

S. B. ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GASTROENTEROLOJİ KLİNİĞİ
EĞİTİM SORUMLUSU: Doç. Dr. Canan ALATAŞ ALKİM

ENDOSKOPİK OLARAK NORMAL GÖRÜNÜMLÜ TERMİNAL
İLEUM BİYOPSİLERİNİN TANISAL ÖNEMİ

GASTROENTEROLOJİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Dr. ALİ RIZA KÖKSAL

İSTANBUL- TEMMUZ 2012

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
KISALTMALAR.....	IV
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	V
ÖZET	1
ABSTRACT.....	3
A. GENEL BİLGİLER.....	5
1. İnflamatuvar barsak hastalığı.....	5
1.1. Tanım ve tarihçe.....	5
1.2. Patogenez.....	5
1.2.1. İntestinal immun sistem.....	5
1.2.2. Genetik Faktörler.....	7
1.2.3. Çevresel Faktörler.....	8
1.3. Epidemiyoloji.....	8
1.4. Klinik bulgular.....	9
1.4.1. Crohn Hastalığı.....	9
1.4.2. Ülseratif kolit.....	10
1.4.3. Crohn Hastalığı Ülseratif Kolit ayırıcı tanısı.....	11
1.5. Tanı yöntemleri.....	12
1.5.1. İBH ve Laboratuvar bulguları.....	12
1.5.2. İBH ve Radyolojik yöntemler.....	13
1.5.3. İBH ve Endoskopi	14
1.5.4. İBH ve Patoloji.....	16
1.6. İBH’ nda tedavi	18
2. Terminal ileumun endoskopik ve histopatolojik incelemesi.....	20
2.1. Terminal ileumun normal endoskopik görünümü	20
2.2. Terminal ileum histolojisi	21
2.3. Terminal ileum patolojisi	22
2.4. Terminal ileitin ayırıcı tanısı.....	24
B MATERYAL VE METOD.....	27
C BULGULAR.....	29
D TARTIŞMA VE SONUÇ.....	38
E KAYNAKLAR.....	43

TEŞEKKÜR

Yandal asistanlığım ve çalışmalarım sırasında değerli görüş ve tecrübeleri ile çalışmalarımı yönlendirerek yardımlarını esirgemeyen ve her konudaki desteklerini ve güvenlerini yanımda bulduğum Doç. Dr. Canan ALATAŞ ALKİM' a, eğitimim sürecime katkılarından dolayı Prof. Dr. H. Mehmet SÖKMEN ve Prof. Dr. Çetin KARACA' ya, yardımları ve dostlukları için Dr. Engin ALTINKAYA, Dr. Osman ÖZDOĞAN, Dr. Sait BUĞDACI, Dr. Salih BOĞA, Dr. Mehmet BAYRAM' a, biyopsi preparatlarının incelenmesinde içten yardımları için Doç. Dr. Damlanur SAKIZ' a ve her şeyin ötesinde bana daima moral ve güç veren eşim Dr. Ülkühan İNER KÖKSAL' a teşekkür ediyorum.

KISALTMALAR

İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı
CH: Crohn Hastalığı
ÜK: Ülseratif Kolit
CRP: C- Reaktif Protein
ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı
MPV: Ortalama platelet hacmi
NOD: Nükleotid Oligomerizasyon Domain
TGF- β : Transforming growth faktör- Beta
IFN-gamma: İnterferon- gamma
DC: Dendritik hücre
PRR: Pattern-recognition receptors
MDP: Muramil dipeptid
CDAİ: Crohn hastalığı aktivite indeksi
HCT: Hematokrit
WBC: Beyaz kan hücresi , lökosit sayımı
PSK: Primer sklerozan kolanjit
TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa
SES-CD: Crohn hastalığı için basitleştirilmiş endoskopik skarlama
5-ASA: 5-Aminosalisilik asit
OK: Oral kontraseptif
LFH: Lenfoid foliküler hiperplazi
GALT: Gastrointestinal sistemle ilişkili lenfoid doku

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı ayırıcı tanısı.....	11
Tablo 2. Ülseratif kolit ve patolojik bulgular.....	19
Tablo 3. İBH tedavisinde kullanılan ajanlar.....	19
Tablo 4. Terminal ileitin ayırıcı tanısı.....	24
Tablo 5. Tüm popülasyonda endikasyonlara göre ileal biyopsi sonuçları.....	29
Tablo 6. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı.....	30
Tablo 7. Normal terminal ileum biyopsilerinin endikasyonlara göre patoloji sonuçları..	32
Tablo 8. Aftöz ülser grubunda endikasyonlara göre patoloji sonuçları.....	34
Tablo 9. Endoskopik görünüme göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 10. Histopatoloji sonucuna göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	36
Grafik 1. Tüm çalışma popülasyonunda endikasyonların yüzdesel dağılımı.....	29
Grafik 2. Normal görünümlü terminal ileum grubu endikasyonların yüzdesel dağılımı..	31
Grafik 3. Normal görünümlü terminal ileum patoloji sonuçları.....	31
Grafik 4. Aftöz ülser grubu endikasyonların yüzdesel dağılımı.....	33
Grafik 5. Aftöz ülserli terminal ileum patoloji sonuçları.....	33

ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

Şekil 1. İBH patogenezinde doğal ve adaptif immun yanıt.....	7
Şekil 2. İBH global insidans haritası.....	9
Şekil 3. Aftöz ülser gelişimi.....	17
Resim 1. Aktif Ülseratif Kolit histopatolojik görünüm.....	18
Resim 2. Aktif Crohn Hastalığı histopatolojik görünüm.....	18
Resim 3. Normal Terminal ileum endoskopik görünüm.....	20
Resim 4. Lenfoid foliküler hiperplazi.....	20
Resim 5. Normal Terminal ileum histolojik kesiti.....	21

ÖZET:

AMAÇ:

İnflamatuvar barsak hastalığı ve terminal ileumu tutan diğer hastalıkların tanısında terminal ileum biyopsileri çok önemlidir. Endoskopik olarak normal görünen terminal ileumdan alınan biyopsilerin tanıya olan katkısı ise tartışmalıdır. Normal görünümlü terminal ileumdan alınan biyopsilerin tanısal etkinliğini araştırmak amacıyla; endoskopik olarak normal ve aftöz ülserli hasta grubu kolonoskopi endikasyonu, histopatoloji ve laboratuvar verileri yönünden karşılaştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD:

Çalışmaya Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Endoskopi ünitesinde kolonoskopi yapılan ve terminal ileumdan biyopsi alınan, 18 yaş üzeri 142 kadın, 155 erkek toplam 297 hasta alındı. İşlem endikasyonları, işlemden en fazla iki hafta önceki hemogram, C-Reaktif Protein, sedimentasyon, ferritin, albumin ve vitamin B12 sonuçları, kolonoskopi bulguları, terminal ileumdan alınan biyopsilerin sonuçları ve işlem sonrası nihai tanıları retrospektif olarak değerlendirildi. Kolonoskopi endikasyonları anemi, kronik diyare, karın ağrısı, radyolojik bulgu varlığı, bilinen inflamatuvar barsak hastalığı ve diğer olarak gruplara ayrıldı. İşlem endikasyonu olarak anemi, kronik diyare ve karın ağrısından ikisi bulunan hastalar “olası inflamatuvar barsak hastalığı” grubu olarak belirlendi. Terminal ileum görünümü normal olan ve aftöz ülserli olan grupların verileri karşılaştırıldı. Patolojik olarak kronik ileit saptanan hastalar ile normal olanların parametreleri değerlendirildi.

BULGULAR:

Terminal ileumdan biyopsi alınan 297 hastanın 103’ünde (% 34,7) kolonoskopi endikasyonu kronik diyare idi ve bu tüm çalışma popülasyonundaki en sık endikasyondur. Terminal ileumun endoskopik görünümü 200 hastada (%67) normaldi, 97 hastada (% 33) ise aftöz ülser vardı. Normal görünümlü terminal ileum biyopsilerinde kronik ileit oranı % 5,5 iken, aftöz ülserli grupta % 39,2 idi; her iki grupta da en yüksek kronik ileit oranı, anemi ve “olası inflamatuvar barsak hastalığı” endikasyonlarında bulundu. Halbuki kronik diyaresi olanlarda kronik ileit saptanma oranı düşüktü. Laboratuvar parametreleri açısından, endoskopik olarak aftöz ülserli grupta trombosit ve lökosit sayısı normal görünümlü terminal ileum grubuna göre anlamlı ölçüde yüksekti ($p < 0,01$). Histopatolojik olarak kronik ileit tanısı alanlarda, normal histopatolojisi olan gruba göre, lökosit ve trombosit sayısı anlamlı derecede yüksek, ortalama platelet hacmi ise anlamlı derecede düşük saptandı ($p < 0,01$). Endoskopik görünüme göre her iki grupta incelenen parça sayısı arttıkça kronik ileit tanısının arttığı

belirlendi. Laboratuvar parametrelerinden, kronik ileit ve işlem sonrası inflamatuvar barsak hastalığı tanısı ile en yüksek korelasyon ortalama platelet hacmi ve sedimentasyon için bulundu ($p < 0,01$).

SONUÇ:

Kronik diyare endikasyonu en büyük grubu oluşturmaya karşın, tek başına kronik ileit patolojisini öngörmek için yetersiz kalmaktadır. Anemi ve olası inflamatuvar barsak hastalığı endikasyonlarında ileoskopide aftöz ülser bulunma oranı ya da ileum normal görünse bile histopatolojik olarak kronik ileit saptanma oranı artmıştır. Bu hastalarda işlem endikasyonu dışında, biyopsi sırasında alınan parça sayısı, endoskopik olarak aftöz ülser ve/veya lineer ülser varlığı, kronik ileit tanısı açısından önemlidir. Kolonoskopi istenme endikasyonu, sedimentasyon, lökosit, trombosit ve ortalama platelet hacmi değerleri terminal ileuma girilmesi ve biyopsi alınması kararını belirleyebilir.

ABSTRACT:

BACKGROUND:

Biopsies of the terminal ileum are very important in the diagnosis of inflammatory bowel disease and other diseases that effect terminal ileum. The contribution of the endoscopic biopsies taken from normal appearing terminal ileum to the diagnosis is controversial. In order to evaluate the efficacy of diagnostic biopsies taken from normal-appearing terminal ileum, the endoscopically normal and aphthous ulcer patient groups were compared in terms of colonoscopy indication, histopathology and laboratory data.

MATERIALS AND METHODS:

A total of 297 patients (142 female, 155 male) over 18 years old who had colonoscopy and terminal ileum biopsy in Gastroenterology Endoscopy Unit of Sisli Etfal Education and Research Hospital were included to the study. The colonoscopy indications, complete blood count, C-reactive protein, sedimentation rate, ferritin, serum albumin and vitamin B12 results (that were studied at most two weeks before the procedure) colonoscopy findings, the results of terminal ileum biopsies and post-process final diagnosis of these biopsies were evaluated retrospectively. The indications for colonoscopy were grouped as anemia, chronic diarrhea, abdominal pain, the presence of radiological findings, known diagnosis of inflammatory bowel disease, and others. The patients who had two of the followings; anemia, chronic diarrhea, and abdominal pain as colonoscopy indication, were named as "probable inflammatory bowel disease" group. The data of normal looking terminal ileum group and the group with aphthous ulcers in terminal ileum were compared. The parameter of patients with chronic ileitis pathologically and the ones with normal pathologic findings were evaluated.

RESULTS:

The 103 (34.7%) of 297 patients which were biopsied from the terminal ileum had chronic diarrhea as an indication for colonoscopy, and this was the most common indication for the entire study population. The endoscopic appearance of the terminal ileum in 200 patients (67%) were normal, 97 patients (33%) had aphthous ulcers. The chronic ileitis ratio in biopsies of normal-appearing terminal ileum was 5.5% while it was 39.2% in aphthous ulcer group. In both groups, the highest rate of chronic ileitis were found in anemia, and "probable inflammatory bowel disease" indications. However, chronic ileitis rate was lower in patients with chronic diarrhea. In terms of laboratory parameters, platelet and leukocyte counts, in aphthous ulcer group were significantly higher than those of normal-appearing terminal ileum ($p < 0.01$). The leukocyte and platelet counts were significantly higher and the

mean platelet volume was significantly lower in the group that had histopathologic diagnosis of chronic ileitis, than those with normal histopathology ($p < 0.01$). According to the endoscopic appearance, it was seen that the diagnosis of chronic ileitis had increased as the number of biopsy material increased in both groups. Among the laboratory parameters, sedimentation and mean platelet volume showed the highest correlation with chronic ileitis group and the group of patients who were diagnosed as inflammatory bowel disease later ($p < 0.01$).

CONCLUSION:

Despite being the largest indication group, chronic diarrhea indication alone is insufficient to predict the pathology of chronic ileitis. In the indications of anemia and possible inflammatory bowel disease, the rate of finding aphthous ulcers in ileoscopy or the rate of chronic ileitis diagnosis histopathologically even if it appears normal, has increased. In these patients except the indication for operation, except the number of cores taken during the biopsy, the presence of endoscopic aphthous and / or linear ulcers are all important for the diagnosis of chronic ileitis in these patients. The indication of colonoscopy, sedimentation, leukocytes, platelets, and mean platelet volume values to may effect the decision of entering to terminal ileum and biopsying it.

A. GENEL BİLGİLER:

1. İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI

1.1. Tanım ve Tarihçe:

İnflamatuar Barsak Hastalığı (İBH), genetik olarak duyarlı bireylerde, çeşitli çevresel faktörlere ve bazı antijenlere karşı gelişmiş abartılı immun yanıt ile oluşan, etyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamış, kronik seyirli, alevlenmelerle giden gastrointestinal sistemin inflammatuar bir hastalığıdır (1).

Genel olarak Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) olmak üzere iki klinik alt tipe ayrılmaktadır. İlk defa 1761 yılında Morgagni tarafından ileumu tutan, lenfadenopatilerle giden inflammatuar barsak lezyonları tanımlanmıştır. 1888’ de Hale ve White kolonda yaygın ülserlerle giden 29 ÜK vakasını bildirdiler. 1923’ te Maschowitz ve Wilensky kolon ve ince barsakta nonspesifik granülomlarla giden dört olgu tariflediler. 1932’ de New York Mount Sinai Hastanesi’ nden gastroenteroloji uzmanı Burril Crohn aynı hastanede rezeksiyon uygulanmış 14 olguyu ‘terminal -regional- ileitis’ adıyla bildirdi (2).

1.2. Patogenez:

İBH’ nin patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak genel kabul görmüş hipoteze göre, İBH genetik olarak yatkın bir kişide, çevresel faktörler ve intestinal mikrobiota kaynaklı antijenlere karşı bozulmuş mukozal immun yanıt ile başlayan kronik inflamasyon sonucu oluşmaktadır (3).

1.2.1. İntestinal immun sistem:

a) İntestinal mikrobiota: Barsak lümeninde yaşayan mikroorganizmalar tarafından oluşturulur. İntestinal mikrobiotanın, temel besin öğelerine kaynak oluşturma, enerji metabolizmasının dengelenmesi ve intestinal immun sistemin gelişmesi gibi önemli etkileri vardır (4). Doğumda var olmakla birlikte, yaşamın ilk yılında hızlı bir şekilde değişime uğrar. Farklı etnik kökenlerde ve toplumlarda değişkenlik gösterebilir. Konak- mikrobiota arasındaki dengenin bozulması İBH gelişimindeki temel mekanizmalardandır. Faydalı etkilerinin yanı sıra bazı durumlarda inflamasyonun ana kaynağı olabilmektedir. Örneğin bazı İBH vakalarında hastalık antibiyoterapi ile remisyona girebilmektedir. İBH etyolojisinde suçlanan birçok spesifik mikroorganizma olmasına rağmen hiçbiri için yeterli kanıtlanmış veri bulunmamaktadır (5).

b) İntestinal epitel: İntestinal epitel mikrobiota ile gastrointestinal sistem lenfoid dokusu arasında yer almaktadır. Bakteriyel ve non-bakteriyel antijenlere karşı fiziksel bir bariyerdir. Goblet hücrelerince oluşturulan mukus tabakası, hücreler arası sıkı bağlantılar ve intraepitelyal lenfositler bu bariyerin komponentleridir. Ayrıca Paneth hücreleri tarafından salgılanan alfa- defensin gibi anti mikrobiyal peptidler ve mukozal Ig A ile bu bariyer kuvvetlenmektedir (6). Bu mukozal bariyerin bozulması bazen İBH' nın sebebi bazen de sonucu olabilmektedir (7,8).

