



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA İNCE  
BAĞIRSAKTA AŞIRI BAKTERİ ÇOĞALMASININ ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sinem KUL**

**Ankara, 2018**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA İNCE  
BAĞIRSAKTA AŞIRI BAKTERİ ÇOĞALMASININ ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sinem KUL**

**Tez danışmanı: Prof. Dr. Ülkü DAĞLI**

**Ankara, 2018**

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimindeki katkılarından dolayı başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı **Sayın Prof. Dr. Eftal YÜCEL** olmak üzere tüm hocalarıma,

Tez çalışmamın yapılmasındaki katkılarından ve desteğinden dolayı danışmanım **Sayın Prof. Dr. Ülkü DAĞLI**'ya,

Asistanlığım süresince yanımda olan tüm mesai arkadaşlarıma,

Beni bugünlere gelmemde yüreklendiren ve hep yanımda olan eşim **Özdemir Efe KUL** ve ailem **Akgül ÖREN, Enver ÖREN, Alperen ÖREN, Sevim KUL, Sabri KUL, Hande KUL**'a

Sonsuz teşekkür, sevgi ve saygılarımı sunarım.

**Dr. Sinem KUL**

Ankara 2018

## ÖZET

### **İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında İnce Bağırsakta Aşırı Bakteri Çoğalmasının Rolü**

Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) gastrointestinal kanalın nedeni bilinmeyen kronik inflamatuvar hastalıklarıdır. Her iki hastalığın da genetik olarak duyarlı kişilerde çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı oluşan abartılı bir immün yanıt sonucu oluştuğu ileri sürülmektedir.

Bu iki hastalık grubu diyare, kanlı dışkılama, kilo kaybı, karın ağrısı, ateş ve yorgunluk gibi pek çok ortak semptomla sahiptir. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarında ortak görülen bu semptomlar ince bağırsakta aşırı bakteri çoğalması (SIBO) varlığında da görülebilmektedir. Özellikle akut atak dönemlerinde SIBO'nun antibiyotiklerle tedavi edilebilir olması nedeni ile bu ayrımın yapılması önem taşımaktadır.

SIBO intestinal mikrobiyotanın kalitatif ve/veya kantitatif olarak değişiminin maldigesyon/malabsorbsiyon ile ilişkisinin klinik ve laboratuvar ile gösterilmesi olarak tanımlanır. SIBO tipik semptomlara neden olabileceği gibi (steatore, diyare, protein kaybettiren enteropati, spesifik yetmezlik durumları), malabsorbsiyon/maldigesyona sebep olmadan daha hafif semptomlar (karında gaz, şişkinlik gibi, ör: irritabl bağırsak sendromunda SIBO) ile de klinik olarak karşımıza çıkabilir. Dolayısıyla SIBO yaygın görülen hastalıklar arasında gözden kaçan bir faktördür.

Bu çalışma ile ülseratif kolit ve Crohn tanılı hastalarda SIBO varlığının, sıklığının ortaya konulması ve SIBO varlığının hastalık aktivasyonu, hastalık lokalizasyonu ve hastalık süresi ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı (İBH) ile izlenen ve 27.09.2017-09.04.2018 tarihleri arasında polikliniğe başvurmuş olan 40 ülseratif kolit, 35 Crohn hastası ile 41 sağlıklı gönüllü olmak üzere 3 grup üzerinde ve toplam 116 kişi ile yürütülmüştür. Hastalara oral glukoz solüsyonu içirilmesini takiben Quintron Breath Tracker isimli cihaz kullanılarak nefeste H<sub>2</sub> ve CH<sub>4</sub> düzey ölçümleri yapılmıştır. Ek olarak İBH olan hasta grubu için son dönemde yapılmış olan rutin poliklinik kan tetkikleri (c-reaktif protein, fekal kalprotektin, hemogram, transferrin saturasyonu, B12 vitamin düzeyi) incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen toplam 116 kişinin 14'ünde (%12,1) SIBO-pozitif, 102'sinde (%87,9) SIBO-negatif saptanmıştır. Grup dağılımlarına bakılacak olursa ülseratif kolit hastalarının 6'sında (%15) SIBO-pozitif, 34'ünde (%85,0) SIBO-negatif; Crohn

hastalarının 5'inde (%14,3) SIBO-pozitif, 30'unda (%85,7) SIBO-negatif; sağlıklı kontrol grubunu oluşturan kişilerin 3'ünde (%7,3) SIBO-pozitif, 38'inde (%92,7) SIBO-negatif saptanmıştır.

