



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı**

**SERUM HEPİDİN SEVİYESİNİN İNFLAMATUVAR BARSAK
HASTALIKLARINDA İNCELENMESİ VE HASTALIK AKTİVASYONU
AÇISINDAN FEKAL KALPROTEKTİN İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Pırıl Akıncıoğlu**

Ankara / 2014



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı**

**SERUM HEPİDİN SEVİYESİNİN İNFLAMATUVAR BARSAK
HASTALIKLARINDA İNCELENMESİ VE HASTALIK AKTİVASYONU
AÇISINDAN FEKAL KALPROTEKTİN İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Pırıl Akıncıoğlu**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ebru Koca

Ankara / 2014

Bu tez çalışması Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Proje No: KA13/305

TEŞEKKÜRLER

İç Hastalıkları eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL'e,

Tez çalışmam sırasında kıymetli zamanını bana ayıran, yol gösteren ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım, tez danışmanım Doç. Dr. Ebru KOCA'ya,

Tezimin hazırlanması sürecinde bilgisi ve tecrübesini benimle paylaşan, desteğini benden esirgemeyen sevgili hocam Prof. Dr. Ülkü DAĞLI'ya,

İç Hastalıkları eğitimim boyunca verdikleri destek ve yardımlarını hayatım boyunca unutmayacağım ablalarım Uzm. Dr. Mehtap ERKMEN UYAR, Uzm. Dr. A. Zeynep BAL ve Uzm. Dr. Bahar GÜRLEK DEMİRCİ'ye ve çalışma fırsatı bulduğum tüm İç Hastalıkları uzmanlarına,

Asistanlığım süresince bana hep destek olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum dostlarım Dr. Burcu ÇELİK, Dr. Tuğba BOZKURT, Dr. Sena İLİN'e ve diğer tüm doktor arkadaşlarıma,

Araştırmam sırasında yardımlarını benden esirgemeyen başta Hem. Cemile ÜNKAZAN olmak üzere tüm hemşire arkadaşlarıma ve Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına,

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini yakından hissettiğim, meleğim annem Cavidan YÜCEL, sevgili babam Turan YÜCEL ve biricik ablam Işıl YÜCEL TÜRK'e,

Hayatımı paylaştığım ve en büyük desteğim olan hayat arkadaşım eşim Dorukcan AKINCIOĞLU'na,

En derin saygılarımla teşekkür ederim.

Dr. Pırıl AKINCIOĞLU

ÖZET

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit kronik inflamatuvar barsak hastalıklarıdır (İBH). İBH’da en sık demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi görülür. Hastalık aktivasyonunun gösterilmesinde aktivite skorları ve bazı laboratuvar belirteçlerden yararlanır. Demir metabolizmasının düzenlenmesinde temel protein olan hepsidin inflamasyona sekonder olarak artar, demir eksikliği durumunda ise azalır. Bu çalışmada İBH hastalarında hepsidin ile fekal kalprotektinin hastalık aktivasyonu açısından korelasyonunu belirlemeyi ve anemi ayırıcı tanısında hepsidin düzeyinin kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 2014 yılında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi’nde İBH tanısı ile takip edilen 29 aktivasyon döneminde, 45 remisyon döneminde hasta ve 34 kontrol alındı. Hasta ve kontrol gruplarında serum hepsidin, tam kan sayımı, ferritin, serum demir ve demir bağlama kapasitesi (TDBK), C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), ek olarak hasta gruplarında fekal kalprotektin çalışıldı. Crohn hastalarına Crohn Hastalık Aktivite İndeksi ve ülseratif kolit hastalarına Truelove-Witts aktivite skoru uygulandı.

Kontrol grubuna göre remisyon ve aktif hasta grubunda hepsidin düzeyi daha yüksek bulundu ($p=0,014$ ve $p=0,004$). Her iki hastalık grubu arasında ise hepsidin seviyeleri benzerdi ($p=0,470$). Aktif hasta grubunda hepsidin ile RDW arasında aynı yönlü ($r=0,513$ ve $p=0,004$); hepsidin ile transferrin saturasyonu arasında ise ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,455$ ve $p=0,013$). Ortalama fekal kalprotektin düzeyi remisyondakilere göre aktif hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). Tüm hastalarda fekal kalprotektin ile klinik aktivite skoru, CRP ve ESH arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,01$), hepsidin ile fekal kalprotektin arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0,025$). Hastalar içinde anemisi olanlarda olmayanlara göre hepsidin düzeyi daha yüksek saptandı ($p=0,093$).

Bu çalışmada hepsidin düzeyi ile hastalık aktivasyonu ve demir eksikliği belirteçleri ile anlamlı korelasyon bulamadık. İBH’da aneminin ayırıcı tanısı ve hastalık aktivasyonu ile hepsidin düzeylerinin ilişkisinin araştırılması için hasta daha fazla kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Anemi, fekal kalprotektin, hepsidin, inflamatuvar barsak hastalığı

ABSTRACT

Evaluation of the serum levels of hepcidin and comparison with fecal calprotectin values as a measure of disease activity in inflammatory bowel diseases

Crohn disease and ulcerative colitis are chronic inflammatory bowel diseases (IBD). Anemia in IBD is mostly due to iron deficiency or anemia of chronic disease. Activity scales and some laboratory indicators are used to determine disease activity. Hepcidin, the main iron metabolism regulating protein, increases in response to inflammation and decreases in response to iron deficiency. In this study we aimed to reveal the correlation between serum hepcidin levels and fecal calprotectin values in determining disease activity and the usefulness of serum hepcidin levels in differential diagnosis of anemia.

We included 74 patients who were on follow-up due to IBD at Başkent University Ankara Hospital in the year of 2014, of whom 29 were active and of whom 45 were in remission and 34 completely healthy individuals as control group. Complete blood count, serum hepcidin, ferritin, serum iron, total iron binding capacity (TIBC), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) were measured in both patient and control groups. Besides fecal calprotectin values were measured in patients. Crohn disease activity index was used for Crohn patients, Truelove-Witts activity score was used for ulcerative colitis patients.

Serum hepcidin levels were significantly higher in active and remission group in comparison to control group ($p=0.014$ ve $p=0.004$). Hepcidin levels were similar in active and remission group ($p=0.470$). A negative correlation was found between hepcidin levels and transferrin saturation rates ($r=-0.455$ and $p=0.013$) though positive correlation was found between hepcidin and RDW in active group ($r=0.513$ and $p=0.004$). Mean fecal calprotectin was significantly higher in active group compared to remission group ($p<0.001$). A positive correlation was found between fecal calprotectin and clinical activity score, CRP, ESR ($p<0.01$). There was no correlation between hepcidin and fecal calprotectin ($p>0.025$). In patient group mean hepcidin was higher in anemic patients compared to non-anemic patients ($p=0.093$).

We couldn't find significant correlation between hepcidin and disease activity and markers of iron deficiency in this study. Further randomized controlled studies are required to evaluate serum hepcidin levels with disease activity and for differential diagnosis of anemia in IBD.

Key words: Anemia, fecal calprotectin, hepcidin, inflammatory bowel disease.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜRLER.....	İ
ÖZET.....	İi
ABSTRACT.....	İii
İÇİNDEKİLER.....	V
KISALTMALAR.....	Vi
ŞEKİLLER.....	Viii
TABLolar.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Etyopatogenez.....	3
2.1.4. Patofizyoloji.....	4
2.1.5. Klinik.....	5
2.1.6. Komplikasyonlar.....	6
2.1.7. Tanı.....	7
2.1.7.1. Laboratuvar ve Seroloji.....	7
2.1.7.2. Radyoloji.....	8
2.1.7.3. Endoskopik Tanı.....	9
2.1.7.4. Histopatolojik Bulgular.....	9
2.1.8. Hastalık Aktivitesi.....	10
2.1.9. Tedavi.....	11
2.1.9.1. Medikal Tedavi.....	12
2.1.9.2. Cerrahi Tedavi.....	13
2.2. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Anemi.....	13
2.2.1. Demir Eksikliği ve Hepsidin.....	14
2.2.1.1. Demir ve Demir Metabolizması.....	14
• Demir Metabolizması ve Vücutta Dağılımı.....	14

• Demir Emilimi.....	15
• Demirin Hücreler Tarafından Alınması.....	15
• Hücre İçi ve Dışı Demir Konsantrasyonunun Düzenlenmesi.....	17
2.2.1.2. Hepsidin.....	17
• Tarihçe.....	17
• Hepsidin Yapısı.....	18
• Hepsidin İşlevleri.....	18
• Hepsidin Ekspresyonunun Düzenlenmesi.....	19
• Hepsidin Etki Mekanizması.....	21
2.2.1.3. Demir Eksikliği Anemisi.....	21
• Etyoloji	22
• Klinik Bulgular.....	22
• Tanı ve Laboratuvar.....	23
• Demir Eksikliğinin Evreleri.....	25
• Tedavi	27
2.2.2. Kronik Hastalık Anemisi.....	27
2.2.3. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Görülen Diğer Anemiler.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi	31
3.2. Klinik ve Laboratuvar Parametreler	31
3.3. Laboratuvar Analiz Metodları.....	31
3.4. İstatistiksel analiz.....	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
7. KAYNAKLAR.....	49

KISALTMALAR

AIEC: <i>'Adherent Invasive Escherichia Coli'</i>	LDH: Laktat dehidrogenaz
ASA: Aminosalisilik asit	MAP: <i>Micobacterium avium</i> subspecies paratuberculosis
AZA: Azatiopürin	MCV: Ortalama eritrosit hacmi
CDAI: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi	MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini
CD: <i>'Cell Determinent'</i>	MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin yoğunluğu
CRP: C-reaktif protein	mg: Miligram
Dcytb: Duodenal ferrik redüktaz	mL: Mililitre
DMT-1: Divalent metal transporter-1	mm/s: Milimetre/saat
DNA: Deoksiribonükleik asit	MP: Merkaptopürin
dL: Desilitre	mRNA: Haberci RNA
e-ALA-S: Delta aminolevulinik asit sentetaz	MTX: Metotreksat
EDTA: Etilenediaminetetraasetik asit	ng: Nanogram
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı	pg: Pikogram
Fe: Demir	RDW: Eritrosit dağılım genişliği
FPN: Ferroportin	RNA: Ribonükleik asit
g: Gram	rpm: <i>"Rotations per minute"</i>
HAMP: Hepsidin antimikrobiyal peptid	SD: Serum demiri
Hb: Hemoglobin	SOAİİ: Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç
HFE: Hemokromatozis geni	TDBK: Total demir bağlama kapasitesi
HIF: Hipoksi ile indüklenen faktör	TfR: Transferrin reseptörü
HJV: Hemojuvenil	TGF: <i>'Transforming growth factor'</i>
HLA: İnsan lökosit antijeni	Th: <i>'T-helper'</i>
Htc: Hematokrit	TNF: Tümör nekrozis faktör
IL: İnterlökin	TS: Transferrin saturasyonu
IFN: İnterferon	oC: Santigrad derece
IRE: <i>'Iron Responsive protein'</i>	µg: Mikogram
IRP: <i>'Iron Responsive element'</i>	%: Yüzde
İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı	
L: Litre	

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Erişkin bir insanda vücuttaki demir dağılımı ve döngüsü.....	14
Şekil 2.2. Enterosit ve makrofajda demir hemostazı ve regülasyonu.....	16
Şekil 2.3. Hepsidin ekspresyonunu etkileyen faktörler ve hepsidin etkisiyle sistemik demir hemostazının düzenlenmesi.....	20
Şekil 4.1. Kontrol, remisyon ve aktif hasta gruplarına göre hepsidin düzeylerinin dağılımı.....	36
Şekil 4.2. Remisyon ve aktif hasta gruplarına göre kalprotektin düzeylerinin dağılımı.	39
Şekil 4.3. A. Vaka grubunda anemisi olan ve olmayan gruplara göre hepsidin düzeylerinin dağılımı	
B. Kontrol grubu, anemik remisyon grubu ve anemik aktif hasta gruplarına göre hepsidin düzeylerinin dağılımı.....	41

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI).....	10
Tablo 2.2. Ülseratif kolitte Truelove-Witts aktivite skoru.....	11
Tablo 2.3. Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi.....	11
Tablo 2.4. Demir eksikliği aşamalarında laboratuvar bulguları.....	26
Tablo 2.5. Demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.1. Gruplara göre olguların demografik özellikleri.....	34
Tablo 4.2. Gruplara göre olguların laboratuvar ölçümleri.....	36
Tablo 4.3. Gruplar içerisinde cinsiyete göre hepsidin düzeyleri.....	37
Tablo 4.4. Gruplar içerisinde hepsidin ile yaş ve diğer laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	38
Tablo 4.5. Remisyon ve aktif hasta gruplarında kalprotektin düzeyleri.....	38
Tablo 4.6. Vaka grubu içerisinde kalprotektin ile diğer klinik ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	40
Tablo 4.7. Remisyon grubu ve aktif hasta grubunda kalprotektin ve hepsidin düzeyleri.....	41
Tablo 4.8. Olguların çeşitli klinik bulgularına göre hepsidin düzeyleri.....	42
Tablo 4.9. Çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizine göre hepsidin ölçümlerindeki değişimi tahmin etmede olası etkenlerin birlikte etkilerinin incelenmesi.....	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit alevlenme ve remisyon dönemleri olan kronik inflamatuvar barsak hastalıklarıdır (İBH). Diyare, karın ağrısı, kanlı dışkılama şeklinde gastrointestinal semptomlarla birlikte anemi gibi ekstraintestinal bulgular görülebilir (1).

İBH'da en sık saptanan ekstraintestinal bulgu anemidir. Crohn hastalarının %10-73'ünde, ülseratif kolit hastalarının %9-67'sinde anemi mevcuttur (2). Bu hastalarda en sık görülen anemi tipi kan kaybı ve inflamasyona bağlı olarak intestinal demir emiliminde azalma sonucunda gelişen demir eksikliği anemisidir (3). Daha az sıklıkla görülen nedenler ise kronik hastalık anemisi, vitamin B12 veya folat eksikliği, ilaçlara bağlı anemidir (4).

Hastalık aktivitesinin gösterilmesinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), hemoglobin, trombosit, fekal kalprotektin gibi belirteçler kullanılabilir (5). Fekal kalprotektinin artması gastrointestinal mukozaya nötrofil migrasyonu olduğunu gösterir. Fekal kalprotektin, diğer inflamasyon nedenlerinden etkilenmediğinden ESH ve CRP gibi sistemik inflamatuvar belirteçlere kıyasla intestinal inflamasyonda daha kullanışlıdır (6).

Hepsidin ise hepatositlerden salgılanan, demir emilimi ve demirin depolardan mobilizasyonunun negatif düzenleyicisi olarak etki eden bir peptiddir. Hepsidin düzeyinin artması incebarsaktan demir emilimini, demirin hepatik depolardan mobilizasyonu, makrofajlar tarafından yaşlı eritrositlerden çıkarılan ve tekrar plazmaya verilen demirin makrofaj çıkışını ve plazmaya verilmesini inhibe eder. Hepsidin üretimi demir ve inflamasyon ile düzenlenir (7). Eritropoetik aktivite artışı, hipoksi, organizma demir depolarının azalması durumunda hepsidin sentezi azalır. Organizmaya demir yüklenmesi, inflamasyon ise hepsidin sentezini artırır (8,9). Hepsidin seviyesinin belirlenmesi İBH'da aneminin ayırıcı tanısında faydalıdır (10).

Yapılan araştırmalarda İBH'da fekal kalprotektin ve hepsidin; CRP ve ESH'dan daha spesifik ve sensitif olduğu ayrı ayrı gösterilmiştir. Yaptığımız literatür taramasında İBH grubunda bu iki belirteci karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Biz bu çalışmayla aktif hastalığı olanlar ile remisyonadaki hastalar arasında bu iki belirtecin spesifikite ve sensitivitesini karşılaştırmayı, sağlıklı kontrol grubu ile İBH olanlarda hepsidin düzeylerinin değerlendirilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) etyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmeyen, incebarsak ve kolonda akut ve subakut gelişimler gösteren, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik seyirli bir hastalık grubudur. İBH inflamasyon, ülserasyon, gastrointestinal ve sistemik komplikasyonlarla karakterize, sık nüksler gösteren, idiyopatik kronik bir hastalıktır (11). İBH; ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve her iki hastalık arasında kalan indetermine kolit olarak üç alt grupta incelenmektedir. Bu gruptaki hastalıkların başlıca ortak özellikleri genetik yatkınlık, remisyon ve alevlenme dönemleri ile karakterize klinik seyir, ekstraintestinal belirtiler ve uzun dönemde malignite gelişme riskidir (12).

2.1.1. Tanım

Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal kanalı tutabilen, ekstraintestinal bulgulara yol açabilen, nedeni bilinmeyen, kronik, transmural inflamasyonla karakterize bir İBH'dır. Ülseratif kolit ise kolonda mukoza-submukoza ile sınırlı inflamasyona yol açan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Ülseratif kolit vakalarının hemen hemen tamamında rektum tutulmuş olup, inflamasyon buradan proksimale doğru yayılım gösterir, terminal ileum tipik olarak tutulmaz (12).

2.1.2. Epidemiyoloji

İBH insidans ve prevalansı coğrafi lokalizasyona göre değişmektedir. Kuzey Amerika ve kuzey-batı Avrupa'da hastalık daha sık görülmektedir. Bu oranlardaki değişikliklerin yaş, zaman ve coğrafi bölgelere göre değişmesi çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında belirgin rol oynadığını düşündürmektedir (13).

Dünyada Crohn hastalığı insidansı 4-7/100000, prevalansı 100-200/100000 olarak bildirilmektedir. Türkiye'de ise Crohn hastalığı prevalansı 0.047 olarak bulunmuştur (14). En fazla görüldüğü yaş grubu 15 ile 25 yaş arasındır; 55-65 yaşları arasında 2. pik görülebilmektedir (15). İBH'da insidans kadın ve erkek cinsiyette genellikle eşit olarak kabul edilmekle birlikte Crohn hastalığı kadınlarda %20-30 daha sık görülmektedir (16).

Ülseratif kolitin insidansı 7-15/100000, prevalansı ise 150-250/100000 olarak bildirilmektedir. Türkiye'de ülseratif kolit prevalansı 0.079 olarak bulunmuştur. Genellikle

30'lu yaşlarda tanı alınmasına karşın hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmektedir. Türkiye verilerine göre yaş grupları dağılımına bakıldığında; ülseratif kolitte 20-29 yaş arasında prevalans yüz binde 1.95, 40-49 yaş arasında 4.77, 50-59 yaş arasında pik yapıp 6.55 olmaktadır. Ülseratif kolit her iki cinsi de yaklaşık eşit oranda etkilemektedir (14).

2.1.3. Etyopatogenez

Günümüzde hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığı için patolojiye neyin sebep olduğu açık değildir ve bu konuda bir çok hipotez mevcuttur. Patogenezde genetik, immünolojik, çevresel, enfeksiyöz ve psikolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (17).