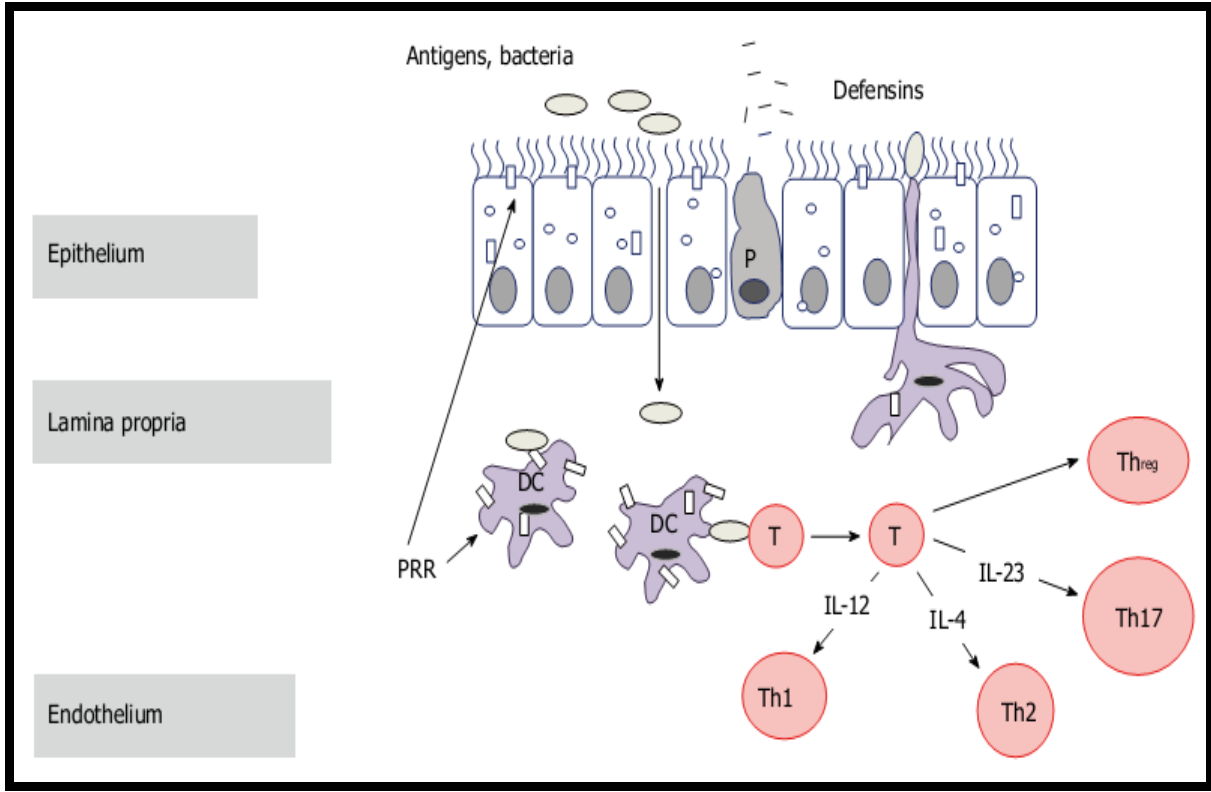
c) İmmun yanıt ve İBH: İBH patogenezinde yer alan iki farklı immunité tipi vardır. Birincisi bakteriyel ve viral kalıpları tanıyan daha basit, hızlı fakat sınırlı seyreden doğal – innate- immün yanıttır. İkincisi ise daha yavaş gelişen, yüksek derecede spesifik olan ve immün hafıza oluşturan adaptif immün yanıttır (3).

- Doğal (innate) immün yanıt: Epitelyal bariyer ve lamina propriadaki fagositik hücreler (makrofajlar, dendritik hücreler ve nötrofiller) yoluyla oluşturulur. Tanıma işlemi fagositik hücrelerdeki membran bağlı toll-like reseptörler ve sitoplazmik nükleotid oligomerizasyon domain (NOD) proteinleri vasıtasıyla olmaktadır. Yanıt oluşturulduktan sonra, sistemik immuniteden farklı olarak T regülatör hücreleri tarafından salgılanan IL–10 ve Th3 hücrelerce salınan transforming growth faktör- β (TGF- β) ile supresyon gerçekleştirilir (3,9).

- Adaptif immün yanıt: Ağırlıklı olarak T hücreleri ve T hücre bağımlı sitokinler üzerinden gerçekleşir. Aktive CD4 T hücresinden salgılanan sitokinler ile diğer hücre tipleri (makrofajlar, dendritik hücreler, stromal elemanlar) uyarılır. İnsan ve hayvan çalışmalarında CH ve ÜK için bu sürecin farklı olduğu gösterilmiştir (3,10). Antijen sunucu hücreler tarafından CD4 T hücresine sunulan antijenlere yanıt olarak, farklı T hücrelerine farklılaşmayı sağlayan sitokinler salınır. IL–12 salınımı ile Th1, IL–4 salınımı ile Th2, IL–23 salınımı ile Th17 ve TGF- β salınımı ile T regülatör hücrelerine diferansiyasyon gelişmektedir.

Özetle, luminal antijenlerin epitelyal bariyeri aşmaları doğal ve adaptif immunitenin abartılı yanıtını başlatmaktadır. Epitelyal hücreler ve Paneth hücreleri ilk defans basamağıdır. Bu basamağı aşan antijenler lamina propriaya ulaştığında, NOD2 gibi kalıp tanıma reseptörleri (Pattern Recognition Receptors -PRR-) tarafından doğal immün yanıt devam ettirilmektedir. Ayrıca antijen sunan hücreler ve naif CD4 T lenfositlerin sitokin aracılı diferansiyasyonu ile adaptif yanıt oluşturulmaktadır (Şekil 1). CH' nda daha çok IL–12 ile indüklenen Th1 yanıtı ön plandayken, ÜK için IL–4 ve Th2 yolu daha baskındır (9). Th1 hücresel yanıt daha çok proinflamatuvar IFN-gamma ve IL–2 artışına yol açarken, Th2 hücresel yanıtta antiinflamatuvar sitokinler IL–4 ve IL–10 artışı baskındır (4). Yakın zamanda

IL-17 ve IL-6 salınımı ile proinflatuar etki gösteren, etkisi için yüksek düzeyde IL-23 reseptörü eksprese eden Th 17 hücresinin de önemli rolü olduğu tespit edilmiştir (5).



Şekil 1. İBH patogenezinde doğal ve adaptif immün yanıt (Mavi renkli kısım doğal immunitiyi, kırmızı renkli kısım adaptif immunitiyi temsil etmektedir). DC: Dendritik Hücre, P: Paneth Hücresi, PRR: Pattern Recognition Receptors (3)

1.2.2. Genetik Faktörler:

CH ve ÜK patogenezinde hastalığa yatkınlık oluşturan genlerle ilgili çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalar sonucunda CH' nda genetik eğilimin ÜK' e göre daha baskın olduğu belirlenmiştir (11). Aile öyküsü olan bireylerde İBH görülme riski, olmayanlara göre 10–15 kat yüksek olması, monozigotik ikizlerde hastalığın görülmesi, belirli etnik gruplardaki insidans ve prevalansın yüksek olması, genetik eğilimin rolünü kanıtlamaktadır. İBH olanların %5–20' sinde aile öyküsü vardır (12). İBH' da genetik faktörlerin daha iyi anlaşılması, GWAS (Genome-wide association studies) olarak adlandırılan tüm genomu içeren çalışmalar sayesinde olmuştur. Bu yöntemle hastalığa etki eden NOD 2, IL-12 gen ailesi ve birçok farklı genetik polimorfizm tespit edilmiştir (5).

NOD 2 proteini Gram pozitif ve negatif bakterilerin peptidoglikan tabakasındaki muramil dipeptid (MDP) için sitoplazmik bir sensör görevi yapmaktadır. Son dönemde CARD15 olarak adlandırılan bu proteini kodlayan gen, 16. kromozomun uzun kolunda IBD 1

lokusunda bulunmaktadır. CH için bu gende R207W, G908R ve 1007fs olmak üzere üç ana mutasyon varyantı tanımlanmıştır. CH' larının %25–45' inde bu mutasyonlar tespit edilmektedir (5, 12)

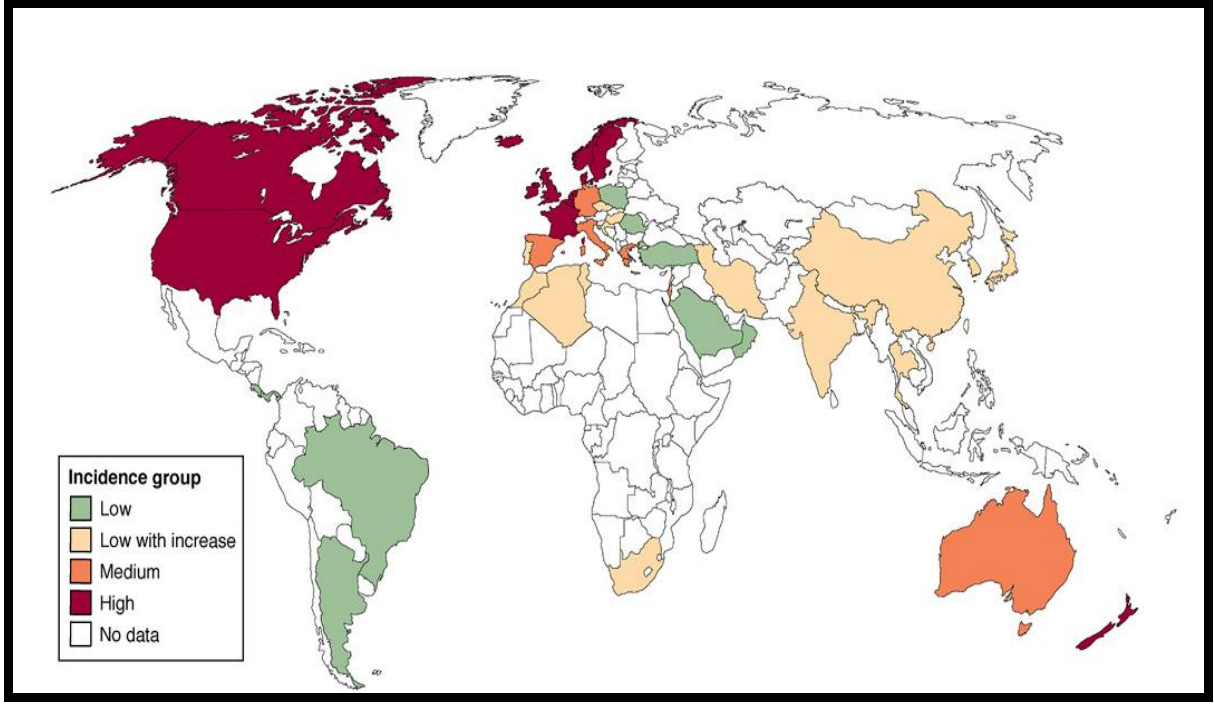
1.2.3.Çevresel Faktörler:

Meslek, eğitim, iklim, stres, prenatal olaylar, anne sütü ile beslenme, çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonlar, bazı mikrobiyal ajanlar, appendektomi ve tonsillektomi öyküsü, sigara içimi, aşılar, oral kontraseptifler, diyet, hijyen, psikolojik faktörler, kan transfüzyonu, hayvanlarla temas, fiziksel aktivite şu ana kadar araştırılmış çevresel faktörlerdir. Ancak hiçbirinin rolü kesinlik kazanmamıştır (6). Bu faktörlerin bazılarının atakları tetiklediği bilinmektedir. 20 yaş öncesinde inflamatuvar nedenlerden dolayı appendektomi geçirenlerde ÜK gelişme riskinin azaldığı, non-inflamatuvar nedenlerden dolayı appendektomi geçirenlerde ise riskin azalmadığı saptanmıştır (13). Sigara içiminin CH için bir risk faktörü iken ÜK hastalarında koruyucu olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (9). Mevsimsel olarak bahar ve yaz aylarında atak sıklığının arttığı bilinmektedir. Enfeksiyöz ajanlardan ÜK' te E.Coli, Shigella, E.Hystolitica suçlanmaktadır. Mycobacterium ailesi ise CH ile ilişkilendirilmektedir (14).

1.3. Epidemiyoloji:

İBH epidemiyolojisi ile ilgili farklı coğrafi bölgelerde yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. CH ve ÜK için en yüksek insidans Kuzey Avrupa, İngiltere ve Kuzey Amerika' dan bildirilmiştir (10-15/ 100 000 kişi) (15)(şekil 2). Prevalans 140–200/ 100000 kişi olarak değişmektedir. Beyaz ırkta siyalara göre, yahudi toplumda yahudi olmayanlara göre daha sıktır. Kadın erkek oranı açısından belirgin bir fark olmamakla birlikte hastalık 15–30 yaşları arasında pik yapmaktadır (16). Ayrıca CH için 50–80 yaşları arasında ikinci bir pik vardır. Genel olarak modern, gelişmiş ülkelerin bir hastalığı olmakla birlikte gelişmekte olan ülkelerde de sıklığı artmaktadır (17).

Ülkemizde İBH ile ilgili 2009 yılında yapılan 12 merkezin katıldığı bir çalışmada insidans ÜK için 4,4/ 100000, CH için 2,2/ 100000 olarak tespit edilmiştir. Her iki hastalık için de erkek popülasyonda risk hafifçe artmış gözükmektedir. Aile öyküsü ÜK' de % 4,4 iken CH' nda % 8,3 bulunmuştur. Her iki hastalık ta 20–30 ve 50–70 yaşlar olmak üzere iki dönemde pik yapmaktadır (10).



Şekil 2: İBH global insidans haritası (15)

1.4. Klinik Bulgular:

1.4.1. Crohn Hastalığı:

Ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin tümünde segmenter ve transmural tutulum oluşturabilen CH için klinik bulgular, tutulan bölgeye göre farklılık göstermektedir. Tutulum şekline göre üç temel gruba ayrılabilir. 1. Obstrüktif-Stenozan tip 2. Fistülizan-Penetrant tip 3. İnflamatuvar tip. Klinik bulgular hastalık aktivitesi ve tutulum şekline göre asemptomatik bir klinikten, akut batın tablosuna kadar değişebilmektedir. Hastaların %35–45’ i ileokolonik, % 15–20 kolonik, %30–35 ince barsak tutulumu gösterir. Bunun yanı sıra %8–10’ unda oral, %1’ inde özofagus, %15–20’ sinde perianal bölge hastalığa eşlik etmektedir. En sık görülen semptomlar intermittan, kolik tarzda sağ alt kadranda karın ağrısı, ateş, kilo kaybı, ishal ve halsizliktir (18,19)

Hastalık aktivitesinin klinik olarak derecelendirmesi için en sık CH aktivite indeksi (CDAI) kullanılır. CDAI’ nde genel iyilik hali, ishal sayısı, karında palpabl kitle varlığı, motilite azaltıcı ilaç kullanımı, karın ağrısı, hematokrit değişimi, kilo kaybı, artrit, eritema nodosum, göz bulguları, fistül fissür abse varlığı sorgulanır. CDAI skoru < 150 remisyonda hastalığı, 151–220 arası hafif hastalığı, 221- 450 orta-ağır hastalığı, > 450 ise ciddi aktif ya da şiddetli hastalığı göstermektedir. Tedaviye yanıtı değerlendirmede ise CDAI skorunda 70 puanlık düşüş önemli kabul edilmektedir (20). Simple Harvey Bradshaw indeksi 1980 yılında

CDAI' nin basitleştirilmiş şekli olarak geliştirilmiştir. Farklı anlık değerlendirme ile daha kolay hesaplanabilir olmasıdır. Sulu dışkılama sayısı, karın ağrısı, genel iyilik hali, abdominal kitle varlığı ve komplikasyon varlığı parametrelerini içermektedir. Skor < 4 klinik remisyonda hastalığı, ≥ 4 aktif hastalığı göstermektedir (21). Bu skorlamaların yanı sıra Van Hees, Cape Town indeksi, Oxford ve Talsted indeksleri de mevcuttur. Ancak klinik pratikte bu indekslerin CDAI' ne üstünlüğü kanıtlanmamıştır (22).

1.4.2. Ülseratif Kolit:

Mukuslu veya mukussuz kanlı diyare başlıca semptomudur. Tipik hastalık tedrici olarak başlayan, spontan remisyonlar ve bunu izleyen relapslar şeklindedir. Kronik intermittan, kronik devamlı ya da akut fulminan form olarak görülebilir. Aktif hastalık rektumdan başlayan, bazı hastalarda tüm kolona yayılabilen mukozal inflamasyonla karakterizedir. Yalnız rektum tutulumu proktit olarak adlandırılır. Tutulum; rektum ve sigmoid kolonda ise distal tip ÜK, splenik fleksuraya kadar ise sol kolon koliti, transvers kolon da eklenmişse yaygın (ekstensif) kolit ve çekuma kadar tüm kolonda ise pankolit olarak değerlendirilir (23) Başvuruda hastaların yaklaşık %45' i rektumda sınırlı, %35' i rektum ve sigmoid kolon tutulumu şeklindedir. %20 hasta ise yaygın kolit ve pankolit olarak tanı almaktadır (1). Proktit hastalarında ani dışkılama hissi, taze kanama olabileceği gibi rekal spazma bağlı paradoksal olarak konstipasyon da görülebilir. Tutulum yaygınlığı ve hastalık şiddetine bağlı olmak üzere kanlı diyare, karın ağrısı, ateş, kilo kaybı görülebilir. Karın ağrısı CH' ndaki kadar ön planda değildir ve genellikle sol alt kadranda yerleşir (24,25).

Bu klinik bulgulara ek olarak İBH' nda ekstraintestinal bulgular da görülebilmektedir. En sık görülenler eklem cilt, ağız, göz ve hepatobilier sistem ile ilişkilidir. Bazıları CH' nda bazıları ise ÜK hastalarında daha sıktır. CH içinde kolonik ve ileokolonik tutulumlu olanlarda bu bulgular daha yoğun görülmektedir (26-31).

