 11.** Kronik ishal ile başvuran olgularda ek semptomların sıklığı

| (n=51)           | n - %       |
|------------------|-------------|
| Karın ağrısı     | 30 (% 58,8) |
| Kilo kaybı       | 24 (% 47,1) |
| Gelişme geriliği | 22 (% 43,1) |
| Ateş             | 19 (% 37,3) |
| Kanama           | 11 (% 21,6) |
| Tekrarlayan aft  | 4 (% 7,8)   |
| Tenesmus         | 3 (% 5,9)   |

Hastaların başvuru semptomlarında karın ağrısının yaş ile arttığı gözlemlendi ( $p=0,004$ ). Gelişme geriliği olanlarda izlem ve ishal süresinin daha uzun olduğu saptandı (sırasıyla,  $p=0,12$  ve  $p=0,010$ ). Gelişme geriliği olanlarda hemoglobin değerinin daha düşük olduğu saptandı ( $p=0,007$ ).

Ellibir olgunun yapılan laboratuvar değerlendirmesinde; 19’unda (% 31,3) anemi (yaşa göre hemoglobin normalleri baz alınarak), 9’unda (% 17,6) gaitada gizli kan pozitifliği (GGK), 2’sinde (% 3,9) dışkıda parazit, 1’inde (% 2) dışkı kültüründe üreme, 10’unda (% 19,6) C-reaktif protein (CRP) pozitifliği, 12’sinde (% 23,5) eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) artış saptandı.

**Tablo 12.** Kronik ishal yakınması ile başvuran olgularda laboratuvar bulguları

| (n=51)                | n - %       |
|-----------------------|-------------|
| Anemi                 | 19 (% 31,3) |
| GGK pozitifliği       | 9 (% 17,6)  |
| Dışkıda parazit       | 2 (% 3,9)   |
| Pozitif dışkı kültürü | 1 (% 2)     |
| CRP pozitifliği       | 10 (% 19,6) |
| ESH yüksekliği        | 12 (% 23,5) |

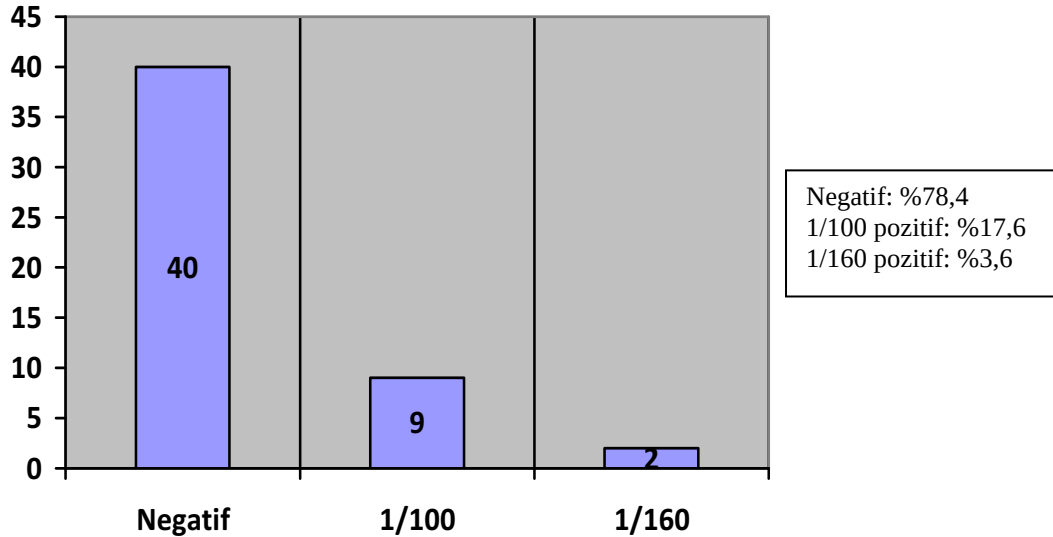
Kronik ishale başvuran 51 hastanın 11'inde (% 21,6) ANA, 3'ünde (% 5,9) pANCA, 1'inde (% 2) PAb, 1'inde (% 2) GAb, 1'inde (% 2) ASCA pozitifliği saptandı. ANA tiplendirilmesinde 1 ince granüler, 1 kaba granüler, 4 sitoplazmik, 2 nükleolar ANA pozitifliği saptandı.

**Tablo 13.** Kronik ishal yakınması ile başvuran olgularda otoantikor pozitifliği

| (n=51) | n - %       |
|--------|-------------|
| ANA    | 11 (% 21,6) |
| pANCA  | 3 (% 5,9)   |
| ASCA   | 1 (% 2)     |
| PAb    | 1 (% 2)     |
| GAb    | 1 (% 2)     |

ANA pozitifliği ile hasta yaşı, semptomların başlama yaşı, ishal süresi, izlem süresi ve anne sütü alma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). ANA pozitifliği ile olguların hemoglobin, ALT, AST, CRP ve ESH değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

ANA pozitifliği olan 11 hastanın 9'unda 1/100, 2'sinde 1/160 titre saptandı.



**Grafik 1.** Kronik ishallerde ANA titresi

Yüksek ANA titresi olanlarda yaş daha büyük olsa da yaş ile ANA titresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,345$ ). ANA titresi ile semptomların başlama yaşı, anne

sütü alma süresi, ishal süresi, hemogloblin, ALT, AST, CRP, SAA, ESH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Yine bu bulgular ile ANA paterni arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

ASCA pozitifliği ile hastaların yaşı, semptomların başlama yaşı, izlem süresi, ishal süresi ve anne sütü alma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). ASCA pozitif olan bir olgunun CRP düzeyi diğer olgulara göre anlamlı yüksekti ( $p=0,043$ ). ASCA pozitifliği ile ALT, AST, Hb, ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

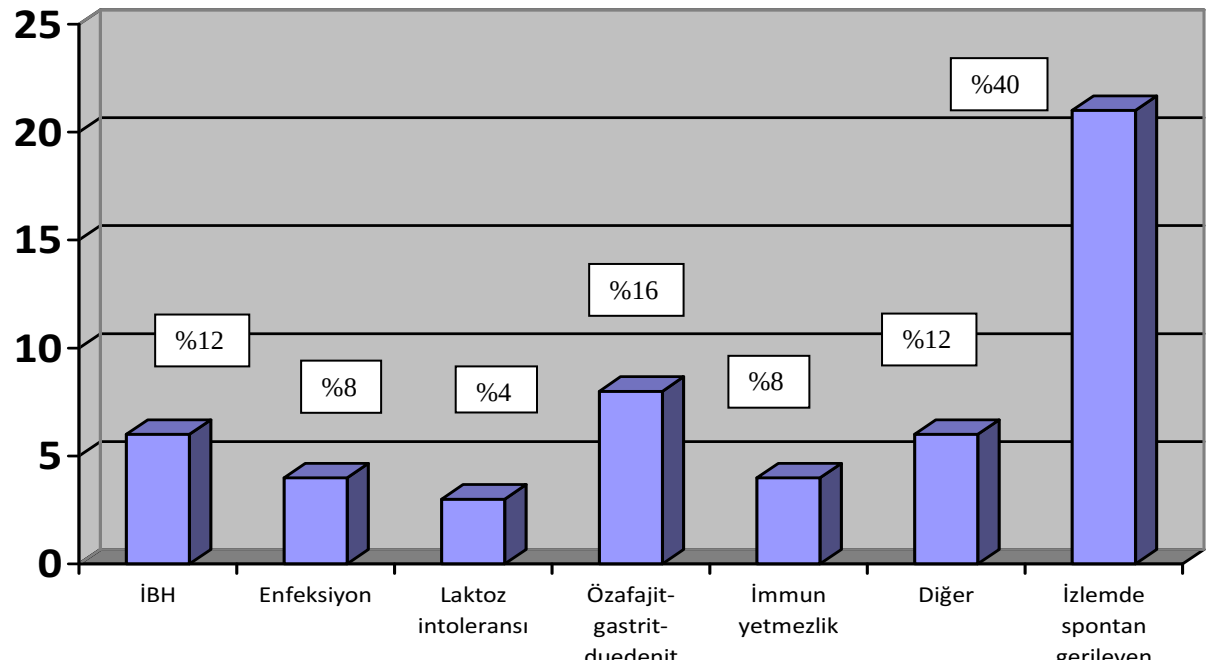
pANCA pozitifliği ile hastaların yaşı, semptomların başlama yaşı, izlem süresi, ishal süresi ve anne sütü alma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). pANCA pozitifliği olan 3 olgunun CRP değerleri arasında pozitif ilişki saptandı ( $p=0,036$ ). pANCA pozitifliği ile ALT, AST, Hb, ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). pANCA titresi ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,221$ ). pANCA titresi ile semptomların başlama yaşı, anne sütü alma süresi, ishal süresi, ALT, AST, CRP, ESR arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

PAb pozitifliği ile hastaların yaşı, semptomların başlama yaşı, ishal süresi ve anne sütü alma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). PAb pozitifliği ile izlem süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. PAb pozitifliği olan hastada izlem süresinin uzun olduğu görüldü ( $p=0,039$ ). PAb pozitifliği ile CRP yüksekliği arasında pozitif ilişki saptandı ( $p=0,043$ ). PAb pozitifliği ile ALT, AST, Hb, ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

GAb pozitifliği ile hastaların yaşı, semptomların başlama yaşı, izlem süresi, ishal süresi ve anne sütü alma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). GAb pozitifliği ile CRP yüksekliği arasında pozitif ilişki saptandı ( $p=0,043$ ). GAb pozitifliği ile ALT, AST, Hb, ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Kronik ishal yakınması ile başvuran olguların 6'sına (% 11,7) inflamatuvar barsak hastalığı tanısı kondu. Bu olguların 5'ine ilk endoskopi-biyopsi bulguları, olgulardan birine de izlemindeki klinik ve laboratuvar bulguları ile İBH tanısı kondu.