İBH gelişim açısından en önemli risk faktörü pozitif aile öyküsüdür. Hastaların birinci derece akrabalarında %15 oranında Crohn hastalığı görülmektedir (18). İBH'nın monozigot ikizlerde, dizigotik ikizlerden daha sık olduğu gösterilmiştir (19). Crohn hastalığı ile ilişkisi ilk gösterilen mutasyon, bir bakteriyel ürün olan muramil dipeptid'in intraselüler reseptörü olarak görev yapan bir proteini kodlayan NOD2 genidir (20). İnterlökin-23 (IL-23) geni ilk olarak "Crohn hastalığı duyarlılık geni" olarak tanımlanmasına rağmen günümüzde ülseratif kolitte de önemi olduğu kanıtlanmıştır (21, 22, 23).

İBH gelişimi için sigara, oral kontraseptif, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç (SOAİİ) kullanımı, apendektomi gibi pek çok çevresel risk faktörü tanımlanmıştır. Aktif sigara içenlerde Crohn hastalığı görülme riski artmıştır; ülseratif kolitte ise daha az saptanmıştır (24). Aynı zamanda sigara kullanımı Crohn hastalarında ileal hastalık prevalansını, komplikasyon ve relaps oranlarını artırmaktadır (25, 26, 27). Oral kontraseptif ilaçlar, östrojen etkilerine bağlı olarak İBH gelişim riskini artırabilmekte ve trombojenik potansiyeline bağlı olarak multifokal gastrointestinal infarktlerin oluşmasında rol oynayabilmektedir (28). SOAİİ kullanımı mukozal hasara neden olmakta ve İBH gelişim riskini artırmaktadır (29). Apendektomi sonrasında ülseratif kolit riskinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmesine karşın, Crohn hastalığında bu ilişki net olarak belirtilmemiştir (30).

Bakteri, virüs, parazit ve mantarların içinde olduğu birçok mikroorganizma olası İBH nedeni olarak düşünülmektedir. Suçlanan etkenler olarak en sık üzerinde durulanlar; *Micobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP), kızamık virüsü ve Adherent

Invasive Escherichia Coli (AIEC)'dir (31). İBH'da helmint enfestasyonlarında ise azalma gösterilmiştir (32, 33).

İBH'nın etyoloji ve patogeneğinde psikolojik stresin de rol oynadığı düşünülmektedir. Gözlemsel araştırmaların bazılarında stres ile hastalık arasında pozitif ilişki saptanırken, bazı çalışmalarda ikisi arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur (34).

2.1.4. Patofizyoloji

Sağlıklı barsak mukozasında besin maddeleri ve mikrobiyal ajanların uyarısıyla fizyolojik inflamasyon meydana gelmektedir; ancak bu inflamasyon CD4⁺ T hücrelerinden salınan transforming growth factor-beta 1 (TGF-β1), IL-10 ve T helper (Th) hücreleri ile bastırılarak belli bir düzeyde tutulmakta ve sonuçta barsakların zarar görmesi engellenmektedir. Buna immün tolerans denmektedir. İBH hastalarında ise bu inflamatuvar cevap abartılı olmaktadır (35).

İBH, B ve T hücrelerinden oluşan mikst hücrel infiltrasyonla karakterizedir. İBH'da temel patofizyolojik mekanizmanın, Th1 ve Th2 lenfositlerinin aktivasyonunda bozukluk ya da proinflamatuvar sitokinler ile antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulması olduğu düşünülmektedir. Th1 hücreleri inflamatuvar yanıtta abartılı olarak artar ve bu yanıtın süregenliğini sağlayan proinflamatuvar sitokinleri salgırlar, Th2 hücreleri ise antiinflamatuvar sitokinleri salgırlar. Crohn hastalığında Th1 aktive olur ve IL-2 ile interferon-gamma (IFN-γ) yapımını sağlar. Ülseratif kolitte ise Th2 aktivasyonu ile IL-4 ve IL-10 salınımı artar (36).

İBH'da barsak epitel hücresi antijen sunan hücre olarak görev yaptığında, normal kişilerin tersine T hücre toleransı yerine T hücre aktivasyonu meydana gelmektedir. Aktive olmuş fagositik hücreler, lenfositler ve terminal kompleman fragmanları hücre nekrozuna yol açar, matriks proteini hasar görür ve ödem gelişir. Sonuçta oluşan sitokinler ve reaktif oksijen molekülleri ile villöz atrofi, kript hiperplazisi, vasküler hasar ve doku hasarı gelişir. Artan mezenkimal hücre proliferasyonunu ve kollajen sentezini sonucunda fibrozis gelişir (37, 38).

İBH'deki defektlerden biri de barsak epitelinin geçirgenliğinin artması ve normalde bu bariyeri geçemeyen antijenlerin ve proinflamatuvar moleküllerin barsak epitelini geçebilir hale gelmesidir. İBH'nın, bakteri sayısının en yüksek konsantrasyonda olduğu terminal ileum ve kolonu tutması nedeniyle, barsak lümenindeki bakterilerin hastalığın oluşumunda önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (39).

2.1.5. Klinik

Crohn hastalığı sinsi ya da akut semptomlar ile prezente olabilir. Klinik belirtiler silik gastrointestinal şikayetlerden; yüksek ateş, halsizlik ve taşikardi gibi ciddi sistemik bulgulara kadar değişebilmektedir. Crohn hastalığında belirgin semptomlar diyare (%70-90), karın ağrısı (%45-66) ve kilo kaybı (%65-70)'dir. Kolon lezyonlarının hakim olduğu hastalarda rektal kanama, perianal fistül, toksik megakolon, deri ve eklem komplikasyonları görülebilir (40, 41). Ülseratif kolitte en sık ortaya çıkan yakınmalar kanlı-mukuslu diyare, karın ağrısı, sıkışma hissi ve tenesmustur.

Diyare, Crohn hastalarında özellikle rektal tutulumlu kolon hastalığı olanlarda az hacimlidir, urgency ve tenesmus ile beraberdir. İncebarsağa sınırlı hastalıkta ise gaita daha hacimlidir, urgency ve tenesmus genelde görülmez. Rektal kanama, proktit varlığında taze kırmızı kan şeklindedir ve dışkının sadece yüzeyindedir. Lezyon daha proksimale doğru gittikçe gaita kan ve mukusa bulaşık şekilde olabilir (42). Karın ağrısının tipi hastalığın lokalizasyonuna göre değişir. İleal hastalığı olan hastalarda yemekten sonra kramp tarzında sağ alt kadran ağrısı olur. Bu ağrı daralmış intestinal lümenin parsiyel aralıklı obstrüksiyonuna bağlıdır. Abdominal distansiyon, bulantı ve kusma karın ağrısına eşlik edebilir. Karın ağrısı, diyare, malabsorbsiyon ve oral alımın yetersiz olması nedeni ile birçok hastada kilo kaybı gelişir. Ateş genelde hastalığın aktivitesine eşlik eder (41).

İBH primer olarak barsağı tutabildiği gibi, diğer organ sistemlerindeki bulgular ile de beraber olabilir (43). Crohn hastalığının en sık görülen ekstraintestinal bulgusu eklem tutulumudur. Periferik eklem tutulumu sıklıkla asimetric, monoartiküler ve migratuar tiptedir. Aksiyal artropati ise ankilozan spondilit veya sakroileit şeklinde karşımıza çıkmaktadır (44, 45). En sık görülen cilt lezyonu eritema nodozumdur. Bunun dışında piyoderma gangrenozum ve kronik ülser lezyonlar eşlik edebilir (46). Oral aftlar yüzeysel, ortası fibrin ile kaplı, etrafı eriteatöz olan yuvarlak şekilli mukozal ülserlerdir ve hastalığın

aktif döneminde karşımıza çıkmaktadır (48). Oküler sistemde en sık rastlanan tutulum episklerit, sklerit ve üveittir (49). Primer sklerozan kolanjit ise en sık rastlanan, immün hepatobiliyer tutulumdur (50). Bunun dışında perikolanjit, kolanjiokarsinom, otoimmün kronik aktif hepatit, portal fibrozis, siroz, granüloma, hepatik vasküler anormallikler ve safra taşları da görülebilir (51, 52). Hidronefroz, nefrotik sendrom, tübülointerstisyel nefrit, üriner obstrüksiyon, enterovezikal-enterovaginal fistül gibi genitoüriner sistem ile ilgili bulgular görülebilir (53).

2.1.6. Komplikasyonlar

Crohn Hastalığı Komplikasyonları

Gastrointestinal fistüller; intestinal lümenin kendi arasında, intestinal lümen ile cilt arasında ve intestinal lümen ile mesane, vajina gibi diğer organlar arasında gelişen anormal bağlantılardır. Crohn hastalığında görülen transmural inflamasyon fistül gelişimine eğilim yaratmaktadır. Hem internal hem de eksternal fistüller sıvı-elektrolit dengesizliği, malnütrisyon ve sepsis nedeni ile önemli morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Eksternal fistüller kızarıklık, ağrı, abse ve akıntı ile karakterizedir; genellikle perianal bölgeye, ciltte skar dokusunun bulunduğu yerlere, insizyon bölgelerine drene olurlar. İnternal fistüllerin ise çoğu enteroenteriktir ve genellikle asemptomatiktir. İnternal fistüller komşu peritoneal kaviteye ya da retroperitoneal alana sonlanarak abselere neden olabilmektedir. Perianal hastalık daha çok kolon ve rektum tutulumu olan hastalarda saptanır. Fissür, ülser, striktür gibi anal kanal lezyonları, perianal fistül ve abseler görülebilir. Crohn hastalığında uzun süreli kronik inflamasyon sonucunda striktürler gelişmektedir. En önemli klinik bulgusu postprandiyal dönemde olan, kolik tarzındaki ağrıdır. Şikayetler liften zengin gıda alımı sonrası artar. İntestinal duvarın kronik inflamasyonu sonucu obstrüksiyon gelişip flegmon ve abse formasyonu ile birlikte görülebilir (14).

Ülseratif Kolit Komplikasyonları

Alt gastrointestinal sistem kanamalarının %1'i İBH'ya bağlıdır. İBH'da kanamaların çoğu kendiliğinden durur ancak bazı vakalarda acil kolektomi gerekebilir. Perforasyon en sık sigmoid kolonda görülmektedir, kortikosteroid tedavisi riski artırmaktadır. Hastalarda halsizlik, taşikardi, barsak seslerinde azalma saptanır; ayakta direkt batın grafisinde diyafram altında serbest hava görülür. İBH'da en sık hospitalizasyona neden olan

komplikasyon ise toksik megakolondur. Çoğunlukla pankolitli hastalarda ve transvers kolonda izlenir. Kolonun çapı 6 cm'den geniş ise toksik megakolon riski artar. Hastalarda ateş, taşikardi, hipotansiyon, barsak seslerinde azalma/kaybolma, batında hassasiyet, rebound ve lökositoz saptanır. Striktürler ekstensif hastalığı olan ve remisyona girmeyen hastalarda daha sık görülmektedir. Çoğunlukla malignite riski ile ilişkilidir; mutlaka biyopsi alınmalı, uzun süredir olan striktürlerde rezeksiyon düşünülmelidir. Ülseratif kolitte anal fissürler, perianal abseler veya hemoroidler nadir gelişir (14).

2.1.7. Tanı

İBH tanısı anamnez ve fizik muayene ile saptanan klinik bulguların laboratuvar, serolojik, radyolojik, endoskopik ve histopatolojik bulgular ile desteklenmesiyle konulur (54).

2.1.7.1. Laboratuvar ve Seroloji

İBH'da barsakta inflamasyon olması akut faz reaktanlarının artışı ve barsağa lökosit migrasyonuna neden olur, sonuçta pek çok protein oluşur ve bunlar serumda ve gaitada saptanabilir (55, 56).

C-Reaktif Protein (CRP): Normal döngüde CRP hepatositlerde çok az miktarda (<1 mg/L) üretilmektedir, inflamasyon durumunda sitokinlerin salınımı ile CRP üretimi hızla artar ve 350-400mg/L pik seviyesine ulaşabilir (57). Diğer akut faz reaktanları ile karşılaştırıldığında CRP'nin yarı ömrü kısadır (19 saat) ve inflamasyon başlangıcında erken dönemde yükselir, rezolüsyondan sonra da hızlı düşer (58). CRP düzeyi hastalık aktivasyonu ile yakından ilişkilidir. İBH'da CRP yanıtında heterojenite mevcuttur; Crohn hastalığında güçlü bir CRP yanıtı görülürken, ülseratif kolit vakalarında bu oran daha düşüktür.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH): ESH eritrosit sayısı, büyüklüğü ve plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Anemi, polistemi, talasemi gibi durumlar ile hastanın yaşı ESH'yi etkilemektedir. CRP kadar olmasa da ESH da hastalık aktivitesini yansıtır; ancak bu ilişki hastalığın tutulum bölgesi ve yaygınlığına bağlıdır (59).

Lökosit ve Trombosit Sayısı: Akut faz yanıtının bir parçası olarak lökositoz görülebilir. Lökositoz İBH için spesifik bir bulgu değildir; stres ve diğer inflamasyon durumlarında da

saptanabilir. Aynı zamanda İBH'nın tedavisinde kullanılan glukokortikoidler ve immünsüpresor ajanlar lökosit sayısını etkileyebilir (59). İnflamasyonda trombosit sayısında artış görülmektedir.

Albumin ve Diğer Akut Faz Reaktanları: Albümin negatif akut faz reaktandır, inflamasyonda düşük seviyelerde saptanır. Malabsorpsiyon ve malnutrisyon da albumin düzeyinin düşmesine neden olmaktadır. Sialik asid, α_1 asid glikoprotein, fibrinojen, laktoferrin, β_2 mikroglobulin, serum amiloid A, α_2 globulin, α_1 antitripsin ile ilgili yapılmış çalışmalarda İBH'da kullanımlarının CRP'ye üstünlüğü gösterilememiştir (59).

Fekal Kalprotektin: Fekal kalprotektinin pozitif saptanması gastrointestinal kanala nötrofil migrasyonunu ile doğru orantılıdır. Hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalarında endoskopik ve histolojik aktivite ile fekal kalprotektin düzeyi korele saptanmıştır (60). Fekal kalprotektin gastrointestinal kanalda inflamasyonun saptanmasında çok sensitif olsa da, spesifik bir belirteç değildir; çünkü neoplazi, irritabl barsak sendromu, enfeksiyon ve polip varlığında da yükselmektedir. Yaş artışı ve SOAİİ kullanımı ile fekal kalprotektin seviyesinde artış tesbit edilmiştir (59). Hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalarında endoskopik ve histolojik aktivite ile fekal kalprotektin düzeyi korele saptanmıştır (60).

2.1.7.2. Radyolojik Tanı

Özellikle incebarsak tutulumunun ön planda olduğu Crohn hastalığı için kullanılmaktadır. Ülseratif kolitte ise radyolojik yöntemler daha çok komplike olan olgularda tanıya yardımcı olmaktadır (25). Enteroklizis nazojejunal tüp yerleştirildikten sonra kontrast madde verilmesiyle elde edilen floroskopik görüntülerin yorumlanmasına dayanır (61). Crohn hastalığında tutulan segmentteki motilite kaybı, duvar değişiklikleri, ülserler, fistülizasyon, daralma ve genişlemeler değerlendirilebilir (62). Transabdominal ultrasonografi ile barsakta duvar kalınlaşması, konglemerasyonlar, karın içi koleksiyonlar ve lüminal daralmalar saptanabilir (63). Renkli doppler ultrasonografi ile inflamasyonda mezenterik vasküler ve mikrovasküler yapılarıdaki değişiklikler, intestinal duvardaki neoanjiogenez gösterilebilir. Barsak duvarındaki artmış vaskülarite hastalık aktivitesini yansıtmaktadır (64). Bu yöntemlere ek olarak bilgisayarlı tomografi-enteroklizis, manyetik rezonans görüntüleme-enteroklizis ve Tc-99m HMPAO-işaretili lökosit sintigrafisi, fistülogram gibi görüntüleme teknikleri kullanılabilir (25, 65, 66).

2.1.7.3. Endoskopik Tanı

Endoskopi hasta için invaziv ve rahatsız edici bir tanı aracı olsa da hastalıklı bölgenin gözle görülmesi, bu bölgeden biyopsi alınarak histopatolojik tanı konulmasını sağlaması, gerektiğinde terapötik girişimler yapılabilmesi, hastalığın aktivitesi hakkında bilgi edinilmesi açısından diğer tanı araçlarına göre daha üstündür. Ayrıca uzun dönemde gelişen displastik değişikliklerin takibi ve olası kolorektal kanser gelişiminin erken tanısından dolayı diğer tekniklere üstündür. Birçok endoskopik tanı aracı olmasına rağmen kolonoskopi hala birincil tanı aracıdır. Crohn hastalığı tanısında kapsül endoskopi ve çift balon enteroskopi de giderek artan oranlarda kullanılmaktadır (67, 68). Striktür varlığı dışlandıktan sonra yapılmak koşuluyla ince barsak kapsül endoskopisi mukozal inflamasyonu gösterebilir (69).

Crohn hastalığında inflamasyon tüm gastrointestinal sistemde görülebilir. Crohn hastalığında endoskopik olarak ayırıcı özellikler tutulumun heterojen yamalı tarzda inflame alanlar veya aralıklı lezyonlar şeklinde olmasıdır. Yani iki inflame bölge arasında “skip area (atlama segmentleri)” olarak adlandırılan etkilenmemiş mukoza vardır. Bazen etkilenmeyen bölgedeki inflamasyona bağlı polipoid görünüm olabilir, buna “kaldırım taşı görünümü” denir ve bu bulgu Crohn hastalığına özgüdür. Diğer görülen endoskopik bulgular ise aftöz ülserler, düzensiz ülserler, longitudinal ülserler, striktür ve fistüllerdir (70, 71).

Ülseratif kolitte endoskopik bulgular; mukozal yüzeyde devamlılık gösteren eritem, ödem ve ödeme bağlı vaskülaritenin kaybolması, frajilite, kanamaya eğilim, erozyon ve ülserasyonlardır. Ülserler genellikle yüzeyseldir ve bazen birleşerek büyük dairesel şekilde olabilirler. Literatürde endoskopik olarak hastalığın aktivitesini hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirilen birçok skorlama sistemi kullanılmıştır (72, 73).

2.1.7.4. Histopatolojik Bulgular

Fokal aktif kolit, aftöz ülser/erozyon, fokal kriptit, lamina propria da fokal hafif şiddette nötrofil infiltrasyonu, paralel kriptler, distorsiyonun olmaması, yüzey epitelinin intakt olması, nonkazeifiye granülom Crohn hastalığının endoskopik biyopsi bulgularıdır. Derine ilerleyen fissür tarzında ülserler, transmural inflamasyon, transmural lenfoid agregatlar,

muskularis mukozada reduplikasyon, kalınlaşma, mukozal/submukozal lenfanjiektazi, mural sinir liflerinde hipertrofi, lokalize vaskülitis, peneth hücre metaplazisi saptanabilir.

Ülseratif kolitte görülen endoskopik biyopsi bulguları diffüz aktif kolit, ülser/erozyon, kript absesi, lamina propriada nötrofil ve mononükleer hücreleri içeren diffüz mikst tip inflamasyon, kript distorsiyonu, bazal lenfoplazmositoz, epitelde müsin azalması, displazi, psödovillöz yüzeydir. Cerrahi rezeksiyon materyali incelendiğinde de rektumdan başlayarak tüm kolonun tutulduğu, ağır formda toksik megakolon görünümü, psödopolipler, fulminan kolitte tümüyle kanamalı-ülser mukoza saptanabilmektedir (14).