1.4.3. Crohn Hastalığı Ülseratif Kolit ayırıcı tanısı:

Etyopatogeneze açısından birçok benzerliği bulunan bu iki grup, çoğunlukla klinik endoskopik, histopatolojik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile birbirinden ayrılabilir (Tablo 1) (1,10).

Tablo 1. Crohn Hastalığı Ülseratif Kolit ayırıcı tanısı (1,10)

Ülseratif Kolit		Crohn Hastalığı
Klinik- Laboratuvar		
Kanlı diyare	Sık	Çok nadir
Abdominal kitle	Kanser hariç yok	Sık
Fistül, perianal hastalık	Çok nadir	Sık
Malabsorbsiyon bulguları	Çok nadir	Sık
ASCA (+) liği	% 5- 15	% 40- 70
p-ANCA (+) liği	% 40- 80	% 2- 20
Endoskopi- Radyoloji		
Rektal tutulum	%95	Kolonik CH %50
Tutulum tarzı	Devamlı	Segmental
Mukozal yüzey	Düzgün, granüler	Kaldırım taşı
Mukozal hiperemi	Diffuz	Yamalı
Mukozal ülserler	Yüzeyel, küçük	Aftöz, lineer, derin
Darlık	Seyrek, malignite riski yüksek	Sık, ülserli, irregüler
Fistül	Çok nadir	Sık
Terminal ileum	Pankolit, diffuz inflame	Ülserli, daralmış
Histopatoloji		
Transmural inflamasyon	Nadir	Karakteristik
Submukozal infiltrasyon	Nadir	Karakteristik
Submukozal fibrozis	Yok	Var
Fokal granulom	Yok	Var
Kript absesi	Sık	Nadir

Tüm bu keskin klinik ve laboratuvar ayrımlara rağmen tam olarak ayrılamayan %10–15’ lik bir grup “indeterminate kolit” olarak adlandırılmaktadır.

1.5. Tanı yöntemleri:

1.5.1. İBH ve Laboratuvar bulguları:

İBH tanısı, prognozu, aktivitenin saptanması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde birçok marker bilinmektedir. Ancak ucuz, hızlı, non-invaziv, kolay tekrarlanabilir, sensitivitesi, spesifitesi yüksek, relaps ve rekürrensleri öngörebilecek ‘ideal’ olarak nitelendirilen, tek başına kullanılabilecek bir marker yoktur (32).

- Hemogram: En sık görülen bulgu anemidir. Kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi, kronik hastalık ve sitokin etkisi ile baskılanan kemik iliği nedeniyle kronik hastalık anemisi şeklinde hem ÜK hem de CH’ nda görülmektedir. Ayrıca barsak rezeksiyonu sonrası, ileokolonik CH’ nda malabsorbsiyona bağlı B12 ve folat eksikliği ile ilişkili de olabilir. Genellikle aneminin derinliği hastalık şiddeti ve süresi ile ilişkilidir. Trombositoz ve lökositoz ÜK’ te hastalık aktivitesini gösterebileceği gibi, CH’ nda abse gelişimi konusunda uyarıcı olabilir (1).

- Biyokimya: Ağır hastalıkta hem negatif akut faz reaktanı olarak, hem de malabsorbsiyona bağlı hipoalbuminemi gelişebilir. Potasyum ve bikarbonattan zengin sulu diyare sonucu hipokalemi ve metabolik asidoz gelişebilir.

- Akut faz reaktanları: C-Reaktif Protein (CRP) insandaki en önemli akut faz reaktandır. Normalde hepatositlerden düşük konsantrasyonlarda salgılanır (<1 mg/ l). İnflamasyona yanıt olarak, IL-6 ve TNF- α etkisi ile seviyesi 300–400 mg/lt’ ye kadar çıkabilir. Yarı ömrü 19 saat olması ile inflamasyonun kıs süreli takibinde önemlidir. Ancak birçok inflamatuvar olayda artan CRP için İBH grubunda heterojenite söz konusudur. CH’ nda CRP yanıtı daha belirgindir ancak ÜK hastalarında bazen hiç CRP yanıtı görülmeyebilir (32). Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) plazma konsantrasyonu, eritrosit sayısı ve boyutundan etkilenir. Ayrıca anemi, polistemi ve talasemi gibi durumlar da ölçümü değiştirir. CRP ile kıyaslandığında daha yavaş yükselir ve daha uzun süre yüksek kalmaktadır. İnflamasyon düzelmesine rağmen yüksek kalabilir. Yaş ile birlikte artış gösterir (33).

Diğer markerlar: Sialik asit, α -1 asit glukoprotein, fibrinojen, laktoferrin, β_2 mikroglobulin, Serum amiloid A, α_2 makroglobulin ve α_1 antitripsin gibi markerlarla çalışmalar yapılmasına rağmen hiçbirinin ideal marker özelliklerini taşımadığı belirlenmiştir (34- 36).

- Fekal inceleme: Dışkıda lökosit eritrosit bulunması inflamasyonu gösteren destekleyici bulgulardır. Enfeksiyon etkenleri Entamoeba Hystolitica adezin antijeni, Clostridium Difficile toksin A ve B’ nin bakılması da önerilmektedir.

Fekal kalprotektin: İBH’ nda dışkının kolay incelenebilir olması ve diğer inflamatuvar olaylardan bağımsız artışı nedeniyle avantajlıdır. Kalprotektin granülosit kaynaklı bir

proteindir. Dışkıda tespiti gastrointestinal sisteme nötrofil migrasyonunu göstermektedir. Ancak polipler, neoplaziler ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında yanlış pozitiflik görülebilir. Fekal kalprotektin ÜK' te CH' na göre daha kullanışlı görünmektedir (32, 37).

1.5.2. İBH ve Radyolojik yöntemler:

Direkt radyografi ve baryumlu grafiler: Günümüzde kolonoskopinin ve kesitsel radyolojik yöntemlerin ulaşılabilirliğinin artması ve yaygın kullanımı nedeniyle direkt radyografi ve baryumlu incelemeler daha az tercih edilmektedir. Direkt grafi, ciddi ÜK' te toksik megakolon tanısında kolon çapında artış ve CH' na bağlı intestinal obstrüksiyon tanısında hava sıvı seviyelerinin görülmesi ile önemli bilgiler verebilir (38). Ayrıca stenotik segmentin görüntülenmesinde baryumlu kolon grafisi kullanılmaktadır.

USG: Non-invaziv, ucuz ve kolay tekrarlanabilir olması nedeniyle İBH takibinde kullanışlı bir yöntemdir. CH' nda en sık ileoçekal bölgede duvar kalınlaşması, vaskülarizasyonda artış ve duvar tabakalanmasında bozulma şeklinde bulgu verir. Duvar çapı 3 mm.' nin üzerinde olması patolojiktir. Bununla birlikte, periçekal lenf nodları, serbest sıvı, abse, mezenterik yağlı dokuda heterojenite gibi bulgular da görülebilir. ÜK' te CH' na göre bulgular daha silitir ancak en sık görülen bulgu duvar kalınlık artışıdır (39).

İnce barsak pasaj grafisi: İnce barsak tutulumlu CH' nda faydalı bilgiler verir. Deneyimli bir yorumcu ve tetkikin çekilme kalitesine göre sensitivite ve spesifitesi % 90' ın üzerine çıkabilir. CH lehine değerlendirilen bulgular; valvula conniventes yapılarında irregüler kalınlaşma ve distorsiyon, mezenterik inflamatuvar infiltrasyon ve fibrozise sekonder yapışık luplar, transvers ve longitudinal ülserasyonlar ve atlama alanları ile karakterize kaldırım taşı görünümü, rijid stenotik segmentlerde peristaltizm kaybı, mezenterik lenf nodlarının eksternal bası imajlarıdır (40).

BT: Standart BT mukozal detayı göstermez ve erken hastalıkta çoğu kez normaldir. BT enterografi, negatif su bazlı oral ve intravenöz kontrast madde alımı ile yapılır. Barsak negatif kontrastla doldurulur. İntravenöz kontrast ise, inflamasyon varsa barsak duvarının hiperekojen ve kalın olarak görüntülenmesini sağlar. Ayrıca abse, perforasyon ve malignite gibi komplikasyonların tanısında kullanılır. Duvar kalınlaşması, periferik yağlı dokuda dansite artışı ve lenf nodu varlığı en önemli bulgulardır, ancak nonspesifiktir. İyonizan radyasyon ve pahalı olması ise önemli dezavantajlarıdır (41).

MR: İBH' nda BT' ye göre radyasyon olmaması, peristaltizmi gösterebilmesi, sıvıların cinsini ayırdedebilmesi, yumuşak doku çözünürlüğünün daha iyi olması gibi avantajları vardır. Perianal CH' nda seçkin tanı yöntemidir. Ayrıca MR enterografi ve

enteroklizis ile barsak duvar anormallikleri daha sensitif olarak görüntülenebilmektedir. Maliyet ve süre en önemli dezavantajlardır. İBH' nın hepatobilier komplikasyonlarını değerlendirmede MR kolanjiografi gold standarttır (42).

1.5.3. İBH ve Endoskopi:

İBH' nda endoskopi; tutulum yeri, aktivite düzeyi, displazi ve kanser gelişiminin saptanması için kullanılır. Ayrıca biyopsi alınması, polipektomi uygulamaları ve striktürlere dilatasyon uygulanması gibi avantajları vardır.

Ülseratif Kolit: Sigmoidoskopi bulguları birçok ÜK vakasında tanı koydurucu olabilmektedir. Özellikle ilk atak ile başvuran hastalarda, sigmoidoskopi sırasında alınan biyopsiler tedaviye başlama kararı verdirir. Barsak hazırlığı sırasında kullanılan ajanlar, mukozada erken ÜK bulgularına benzer değişikliklere yol açabilir. Bu nedenle işlemin hazırlıksız yapılması tercih edilir. Perforasyon riski nedeniyle, şiddetli aktif hastalıkta total kolonoskopi önerilmemektedir. Ancak hastalık kontrol altına alındıktan sonra, tutulum düzeyi, CH ve İBH benzeri diğer hastalıklar ile ayırıcı tanı yapılabilmesi açısından, total kolonoskopi gereklidir. Ayırıcı tanıda CH ile ilgili şüphe varsa, tüm kolondan multipl biyopsiler alınmalıdır. Ayrıca terminal ileumu tutan diğer hastalıkların ve CH' nın ekarte edilebilmesi için, terminal ileum entübe edilmelidir (43).

ÜK' in majör endoskopik bulgusu, rektumdan başlayan ve tutulumun proksimaldeki son noktasına kadar aralıksız, simetrik inflamasyon görünümüdür. En erken görünümler mukozal eritem ve ödemle birlikte normal vasküler paternin kaybı ya da distorsiyonu şeklindedir. Hastalık şiddeti arttıkça mukoza granüler ve fragil hale gelir. Daha şiddetli hastalıkta mukoza ülserasyonlarla beraber sarı-kahverengi eksudasyonlarla kaplı olarak gözlenir. ÜK' te görülen mukozal ülserasyonlar birkaç mm.' den birkaç cm.' ye kadar değişen boyutta, punktat, annüler, lineer ya da serpijinöz şekillerde bulunabilir. Ağır ÜK' te mukoza spontan kanamalı, yer yer yoğun ülserasyon alanlarında, soyulmuş şekilde gözlenebilir. Belirgin ödem birçok hastada lümende daralma meydana getirebilir.

Uzun süreli ÜK hastalarında pseudopolipler gelişebilir. İnflamatuvar pseudopolipler aktif hastalıkta ve inflamasyonun sonucu olarak, ülserasyonlar arasındaki epitel rejenerasyon alanlarından gelişmektedirler. Pseudopolipler bu nedenle mukozaya kaldırım taşı görüntüsü verebilirler. Pseudopoliple iyileşmeyi takiben ve sessiz dönem boyunca kalır ve genellikle tedavi ile gerilemezler. Endoskopik olarak sıklıkla küçük ve dokunulduğunda yumuşak kıvamdadırlar. Bazen geniş, sesil ya da saplı ve yüzeyinde ülserasyon olan pseudopolipler de

gözlenebilir. Benign özellikte olan bu yapıları neoplastik poliplerden ayırmak güçtür ve histopatolojik inceleme gerektirir.

Kronik inflamasyon ile birlikte normal kolonik doku iskeleti bozulur. Bu durum, muskuler hipertrofi, normal haustral fold paterninin kaybı, lümen çapının azalması ve kolonun kısalması ile karakterizedir. Kronik ÜK' te baryumlu grafide görülen kurşun boru manzarası bu nedenle oluşur. Kronik inflamasyon ile ilişkili strüktürler, fokal müsküler hipertrofinin bir sonucudur. Ancak özellikle splenik fleksuranın proksimalinde, uzun ve inflamasyon ile uyumsuz strüktürlerde malignite mutlaka ekarte edilmelidir.

ÜK vakalarında genellikle terminal ileum tutulmaz ancak bazı pankolit vakalarında terminal ileumda inflamatuvar değişiklikler izlenebilir. Buna backwash ileit adı verilir. Bazı çalışmalarda, bu vakalar için kolorektal karsinom riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir (50).

Crohn Hastalığı: Terminal ileum tutulumu hastaların çoğunda mevcuttur. Bu nedenle CH şüphesi olan hastalarda terminal ileum entübasyonu yapılması gereklidir. Rektum korunmuş olabilir. Erken ve hafif hastalıkta en sık görülen lezyon, normal mukoza üzerinde multipl, çevresinde ödemli halo bulunan küçük aftöz ülserlerdir. Geç dönemde 1 cm.' den büyük yıldızsı, barsak eksenine paralel derin lineer ülserler ve kaldırım taşı görünümü izlenebilir. Genellikle devamlılık göstermeyen asimetrik bir tutulum paterni vardır. Erken dönemde atlama alanları arasında normal mukoza izlenebilir. Hastalık tipine göre stenotik segmentler, entero-enterik, entero-kutan fistül ağızları veya spontan perforasyon alanları görülebilir. Histopatolojik tanı için rektum dahil multipl biyopsiler alınması önerilmektedir. (43). Üst gastrointestinal tutulum bulguları olan hastalarda gastroduodenoskopi uygulanmalıdır.

Striktür gelişen CH' larında endoskopik balon dilatasyonu, hem semptomatik iyileşme sağlayabilir hem de cerrahiye gidişi geciktirebilir. Girişim öncesi mutlaka endoskopik olarak değerlendirilmeli ve malignite yönünden histopatolojik doğrulama yapılmalıdır. Ayrıca radyolojik yöntemlerle dar segmentin uzunluğu, başka dar segment olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir. Ancak bu girişimin komplikasyon oranları yüksektir ve uzun segment darlıklar için uygun değildir (44, 18).

Aktivasyon derecesi için endoskopik skrolama sistemleri geliştirilmiştir. En sık kullanılanlar ÜK için Rachmilewitz ve Mayo skrolaması, CH için basitleştirilmiş endoskopik skrolama sistemidir (SES-CD). ÜK için endoskopik skrolama klinik bulgularla yüksek korelasyon gösterirken, CH için kullanılan indeksler bu konuda daha yetersizdir (44-46).

1.5.4. İBH ve Patoloji:

Patoloji değerlendirmeleri, ya rezeksiyon materyalleri yahut endoskopik biyopsiler üzerinden yapılmaktadır. Özellikle CH' nda rezeksiyon materyalleri tüm katmanları içerdiğinden daha fazla bilgi verir. Biyopsiler ise yalnızca mukozal ve submukozal katmanları içerdiğinden değerlendirme daha zordur (47).

Crohn Hastalığı:

Epitelyal ve mukozal değişiklikler:

CH' nın yamalı tutulum paterni nedeniyle epitelyal değişiklikler oldukça çeşitlilik gösterir. Hastalığın erken ya da geç dönemde olması, dokunun geldiği alanın hasta ya da normale yakın olmasına göre normal, akut hasarlı veya rejeneratif özellikler gösterebilir. Uzun süreli CH' nda kript ve villuslerin distorsiyone olduğu görülür. Bu özellik en çok muskularis mukozanın dik bir düzlemde kesildiği kript bölümlerinde gözlenir. Muskularis mukozaya paralel kesitlerde ise glandların çaplarındaki heterojenite kript rejenerasyonunun bulgusudur. Distorsiyone olmuş glandlarda çoğu kez, epitelyal hiperplazi, epitel hücre dejenerasyonu, ülserasyonlar ve kript abseleri görülür. Fokal kript abseleri CH' nda ÜK' e göre daha az oranda görülür.

Ülser kenarında belirgin rejeneratif değişiklikler görülür ancak ülser uzak alanlarda lamina propriadaki lenfoplazmositer infiltrasyon dışında mukoza normal olabilir. Lamina propriada eozinofillerin ve makrofajların artışı CH' nın erken ama nonspesifik bir bulgusudur. Goblet hücre kaybı ve reaktif epitelyal hücre artışı yalnızca ağır inflamasyonda görülebilir. Bu duruma sekonder mukozal fibrozis CH için prediktif kabul edilebilir.

Genellikle ileumda olmak üzere, kronik hastalığın mukozadaki diğer bir bulgusu da pilorik metaplazidir. Ülser kenarına komşu mukozada tekli ya da küme halinde görülen aberran pilorik glandlar olarak tanımlanır. Paneth hücre metaplazisi ise ince barsakta Paneth hücre sayısı fazla olduğundan bu lokalizasyonda normal kabul edilirken, kolonda kronisiteyi gösterebilir (47-48).

