

# İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Etyopatogenez

Z. Mesut Yalın KILIÇ, Serkan UYSAL, Işlay NADİR

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) terimi; Crohn hastalığı (CH) ve Ülseratif kolit (ÜK) için kullanılan genel bir terimdir. Her iki hastalık ta gastrointestinal traktüsün kronik idiyopatik inflamatuvar hastalığıdır. Aralarında önemli farklılıklar bulunmakla birlikte benzer tarafları da bulunduğundan aynı hastalık grubu olarak değerlendirilirler. Sağlıklı bireylerde mukozal inflamasyon, sebep ortadan kalkınca sınırlanırken, İBH’da mukozal immun sistem kronik olarak aktive kalmaktadır.

CH gastrointestinal sistemin özefagustan anüse kadar herhangi bir bölümünü etkileyebilen, fakat en sık ince barsak ve kolonda görülen granümatöz bir hastalıktır. ÜK ise genellikle sadece kolonda sınırlı non granümatöz bir hastalıktır.

Her iki hastalığın etyolojisi ve patogenezinde tam bir belirginlik yoktur, ancak etyopatogenezinde ortak patofizyolojik özellikler olduğu gözlenmiş ve bu nedenle incelemeler genellikle birlikte tariflenmiştir.

Bu hastalıkların sebebi tam bilinmemekle beraber epidemiyolojik faktörler etyopatogeneze ışık tutabilir. Ancak ÜK ve CH’da epidemiyolojik çalışmalarda kısmen hastalığın özellikleri nedeniyle zordur. İBH’nın klinik sunumu sinsi olabilir ve hastalığın tanınması ile hastalığı başlatan olaylar arasındaki zaman oldukça uzun olabilir, bundan dolayı tanımla-

mak zordur, birçok etkilenen insan asemptomatik veya hafif semptomlu olabilir ve bunlar da gözden kaçabilir. Aynı zamanda İBH rölatif olarak değerlendirildiğinde toplumda yaygın hastalıklar değildir. Epidemiyolojik çalışmaların yetersiz kalmasında bir neden de tanısal kriterlerin yetersizliği ve bunların birçok çalışmaya uygulanmasındaki zorluklardır.

Her iki hastalığın da barsaklarda nonspesifik inflamatuvar cevabın sınırlandırılmamış aktivasyonundan oluştuğu gözlenmektedir. İBH etyopatogenezi tam aydınlanamamakla birlikte birçok faktör ortaya atılmıştır.

## EPİDEMİYOLOJİ

ÜK ve CH hastalığının insidans ve prevalansı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterdiği gibi etnik grup ve ırklara göre de farklılıklar gösterir.

Kuzey ülkeleri hastalığın sık görüldükleri ülkelerdir (İngiltere, İskandinav ülkeleri, Kuzey Amerika ve Avrupa). Bu ülkelerde hastalığın görülme oranları yüksek iken Güney Avrupa, Orta Amerika, Afrika ve Avustralya’da hastalığın insidansı daha düşüktür. Asya ve Güney Amerika’da ise hastalık oldukça nadirdir (Kuzey ülkelerinde ÜK yüzbinde 6-12, CH yüzbinde 5-7, güney ülkelerinde ÜK yüzbinde 2-8, CH yüzbinde 0,1-4 oranında görülür). Amerikada

yaklaşık 1.000.000 kişi İBH olup her yıl 30.000 kişi yeni tanı almaktadır. Avrupada prevalansı 100.000 de 100-200 dir (1-3).

İBH prevalansı Kuzey Amerikada 1960 ve 1980 lerde pik yapmış daha sonra plato çizmiştir. Son 30-40 içinde ÜK sıklığında belirgin bir değişiklik görülmezken CH sıklığında artış dikkat çekmektedir (3).