Çalışmamızda SIBO saptanmayan hastalarda ek olarak CH<sub>4</sub> pozitifliği de incelenmiş ve toplam 116 kişinin 48'inde (%41,4) CH<sub>4</sub>-pozitif, 68'inde (%58,6) CH<sub>4</sub>-negatif saptanmıştır. Grup dağılımlarına bakılacak olursa ülseratif kolit hastalarının 17'sinde (%42,5) CH<sub>4</sub>-pozitif, 23'ünde (%57,5) CH<sub>4</sub>-negatif, Crohn hastalarının 14'ünde (%40) CH<sub>4</sub>-pozitif, 21'inde (%60) CH<sub>4</sub>-negatif; sağlıklı kontrol grubunu oluşturan kişilerin 17'sinde (%41,5) CH<sub>4</sub>-pozitif, 24'ünde (%58,5) CH<sub>4</sub>-negatif saptanmıştır.

İBH olan hastalarda SIBO' nun saptanması halinde özellikle akut atak dönemlerinde antibiyotiklerle tedavi edilebilir olması nedeni ile bu ayrımın yapılması önem taşımaktadır.

Gelecekte İBH hastalarının değerlendirilmesi ve yönetiminde SIBO'nun rolünü incelemek amacıyla prospektif çalışmaların yapılmasına devam edilmesi gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, nefes testi, ince bağırsakta aşırı bakteri çoğalması

## **ABSTRACT**

### **The Role of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Inflammatory Bowel Diseases**

Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are chronic inflammatory diseases of unknown etiology of the gastrointestinal tract. Both of diseases have been suggested to result in an exaggerated immune response to various antigens or environmental factors in genetically susceptible individuals.

These two groups of diseases have many common symptoms such as diarrhea, bloody stool, weight loss, abdominal pain, fever and fatigue. These symptoms, which are common in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease, can also be seen in the presence of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). This distinction is important, especially in the acute episodes when SIBO can be treated with antibiotics.

SIBO is defined as clinical and laboratory demonstration of the association between the qualitative and/or quantitative changes of intestinal microbiota and maldigestion/malabsorption. As well as causing typical symptoms (steatore, diarrhea, protein-losing enteropathy, specific conditions of insufficiency), SIBO may also be presented as milder symptoms (gas, swelling, e.g. SIBO with irritable bowel syndrome) without causing malabsorption/ maldigestion. Therefore, SIBO is an overlooked factor among the common diseases.

The aim of this study was to investigate the frequency of SIBO presence in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease and the relationship of SIBO presence with disease activation, disease localization and disease duration.

The study was conducted with 3 groups including a total of 116 people consisting of 40 ulcerative colitis patients and 35 Crohn's patients who had been diagnosed with inflammatory bowel disease (IBD) in Başkent University Medical Faculty Hospital Department of Gastroenterology and resorted to polyclinic between 27.09.2017-04.04.2018 and 41 healthy volunteers. Following the administration of oral glucose solution to the participants, breath H<sub>2</sub> and CH<sub>4</sub> levels were measured using the Quintron Breath Tracker. In addition, recent routine outpatient blood tests (c-reactive protein, fecal calprotectin, hemogram, transferrin saturation, vitamin B12 levels) were analyzed for the patient group with IBD.

SIBO-positive was detected in 14 (12.1%) and SIBO-negative was detected in 102 (87.9%) of the total 116 patients included in the study. According to group distribution; SIBO-positive in 6 (15%) and SIBO-negative in 34 (85%) of the patients with ulcerative colitis, SIBO-positive in 5 (14.3%), SIBO-negative in 30 (85.7%) of the Crohn's patients; SIBO-positive in 3 (7.3%) and SIBO-negative in 38 (92.7%) of the healthy control group were detected.