İBH dışındaki tanı dağılımları: 8 (% 15,6) özafajit-gastrit-duodenit, 4 (% 7,8) enfeksiyon, 2 (% 3,9) laktoz intoleransı, 3 (% 5,8) IgA eksikliği, 1 (% 1,9) hipogamaglobulinemi, 1 (% 1,9) abetalipoproteinemi, 1 (% 1,9) inek sütü alerjisi, 1 (% 1,9) non-spesifik kolit, 1 (% 1,9) lipid emilim bozukluğu, 1 (% 1,9) konjenital CMV enfeksiyonuna sekonder kolit, 1 (% 1,9) polip olarak belirlendi.



**Grafik 2.** Kronik ishale başvuran olgularda tanı dağılımları

Kronik ishal yakınması ile başvuran 51 olgunun 20'sine (% 39,2) endoskopi yapıldı.

**Tablo 14.** Kronik ishal yakınması ile başvuran olgularda endoskopi bulguları

| (n=20)                    | n - %    |
|---------------------------|----------|
| Normal                    | 3 (% 15) |
| Ülseratif kolit           | 3 (% 15) |
| Crohn                     | 2 (% 10) |
| Özafajit-gastrit-duodenit | 9 (% 45) |
| Nonspesifik bulgular      | 3 (% 15) |

Endoskopik biyopsi bulgularında, 19 olgunun 5'inde (% 9,8) İBH, 7'sinde (% 13,7) özafajit-gastrit-duodenit, 4'ünde (% 7,8) nonspesifik bulgular saptandı.

Endoskopi ve biyopsi anormallikleri ile hasta yaşı, semptomların başlama yaşı, izlem süresi, ishal süresi karşılaştırıldığında farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Yine endoskopi ve biyopsi anormallikleri ile Hb, ALT, AST, CRP ve ESH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).



Mevcut klinik ve laboratuvar bulguları ile 51 hastanın 25'ine tedavi ve diyet önerildi. 7 olguya (% 13,7) olgu steroid-salazoprin, 9 olguya (% 17,6) diyet, 2 olguya (% 3,9) H2 reseptör blokörü, 7 olguya (% 13,7) antibiyotik-antiparaziter verildi. Polibi olan bir olguya polipektomi uygulandı. Olguların mevcut tedavi dağılımları tablo 16'da gösterilmektedir.

Tedavi alan olguların yaşça daha büyük olduğu ve izlem sürelerinin daha uzun olduğu saptandı (sırasıyla,  $p=0,033$  ve  $p=0,03$ ). İshal süresi ile tedavi alma arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,084$ ).

**Tablo 15.** Kronik ishal yakınması ile başvuran olgularda uygulanan tedavi protokolleri

| (n=51)                    | n - %      |
|---------------------------|------------|
| Steroid-salazoprin        | 7 (% 13,7) |
| Diyet                     | 9 (% 17,6) |
| H2 reseptör blokörü       | 2 (% 3,9)  |
| Antibiyotik-antiparaziter | 7 (% 13,7) |
| Diğer                     | 1 (% 1,9)  |
| Tedavisiz izlem           | 25(% 49)   |

İzlemde 44 (% 86,3) olguda ishal devam etmezken, 7 (% 13,7) olgunun ishalinin devam ettiği öğrenildi. İBH tanısı konan ve tedavisi düzenlenen olguların ishalinin devam etmediği gözlemlendi.

### **İBH Saptanan Olgulardaki Bulgular**

İBH tanısı konan olguların yaş ortalaması  $138,1 \pm 63$  ay (41-206) (ortanca: 145), ishal süresi ortalama  $7,1 \pm 9,1$  ay saptandı. İBH tanısı konan 6 hastanın 4'ü kız (% 66,7), 2'si (% 33,3) erkekti. 6 hastanın tamamında karın ağrısı (% 100), 6'sında kilo kaybı (% 100), 4'ünde ateş (% 66,7), 4'ünde (% 66,7) gelişme geriliği, 1'inde (16,7% ) tenesmus mevcuttu. 6 İBH hastasında da tekrarlayan aft yoktu.

**Tablo 16.** İBH tanısı alan olgularda ek semptomların sıklığı

| (n=6)            | n - %      |
|------------------|------------|
| Karın ağrısı     | 6 (% 100)  |
| Kilo kaybı       | 6 (% 100)  |
| Kanama           | 6 (% 100)  |
| Gelişme geriliği | 4 (% 66,7) |
| Ateş             | 4 (% 66,7) |
| Tenesmus         | 1 (% 16,7) |
| Tekrarlayan aft  | 0 (% 0)    |

İBH tanısı alan olgularda diğer kronik ishal olgularına oranla yaş ( $p=0,003$ ), semptomların başlama yaşı ( $p=0,002$ ), izlem süresi ( $p=0,037$ ) istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. Anne sütü alma ve ishal süresi arasında korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hemogloblin değeri ise İBH dışı kronik ishal olgularına oranla düşük ( $p=0,006$ ), CRP değeri ( $p=0,002$ ), ESR değeri ( $p=0,00$ ) yüksek saptandı. ALT, AST değerlerinin İBH'li olgularda istatistiksel anlamlılık göstermediği saptandı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 17.** İBH ile diğer kronik ishal olgularının anamnez verilerinin karşılaştırılması

|                            | İBH (n:6) Ortalama | Diğer (n:45) Ortalama | p            |
|----------------------------|--------------------|-----------------------|--------------|
| Yaş (ay)                   | 138,1±63,6         | 50,6±51,7             | <b>0,003</b> |
| Semptom başlama yaşı (ay)  | 141,5±73,2         | 34,2±45,7             | <b>0,002</b> |
| İzlem süresi (ay)          | 5,3±9,2            | 1,8±4,8               | <b>0,037</b> |
| Anne sütü alma süresi (ay) | 9,5±3,9            | 10,8±5,6              | 0,746        |
| İshal süresi (ay)          | 7,1±9,2            | 13,3±24,3             | 0,252        |

**Tablo 18.** İBH ile diğer kronik ishal olgularının sayısal verilerinin karşılaştırılması

|                    | İBH (n:6) Ortalama | Diğer (n:45) Ortalama | p            |
|--------------------|--------------------|-----------------------|--------------|
| Hemoglobin (gr/dl) | 9,9±1              | 11,4±1,3              | <b>0,006</b> |
| ALT iu/L           | 21,3±12,4          | 21,2±13,8             | 0,977        |
| AST iu/L           | 34±25,7            | 34,6±16,2             | 0,471        |
| CRP (mg/dl)        | 0,6±0,5            | 0,1±0,3               | <b>0,002</b> |
| ESH mm/h           | 37,1±14,6          | 11,5±9,5              | <b>0,000</b> |

Kronik ishale başvuran olgularda İBH tanısı alanların istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla karın ağrısı ( $p=0,036$ ), kilo kaybı ( $p=0,007$ ), kanaması ( $p=0,000$ ) olduğu saptandı. İBH ile ateş, gelişme geriliği, tenesmus arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

İBH tanısı konan 6 hastanın 4'ünde (% 66,7) anemi, 5'inde (% 83,3) GGK pozitifliği, 1'inde (% 16,7) dışkıda parazit, 1'inde (% 16,7) dışkıda üreme, 4'ünde (% 66,7) CRP pozitifliği, 6'sında (% 100) ESH yüksekliği saptandı. 6 hastanın da tamamında anormal endoskopi ve biyopsi bulguları mevcuttu. Kronik ishal ile başvuran diğer olgularla karşılaştırıldığında; İBH hastalarında istatistiksel olarak anlamlı oranda GGK pozitifliği ( $p=0,000$ ), pozitif dışkı kültürü ( $p=0,006$ ), CRP pozitifliği ( $p=0,020$ ), ESR yüksekliği ( $p=0,00$ ) saptandı. İBH hastalarında anemi anlamlı oranda yüksek saptanmadı ( $p=0,179$ ).