Hastalık bimodal yaş dağılımı gösterip 15-30 yaşları en sık tanı yaşı olup, daha küçük bir pik ise 50-70 yaşları arasında gözlenmektedir. %10 hastaya da 18 yaş altında tanı konulmaktadır. Son yıllarda CH tanınma yaşı artmıştır (25'ten 30'a çıkmıştır).

Kadın/Erkek oranlarına bakıldığında; ÜK için hemen hemen bütün yaş gruplarında bire yakınken, CH kadınlarda erkeklere göre 1.8 kat daha fazla görünmektedir (1).

İBH'ları beyazlarda diğer ırklara göre daha fazla görülmektedir. Yahudilerde (Ashkenazim Jews) İBH 2-4 kat daha fazladır. Ancak Yahudiler arasındaki karşılaştırmalarda da hastalık oranları bölgeden bölgeye değişimler göstermektedir. Asya' da (Japonya, Kore'de) İBH oranı daha az olmakla beraber artış görülmektedir. Asya ülkelerinde laktoz intoleransı sık olup, laktoz intoleransında İBH sıklığı azalmakta, Japonya'da süt tüketimi artışı ile İBH sıklığında da artış izlenmektedir (Süt ile infektif faktörlere maruziyet artıyor).

İBH Kuzey yarım kürede, batılılaşmış, endüstrileri gelişmiş toplumlarda, şehirlerde yaşayan yüksek sosyoekonomik sınıfta daha sık görülürler.

İBH beyaz yakalılarda mavi yakalılara göre, büro çalışanlarında büro dışı alanlarda çalışanlara göre daha fazla oranda görülmektedir. Soğuk iklimlerde daha sıktır. İşsizlerde, inşaat işçileri, çiftçilerde İBH sıklığı daha azdır. Sedanter yaşam, temiz toplumlarda, hijen şartları iyileştikçe hastalık oranı artmakta, kötü sanitasyon, kalabalık yaşam alanları ise hastalığa karşı koruyucudur (4).

İBH patogeneğinde etkin faktörler olarak genetik, immünolojik, mikrobiyolojik, çevresel faktörler suçlansa da kesin etyolojik ajan belli değildir.

## ETYOLOJİK FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

### Genetik Faktörler

İBH'da kronik intestinal inflamasyonun gelişiminde genetik faktörlerin rolü olduğu kesin olarak belirlenmiştir. Genetik faktörlerin rolü kompleks olup, tek bir gen modeli ile açıklanamamakta, Mendelian kanunlarına uygun herediter geçiş olmayıp, heterojen poligenik genetik bozukluktan söz edilmektedir. Bu genetik geçiş çevresel faktörlerden etkilenir.

İBH için pozitif aile hikayesi önemli bir risk faktörüdür. Yaklaşık olarak ÜK ve CH'larının %20-30'si aile üyelerinden etkilenmektedir. Birinci derecede akrabalarda hastalık görülme riski artmıştır. Bu risk genel popülasyona göre 5-20 kat artmış olup, İBH'luların birinci derece akrabalarında İBH olma olasılığı %1-8 ikinci derece akrabalıkta oran %0,1-0,2 dir. CH'de genetik geçiş daha baskınken ÜK'da immünolojik etmenler daha baskındır. Monozigot ve dizigot ikizlerin karşılaştırılmasından elde edilen veriler CH'da genetik faktörlerin rolünün ÜK'ten daha fazla olduğunu göstermiştir. Monozigotlarda dizigot ikizlerden daha fazla geçiş olduğu bulunmuştur. Bu oran ÜK'da CH'ye göre daha az olup, ÜK'da hastalık olma oranı monozigotiklerde %6-17, dizigotiklerde %0-5, CH'da hastalık olma oranı monozigotiklerde %37-58, dizigotiklerde %3.9-12'dir (2, 3, 5).