CH<sub>4</sub> positivity was also assessed in patients with no SIBO in our study, and CH<sub>4</sub>-positive was detected in 48 (41.4%) and CH<sub>4</sub>-negative in 68 (58.6%) of 116 patients. According to group distribution; CH<sub>4</sub>-positive was detected in 17 (42.5%) and CH<sub>4</sub>-negative was detected in 23 (57.5%) of the patients with ulcerative colitis, CH<sub>4</sub>-positive was detected in 14 (40%) and CH<sub>4</sub>-negative was detected in 21(60%) of the patients with Crohn's disease, CH<sub>4</sub>-positive was detected in 17 (41.5%) and CH<sub>4</sub>-negative was detected in 24 (58.5%) of the healthy control group.

It is important to detect SIBO, especially in cases of acute exacerbations, when SIBO may be treated by antibiotics in patients with IBD.

In the future, prospective studies should continue to examine the role of SIBO in the evaluation and management of IBD patients.

**Keywords:** Ulcerative colitis, Crohn's disease, breath test, small intestinal bacterial overgrowth

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İBH Tanımı.....	3
2.2. İBH Epidemiyolojisi.....	3
2.3. İBH Patogenezi.....	5
2.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Klinik Bulgular ve Tanı.....	5
2.4.1. Ülseratif Kolit.....	5
2.4.1.1. Ülseratif Kolit Tanımı.....	5
2.4.1.2. Ülseratif Kolit Hastalarında Semptomlar.....	6
2.4.1.3. Ülseratif Kolit Hastalarında Hastalık Şiddeti.....	7
2.4.1.4. Ülseratif Kolit Hastalarında Laboratuvar Bulguları.....	8
2.4.1.5. Ülseratif kolit Hastalığı Tanısı.....	8
2.4.1.6. Ülseratif Kolit Hastalığında Komplikasyonlar.....	9
2.4.2. Crohn Hastalığı.....	10
2.4.2.1. Crohn Hastalığı Tanımı.....	10
2.4.2.2. Crohn Hastalığının Tutulum Yeri ve Yaygınlığı.....	10
2.4.2.3. Crohn Hastalığı Tipleri.....	11
2.4.2.4. Crohn Hastalığında Semptomlar.....	11
2.4.2.5. Crohn Hastalığında Komplikasyonlar.....	13
2.5. SIBO.....	14
2.5.1. SIBO Tanımı.....	14
2.5.2. SIBO Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	14
2.5.3. SIBO Prevalansı.....	16
2.5.4. SIBO Patofizyolojisi.....	16
2.5.5. SIBO Klinik Sonuçları.....	19



2.5.6. SIBO Tanısı.....	19
2.5.6.1. Nefes testi.....	20
2.5.6.1.1. Nefes Testi Tarihçesi.....	20
2.5.6.1.2. Nefes Testi Temel Prensipleri.....	21
2.5.6.1.3. Nefes Testi Kullanım Alanları.....	22
2.5.6.1.4. Hastaların Teste Hazırlanışı.....	23
2.5.6.1.5. Nefes Testi Uygulaması.....	23
2.5.6.1.6. Nefes Testinde Kullanılan Substratlar ve Testlerin Yorumlanması.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	27
3.2. Araştırmanın Tipi.....	27
3.3. Örnek Sayısı ve Örnek Seçim Tekniği.....	27
3.4. Veri Toplama Aşaması.....	28
3.5. Veri Toplama Araçları ve Sorular.....	29
3.5.1. Hasta Kayıt Formu.....	29
3.5.2. CDAI (Crohn's disease activity index) Skoru.....	29
3.5.3. Parsiyel Mayo Skoru.....	29
3.5.4. Crohn hastaları için Endoskopik Aktivite Değerlendirmesi.....	30
3.5.5. Nefes Testi.....	30
3.5.6. Biyokimyasal Değerlendirme.....	31
3.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri.....	32
4.2. SIBO ve CH <sub>4</sub> Pozitifliğinin Hastalık Grupları ve Kontrol Grubuna Göre Dağılımı.....	32
4.3. İBH Olan Hastalarda Semptomların SIBO Varlığı ve CH <sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi.....	38
4.4. İBH Olan Hastalarda Hastalık Aktivitesinin SIBO Varlığı ve CH <sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi.....	40
4.5. İBH Olan Hastalarda Laboratuvar Parametrelerinin SIBO Varlığı ve CH <sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi.....	41
4.6. Ülseratif Kolit Hastalarında Hastalık Süre, Aktivite ve Tutulum Yerinin SIBO Varlığı ve CH <sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi.....	42