**Tablo 19.** İBH tanısı alan olgularda laboratuvar bulguları

| (n=6)                       | n - %      | CH/ÜK      | p            |
|-----------------------------|------------|------------|--------------|
| Anemi                       | 4 (% 66,7) | 2 ÜK, 2 CH | 0,179        |
| GGK pozitifliği             | 5 (% 83,3) | 4 ÜK, 1 CH | <b>0,000</b> |
| Dışkıda parazit             | 1 (% 16,7) | 1 ÜK       | <b>0,006</b> |
| Pozitif dışkı kültürü       | 1 (% 16,7) | 1 ÜK       | <b>0,006</b> |
| CRP pozitifliği             | 4 (% 66,7) | 3 ÜK, 1 CH | <b>0,020</b> |
| ESH yüksekliği              | 6 (% 100)  | 4 ÜK, 2 CH | <b>0,000</b> |
| Anormal endoskopi bulguları | 6 (% 100)  | 4 ÜK, 2 CH | 0,319        |
| Anormal biyopsi bulgusu     | 6 (% 100)  | 4 ÜK, 2 CH | 0,319        |

ÜK tanısı alan bir hastada bakılan otoantikorlarda ANA, pANCA ve GAb pozitifliği, CH tanısı alan bir hastada ise ASCA pozitifliği saptandı. Diğer 4 İBH hastasında otoantikor pozitifliği saptanmadı. İBH'da ANA pozitifliği, pANCA pozitifliği, PAb pozitiflikleri istatistiksel olarak anlamlı değildi ( sırasıyla  $p=0,756$ ,  $p=0,232$  ve  $p=0,712$ ). ASCA ve GAb pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı (sırasıyla,  $p=0,006$  ve  $p=0,006$ ). İBH'da ANA titresi diğer kronik ishal olgularındaki ANA titresine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı ( $p=0,026$ ). Diğer otoantikor titreleri İBH'nda anlamlı olarak yüksek saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 20.** İBH olgularında otoantikor pozitifliği

| (n=6) | n - %      |
|-------|------------|
| ANA   | 1 (% 16,7) |
| PANCA | 1 (% 16,7) |
| ASCA  | 1 (% 16,7) |
| PAb   | 0          |
| GAb   | 1 (% 16,7) |

**Tablo 21.** İBH ve diğer kronik ishal olgularında otoantikor sıklığının karşılaştırılması

| Otoantikorlar | İBH (n:6)  | ÜK/CH | Kronik ishal (n:45) | p            |
|---------------|------------|-------|---------------------|--------------|
| ANA           | 1 (% 16,7) | 1 ÜK  | 10 (% 22,2)         | 0,756        |
| pANCA         | 1 (% 16,7) | 1 ÜK  | 2 (% 4,4)           | 0,232        |
| ASCA          | 1 (% 16,7) | 1 CH  | 0                   | <b>0,006</b> |
| PAb           | 0          | 0     | 1 (% 2,2)           | 0,712        |
| GAb           | 1 (% 16,7) | 1 ÜK  | 0                   | <b>0,006</b> |

Hasta grubunda yapılan endoskopi ve sonuçlanan biyopsi anormalliği ile hemoglobin düşüklüğü, ALT-AST yüksekliği, CRP ve ESH yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). CRP yüksekliği olan, özellikle 10'un üzerinde olan, hastalarda ALT ve AST değerlerinin de istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı (sırasıyla,  $p=0,010$  ve  $p=0,004$ ). Tedavi başlanan hastaların yaşça daha büyük hastalar olduğu ve izlem sürelerinin daha uzun olduğu saptandı (sırasıyla  $p=0,033$  ve  $p=0,003$ ).

#### **Hasta ve Kontrol Grubu Verilerinin Karşılaştırılması**

Kontrol grubunda 35 kontrolden 8'inde (% 22,9) ANA, 7'sinde (% 20) ASCA pozitifliği saptandı. pANCA, GAb, PAb pozitifliği saptanmadı.

**Tablo 22.** Kontrol grubunda otoantikor pozitifliği

| (n=35) | n - %      |
|--------|------------|
| ANA    | 8 (% 22,9) |
| pANCA  | 0          |
| ASCA   | 7 (% 20)   |
| PAb    | 0          |
| GAb    | 0          |

Kronik ishal yakınması ile başvuran olgularla kontrol grubu karşılaştırıldığında ANA pozitifliği ile kronik ishal varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,545$ ). Kontrol grubunda tüm ANA pozitifliklerinin titresi 1/100 idi. Yaş ile ANA titresi ve ANA pozitif-negatifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla,  $p=0,725$  ve  $p=0,544$ ).

Kronik ishal yakınması ile başvuran olgularla kontrol grubu karşılaştırıldığında GAb pozitifliği ile kronik ishal arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,203$ ).

Kronik ishal yakınması ile başvuran olgularla kontrol grubu karşılaştırıldığında ASCA pozitifliği kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı ( $p=0,007$ ). ASCA pozitifliği ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,377$ ). ASCA titresi ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,243$ ).

Kronik ishal yakınması ile başvuran olgularla kontrol grubu karşılaştırıldığında GAb pozitifliği ile kronik ishal arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,593$ ).

PAb pozitifliği ile kronik ishal arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,593$ ).

**Tablo 23.** Kronik ishal ve kontrol grubu otoantikor karşılaştırılması

| Otoantikolar | Kronik ishal | Kontrol    | p            |
|--------------|--------------|------------|--------------|
| ANA          | 11 (% 21,6)  | 8 (% 22,9) | 0,545        |
| pANCA        | 3 (% 5,9)    | 0          | 0,203        |
| ASCA         | 1 (% 2)      | 7 (% 20)   | <b>0,007</b> |
| PAb          | 1 (% 2)      | 0          | 0,593        |
| GAb          | 1 (% 2)      | 0          | 0,593        |

## 5.TARTIŞMA

Dışkılama sayısının ve miktarının normalden fazla, kıvamının ise sulu olması durumu “ishal (diyare)” olarak tanımlanır (3). Kronik ishal, infant ve çocuklarda 10gr/kg/günün üzerinde sulu ve 4 haftadan uzun süren ishal olarak tanımlanmaktadır (4). Kronik ishal hafif klinik bulgulardan hayatı tehdit eden hastalıklara kadar pek çok nedene bağlı olarak gelişir. Kronik ishal nedenleri çok çeşitlidir ve olguların birçoğunda ishal sindirim ve emilim işlevlerinde bozukluk sonucu gelişir. Kronik ishal nedenleri arasında enfeksiyöz, postenfeksiyöz ishal, anatomik sebepler, primer-sekonder laktoz intoleransı, pankreatik yetmezlik, selektif emilim kusurları, irritabl kolon sendromu, hemolitik üremik sendrom, eozinofilik gastroenterit, hormon ve intestinal peptidler, immün yetmezlik sendromları, kazanılmış protein intoleransı, endokrin sebepler, metabolik bozukluklar, familial polipozis, bakteriyel aşırı çoğalma, diyetle ilgili ishal ve inflamatuvar barsak hastalıkları bulunmaktadır.

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal kanalın çeşitli bölge ve katmanlarını tutabilen, nedeni tam olarak bilinmeyen, remisyon ve alevlenmeler ile giden kronik inflamatuvar hastalıklardandır. İBH'nin nedeni tam olarak bilinmemektedir. İBH'nin patogenezinde bugün için bilinen; proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulmasıyla, intestinal mukozada artmış immün yanıtıdır. Bu dengenin bozulmasında en sık neden olarak da sindirim sistemi ile alınan antijenler suçlanmıştır. Ancak günümüzde bu immün yanıtın oluşmasında en önemli etkenin genetik faktörler olduğu kabul edilmektedir. Olasılıkla predispozan genetik faktörler, eksojen ve endojen tetikleyiciler ve değiştirici faktörlerin etkileşmesi sonucu hastalık ortaya çıkar (27). Özellikle CH çok genli bir hastalıktır ve monozigot ikizlerde hastalık gelişme riski normal popülasyona göre 35 kat daha fazladır (62).

Bu çalışmada kronik ishal yakınması ile başvuran 6 ay-6 yaş arası 51 olgu ile 35 kontrol hastası incelenmiştir. Olguların ANA, pANCA, ASCA, GAb ve PAb otoantikorları bakılmış olup kontrol grubuna oranla otoantikor sıklığında artış olup olmadığının araştırılması hedeflenmiştir. Kronik ishal olguları da kendi içinde İBH ve İBH dışı olarak incelenmiş ve İBH'nda otoantikor pozitifliği sıklığında artış olup olmadığı araştırılmıştır. Literatürde çocukluk çağı kronik ishalinde bu otoantikorların tümüyle ilgili çalışma yer almamaktadır.