HLA B 27, HLA-B5 (Japonlarda ÜK), HLA-B52, HLA-B35 (İsrail ÜK), HLA-DR2 (Japon-Yahudilerde ÜK), HLA-DRB1\*1502, HLA-DRB1\*0103 (ÜK), HLA-B44 (CH), HLA-DR4 (Japonlar CH), HLA-DRB1\*07 (CH), HLA-DR1-DQB1\*0501 (CH) sıklığı İBH'da artmıştır (1, 3, 5).

DNA analizi ile yapılan kromozomal tetkiklerde kromozom 1, 3, 6, 7, 14, 16 ve 19'da hastalıkla ilgili genler tesbit edilmiştir. Tesbit edilen en belirgin bağlantı 16. kromozomun perisentromerik bölgesindeki nücleotid-binding oligomerization domain 2 (NOD 2) geni ve proteini. NOD 2, Caspase activation and recruitment domain 15 (CARD 15) olarak bilinir. CARD 15 polimorfik bir gen olup doğal immünite ile ilgilidir. İBH ile ilgili olduğu açıkça tesbit edilen ilk gendir (4). Bu gende 60'dan fazla

mutasyon tesbit edilmiş olup 3 tanesi CH gelişiminden sorumludur (arg 702 trp, gly 908 arg, leu 1007 sinsC). CH'lerin yaklaşık %17-27'sinde NOD 2'de defekt tesbit edilmiştir (Başka bir çalışmada %50). NOD 2 geni homozigot olanlarda CH riski 20 kat artmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda CARD 15/ NOD 2 mutasyonu %20 oranında pozitif bulunmuştur. CARD 15/ NOD 2 mutasyonu ileal hastalık, erken yaş, striktürlü CH'da etkili bulunmuş. CARD 15/ NOD 2 mutasyonu tesbit edilen Asya'lılarda CH arasında ilişki tesbit edilememiştir.

NOD 2/CARD 15 geninin İBH oluşturma mekanizması tam olarak açıklanamamakla beraber; NOD 2 monosit ve makrofajlara etkili olup hücrel immun cevapta muramil dipeptiti stimüle ederek nuclear faktör (NF)-kB, transkriptör faktör salınımına ve makrofaj apoptosizine yol açar. Ayrıca sitokin, growth faktör, araşidonik asit metabolitleri, reaktif oksijen metabolitleri salınımına ve doku hasarına neden olur. NOD 2 gen mutasyonu commensal mikrofloraya karşı tolerans gelişimini engeller ve kronik intrasellüler enfeksiyona neden olur. Bakteri duvarındaki peptidoglykan molekülü komponentlerinden olan muramil dipeptit NOD 2'ye bağlanır. Bu da Freud's adjuvant olarak immun yanıtın artışına neden olur.

CARD 15/NOD 2 immünohistokimyasal olarak reverse transcriptas PCR ile normal kolon sitoplazmasındaki makrofajlardada gösterilmiştir. CARD 15/ NOD 2 TNF- $\alpha$ , interferon- $\gamma$  sentezini artırır.

The human multidrug resistance gen ÜK'lı hastaların İntestinal Epithelial Cells (IECs) tesbit edilmiştir. Bu gen p-glycoprotein sekrete eder ve IL-10 artışına neden olur. IL-1 reseptör antagonistindeki polimorfizmde erken yaşta ÜK tanıları konmuştur. Type 1 plazminojen aktivatör inhibitör gen polimorfizmde CH sıklığında artış tesbit edilmiştir.

**TNF:** Mukoza, serum ve dokuda TNF varlığı hem ÜK'de hem de CH'da incelenmiş olup TNF protein üretimi ve gen ekspresyonu araştırılmıştır. Anti TNF şimerik monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan çalışmalarda TNF'in CH patogenezinde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (6).

**IL-IRA (İnterlökin 1 reseptör antagonisti):** IL-IRA ve IL-1 geni 2. kromozomda bulunur. ÜK patogenezinde IL-IRA geninin rolü olduğu tesbit edilmiştir.