Submukoza ve muskularis propriadaki değişiklikler:

Germinal merkez içeren lenfoid agregatlar genellikle mukoza submukoza bileşkesinde görülürler. Hem CH' nda hem de daha az oranda ÜK' te görülebilirler, ancak submukozanın ve muskularis proprianın derin kısımlarında, intakt mukozada submukozal ödem ve fibrozis ile birlikte ise CH lehine değerlendirilebilir.

Granülomlar epiteloid histiyositler, bazen Langerhans tipi dev hücrelerle birlikte, sınırları lenfoid hücrelerle belirginleşmiş yapılar olarak görülürler. CH' nda, non-kazeifiye, sarkoid

benzeri granülomlar görülebilir. Kolonoskopik biyopsilerde %15- 35 oranında, kolektomi piyeslerinde % 50- 87 civarında tespit edilebilirler. Bazen rüptüre kriptlerden salgılanan müsin lamina propriada reaksiyon oluşturarak, müsin granülomları oluşmasına yol açabilir. Bu granülomlar CH için non-spesifiktir ve seyrek olarak görülmektedir. Kript destrüksiyonu yapan ÜK dahil birçok durumda görülür. Müsin boyası ile ayırt edilmelidir. Az sayıda histiyositin olduğu ve dev hücre formasyonu olmayan mikrogranülomlar, yeterli kesit uygulanmaması durumunda kolayca gözden kaçabilir (48).

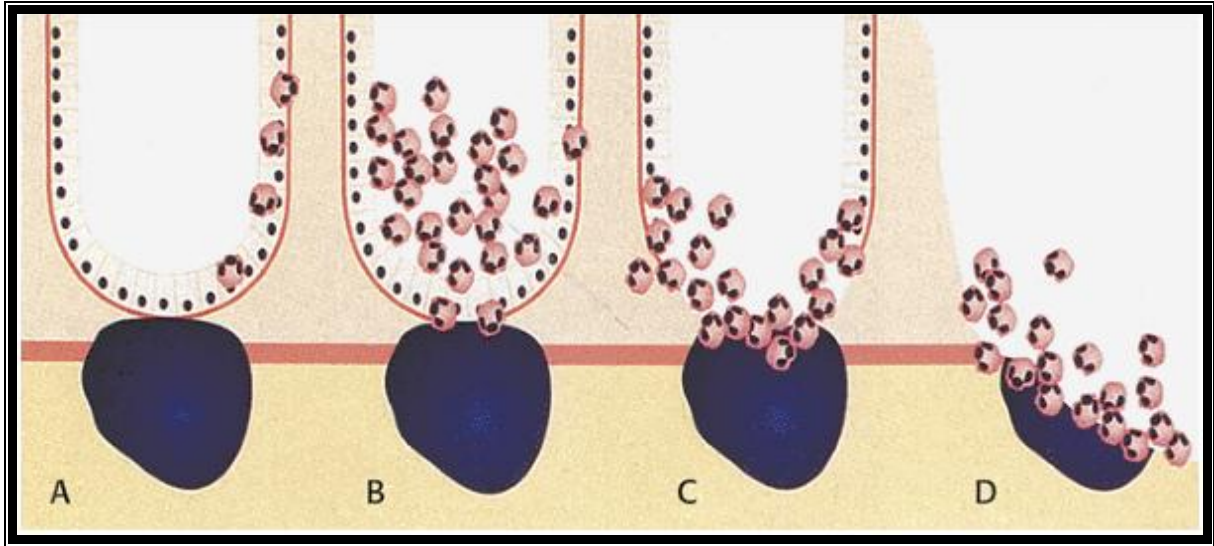
Seroza ve mezenterik değişiklikler:

CH' nda subserozal yağlı dokuda hiperplazi, ödem, fibrozis, akut ya da kronik inflamasyon ve granülom oluşumu nedeniyle subseroza kalınlaşmıştır. Bu bölgede nodüler lenfoid agregatlar, fibrinöz ve fibropürülan eksudasyonun yanında, lenfatik drenajı sağlayan mezenterik lenf nodlarında genişlemeler görülebilir.

Ülserler:

Aftöz ülserler, fissür tarzında ülserler iki tip ülser görülebilir.

Aftöz ülserler, endoskopik olarak görülen aftöz ülserin histopatolojik ekivalanıdır. Bu lezyon gelişmeden önce, lamina propriada diffüz inflamatuvar hücre infiltrasyonu oluşur. Lezyon ilerledikçe yüzey ülsere olur ve fibrozis gelişimi ile süreç tamamlanır (Şekil 3) (47).



Şekil 3. Aftöz ülser gelişimi : A. Kript tabanındaki epitelin nötrofilik infiltrasyonu B. Daha fazla sayıda nötrofilin bölgeye gelişi C. Nötrofil kökenli proteolitik enzimlerle kriptin ve tabanındaki lenfoid folikülün destrüksiyonu D. Aftöz ülser

Fissür tarzı ülserler, mukozadan serozaya ulaşan, transmural ülserlerdir ve endoskopik biyopsi örneklerinde görülmezler. Derin katmanlara ilerlediğinden fistül gelişimi ile ilişkili ülserlerdir.

Diğer değişiklikler:

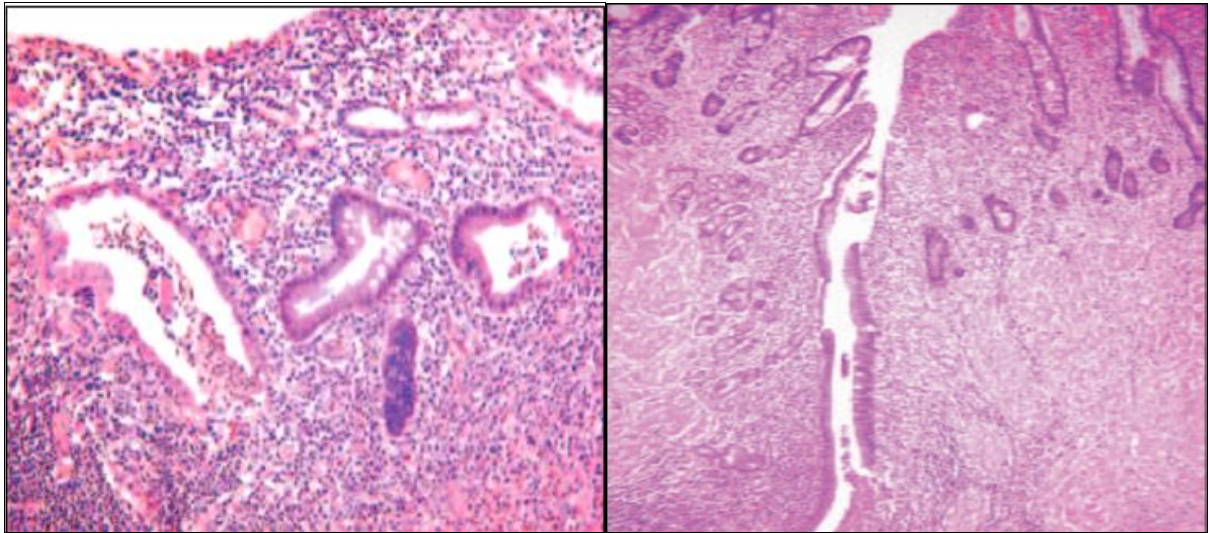
Lenfatik dilatasyon ya da lenfanjiyektazi: Ödem ve lenfoid hiperplazi ile birlikte gözlenebilen bir bulgudur.

Vasküler değişiklikler: Obliteratif endarterit, kronik flebit, intimal proliferasyon, subintimal fibrozis olarak bulgu verebilir.

Nöral değişiklikler: Otonomik nöral plexusta hipertrofi bulguları vardır. Ganglion hücre sayısında artış, nöral elemanların çevresinde mikst inflamatuvar infiltrasyon görülebilir. (47,48)

Ülseratif Kolit:

Hastalık fazına göre histopatolojik bulgular değişkenlik göstermektedir. Aktif ya da akut fazda epitelde kriptit, kript absesi, müsin kaybı önemli bulgulardır. Lamina propriada baskın hücreler nötrofil eozinofil ve mast hücreleri olmakla birlikte, mikst tipte infiltrasyon görülür. Kronik dönemde ise kript distorsiyonu, kriptlerde küntleşme, villus atrofisi ve paneth hücre metaplazisi izlenir. Bu dönemde ağırlıklı olarak lamina propriada mononükleer ve mikst hücre infiltrasyonu mevcuttur (Tablo 2) (47,48).



Resim 1. Aktif Ülseratif Kolit histopatolojik görünüm

Resim 2. Aktif Crohn Hastalığı histopatolojik görünüm

Tablo 2. Ülseratif kolit ve patolojik bulgular (47,48):

Akut (aktif) faz	Vasküler konjesyon Müsin kaybı Kriptit, kript absesi Nötrofil eozinofil ve mast hücre infiltrasyonu
İyileşme dönemi	Epitelyal rejenerasyon bulguları Bazal plazma hücreleri Mitotik aktivite artışı
Kronik dönem	Yapısal distorsiyon —Atrofi, kriptlerde küntleşme —Villus değişimi Pilorik ve Paneth hücre metaplazisi Squamos metaplazi Lamina propria mononükleer hücre artışı

1.6. İBH' nda tedavi :

Antiinflamatuvarlar, immun supresifler, biyolojik ajanlar, antibiyotikler, nutrisyonel destekleyici ve semptomatik ajanlar kullanılmaktadır (Tablo 3) (1,49).

Tablo 3. İBH tedavisinde kullanılan ajanlar (1,49)

İlaç	Açıklama
Anti-inflamatuarlar	
Sülfosalazin	Sülfopiridin + 5-ASA, artraljide tercih edilir.Yan etkisi fazla
Mesalamin	5-ASA, oral ve rektal formları mevcuttur.
İmmun supresifler	
Kortikosteroidler	Prednizolon, Metil prednizolon, Budesonid
Purin analogları	Azathioprin, 6 Merkaptopurin
Diğerleri	Metotreksat, Siklosporin, Takrolimus, Mikofenolat mofetil
Biyolojik ajanlar	
Anti TNF- α	İnfliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol
α -4 integrin antagonisti	Natalizumab
Antibiyotikler	Metronidazol, Siprofloksasin
Diğer tedaviler	
Nutrisyonel	Balık yağı, TPN, probiyotikler, folik asit, aloe vera kapsülleri
Semptomatik	Loperamid, antispasmodikler

2. TERMİNAL İLEUMUN ENDOSKOPİK VE HİSTOPATOLOJİK İNCELEMESİ:

Klinik pratikte kronik diyare, karın ağrısı, kilo kaybı gibi semptomlar ve anemi, akut faz reaktanlarının yüksekliği ve radyolojik olarak gösterilen duvar kalınlık artışı gibi endikasyonlarla, terminal ileum endoskopik ve histopatolojik olarak değerlendirilmektedir. Şüpheli İBH vakalarında, semptom ve bulguları ile İBH' nı taklit eden enfeksiyöz, inflamatuvar ve non inflamatuvar diğer durumların ayırıcı tanısının yapılmasında terminal ileum endoskopi ve biyopsileri altın standart tetkiklerdir. Rutin kolonoskopi sırasında terminal ileum değerlendirmesi kolonoskopinin bir parçasıdır. Her kolonoskopide terminal ileum mutlaka değerlendirilmelidir. Normal görünümüne terminal ileumdan biyopsi alınması ise tartışmalıdır (50-57). Terminal ileum biyopsisi ile ilişkili, gastrointestinal sistemin diğer kısımlarında olduğu gibi, kanama, perforasyon, enfeksiyon, submukozal hematoma gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Ayrıca teorik olarak endoskopik forsepslerin sterilizasyonuna rezistan Creutzfeldt-Jakob hastalığı gibi varyant prion enfeksiyonlarının, terminal ileumun lenfoid dominant yapısı nedeniyle bu bölgede kolonize olabileceği bildirilmiştir (52).

2.1. Terminal ileumun normal endoskopik görünümü:

Normal terminal ileum, endoskopik olarak düzgün, kadifemsi şekilde görünmektedir. Terminal ileumun normal endoskopik görünümüne ait beş önemli bulgu tanımlanmıştır. 1. Kerkring foldlarının yokluğu ya da seçilememesi; 2. Mukozal yüzeyin düzgün ya da lenfoid foliküler hiperplaziye bağlı granüler görünmesi; 3. Villusların gözlenmesi 4. Kolona kıyasla daha ince bir duvar yapısı; 5. Havanın kranial yönde kolay kaçışı nedeniyle distansiyonun zorlukla sağlanması (Resim 3). Pediatrik popülasyonda, lümende sıvı yokken veya ışık refleksine bağlı olarak nodüler bir görüntü alınabilir. Bu çoğunlukla fizyolojik lenfoid foliküler hiperplazi (LFH) olarak değerlendirilmektedir (Resim 4) (58,59).



Resim 3. Normal Terminal ileum endoskopik görünüm Resim 4. Lenfoid foliküler hiperplazi

2.2. Terminal ileum histolojisi:

İleal villuslar proksimal ince barsak villuslarına göre daha kısa ve daha kıvrımlıdır. Mukozada kript ve villus yapılarını içeren epitelyal hücreler bulunur. Villus epitelinde iki tip hücre bulunur: Absorbtif hücreler ve mukus salgılayan goblet hücreleri. Distalden alınan biyopsilerde goblet hücre sayısı daha fazladır. Enterositlerin bazal kısımlarında oval nükleusları, lümene bakan apikal kısımlarında da bol mitokondri ve absorbtif kapasiteyi oluşturan fırçamsı kenar bulunmaktadır. Terminal ileum epiteli ile kolon epiteli hücreleri benzerdir, ancak kolonda villus paterni görülmez. Mukozada bulunan lenfositler intraepitelyal lenfositler (IEL) ve lamina propriada yer alan lenfositler (LPL) olarak ayrılırlar. IEL baskın olarak CD8 T lenfositlerdir. %20 oranında CD 4 T hücresi, bir miktarda M hücresi olarak bilinen ve sekretuar Ig A yapımında görev alan B hücre kökenli olduğu düşünülen hücreler vardır.

Lamina propriada lenfositler, plazma hücreleri, eozinofiller, nadir nötrofiller ve mast hücreleri fizyolojik olarak bulunurlar. LPL' in %55' i T hücre, % 30' u B hücre kökenlidir. Gastrointestinal sistemle ilişkili lenfoid doku (GALT) burada bulunmaktadır. İleumda bu yapılar Peyer plakları olarak adlandırılır ve genellikle muskularis mukozaya kadar ulaşırlar (47). Submukoza daha çok kollajenden yoğun, hücreden fakir, damar ve sinir yapıları içeren bir tabakadır. Bu tabakada ayrıca meissner pleksusuna ait tekli veya gruplar halinde ganglion hücreleri bulunur. İnflamatuar hücre olarak lenfositler bulunmaktadır. Muskularis propria sirküler ve longitudinal olmak üzere iki ayrı kas tabakası içermektedir. En dış tabaka olan adventisya ise kollajen, elastik fibriller ve yağdan zengin bir katmandır (Resim 5) (48).



Resim 5. Normal Terminal ileum histolojik kesiti. 1. Villus 2. Lenfoid folikül 3. Submukoza 4. Muskularis propria ve adventisya 5 . Lenfoid foliküllerin mukoza ile buluştuğu kısımlarda villus yapıları azalır.

2.3. Terminal ileum patolojisi :

Terminal ileum mukozasında yalnızca lenfositlerin ve plazma hücrelerinin görülmesi patolojik bir inflamasyonu göstermez. Bu hücreler fizyolojik boyutlardaki inflamasyonun kontrolü için bulunmaktadır. Bu hücrelerin dağılımları ve oranlarındaki bariz değişiklikler patolojik olarak kabul edilmelidir. Bu durumda yorumu değiştiren diğer bir faktör, inflamatuvar hücrelerin fokal ya da diffüz dağılım paternidir. Bu nedenle yanlış negatif sonuçların önlenmesi için, ideal olan multipl ileal biyopsilerle değerlendirme yapılmasıdır. İleit tanısı konulduktan sonra, ayırıcı tanıda akut ya da kronik oluşuna, klinik ve laboratuvar bulgularına göre karar verilmesi gereklidir. CH ve ÜK' te görülen granülomlar dahil birçok histopatolojik değişiklik, farklı hastalıklarda da görülebildiğinden non spesifik olabilmektedir (48).

Akut ileit:

En belirgin özelliği, ödemle birlikte genişlemiş kalın bir mukoza, birbirinden ve muskularis mukozadan ayrılmış ancak genel yapıları korunmuş kriptlerdir. Villuslar ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu nedeniyle şişkin görünümündedir. Lamina propria, kript etrafında kümelenmiş, nötrofil ve eozinofiller ya da dilate ve konjesyone kapiller yapılar görülebilir. Özellikle enfeksiyöz ileitin akut fazı düzelirken, plazma hücreleri sayıca artış gösterebilir. Plazma hücreleri esas olarak Ig A ve Ig M içermektedirler. Nötrofil ve eozinofiller epitelin kriptle olan sınırını infiltre edebilirler. Bunun sonucunda kriptit ya da kript absesi meydana gelebilir. Villus ve kript mikro-mimarisi genellikle korunur ancak müsin kaybı ve rejeneratif değişiklikler izlenebilir. Akut inflamasyonun kronikten ayırıcı en önemli bulgusu, düzenli villus yapısının korunması ve kript distorsiyonu olmamasıdır. Akut ileite yol açan birçok mikroorganizma vardır. Bakteriyel etkenlerden E. Coli, Salmonella, Shigella, Campylobacter ve batı toplumlarında akut ileitin sık bir etkeni olarak Yersinia akut ileit yapabilmektedir.