İBH'nda ortak primer yakınma kronik diyaredir. Hastalığın anatomik lokalizasyonu, yaygınlığı, biyolojik davranışı ve ekstra intestinal tutulum bulgularının

varlığına göre klinik tablo ve semptomlar değişkenlik gösterirler (63). Griffiths ve ark. erişkin 386 CH ve 195 ÜK hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada CH'ında karın ağrısı % 86, dışkıda kan % 49, ağırlık kaybı % 80, ateş % 38, aft % 28, gelişme geriliği % 20-30 saptanmıştır. Aynı çalışmada ÜK karın ağrısı % 69, dışkıda kan % 95, ağırlık kaybı % 55, ateş % 15, aft % 8 saptanmıştır (64). Bizim çalışmamızda ise İBH tanısı almış olguların genel olarak semptomlarına bakılmış olup hastaların tamamında karın ağrısı, dışkıda kan, ağırlık kaybı saptanmış olup, % 66,7'inde ateş, % 66,7'sinde gelişme geriliği, % 16,7'sinde aft saptanmıştır.

İBH'nin tanısı ve ÜK ile CH ayırıcı tanısında endoskopik, radyolojik, histopatolojik incelemeler, laboratuvar testleri, hasta ve aile öyküsü ile diğer gastrointestinal hastalıkların dışlanması rağmen, halen % 10-15 olguda tam bir sınıflama mümkün değildir. Bu durum sınıflandırılmamış kolit olarak adlandırılır ve iki hastalığın ayırt edilemediği durumlarda kullanılan bir terimdir. İnflamatuvar barsak hastalığının medikal tedavisinde hastanın ÜK ya da CH olup olmadığını bilmek çok da önemli değildir. Ancak, ÜK ve CH prognoz ve komplikasyonlar açısından önemli farklılıkları olan iki hastalıktır. CH ile ÜK'in ayırt edilmesi, özellikle hastaların cerrahi tedavisi söz konusu olduğunda büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda 2 hastaya CH, 4 hastaya ÜK olmak üzere 6 hastaya İBH tanısı kondu. Çalışmamızda İBH tanısı olan oguların ortalama yaşı diğer çalışmalarla uyumlu olarak  $138,1 \pm 63,6$  ay saptandı. Day ve ark 60 İBH tanılı olgu üzerinde yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı  $130,8 \pm 49,2$  saptanmıştır (65). Melvin ve ark yaptığı 1370 İBH tanısı olguda yaptığı bir çalışmada ortalama tanı yaşı  $121,2 \pm 52,8$  saptanmıştır (66). İBH tanısı alan olgularının başvuru anındaki yaşları ve semptom başlama yaşları İBH dışı kronik ishal olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0,003$  ve  $p=0,002$ )

Çalışmamızda İBH tanısı alan olguların ishal süresi İBH dışı olgulardan istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha kısa saptanmıştır ( $p=0,252$ ) (sırasıyla ortalama ishal süresi  $7,1 \pm 9,2$  ay ve  $13,3 \pm 24,3$  ay). Bu durum İBH hastalarında ishal süresi daha kısa olmasına rağmen bu bulguların daha ağır seyretmesi nedeniyle hızlı tanı almalarıyla açıklanabilir.

Hastalığın tanısının konulması, aktivasyonun saptanması, tedaviye yanıtın ve bu yanıtın devamlılığının öngörülebilmesi için günümüzde intestinal inflamasyonun sıklıkla izlenmesi için kullanılan CRP ve ESH gibi akut faz reaktanları kullanılmaktadır. Uslu ve ark. 20 İBH tanılı hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada hastaların % 85'inde ESH yüksekliği, % 75'inde CRP yüksekliği saptanmıştır. Yine aynı çalışmada hastaların % 75'inde anemi saptanmıştır (67). Bizim çalışmamızda da bu bulgularla uyumlu olarak ESH

yüksekliği % 100, CRP yüksekliği % 66,7, anemi sıklığı ise % 66,7 saptanmıştır. İBH dışı kronik ishal ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak Hb düşüklüğü ( $p=0,006$ ), ESH yüksekliği ( $p=0,000$ ) ve CRP yüksekliği ( $p=0,002$ ) saptanmıştır. Beattie ve arkadaşlarının (68) yaptığı bir çalışmada üç aydan uzun süreli olarak karın ağrısı, ishal, rektal kanama, vücut ağırlık kaybı veya ağızda ülser şikayeti olan 39 çocuğun 26'sına CH tanısı konulmuş ve bunların hepsinde en az bir laboratuvar test değeri yüksek ve yine hepsinde CRP > 5 mg/L olarak saptanmıştır. ÜK tanısı alan 13 hastanın birinde ise tüm testler normal sınırdadır bulunmuştur. Günümüzde tanı ve intestinal inflamasyonun izlenmesi için sıklıkla kullanılan CRP, ESH ve diğer akut faz reaktanlarının intestinal hastalık aktivitesi ile korelasyonun düşük olduğu bilinmektedir. Bu nedenle son zamanlarda İBH tanı ve izleminde serolojik belirteçler önemli bir konuma gelmiştir.

1980'li yıllarda ANCA'nın vaskülitli hastalarda tespit edilmesinden sonra son yıllarda İBH ile ANCA arasındaki ilişkiye dikkat çekilmektedir. 1980'lerin sonuna doğru ÜK'li hastalarda p-ANCA pozitif saptanmış ve ÜK için subklinik bir gösterge olduğu kabul edilmiştir. Aynı şekilde CH'nda da hastaların serumlarında, mayalı yiyeceklerin hazırlanmasında, bira ve şarap yapımında kullanılan *Saccharomyces cerevisiae*'nin dış duvarında bulunan bir proteine karşı gelişen IgA ve IgG antikorları (ASCA IgA ve IgG) pozitif bulunmuştur (69-71). Genellikle ASCA pozitif ve ANCA negatif seroloji CH, ASCA negatif ve ANCA pozitif seroloji de ÜK'i düşündürmektedir (72).

Çeşitli araştırmalar İBH ile pANCA ve ASCA ilişkisini sıklıkla göstermiştir. ÜK hastalarında pANCA insidansı % 50-80 arasında rapor edilmiştir (73-75). Crohn hastalarının ise % 10-30'unda serumda bulunur (74). Çeşitli pediatrik araştırmalarda CH'nda ASCA pozitifliği % 44-76 arasında saptanmıştır (76-77-78). Urszula ve ark. yaptığı bir çalışmada CH'nda ASCA prevalansı % 73,7, ÜK % 17,5 saptanmıştır. Kılıç ve arkadaşlarının Türk popülasyonu üzerinde yaptığı bir çalışmada ÜK için p-ANCA prevalansı % 65 saptanmıştır (75). CH'li hastalarda ASCA prevalansı % 63,9 saptanmış ve ASCA ile hastalık klinik aktivitesi arasında ilişki saptanmamıştır. ÜK'li hastalarda ise ASCA pozitifliği % 43,7 olarak bulunmuş. Yine aynı çalışmada p-ANCA (+) ve ASCA (-) testler tek başına ÜK için p-ANCA ile karşılaştırıldığında, PPV, NPV ve sensitivitesi daha düşük saptanmış. Yine benzer şekilde p-ANCA (-) ve ASCA (+) kombinasyonunun da PPV, NPV ve sensitivitesi düşük saptanmış (72). Bizim çalışmamızda kronik ishal ile başvuran 51 olguda pANCA % 5,9 oranda, ASCA ise % 2 pozitif saptandı. 6 olgu İBH tanısı aldı ve bu hastalarda pANCA pozitifliği % 16,7, ASCA pozitifliği % 16,7 oranında saptandı. CH tanısı alan bir hastamızda ASCA pozitif. İBH dışı kronik ishal ile İBH