2.1.8. Hastalık Aktivitesi

Crohn hastalığında tedavide etkinliği değerlendirebilmek, tedavi öncesi hastalık ciddiyetini ve tedavi sonrası düzelme oranlarının standart şekilde değerlendirilip yorumlanabilmesi için Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) oluşturulmuştur. Elde edilen rakam 150 ve altında ise remisyondan, 150-220 arasındaysa hafif aktif hastalıktan, 220-450 arasındaysa orta şiddette hastalıktan, 450'den büyükse ağır hastalık varlığından bahsedilir (74).

Tablo 2.1. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI)

Klinik veya laboratuvar değişkenleri	Faktör ağırlık katsayısı
Yedi gün boyunca her bir gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	x2
Yedi gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arası)	x5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0: iyi; 4: çok kötü)	x7
Komplikasyon varlığı	x20
Artralji veya artrit,	
Üveit, irititis	
Eritema nodosum, piyoderma gangrenosum, ülser	
Anal fissür, fistül ya da abse	
Diğer intestinal fistüller	
Ateş	
İshal nedeni ile loperamid veya opiat alımı	x30
Abdominal kitle varlığı (0:yok; 2:şüpheli; 5:kesin)	x10
Hematokrit (erkek için <%47 kadın için <%42)	x6
Hasta kilosundaki standart sapma	x1

Ülseratif kolitte hastalık aktivitesinin belirlenmesinde klinik ve endoskopik aktivite kriterleri kullanılır. Truelove-Witts ülseratif kolit için kullanılabilen klinik aktivite skorlarından biridir. Endoskopik aktivite skoru olan Rachmilewitz indeksinin değerlendirilmesinde toplam skor <4 ise remisyon, ≥ 4 ise aktif hastalık kabul edilir (75).

Tablo 2.2. Ülseratif kolitte Truelove-Witts aktivite skoru

Aktivite	Hafif	Orta	Ağır
Günlük kanlı dışkılama sayısı	<4	4 - 6	>6
Vücut sıcaklığı (°C)	<37,5	$\leq 37,8$	>37,8
Nabız (dk)	<90	≤ 90	>90
Hb (gr/dL)	>11,5	$\geq 10,5$	<10,5
ESH (mm/s)	<20	20 - 30	>30

Tablo 2.3. Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi

Endoskopik bulgular	Skor	
Granülasyon	Yok	0
	Var	2
Vaskülarite	Normal	0
	Azalmış	1
	Kaybolmuş	2
Farjilite	Yok	0
	Dokunmakla	2
	Spontan	4
Mukozal hasar (mukus, fibrin, eksuda, erezyon, ülser)	Yok	0
	Hafif	2
	Belirgin	4

2.1.9. Tedavi

İBH'da tedavideki amaç inflamasyonu azaltarak semptomları ortadan kaldırmak, klinik olarak hastalığı remisyonda tutmak, olası komplikasyonları önlemek ve hastanın sosyal yaşamında normale dönmesini sağlamak olmalıdır. Bu amaçla medikal, nütrisyonel ve gereklilik halinde cerrahi tedaviler uygulanabilir. Her hasta için standart bir tedavi yöntemi olmayıp hastanın yakınmalarına, hastalığın dağılımına ve şiddetine göre tedavi şeması değişmektedir (76).

2.1.9.1. Medikal Tedavi

Aminosalisilatlar İBH'da ilk aşamada kullanılır. Sülfasalazin, bir azo bağı ile birbirine bağlı 5-aminosalisilik asit (5-ASA) ve sülfapiridinden oluşmaktadır. 5-ASA antiinflamatuvar etkiye sahiptir, dışkı ile atılır. Günlük idame dozlar sülfasalazinde 2-4 g, 5-ASA'da 1-4 g'dır. ASA bileşiklerinin rektal yolla kullanılmak üzere süpozituar, köpük veya lavman şeklinde hazırlanan preparatları mevcuttur.

Kortikosteroidler, aktif hastalığın temel tedavisi olagelmıştır. 40-60 mg/gün prednizolon klinik cevap için yeterli olur. Ağır seyirli hastalarda parenteral uygulama tercih edilebilir. Kortikosteroidlerin sık görülen yan etkileri nedeniyle yeni bir oral preparat olan budesonid kullanıma girmiştir. Budesonidin %90'ı karaciğer ve eritrositlerde metabolize olur, bu nedenle sistemik dolaşıma daha az geçer ve sistemik dokuları daha az etkiler (77).

Azatiopürin (AZA) ve 6-Merkaptopürin (6-MP) immünmodülatör ilaçlardır, lenfositlerin proliferasyonunu engelleyip, T hücre fonksiyonlarını süprese ettikleri için direkt antiinflamatuvar etkiye sahiptirler. Ancak klinik etkileri 2-3 aylık kullanımı takiben ortaya çıkmaktadır. Kullanım şekli 6-MP için 1.0-1.5 mg/kg/gün ve AZA için 2.0-2.5 mg/kg/gün olarak kabul edilmektedir (77). Metotreksat (MTX) immünmodülatör tedaviyi tolere edemeyen veya artropati bulgularının eşlik ettiği hastalarda kullanılabilir tedavi seçeneğidir. Tedaviye 25 mg/hafta im olarak başlanır. Tedaviye cevap ortalama 3. ayda ortaya çıkmaktadır. İlaç etkisi ortaya çıktıktan sonra beraberinde kullanılan kortikosteroidin dozu azaltılarak kesilir ve MTX 25 mg/hafta oral tedaviye geçilir. Sistemik toksisite bulguları olan ciddi aktif ülseratif kolitte ve steroid intoleransı olan hastalarda siklosporin veya takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri verilebilir (78).

Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α)'ya karşı geliştirilen çeşitli antikorlar içinde infliximab İBH tedavisinde klinik kullanımdaki tek ilaçtır (77). Antibiyotik tedavisinin septik komplikasyonlarda, bakteriyel aşırı çoğalma durumlarında ve perianal hastalık varlığında uygulanması önerilmektedir. Bu amaçla İBH'da tercih edilen antibiyotikler metronidazol ve siprofloksasindir (74).

2.1.9.2. Cerrahi Tedavi

Crohn hastalığı cerrahi tedavi ile tam kür sağlanamayan bir durumdur. Cerrahi tedavideki en önemli sorun hastalığın sık nüks etmesidir. Bu nedenle inflamatuvar sürecin eradikasyonundan ziyade palyasyonu amaçlanmalıdır. Crohn hastalığının cerrahi endikasyonları; medikal tedaviye cevapsızlık, obstrüksiyon, fistül veya abse, kanama, büyüme geriliği, perforasyon, karsinom, ekstraintestinal manifestasyonlar gibi komplikasyonlara yöneliktir (77).

Ülseratif kolitte cerrahi tedavi acil ve elektif durumlar olmak üzere iki ayrı başlık altında incelenebilir. Acil cerrahi endikasyonlar; yüksek doz farmakolojik tedaviye rağmen fulminant kolit, toksik megakolon, perforasyon ve kanamadır. Elektif cerrahi endikasyonlar ise medikal tedaviye dirençli hastalık aktivitesi, kronik medikal tedaviye bağlı komplikasyon, intestinal displazi veya kitle, kolorektal kanser, çocuklarda büyüme geriliğidir (79).

2.2. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Anemi

İBH'da anemi sık rastlanan bir komplikasyondur. Anemi, genel olarak hemoglobin (Hb) düzeyinin azalması şeklinde tanımlanır. Normal Hb konsantrasyonu erkeklerde 13-17 g/dl, kadınlarda 12-16 g/dl düzeyindedir. Hb konsantrasyonu erkeklerde 13 g/dl'nin altında, kadınlarda ise 12 g/dl'nin altında olunca anemiden bahsedilir. İBH'lı hastalarda anemi sıklığı literatüre bakıldığında %8,8 ile %73,7 arasındadır. İBH'da anemi patogenezinde vitamin B12 ve folik asit eksikliği, ilaca bağlı kemik iliği süpresyonu, hemolitik anemi gibi faktörler yer alsa da en sık demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi görülmektedir (80).

İBH'da anemi nedenleri:

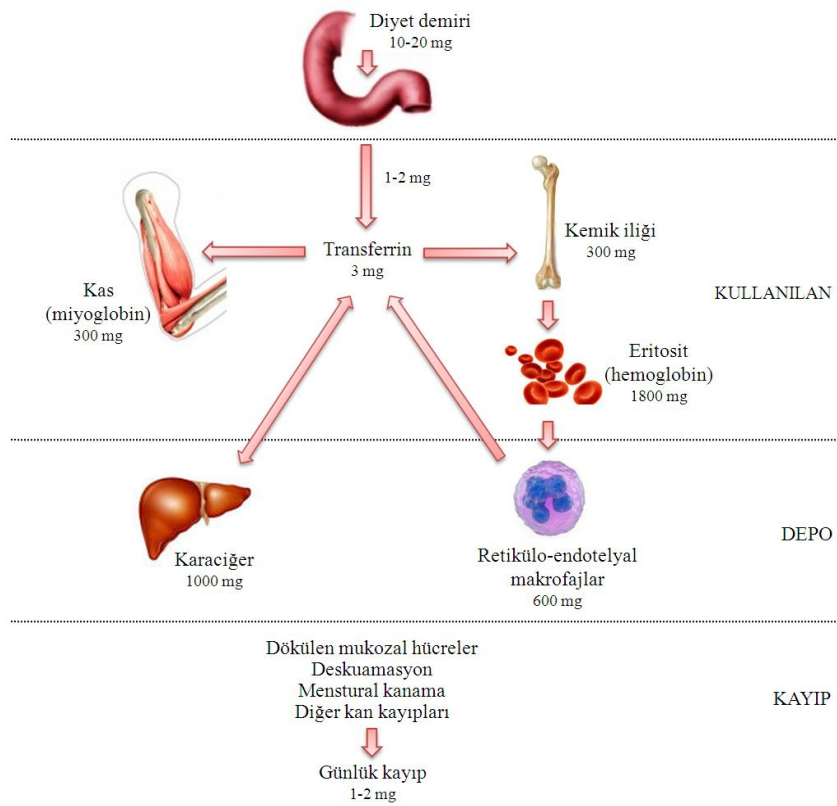
1. Demir eksikliği anemisi
2. Kronik hastalık anemisi
3. Vitamin B12 ve folik asit eksikliği
4. Hemolitik anemi
5. Kemik iliği süpresyonu

2.2.1. Demir Eksikliği ve Hepsidin

2.2.1.1. Demir Ve Demir Metabolizması

Demir Metabolizması ve Vücutta Dağılımı

Demir pek çok canlı için esansiyel bir elementtir. Elektron alıp verme özelliğinden dolayı; oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde yer alır. Birçok enzimin yapısına katılır ve fonksiyonu için gereklidir. Erişkin bir organizmada ortalama 3,5-4,5 g demir vardır. Günlük demir gereksiniminin %95'i yaşlanan eritrositlerin makrofajlarda yıkımı ile açığa çıkan ve tekrar dolaşıma geçen demirden sağlanır.



Şekil 2.1. Erişkin bir insanda vücuttaki demir dağılımı ve döngüsü

Demir insan vücudunda ferrik (Fe^{+3}) veya ferröz (Fe^{+2}) demir olarak iki formda bulunur. Demirin elektron değişimi redoks aktivitesi için gereklidir. Demir fazlalığında oluşan serbest demir, prooksidan olarak serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına yol açar. Bu nedenle demir hiçbir zaman serbest bırakılmamaya çalışılır. Organizmada bulunan demirin %60-70'i Hb'de ve dolaşan eritrositlerde; %10'u miyoglobin, sitokromlar ve demir içeren enzimlerde bulunur. Kalan %20-30'u gerektiğinde kullanılmak üzere başlıca karaciğer ve retikuloendotelial sistem makrofajlarında depolanır. Organizmadan demiri

atan fizyolojik bir mekanizma yoktur; sistemik dengesi tamamen emilimin kontrolü ile sağlanmaktadır (81).

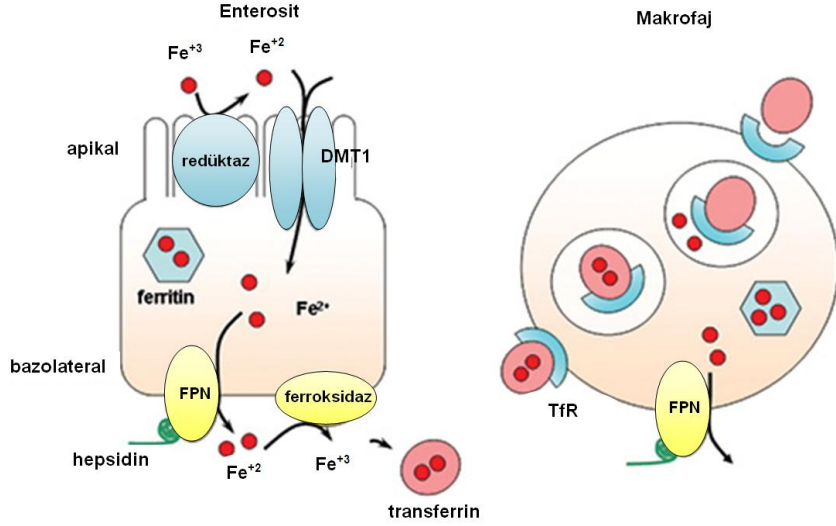
Demir Emilimi

Demir duodenumdan ve proksimal jejunumdan emilir. Diyetle Hb ve miyoglobinden kaynaklanan organik hem demiri ve et dışı kaynaklardan alınan inorganik yani non-hem demir olmak üzere iki şekilde bulunur. Hem demirinin ve non-hem demirin emilim mekanizmaları birbirinden farklıdır.

Besinlerle alınan demirin %90 kadarı non-hem demirdir, bunun ancak %5'i emilir. İnorganik demirin çoğu ferrik (Fe^{+3}) demir olup, solubilitesi ve lümeninden duodenal villusta enterosite alımı için mide asiditesine gereksinimi vardır. Diyetle alınan Fe^{+3} , duodenumun fırçamsı kenarında askorbat bağımlı duodenal ferrik redüktaz (Dcytb) ile Fe^{+2} 'ye indirgenir ve divalent metal transporter-1 (DMT-1) aracılığı ile fırçamsı kenar membranından enterositlere alınır. DMT-1, non-hem demir alımını sağlayan en önemli proteindir. Gerek Dcytb'nin, gerekse DMT-1'in sentezi demir eksikliğinde artmaktadır. Bunların sentezi de "demir düzenleyici proteinler" sistemi ile düzenlenmektedir. Hem demiri ise diyetle alınan demirin %10 kadarıdır, emilimi için düşük duodenal pH veya askorbik asit, sitrik asit gibi faktörlere gereksinim yoktur. Hem demiri Fe^{+2} şeklinde olup duodenal enterosite "hem taşıyıcı protein-1" denilen özel bir taşıyıcı ile girer. Enterositte plazmaya çıkarken ise inorganik demirle aynı yolu kullanır. Fe^{+2} hücrede ferritin olarak depolanıp dökülen enterositlerle birlikte atılmakta ya da ferroportin (FPN) aracılığı ile bazolateral membrandan plazmaya geçmektedir. Fakat önce seruloplazmin homoloğu ve bir transmembran proteini olan hefastin ile Fe^{+2} , Fe^{+3} haline okside edilmektedir (81, 82).

Demirin Hücreler Tarafından Alınması

Demir, plazmada karaciğerden sentezlenen ve glukoprotein yapısında olan transferrin tarafından taşınır. Her transferrin molekülü iki tane ferrik demiri güçlü bir şekilde bağlar. Transferrine yüklenen demir portal dolaşımdan çoğu kemik iliğinde eritrosit öncü hücreleri olmak üzere hücrelere taşınır ve ihtiyacı olan hücrelerin yüzeyinde bulunan transferrin reseptörü 1 (TfR1) aracılığı ile hücre içine alınır (81, 83).



Şekil 2.2. Enterosit ve makrofajda demir hemostazı ve regülasyonu.

(Kaynak 84'ten uyarlanmıştır)

Makrofajlar fagosite ettikleri eritrositlerden demiri DMT-1 aracılığıyla alırlar. Açığa çıkan, demir ya makrofaj FPN ile plazmaya verilir ya da makrofaj içinde ferritin olarak depolanır (85). Makrofajda bulunan demir, bakıra bağlı ferroxidaz işlevi gören seruloplazmin sayesinde okside edilerek tekrar ferrik forma dönüştürülür ve plazmada transferrine aktararak taşınır. Hepatositlerin demir alımı TfR1 ve TfR2 aracılığı ile olur. Hepatositler portal dolaşımdan aldıkları demiri depolarlar ve gerektiğinde FPN yolu ile tekrar dolaşıma verirler (86). Bunlar dışında tüm hücreler demiri yüzeylerinde bulunan transferrin reseptörlerini kullanarak plazma transferrininden almaktadırlar.

Normal şartlarda transferrinin demirle saturasyonu (TS) %30 orandadır. Transferrinin demir bağlama kapasitesi dolduğunda plazmada serbest; transferrine bağlı olmayan demir oluşur. Serbest demir hücresel düzeyde hasar oluşturabilir. Plazmadaki diferrik transferrin, hücre içi demir ihtiyacına göre miktarı belirlenen düzeyde sentezlenmiş ve hücre yüzeyine yerleşmiş TfR'ye bağlanır. Transferrin-TfR1 kompleksi endozom oluşumu ile hücre içine alınır; burada transferrin demirden ayrılır ve demir Fe^{+2} şekline redükte edilir. Endozomal membrandan demirin sitoplazmaya geçişi DMT-1 ile olur. Sitoplazmada demir ya mitokondiride hem sentezine ya ferritin şeklinde depolanmaya ya da diğer metabolik işlerde kullanılmaya gider. Demirini bırakmış transferrin yani apotransferrin-TfR

kompleksi tekrar hücre yüzeyine gönderilir ve transferrin tekrar kullanılmak üzere plazmaya salınır.

İki ayrı genle kodlanan TfR1 ve TfR2 şeklinde, iki farklı transferrin reseptörü vardır. TfR1 enterosit kript bazolateral kısımda ve demiri transferrinden alan tüm hücrelerde bulunur. TfR2'ye ise diferrik transferrin bağlanır. TfR2 en çok karaciğerde, eritrositlerde ve duodenal kript hücrelerinde bulunur; demir depoları sinyallerini karaciğere iletmede önemlidir (82).

Hücre İçi ve Dışı Demir Konsantrasyonunun Düzenlenmesi

Hüresel düzeyde demirin moleküler kontrolü posttranskripsiyonel düzeyde hücre içi demir miktarı ile düzenlenmektedir. Bu düzenleme sitoplazmadaki demir düzenleyici proteinler (iron regulatory proteins-IRP) ile demir proteinlerinin mRNA'ları üzerindeki demir duyarlı elementler (iron responsive elements-IRE) arasındaki ilişkiye bağlıdır. Hücre içi demir eksikliğinde IRP ve IRE'ler bağlanarak TfR ve DMT-1'in degradasyonunu azaltıp, translasyonunu artırırken; ferritin, FPN ve delta aminolevulinik asit sentetaz (eALA-S) sentezlerini durdurur. Hüresel demir fazla olduğunda ise IRP yapısal olarak değişip IRE'lere bağlanamaz, hücreye demir alımı durdurulur ve olan demir ferritin olarak depolanır. Enterositler tarafından demir emilimi ise DMT-1 düzeyine bağlıdır, bu düzey IRP/IRE sistemi tarafından düzenlenir.