Kronik ileit:

Kronik ileal inflamasyonda çoğunlukla epitelyal değişikliklere eşlik eden villus ve kript yapısındaki bozulmalar görülmektedir. Kronisitenin daha az diagnostik bir belirtisi de inflamatuvar infiltrasyondaki hücre dağılımının ağırlıklı olarak lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşmasıdır. Terminal ileumun en sık görülen kronik inflamatuvar hastalığı CH' dir. CH' nin en iyi bilinen diagnostik bulgusu sarkoid tipte granülomlardır. Çevresinde lenfosit ve mikst iltihabi hücre infiltrasyonunun olduğu, epitelooid hücre grupları, langhans tipi dev hücrelerin görülebildiği yapıdır. Ne yazık ki granülomlar ileal mukozal biyopsi örneklerinde nadiren görülebilirler. Granülomlar ayrıca Yersinia Enteritis enfeksiyonlarında

da görülebilir. Ancak Yersinia enfeksiyonları genellikle kronikleşmez. Kronik ileitin diğer bir bulgusu, dev hücrelerin olmadığı, epitelooid makrofaj kümelerinden, lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan mikrogranülomların görülmesidir. Fakat bu yapıların enfeksiyöz kolitteki granümatöz kript abselerinden ayırt edilmesi gereklidir. Mikrogranülomlar ile beraber fokal mukozal inflamasyon ve izole kriptit varsa tanısal değeri vardır.

Doku mimarisindeki ve epitel hücrelerindeki değişiklikler ile lamina propriadaki inflamatuvar infiltrasyonun kompozisyonundaki farklılıklar kronik inflamasyonun en önemli bulgularıdır. Villus boyunda kısalma, atrofi, düzleşme, kriptlerde kaybolma, dallanma artışı izlenebilir. Kript absesi kronik ileitte kolonda görüldüğünden daha nadirdir. Görüldüğü zaman akut ya da kronik aktif inflamasyonu gösterir.

Aftoid ülserler, spesifik olmasa da CH' nın erken bir bulgusu olabilirler. Komşu mukoza normaldir ve aftoid ülser genişlemiş lenfoid folikül içindeki mukozal erozyon olarak görülür.

İBH dışı nadir ileit nedenleri:

Enfeksiyöz gastroenteritlerin önemli bir kısmını oluşturan viral enfeksiyonlara ileal biyopsilerde sık rastlanmaz. Ancak immün yetmezlikli bireylerde Sitomegalovirus ileiti patognomonik 'baykuş gözü' şeklinde nükleer inklüzyon cisimleri ile tanı alabilir. Candida Albicans ileumu tutabilir ancak oldukça nadir görülür. Mukozal invazyon ve erozyon alanlarında görülen miçel formasyonu ile tanı konulur. Batı ülkelerinde sık görülen Giardia Lamblia, daha çok proksimal ince barsakta lokalize olsa da ileal mukoza örneklerinde de saptanabilir. İntervillöz mesafe ve kriptler içinde trofozoidler görülür. Hafif düzeyde eozinofilden zengin ileit, villöz atrofi ve reaktif kript hiperplazisi oluşturabilir. Entamoeba Histolitika ileal incelemede fokal ülserasyonlar ve eritrosit fagosit eden trofozoidler şeklinde gözlemlenebilir. Backwash ileit için beraberinde ÜK' i destekleyen kolonik biyopsiler eşliğinde tanı konulması nispeten kolaydır. Radyasyon enteritinde ise genellikle geç değişiklikler tanı koydurucu olabilir. Kısalmış kriptler, küntleşmiş villuslar, lamina propriada ödem ve/veya fibrozis, submukozada irregüler fibrozis saptanabilir.

Tümörler:

Primer ince barsak tümörleri oldukça nadirdir. Distal ileum biyopsilerinin ancak % 1' inde tespit edilebilir. En sık benign tümörler tübüler adenomlardır. Hamartomatöz polipler Peutz-Jeghers Sendromu' nda görülebilir. Malign tümörlerden karsinoid tümörlerin apendiksten sonra en sık görüldüğü ikinci lokalizasyon terminal ileumdur (48).

2.4. Terminal ileitin ayırıcı tanısı:

Terminal ileumda nonspesifik ülser, ödem hiperemi gibi inflamasyon ile uyumlu görüntü oluşturan birçok hastalık bulunmaktadır (Tablo 4) (47,60).

Tablo 4. Terminal ileitin ayırıcı tanısı (47).

Ülseratif kolitte Backwash ileitis	İnfiltratif etkenler
İlaçlarla ilişkili	Amiloidoz
İskemi (Oral kontraseptifler, ergotamin, amfetamin)	Eozinofilik gastroenterit
NSAID* ile ilişkili ülserler	Lenfoid hiperplazi
Spondiloartropatilerle ilişkili ileitis	Neoplazmlar
Enfeksiyöz etkenler	Karsinoid tümör
Sitomegalovirus	Lenfoma
M.Tuberculosis	Radyasyon enteriti
Salmonella	Vaskülitler
Shigella	Behçet Hastalığı
Yersinia	Sistemik Lupus Eritematozus

NSAID: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar

Enfeksiyöz ileitler:

Yersinia: Yersinia Enterocolitica ve Yersinia Pseudotuberculosis kontamine gıda ve su alımı ile bulaşır. Enterokolit en sık klinik formdur. Diyare, subfebril ateş, son 1-3 hafta içinde başlayan karın ağrısı ile seyreder. Ağır Yersinia enfeksiyonları ileal perforasyon ve rektal kanamaya yol açabilir. Tanı dışkı kültürü ile konulur. Radyolojik olarak terminal ileumda duvar kalınlaşması ve nodüler mukozal patern görülür. CH' ndan farklı olarak transmural tutulum yapmaz, fistül, stenoz izlenmez. Endoskopik olarak aftöz ülserler görülebilir. CH' ndan farklı olarak büyüklük ve şekilleri uniformdur (61).

Mycobacterium Tuberculosis: İntestinal tüberküloz (İTB) ekstrapulmoner olarak 6. en sık yerleşim yeridir. Geçirilmiş tüberküloz enfeksiyonu ya da indeks vaka öyküsü sorgulanmalıdır. Kontrastlı BT, MR ve USG, İTB' un CH' ndan ayırmasına yardımcı olabilir. İTB' da ileoçekal bölgede duvar kalınlaşması ve büyümüş nekrotik lenf nodları saptanır. Endoskopik bulgular ise her iki hastalıkta benzerdir. İleal biyopside İTB vakalarında % 30 oranında tipik kazeifiye granülomlar görülür. Polimeraz zincir reaksiyonu ile hızlı tanı konulur ancak endoskopik materyalin sensitivitesi % 40- 75 arasındadır. Ülkemizde tüberküloz sık görüldüğünden, ileoçekal bölgenin tutulduğu tüm hastalarda, tüberküloz için doku kültürü alınmalıdır. Pozitif tüberküloz kültürü tanı için altın standarttır (60).

Spondiloartropatilerle ilişkili ileit: Spondiloartropati grubunda Ankilozan Spondilit, Reaktif artrit, Psöriazis ve İBH ile ilişkili artrit yer almaktadır. Histolojik olarak hastalık süresinden bağımsız, akut ya da kronik ileit görülebilir. Akut form daha çok reaktif artritte görülür ve bakteriyel ileiti taklit eder tarzda nötrofil hakimiyetinde, kript yapısı korunmuş tutulum izlenir. Kronik form daha çok Ankilozan Spondilit’ te görülür ve CH’ ndan ayrımı zordur. Ayırıcı tanı için HLA B27 analizi yardımcı olabilir. Kural olmamakla birlikte CH’ nda intestinal semptomlar, eklem bulgularından önce gelişirken, spondiloartropatilerde önce eklem semptomları görülür.

İlaçlarla ilişkili ileit:

Non-Steroid Antiinflatuar ilaçlar ile ilişkili ileit: Gastroduodenal yan etkileri iyi bilinen bu ilaçların ileit oluşturdıkları, kapsül endoskopi ve otopsi çalışmaları ile gösterilmiştir. Günümüzde enterik kaplı preparatlarla azalan gastroduodenal yan etkilerin daha distale kaydığı düşünülmektedir. İntestinal permeabilitenin artışı, mukozal kan akımının bozulması, membran fosfolipidlerinin yıkımı, bakteriyel ve lümenal toksinlere karşı barsağı duyarlı hale getirmektedir. Endoskopik olarak erozyonlar, ülserler, kanama, perforasyon, striktürlere bağlı obstrüksiyon görülebilir. Non-Steroid Antiinflatuar ilaç (NSAID) hasarına bağlı patognomonik bir bulgu yoktur. CH ile ayrımı, NSAID alımının CH’ nı tetiklemesi ve histopatolojik bulguların benzerliği nedeniyle zordur (60).

Diğer ilaçlarla ilişkili ileit: Potasyum Klorid enterik kaplı tabletlere bağlı nadiren ileit gelişebilir. Bunun dışında oral kontraseptifler, altın, ergotamin, digoksin, potasyum içeren tiazid diüretikleri de ileit yapabilir.

İnfiltratif hastalıklara bağlı ileit:

Eozinofilik Gastroenterit: Eozinofilinin parazitik enfeksiyon, malignite ya da ilaç reaksiyonu gibi bilinen bir sebebi olmadığı halde, gastrointestinal sistemin eozinofilik infiltrasyonu ile seyreden nadir bir hastalıktır. Periferik eozinofili ve yüksek serum Ig E düzeyleri görülebilir. Endoskopik olarak normal mukozadan, hafif eritemli, nodüler basit ülserasyonlara kadar değişen bulgular olabilir. Yama tarzında tutulum olduğundan multipl biyopsi gereklidir. CH’ ndan farklı olarak, doku mimarisi korunmuştur.

Amiloidoz: Anormal fibriler protein materyalin ekstrasellüler depolanması ile seyreden sistemik bir hastalıktır. Gastrointestinal sistem tutulumu en çok ince barsakta gözlenir. Endoskopik olarak, ince granüler görünüm, polipoid erozyonlar, ülserasyonlar ve mukozal frajilite izlenebilir. İleal biyopside amiloid depozitleri Kongo Red boyası ile tespit edilebilir (60).

Çalışmanın amacı:

Genellikle ileal biyopsilerden elde edilen bulgular, tek başına kesin tanı koydurucu değildir. Mevcut ön tanının desteklenmesine veya altta yatan etyolojiye yönelik bilgiler verir. Örneğin ileal biyopsi örneğinde saptanan fokal aktif inflamasyon, akut enfeksiyöz ileiti, iyileşmekte olan enfeksiyöz enteriti ya da erken dönem kronik İBH' nı destekleyebilir. Hatta NSAID kullanımı ile de benzer bulgular oluşabilir. Literatürde, terminal ileum biyopsilerinin tanısal etkinliği ve normal terminal ileumdan alınan biyopsilerin önemi tartışmalıdır.

Normal görünümlü terminal ileumdan alınan biyopsilerin tanısal önemini araştırmak, normal görünümlü terminal ileumu olan grupla, aftöz ülser olan hasta grubunu kolonoskopi endikasyonu açısından, histopatolojik ve laboratuvar verileri eşliğinde karşılaştırmak amacıyla bu çalışma planlandı.

B. MATERYAL VE METOD:

- Hasta seçimi ve veri toplanması:

Çalışmaya 2009- 2011 yılları arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Endoskopi Ünitesine başvuran, 18 yaş üzeri hastalardan, kolonoskopi sırasında terminal ileumdan biyopsi alınan, kolonoskopide kolon mukozası normal olan, toplam 297 hasta alındı. Kolonoskopi işlemleri 1 Gastroenteroloji uzmanı ve 4 Gastroenteroloji yandal asistanı tarafından yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, işlem endikasyonları, kolonoskopi raporları, lineer ülser varlığı, ileal biyopsi parça sayıları, ileal biyopsi patoloji sonuçları ve nihai klinik tanıları kaydedildi. Patoloji preperatları bu konuda deneyimli bir patolog tarafından tekrar değerlendirildi. Hastaların işlemden en fazla 2 hafta önceki laboratuvar kayıtlarına ulaşarak hemogram, CRP, ESR, Ferritin, Albumin, Vitamin B12, Gaita tetkikleri retrospektif olarak toplandı.

297 hasta endoskopik olarak iki gruba ayrıldı.

1. Normal görünümlü terminal ileum grubu: Kolonu normal olan, terminal ileumda ülser, erozyon olmayan hastalardan alınan terminal ileum biyopsileri (n= 200)

2. Aftöz ülserli grup: Kolonu normal olup, terminal ileumda normal mukoza üzerinde aftöz ülserler ya da küçük ince lineer ülserler olan hastalar (n=97)

Bu iki grup arasında demografik veriler, işlem endikasyonları, patoloji bulguları ve laboratuvar verileri karşılaştırıldı.

Endikasyonlara göre yapılan değerlendirmede, anemi, kronik diyare, karın ağrısı, radyolojik bulgu varlığı, “bilinen İBH” kontrol olarak gruplar oluşturuldu. Ayrıca anemi, diyare ve karın ağrısı semptomlarından en az ikisi bulunan hastalar “olası İBH” grubuna alındı. Sürveyans çalışması, kronik konstipasyon, kilo kaybı gibi endikasyonlar ‘diğerleri’ grubuna alındı.

Histopatolojik bulgular normal, lenfoid hiperplazi, kronik ileit ve diğerleri olarak sınıflandı. Diğerleri grubuna İBH dışı hastalıkların; lamina propriada nötrofil artışı, nekrotizan granülomatöz inflamasyon gibi bulguları ve nonspesifik bulgular dahil edildi. Kronik ileit düzeyi hafif, orta, şiddetli olmak üzere gruplandırıldı.

İşlem sonrası tanılarına göre, klinik ve histopatolojik olarak Crohn hastalığı, Ülseratif kolit ya da tiplendirilememiş İBH tanısı alan 54 hasta İBH grubuna, 187 hasta normal grubuna alındı, mevcut parametrelerin gruplar arasındaki değişimi değerlendirildi.

- Dışlanma kriterleri:

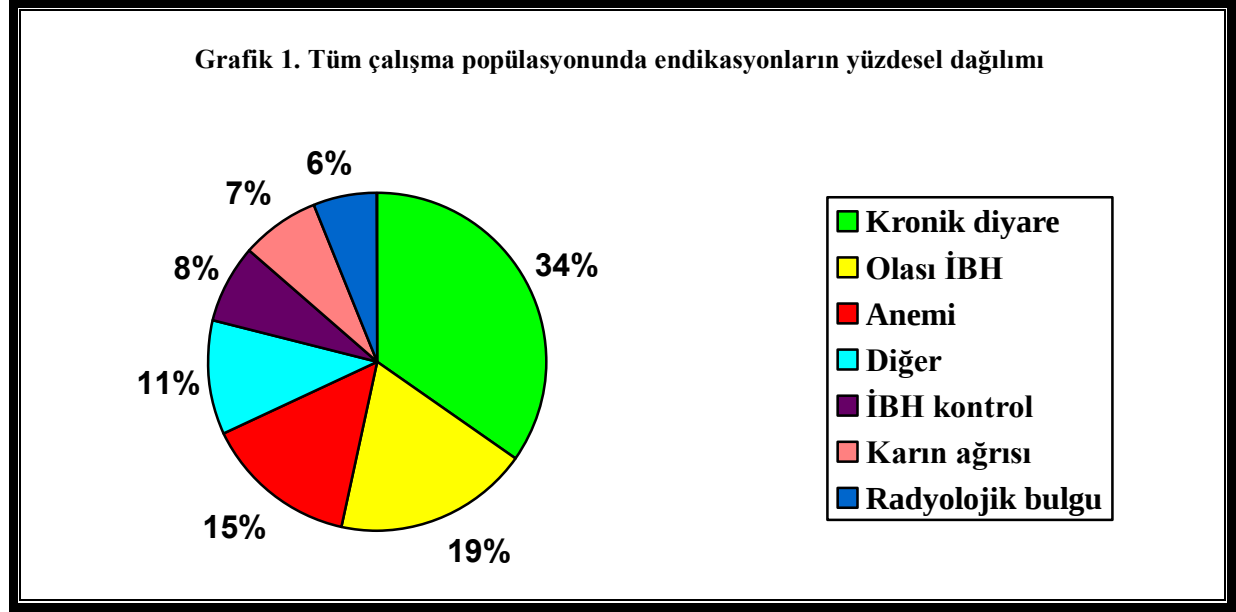
Malignite, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği olan ya da işlem öncesi hemogram sonucu olmayan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca kolonoskopide belirgin hiperemi, ödem, fragilite, ülserasyon bulunan vakalar değerlendirmeye alınmadı. Polip, divertikül, hemoroid gibi bulgular da mukoza normal olduğu için ihmal edildi.