olguları karşılaştırıldığında pANCA pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,232$ ). ASCA pozitifliği ise diğer çalışmalarla benzer şekilde İBH olgularında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. ( $p=0,006$ ) Kontrol grubu ile kronik ishal grubu karşılaştırıldığında pANCA pozitifliğinde anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,203$ ). ASCA kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,007$ ). Kontrol grubunda yüksek pozitiflik olması nonspesifik pozitiflik yüzdesinin yüksek olabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda pANCA pozitifliği ile hastaların yaşı, semptomların başlama yaşı, izlem süresi, ishal süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). pANCA pozitifliği ile CRP yüksekliği arasında pozitif ilişki saptandı ( $p=0,036$ ). pANCA pozitifliği ile ALT, AST, Hb, ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). pANCA titresi ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,221$ ). ASCA pozitifliği ile hastaların yaşı, semptomların başlama yaşı, izlem süresi, ishal süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). ASCA pozitifliği ile CRP yüksekliği arasında pozitif ilişki saptandı ( $p=0,043$ ). ASCA pozitifliği ile ALT, AST, Hb, ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Pankreas salgısı ve ekzokrin pankreasa karşı antikorlar (PAb) da CH belirteci olarak gösterilmekle birlikte bu antikorların bugüne kadar CH'da pankreatit gelişimi ile ilgisi gösterilememiş, hastalık patogeneğinde direkt etkileri kanıtlanamamış ve bozulmuş mukozal immün yanıt nedeniyle barsak florasına karşı gelişen çapraz reaksiyon neticesinde oluştukları düşünülmüştür (79). PAb 20 yıl önce tarif edilmesine rağmen altta yatan immünolojik mekanizmaların ne şekilde etkilediği tam açıklığa kavuşmamıştır. Bu antikor ya ekzokrin pankreasın sitoplazmasında ya da pankreatik asiner hücrelerde boyanma olmak üzere iki şekilde gözlenmektedir. İlk olarak bu antikorlar ekzokrin pankreasın sitozolünde toplanan proteinleri tanımladığı düşünülmektedir. Bununla beraber, PAb'ın varlığı ve ekzokrin pankreasın bozulan fonksiyonu arasında ilişkinin güçlü olmadığı gösterilmiştir. Henüz onaylanmayan bir diğer görüşe göre bu otoimmün aktivitenin CH ile direkt bağlantılı olduğu gözlenmiştir (67). Bu yüzden otoantikorları içeren otoimmün fenomen ve özel reaktif lenfositler CH'da rapor edilmesine rağmen doku hasarı direkt olarak antikorlar tarafından oluşur. Desteklenen bulgular İBH'nda serum antikor yanıtının luminal (örn. bakteriyel) antijenler ile karşılıklı etkileşimi ile tetiklendiğini düşündürmektedir (80).

Seibol ve ark. (60) 212 erişkin CH olan hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada PAb % 31 ile % 39 arasında bulunmuştur ve CH'ında PAb varlığının özgül bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır. Stöcker ve ark. (60) 2,5 yıldan daha az bir süre önce CH teşhisi

konulan hastalarda, pankreatik antikorların prevalansını % 25 olarak göstermiştir. Bununla beraber, CH tanısını aldıktan 2,5 yıldan daha uzun süre geçirmiş olan hastalarda pankreatik antikorların insidansı % 46 olarak saptanmıştır. Özgül bir belirteç olmasına rağmen diğer çalışmalarda da bu otoantikörün CH tanısında duyarlılığı oldukça düşük saptanmış olup hastaların ancak % 27-40'ında pozitif saptanmıştır (81-83). Erzin ve ark. (85) tarafından yetişkin 102 ÜK, 63 CH ve 130 sağlıklı kontrolde yapılan bir çalışmada PAb sıklığı CH'ında kontrol grubuna ( $p=0,000$ ) ve ÜK grubuna oranla ( $p=0,007$ ) yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda PAb'ın CH'ında prevalansı diğer çalışmalara oranla oldukça düşük saptanmakla birlikte kontrol grubu ve ÜK hastalarında sırasıyla % 0.8 ve % 1 saptanmıştır (84). Fakat yine aynı çalışmada olduğu gibi bazı çalışmalarda PAb ile hastalık aktivitesi, lokalizasyonu ya da kullanılan ilaçlar arasında ilişki saptanmamıştır (82-84). Klebl ve ark. (83) PAb'ın CH için oldukça özgül bir belirteç olduğunu bildirmiş ancak Koutrabakis ve ark. (84) PAb'ın sadece CH değil ÜK'te de yüksek prevalansına işaret ederek (sırasıyla % 41.6- 24.7) PAb'ın CH'dan çok İBH dışı intestinal inflamasyona neden olan hastalıkların İBH'dan ayrımında kullanılması gerektiğini savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda 51 kronik ishal olgusunda PAb pozitifliği kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmamıştır ( $p=0,593$ ). Ellibir kronik ishal olgusunda 6 olgu İBH, 2 olguda CH saptanmış olup, İBH'da diğer kronik ishal olgularına oranla PAb pozitifliğinin anlamlı olarak yüksek saptanmadığı gösterilmiştir ( $p=0,882$ ). Bu sonucun çalışmamızda göreceli olarak yeterli sayıda İBH olmadığından kaynaklandığı düşünülmüştür.

İntestinal goblet hücrelerine karşı antikorlar, uygun primatlardan fetal barsak doku kullanılarak indirekt immünfloresans yöntemi ile ÜK'te pozitif bulunmuştur. GAb'ın İBH patogenezindeki rolü ise hala belirsiz olup yapılan çalışmalarda İBH'da GAb prevalansı ile ilgili oldukça farklı sonuçlar bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda CH'ında % 0-33, ÜK'te % 29-39, sağlıklı kontrollerde % 0-2 arasında saptanmıştır (82,86,87). Bir çalışmada GAb'ın İBH sınıflaması değil İBH tanısı koymak için kullanılması gerektiği ve genetik yatkınlığa işaret edebileceğini savunulmuştur (86). GAb bazı çalışmalarda CH ile ÜK ayrımında anlamlı bir belirteç olarak kabul edilirken, bazılarında ise prevalansında iki hastalık arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (82,86,87) Erzin ve ark. (85) çalışmasında ise ÜK ve CH arasında GAB seropozitivitesi açısından anlamlı farklılık saptanırken (sırasıyla % 27 ve % 13) sağlıklı kontrol prevalansında % 17 gibi yüksek bir değerde bulunmuştur. Bu sonuç GAb'ın İBH tanısından ziyade İBH'nin kendi içinde ayırıcı tanısında kullanılması gerektiğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda GAb bir ÜK olgusunda pozitif saptandı ve İBH'nda İBH dışı kronik ishal olgularına oranla GAb pozitifliği

istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı ( $p=0,006$ ). Kronik ishal yakınması ile başvuran olgularla kontrol grubu karşılaştırdığımızda ise GAb pozitifliği ile kronik ishal arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,203$ ).

Pankreas ve goblet hücre antikorları, organa özgül olmaları ve hastalıkla olan ilişkisinden dolayı anlamlıdır. Her iki antikor, ÜK'te intestinal goblet hücrelerine karşı ve CH'da pankreasın ürettiği sekresyona karşı direkt olan patojenik olarak ilişkili otoimmünite gösterir (60). Fakat Erzin ve ark. diğer çalışmalarla da uyumlu olarak gerek GAb ve gerekse PAb'ın ne CH ne de ÜK'in tanı yaşı, süresi, tutulum alanı, aktivitesi, akut faz reaktanları, ne de kullanılan ilaçlarla anlamlı korelasyonu saptanmamıştır (82,84). Çalışmamızda bir İBH dışı kronik ishal olgusunda PAb pozitifliği saptandı. PAb pozitifliği ile hastaların yaşı, semptomların başlama yaşı, ishal süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). PAb pozitifliği olan hastada izlem süresinin uzun olduğu görüldü ( $p=0,039$ ). PAb pozitifliği ile CRP yüksekliği arasında pozitif ilişki saptandı ( $p=0,043$ ). PAb pozitifliği ile ALT, AST, Hb, ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). GAb pozitifliği ile hastaların yaşı, semptomların başlama yaşı, izlem süresi, ishal süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). GAb pozitifliği ile CRP yüksekliği arasında pozitif ilişki saptandı ( $p=0,043$ ). GAb pozitifliği ile ALT, AST, Hb, ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Bu da her iki otoantikörün hastalık patogenezindeki rolünü tartışmaya açık hale getirmektedir. Tüm bu veriler bu iki antikörün İBH patogenezinde katkıda bulunmaktan çok inflamasyondan bağımsız patogenetik olmayan bir fenomen olduğunu düşündürmektedir.

Ayrıca İBH'da serolojik belirteç olarak çeşitli antikorlarla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Örn. PAb, p- ANCA, ASCA, intestinal goblet hücre antikorları, ekstre edilen nükleer antijenlere karşı antikorlar veya antinükleer antikorlarla bu antikorlar yalnızca CH veya ÜK de onların sağlıklı birinci derece yakın akrabalarında da gösterilmiştir. Bu kişilerde İBH gelişme riski yüksek olduğu düşünülmüştür (60). Sonuç olarak bu bilgiler ışığında İBH'ında otoantikörlerin İBH tanısında kullanılmasından çok, rutin olarak değil fakat seçilmiş olgularda yardımcı bir tanı aracı olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kronik ishal grubundaki akut faz reaktanları ve klinik bulgular literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermiştir.