Yapılan çalışmalar sonucunda organizma demir dengesinin eritropoetik ve depo regülatörleri ile kontrol edildiği saptanmıştır. Eritropoetik aktivite çok artmış ise kemik iliğinde eritropoezin demir ihtiyacını karşılamak için depolar dolu olsa da intestinal demir emilimi olmaktadır. Depo regülatörü ise karaciğer, iskelet kası ve kandaki demir miktarı azaldığında demir emilimini artırmaktadır. Bu iki kontrol mekanizması dışında hipoksi, inflamasyon ve gebelik gibi çeşitli faktörler de DMT-1, Dcytb, FPN'i hem RNA, hem protein düzeyinde etkileyerek demir emilimini değiştirmektedir (81).

2.2.1.2. Hepsidin

Tarihçe

2001 yılında Park ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalar sonucunda idrarda karaciğer kaynaklı (hep-) ve in vitro antibakteriyel özelliklere (-cidin) sahip yeni bir peptid bulmuş

ve onu hepsidin (hepatik bakterisidal protein) olarak adlandırmıştır (87). Krause ve arkadaşları da aynı peptidi plazma ultrafiltratından izole etmiştir (88). Hepsidin sistematik demir homeostazındaki rolü, diyetle demir yüklenen farelerin karaciğerlerinde hepsidin mRNA'sının aşırı eksprese olduğunun gözlenmesi ile fark edilmiştir (89).

Hepsidin Yapısı

19q13.1 kromozomunda yer alan insan hepsidin antimikrobiyal peptid (HAMP) geni, 84 aminoasitlik öncü protein pre-prohepsidini kodlar. Pre-prohepsidin, 64 aminoasitlik prohepsidin peptidi olarak endoplazmik retikulum lümenine aktarılır. 39 aminoasitlik öncü peptidin ayrılması sonucu, 25 aminoasitlik olgun biyoaktif hepsidin-25 oluşur (90). Karaciğerde sentezlenen, plazmada bulunan ve idrarla atılan hepsidin 25 aminoasitlik formunun yanı sıra idrarda, 25 aminoasitlik formun yıkım ürünleri olan 20 ve 22 aminoasitlik formları da bulunur (91).

Hepsidin İşlevleri

Hepsidin esas olarak karaciğerden sentezlenen, dolaşımda bulunan ve idrarla atılan, peptid yapısında bir hormondur. Sistemik demir dengesinin ana düzenleyicisidir. Geni 19. kromozomda bulunan HAMP genidir. Duodenal demir emilimini, makrofajlardan demirin çıkışını ve plazmaya verilmesini, hepatik depodan mobilizasyonunu engelleyerek organizmada demir miktarını azaltır. Eritropoetik aktivite artışı, hipoksi, organizma demir depolarının azalması durumunda hepsidin sentezi azalırken; organizmaya demir yüklenmesi veya inflamasyon varlığında hepsidin sentezi artar. Hem akut hem de kronik inflamasyon durumunda hepsidin artışı, eritroid öncü hücrelerinin proliferasyon ve yaşam sürelerini azaltır, eritropoezi bozar, demir metabolizmasını negatif etkiler ve hipoferrinemi oluşturur.

Hepsidin resöptörü bir bazolateral transmembran proteini olan FPN'dir. FPN demirin hücreden plazmaya atılmasını ve bir ferrokسيدaz olan hefastinin yardımı ile plazma transferrinine yüklenerek taşınmasını sağlar. Hepsidin FPN'ye bağlanması, onun internalizasyonuna ve lizozomal degradasyonuna sonuç olarak da FPN'nin membrandan kaybına yol açmaktadır. FPN'nin hücre yüzeyinden kaybı demirin plazmaya geçişini engeller. Bunun sonucunda intestinal demir emilimi azalır, makrofajlarda ve enterositlerde

demir birikimi artar, plazmaya daha az demir çıkar, TS'de azalma olur eritropoeze giden demir miktarı azalır.

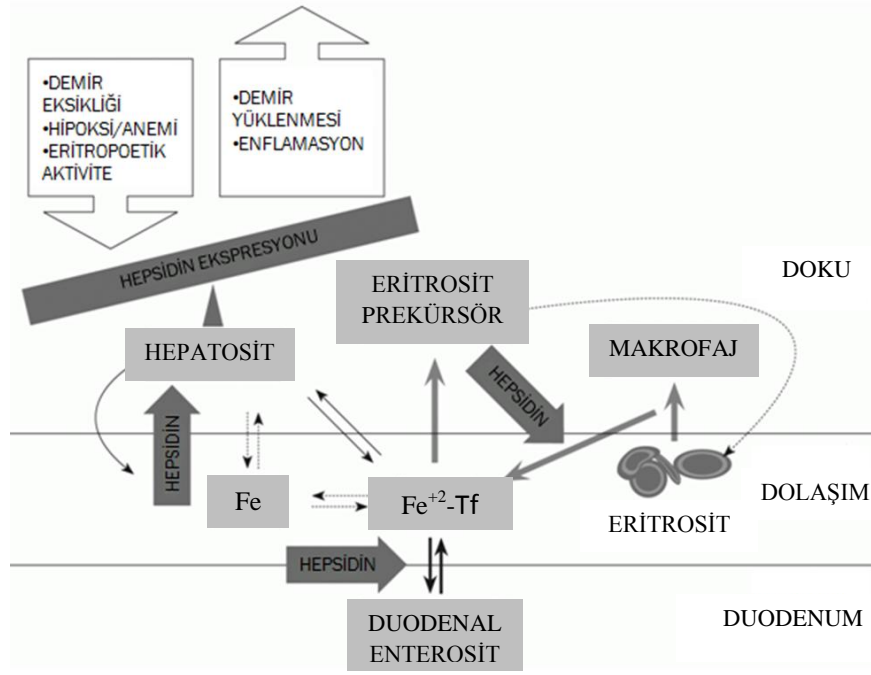
Hepsidin/FPN sistemi patojenlerin demiri almalarını engelleyerek konakçı savunmasına katkı sağlamaktadır. Hepsidin mikroorganizmaların kullanacağı demiri azaltarak antimikrobiyal özellik gösterirken aynı zamanda direkt antimikrobiyal özellik de göstermektedir. Diyetle fazla demir alındığında da enterositlerden plazmaya demir çıkışını azaltır. Anemi veya hipoksi durumunda ise hepsidin sentezi azalır ve hücre yüzeyinde FPN artar; sonuç olarak demir emilimi ve makrofajlardan dolaşıma geri verilen demir miktarı artar.

Enfeksiyon ve inflamasyon durumunda IL-6 ve diğer sitokinlerle hepsidin artar. Artan hepsidin ile demir emilimi engellenip retikuloendotelial sistemde demir blokajı oluşarak Hb sentezi ve eritropoz için kullanılacak demir azalır. Ayrıca enfeksiyonda oluşan süperoksit ve hidrojen peroksit de IRP'nin, IRE'ye bağlanmasını azaltarak, demir metabolizmasına olumsuz yönde etki etmektedir.

Hemolitik ve diseritropoetik anemilerde, devamlı transfüzyonel demir birikimi olan talasemilerde organizmada demir birikimi olmasına rağmen hepsidin düzeyi düşük olmaktadır. Bu hastalarda hepsidin düşük oluşu, demir emiliminin artması ve dağılımının bozulması ile sistemik demir birikimi ve organ hasarını da artırmaktadır (81).

Hepsidin Ekspresyonunun Düzenlenmesi

Demir ile hepsidin sentezinin düzenlenmesi: Oral veya parenteral demir yüklenmesi hepatik hepsidin mRNA ekspresyonunu artırır. Artmış plazma hepsidin düzeyi demirin intestinal emilimini ve depolardan salınımını inhibe eder. Hepsidin mRNA'sı demir düzenleyici proteinleri bağlamak için gerekli IRE içeren kök-döngü yapısından yoksundur. Demir aşırı yüklenmesine rağmen homozigot HFE, Tfr2 ve hemojuvenil (HJV) mutasyonu olan hastalarda hepsidin oranı düşük bulunur. Sonuç olarak bu molekülün demir bağımlı olarak hepsidin sentezini düzenlediği gösterilmiştir (92).



Şekil 2.3. Hepsidin ekspresyonunu etkileyen faktörler ve hepsidin etkisiyle sistemik demir hemostazının düzenlenmesi

(Kaynak 93'ten uyarlanmıştır.)

Anemi ve hipoksi ile hepsidin sentezinin düzenlenmesi: Eritropoetik uyarılar hepsidin üretimini azaltır. Hepsidin üretiminin azalması demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımını üzerine olan inhibitör etkisini de ortadan kaldırarak, daha fazla demirin eritropoez için kullanılmasını sağlar, aneminin hepsidini iki yolla regüle edebileceği düşünülmektedir. Bunlar, hepsidin gen ekspresyonunu düzenleyen muhtemel bir hipoksi ile indüklenen faktörün (HIF) yer aldığı doku hipoksisi ve eritropoezi uyararak indirekt olarak hepsidin sentezini baskılayan transferin doygunluğunun azalmasıdır. Hangi yolla olursa olsun, hepsidin sentezi talasemiler gibi inefektif eritropoezle giden hatsalıklara eşlik eden demir yüklenmesine rağmen azalmış olarak bulunur. Bu durum hepsidin üretiminin anemi ile baskılanmasının, hepsidin sentezinin demir yüklenmesi ile uyarılmasına kıyasla daha güçlü bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (94).

İnflamasyon ile hepsidin sentezinin düzenlenmesi: Enfeksiyon ve inflamasyonla hepsidin sentezinin belirgin olarak arttığı ve IL-6'nın bu artıştan sorumlu uyarıcı olduğu çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir. İnflamasyon sırasında artan hepsidin düzeyleri, makrofajlar, hepatositler ve duodenal enterositlerde FPN'nin hücre içine alınımını ve yıkımını uyarmakta, böylece demirin bu hücrelerde tutulmasına ve plazmaya

demir akışının önlenmesine sebep olmaktadır. Saatler içerisinde, genç eritrositler tarafından demirin sürekli kullanılması plazma demirini azaltarak, hipoferrinemiye yol açmaktadır (95). Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, IL-6-hepsidin aksının hipoferrinematik cevapta kritik bir öneme sahip olduğu ve hepsidinin inflamasyonla ortaya çıkan hipoferrinemide rol alan temel aracı olduğunu göstermektedir.

Hepsidinin Etki Mekanizması

FPN: Hepsidin reseptörü olan FPN, plazmaya demir salımında rol alan temel hücreler olan enterositler, makrofajlar, hepatositler, plasental trofoblastların yüzeyinde bulunur ve demirin bu hücrelerden atılımını sağlar. Hepsidin, FPN ile etkileşime geçerek hücrel demir salınımını düzenlemektedir. Hepsidin ile bağlandığında FPN internalize olarak yıkılır ve hücrel demir atılımını durur (96). Demir depoları yeterli veya yüksek olduğunda, karaciğer hepsidin üretimini arttırır. Hepsidin, ince barsakta FPN'yi internalize ederek demiri enterositlerden plazmaya taşıyan tek yolu bloke eder. Demir depoları düşük olduğunda ise, hepsidin üretimi azalır, FPN molekülleri demiri enterosit sitoplazmasından plazma transferrinine aktarır (97).

Hepsidin ile demirin hücrel dışı taşınmasının düzenlenmesi: Absorptif enterositlerin bazolateral membranında yer alan FPN'yi hedef alan hepsidin demirin diyetten alınıp plazma transferrinine aktarılmasını engeller. Bir veya iki gün içinde kısa ömürlü enterositler ince barsağa dökülür ve demir vücuttan atılır. Demir depoları azaldığında hepsidin üretimi baskılanır ve FPN tarafından demir plazma transferrinine aktarılır. inflamasyonda hepsidin düzeyinin yükselmesine bağlı olarak plazma demir düzeyinin düşük olmasına rağmen demir içeren makrofajların bulunması karakteristik olarak kabul edilmektedir. Ayrıca hem demir hem de inflamasyonun hepsidinden bağımsız olarak da FPN mRNA ekspresyonunu baskıladığı rapor edilmiştir (98, 99).

2.2.1.3. Demir Eksikliği Anemisi

Hb yapımında gerekli olan demir eksikliğine bağlı, Hb değerlerinin fizyolojik sınırların altında olması durumuna demir eksikliği anemisi denir; bu sınır erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda 12 g/dL ve gebelerde 11 g/dL olarak kabul edilmektedir (100). Hb değeri normal sınırlar içinde fakat vücut demirinin yetersiz olduğu durumlarda demir eksikliğinden söz edilir. Erişkinlerde demir eksikliği anemisi %1-2, 65 yaş üzerinde %12-

17 oranında, anemi olmadan demir eksikliği kadınlarda %11, erkeklerde %4 oranında görülür.

Etyoloji

Erişkin bir erkek ve postmenapozal dönemdeki kadınlarda demir eksikliğinin en önemli sebebi gastrointestinal sistem kanamalarıdır. Peptik ülser, gastrit, hiatal herni, divertikül, polipler, İBH, gastrointestinal sistem maligniteleri, paraziter hastalıklar, aspirin ve SOAİİ kullanılması bu sistemden kan kayıplarının en sık nedenidir (101, 102).

Demir eksikliği anemisinin başlıca nedenleri;

- Gereksinim artışı: Kadınlarda menstürasyon dönemi, gebelik, laktasyon, yenidoğan ve çocukluk dönemi, eritropoetin tedavisi
- Kayıp: Gastrointestinal kanama, menoraji, persistan hematüri, intravasküler hemolitik anemiler, düzenli kan bağışında bulunma, parazitik enfeksiyonlar
- Alım azlığı: Vejeteryan beslenme, sosyoekonomik faktörler
- Emilim azlığı: Gluten enteropatisi ve Crohn hastalığı gibi üst gastrointestinal sistem patolojileri, gastrektomi, antiasit kullanımı (103).

Klinik Bulgular

Demir eksikliğine eşlik eden semptomlar aneminin hangi hızla geliştiğine bağlıdır. Kronik yavaş gelişen kayıplarda anemiye uyum sağlanır, hasta çok düşük Hb değerlerini bile kompanse eder. Yakınmaların çoğunu halsizlik, dispne oluşturur (104). Demir eksikliği anemisinde diğer anemilerde olduğu gibi halsizlik, solukluk, sersemlik hissi, egzersize azalmış tolerans ve iritabilite gibi nonspesifik semptomlar görülür. Halsizliğin ve güçsüzlüğün derecesi demir eksikliğinde Hb düzeyinden bağımsızdır.

Kronik demir eksikliği anemisinde cilt, tırnak ve diğer epitelyal doku değişimleri görülebilir, hastaların 1/3'ünde cilt atrofileri bulunur. Tırnak bombeliği kaybolur ve zamanla içe çöker, kaşık tırnağa "koilonişi" kadar ilerleyen değişimler gelişir. Bu bulgu demir eksikliğine özgüdür (104, 105).

Ağız kenarlarında ağırlı çatlaklar şeklinde anguler stomatit; kırmızı, parlak, ağırlı dil "glossit" ve dil papillalarında atrofi oluşur (104, 106). Özofageal ve farengeal halka "web"

demir eksikliğine eşlik edebilir ve “Plummer-Winson sendromu” veya “Paterson Kelly sendromu” olarak bilinir. Disfajiye neden olabilir ve ileride özefagus karsinomu gelişimine yol açabilir (102, 107). Demir eksikliğinde gastrik atrofi ve beraberinde asit, pepsin ve intrinsek faktör eksikliğine kadar gidebilen sekresyon değişimleri bulunabilir. Hastaların %10’unda splenomegali bulunabilir. Çocukluk çağında başlayan ve çinko eksikliği ile birlikte olan demir eksikliği hepatosplenomegaliye bağlı abdominal belirtiler gelişebilir; bu durum “Tayanç sendromu” olarak bilinir. (104, 108).

Artan taşikardi ve kalp yetersizliği ağırlaşan anemi nedeni ile gelişen kardiyak dekompanzasyona işaret eder. Ayrıca demir beyinde monoaminlerin metabolizmasında anahtar rol oynar, demir eksikliğinde bozulmuş monoamin oksidaz aktivitesine bağlı olarak apati, uyuklama, iritabilite, dikkat, hafıza ve konsantrasyonda azalma meydana gelir. Kulakta dolgunluk, uğultu, çınlama (tinnitus) ve tolerans şikayetleri olabilir; bu yakınmalar tedavi sonrasında belirgin dercede düzelmektedir (109).

Pikalı hastalar incebarsakta demir ile şelat oluşturarak sorun yaratabilen kil (jeofaji), buz (pagofaji) veya nişasta (amilofaji) yiyebilirler. Ayrıca demir eksikliğinde myeloperoksidazda azalma olunca infeksiyonlara karşı direnç azalır. Lökosit ve T hücresi işlevlerinde bozulma görülür (109).

Tanı ve Laboratuvar

Demir eksikliği düzeyinin tanısı birkaç laboratuvar incelemesi ile konulur. Serum demiri (SD), total demir bağlama kapasitesi (TDBK), serum ferritin seviyelerinin ölçümü ve periferik yayma genellikle tanı konulmasında yeterli olan önemli parametrelerdir. Diğer incelemeler kemik iliği aspirasyonu ile direkt olarak kemikteki demir depolarının saptanması, eritrosit protoporfirin düzeyinin ölçümü ve sTfR/ferritine oranıdır (110).

Tam kan sayımı: Anemi saptanabilir; demir eksikliği için tanı koydurucu değildir (111). Trombosit sayımında trombositopeniden trombositozaya kadar değişen değerlerle karşılaşılabılır. Şiddetli demir eksikliği anemisinde trombositopeniye daha sık rastlanır.

Eritrositlere ait ölçümler: Ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) değerleri yaşa göre

normalin altındadır. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) artmıştır ve bu bulgu demir eksikliği tarama testleri arasında en değerli olanlardan biridir. Yapılan çalışmalarda RDW değerindeki yükselmenin demir eksikliğinin en erken hematolojik bulgusu olduğu ve SD, TS ve serum ferritin değerinden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. RDW yüzdeleri bu hastalarda genelde % 15'in üzerinde bulunur.

Retikülosit sayısı: Kanamayla birlikte olan şiddetli demir eksikliği anemilerinde % 3-4 oranında retikülositoz saptanabilir ancak genellikle retikülosit sayısı normaldir.

SD: Transferrine bağlı olan demirin miktarını gösterir. Normal sağlıklı kişilerde düzeyi 50-150 µg/dL'dir. Demir eksikliğinde SD'i azalır.

TDBK: Transferrine bağlanabilecek toplam demir miktarını yansıtmaktadır, serum transferrin seviyesi yerine kullanılabilir. Normal aralığı 300-360 µg/dL'dir.

TS: SD ve TDBK birbirine oranlanılarak hesaplanır. TS'nin normal sınırları %20-50 arasındadır. %20'nin altına düştüğünde eritropoezin sağlanabilmesi için gerekli demirin olmadığını; %50'nin üstüne çıktığında ise fazla olan demirin dokularda birikeceğini gösterir (110).