- İstatistiksel yöntemler:

Veriler SPSS version 15 programı ile analiz edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi, sayısal verilerin değerlendirilmesinde Student t testi kullanıldı. Korelasyon analizi Pearson ve Spearman testiyle, parametrelerin bağımsız etkinlikleri, lineer regresyon analizi ve multivariate analizi ile gösterildi. Anlamlı görünen parametreler için ROC analizi yapıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmeler %95 güven aralığında uygulandı.

C. BULGULAR:

Çalışmaya terminal ileumdan biyopsi alınan, 142' si kadın, 155' i erkek toplam 297 hasta alındı. Hastaların 103' üne (% 34,7) kronik diyare nedeniyle kolonoskopi yapıldı ve bu tüm çalışma popülasyonundaki en sık endikasyondur.



Histopatolojik tanımlara göre, 297 hastanın 48' inde (% 16) kronik ileit mevcuttu. İBH kontrol, anemi ve “olası İBH” endikasyonlarında diğer bütün endikasyonlara göre kronik ileit tanısı istatistiksel olarak anlamlı biçimde sık bulundu ($p < 0,01$).

Tablo 5. Tüm popülasyonda endikasyonlara göre ileal biyopsi sonuçları

		PATOLOJİ							
		Normal		Lenfoid Hiperplazi		Diğer		Kronik ileit	
		n	%	n	%	n	%	n	%
ENDİKASYON	n								
Anemi	44	22	50	5	11,4	5	11,4	12	27,3
Kronik diyare	103	81	78,6	8	7,8	4	3,9	10	9,7
Olası İBH	55	27	49,1	6	10,9	7	12,7	15	27,3
Karın ağrısı	22	12	54,5	5	22,7	4	18,2	1	4,5
Radyolojik b.	18	9	50	4	22,2	3	16,7	2	11,1
Diğer	32	25	78,1	3	9,4	2	6,3	2	6,3
İBH kontrol	23	12	52,2	3	13	1	4,3	7	30,4

Histopatolojik olarak kronik ileit tanısı olan hastalarda incelenen parça sayısı, ortalama 5,06 (min:1, max: 15) iken, normal olarak değerlendirilenlerde ortalama 2,6 (min:1, max: 11) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,01$).

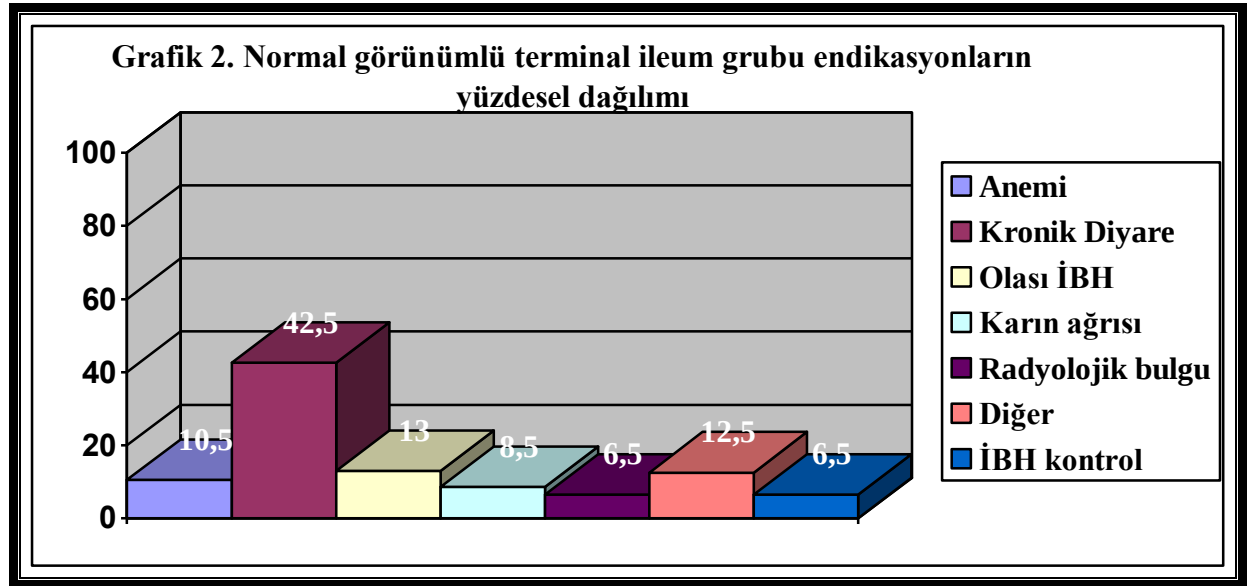
Terminal ileumun endoskopik görünümüne göre iki grup oluşturuldu. Hastaların %67' sinde endoskopik olarak terminal ileum normaldi. % 33 hastanın terminal ileumunda aftöz ülser görüldü. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 6. Normal görünümlü ve aftöz ülserli terminal ileum gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı

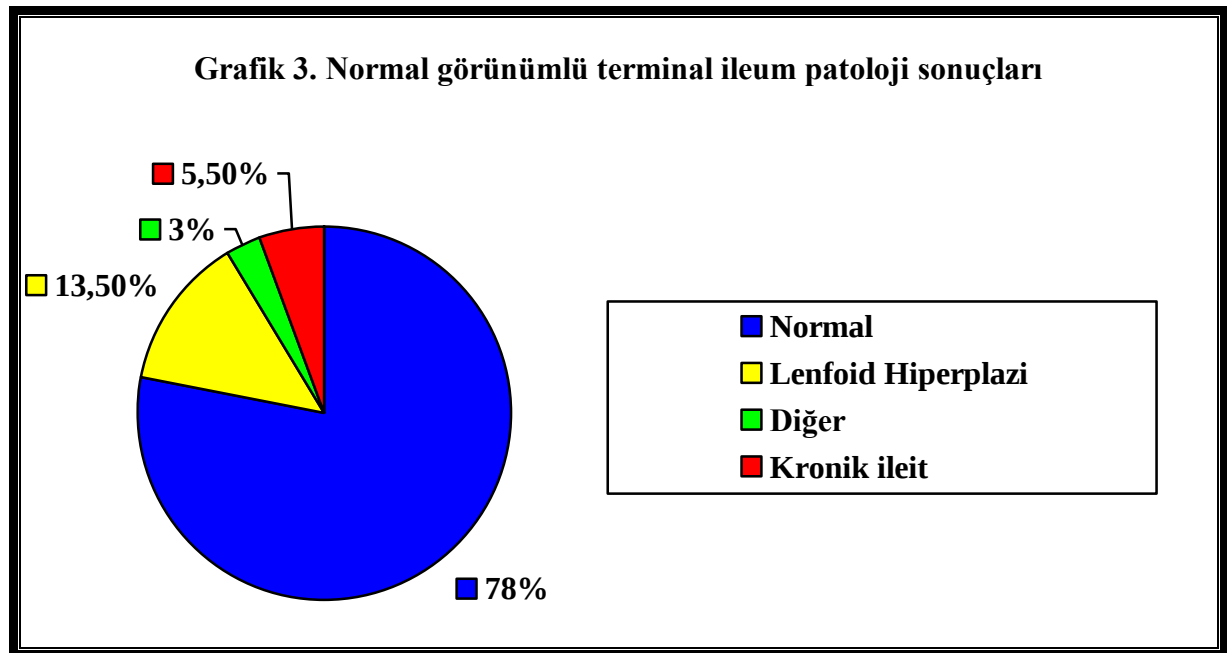
	Normal Terminal ileum	Aftöz Ülser
Hasta sayısı	200	97
Kadın	101 (% 50,5)	41 (% 42,3)
Erkek	99 (% 49,5)	56 (% 57,7)
Yaş ortalaması	40,2 ± 13,5	45,9 ± 14,2

- **Normal görünümlü terminal ileum grubu ile ilgili sonuçlar:**

Bu grupta en sık kolonoskopi endikasyonu kronik diyare idi. 200 hastanın 85' ine (%42,5) kronik diyare nedeniyle işlem yapılmıştı. Hastaların 26' sına (%13) İBH şüphesi, 21' ine (%10,5) anemi, 17' sine (%8,5) açıklanamayan kronik karın ağrısı, 13' üne (%6,5) pozitif radyolojik bulgu, 13' üne (%6,5) bilinen İBH' nın kontrolü gerekçesiyle kolonoskopi yapılmıştı. 25 (%12,5) hasta ise hematokezya, konstipasyon, şişkinlik, kilo kaybı, malignite tetkik ya da kolon kanser taraması için kolonoskopiye alınmıştı.



Endoskopik olarak terminal ileumu normal olan grupta, ileal biyopsilerin histopatolojik değerlendirmesinde, 200 hastanın 156' sı (%78) normal bulgularla, 27' si (% 13,5) lenfoid hiperplazi ile uyumlu idi. 11 hastada (% 5,5) kronik ileit tespit edildi. Kronik ileit vakalarının 9' u (% 82) hafif, 1' i (% 9) orta, 1' i (% 9) şiddetli idi.



Normal görünümlü terminal ileum grubunda, endikasyonlara göre ileal patoloji sonuçları değerlendirildi. Anemi endikasyonlu 21 hastanın 2' sinde (% 9,5) , kronik diyareli 85 hastanın 3' ünde (% 3,5) , karın ağrısı ile başvuran 17 hastanın 1' inde (% 5,9) , “olası İBH” düşünülen 26 hastanın 2' sinde (% 7,7) terminal ileum normal olmasına rağmen patoloji

sonucu kronik ileit ile uyumlu idi. Orta ve şiddetli düzeyde ileit görülen iki vakada sırasıyla “olası İBH” ve kronik diyare nedeniyle işlem yapılmıştı.

Tablo 7. Normal terminal ileum biyopsilerinin endikasyonlara göre patoloji sonuçları

		PATOLOJİ							
		Normal		Lenfoid Hiperplazi		Diğer		Kronik ileit	
		n	%	n	%	n	%	n	%
ENDİKASYON	n								
Anemi	21	15	71,4	3	14,3	1	4,8	2	9,5
Kronik diyare	85	74	87,1	8	9,4	0	0	3	3,5
Olası İBH	26	18	69,2	6	23,1	0	0	2	7,7
Karın ağrısı	17	12	70,6	2	11,8	2	11,8	1	5,9
Radyolojik b.	13	8	61,5	3	23,1	2	15,4	0	0
Diğer	25	21	84	3	12	0	0	1	4
İBH kontrol	13	8	61,5	2	15,4	1	7,7	2	15,4

Endikasyonlar arasında, kronik ileit tanısı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,078$). Kronik ileit tanısı ile en yüksek korelasyon “bilinen İBH” grubu’nda tespit edildi. Ancak genel hasta popülasyonu ile uyumlu olarak, anemi ve “olası İBH” grubunda, istatistiksel anlamlı olmasa da, yüksek oranda kronik ileit saptandı.

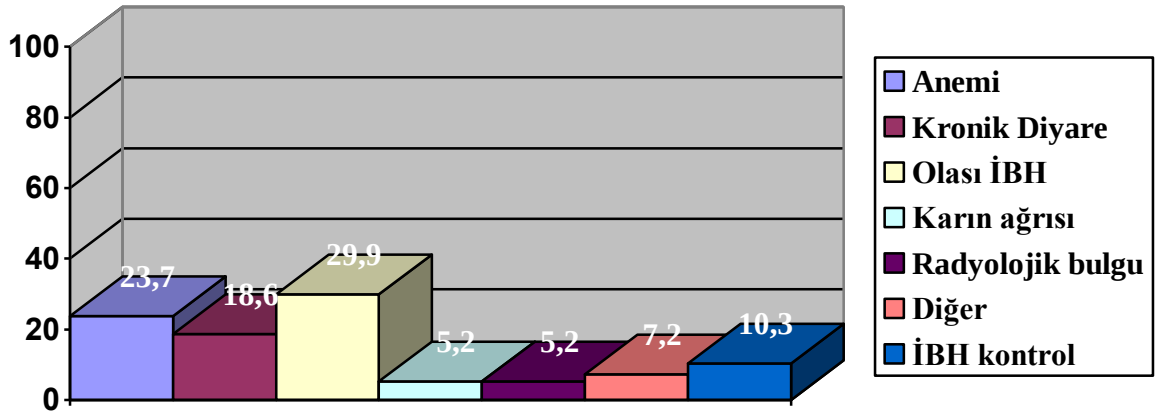
Klinik ve patolojik bulgular eşliğinde işlem sonrası tanılarına göre; hastaların % 77’ si normal, %2’ si enfeksiyöz, %1,5’ i Crohn hastalığı, %3’ ü Ülseratif kolit (backwash ileitis) ya da indeterminate kolit olarak değerlendirildi. %16,5’ i tetkikler sonucunda nonspesifik bulgulara rastlanmış ya da tanı konamamıştı.

Bu grupta histopatolojik olarak kronik ileit tanısı olan hastalarda, incelenen parça sayısı, ortalama 4,8 (min:1, max: 11) iken, normal olarak değerlendirilenlerde ortalama 2,3 (min:1, max: 5) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,01$).

- **Aftöz ülser grubu ile ilgili analizler:**

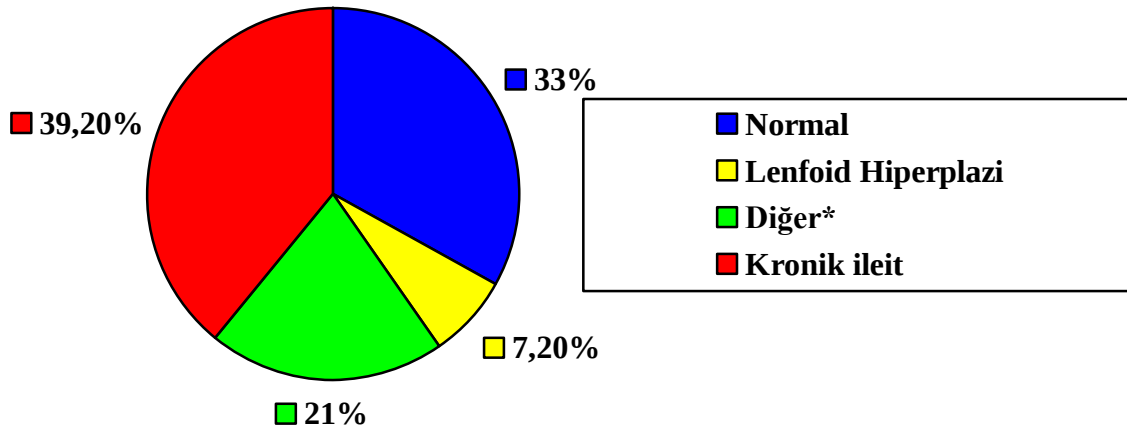
Terminal ileumda aftöz ülser görülen 97 hastanın 29’ una (% 29,9) “olası İBH” nedeniyle kolonoskopi uygulanmıştı. Bunun dışında 23 hastada (% 23) anemi, 18 hastada kronik diyare (% 18,6), 5’ er hastada (% 5,2) karın ağrısı ve pozitif radyolojik bulgu nedeniyle, 10 hastada da (% 10,3) bilinen İBH kontrolü endikasyonu ile kolonoskopi yapılmıştı ve “olası İBH” en sık endikasyondur.

Grafik 4. Aftöz ülser grubu endikasyonların yüzdesel dağılımı



Histopatoloji sonuçlarına göre; 97 aftöz ülserli terminal ileum biyopsisinin, 38' inde (% 39,2) kronik ileit, 32' sinde (% 33) normal bulgular, 7' sinde (% 7,2) lenfoid hiperplazi, 20' sinde (% 21) İBH dışı diğer hastalıkların bulguları ve non spesifik bulgular tespit edildi. Kronik ileit 38 hastanın 19' unda (% 50) hafif düzeyde, 14' ünde (% 36) orta düzeyde ve 5' inde de (%13) şiddetli düzeyde idi.

Grafik 5. Aftöz ülserli terminal ileum grubu patoloji sonuçları



*Diğer: İBH dışı hastalıkların bulguları, lamina propriada nötrofil artışı, nekrotizan granüloamatöz inflamasyon gibi bulguları ve nonspesifik bulgular

Endikasyonlara göre patoloji sonuçları değerlendirildiğinde, bilinen İBH tanısı olan 10 hastanın 5' inde (% 50) , İBH şüphesi ile işlem yapılan 29 hastanın 13' ünde (% 44,8) , anemisi olan 23 hastanın 10' unda (% 43,5) , patolojik radyoloji bulgusu olan 5 hastanın 2' sinde (% 40) ve kronik diyaresi olan 18 hastanın 7' sinde (% 38,9) kronik ileit tespit edildi.

Tablo 8. Aftöz ülserli terminal ileum biyopsilerinin endikasyonlara göre patoloji sonuçları

		PATOLOJİ							
		Normal		Lenfoid Hiperplazi		Diğer		Kronik ileit	
		n	%	n	%	n	%	n	%
ENDİKASYON	n								
Anemi	23	7	30,4	2	8,7	4	17,4	10	43,5
Kronik diyare	18	7	38,9	0	0	4	22,2	7	38,9
Olası İBH	29	9	31	0	0	7	24,1	13	44,8
Karın ağrısı	5	0	0	3	60	2	40	0	0
Radyolojik b.	5	1	20	1	20	1	20	2	40
Diğer	7	4	57,1	0	0	2	28,6	1	14,3
İBH kontrol	10	4	40	1	10	0	0	5	50

Aftöz ülser sayısı < 3 olan 55 hastanın 21' inde (% 38,2) , 3-5 arası olan 25 hastanın 12' sinde (% 48) ve > 5 olan 17 hastanın 5' inde (% 13,2) kronik ileit mevcuttu. Aftöz ülser sayısı ile kronik ileit tanısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu (p= 0,48).