Çalışmamızda öncelikli olarak kronik ishalde otoantikör pozitifliği bakılması hedeflenmiş olup literatürde ne yetişkinlerde ne de çocukluk yaş grubunda tüm otoantikörleri (CIBD: PANCA, ASCA, GAb, PAb) ANA ile birlikte değerlendiren başka

bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda kronik ishale başvuran 51 hastadan % 21,6 ANA, % 5,9 pANCA, % 2 PAb, % 2 GAb, % 2 ASCA pozitifliği saptandı. ÜK tanısı alan bir hastada ANA, pANCA ve GAb pozitifliği, CH tanısı alan bir hastada ise ASCA pozitifliği saptandı. Kontrol grubunda 35 kontrolden % 22,9 ANA, %20 ASCA pozitifliği saptandı. pANCA, GAb, PAb pozitifliği saptanmadı. Kontrol grubu ASCA pozitifliği artışı nonspesifik pozitiflik yüzdesinin yüksek olabileceğini ve kullanılan yöntemin bu oto antikor ölçümünde yeterli olamayabileceğini düşündürmektedir. Her iki grup karşılaştırıldığında ANA (P=0,545), p-ANCA (p=0,203), GAb (p=0,593) ve PAb (p=0,593) prevalansında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Bu çalışmanın zayıf yönü yeni tanı alan İBH hastalarında yapılmış olması nedeniyle az sayıda İBH hastası içermesidir. Bu nedenle İBH hastalığı içinde ÜK ve CH ayırıcı tanısı için yeterli otoantikor pozitifliği değendirilememiştir. Hem İBH düşünülen hastalarda tanı için hem de İBH tanısı almış hastalarda hastalığın takibi için kolay, noninvaziv ve hassas bir belirteç olarak otoantikoların kullanımının daha rutine alınması ile ve çok merkezli çalışma grupları ile bu konudaki çocuk çalışmalarının artacağı umulmaktadır. Bu nedenle bu bulgularımızın daha geniş hasta sayılı ve çok merkezli ulusal çalışmalarla doğrulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇLAR

- Kronik ishal ile başvuran 51 olgunun ortalama ishal süresi  $12,62 \pm 23,09$  ay (median:6,00), semptomların başlama süresi ortalama  $46,8 \pm 59$  ay, ortalama anne sütü alma süresi  $10,7 \pm 5,5$  ay, ortalama izlem süresi  $2,2 \pm 5,5$  ay saptandı.

- En sık semptom karın ağrısı olup, 51 hastanın 30'unda (%58,8) saptandı.

- Başvuran 51 hastanın ortalama hemoglobin değeri  $11,2 (\pm 1,3)$  gr/dl, ortalama CRP  $1,1 \pm 3$  gr/dl, ortalama ESH  $14,5 \pm 13$  mm/saat saptandı.

- Hastaların başvuru semptomlarında karın ağrısının yaş ile arttığı gözlemlendi ( $p=0,004$ ).

- Gelişme geriliği olanlarda izlem ve ishal süresinin daha uzun olduğu saptandı ( $p=0,12$ ) ( $p=0,010$ ).

- Gelişme geriliği olanlarda hemoglobin değerinin daha düşük olduğu saptandı ( $p=0,007$ ).

- 51 olguda yapılan laboratuvar değerlendirmesinde 19'unda (% 31,3) anemi, 9'unda (% 17,6) gaitada gizli kan pozitifliği (GGK), 2'sinde (% 3,9) dışkıda parazit, 1'inde (% 2) dışkı kültüründe üreme, 10'unda (% 19,6) C-reaktif protein (CRP) pozitifliği, 12'sinde (% 23,5) eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) artış saptandı.

- Kronik ishalle başvuran 51 hastadan 11'inde (% 21,6) ANA, 3'ünde (% 5,9) pANCA, 1'inde (% 2) PAb, 1'inde (% 2) GAb, 1'inde (% 2) ASCA pozitifliği saptandı.

- ANA pozitifliği ile hasta yaşı, semptomların başlama yaşı, ishal süresi, izlem süresi ve anne sütü alma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

- ANA pozitifliği ile olguların hemoglobin, ALT, AST, CRP ve ESH değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

- Yüksek ANA titresi olanlarda yaş daha büyük olsa da yaş ile ANA titresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,345$ ).

- ANA titresi ile semptomların başlama yaşı, anne sütü alma süresi, ishal süresi, hemoglobin, ALT, AST, CRP, ESH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Yine bu bulgular ile ANA görünüm paterni arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

- ASCA daha çok kontrol grubunda yüksekti. Hasta grubunda bir kişide pozitif olup bu olgunun yaşı, semptomların başlama yaşı, izlem süresi, ishal süresi ve anne sütü

alma süresiyle diğer olguların bu parametreleri arasında istatistiksel anlamlı farkı bulunmamaktaydı ( $p>0,05$ ).

- ASCA pozitifliği ile CRP yüksekliği arasında pozitif ilişki saptandı ( $p=0,043$ ).
- ASCA pozitifliği ile ALT, AST, Hb, ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

- pANCA pozitifliği ile hastaların yaşı, semptomların başlama yaşı, izlem süresi, ishal süresi ve anne sütü alma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

- pANCA pozitifliği ile CRP yüksekliği arasında pozitif ilişki saptandı ( $p=0,036$ ).
- pANCA pozitifliği ile ALT, AST, Hb, ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

- pANCA titresi ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,221$ ). pANCA titresi ile semptomların başlama yaşı, anne sütü alma süresi, ishal süresi, ALT, AST, CRP, ESR arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

- PAb pozitifliği ile hastaların yaşı, semptomların başlama yaşı, ishal süresi ve anne sütü alma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

- PAb pozitifliği ile izlem süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. PAb pozitifliği olan hastada izlem süresinin uzun olduğu görüldü ( $p=0,039$ ).

- PAb pozitifliği ile CRP yüksekliği arasında pozitif ilişki saptandı ( $p=0,043$ ).
- PAb pozitifliği ile ALT, AST, Hb, ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

- GAb pozitifliği ile hastaların yaşı, semptomların başlama yaşı, izlem süresi, ishal süresi ve anne sütü alma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

- GAb pozitifliği ile CRP yüksekliği arasında pozitif ilişki saptandı ( $p=0,043$ ).
- GAb pozitifliği ile ALT, AST, Hb, ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

- Kronik ishal yakınması ile başvuran olguların 6'sına (% 11,7) inflamatuvar barsak hastalığı tanısı kondu.

- İBH dışındaki tanı dağılımları: 8 (% 15,6) özafajit-gastrit-duodenit, 4 (% 7,8) enfeksiyon, 2 (% 3,9) laktoz intoleransı, 3 (% 5,8) IgA eksikliği, 1 (% 1,9) hipogamaglobulinemi, 1 (% 1,9) abetalipoproteinemi, 1 (% 1,9) inek sütü alerjisi, 1 (%

1,9) non-spesifik kolit, 1 (% 1,9) lipid emilim bozukluğu, 1 (% 1,9) konjenital CMV enfeksiyonuna sekonder kolit, 1 (% 1,9) polip olarak saptandı.

- 19 olgunun yapılan endoskopik biyopsi bulgularında 5 (% 9,8) İBH, 7 (% 13,7) özafajit-gastrit-duodenit, 4 (% 7,8) nonspesifik bulgular saptandı.

- Endoskopi ve biyopsi anormallikleri ile hasta yaşı, semptomların başlama yaşı, izlem süresi, ishal süresi karşılaştırıldığında farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

- Endoskopi ve biyopsi anormallikleri ile Hb, ALT, AST, CRP ve ESH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

- Mevcut klinik ve laboratuvar bulguları ile 51 hastanın 25'ine tedavi ve diyet önerildi. 7 (% 13,7) olgu steroid-salazoprin, 9 olgu (% 17,6) diyet, 2 olgu (% 3,9) H2 reseptör blokörü, 7 olgu (% 13,7) antibiyotik-antiparaziter tedavisi aldı.

- Tedavi alan olguların yaşça daha büyük olduğu ve izlem sürelerinin daha uzun olduğu saptandı (sırasıyla  $p=0,033$  ve  $p=0,003$ ). İshal süresi ile tedavi alma arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,084$ ).

- İBH tanısı konan olguların yaş ortalaması  $138,1 \pm 63$  ay (41-206) (ortanca: 145), ishal süresi ortalama  $7,1 \pm 9,1$  ay saptandı. İBH dışı kronik ishal olgularının yaş ortalaması  $50,6 \pm 51,7$  ay, ishal süresi ortalama  $13,3 \pm 24,3$  ay saptandı.

- İBH tanısı konan 6 hastanın tamamında karın ağrısı (% 100), 6'sında kilo kaybı (% 100), 4'ünde ateş (% 66,7), 4'ünde (% 66,7) gelişme geriliği, 1'inde (% 16,7) tenesmus mevcuttu.

- İBH tanısı alan olgularda diğer kronik ishal olgularına oranla yaş ( $p=0,003$ ), semptomların başlama yaşı ( $p=0,002$ ), izlem süresi ( $p=0,037$ ) istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı.

- Anne sütü alma ve ishal süresi arasında korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ).