Serum ferritin: Toplam vücut demir depolarını göstermektedir. Normal yetişkin bir erkekte ferritin düzeyinin 50-200 µg/L arasında olması beklenir. Demir depoları tükendiğinde ferritin düzeyi düşer ve 15µg/L'nin altına indiğinde demir eksikliği eritropoeze yansır (110). Demir eksikliği için en spesifik testtir ve tarama amacı ile kullanılacak tek testtir. SD, TDBK, TS gibi diğer testler bu amaçla kullanılmamaktadır (111).

sTfR: Serum ferritini ile birlikte sTfR'nün birlikte ölçülmesi demir depolarının azaldığının gösterilmesinde önemlidir. Normal sTfR düzeyi 5-9 µg/L'dir ve demir depoları tükendiğinde hızlı bir şekilde artar. Demir eksikliği anemisinde aneminin ciddiyeti ile orantılı olarak sTfR seviyesi artar. sTfR seviyeleri bunun dışında miyeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalıklarda olduğu gibi eritroid öncüllerinin proliferasyonu ile ilişkili olarak da artabilir. Serum TfR/ferritin oranı demir eksikliği ve kronik hastalık anemisinin ayırt edilmesinde en iyi belirteçtir; düşük seviyeleri (<2,5) tipik olarak inflamasyon yani

kronik hastalık anemisi ile ilişkili iken 2,5'tan yüksek seviyeleri demir eksikliğini yansıtmaktadır.

Periferik yayma: Hb 10-11 g/dL'nin altına indiğinde eritopoetin stimülasyonu ile hücre yapımının uyarılması sonucunda eritrosit morfolojisinde değişiklikler olur. Hücre şeklinde ve Hb içeriğinde anormallik olmadan mikrositik olurlar, anemi derinleştikçe mikrositozla birlikte hipokromi, anizositoz ve poikilositoz da saptanabilir. Target hücreleri izlenebilir.

Kemik iliği demir depoları: Retiküloendotelyal hücrelerdeki demir miktarı kemik iliği aspirasyon partiküllerinin Prusya mavisi ile boyanması ile görülebilmektedir. Demir depolarının miktarı 0-(+4) olarak evrelendirilmektedir. Bu evrelendirme sistemi eritropoez için uygun olan demir miktarı ile korelasyon göstermektedir (110).

Eritrosit çinko-protoporfirin: Anemi gelişmeden önce intrasellüler protoporfirin seviyeleri artmaya başlar; bu nedenle eritrosit çinko-protoporfirin ölçümü erken demir eksikliğini saptamada kullanılabilir. Normal eritrosit çinko-protoporfirin düzeyi 30 µg/dL'dir, demir eksikliği olduğunda 100 µg/dL'ye varacak şekilde hızla artar. Hemodiyaliz ve artmış bilirubin seviyeleri yanlış yüksek değerler saptanmasına neden olabilir (110).

Hepsidin: SD artışı, inflamasyon ve hipoksi durumunda ekspresyonu artan hepsidin kronik hastalık anemisi ile demir eksikliği anemisi ayırımında kullanılabilir; kronik hastalık anemisinde düzeyi artarken demir eksikliğinde azalmaktadır.

Demir Eksikliği Evreleri

Demir eksikliği vücutta 3 aşamada gelişmektedir;

1. Prelatent Demir Eksikliği: Serum ferritin düzeyi <40 µg/L veya kemik demir boyamasında demir deposu ≤+1 ise prelatent demir eksikliğinden bahsedilmektedir. sTfR/ferritin oranı total vücut demirinin en sensitif göstergesidir ve toplumda demir eksikliği riski olanların saptanmasında kullanılabilir. Serum ferritin düzeyi 40 µg/L'nin altına indiğinde sTfR/ferritin oranı yükselmeye başlar. Fakat bu aşamada SD, TDBK ve Hb düzeyi normaldir.

2. Latent Demir Eksikliği: Serum ferritini 15 µg/L'nin ve SD 60 µg/dL'nin altındadır. Sıklıkla TDBK artmış, TS ise %15'in altındadır. Kemik iliği aspirasyonu yapıldığında demir depolarının boş olduğu ve sideroblast sayısının belirgin şekilde azaldığı görülür. Bu evrede Hb düzeyinde hafif bir düşüş görülür; genellikle 11-12 g/dL olarak saptanır. Eritrositler genellikle normositik, normokromiktir. MCV ve MCH normal sınırlar içindedir.

3. Demir Eksikliği Anemisi: SD çok düşük ve TDBK yüksektir. TS %10'dan azdır. Serum ferritin seviyesi her zaman 15 µg/L'den düşük saptanır. sTfR, sTfR/ferritin oranı ise artmıştır. Kemik iliği aspirasyonunda demir depoları boş görülür ve sideroblast izlenmez. Ciddi demir eksikliği anemisi olduğunda eritrosit morfolojisinde değişiklikler meydana gelir. Hb düzeyi 10-11 g/dL'ye indiğinde eritropoetin situmulasyonu sonucunda öncelikle mikrositoz gelişir, anemi derinleştikçe hipokromi de saptanır. Eritrosit morfolojisi aneminin ciddiyeti ile orantılıdır. Hb düzeyi 9-11 g/dL arasında iken hücre boyutunda azalma olur ve mikrositoz belirginleşir. Aynı zamanda anizositoz ve poikilositoz görülebilir. Hb 9 g/dL'nin altına indiğinde eritrosit morfolojisindeki değişiklikler belirgin hale gelir, poikilositoz saptanır. Bu durum eritropoetin situmulasyonuna cevap olarak artmış inefektif eritropoezi gösterir (110).

Tablo 2.4. Demir eksikliği aşamalarında laboratuvar bulguları

	Prelatent demir eksikliği	Latent demir eksikliği	Demir eksikliği anemisi
Hb	Normal	Hafif düşük	Belirgin düşük
Demir depoları (mg)	0-(+1)	0	0
SD (µg/dL)	Normal	<60	<40
TDBK (µg/dL)	360-390	>390	>410
TS (%)	20-30	<15	<10
Ferritin (µg/L)	<40	<20	<15
Sideroblast (%)	40-60	<10	<10
Eritrosit protoporfirin (µg/dL)	30	>100	>200

Tedavi

Oral demir tedavisi: Oral demir preparatları ferröz (Fe+2) ve ferrik (Fe+3) değerlikli demir tuzları şeklindedir. Ferröz demir tuzları arasında sülfat, glukonat ve fumarat tuzları, ferrik demir tuzları arasında hidrosimaltoz ve süksinilat tuzları sayılabilir. Ferrik tuzlarının emilimi çok daha azdır. Askorbik asit ile beraber alındığında demir emilimi artar. Tahıl, çay, süt ile alınması emilimi azaltır. Erişkinde verilmesi gereken uygun doz günde 200 mg elemental demir içeren dozlardır. Demir emilimi en iyi mide boş iken olduğundan preparat yemekten 1 saat önce aç karnına alınmalıdır (112). Oral demir tedavisinin yan etkileri gastrointestinal sistem ile ilgilidir. Yanma, bulantı, kusma, karın ağrısı, kramp ve ishaldir. İBH olan hastalarda gastrointestinal yan etkilere daha çok rastlanır (113).

Parenteral demir tedavisi: Değişik preparatlar kullanımdadır. İntravenöz formlar demir dekstran ve demir sükrozdur. Demir dekstran uygulamasının avantajı, tek seferde 500-2000 mg gibi yüksek doz verilebilme imkanı tanınmasıdır. En büyük dezavantajı ise infüzyon başlangıcından birkaç saniye içinde gelişen bazen ölümcül olabilen anafilaktik reaksiyondur. Bu nedenle test dozu her zaman gereklidir. Total doz infüzyonu alan hastaların %10'unda 24-48 saat sonra kas ağrısı, eklem ağrısı, başağrısı ve halsizlik gibi belirtiler gözlenebilir (113). Demir sükroz kullanımı ise anafilaktik reaksiyon riski taşımaz. Haftada maksimum önerilen doz 600 mg'dır. İnfüzyon hızı fazla olursa veya tek seferde 7 mg/kg'dan fazla demir verilirse hipotansiyon, taşikardi ve dispne gibi belirtiler görülebilir (114).

2.2.2. Kronik Hastalık Anemisi

Kronik hastalık anemisi enfeksiyon, inflamasyon, neoplastik hastalıklar, ağır travmalar, kalp yetersizliği, diabetes mellitus, akut veya kronik immun aktivasyon sırasında görülen anemi halidir. Anemi esas olarak normokrom normositerdir. Eritrosit yapımında azalma ve eritrosit yaşam süresindeki hafif kısalma aneminin gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır. Hastalarda demirin barsaktan emiliminde azalma ve makrofajlar içinde hapsolmasına yol açan anormal demir metabolizması vardır. Bu durum SD seviyesinde düşmeye (hipoferrinemi) ve yeni Hb sentezi için demir eksikliğine neden olmaktadır (115).

Patogenez ve Etyoloji

Kronik hastalık anemisinin patogenezinde immün mekanizmalar rol oynar. Retiküloendotelyal sistem hücreleri ve sitokinler; demir hemostazını, eritroid prekürsör hücrelerin proliferasyonunu, eritropoetin üretimini ve eritrositlerin yaşam süresini etkilemektedir. Kronik hastalık anemisinde demir hemostazının bozulması artmış demir emilimi ve retiküloendotelyal sistem hücrelerinde demir retansiyonuna bağlı olarak gelişmektedir. Böylece eritroid progenitör hücrelere demir aktarılamaz ve demir kısıtlı eritopoez meydana gelir. İnflamasyon durumunda TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-10 ferritin ekspresyonunu artırarak makrofajlarda demir retansiyonunu stimüle eder. TNF- α ve IFN- γ renal eritropoetin üretimini inhibe ederken, aynı zamanda eritroid progenitör hücrelerin çoğalmasını ve olgunlaşmasını direkt olarak engellerler (116). Bunlara ilaveten oluşan sitokinler, nitrik oksit ve superoksit anyonları gibi serbest oksijen radikallerini uyararak progenitör hücreler üzerine direkt toksik etkiye neden olurlar (117).

Kronik hastalık anemisinde altta yatan bazı hastalıklar:

- Enfeksiyonlar (akut veya kronik): Viral, bakteriyel, parazitik, fungal enfeksiyonlar
- Maligniteler: Hematolojik, solid tümörler
- Otoimmün hastalıklar: Romatoid artrit, lupus eritematozus, sarkoidozis, İBH vs.
- Diğer: Kronik böbrek yetmezliği, solid organ transplantasyonu sonrası kronik rejeksiyon vs. (118, 119).

Klinik Bulgular

Kronik hastalık anemisinin klinik bulgu ve semptomları daha çok altta yatan hastalığa bağlıdır. Anemi genellikle hafif veya orta şiddette olduğundan anemiye ait solukluk, taşikardi gibi semptomlar görülmeyebilir (118).

Tanı ve Laboratuvar

Tam kan sayımı: Genellikle hafif bir anemi vardır, Hb düzeyi 10-11 g/dL civarındadır; ancak hastaların bazılarında daha ağır anemi saptanabilir.

Retikülosit sayısı: Mutlak retikülosit sayısı genellikle düşüktür.

SD, TDBK ve TS: SD ve TDBK düşüktür; TS ise normal sınırlardadır. Ferritin kronik hastalık anemisinde normal veya artmıştır, ancak bu durumda demirin retiküloendotelyal sistemde artmış depolanma ve retansiyonu ile birlikte immün aktivasyona bağlı ferritin seviyelerinin artışı da rol oynamaktadır. Kronik hastalık anemisini demir eksikliği anemisinden ayırmak için sTfR/ferritin oranı kullanılabilir. sTfR/ferritin oranı <1 ise kronik hastalık anemisi düşünülmelidir.

Periferik yayma: Kronik hastalık anemisinde eritrositler normokrom normositerdir ancak hastalık devam ettikçe hipokrom mikrositer eritrositler izlenebilir.

Kemik iliği değerlendirilmesi: Eritroid öncüllerde azalma veya yokluk saptanırken demir boyası makrofajlarda demir miktarı normal veya artmış olarak gözlenir.

Akut faz reaktanları ve sitokinler: Anemi ile birlikte IL-6 gibi sitokinlerde ve fibrinojen, ESH, CRP gibi akut faz reaktanlarında artış görülür. Hepsidin düzeyi inflamasyona sekonder olarak artar (119).

Eritrosit serbest protoporfirin: Eritrosit protoporfirin seviyesi artmaya meyillidir (118).

Tablo 2.5. Demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisinin karşılaştırılması

	Demir eksikliği anemisi	Kronik hastalık anemisi
SD	Düşük	Düşük
TDBK	Artmış	Azalmış
TS (%)	Azalmış (<10)	Azalmış (10-20)
sTfR	Artmış	Normal
Ferritin (µg/dL)	Azalmış (<15)	Normal veya artmış (30-200)
Log sTfR/ferritin oranı	Yüksek (>2)	Düşük (<1)
Demir depoları	0	(+1)-(+4)
Sitokin düzeyleri	Normal	Artmış
Hepsidin	Azalmış	Artmış

Tedavi

Kronik hastalık anemisinde altta yatan hastalık dikkate alınmalı sadece anemi tedavisi yapılmamalıdır.

Transfüzyon: Hb 8 g/dL'nin altında olduğu ciddi anemilerde, kanama gibi durumlarla birlikte olan komplike durumlarda hızlı ve etkili bir tedavi seçeneğidir. Uzun süreli transfüzyon tedavisi demir yüklenmesine ve HLA antijenlerinde desensitizasyona neden olabilir.

Demir tedavisi: Kronik hastalık anemisinde demir tedavisi tartışmalıdır. Mutlak demir eksikliği olan ve eritropoetik tedaviye yanıtız kronik hastalık anemisinde demir desteğinin yapılması gerektiği düşünülmektedir. Yüksek veya normal ferritin seviyelerinde ise bu hastalarda demir desteğine gerek olmadığı bildirilmiştir (119).

Eritropoetin tedavisi: İBH'da görülen kronik hastalık anemisi ve demir tedavisine dirençli anemide yararlı olduğu gösterilmiştir (120).

2.2.3. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Görülen Diğer Anemiler

İBH'da demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi dışında vitamin B12 eksikliği veya folik asit eksikliğine bağlı anemi, hemolitik anemi ya da kemik iliği baskılanmasına bağlı anemi görülebilir. İBH'da vitamin B12 eksikliği özellikle Crohn hastalığında kronik ileal inflamasyon veya ileum rezeksiyonu nedeniyle gelişir. Folat eksikliği yetersiz alım, yetersiz emilim veya her ikisinin birlikteliği nedeniyle olur. İBH'da özellikle Crohn hastalığında üst gastrointestinal sistem tutulumu durumunda emiliminde azalma gelişir. Ayrıca tedavide kullanılan 5-ASA ve MTX de folat eksikliğine neden olur (122, 123). Hemolitik anemi periferik kandaki eritrositlerin yaşam sürelerinin kısalması sonucu oluşur. İBH'da otoimmün veya tedavide kullanılan 5-ASA tedavisine bağlı hemolitik anemi gelişebilir. Klinik belirtiler Hb'de hızlı azalma sonucu hastanın anemiyi tolere edememesine bağlıdır (121). İBH tedavisinde kullanılan 5-ASA'ya bağlı aplastik anemi için bildirilen birkaç vaka vardır. Mekanizma net olmasa da dozdan bağımsız alerjik bir reaksiyon olduğu düşünülmektedir. Yüksek doz 6-MP, AZA veya MTX'in toksik kemik iliği depresyonu yaptığı gösterilmiştir. Ama İBH'da kullanılan dozlar düşük olduğundan lökopeni, trombositopeni sıkça rastlansa da ilaca bağlı anemi nadirdir (124).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi

Araştırmaya katılan olgular Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği'ne 2014 yılında başvuran, 18-65 yaş arasında, İBH tanısı ile takip edilen hastalar arasından seçildi. Renal veya hepatik fonksiyon bozukluğu, bağı dokusu hastalığı, malignitesi, aktif enfeksiyonu bulunan, SOAİİ kullanan ya da demir replasman tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Aktif hastalık sürecinde 29 hasta ve remisyonda olan 45 hasta olarak toplam 74 kişi çalışmanın hasta grubuna dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubuna genel kontrol amacı ile hastanemiz polikliniklerine başvuran, bilinen sistemik hastalığı olmayan, SOAİİ veya demir replasman tedavisi almayan 34 kişi dahil edildi.

3.2. Klinik ve Laboratuvar Parametreler

Çalışmaya alınan tüm hastalardan ve kontrol grubundaki kişilerden tam kan sayımı, SD, TDBK, ferritin, CRP, ESH ve hepsidin incelemeleri için tam kan ve serum örnekleri alındı. Tüm hastalardan diğer tetkiklere ek olarak fekal kalprotektin ölçümü amacı ile gaita örneği alındı. Hasta grubundaki Crohn hastalığı olanlara CDAİ ve ülseratif koliti bulunanlara Truelove-Wittz klinik aktivite skorlaması uygulandı. Dışlama kriterlerine yönelik olarak ayrıntılı öyküleri alındı. Tüm katılımcılara yapılan incelemenin amacı hakkında bilgi verilerek, her iki grup için onam ve kayıt formu dolduruldu.

3.3. Laboratuvar Analiz Metodları

Tüm olguların tam kan sayımları EDTA içeren tüpe 2 cc kan konarak hemen çalışıldı. Tam kan sayımı parametrelerinin ölçümü Abbott Cell-DYN Ruby kan sayım cihazı (Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, USA) ile yapıldı. ESH ölçümleri EDTA'lı kandan fotometrik-kinetik yöntemle otomatize sedim cihazı olan TEST-1 (Alifax) cihazında ölçüldü, 0-20 mm/saat arasındaki değerler normal kabul edildi. Serum örnekleri için boş tüpe alınan 6 cc kan oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek hazırlandı. SD ve TDBK, Abbott Architect C8200 cihazıyla Ferene yöntemiyle ölçüldü. SD için 65-175 µg/dL, TDBK için 110-370 µg/dL arasındaki değerler normal kabul edildi. TS; SD ve TDBK kullanılarak hesaplandı [(SD/TDBK)X100]. Ferritin incelemesi IMMULİTE® 2000 cihazında kemoluminisans immunometrik yöntemle araştırıldı ve kadınlarda 5-148 ng/mL, erkeklerde 28-365 ng/mL arasındaki değerler

normal aralık olarak raporlandı. Serum CRP ölçümü Abbott Architect C8200 cihazı kullanılarak immunoturbidimetrik yöntemle çalışıldı, 0-5 mg/L arasındaki değerler normal kabul edildi. Hb değeri erkekte <13g/dL ve kadında 12g/dL olanlar anemi olarak değerlendirildi. Ferritin düzeyi <30 ng/mL ve TS <%16 olanlar demir eksikliği anemisi, ferritin >100 ng/mL olanlar kronik hastalık anemisi, ferritin 30-100 ng/mL arasında olan hastalar ise kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisinin birlikte olduğu kabul edildi.