Aftöz ülserle eşlik eden lineer ülseri olan 18 hastanın 12' sinde (% 66,7) ve lineer ülser olmayan 79 hastanın 26' nında (% 32,9) kronik ileit vardı. Lineer ülser varlığı ile kronik ileit tanısı, istatistiksel olarak anlamlı biçimde korelasyon gösteriyordu (r = 0,41, p < 0,01).

İşlem sonrası klinik tanılara bakıldığında, aftöz ülserli grubun % 47,4' ü normal, % 5,2' si enfeksiyöz kolit, % 21,6' sı Crohn hastalığı, % 17,5' i Ülseratif kolit ve İBH tiplendirmesi yapılamayan, %8,2' si ise tuberküloz kolit, common variable immun yetmezlik gibi diğer tanılar şeklinde dağılmıştı.

- **Grupların karşılaştırılması ve Laboratuvar analizleri:**

Terminal ileumu normal olan 200 hastanın 11' i (% 5,5) kronik ileit tanısı alırken, aftöz ülseri olan 97 hastanın 38' inde (% 39,2) kronik ileit tespit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,01$).

Laboratuvar verileri karşılaştırıldığında, WBC ve trombosit sayısı aftöz ülserli grupta istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksekti ($p < 0,01$). Akut faz reaktanlarından ESR ve C-Reaktif Protein düzeyleri aftöz ülserli grupta daha yüksekti. Albumin ve vitamin B12 seviyeleri aftöz ülserli grupta anlamlı olarak düştü ($p < 0,05$).

Tablo 9. Endoskopik görünümüne göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması:

	Normal terminal ileum	Aftöz ülser	
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	P değeri
WBC	7096 $\pm$ 2287	8430 $\pm$ 2933	< 0,001 **
Hematokrit	39,4 $\pm$ 6,2	39 $\pm$ 5,4	0,65
Trombosit	259140 $\pm$ 87424	299048 $\pm$ 105937	0,002 **
MCV	82,5 $\pm$ 8,3	83,5 $\pm$ 6,8	0,35
MPV	10,1 $\pm$ 1,01	9,9 $\pm$ 0,7	0,07
CRP	10,3 $\pm$ 22,6	19,9 $\pm$ 31,8	0,015 *
ESR	17,9 $\pm$ 22,9	27,04 $\pm$ 18,8	0,016 *
Albumin	4,4 $\pm$ 0,4	4,1 $\pm$ 0,5	0,01 *
Ferritin	76,2 $\pm$ 205,4	99,7 $\pm$ 252	0,53
Vit B12	317 $\pm$ 228	243,2 $\pm$ 105,6	0,03 *

* $p < 0,05$ ve ** $p < 0,01$

Histopatoloji sonucu kronik ileit ile uyumlu olanlarda, normal olanlara göre WBC ve trombosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksekti ($p < 0,01$). MPV ise kronik ileit grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,01$). Ayrıca ESR ortalaması kronik ileit saptanan kişilerde daha yüksekti ($p < 0,05$).

Tablo 10. Histopatoloji sonucuna göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması:

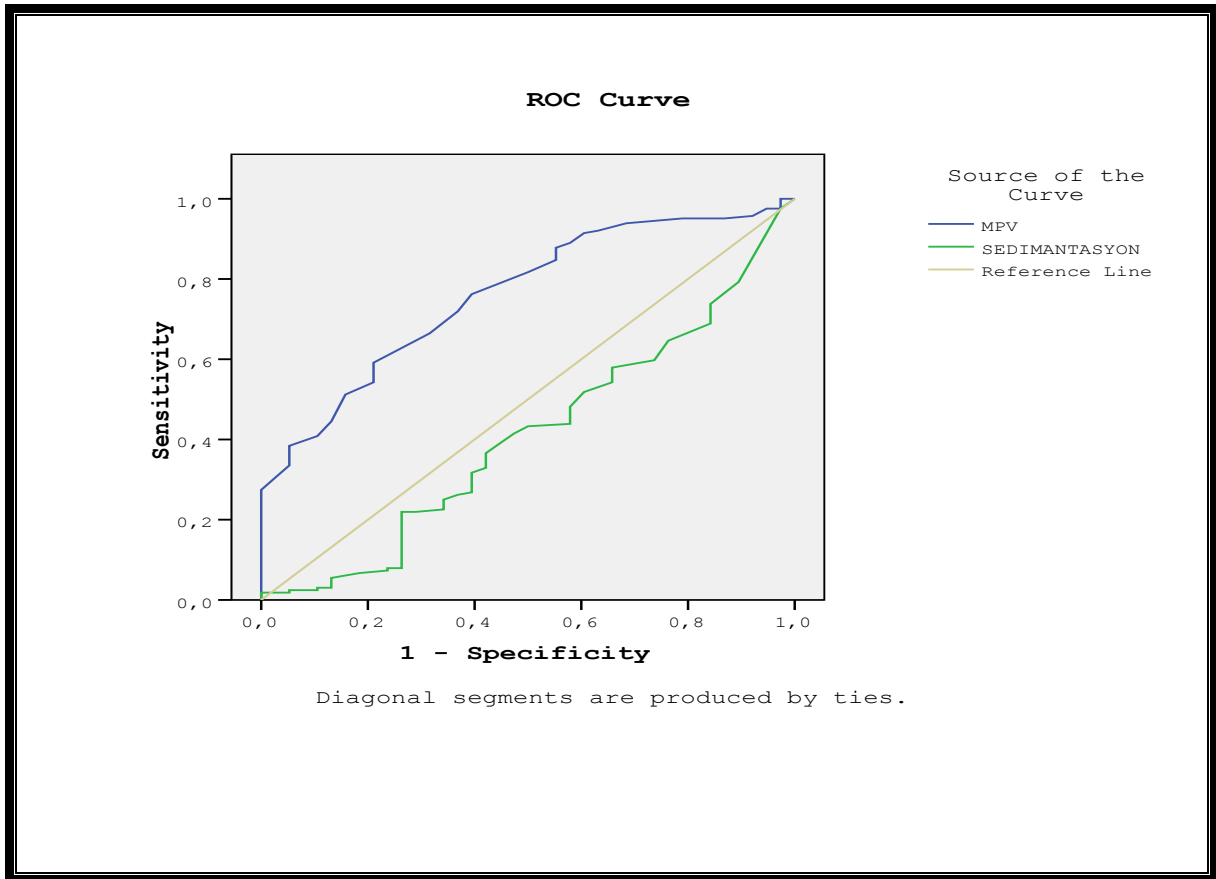
	Normal histopatoloji	Kronik ileit	
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	P değeri
WBC	7312 $\pm$ 2507	8452 $\pm$ 3068	0,012*
Hematokrit	39,8 $\pm$ 6,2	39 $\pm$ 5,8	0,47
Trombosit	260341 $\pm$ 86777	321977 $\pm$ 117705	< 0,001**
MCV	82,3 $\pm$ 8,8	82,9 $\pm$ 5,4	0,55
MPV	10,2 $\pm$ 0,8	9,4 $\pm$ 0,6	< 0,001**
CRP	9,3 $\pm$ 19,87	17,2 $\pm$ 27	0,057
ESR	16 $\pm$ 19,9	28,6 $\pm$ 31,2	0,02*
Albumin	4,4 $\pm$ 0,4	4,1 $\pm$ 0,6	0,051
Ferritin	74,2 $\pm$ 214	59,9 $\pm$ 78,7	0,73
Vit B12	316,2 $\pm$ 225,8	246,1 $\pm$ 163,8	0,10

* $p < 0,05$ ve ** $p < 0,01$

İşlem sonrası tanılara göre, klinik ve histopatolojik olarak Crohn hastalığı, Ülseratif kolit ya da tiplendirilememiş İBH tanısı alan 54 hasta İBH grubuna, 187 hasta normal grubuna alındı. Korelasyon analizinde İBH tanısı ile CRP, ESR, WBC ve trombosit sayısı arasında pozitif yönde zayıf korelasyon vardı. (r : 0,20-0,25, $p < 0,01$) . MPV ile İBH tanısı arasında negatif yönde orta düzeyde (r : 0,42, $p < 0,001$), vitamin B12 ve albumin düzeyi ile

negatif yönde çok zayıf korelasyon vardı ($r:0,15-0,20$, $p < 0,05$). Ferritin, MCV ve hematokrit ile anlamlı korelasyon bulunmadı.

Lojistik regresyon analizinde histopatolojik tanıyı diğer parametrelerden bağımsız olarak öngördürebilecek iki marker olarak MPV ve ESR bulundu. ROC eğrisi ile değerlendirildiğinde MPV için cut off değeri olarak 9,35 fl' nin altında ileit tanısı için sensitivite %87 iken spesifite % 45 idi (AUC:0,76, $p < 0,01$). ESR için cut off 10,5 mm/ sa üzeri değerlerde sensitivite % 48, spesifite % 43 olarak belirlendi(AUC:0,41, $p=0,08$).



Crohn hastalığı tanısı alanların % 13' ünde histopatolojik incelemede non kazeifiye granülom tespit edildi. Tüberküloz doku kültürü 27 hastadan gönderilmişti, bir hastada pozitif saptandı. Bu hastanın ileum örneklemede kazeifiye granümatöz inflamasyon mevcuttu ve tüberküloz koliti tanısı aldı.

D. TARTIŞMA:

İnflamatuvar barsak hastalığı ve özellikle de Crohn hastalığı tanısında, terminal ileum biyopsileri temel rol oynamaktadır. CH’ nda genellikle terminal ileumda aftöz ya da lineer ülserasyonlar, kaldırım taşı görünümü izlenmektedir. Bunun dışında, bazı vakalarda endoskopik olarak tamamen normale yakın olmasına rağmen, biyopsi alındığında kronik ileit ile uyumlu histopatolojik bulgular elde edilmektedir. Bu konuda literatürdeki hakim görüş, endoskopik olarak normal görünümlü terminal ileum biyopsilerinin tanısız değerinin düşük olduğu yönündedir (50-53). Bu çalışmalarda endoskopik olarak lezyon görülmedikçe ileal biyopsi alınması önerilmemektedir. Ancak bazı çalışmalarda, endoskopik görünüm normal olsa bile, kronik diyare ve/ veya karın ağrısı olan kişilerden biyopsi alınması önerilmektedir. Normal görünen terminal ileumdan alınan biyopsilerle tanısı konulan CH, intestinal tüberküloz, CMV koliti, microsporidiazis olguları mevcuttur (54-57).

Terminal ileum biyopsilerinin tanısız değeri konusunda Melton ve ark.’ larının (51) yaptığı bir çalışmada, klinik endikasyon, endoskopik bulgular ve histopatolojik bulgular arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. Yaklaşık 10.000 hastanın retrospektif verilerine göre, hastaların % 52,2’ sine kronik diyare nedeniyle işlem yapılmıştı. İşlem endikasyonlarına göre anormal ileal histopatoloji oranı en yüksek olarak, bilinen ya da şüpheli CH grubunda saptanmıştır (% 36,4). Hastaların % 75’ inde endoskopik olarak ileum normal görünümdeydi ve bu vakalarda anormal ileal histopatoloji oranı % 5 bulunmuştu. Bizim çalışmamızda da en sık endikasyon kronik diyare (% 34) idi. İşlem endikasyonuna göre histopatolojik olarak kronik ileit tanısı, en sık “bilinen İBH” (%30,4), anemi (%27,3) ve “olası İBH” (%27,3) gruplarında tespit edildi.

Vakalarımızın % 67’ sinde terminal ileum endoskopik olarak normaldi. Normal endoskopik görünümlü bu vakaların % 5,5’ inde biyopsi sonucu kronik ileit ile uyumlu idi. Sayılır ve ark.’ larının (57) çalışmasında, sulu diyare ve diğer endikasyonlarla yapılan kolonoskopilerde normal endoskopik görünümlü terminal ileumdan alınan biyopsiler karşılaştırılmıştır. Sulu diyare grubunda ileal biyopsilerde % 5,9 oranında kronik ileit tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise kronik diyaresi olan ve ileumu normal görünen vakalarda bu oran % 3,5 idi. Bu farklılığın, bir grup kronik diyareli hastanın “olası İBH” grubuna dahil edilmesinden kaynaklandığı düşünüldü. Sonuç olarak bizim çalışmamızda normal görünümlü terminal ileum grubunda kronik ileit saptanma oranı literatürle uyumlu olarak % 5 civarında bulunmuştur. Aynı çalışmada ileumdan alınan parça sayısı ile patolojik tanı arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise parça sayısı ile kronik ileit tanısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardı. Bu sonuç endikasyon

gruplarındaki farklılığa bağlı olabilir. Ancak yine de, alınan parça sayısının artışı kronik ileit tanı koyma oranını artırmaktadır.

Melo ve ark.'larının (59) 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada, terminal ileumu normal endoskopik görünümlü 111 vakanın biyopsi sonuçları değerlendirilmiştir. Kronik diyare ve/veya karın ağrısı olan gruba, asemptomatik ya da başka semptomları olan grup karşılaştırıldığında, hafif orta ileit görülme olasılığı 2,5 kat fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da kronik diyareli ve karın ağrısı olan hastaların bulunduğu "olası İBH" grubunda kronik ileit oranı benzer biçimde yüksekti. Aynı çalışmada 111 hastanın 38' inde normal bulgular elde edilirken, 72' sinde hafif düzeyde, 1' inde orta düzeyde ileit bulunmuştur. Buna göre normal ileoskopilerde normal histopatoloji oranı % 34,2 idi. Ancak bu yüksek kronik ileit oranı literatürle uyumsuzdur, "overdiagnose" olabilir. Nitekim yazar, hafif ileitin de normal gruba dahil edilmesi ile normal histopatoloji oranının % 99,1' e yükseleceğini savunmaktadır. Bizim çalışmamızda ise, normal görünümlü terminal ileumda kronik ileit görülme oranı ki bunun çoğu hafif düzeyde ileittir, %5,5 bulunmuştur. Bu sonuç literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Mchugh ve ark.(50) tarafından 414 ardışık hastadaki terminal ileum biyopsi sonuçları değerlendirilmiştir. Bilinen ya da şüpheli CH endikasyonunda, tanı koydurucu histolojik anormallik oranı % 39,8' dir. Bizim çalışmamızda da çalışma dizaynı farklı olmasına rağmen, bu veriyi destekler biçimde, "olası İBH" endikasyonunda % 7,7, "bilinen İBH" endikasyonunda % 15,4 olmak üzere yüksek oranda kronik ileit tespit edilmiştir. Genel popülasyondaki kronik ileit bulma oranı da bizim çalışmamızla benzerdir. Aynı çalışmada, normal ileoskopili vakaların anormal histopatoloji oranı bizim çalışmamızla uyumlu biçimde % 5,1 idi. İleumda ülser ya da erozyon görülen hastalarda kronik ileit saptama oranı, bizim çalışmamızdan yüksektir (sırasıyla %69,2 ve 39,2). Ayrıca bizim çalışmamızda "bilinen İBH" oranı daha düşüktür.

Literatürde terminal ileumun non spesifik değişiklikleri ve aftöz ülserler konusunda fazla veriye rastlanmadı. Jeong ve ark.'larının (62) Kore' den bildirdiği bir çalışmada ileumda eritem, nodülarite, ülser ya da erozyon bulunan 125 vakanın biyopsi sonuçları incelenmiştir. Anormal histopatolojik tanı oranı en yüksek sağ alt kadran ağrısı olan grupta ve % 1,8 oranında bulunmuştur. Bu düşük oran yazar tarafından Asya popülasyonunda İBH prevalansının düşük olmasına bağlanmıştır. Kore' den başka bir çalışmada da 148 ülserli vakanın, yalnızca birinde anormal histopatolojik bulguya rastlanmıştır (63). Bu vaka da kazeifiye granülomları olan tüberküloz kolit tanısı alan bir vaka idi. Çalışma dizaynında NSAID kullanan, kolorektal semptomu olan, şüpheli İBH hastaları çalışma dışı bırakılmıştı.

Bizim çalışmamızda ise aftöz ülserli grupta en sık “olası İBH” (% 29,9) endikasyonu ile işlem yapılmıştı. Hastaların % 5,2’ sinde izole karın ağrısı vardı. Literatürdeki bu çalışmalardan farklı olarak, aftöz ülserli vakalarımızın % 39,2’ sinde histopatolojik olarak kronik ileit bulundu. Bu oran normal görünümlü terminal ileumdaki kronik ileit oranından istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksekti. Aftöz ülserli grupta endikasyonlara göre kronik ileit oranları “bilinen İBH” grubunda beklendiği üzere en yüksekti (% 50). “Olası İBH” grubunda ise kronik ileit oranı % 44,8’ di ve bu oran “bilinen İBH” grubuna çok yakındı. İzole karın ağrısı olanlarda ise hiç kronik ileit görülmedi. Jeong ve ark.’larının (62) çalışmasındaki hasta popülasyonunun çoğunluğunu izole karın ağrısı oluşturduğu için, kronik ileit oranının düşük saptanmış olabileceği düşünüldü.