- Hemoglobin değeri ise İBH li hastalarda İBH dışı kronik ishal olgulara oranla düşük ( $p=0,006$ ), CRP değeri ( $p=0,002$ ), ESR değeri ( $p=0,00$ ) yüksek saptandı. ALT, AST değerleri ile İBH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

- Kronik ishalle başvuran olgularda İBH tanısı alanların istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla karın ağrısı ( $p=0,036$ ), kilo kaybı ( $p=0,007$ ), kanama ( $p=0,000$ ) saptandı. İBH ile ateş, gelişme geriliği, tenesmus arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

- İBH tanısı konan 6 hastanın 4'ünde (% 66,7) anemi, 5'inde (% 83,3) GGK pozitifliği, 1'inde (% 16,7) dışkıda parazit, 1'inde (% 16,7) dışkıda üreme, 4'ünde (% 66,7) CRP pozitifliği, 6'sında (% 100) ESH yüksekliği saptandı.

- Kronik ishal ile başvuran diğer olgularla karşılaştırıldığında; İBH hastalarında istatistiksel olarak anlamlı oranda GGK pozitifliği ( $p=0.000$ ), pozitif dışkı kültürü ( $p=0,006$ ), CRP pozitifliği ( $p=0,020$ ), ESR yüksekliği ( $p=0,00$ ) saptandı.

- İBH hastalarında anemi anlamlı oranda yüksek saptanmadı ( $p=0,179$ ).

- ÜK tanısı alan bir hastada bakılan otoantikorlarda ANA, pANCA ve GAb pozitifliği, crohn tanısı alan bir hastada ise ASCA pozitifliği saptandı. Diğer 4 İBH hastasında otoantikor pozitifliği saptanmadı.

- Kronik ishal yakınması ile başvuran olgularla kontrol grubu karşılaştırıldığında ANA pozitifliği ile kronik ishal arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,545$ ).

- İBH’da İBH dışı kronik ishal olgularıyla karşılaştırıldığında ANA pozitifliği, pANCA pozitifliği, PAb pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı oranda artış saptanmadı (sırasıyla  $p=0,756$ ,  $p=0,232$  ve  $p=0,712$ ). ASCA ve GAb pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0,006$  ve  $p=0,006$ ).

- İBH’nda ANA titresi diğer kronik ishal olgularındaki ANA titresine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı ( $p=0,026$ ). Diğer otoantikor titreleri İBH’nda anlamlı olarak yüksek saptanmadı ( $p>0,05$ ).

- Kontrol grubunda tüm ANA pozitifliklerinin titresi 1/100 idi. Yaş ile ANA titresi ve ANA pozitif-negatifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla  $p=0,725$  ve  $p=0,544$ ).

- Kontrol grubunda 35 kontrolden 8’inde (% 22,9) ANA, 7’sinde (% 20) ASCA pozitifliği saptandı. pANCA, GAb, PAb pozitifliği saptanmadı.

- Kronik ishal yakınması ile başvuran olgularla kontrol grubu karşılaştırıldığında GAb pozitifliği ile kronik ishal arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,203$ ).

- Kronik ishal yakınması ile başvuran olgularla kontrol grubu karşılaştırıldığında ASCA pozitifliği kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı ( $p=0,007$ ).

- ASCA pozitifliği ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,377$ ). ASCA titresi ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,243$ ).



- Kronik ishal yakınması ile başvuran olgularla kontrol grubu karşılaştırıldığında GAb pozitifliği ile kronik ishal arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,593$ ).

- PAb pozitifliği ile kronik ishal arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,593$ ).

## KAYNAKLAR

1. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet* 2003;361:2226–34.
2. Keith Grimwood, David A. Forbes Acute and Persistent Diarrhea, *Pediatr Clin North Am* 2009 Dec; 56(6): 1343-61.
3. Diarrheal disorders. In Roy CC, Silverman A, Alagille D, eds. *Pediatric Clinical Gastroenterology*. 4th ed. Missouri: Mosby-Year Book, Inc; 1995. p.278-86.
4. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116:1464–86.
5. Thomas PD, Forbes A, Green J, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition. *Gut* 2003;52 Suppl 5:v1-15.
6. Talley NJ, O’Keefe EA, Zinsmeister AR, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in the elderly: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;102:895–901.
7. Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, et al. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1992;136:165–77.
8. WHO CDD/DDM/85. 1 Diarrhoeal Diseases Control Programme. Persistent diarrhoea in children-research priorities.
9. Rhoads JM, Powell DW: Diarrhea. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, et al (eds): *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Philadelphia, B. C. Decker Inc, 1990.
10. Fine KD, Krejs GJ, Fordtran JS. Diarrhea. In: Sleisenger MH, Fordtran JS (eds). *Gastrointestinal Disease*. Philadelphia, Saunders Company. 1989, p.290-313.
11. Powell DW. Approach to the patient with diarrhea. In Drazen JM, Gill GN, Griggs RC, Kokko JP, Mandel GL, Powell DW, Schafer AI eds. *Goldman Bennett Cecil Textbook of Medicine*. 21st ed. Philadelphia Saunders 2000; 702-12.
12. Friedman LS, Isselbacher KJ. Diarrhea and constipation. In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York Mc Graw-Hill, 1998; 236-44.
13. Baldassano RN, Liacouras CA. Chronic Diarrhea. *Ped Clin North Am* 1991;38:667-85.
14. Yüce A. Kronik diyare. *Katk Pediatri dergisi*: 1994:283-96.

15. Ciclitira PJ. AGA technical review on celiac sprue. *Gastroenterology* 2001;120:1526-40.
16. Kukuruzovic RH, Haase A, Dunn K, et al. Intestinal permeability and diarrhoeal disease in Aboriginal Australians. *Arch Dis Child* 1999;81: 304-8.
17. Craig E, Jackson C, Han D. Monitoring the health of New Zealand children and young people: indicator handbook. Auckland, New Zealand: Paediatric Society of New Zealand; 2007. p. 287-290.
18. Grimwood K, Lambert SB. Rotavirus vaccines: opportunities and challenges. *Hum Vaccin* 2009;5: 57-69.
19. Ochoa TJ, Salazar-Lindo E, Clearly TG. Management of children with infection-associated persistent diarrhea. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004; 15: 229-36.
20. Branski D, Lerner A, Lebenthal E. Chronic diarrhea and malabsorption. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:307-31.
21. Hyams JS, Burke G, Davis PM, Rzepski B, Andrulonis PA. Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents: a community-based study. *J Pediatr* 1996; 129: 220-6.
22. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; 45: 1160-8.
23. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 116-24.
24. Milovic V, Caspary WF, Stein J, et al. Protein-losing gastroenteropathy. In: Rose BD, Editor. *UpToDate*. Wellesley, MA 2001.
25. Kelly KJ. Eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 30:S28-S35.
26. Demir H, Yuce A, Kocak N, et al. Celiac disease in Turkish children: presentation of 104 cases. *Pediatr Int* 2000;42:483-7.
27. Griffiths AM, Buller HB. Inflammatory Bowel Disease In: Walker, Durie, Hamilton, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease* 3rd ed. Ontario: BC Decker Inc; 2000. p.613-5.
28. Hyams JS. Crohn's Disease In: Willie/Hyams, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. p.401-18.
29. Markowitz JF. Ulcerative Colitis. In: Willie/ Hyams, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. p.419-32.
30. Ulshen M. Inflammatory Bowel Disease In: Behrman, Kliegman eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p.1080.

31. Büller H. Inflammatory Bowel Disease and Genetics. The 36th Annual Meeting of Esphgan. Post-Graduate Course Book Prag; 4 Haziran 2003: 39-48.
32. Krishnan A., Joshua R. Inflammatory bowel disease and environmental influences. Gastroenterol. Clin. North Am. 2002; 31(1): 21- 39.
33. Baykal Y, Naharcı Mİ. İnflamatuvar barsak hastalığı. Sendrom 2005; 17(4):61-84.
34. Özkan T. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları: Klinik Bulgular ve Tanı V. Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Kongresi Kitabı. İstanbul; (6-8 Kasım) 2002: 33- 36.
35. Kaymakoglu S. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. In: Ökten A., Mungan Z., Çakaloğlu Y.(eds). Gastroenterohepatoloji. İstanbul; 2001: 189- 211.
36. Carucci LR, Levine MS. Radiographic Imaging of Inflammatory Bowel Disease . Gastroenterol. Clin. North Am. 2002; 31(1): 93- 118.
37. Knight CJ, Sandhu BK. The investigation of chronic diarrhoea. Current Paediatr 2003;13:89-94.
38. Puntis JW. Assessment of pancreatic exocrine function. Arch Dis Child. 1993;69:99-101.
39. Castro-Rodriguez JA, Salazar-Lindo E, Leon-Barua R. Differentiation of osmotic and secretory diarrhoea by stool carbohydrate and osmolar gap measurements. Arch Dis Child. 1997;77:201-5.
40. Camilleri M. Chronic diarrhea: a review on pathophysiology and management for the clinical gastroenterologist. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:198-206.
41. Ciclitira PJ. AGA technical review on celiac sprue. Gastroenterology 2001;120:1526-40.
42. Cardenas A, Kelly CP. Celiac sprue. Semin Gastrointest Dis. 2002;13:232-44.
43. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. Lancet. 2003;362:383-91.
44. Kocna P, Vanickova Z, Perusicova J, Dvorak M. Tissue transglutaminase-serology markers for coeliac disease. Clin Chem Lab Med 2002;40:485-92.
45. Sugai E, Selvaggio G, Vazquez H, et al. Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease: assessment of a commercial kit. Am J Gastroenterol 2000;95:2318-22.
46. Itoh J, Strong SA. Decreased Bax expression by mucosal T cells favours resistance to apoptosis in Crohn's disease. Gut 2001;49:35-4.
47. Carucci LR, Levine MS. Radiographic Imaging of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Clin North Am 2002;31:93-118.