4.7. Ülseratif Kolit Hastalarında Semptomların SIBO Varlığı ve CH <sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi.....	44
4.8. Ülseratif Kolit Hastalarında Laboratuvar Parametrelerinin SIBO Varlığı ve CH <sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi.....	46
4.9. Crohn Hastalarında Hastalık Süre, Aktivite ve Tutulum Yerinin SIBO Varlığı ve CH <sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi.....	47
4.10. Crohn Hastalarında Semptomların SIBO Varlığı ve CH <sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi.....	50
4.11. Crohn Hastalarında Laboratuvar Parametrelerinin SIBO Varlığı ve CH <sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi.....	51
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
7. KAYNAKLAR.....	62
8. EKLER.....	68

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>B1</b>	: Nonstriktür, nonpenetran, infiltratif tip
<b>B2</b>	: Darlık görülen tip
<b>B3</b>	: Penetran tip
<b>BKİ</b>	: Beden kitle indeksi
<b>CDAI</b>	: Crohn's Disease Activity Index
<b>CH</b>	: Crohn hastalığı
<b>CH<sub>4</sub></b>	: Metan
<b>CO<sub>2</sub></b>	: Karbondioksit
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>ESR</b>	: Sedimentasyon
<b>FCC</b>	: Fekal kalprotektin
<b>H<sub>2</sub></b>	: Hidrojen
<b>H<sub>2</sub>S</b>	: Hidrojen sülfid
<b>HBI</b>	: Harvey-Bradshaw Index
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>İBH</b>	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
<b>İBS</b>	: İrritabl bağırsak sendromu
<b>K</b>	: Potasyum
<b>Kg</b>	: Kilogram
<b>MMC</b>	: Migratuvar motor kompleks
<b>N<sub>2</sub></b>	: Azot
<b>Na</b>	: Sodyum
<b>NH<sub>3</sub></b>	: Amonyak
<b>NK</b>	: Natural killer
<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroid anti inflamatuvar ilaç
<b>O<sub>2</sub></b>	: Oksijen
<b>OCTT</b>	: Oroçekal transit zamanı
<b>P</b>	: Perianal hastalık
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	: Alveolar karbondioksit basıncı
<b>PPI</b>	: Proton pompa inhibitörü
<b>ppm</b>	: Parts per million

**PSK** : Primer sklerozan kolanjit  
**SIBO** : Small intestinal bacterial overgrowth  
**ÜK** : Ülseratif kolit

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Quin Tron Breath Tracker SC Cihazı.....	23
Şekil 2.2.	Alveosampler Toplama Sistemi.....	24
Şekil 2.3.	Hidrojen Nefes Testi Sonuç Örnekleri.....	26
Şekil 4.1.	Hastalık Grupları ve Kontrol Grubunda SIBO Varlığı.....	33
Şekil 4.2.	İBH Olan Hastalar ve Kontrol Grubunun SIBO Varlığı Yönünden Karşılaştırılması.....	34
Şekil 4.3.	Hastalık Grupları ve Kontrol Grubunda CH <sub>4</sub> Pozitifliği.....	35
Şekil 4.4.	İBH Olanlar ve Kontrol Grubunun CH <sub>4</sub> Pozitifliği Yönünden Karşılaştırılması.....	35