Hepsidin için alınan serum örnekleri oda sıcaklığında pıhtılaşma için 2 saat bekletilip +4°C'de 2000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrılarak çalışılncaya kadar -80°C'de saklandı. Hepsidin ölçümü Uscn Life Scince Inc. ELISA kiti (Uscn Life Scince Inc., Cloud-Clone Corp., USA) kullanılarak Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi İmmünoloji Laboratuvarında yapıldı. Bu kit insan serum, plazmasında ve diğer biyolojik sıvılarda hepsidinin sandwich enzyme immunoassay metod ile kantitatif olarak tespitine dayanmaktadır. Bu kit içinde hepsidin özgü bir antikor ile önceden kaplanmış bir mikrotitre plaka bulunmaktadır. Numuneler hepsidine spesifik biyotin-konjuge antikor ile kaplı mikrotitre plaka çukurlarına ilave edilir. Daha sonra, Avidin ile konjuge peroksidaz her bir mikro-plaka oyuğuna ilave edilerek inkübe edilir. TMB substrat çözeltisi ilave edildikten sonra, sadece Hepsidin içeren plakalarda renk değişikliği olur. Enzim-substrat reaksiyonu sülfürik asit solüsyonu ilavesiyle sona erdirilir ve renk değişimi 10nm ± 450 nm bir dalga 'de spektrofotometrik olarak ölçülür. Örneklerdeki hepsidin konsantrasyonu daha sonra standart eğri ile O.D.'si karşılaştırılarak belirlenir. Minimum saptanabilir hepsidin düzeyi genellikle 26,4 pg/mL'den daha azdır. Testin duyarlılığı; intra-assay: CV<%10, inter-assay: CV<%12.

Fekal kalprotektin değeri, kalprotektin antijeninin selektif ölçümü şeklinde, BÜHLMANN Quantum Blue® cihazı kullanılarak sandwich immunosassay yöntemi ile belirlendi. Feçes örnekleri temiz gaita kaplarında toplanarak en fazla 3 güne kadar -20°C de buzdolabında saklandı. Feçes örneklerinin -20 derecede saklanması örnekteki mevcut nötrofillerden salınımına bağlı olarak kalprotektin değerinde hafif bir artışa sebep olabilmekle birlikte uzun süre depolama avantajı sağlamaktadır. Organik ve fonksiyonel hastalıkların ayırımında fekal kalprotektinin cut-off değeri 50 µg/g alındığında klinik olarak testin sensitivitesi %84,4 ve spesifitesi % 94,5'tir. 50 µg/g altındaki değerler gastrointestinal

trakta inflamasyon olmadığını gösterir, 50-200 µg/g arasındaki değerler orta derecede bir inflamasyon varlığını; 200 µg/g üzerindeki değerler ise gastrointestinal kanalda aktif organik hastalık varlığını göstermektedir. Fekal kalprotektinin saptanma limiti (LoD) <15 µg/g'dır.

3.4. İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin normal dağılıma yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi. Gruplar arasında medyan değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle incelendi. Tek Yönlü Varyans Analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde post hoc Tukey HSD veya Conover'in parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durumlar tespit edildi.

Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.

Hepsidin düzeyleri yönünden kontrol grubu ile sırasıyla; remisyon ve aktif grupları arasındaki farkın diğer etki karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında da devam edip etmediği Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizi ile araştırıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda $p < 0,10$ olarak saptanan tüm değişkenler aday faktörler olarak çoklu değişkenli modele dahil edildi. Her bir değişkene ait regresyon katsayısı, %95 güven aralığı ve t istatistikleri hesaplandı. Hepsidin düzeyleri normal dağılıma yakın dağılım göstermediği için regresyon analizinde logaritmik dönüşüm yapıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 29 aktif hastalık sürecinde, 45 remisyon döneminde olan İBH'lı hastalarla birlikte 34 sağlıklı kontrol grubu incelendi. Çalışmaya katılan kişilerin 52'si erkek ve 56'sı kadındı. Gruplar arasında kadın ve erkeklerin dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,616$). Ortalama yaş değerleri kontrol grubunda $29,5\pm 5,8$, remisyon grubunda $41,9\pm 12,0$ ve aktif hastalık grubunda $39,9\pm 11,8$ saptandı. Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup kontrol grubuna göre sırasıyla; remisyon ve aktif gruplarının yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$ ve $p<0,001$). Remisyon ve aktif gruplarının yaş ortalamaları ise istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,688$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Gruplara göre olguların demografik özellikleri

Değişkenler	Kontrol (n:34)	Remisyon (n:45)	Aktif (n:29)	p-değeri
Yaş	$29,5\pm 5,8^{a,b}$	$41,9\pm 12,0^a$	$39,9\pm 11,8^b$	<0,001
Cinsiyet				0,616
Erkek	14 (%41,2)	23 (%51,1)	15 (%51,7)	
Kadın	20 (%58,8)	22 (%48,9)	14 (%48,3)	

a: Kontrol grubu ile remisyon grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), b: Kontrol grubu ile aktif hasta grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

Gruplara göre olguların laboratuvar ölçümleri Tablo 4.2'de verilmiştir. Gruplar arasında tam kan sayımı parametreleri incelendiğinde, aktif grubun Hb ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,002$). Kontrol grubu ile remisyon grubu ve remisyon grubu ile aktif hasta gruplarının Hb ortalamaları ise istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,329$ ve $p=0,050$). Hematokrit (Htc) ortalamaları yönünden gruplar incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark olup kontrol grubu ve remisyondaki hasta grubuna göre aktif hasta grubunun Htc ortalaması istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,007$ ve $p=0,035$). Kontrol ile remisyon gruplarının Htc ortalamaları ise istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,701$). Medyan lökosit düzeyleri yönünden de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Kontrol ve remisyon gruplarına göre aktif grubun ve kontrol grubuna göre remisyon grubunun lökosit düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$, $p=0,002$ ve $p=0,004$). Ortalama trombosit düzeyi açısından inceleme yapıldığında kontrol ve remisyon gruplarına göre aktif grubun trombosit düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek ($p<0,001$ ve $p=0,007$) ve kontrol

grubuna göre remisyon grubunun da trombosit düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek görüldü ($p=0,022$).

Demir eksikliği ve anemi açısından parametreler değerlendirildiğinde gruplar arasında medyan MCV, RDW, SD, TDBK ve TS düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Fakat medyan ferritin düzeyleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,093$). Kontrol grubuna göre remisyon ve aktif grubun MCV düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$ ve $p<0,001$), remisyon ve aktif grubunun MCV düzeyleri ise istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,442$). Kontrol grubuna göre remisyon ve aktif grubun RDW düzeyi daha yüksek ($p<0,001$ ve $p=0,040$). Ancak remisyon ve aktif grubunun RDW düzeyleri istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,316$). SD düzeyi açısından bakıldığında kontrol grubuna göre remisyon ve aktif grubun SD düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşükken ($p<0,001$ ve $p<0,001$), remisyon ve aktif grubunun SD düzeyleri ise istatistiksel olarak benzer görüldü ($p=0,189$). Remisyon ve aktif grubun TDBK düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek ($p<0,001$ ve $p=0,009$); remisyon ve aktif grubunun TDBK düzeyleri ise istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,976$). Gruplar arasında medyan TS değerlendirildiğinde de kontrol grubuna göre remisyon ve aktif grubun TS düzeyi daha düşük ($p<0,001$ ve $p<0,001$), remisyon ve aktif grubununki ise benzerdi ($p=0,209$).

Gruplar arasında inflamasyon belirteçleri açısından ek olarak bakılan CRP ve ESH değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Aktif hasta grubunun CRP ve ESH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu ($p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$, $p<0,001$). Kontrol ile remisyon gruplarının CRP düzeyleri ise istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,055$). ESH düzeyi ise kontrol grubuna göre remisyon grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

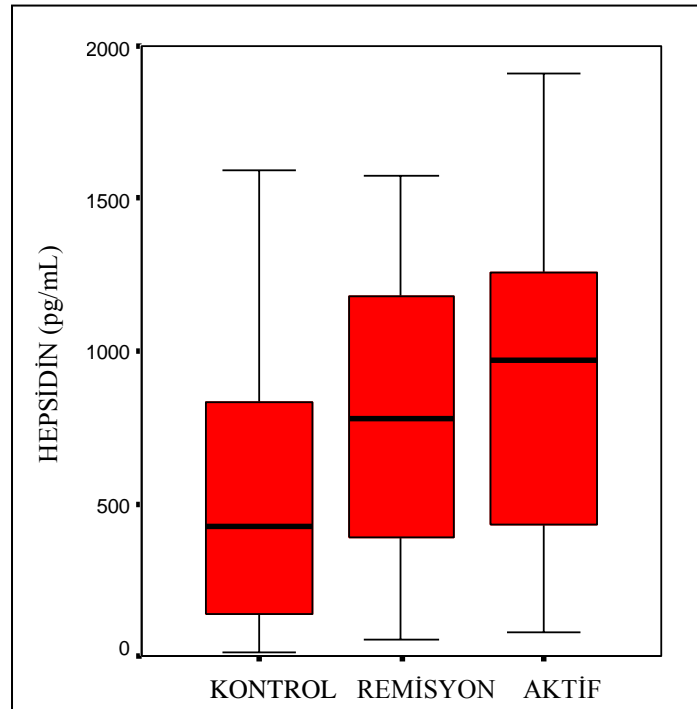
Ortalama hepsidin düzeyleri incelendiğinde kontrol grubunda 424,8 pg/mL (11,8-1591,2), remisyon dönemindeki hasta grubunda 776,5 pg/mL (51,7-2605,0) ve aktif hastalık dönemindeki hasta grubunda 969 pg/mL (80-0-3705,9) bulundu. Bu değerler gruplar arasında incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü.

Tablo 4.2. Gruplara göre olguların laboratuvar ölçümleri

Değişkenler	Kontrol (n:34)	Remisyon (n:45)	Aktif (n:29)	p-değeri
Hb	14,3±1,39 ^a	13,8±1,53	13,0±1,75 ^a	0,003
Htc	43,4±3,8 ^a	42,6±4,1 ^b	40,1±4,7 ^{a,b}	0,007
Lökosit	6,7 (3,2-11,9) ^{a,c}	7,9 (4,4-17,5) ^{b,c}	9,0 (6,4-15,6) ^{a,b}	<0,001
Trombosit	246,5 (166,0-488,0) ^{a,c}	278,0 (168,0-528,0) ^{b,c}	352,0 (204,0-560,0) ^{a,b}	<0,001
MCV	88,2 (78,4-95,2) ^{a,c}	84,6 (59,5-92,1) ^c	83,3 (67,8-93,0) ^a	<0,001
RDW	12,1 (10,7-16,1) ^{a,c}	13,4 (11,2-23,6) ^c	13,3 (10,7-25,8) ^a	0,009
Ferritin	47,2 (6,5-289,0)	33,5 (1,9-269,0)	22,4 (2,7-359,0)	0,093
SD	97,5 (44,0-182,0) ^{a,c}	60,0 (15,0-157,0) ^c	48,0 (11,0-120,0) ^a	<0,001
TDBK	223,0±60,0 ^{a,c}	275,8±68,0 ^c	272,6±64,4 ^a	<0,001
TS	47,0 (13,0-105,0) ^{a,c}	21,0 (4,0-84,0) ^c	15,0 (3,0-57,0) ^a	<0,001
CRP	1,06 (0,20-5,70) ^a	1,40 (0,20-90,32) ^b	4,67 (0,42-255,65) ^{a,b}	<0,001
ESR	2,0 (2,0-14,0) ^{a,c}	7,0 (2,0-42,0) ^{b,c}	19,0 (7,0-189,0) ^{a,b}	<0,001
Hepsidin	424,8 (11,8-1591,2) ^{a,c}	776,5 (51,7-2605,0) ^c	969,0 (80,0-3705,9) ^a	0,017

a: Kontrol grubu ile aktif hasta grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), b: Remisyon hasta grubu ile aktif hasta grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), c: Kontrol grubu ile remisyon grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

Kontrol grubuna göre remisyon ve aktif grubun hepsidin düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,014$ ve $p=0,004$). Remisyon ve aktif grubunun hepsidin düzeyleri ise istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,470$). (Şekil 4.1)

**Şekil 4.1.** Kontrol, remisyon ve aktif hasta gruplarına göre hepsidin düzeylerinin dağılımı

Tüm olgular içerisinde cinsiyet dağılımları ve hepsidin ilişkisi Tablo 4.3'te verilmiştir. Erkek ve kadınlar arasında medyan hepsidin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,849$). Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde de kontrol, remisyon ve aktif hasta grubu olarak tüm gruplarda erkek ve kadınlar arasında medyan hepsidin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,306$; $p=0,617$; $p=0,983$).

Tablo 4.3. Gruplar içerisinde cinsiyete göre hepsidin düzeyleri

Gruplar	n	Hepsidin (pg/mL)	p-değeri
Tüm Olgular			0,849
Erkek	52	553,1 (11,8-3705,9)	
Kadın	56	652,2 (31,1-1907,4)	
Kontrol			0,306
Erkek	14	209,2 (11,8-1411,1)	
Kadın	20	473,1 (31,1-1591,2)	
Remisyon			0,617
Erkek	23	743,4 (51,7-2605,0)	
Kadın	22	787,6 (110,3-1294,4)	
Aktif			0,983
Erkek	15	873,9 (85,5-3705,9)	
Kadın	14	977,9 (80,0-1907,4)	

Remisyon, aktif hasta, kontrol grubu olarak ayrı ayrı tüm grupların hepsidin ile yaş ve diğer laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Gruplar ayrı olarak incelendiğinde kontrol grubu ve remisyon grubu içerisinde yaş ve diğer laboratuvar ölçümleri ile hepsidin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0,017$ ve $p>0,017$). Aktif hasta grubu içerisinde ise RDW ile hepsidin arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü ($r=0,513$ ve $p=0,004$), TS ile hepsidin arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,455$ ve $p=0,013$). Yaş ve diğer laboratuvar ölçümleri ile hepsidin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0,017$).

Tablo 4.4. Gruplar içerisinde hepsidin ile yaş ve diğer laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

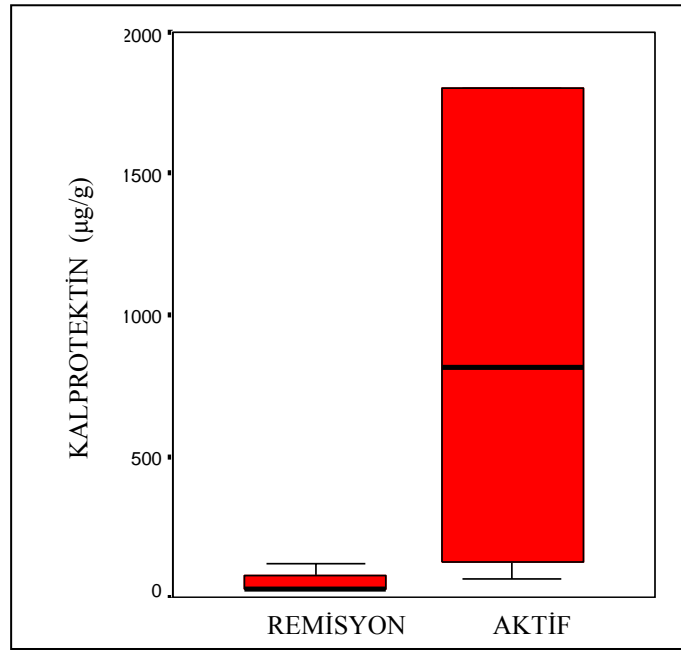
	Kontrol		Remisyon		Aktif	
	Korelasyon Katsayısı	p-değeri ^a	Korelasyon Katsayısı	p-değeri ^a	Korelasyon Katsayısı	p-değeri ^a
Yaş	0,035	0,843	-0,116	0,449	-0,051	0,794
Hb	-0,285	0,103	0,049	0,748	-0,413	0,026
Htc	-0,250	0,154	0,041	0,789	-0,430	0,020
Lökosit	0,053	0,766	0,009	0,951	-0,038	0,843
Trombosit	0,108	0,545	0,222	0,142	-0,070	0,720
MCV	0,339	0,050	-0,218	0,150	-0,395	0,034
RDW	-0,113	0,526	-0,117	0,443	0,513	0,004
Ferritin	-0,243	0,167	-0,149	0,329	-0,382	0,041
SD	0,031	0,860	0,109	0,478	-0,410	0,027
TDBK	0,129	0,467	0,179	0,239	0,262	0,170
TS	0,041	0,817	0,013	0,933	-0,455	0,013
CRP	-0,305	0,079	-0,116	0,449	-0,205	0,286
ESH	0,273	0,119	-0,075	0,624	0,121	0,532

a: Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,017$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

İBH hastalarında aktivasyon belirteci olarak kullanılan fekal kalprotektin düzeyi çalışmaya dahil edilen hasta grupları içerisinde remisyonunda olanlara göre aktif grubun medyan kalprotektin düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 4.5 ve Şekil 4.2).

Tablo 4.5. Remisyon ve aktif hasta gruplarında kalprotektin düzeyleri

	Kalprotektin (µg/g)	p-değeri
Vaka Grubu		<0,001
Remisyon	30 (30-1800)	
Aktif	816 (63-1800)	



Şekil 4.2. Remisyon ve aktif hasta gruplarına göre kalprotektin düzeylerinin dağılımı

Tablo 4.6’da vaka grubunda kalprotektin ile diğer klinik ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları verilmiştir. Tüm vakalarda CRP, ESH ve klinik aktivite skorları ile kalprotektin arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptanırken (sırasıyla $r < 0,001$; $r > 0,001$; $r = 0,004$ ve $p < 0,01$); diğer değişkenler ile kalprotektin arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p > 0,05$). Remisyon ve aktif grup içerisinde CRP, ferritin, Hb, ESH, aktivite skoru, hepsidin ile kalprotektin arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p > 0,025$).

Tablo 4.6. Vaka grubu içerisinde kalprotektin ile diğer klinik ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Tüm Vakalar		Remisyon		Aktif	
	Korelasyon Katsayısı	p-değeri ^a	Korelasyon Katsayısı	p-değeri ^b	Korelasyon Katsayısı	p-değeri ^b
CRP	0,438	<0,001	0,198	0,216	-0,002	0,993
Ferritin	-0,113	0,364	-0,214	0,180	0,281	0,164
Hb	-0,190	0,123	-0,075	0,641	0,123	0,551
ESH	0,476	<0,001	0,167	0,296	0,096	0,641
Klinik aktivite skoru	0,592	0,004	0,321	0,226	-0,441	0,381
Hepsidin	0,039	0,756	0,081	0,617	-0,197	0,334

a: $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. b: Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Remisyon grubu içerisinde klinik aktivite skorları ile hepsidin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi ($r=0,031$ ve $p=0,838$). Aktif hasta grubu içerisinde klinik aktivite skorları ile hepsidin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi ($r=0,059$ ve $p=0,760$). Tüm vakalar birlikte değerlendirildiğinde de klinik aktivite skorları ile hepsidin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi ($r=0,077$ ve $p=0,516$).

İBH hastaları Crohn hastalığı ve ülseratif kolit tanısı olanlar olarak ayrı ayrı incelendiğinde de klinik aktivite skorları ile hepsidin arasında hem Crohn hastalığı olanlarda ($r=0,114$ ve $p=0,595$) hem de ülseratif koliti olanlarda ($r=0,092$ ve $p=0,527$) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi. Fekal kalprotektin ile hepsidin karşılaştırıldığında da Crohn hastalığı grubu içerisinde anlamlı korelasyon görülmedi ($r=0,029$ ve $p=0,899$). Aynı değerlendirme ülseratif kolit hastalarında yapıldığında da kalprotektin ile hepsidin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,015$ ve $p=0,924$).