**Human regenerating gen family (REG family);** kolonik mukozal rejenerasyona neden olduğu tespit edilmiştir.

**Colonic epithelial cells (CECs) karbonik anhidraz IV detoksifikasyon geni;** Akut kolitte CECs hücrelerini uyardığı belirlenmiştir (7).

### **İBH patogenezinde yer alan adezyon molekülleri**

**Selectin Family:** Lökosit, endotel hücreleri ve trombositlerden salınırlar; P-Selektin, E-Selektin, L-Selektin.

**İmmunglobülin superfamily:** Endotel hücreleri, lökosit ve trombositlerden salınırlar. ICAM 1 (İntersellüler adezyon molekülü), ICAM 2, VCAM-1, Mad CAM-1, PECAM-1, VAP-1.

**İntegrin family:** Lökositlerden salınırlar. LFA 1, VLA 4, Alfa 4 İntegrin, Alfa 4 beta 7 integrin (8).

### **İmmünolojik Faktörler**

Barsak mukozası ve barsak içeriği arasında immüno- lojik bir denge vardır. İBH immüno- lojik temeli olan bir hastalık grubu olup bu dengenin bozulması ile ortaya çıkar. İBH'da en önemli inflamatuvar ajanlar bakteriyel antijenler, barsak lümenindeki diyetle alınan antijenler, cholic asit, sindirim enzimleridir. Uygun genetik ve immüno- lojik zeminde araya giren tetikleyici etmenler inflamasyonu başlatır.

İBH'da genetik yatkınlık yanında hücreler arası immüno- lojik etkileşimin de rolü vardır. CH 'Th 1 disease' IL-12 ve interferon- $\gamma$ , TNF, IL-23, IL-27, IL-21 üzerinde etkili iken, ÜK 'Th 2 disease' IL-5, IL-4, IL-13 üzerinden etkileşim gösterir. (9, 10)

**Regulatory T cell;** hücre yüzeyinde CD4+CD24+ molekülleri içeren enfeksiyona karşı immün cevap- tan sorumlu hücrelerdir. Farelerde şiddetli kolitte Th 1 proliferasyonunu inhibe eder. İnsanlarda henüz aktif formu izole edilememiştir.

**Dentritic Cell (DCs);** İBH patogenezinde etken olup, fare modeli ÜK'da MHC class II ve T hücre artışına

neden olur. Dendritic Cell (DCs), normal mukozada interferon- $\gamma$ , NK T cell, IL-2, IL-18 salınımını artırır. Dendritic Cell (DCs), CH'da mukozada TNF- $\alpha$  salınımını artırır. (9)

Sağlıklı barsakta potansiyel proinflatuvar luminal bakterilere karşı barsak epitelinde nötrofil infiltrasyonu olmamaktadır. Makrofajlardaki fenotipik değişikliklerle barsaktaki Triggering the receptor expressed on myeloid cells (TREM-1) yüzey molekülü aktive olmakta, bunun sonucunda nötrofil, makrofaj, monositlerden proinflatuvar sitokinler salınmaktadır. TREM -1 %10 üzerine çıkarsa barsakta artmış inflamatuvar yanıt meydana gelir.

İBH'da mukozadaki immünoreglatuvar defekt artmış mikrobiyal yükü birliktedir. Bu teoriye göre patogeneze üç mekanizma rol alır.

- Normal luminal içeriğe karşı disfonksiyonel konakçı yanıtı
- Lüminal antijenlere karşı defekif mukozal bariyer
- Spesifik patojen enfeksiyonlar

#### **Normal luminal içeriğe karşı disfonksiyonel konakçı yanıtı**

Kommensal bakteri ve konakçı arasında simbiyotik ilişki vardır. Kommensal bakteriler inflamatuvar genleri ve NF-kB aktivasyonunu bloke ederler. Bu da inflamatuvar cevabı inhibe eder. İBD'da luminal mikroflora karşı tolerans kaybı ile mukozal hücrelerde inflamasyon tetiklenir kronik destrüktif immün yanıt oluşur. ÜK'da aerob bakteriler CH'da ise anaerob bakteriler, hücre duvarı komponentleri kronik destrüktif immün yanıtı neden olabilir. Aynı bakteriye karşı değişik immün yanıtlar meydana gelebilir. Bakteroides vulgarise karşı IL-10 eksikliği saptanan ratlarda, HLA B 27-B2 transgenetik modelde şiddetli inflamasyon oluşabilir.