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b>	SIBO Patogenezi.....	17
<b>Tablo 2.2.</b>	Patofizyolojiye Dayanarak SIBO ile İlişkili Olabilecek Hastalık ve Bozukluklar.....	18
<b>Tablo 2.3.</b>	Nefes Testleri Kullanım Alanları.....	22
<b>Tablo 4.1.</b>	İBH Olanlar ve Kontrol Grubunda SIBO Varlığı .....	33
<b>Tablo 4.2.</b>	Hastalık Grupları ve Kontrol Grubunda CH <sub>4</sub> Pozitifliği.....	34
<b>Tablo 4.3.</b>	İBH Olanlarda Demografik Özelliklerin SIBO Varlığı Üzerine Etkisi.....	36
<b>Tablo 4.4.</b>	İBH Olanlarda Demografik Özelliklerin CH <sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi.....	36
<b>Tablo 4.5.</b>	Ülseratif Kolit, Crohn Hastaları ve Kontrol Grubunda Demografik Özelliklerin SIBO Varlığı Üzerine Etkisi.....	37
<b>Tablo 4.6.</b>	Ülseratif Kolit, Crohn Hastaları ve Kontrol Grubunda Demografik Özelliklerin CH <sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi.....	38
<b>Tablo 4.7.</b>	İBH Olan Hastalarda Semptomların SIBO Varlığı Üzerine Etkisi.....	39
<b>Tablo 4.8.</b>	İBH Olan Hastalarda Semptomların CH <sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi.....	40
<b>Tablo 4.9.</b>	İBH Olanlarda Hastalık Aktivitesinin SIBO Varlığı Üzerine Etkisi.....	41
<b>Tablo 4.10.</b>	İBH Olanlarda Hastalık Aktivitesinin CH <sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi.....	41
<b>Tablo 4.11.</b>	İBH Olanlarda SIBO Varlığı ile Laboratuvar Parametreleri Açısından Karşılaştırma Sonuçları.....	41
<b>Tablo 4.12.</b>	İBH Olanlarda CH <sub>4</sub> Pozitifliği ile Laboratuvar Parametreleri Açısından Karşılaştırma Sonuçları.....	42
<b>Tablo 4.13.</b>	Ülseratif Kolit Hastalarında Hastalık Süresi, Aktivasyonu ve Tutulum Yerinin SIBO Varlığı Üzerine Etkisi.....	43
<b>Tablo 4.14.</b>	Ülseratif Kolit Hastalarında Hastalık Süresi, Aktivasyonu ve Tutulum Yerinin CH <sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi.....	44
<b>Tablo 4.15.</b>	Ülseratif kolit Hastalarında Semptomların SIBO Üzerine Etkisi.....	45
<b>Tablo 4.16.</b>	Ülseratif kolit Hastalarında Semptomların CH <sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi..	46
<b>Tablo 4.17.</b>	Ülseratif kolit Hastalarında laboratuvar parametrelerinin SIBO Üzerine Etkisi.....	46
<b>Tablo 4.18.</b>	Ülseratif kolit Hastalarında Laboratuvar Parametrelerinin CH <sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi.....	47
<b>Tablo 4.19.</b>	Crohn Hastalarında Hastalık Süresi, Tipi, Aktivasyonu, Tutulum Yeri ve Darlığı Olan Hastalarda Darlık Yerinin SIBO Varlığı Üzerine Etkisi...	48

<b>Tablo 4.20.</b>	Crohn Hastalarında Hastalık Süresi, Tipi, Aktivasyonu, Tutulum Yeri ve Darlığı Olan Hastalarda Darlık Yerinin CH <sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi.....	49
<b>Tablo 4.21.</b>	Crohn Hastalarında Semptomların SIBO Üzerine Etkisi.....	50
<b>Tablo 4.22.</b>	Crohn Hastalarında Semptomların CH <sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi.....	51
<b>Tablo 4.23.</b>	Crohn Hastalarında Laboratuvar Parametrelerinin SIBO Üzerine Etkisi ...	52
<b>Tablo 4.24.</b>	Crohn Hastalarında Laboratuvar Parametrelerinin CH <sub>4</sub> pozitifliği Üzerine Etkisi.....	52

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gastrointestinal kanalın nedeni bilinmeyen kronik inflamatuvar hastalıklardır. CH'da inflamasyon gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinde, sıklıkla ileoçekal bölgede ya da kolonda segmental inflamasyonla birlikte iken; ÜK sadece kolonu etkiler ve inflamasyon genellikle mukozal düzeyde sınırlıdır (1).