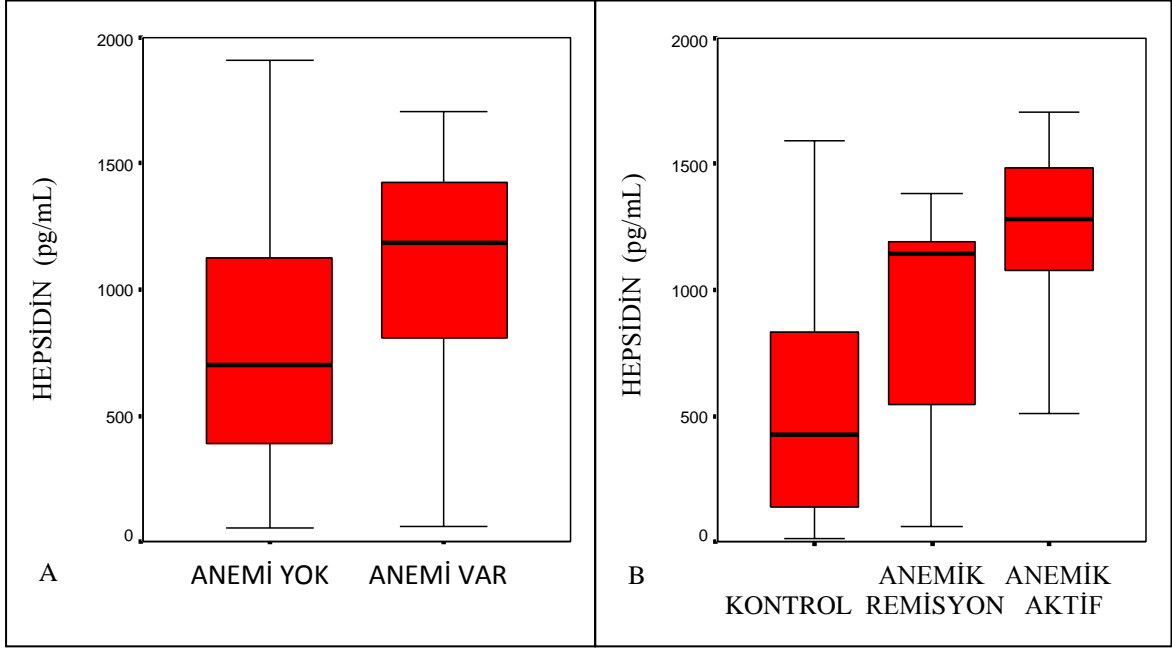
Vaka grubu içerisinde remisyon dönemindeki hastalara göre aktivite olan grupta kalprotektin düzeyinin pozitif olma (>50) oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p<0,001$), bu iki grup arasında medyan hepsidin düzeyleri yönünden anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,492$). Vaka grubu içerisinde Crohn tanısı alan grup ile ülseratif kolit tanısı alan grup arasında medyan hepsidin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,995$). (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. Remisyon grubu ve aktif hasta grubunda kalprotektin ve hepsidin düzeyleri

Değişkenler	Remisyon grubu(n:41)	Aktif hasta grubu(n:26)	p-değeri
Kalprotektin			<0,001
<50	27 (%65,9)	-	
>50	14 (%34,1)	26 (%100,0)	
Hepsidin	776,5 (51,7-2605,0)	969,0 (80,0-3705,9)	0,492

Hasta grupları incelendiğinde 12 (%16,2) kişide demir eksikliği anemisi, 3 (%4,05) kişide kronik hastalık anemisi ve aktif hasta grubundaki sadece 1 (%1,35) kişide hem kronik hastalık anemisi hem de demir eksikliği anemisi saptandı. Aktif hastalık grubundaki 7

kişide ve remisyon grubundaki 5 kişide demir eksikliği anemisi vardı. Kronik hastalık anemisi aktif grupta 2 kişide görülürken remisyondaki grupta 1 kişide tespit edildi. Aktif hasta grubunda yer alan sadece 1 vakada ise hem kronik hastalık anemisi hem de demir eksikliği anemisi olduğu görüldü.



Şekil 4.3. A. Vaka grubunda anemisi olan ve olmayan gruplara göre hepsidin düzeylerinin dağılımı **B.** Kontrol grubu, anemik remisyon grubu ve anemik aktif hasta gruplarına göre hepsidin düzeylerinin dağılımı

Vaka grubu içerisinde anemisi olan grubun medyan hepsidin düzeyi olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,013$). Kontrol grubu, anemisi olmayan remisyon ve aktif hasta grupları arasında da medyan hepsidin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,093$).

Kontrol grubu, anemisi olan remisyon ve aktif hasta grupları arasında ise hepsidin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Kontrol grubuna göre anemisi olan aktif hasta grubunun hepsidin düzeyi daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubuyla anemisi olan remisyon grubu arasında ve anemisi olan remisyon ve aktif hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,052$ ve $p=0,240$) (Şekil 4.3. B ve Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Olguların çeşitli klinik bulgularına göre hepsidin düzeyleri

Gruplar	n	Hepsidin	p-değeri
Tanı			0,995
Crohn hastalığı	24	881,6 (51,7-3705,9)	
Ülseratif kolit	50	816,4 (62,0-2605,40)	
Vaka Grubu			0,013
Anemisi olmayan	58	699,1 (51,7-2605,0)	
Anemisi olan	16	1187,2 (62,0-3705,9)	
Gruplar			0,093
Kontrol grubu	34	424,8 (11,8-1591,2)	
Anemisi olmayan remisyon grubu	39	743,4 (51,7-2605,0)	
Anemisi olmayan aktif hasta grubu	19	496,7 (80,0-1907,4)	
Gruplar			0,004
Kontrol grubu	34	424,8 (11,8-1591,2) ^a	
Anemisi olan remisyon grubu	6	1145,9 (62,0-1386,2)	
Anemisi olan aktif hasta grubu	10	1281,9 (339,0-3705,9) ^a	

a: Kontrol grubu ile anemisi olan aktif hasta grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda hepsidin ölçümleri üzerinde etkili olan olası tüm risk faktörlerine göre düzetme yapıldığında hepsidin ölçümlerindeki değişimi tahmin etmede olası etkenlerin birlikte etkilerinin incelenmesi Tablo 4.9'da verilmiştir. Çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizi sonucunda; kontrol grubuna göre sırasıyla; remisyonda olan hasta ve aktif olan hasta gruplarda hepsidin düzeyleri yüksek seyretmeye devam etmekteydi ($p=0,004$ ve $p=0,003$). Diğer olası risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında Hb düzeyi arttıkça hepsidin ölçümleri azalırken TDBK ve TS düzeyleri arttıkça hepsidin düzeyleri azalmaktaydı ($p=0,035$; $p=0,008$ ve $p=0,035$).

Tablo 4.9. Çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizine göre hepsidin ölçümlerindeki değişimi tahmin etmede olası etkenlerin birlikte etkilerinin incelenmesi

Değişkenler	Regresyon Katsayısı (B)	%95 Güven Aralığı		t-değeri	p-değeri
		<i>Alt Sınır</i>	<i>Üst Sınır</i>		
Remisyon	0,758	0,243	1,273	2,921	0,004
Aktif	1,006	0,353	1,658	3,060	0,003
Hb	-0,164	-0,317	-0,011	-2,134	0,035
Trombosit	-0,002	-0,005	0,001	-1,484	0,141
MCV	0,0003	-0,039	0,040	0,017	0,986
Ferritin	0,001	-0,003	0,004	0,329	0,743
TDBK	0,007	0,002	0,012	2,696	0,008
TS	0,016	0,001	0,030	2,137	0,035
ESH	-0,003	-0,013	0,008	-0,501	0,618

5. TARTIŞMA

İBH hastanın klinik bulgu ve semptomlarıyla, laboratuvar değerleri ve aktivasyon skorlamasının sonuçlarının beraberce değerlendirilmesine göre aktif ve remisyonda olmak üzere iki dönem altında incelenmektedir. Sıklıkla ilk olarak kanlı dışkılama ve karın ağrısı gibi intestinal şikayetlerle hastaneye başvurmakta olan bu hastalarda en sık görülen sistemik ekstraintestinal bulgu ise anemidir. Anemi tablosu intestinal kan kaybına, inflamasyona sekonder gelişen emilim bozukluklarına, alım azlığına ya da kullanılan farmakoterapiye sekonder olabilmekte olup sıklıkla görülen şekli demir eksikliği anemisi (3, 80). IL-6, CRP, ferritin gibi karaciğer kaynaklı olan ve sistemik inflamasyon belirteci olarak rutin pratikte kullanılmakta olan moleküllerin aksine kalprotektin inflamasyonun olduğu dokudaki nötrofiller tarafından salınması nedeniyle lokal inflamasyonu göstermesi açısından diğer moleküllerden daha anlamlıdır (5, 6). Bu nedenle de İBH'da intestinal inflamasyon tablosunun aktivasyonunu değerlendirmek için klinik pratikte kullanılmaya başlanmıştır. Demir metabolizmasının regülasyonunda temel rol oynayan hepsidin molekülünün aynı zamanda sistemik inflamatuvar süreçlerde de karaciğer tarafından yapımı ve salınımı artmakta olduğundan, sistemik inflamasyon tablosunun kronikleştiği vakalarda görülen kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında yol gösterici olabileceği düşünülmektedir (7-10). Sistemik ve lokal inflamasyonun bir arada olduğu İBH grubunda hastaların intestinal ve ekstraintestinal bulgu ve semptomlarının takibinde, tedavilerinin düzenlenmesinde inflamatuvar belirteçler sıklıkla kullanılmakta olup yeni bulunan belirteçlerin eskileriyle ve hastaların klinik durumlarıyla korrelasyonunun saptanmasına yönelik çalışmalar güncel bir çalışma sahasıdır. Biz de çalışmamızda İBH hastalarında hepsidin ile fekal kalprotektinin hastalık aktivasyonu açısından korelasyonunu belirlemeyi ve bu hastalarda anemi ayırıcı tanısında hepsidin düzeyinin saptanmasını amaçladık.

Literatürde pek çok yayında aneminin İBH'nın en sık ekstraintestinal bulgusu olduğu ve en sık demir eksikliği anemisi görüldüğü ifade edilmektedir (4, 5, 80) Alves ve ark. (125) 2006 yılında yayınlanan çalışmasında 44 Crohn hastalığı ve 55 ülseratif kolit hastalığı tanısı olan İBH hastaları demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi açısından bizim çalışmamızdaki ile aynı kriterler esas alınarak incelenmiş, bu hastalarda anemi nedeni olarak en sık demir eksikliği anemisi saptanmış ve her iki hastalık arasında etyolojik açısından fark saptanmamıştır ($p=0,77$). Yine bu çalışmada hastalık aktivasyonu

ile hematolojik bozukluklar arasında da korelasyon saptanmamıştır ($p=0,47$). Bizim sonuçlarımızda ise aktif hastalık grubunda Hb düzeyleri remisyonda olan hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,002$). Alves ve ark. çalışmasına benzer olarak ise, hem aktif hasta grubunda hem de remisyondaki hasta grubunda en sık olarak tespit edilen demir eksikliği anemisi idi. Demir eksikliği anemisi hasta grubunda sık bulunduğundan demir eksikliği anemisinin diğer parametreleri olan MCV, SD ve TS seviyeleri de hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük; RDW ve TDBK ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Demir eksikliği anemisinde düşük olması beklenen serum Hb ve Htc değerleri aktif hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Fakat demir eksikliği olan hastaların da bulunduğu remisyondaki hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu kıyaslandığında remiyon grubunda Hb ve Htc seviyeleri daha düşük bulunmasına rağmen aradaki fark anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. İnflamasyonla doğru orantılı olarak artması beklenen ESH, lökosit ve trombosit değerlerinin aktif hastalık grubunda en yüksek seviyede olduğu, kontrol grubunda ise normale en yakın seviyede olduğu ve üç grup arasındaki farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

Demir regülasyonunda görevli olan ve sistemik inflamasyonda da karaciğerden sisteme salınan hepsidin molekülü inflamatuvar hastalıklarda aktivasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. Serum hepsidin seviyesinin İBH'nın da aktivasyonunu gösterdiğini ifade eden yayınlar mevcuttur (7-10). Oustamanolakis ve ark. (126) bir çalışmada 49 ülseratif kolit ve 51 Crohn hastalığı olan hastaların sağlıklı kontrol grubu ile hepsidin seviyeleri karşılaştırılmış ve İBH hastalarında kontrol grubuna göre hepsidin seviyesi anlamlı yüksek bulunmuştur. Bizim hasta grubumuzda da kontrol grubuna göre serum hepsidin seviyeleri anlamlı olarak yüksekti; fakat hasta grubunda remisyondaki ve aktif hasta grubu arasındaki fark anlamlı değildi. Aktif ya da remisyonda olsun, ülseratif kolit ve crohn hastalığı olarak gruplara ayrılarak bakıldığında da aktivite skoru ile serum hepsidin seviyeleri arasında ilişki bulunamadı. Mevcut literatürde anemik olan hastalarda hepsidin seviyesinin de düşük olduğu belirtilmiştir (8, 9, 83, 94). Meclenburg ve ark. (127) retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada 247 İBH hastasında hepsidin düzeyleri incelenmiş, hastalık aktivitesinden bağımsız olarak hepsidin düzeyinin ferritin seviyesi $<30 \mu\text{g/L}$ olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Yine bu çalışmada regresyon analizi sonucunda hepsidin düzeylerinin sadece ferritin seviyesi ile korele olduğu; albümin, CRP,

lökosit sayısı gibi diğer inflamatuvar belirteçler, yaş ya da cinsiyet ile korelasyonunun olmadığı görülmüştür (p=0,005). Bergamaschi ve ark (10) tarafından 54 İBH hastası ile 36'sı sağlıklı ve 18'inde anemi olan 54 kontrol grubu ile yapılan bir araştırmada serum hepsidin düzeyleri hem İBH hastalarında hem de kontrol grubunda CRP ve ferritin ile pozitif korele; transferin, sTfR ile ise negatif korele saptanmıştır. Çalışmamızda hasta grubunda anemi olan ve olmayanlar ayrı olarak incelendiğinde anemi olan hastalarda serum hepsidin seviyesi yüksek olarak bulunurken hasta ve kontrol grubu birlikte incelendiğinde de serum Hb, Htc, ferritin, MCV ve TS ile serum hepsidin seviyeleri arasında negatif korelasyon söz konusu idi. Çalışmamızda bu parametrelerin korelasyon çalışmasına anemisi olmayan kontrol grubu da dahil edilmiştir. Hepsidin seviyelerinin yüksek saptandığı aktif hasta grubunda aynı zamanda demir eksikliği anemisi daha sık olduğundan demir parametrelerinin hepsidinin aksine düşük değerlerde olduğu görüldü. ESH seviyesi ile serum hepsidin seviyesinin korelasyonunda ise hepsinin pozitif faz reaktanı olması nedeniyle beklenildiği gibi pozitif korelasyon bulunmuştur. Yapılan subgrup analizlerde ise kontrol grubunda ve remisyon grubunda serum hepsidin seviyesi ile bakılan diğer parametreler arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Aktif hastalık grubunda ise RDW ile serum hepsidin seviyesi arasında pozitif korelasyon bulunurken, TS ile serum hepsidin seviyeleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Yine demir eksikliği anemisinde seviyeleri düşük olan TS'nun da beklenilenin aksine serum hepsidin seviyesi ile negatif bir korelasyon göstermesini, aktif hastalık grubunda da bu iki parametre dışındaki parametrelerin serum hepsidin seviyeleri ile korelasyonunun gösterilememesini hasta grubumuzdaki sayının yetersiz olmasına bağlı olabilir.

Anemisi olan hastalar grup dışı bırakıldığında, kontrol grubu ile anemisi olmayan aktif ve remisyondaki hasta grubunun serum hepsidin seviyeleri benzer olarak bulunurken, anemik olan aktif hasta grubuyla kontrol grubu incelendiğinde hepsidin korelasyonu anlamlı olarak bulunmuştur. Serum hepsidin seviyesinin anemisi olanlarda düştüğü literatürde belirtilmesine rağmen bizim sonuçlarımızda serum hepsidin seviyeleri anemi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara göre inflamasyonun serum hepsidin seviyesi üzerine anemiye göre daha etkili olduğu düşünülebilir.

Nötrofillerden salındığı için lokal inflamasyonun belirteci olarak kullanılan kalprotektin molekülünün İBH'nın intestinal bulgu ve semptomlarla ilişkisinin olduğu gösterilmiştir