#### **Luminal antijenlere karşı defekif mukozal bariyer**

İBH'da barsak epitel mukozasında uzun süreli mukozal inflamasyona bağlı barsak epitel permeabilitesi artar. Bunun İBH oluşumundaki primer defekt olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı epitelde gelişmiş tight junctionlar luminal bakteriler ve mikroplara

karşı etkili bariyerlerdir. Bu bariyerin bozulması ile mukozal epitelde inflamasyon oluşur. Barsak epitel permeabilitesindeki artışa bağlı olarak luminal bakterilerin uptake ve translokasyonu artar. Bunun sonucunda bakteriyel ürünler mukozal bariyeri geçer. Dolaşan kanda nötrofil sitoplazmalarında antikorlar oluşur. İmmün hücrelerle direkt temas kurarlar ve adaptif immün sistem aktivasyonu oluşur. İnflatuvar sitokinler, nötrofiller periferik kandan mukozaya infiltre olurlar. Bu aşamadaki en önemli inflamatuvar moleküller TNF, IL -1 ve IL-6 dır (11).

#### **Spesifik patojen enfeksiyonlar**

Sonuç olarak değerlendirildiğinde enfeksiyöz nedenlerde etyoloji de rol oynarlar ancak hiçbir spesifik patojenin rolü netlik kazanmamıştır.

**Bakteriyel ajanlar:** Mycobakterium paratuberculosis, Mycobakterium avium intracellulare, Mycobakterium leprae, Mycobakterium kansasii, Listeria Monocytogenes, Helicobakter hepaticus, Diplostreptokoklar, E. Coli, Campylobakter, Clostridium difficile, Klamidya, Proteus, Pseudomonas, Shigella, Salmonella, Tropheryma whippleii

**Viral etkenler:** Norwalk antijen, Adenovirus, Rubella, Respiratuar sinsityal virus, Paramyxovirus (Measles), Herpes, Rotavirus, İnfluenza A- B, Ebstein-Barr Virus

**Parazitik patojenler:** Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Blastocystis hominis (12).

#### **Çevresel faktörler**

İBH'nın gelişiminde pek çok çevresel faktörün rolü olduğu belirlenmiştir.

**Zararlı çevresel etmenler;** Fast food yiyecekler, yüksek oranda yağ asiti alımı, rafine şeker kullanımı, temiz yemek, temiz su, çocukluk çağında antibiyotiklerin yaygın kullanımı, non steroid anti inflamatuvar ilaç kullanımı, OKS kullanımı, sigara içimi, hijyen şartlarının iyi olması ve geçirilmiş çocukluk çağı enfeksiyonlarının İBH'nı tetikledikleri belirtilmiştir.

**Faydalı çevresel etmenler;** İnek sütü alerjisi olanlar, meyve, sebze, yüksek oranda fiber alımı, anne sütü almak, apendektomi olmak, sınırlı oranda alkol ve kahve tüketiminin İBH'na karşı koruyucu olduğu belirlenmiştir.

Sigara içme ile İBH arasındaki ilişki iyi anlaşılmıştır. Sigara içme ÜK'de yararlı CH'da ise zararlı etkilere sahiptir. Sigaranın etkisi ilk kez 1989'da yapılan bir meta analizle gösterilmiştir. Sigara içmeyi bırakmanında ÜK gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir. Sigara ÜK için yararlı etkileri artırırken CH için zararlı etkileri artırır. Yine sigara içen ÜK'li hastalarda daha düşük hospitalizasyon, PSC, poşit oranı daha düşüktür. Ancak kolektomi oranları arasında fark bulunmamıştır. CH sahip sigara içen hastalarda hastalığın aktif dönemlerinde artış, operasyona girme oranlarında artış ve azalmış yaşam kalitesi gözlenmektedir (12).