İBH etyopatogenezinde çevresel, genetik ve immünoregülebilir faktörler rol almaktadır. Her iki hastalığın da genetik olarak duyarlı kişilerde çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı oluşan abartılı bir immün yanıt sonucu oluştuğu ileri sürülmektedir (2).

Bu iki hastalık grubu diyare, kanlı dışkılama, kilo kaybı, karın ağrısı, ateş ve yorgunluk olması gibi pek çok ortak özelliğe sahiptir (3). Ülseratif kolit ve Crohn hastalarında ortak görülen bu semptomlar ince bağırsakta aşırı bakteri çoğalması varlığında da görülebilmektedir (4). Özellikle akut atak dönemlerinde SIBO'nun antibiyotiklerle tedavi edilebilir olması nedeni ile bu ayrımın yapılması önem taşımaktadır (5).

SIBO, intestinal mikrobiyatanın kalitatif ve/veya kantitatif olarak değişiminin maldigesyon/malabsorbsiyon ile ilişkisinin klinik ve laboratuvar ile gösterilmesi olarak tanımlanır (6).

Sağlıklı popülasyonda SIBO görülme oranı glukoz ve laktuloz nefes testi kullanılarak incelenmiş ve sırasıyla %12,5-%20 olarak bulunmuş (7) iken yapılan güncel bir çalışmada 147 İBH olan hastanın %61,9'unda SIBO pozitifliği saptanmıştır (5).

SIBO etyolojisi pek çok faktörden etkilenmekte olup; koruyucu olan antimikrobiyal mekanizmalardaki bozukluklar (ör: aklorhirdi, pankreas yetmezliği, immün yetmezlik sendromları), anatomik anormallikler (ör: ince bağırsak obstrüksiyonu, divertikül, fistül, cerrahi kör loop, geçirilmiş ileoçekal valv cerrahisi) ve/veya motilite bozuklukları (ör: skleroderma, diyabetik nöropati, radyasyona bağlı enteropati, ince bağırsak psödo-obstrüksiyonu) ile ilişkili bulunmuştur (8).

SIBO steatore, diyare, protein kaybettiren enteropati, spesifik yetmezlik durumları gibi tipik SIBO ilişkili semptomlara neden olabileceği gibi malabsorbsiyon/maldigesyona sebep olmadan karında gaz, şişkinlik gibi daha hafif semptomlar ile de karşımıza çıkabilir (9). Hatta bazen SIBO pozitifliği saptanan asemptomatik hastalar da olabilir (10).

SIBO tanısı için altın standart test jejunal aspirat sıvısının kültürü olup invaziv ve pahalı bir yöntem olması nedeni ile son dönemde yerini nefes testlerine bırakmıştır (11). Nefes testleri intestinal bakteriler tarafından karbonhidratların fermente edilmesi prensibine



dayanır. Kolondaki anaerob bakterilerin fermentasyonu insanlardaki H<sub>2</sub> üretimi için yegane kaynaktır.

Malabsorbsiyon vakalarında sindirilmemiş karbonhidratlar kolona ulaşır ve H<sub>2</sub> üretimine katkıda bulunur. Aynı prensip ile SIBO'da olduğu gibi kolonik bakteriler ince bağırsakta lokalize olursa bakteriler karbonhidratları ince bağırsakta fermente eder ve H<sub>2</sub> üretilir. Üretilen H<sub>2</sub> sistemik sirkülasyona difüze olur ve alveollere ulaşan gaz nefes ile dışarı atılır. Metan ise tüm insanlarda olmamakla birlikte bazı kişilerde, kolondaki bakterilerin H<sub>2</sub>'den metan üretmesi sonucu açığa çıkar. Nefesle atılan H<sub>2</sub> ve CH<sub>4</sub> miktarı kolay bir şekilde nefes test cihazı kullanılarak ölçülebilir (12).