48. Cuffary C, Darbari A. Inflammatory bowel disease in the pediatric and adolescent patient. *Gastroenterol. Clin North Am* 2002; 31:275-91.
49. W.Allan Walker, MD, Olivier Goulet, MD, PhD Pediatric Gastrointestinal Disease Fourth Edition Persistent Diarrhea 2004; 180-193.
50. Isolauri E.Probiotics for infectious diarrhea. *Gut* 2003; 52: 436-7.
51. Fernandez- Banares F. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta- analysis of the randomized clinical trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;19:356-62.
52. Gürbüz Gümüşiş, Eker Doğanavşargil, *Klinik Romatoloji* 1999; 152-3.
53. Lesavre P. ANCA; diversity and clinical applications. *Advances Nephrol.* 1993;22:237-67.
54. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1989;135(5):921-30.
55. Cohen Terveart JW, Huitema MG, Hene RJ. Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet* 1990;336: 709-11.
56. Pool M, Ellerbroek PM, Riduwan BU. Serum antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease are mainly associated with ulcerative colitis. A correlation study between perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies and clinical parameters medical and surgical treatment. *Gut* 1993;34:46-50.
57. Seibold F, Slametschka D, Gregar M. Neutrophil autoantibodies: a genetic marker in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;107:532-536.
58. Rutgeerts P, Vermeire S. Serological diagnosis of inflammatory bowel disease. *Lancet* 2000;356:2117-18.
59. Conrad K, et al. Serological differentiation of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:129-135.
60. Seibold F, Mörk H, Tanza S, Müller A, Holzhüter C, Weber P, Scheurlen M. Pancreatic autoantibodies in Crohn's disease: a family study. *Gut* 1997; 40: 481-484.

61. Stöcker W, Otte M, Ulrich S, Normann D, Finkbeiner Nuray Gürel-Polat H, Stöcker K, Jantschek G, Scriba P C. Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease. Result of an autoantibody screening in patients with chronic inflammatory bowel disease Scand J Gastroenterol 1987; 22(suppl 139): 41-52.
62. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. BMJ 1996;312:95-105.
63. Özkan T. İnflamatuar Barsak Hastalıkları: Klinik Bulgular ve Tanı V. Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Kongresi Kitabı. İstanbul; (6-8 Kasım) 2002: 33- 36.
64. Griffiths A.M. , Buller H.B. Inflammatory Bowel Disease In: Walker, Durie, Hamilton (eds). Pediatric Gastrointestinal Disease 3rd edition. Ontario: B.C. Decker Inc; 2000: 613-52.
65. AS Day, KE Whitten, TD Bohane Childhood inflammatory bowel disease: Parental concerns and Expectations World J Gastroenterol 2005;11(7):1028-1031.
66. Dr. Melvin Dr B. Heyman, Dr. Barbara The Journal of Pediatrics Erken Başlangıçlı İnflamatuar Barsak Hastalığı Olan Çocuklar: Pediatrik IBH Konsorsiyumu Kayıtlarının İncelenmesi Yıl: 2005, Cilt: 1, Sayı: 1.
67. Nuray Uslu, Gökhan Baysoy, Necati Balamtekin ve ark. Çocuklarda inflammatuar bağırsak hastalığı tanısında noninvazif bir belirteç: fekal kalprotektin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 22-27.
68. Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. Arch Dis Child 1995; 73: 354-355.
69. Barnes RMR, Allan S. Serum antibodies reactive with *Saccharomyces cerevisiae* in IBD: Is IgA antibody a marker for CD Int Arch Allergy Appl İmmünol 1990;92:9-15.
70. Mc Kenzie H, Main J. Antibody to selected strains of *Saccharomyces cerevisiae* (baker's and brewer's yeast) and *Candida albicans* in CD. Gut 1990;31:536-8.
71. Main J, McKenzie H. Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (baker's yeast) in CD. BMJ 1988;297:1105-6.
72. Z. Mesut Yalın K, Bilge T, Selime A, Levent F, Semra A, Erkan P, Aysel Ü. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in inflammatory bowel diseases. Turk J Gastroenterol 2004; 15 (4): 238-242.
73. Hoffenberg E J, Fidanza S, Sauaia A. Serologic testing for inflammatory bowel disease. J Pediatr 1999; 134:447-452.

74. Onuk MD, Kaymakoglu S, Odabafli AR, Gürel-Polat N, Yassıkaya B, Çetinkaya R. inflamatuvar barsak hastalıklarında antinötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA) sıklığı ve klinik önemi. *T Klin Gastroenterohepatol* 2001; 12: 177-180.
75. Kılıç ZMY, Tunç B, Ayaz S, Filik L, Aktafl S, Parlak E, Ülker A. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and anti- *Saccharomyces cerevisiae* antibodies in inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15(4):238-242.
76. Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, et al. Role of serology and routine laboratory tests in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8:325–329.
77. Bartunkova J, Kolarova I, Sediva A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies, and specific IgE to food allergens in children with inflammatory bowel diseases. *Clin İmmünol.* 2002;102:162–168.
78. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, et al. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-ompC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2235–2241.
79. Fricke H, Birkhofer A, Folwaczny C, Mesiter W, Scriba PC. Characterization of antigens from the human exocrine pancreatic tissue (Pag) relevant as target antigens for autoantibodies in Crohn's disease. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 41-45.
80. Müller-Ladner U, Schölmerich J. Pancreatic autoantibodies in Crohn's disease. *Eur. J Clinical Investigation* 1999; 29 46-47.
81. Seibold F, Mork H, Tanza S, et al. Pancreatic autoantibodies in Crohn's disease: a family study. *Gut* 1997; 40: 481-484.
82. Seibold F, Weber P, Jenss H, Wiedmann KH. Antibodies to a trypsin sensitive pancreatic antigen in chronic inflammatory bowel disease: specific markers for a subgroup of patients with Crohn's disease. *Gut* 1991; 32: 1192-7.
83. Klebl FH, Bataille F, Huy C, et al. Association of antibodies to exocrine pancreas with subtypes of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 73-77.
84. Koutroubakis IE, Drygiannakis D, Karmiris K, et al. Pancreatic autoantibodies in Greek patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2005; 50:2330-2334.
85. Yusuf Erzin, Aykut F. Celik, Belma Karatoka, et al. Plazma Goblet Hücre ve Ekzokrin Pankreas Antikor Sıklığının Crohn Hastalığı ve ÜK Ayırımındaki Klinik Değeri *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2008; 39(1): 27-32.

86. Folwaczny C, Noehl N, Tschop K, et al. Goblet cell autoantibodies in patients with inflammatory bowel disease and their first-degree relatives. *Gastroenterology* 1997; 113: 101-106.
87. Hibi T, Ohara M, Kobayashi K, et al. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and immunoprecipitation studies on anti-goblet cell antibody using a mucin producing cell line in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1994; 35: 224-230.



## EK.1 OLGU RAPOR FORMU

### Olgu Rapor Formu

Hasta adı: No: Tarih:

Doğum tarihi:

Cinsiyet:

Tel No:

Kan akrabalığı:

Anne sütü alma süresi:

İshal Süresi:

Diğer semptomlar:

Karın ağrısı: Tenesmus: Kilo kaybı:

Gelişme geriliği: Ateş: Kanama: Aft:

Semptomların başlangıç tarihi:

İzlem süresi:

Başvuru tarihi:

Tanı yaşı:

Hemogram: Anemi:

Diğer tetkikler:

GGK: Gaitada parazit: Gaita kültürü:

AST: ALT: SAA: CRP: ESH:

Radyoloji:

Endoksopi:

Biyopsi:

Tedavi:

İshal devam ediyor mu: İshal geriledi mi:

### Laboratuvar

|        |  |
|--------|--|
| ANA    |  |
| ASCA   |  |
| p-ANCA |  |
| PAb    |  |
| GAb    |  |

## EK.2 KONTROL GRUBU RAPOR FORMU

### Olgu Rapor Formu

Hasta adı:

No:

Tarih:

Doğum tarihi:

Cinsiyet:

Tel No:

Hastaneye geliş nedeni:

### Laboratuar

|        |  |
|--------|--|
| ANA    |  |
| ASCA   |  |
| p-ANCA |  |
| Pab    |  |
| GAb    |  |