(6). Schoepfer ve ark (128) 228 ülsertaif kolit hastası ve 52 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada hastalığın endoskopik aktivitesi ile fekal kalprotektinin değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmasına rağmen, klinik aktivite skoru, CRP, lökosit ya da trombosit sayısı ile bu ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da aktif hastalığı olan olgularımızın fekal kalprotektin seviyeleriyle remisyonda bulunan hasta grubunun fekal kalprotektin seviyeleri arasındaki fark aktif hastalık lehine olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Aktif ve remisyondaki hastalar birlikte değerlendirildiğinde CRP, ESH ve aktivite skoru ile fekal kalprotektin seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Vaka grubu içerisinde aktivasyonda fekal kalprotektinin arttığı gösterilmesine rağmen hepsidin seviyelerinde bu ilişki gösterilememiştir. Sonuçta fekal kalprotektin ile serum hepsidin seviyeleri arasında aktif ve remisyondaki hastalar arasındaki fark anlamlı bulunamamıştır. Aktif hastalık grubunda remisyondaki gruba göre anlamlı yüksekliği gösterilmiş olan fekal kalprotektin seviyeleri için yapılan subgrup analizde ise, ayrı ayrı aktif ve remisyondaki hastalık grubunda, CRP, Hb, ferritin, ESH, hepsidin ve aktivite skorlaması gibi inflamatuvar belirteç olarak kullanılan parametreler ile fekal kalprotektin seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon kurulamadı. Subgrup analizde korelasyon kurulamamasını ise altı hastanın fekal materyal örneği veremeyerek materyal sayısının yetersiz kalmasına bağlanabilir. Bunun yanında genel rutin pratikte faz reaktanı olarak kullanılan tüm parametrelerin normal olduğu, aktivasyon skorlamasının düşük olduğu iki olguda fekal kalprotektin seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur. Bu hastaların bir hafta sonrasında aktivasyon skorunda yükselme olması üzerine yapılan kolonoskopik biyopside de aktivite lehine patolojik bulgular saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında istatistiksel olarak anlamlı bir çıkarım elde etmek için hasta sayısı yetersiz olmakla birlikte lokal inflamasyonu daha iyi gösterdiğinden fekal kalprotektin seviyesinin diğer sistemik inflamatuvar belirteçlere ve aktivasyon skorlamasına nazaran daha erken dönemde bize bilgi verebileceği düşünülebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. İBH hastalarında en sık görülen anemi tipini demir eksikliği anemisi oluşturmaktaydı.
2. Bütün hasta gruplarında serum hepsidin seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı dercede yüksek olarak saptandı ($p=0,014$ ve $p=0,004$).
3. İBH'ya bağlı demir eksikliği bulunan hastalarda aktif ve remisyon grubundaki kişiler arasında hepsidin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı.
4. İBH'ya bağlı demir eksikliği anemisi bulunan ve aktif hastalık sürecinde olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında serum hepsidin seviyeleri, anemisi olan aktif İBH hastalarında anlamlı olarak yüksekti.
5. İBH hastalarında anemisi olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında hepsidin seviyeleri anemisi olan İBH hastalarında daha yüksek saptandı.
6. İBH aktivasyon değerlendirmesinde kullanılan klinik aktivite skorlarının hepsidin seviyesi ile anlamlı korelasyonu bulunmadı. Serum hepsidin seviyesinin hastalığın aktivitesi ile ilgili olduğunu gösteren yayınlar olup çalışmamızda hastalığın aktivitesi ile pozitif korelasyonu bulunamamıştır.
7. Aktif İBH hastalığı olanlarda remisyonda olanlara göre fekal kalprotektin seviyesi anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$).
8. Bütün İBH hastaları birlikte değerlendirildiğinde klinik aktivite skorları ile fekal kalprotektin düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görüldü.
9. İki olguda klinik olarak aktivasyon düşünülmediği halde fekal kalprotektin değerinin yüksek olması nedeni ile yapılan kolonoskopi sonucunda hastalık aktivasyonu saptandı. Hastalığın takip ve tedavisinde kullanılmakta skorlama testi subjektif kaldığından ve laboratuvar sonuçları da ilerleyen dönemlerde pozitif olduğundan fekal kalprotektin gibi lokal inflamasyon kaynaklı belirteçler erken dönemde daha anlamlı olabilir. Bunu kanıtlamak için geniş hasta gruplarıyla prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.
10. Bizim çalışmamıza göre hepsidin ile fekal kalprotektin arasında korelasyon bulunmaması nedeniyle, hepsidin düzeylerinin İBH aktivasyonunun tanınmasında ve demir eksikliği anemisi ile kronik hastalık anemisi ayırımında yeterli bir belirteç olmadığı sonucuna vardık. Bu konuda daha fazla sayıda kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Vagianos K, Bector S, McConnell J, Bernstein CN. Nutrition assesment of patients with inflammatory bowel disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 31: 311-319, 2007.
2. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literatur. *Am J Med* 116: 44S-49S, 2004.
3. Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T. Functional and clinical aspects of the myelomonocytic protein calprotectin. *J Clin Pathol Mol Pathol*. 50: 113-123, 1997.
4. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 13: 1545-1553, 2007.
5. Cakal B, Gokmen A, Ustundag Y, Yalinkilic M, Ulker A, Ankarali H. Red cell distribution width for assessment of activity of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 54: 842-847, 2009.
6. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 41: 56-66, 2009.
7. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 102: 783-788, 2003.
8. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism. *Cell* 142: 24-38, 2010.
9. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 117: 4425-4433, 2011.
10. Bergamaschi G, DiSabatino A, Albertini R. Serum hepcidin in inflammatory bowel diseases: biological and clinical significance. *Inflamm Bowel Dis* 19: 2166-2172, 2013.
11. Özden A. Türkiye’de iltihabi barsak hastalığı tarihine kısa bakış. *Güncel Gastroenteroloji* 17/4: 294-298, 2013.
12. Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH. *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. Second edition. McGraw-Hill Company, 108-130, 2003.
13. Göktürk S, Karaca Ç. İnflamatuvar barsak hastalıkları epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Gastro-enterohepatol. Special Topics*. 5(3):11-16, 2012.
14. Dağlı Ük, Törüner M, Hamzaoğlu H, Tezel A, Ensari A. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları El Kitabı (Dağlı Ü, ed), 2006.
15. Saunders MD, Surawicz CM. Crohn’s disease of the colon. *Clinical Practice of Gastroenterology* (Brandt LJ, ed). Philadelphia, Vol. 1, 685-695, 1999.
16. Sandler RS, Loftus Jr EV. Epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Kirsner’s inflammatory Bowel Disease*. (Sartor RB, Sandborn WJ, eds). Philadelphia, Saunders. 245-262, 2004.
17. Dotan I, Mayer L. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 18: 416-427, 2002.
18. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wkefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 312: 95-96, 1996.
19. Jarnerot G, Halfvarson J, Tysk C. Twin studies in inflammatory bowel disease-a review. *Austral-Asian Journal of Cancer*, Vol. 6, No.1, January 2007.
20. Barret JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, Brant SR, Silverberg MS. Genome-wide assocation defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn’s disease. *Nature Genetics* 40(8): 955-962, 2008.
21. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Infalmm Bowel Dis* 12(1): 3-9, 2006.
22. Satsangi J, Morecroft J, Shah NB. Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 17: 3-18, 2003.
23. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 19: 2066-2078, 2009.

24. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 34: 1841-1854, 1989.
25. Lindberg E, Järnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut* 33(6): 779-782, 1992.
26. Mahid SS, Minor KS, Stevens PL, Galandiuk S. Review the role of smoking in Crohn's disease as defined by clinical variables. *Dig Dis Sci* 52(11): 2897-2903, 2007.
27. Jones DT, Osterman MT, Bewtra M, Lewis JD. Passive smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 103: 2382-2393, 2008.
28. Cutolo M, Capellino S, Sulli A. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 1089: 538-547, 2006.
29. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 95(8): 1949-1954, 2000.
30. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 103(11): 2925-31, 2008.
31. Carbonnel F, Jantchou P, Monnet E, Cosnes J. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update. *Gastroenterologic Clinique et Biologique* 33(83): 145-157, 2009.
32. Korzenik JR. Past and current theories of etiology of IBD: toothpaste, worms, and refrigerators. *J Clin Gastroenterol* 39: 59-65, 2005.
33. Hunter MM, McKay DM. Helminths as therapeutic agents for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 19: 167-177, 2004.
34. Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 54: 1481-1491, 2005.
35. Sands BE. Crohn's Disease. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, (Feldman M, ed). Eighth edition. Saunders. 2459-2498, 2006.
36. Williams JG, Hughes LE, Hallet MB. Toxic oxygen metabolite production by circulating phagocytic cells in inflammatory bowel disease. *Gut* 31: 187-193, 1990.
37. Mullin GE, Lazenby AJ. Increased interleukin-2 mRNA is in the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not of UC. *Gastroenterology* 102: 1620, 1992.
38. Caradonna L, Amati L, Lella P. Phagocytosis, killing, lymphocyte-mediated antibacterial activity, serum autoantibodies, and plasma endotoxins in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 95(6): 1495-1502, 2000.
39. Guslandi M. Probiotics for chronic intestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 98: 520-521, 2003.
40. Tozer PJ, Whelan K, Phillips RK, Hart AL. Etiology of perianal Crohn's disease: role of genetic, microbiological, and immunological factors. *Inflamm Bowel Dis* 15: 1591, 2009.
41. Kaymakoğlu S. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. *Gastroenteroloji*. (Mungan Z, Çakaloğlu Y, Ökten A, eds). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 189-211, 2001.
42. Su C, Lichtenstein GR. Ulcerative Colitis. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease* (Feldman M, ed). Eighth ed. Saunders 2499-2548, 2006.
43. Charles N Bernstein: Osteoporosis and other complications of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 18: 428-434, 2002.
44. Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome. *World J Gastroenterol* 17: 2702-2707, 2011.
45. Orchard TR, Wordsworth B, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 42: 387-391, 1998.

46. Kethu SR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol* 40: 467-475, 2006.
47. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and Ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine* 55: 401-412, 1976.
48. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 81: 580-585, 2005.
49. Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, Trakos N, Theopistos V, Christodoulou D, Asproudis I, Tsianos EV. Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestation in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study. *Inflamm Bowel Dis* 15: 29-34, 2009.
50. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 11: 7227-7236, 2005.
51. Edward V, Loftus, Jr. William, Sandborn J. Interactions between chronic liver disease and inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Dis* 3(4): 288-302, 1997.
52. Wiesner RH, LaRusso NF. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 79: 200-206, 1980.
53. Kiran M. Das. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 14: 1-14, 1999.
54. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskis L, Mantzaris G, Travis S, Stange E; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 4: 7-27, 2010.
55. Mazlam MZ, Hodgson HJ. Peripheral blood monocyte cytokine production and acute phase response in inflammatory bowel disease. *Gut* 33: 773-778, 1992.
56. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M, Bjarnason I. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 47: 506-513, 2000.
57. Kushner I. C-reactive protein and the acute-phase response. *Hosp Pract* 25: 13-28, 1990.
58. Tall AR. C-reactive protein reassessed. *N Engl J Med* 350: 1450-1452, 2004.
59. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD useful, magic, or unnecessary toys. *Gut* 55(3): 426-431, 2006.
60. Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 39: 1017-1020, 2004.
61. Sellink JL. Thoughts on the radiologic study of the small intestine. *Ned Tijdschr Geneeskde* 115(17): 743-8, 1971.
62. Cirillo LC, Camera L, Della Noce M, Castiglione F, Mazzacca G, Salvatore M. Accuracy of enteroclysis in Crohn's disease of the small bowel: a retrospective study. *Eur Radiol* 10: 1894-1898, 2000.
63. Laass MW, Roggenbuck D, Conrad K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmunity Reviews* 13: 467-471, 2014.
64. Maconi G, Parente F, Bollani S, Imbesi V, Ardizzone S, Russo A, Bianchi Porro G. Factors affecting splanchnic haemodynamics in Crohn's disease: a prospective controlled study using Doppler ultrasound. *Gut* 43(5): 645-650, 1998.
65. Aydin F, Dinçer D, Güngör F, Boz A, Akça S, Yildiz A, Tosun O, Karayalçın B. Technetium-99m hexamethyl propylene amine oxime-labeled leukocyte scintigraphy at

three different times in active ulcerative colitis: comparison with colonoscopy and clinico-biochemical parameters in the assessment of disease extension and severity. *Annals of Nuclear Medicine* 22(5): 371–377, 2008.

66. Ailsa L Hart, Siew C Ng. Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Disease* 39(4): 229-236, 2011.

67. Hommes DW, van Deventer SJ. Endoscopy in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 126: 1561-1573, 2004.

68. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3: 11-24, 2005.

69. Peyrin-Biroulet L, Loftus Jr EV, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 105: 289–297, 2010.

70. Rameshshanker R, Arebi N. Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why. *World J Gastrointest Endosc* 16: 201-211, 2012.

71. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 3: 11-24, 2005.

72. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH, Stolte M, Kanzler S, Nafe B, Jung M, Galle PR, Neurath MF. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 124: 880-888, 2003.

73. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, Lémann M, Marteau P, Rutgeerts P, Schölmerich J, Sutherland LR. . A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 132: 763-786, 2007.

74. Ünal HÜ. Crohn hastalığında tedaviye güncel bakış. *Güncel Gastroenteroloji* 16(1): 11-25, 2012.

75. Freeman HL. Use of the Crohn's disease activity index in clinical trials of biological agents. *World J Gastroenterol* 14(26): 4127-4130, 2008.

75. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 130: 940-987, 2006.

77. Bulut T. İnflamatuvar barsak hastalıklarında medikal ve cerrahi tedavi prensipleri. *Ankem Dergi* 17(4): 365-370, 2003.

78. Üzerk M, Çetinkaya H. Ülseratif kolitin klasik tedavisine genel bakış ve anti-TNF ajanların rolü. *Güncel Gastroenteroloji*, 13(1): 41-47, 2009.

79. Cima RR, Pemberton JH. Medical and Surgical Management of Chronic Ulcerative Colitis. *Arch Surg* 140: 300-310, 2005.

80. Harries AD, Heatly RV. Nutritional disturbances in Crohn's disease. *Postgrad Med J* 59: 690-697, 1983.

81. Uysal Z. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi, *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi, JournalAgent* (elektronik dergi). 1(3): 7-22, 2007. Erişim: (<http://journalagent.com>)

82. Evim M, Baytan B, Güneş AM. Demir ve demir metabolizması. *The Journal of Current Pediatrics*, 65-69, 2012.

83. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochim Biophys Acta* 1763: 690-699, 2006.

84. Hcpidin: the link to understanding iron regulation. (<http://www.mlo-online.com/articles/201010/hepcidin-the-link-to-understanding-iron-regulation.php>).

Erişim tarihi: 15/02/2014.

85. West AR, Oates PS. Mechanisms of heme iron absorption: current questions and controversies. *World J Gastroenterol* 14: 4101-4110, 2008.
86. Gambling L, Andersen HS, McArdle HJ. Iron and copper, and their interactions during development. *Biochem Soc Trans* 36: 1258-1261, 2008.
87. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *The Journal of Biological Chemistry* 276(11): 7806-7810, 2001.
88. Krause A, Neitz S, Magert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, Adermann K. LEAP-1; a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Letters* 480: 147-150, 2000.
89. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *Journal of Biological Chemistry* 276: 7811-7819, 2001.
90. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, Loukopoulos D, Camaschella C. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nature Genet* 33: 21-22, 2003.
91. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochim Biophys Acta* 1763(7): 690-699, 2006.
92. Anderson GJ, Darshan D, Wilkins SJ, Frazer DM. Regulation of systemic iron homeostasis: how the body responds to changes in iron demand. *Biometals* 20: 665-674, 2007.
93. Tandara L, Salamunic I. Iron metabolism: current facts and future decisions. *Biochemia Medica* 22(3):311-28, 2012. Erişim:(<http://dx.doi.org/10.11613/BM.2012.034>).
94. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 102(3): 783-788, 2003.
95. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochim Biophys Acta* 1763(7): 690-699, 2006.
96. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 101(7): 2461-3, 2003.
97. Ganz T. Hepcidin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 18(2): 171-82, 2005.
98. Ganz T. Hepcidin in iron metabolism. *Current Opinion in Hematology* 11: 251-254, 2004.
99. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu. Rev. Nutr* 26: 323-342, 2006.
100. Grgn G. Demir eksikliği anemisi epidemiyoloji, ayırıcı tanı ve tedavide gözden kaçışılan ipuçları. *İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 17:7-8, 2013.
101. Akay OM, şahin F, Glbř Z. Demir eksikliği anemisi gelişen menorojili kadınlarda konjenital veya edinsel trombosit fonksiyon bozukluklarının tam kan trombosit agregasyonu ile karşılaştırılması. *Turk J Haematol* 22(2): 71-78, 2005.
102. Sıcak GT. Hipokrom mikrositer anemiler. İç Hastalıkları (İliin G, Biberđlu K, Süleymanlar G, nal S, ed). 1'inci baskı. Ankara, Güneş Kitapevi, Cilt 1, 1791-1795, 2003.
103. Quality Assurance Committee, Ontario Association of Medical Laboratories. Guidelines for the Use of Serum Tests for Iron Deficiency (CLP 002). Erişim: (http://www.oaml.com/documents/IronDeficiencyFinalMarch2012_000.pdf).
104. Ülkü B. Demir eksikliği anemisi: klinik hematolojinin ABC'si. İ.. Cerrahpařa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eęitimi Etkinlikler, Anemiler Sempozyumu. 23-32, 2001.

105. Beşışık SK. Demir eksikliği anemisi. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları Klinik Hematoloji (Dinçol G, Pekcelen Y, Sargın D, Atamer T, Nalçacı M, Aktan M, Beşışık SK, eds). 1'inci baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 47-62, 2003.
106. Atamer T. Anemik hastaya yaklaşım. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2(2): 89-95, 2004.
107. Duffy TP. Mikrositik ve hipokromik anemiler. Cecil textbook of medicine (Goldman L, Ausiello D, Ünal S, eds). 22'inci baskı. İstanbul, Güneş Kitabevi, Cilt 1, 1003-1008, 2006.
108. Ali R. Demir eksikliği anemisi. İç hastalıkları (Dolar E, ed). 1'inci baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 553- 57, 2005.
109. Gülertan S. Demir eksikliği anemisi olan kadınlar hastalarda oral demir tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İstanbul, 2008.
110. Hillman R, Ault K, Leporrier M, Rinder H. Hematology in Clinical Practice (Shanahan J, Lebowitz H, eds). Fifth edition. 55-64, 2011.
111. Türk Hematoloji Derneği. Yetişkinde Demir Eksikliği Tanı ve Tedavi Klavuzu. Ulusal Tedavi Klavuzu, 2011. Erişim: (<http://www.thd.org.tr/thdData/Books/94/bolum-iii-yetiskinde-demir-eksikligi-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf>)
112. Erichsen K, Hausken T, Ulvik RJ, Svardal A, Berstad A, Berge RK. Ferrous fumarate deteriorated plasma antioxidant status in patients with Crohn disease. Scand J Gastroenterol 38: 543–8, 2003.
113. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 40-61, 2003.
114. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. Gut 53(8): 1190-1197, 2004.
115. Kaplan M, Solmazgül E, Nalbant S. Kronik hastalık anemisi ve hepsidin. Türkiye Klinikleri J Med Sci 26: 538-544, 2006.
116. Wang CQ, Udupa KB, Lipschitz DA. Interferon-gamma exerts its negative regulatory effect primarily on the earliest stages of murine erythroid progenitor cell development. J Cell Physiol 162: 134-8, 1995.
117. Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, Cho HJ, Keefer LK, Nathan CF, Young NS. Nitric oxide suppression of human hematopoiesis in vitro. Contribution to inhibitory action of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha. J Clin Invest 96: 1085-92, 1995.
118. Cartwright, G.E. The anemia of chronic disorders. Blood 42: 1-4, 1983.
119. Türk Hematoloji Derneği. Kronik Hastalık Anemisi Tanı ve Tedavi Klavuzu. Ulusal Tedavi Klavuzu, 2011. Erişim: (<http://www.thd.org.tr/thdData/Books/94/bolum-ix-kronik-hastalik-anemisi-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf>)
120. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, Nikolaus S, Bauditz J, Gasche C, Lochs H, Raedler A. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. N Engl J Med 334: 619–23, 1996.
121. Schreiber S, Wedel S. Diagnosis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 3(3): 204-216, 1997.
122. Türk Hematoloji Derneği. B 12 Vitamini Eksikliği Tanı ve Tedavi Klavuzu. Ulusal Tedavi Klavuzu, 2011. Erişim: (<http://www.thd.org.tr/thdData/Books/94/bolum-i-b12-vitamini-eksikligi-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf>)
123. Unal S. Folik asit eksikliklerinde tanı, klinik ve tedavi yaklaşımları. Erişim: (http://tphd.org.tr/files/9_Pediatric_Konusma_Metinleri/Folik_Asit_Eksikliklerinde_Tani_Klinik_ve_Tedavi_Yaklasimlari%23Selma_Unal.pdf). Erişim tarihi: 05/05/2014.

124. Sandbom WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 91: 423-33, 1996.
125. Alves RA, Miszputen SJ, Figueiredo MS. Anemia in inflammatory bowel disease: prevalence, differential diagnosis and association with clinical and laboratory variables. *Sao Paulo Med. J.* vol.132 (3) : 140-146, 2014.
126. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, Malliaraki N, Sfiridaki A, Kouroumalis EA. Serum hepcidin and prohepcidin concentrations in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 23(3): 262-268, 2011.
127. Mecklenburg I, Reznik D, Fasler-Kan E, Drewe J, Beglinger C, Hruz, P. Serum hepcidin concentrations correlate with ferritin in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* S1873-9946(14)00153-6, 2014.
128. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Armstrong D, Schmidt C, Trumler M, Pittet V, Vavricka SR. Fecal Calprotectin More Accurately Reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive Protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflammatory Bowel Disease* 19(2): 332-341, 2013.