#### **Psikosomatik faktörler**

İBH etyolojisinde psikosomatik faktörlerin rolü tartışmalıdır. İBH'da görülen psikosomatik durumlarının çoğunun hastalığın nedeni değil sonucu olduğu düşünülmektedir (13).

#### **PATOGENEZ**

Başlangıç olayları süregelen olaylardan ayrı ele alınmalıdır. Öncelikle inflamatuvar proses olayı tetikler, İBH'daki immüno-regülatuar sistemindeki bozuluktan dolayı inflamatuvar olaylar daha da şiddetlenir ve doku hasarına yol açarak sonuçta klinik semptomları oluşturur.

Öncelikle enfeksiyon ve enfeksiyöz olmayan işlemler olayı başlatır. İnflamatuvar olay stimüle olur ve genetik eğilimi olan hastalarda mukozal bariyer bozulabilir. Burada başlamış olan inflamatuvar süreç dirençli luminal bakteriler, bakteriyel ürünler veya diyet antijenlerine maruz kalma ile devam edebilir. Etken ajanlar distal ileum ve kolonda en fazla bulunur. Luminal mikrobiyal ajanlar mukozaya yerleşirler, eğer mukozal bariyer bozulursa sistemik dolaşıma katılırlar ve intestinal inflamatuvar hücreleri aktif hale getirirler ki bu hücreler sitokinler, araşidonik

asit ürünleri, proteazlar, nitrikoksitler toksik oksijen metabolitleri aracılığıyla toksik inflamatuvar olayı devam ettirirler. Bakteriyel ürünlerin ve toksinlerin sistemik alımı ÜK ve CH'm ekstra intestinal bulgularını ortaya çıkarırlar (12).

Kronik intestinal inflamasyonda, pro ve antiinflamatuvar regülatuar sitokinlerin dengesizliği ve T<sub>H</sub> (CH de T helper 1, ÜK da T helper 2 ) bozukluğu vardır. Bunlar IL-1, IL-1 β, TNF-α, IL-12, İFN-γ, IL-10, TGF-β, IL-4, IL-5, IL-13 dür. Aktive makrofajlar tarafından salgılanan IL-1 ve TNF-α inflamatuvar kaskatta bazı mediatörlerin üretimini stimüle eder. Bunlar sitokinler, araşidonik asit metabolitleri ve proteazlardır. Bunlar aynı zamanda T lenfosit aktivasyonunda rol alırlar (14).

Makrofaj ve T lenfositlerin aktivasyonu sitokinlerin (IL-1, TNF-α ve İFN-γ) çoğalmasına neden olur. Aynı zamanda diğer inflamatuvar hücreleri de olaya katarak inflamasyonu büyütürler. Adezyon molekülleri artar; bunlar da nötrofillerin, monositlerin, lenfositlerin damar duvarına yapışmasını sağlar, aynı zamanda hücre duvarı ve intestinal matrikse migrasyonunu sağlar. Kemotaktik moleküller (IL-8, MCP-1, ENA-78 ve RANTES gibi) Kemokinler, TGF-β, LT-B<sub>4</sub>, PAF inflamatuvar hücre migrasyonuna yardımcı olur (PMNL, monositler, makrofaj). İnflamatuvar cevap efektör, epitelyal ve mezenkimal hücrelerin sayısını artırmakla çoğaltılır (TNF α, IL-1β, IL-1α). IL-1 T hücre kaskatını aktive ederki IL-1, IL-3, IL-4, IL-2 ve İFN-γ sekresyonuna neden olur. Bu sitokinler mast hücrelerini, plazma hücrelerini lenfokin aktive eden killer hücreleri ve PMNL'yi aktive ederler. Hücreler aktive oldukça doku hasarını meydana getiren soluble ürünleri sekrete ederler. İFN-α mukozal permabilitiyi epitelyal sıkı bağlantıları hasara uğratarak artırır, intraselüler adhezyon moleküllerini ve epitel tabakada nötrofil transmigasyonunu artırır. Aktive T lenfositleri kript hiperplazisi ve villöz atrofinin önemli bir mediatörü olarak gözükmektedir. B hücre fonksiyonları düşünüldüğünde İBH'da B hücre aktivasyonu artmış olarak bulunmuştur özellikle pANCA'nın artmış prevalansı rapor edilmiştir. ÜK'de %65 oranında görülür (15). Yine ANCA ile benzer olarak ÜK'li hastalarda laktoferrine karşı