Aftöz ülser, her ne kadar CH’ nın tipik endoskopik lezyonu olarak görülse de, Haskell ve ark.’larının (64) çalışmasında, ÜK’ li hastaların rezeksiyon materyallerinde % 17 oranında bulunmuştur. Çalışmamızda aftöz ülserli grubun % 8,3’ ünün ÜK tanısı alması bu veriyi desteklemektedir.

ESR, CRP, WBC, trombosit sayısı, albumin İBH aktivitesinin saptanmasında, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, komplikasyonların, relapsların tespitinde ve ayırıcı tanıda İBH’ nı destekleyici olarak kullanılmaktadır (65,66). Cabrera-Abreu ve ark.’larının (66) pediatrik İBH grubunda yaptıkları bir çalışmada, 153 “olası İBH” lı vaka değerlendirilmiştir. Hemoglobin, trombosit sayısı, ESR, CRP ve albumin değerleri ile nihai tanımlar karşılaştırılmıştır. En yüksek korelasyon hemoglobin ve trombosit sayısı ile bulunmuştur. ESR, CRP ve albumin ile korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da işlem öncesi bakılan bu beş parametre ile işlem sonrası İBH tanısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak zayıf düzeyde korelasyon vardı. Aynı çalışmada ESR > 10 mm/ saat üzeri değerlerin İBH tanısı için sensitivitesi %82 spesifitesi % 78’ di. Bizim çalışmamızda ise ESR için cut off 10,5 mm/ sa üzeri değerlerde kronik ileit tanısı için sensitivite % 48, spesifite % 43 olarak belirlendi. Bizim hasta grubumuz aşikar İBH olgularını değil, tanı konamamış hafif seyirli şüpheli olguları ve remisyondaki İBH kontrollerini içerdiği için akut faz reaktanları daha az bilgi veriyor olabilir. Anemi endikasyonu ile kolonoskopi yapılanlarda kronik ileit görülme oranı yüksek saptanırken, hematokrit değerleri ile kronik ileit arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Bu hastalara işlem öncesi demir replasmanı yapılmış olabileceği düşünüldü.

Shine ve ark. (67), abdominal semptomlarla başvuran hastalarda, klinik değerlendirme ve rektal biyopsilerle konulan nihai tanımlar ile rutin laboratuvar verilerini karşılaştırmışlardır. 82 hastanın 19’ una CH, 22’ sine ÜK ve 41’ ine fonksiyonel barsak hastalığı tanısı

konulmuştur. İBH tanısı ile ESR ve CRP arasındaki ilişkiye bakıldığında, CRP' nin CH tanısı konanların tamamında, ÜK tanısı konanların %60' ında yükseldiğini, ESR' nin ise bu konuda en iyi ikinci marker olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda, literatürdeki bu veri ile uyumlu biçimde ESR, hem histopatolojik olarak kronik ileit ile, hemde işlem sonrası İBH tanısı ile korelasyon gösteriyordu; tanıyı öngörmeye CRP' nin ESR' nin gerisinde kalması, işlem öncesi 2 haftalık bir sürede kan alınmış olması ve CRP' nin yarı ömrünün kısa olmasına bağlanabilir.

MPV son yıllarda inflamasyon ve tromboz ile ilişkisi gösterilmiş bir parametredir. Kabaca trombosit büyüklüğünü ifade eder. MPV artışı kemik iliğinde trombosit yapımının arttığını, daha immatür, aktif trombositlerin kana salındığını gösterir. Bu nedenle MPV yüksekliği tromboza ve dolayısı ile kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylara eğilimi artırmaktadır (68-70). MPV düşüklüğü ise, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, İBH gibi yüksek dereceli sistemik inflamasyon durumlarında, büyük hacimli trombositlerin inflamasyon alanında tüketilmeleri sonucu meydana gelir (70-73). ÜK ve CH ile ilgili de inflamasyon ve aktivasyon ile MPV ilişkisini değerlendiren araştırmalar vardır (72-79). Örneğin Järemo ve ark.' larının (76) çalışmasında 18 ÜK, 9 CH, toplam 27 hasta ile sağlıklı kontrol grubu MPV yönünden karşılaştırılmış, İBH grubunda MPV istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük saptanmıştır ($p < 0,001$). Doua ve ark. (72) 54 Crohn vakasında CDAİ skoru, CRP ve MPV korelasyonunu incelemişler ve MPV' nin aktif hastalıkta, anlamlı derecede düştüğünü belirlemişlerdir. Kapsoritakis ve ark.' larının (77) aktif, inaktif CH ile kontrol grubunun MPV, CRP, ESR ve WBC yönünden karşılaştırdıkları çalışmalarında, MPV' nün diğer inflamatuvar markerlar ile negatif korele olduğunu bulmuşlardır. Yazarlar, MPV' nü aktiviteyi göstermede kullanışlı bir marker olabileceğini bildirmektedirler. Türkiye' den yapılan iki çalışmada da (73,78), ÜK aktivitesi ile MPV düşüklüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda da MPV ile ilgili tüm bu çalışmaları destekler biçimde, İBH tanısı ile, diğer inflamatuvar markerlardan daha güçlü ve bağımsız biçimde korelasyon göstermektedir. Ancak MPV için sensitivite yüksek olmasına karşın spesifite düşük bulunmuştur. Literatürde tanısı konmamış İBH' nda, normal görünümlü terminal ileum ya da aftöz ülserli olgularda alınan biyopsilerle, MPV düzeylerini karşılaştıran bir çalışma bulunamamıştır. Ancak bizim çalışmamızdaki veriler göstermektedir ki MPV terminal ileuma girme ve biyopsi alma endikasyonunda belirleyici bir marker olarak kullanılabilir.

SONUÇ:

Bu çalışmada elde ettiğimiz veriler ışığında, hastaların kolonoskopi istenme endikasyonları önemlidir. “Olası İBH” olarak ayırdığımız üç semptom ve bulgudan (karın ağrısı, anemi, kronik diyare) ikisine sahip olan hastalarda ve anemi grubunda aftöz ülser bulma ve anlamlı histopatolojik bulgu etme oranımız yüksekti. Bu hasta gruplarında terminal ileum entübasyonu ve biyopsi sayısı, tanısal patolojik bulgu oranını artırmaktadır. Endoskopik olarak aftöz ülsere eşlik eden lineer ülser varlığında histopatolojik olarak kronik ileit tanı oranı daha yüksektir. İşlem öncesi bakılan lökosit, trombosit, MPV ve ESR, laboratuvar verisi olarak, terminal ileuma girilmesi ve biyopsi alınmasında kılavuz olarak kullanılabilir.

E. KAYNAKLAR:

1. Kaymakoglu S. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. In: Mungan Z, Çakaloğlu Y, Ökten A, Eds. Gastroenteroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001: 189-211
2. Greenstein AJ. The surgery of Crohn's disease. Surg Clin North Am. 1987; 67(3): 573-96.
3. Siegmund B, Zeitz M. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2011; 17(27): 3178-83
4. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL. et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. Science 2005; 307(5717): 1915-20
5. Eckburg PB, Relman DA. The role of microbes in Crohn's disease. Clin Infect Dis 2007; 44(2): 256-62
6. Turner JR. Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application. Am J Pathol 2006; 169(6): 1901-9.
7. Wang F, Schwarz BT, Graham WV. et al. IFN-gamma induced TNFR2 expression is required for TNF-dependent intestinal epithelial barrier dysfunction. Gastroenterology 2006; 131(4): 1153-63.
8. Musch MW, Clarke LL , Mamah D. et al. T cell activation causes diarrhea by increasing intestinal permeability and inhibiting epithelial Na⁺/K⁺-ATPase. J Clin Invest 2002; 110: 1739-47
9. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel disease. N Engl J Med 2009; 361: 2066-78
10. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, Dagli U, Ulker A, Hulagu S, Akpinar H, Tuncer C, Suleymanlar I, Ovunc O, Hilmioglu F, Aslan S, Turkdogan K, Bahcecioglu HI, Yurdaydin C. Members of the Turkish IBD Study Group. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. J Clin Gastroenterol. 2009; 43(1): 51-7.
11. Shanahan F. Inflammatory bowel disease: immunodiagnostics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. Gastroenterology. 2001; 120(3): 622-35.
12. Noomen CG, Hommes DW, Fidder HH. Update on genetics in inflammatory disease Best Pract Res Clin Gastroenterol 2009; 23(2): 233-43
13. Koutrobakis IE, Ulachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis; results of a meta-analysis of published case-control studies. Am J Gastroenterol 2000; 95(1): 171-176.

14. Hermon-Tylor J. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001; 49: 755-757.
15. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140(6): 1785-94.
16. Mayberry JF, Rhodes J. Epidemiological aspects of Crohn's disease: a review of the literature. *Gut* 1984; 25(8): 886-99.
17. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126(6): 1504-17.
18. Sands BE, Siegel CA. Crohn's disease. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Feldman M, Freidman LS, Brandt LJ. 9th Ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 2010. sayfa: 1941-1973.
19. Judge TA, Lichtenstein GR. Inflammatory bowel disease. *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. Friedman SL. McQuaid KR. Grendell JH. 2 nd. Ed. McGraw-Hill Company, 2003. sayfa: 108-130.
20. Best WR, Bectel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-444.
21. Harvey RF, Bradshaw MJ Measuring Crohn's disease activity. *Lancet*. 1980; 1(8178): 1134-5.
22. Vilela EG, Torres HO, Martins FP et al. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis *World J Gastroenterol* 2012; 18(9): 872-81.
23. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3; 365(18): 1713-25.
24. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW: Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1988; 29: 342.
25. Both H, Torp-Pedersen K, Kreiner S, et al: Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 987
26. Meuwissen SGM, Crusius JBA, Peña AS et al. Spondyloarthropathy and idiopathic inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 1997; 3: 25-37.
27. Williams H, Orchard T. Management of the extraintestinal manifestations of IBD. *Inflamm Bowel Dis Monit* 2009; 10: 11-17.
28. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 401-412.

29. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1116-1122.
30. Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M et al. Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 29-34.
31. Talwalkar JA, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 62-72.
32. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006; 55(3): 426-31.
33. Sachar DB, Smith H, Chan S et al. Erythrocytic sedimentation rate as a measure of clinical activity in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 647-650.
34. Jensen KB, Jarnum S, Koudahl G et al. Serum orosomucoid in ulcerative colitis: its relation to clinical activity, protein loss, and turnover of albumin and IgG. *Scand J Gastroenterol* 1976; 11: 177-18.
35. Dearing WH, McGuckin WF, Elveback LR. Serum α 1-acid glycoprotein in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1969; 56: 295-303.
36. Bjerrum OW, Nissen MH, Borregaard N. Neutrophil beta-2 microglobulin: an inflammatory mediator. *Scand J Immunol* 1990; 32: 233-42.
37. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 50-4.
38. Gilchrist AM, Mills JO. Radiological examination of the small bowel. *Ulster Med J*. 1989; 58(2): 124-30.
39. Strobel D, Goertz RS, Bernatik T. Diagnostics in inflammatory bowel disease: ultrasound. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(27): 3192-7.
40. Saibeni S, Rondonotti E, Iozzelli A et al. Imaging of the small bowel in Crohn's disease: a review of old and new techniques. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(24): 3279-87.
41. Paulsen SR, Huprich JE, Fletcher JG, CT enterography as a diagnostic tool in evaluating small bowel disorders: review of clinical experience with over 700 cases. *Radiographics*. 2006; 26(3): 641-57.
42. Gee MS, Harisinghani MG MRI in patients with inflammatory bowel disease. *J Magn Reson Imaging*. 2011; 33(3): 527-34.

43. Waye JD. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 1977; 23: 150.
44. Landi B, Anh TN, Cortot A et al. Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1992; 102: 1647-1653.
45. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G. et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 505-512.
46. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989; 298: 82-86.
47. Fenoglio-Preiser, Cecilia M., Noffsinger, Amy E; *Inflammatory Bowel Disease*. In *Gastrointestinal Pathology: Lippincott Williams & Wilkins An Atlas and Text*, 3rd Edition 2008: 229-48.
48. Cuvelier C, Demetter P, Mielants H et al. Interpretation of ileal biopsies: morphological features in normal and diseased mucosa. *Histopathology*. 2001; 38(1): 1-12.
49. Pithadia AB, Jain S Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep*. 2011; 63(3): 629-42.
50. McHugh JB, Appelman HD, McKenna BJ. The diagnostic value of endoscopic terminal ileum biopsies. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102(5): 1084-9.
51. Melton SD, Feagins LA, Saboorian MH et al. Ileal biopsy: Clinical indications, endoscopic and histopathologic findings in 10,000 patients. *Dig Liver Dis*. 2011; 43(3): 199-203.
52. Powell N, Hayee BH, Yeoh DP et al. Terminal ileal photography or biopsy to verify total colonoscopy: does the endoscope agree with the microscope? *Gastrointest Endosc*. 2007; 66(2): 320-5.
53. Byrne MF, Power DG, Keeling AN. Et al. Combined terminal ileoscopy and biopsy is superior to small bowel follow-through in detecting terminal ileal pathology. *Dig Liver Dis*. 2004; 36(2): 147-52.
54. Misra SP, Dwivedi M, Misra V et al. Endoscopic biopsies from normal-appearing terminal ileum and cecum in patients with suspected colonic tuberculosis. *Endoscopy* 2004; 36(7): 612-6.

55. Geboes K, Ectors N, D'Haens G et al. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol*. 1998; 93(2): 201-6.
56. Zwas FR, Bonheim NA, Berken CA, Diagnostic yield of routine ileoscopy. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90(9): 1441-3.
57. Sayilir A, Kurt M, Kekilli M. Et al. Diagnostic value of terminal ileum biopsy in chronic diarrhea with normal endoscopic appearance. *J Dig Dis*. 2011 Jun; 12(3): 188-92.
58. Saunders B. Colonoscopy: Basic Instrumentation and Technique. In *Gastroenterological Endoscopy*. Classen M, Tytgat NJG. Thieme Publishing Group 2nd Edition 2010; sayfa: 147-8.
59. Melo MM, Cury PM, Ronchi LS, Terminal ileum of patients who underwent colonoscopy: endoscopic, histologic and clinical aspects. *Arq Gastroenterol*. 2009; 46(2): 102-6.
60. Dilauro S, Crum-Cianflone NF. Ileitis: when it is not Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010; 12(4): 249-58.
61. Gurry JF. Acute terminal ileitis and Yersinia infection *Br Med J*. 1974; 2(5913): 264-6.
62. Jeong SH, Lee KJ, Kim YB. et al. Diagnostic value of terminal ileum intubation during colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23(1): 51-5.
63. Chang HS, Lee D, Kim JC. Et al. Isolated terminal ileal ulcerations in asymptomatic individuals: natural course and clinical significance. *Gastrointest Endosc* 2010; 72(6): 1226-32.
64. Haskell H, Andrews CW Jr, Reddy SI et al. Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis *Am J Surg Pathol* 2005; 29(11): 1472-81.
65. Morowitz DA, Allen LW, Kirsner JB. Thrombocytosis in chronic inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1967; 68: 1013-21.
66. Cabrera-Abreu JC, Davies P, Matek Z. Et al. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. *Arch Dis Child* 2004; 89(1): 69-71.
67. Shine B, Berghouse L, Jones JE, et al. C-reactive protein as an aid in the differentiation of functional and inflammatory bowel disorders. *Clin Chim Acta* 1985; 148: 105-9.

68. Yesil Y, Kuyumcu ME, Cankurtaran M. Et al. Increased mean platelet volume (MPV) indicating the vascular risk in Alzheimer's disease (AD). Arch Gerontol Geriatr. 2011 Oct 20.
69. Ozkan B, Uysal OK, Duran M. et al. Relationship Between Mean Platelet Volume and Atherosclerosis in Young Patients With ST Elevation Myocardial Infarction. Angiology. 2012 Jun 4. (Epub ahead of print).
70. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP. Et al. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? Curr Pharm Des. 2011; 17(1): 47-58.
71. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U. et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2008; 75(3): 291-4.
72. Douda T, Bures J, Rejchrt S. et al. Mean platelet volume (MPV) in Crohn's disease patients Cas Lek Cesk. 2006; 145(11): 870-3 (abstract).
73. Yüksel O, Helvacı K, Başar O et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. Platelets. 2009; 20(4): 277-81.
74. Dogan Y, Soylu A, Eren GA et al. Evaluation of QT and P wave dispersion and mean platelet volume among inflammatory bowel disease patients. Int J Med Sci 2011; 8(7): 540-6.
75. Polińska B, Matowicka-Karna J, Kemonia H. Assessment of the influence of the inflammatory process on the activation of blood platelets and morphological parameters in patients with ulcerative colitis (colitis ulcerosa). Folia Histochem Cytobiol 2011; 49(1): 119-24.
76. Järemo P, Sandberg-Gertzen H. Platelet density and size in inflammatory bowel disease. Thromb Haemost 1996; 75: 560-1.
77. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A. et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. Am J Gastroenterol 2001; 96(3): 776-81.
78. Kayahan H, Akarsu M, Ozcan MA. et al. Reticulated platelet levels in patients with ulcerative colitis Int J Colorectal Dis 2007; 22(12): 1429-35.
79. Ersoy O, Alkim C, Onuk MD et al. "Could Thrombocyte Indices be Used as Disease-Activity Markers in Inflammatory Bowel Diseases?" Falk Symposium 159: IBD 2007- Achievements in Research and Clinical Practice, Abstract Book, 40, İstanbul, 2007