oluşmuş antikorlarda %44 oranında gösterilmiştir. Laktoferrin baz proinflamatuvar sitokinlerin zararlı etkisinden koruyucudur. Bundan dolayı ÜK'da Anti LF Ab laktoferrin aracılıklı konakçı defans mekanizmasını ve lipopolisakkarit nötralizasyonunu bozarak doku hasarına neden olabilir (2, 14, 15).

Vasküler hasar O<sub>2</sub> metabolitlerinin direk toksik etkisiyle oluşabilir. Fibrozis CH'nın önemli bir kompli-

kasyonu olup striktür formasyonu ve obstruksiyona sebep olur. İL-1, TNF- $\alpha$  ve İGF-1 fibrozis gelişimini regüle ederler. Bunu intestinal düz kas hücrelerinin ve fibroblastların çoğalmasını stimüle ederek sağlarlar. Bunu da İGF-1 ve TGF- $\beta$  tetikler.

Sonuç olarak İBH etyopatogenezinde pek çok kompleks faktör rol oynamakta ve İBH'nın yaygın semptomlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the national course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America* 1999; 28(2): 255-81.
2. Richard H. Duerr. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America* 2002; 31: 63-76.
3. Yang H, Rotter JJ. The genetic background of inflammatory bowel disease. *Hepatology* 2000; 47(31): 5-14.
4. Hanauer SB. Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, pathogenesis and therapeutic opportunities. *Inflammatory Bowel Disease* 2006; 12(1): 3-9.
5. Jean-Pierre Hugot. Inflammatory Bowel Disease: a complex group of genetic disorder. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2004; 18(3): 451-62.
6. Severine Vermeire, Paul Rutgeerts. Novel biological strategies in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease* 2004; 10(1): 44-51.
7. Klaartje Kok, Pieter Stokkers, Pieter H. Reitsma. Genomics and proteomics implication for inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease* 2004; 10(1): 1-6.
8. Neurath MF. Mucosal Immunity in Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Disease* 2004; 10: 29-31.
9. Gerhard Rogler. Update in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Current Opinion in Gastroenterology* 2004; 20: 311-7.
10. Claudio Fiocchi. Inflammatory bowel disease pathogenesis: therapeutic implications. *Chinese Journal of Digestive Disease* 2005; 6: 6-9.
11. Bamias G, Nyce MR, De La Rue SA, et al. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Annals of Internal Medicine* 2005; 143: 895-904.
12. Kinga Karlinger, Tamas Györke, Ernő Makö, et al. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *European Journal of Radiology* 2000; 35: 154-67.
13. Talal AH, Drossman DA. Psychosocial factors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America* 1995; 24(3): 699-716.
14. Caradonna L, Amati L, Lella P, et al. Phagocytosis, killing, lymphocyte-mediated antibacterial activity, serum autoantibodies, and plasma endotoxins in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterology* 2000; 95(6): 1495-502.
15. Kılıç Z M, Tunç B, Ayaz S, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in inflammatory bowel diseases. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2004; 15(4): 238-42.