Nefes testleri karbonhidrat malabsorbsiyon tanısı konulmasında, ince bağırsak bakteriyel aşırı çoğalmasının ve oroçekal transit zamanının gösterilmesinde kullanılır. Glukoz nefes testi SIBO tanısı için daha çok kabul görmüş iken, laktoz ve fruktoz nefes testleri sırasıyla laktoz ve fruktoz malabsorbsiyonu tanısı için, laktuloz nefes testi ise oroçekal transit zamanı ölçümü ve gastrointestinal motilite değerlendirmesi için kullanılır (12).

Çalışmamızın amacı inflamatuvar bağırsak hastalıklarında SIBO sıklığını, bu hastalarda SIBO varlığı ile inflamatuvar bağırsak hastalık aktivitesi, hastalık lokalizasyonu, hastalık süresi ve semptomlar arasındaki ilişkiyi incelemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İBH Tanımı

İnflamatuvar bağırsak hastalığı gastrointestinal kanalın, nedeni tam olarak aydınlatılmamış kronik inflamatuvar hastalıdır. Farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilir. İntestinal bulguların yanı sıra sistemik ve ekstraintestinal bulgular da İBH olanlarda görülebilir. İBH, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olmak üzere klinik ve prognostik olarak birbirinden farklı iki ana başlıkla tarif edilmektedir (2).

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının ayırıcı tanısı endoskopik, radyolojik, histopatolojik incelemeler, laboratuvar testleri, hastanın ve ailesinin öyküsü ve diğer gastrointestinal hastalıkların dışlanması ile yapılır. Tam bir sınıflamanın yapılamadığı %10-15 olgu ise indetermine kolit olarak tanımlanır (13).

### 2.2. İBH Epidemiyolojisi

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının insidans ve prevalansı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. En yüksek insidans ve prevalans oranları İngiltere, Kuzey Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ne aittir. Dünyada İBH için en sık insidans Faroe Adaları'ndan (81,5/100.000) bildirilmiştir (2).

Türkiye'de İBH Derneği tarafından 2004-2007 yılları arasında hastane verilerine dayalı epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. %74'ü ÜK, %25'i CH olan 3954 olgu değerlendirilmiştir. Çalışma sırasında 228 ÜK ve 125 kişi CH tanısı almıştır. ÜK ve CH için insidans oranları sırasıyla 4,1/100.000 ve 2,6/100.000 bulunmuştur. Prevalans ise ÜK için 25,2/100.000, CH için 7,7/100.000 bulunmuştur (14).

CH 20-30'lu yaşlarda, ÜK ise 30-40'lı yaşlarda tanı almasına rağmen hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Türkiye verilerine göre her iki hastalık insidansı için 20-29 ve 40-49 yaşları arasında iki pik olduğu belirlenmiştir (14).

ÜK erkeklerde, CH kadınlarda daha sık görülmektedir. İBH derneği epidemiyolojik veri tabanına göre, Türkiye'de cinsiyet dağılımı her iki hastalık için de kadın baskın olup, kadın-erkek oranı CH'de 1,24 iken, ÜK'de 1,27 olarak tespit edilmiştir (14).

İBH ile ilişkili risk faktörlerine baktığımızda; sigara kullanımı ile CH gelişme riskinde artış görülmüştür. Bunun aksine ülseratif kolit gelişme riski sigara içmeyenler arasında sigara içenlere oranla daha fazladır.

Apendektominin ülseratif kolit gelişimine karşı koruyucu olduğu ileri sürülmektedir. 3600 ÜK olgusu ve 4600 kontrol olgusunun dahil olduğu, on yedi çalışmayı içeren bir metaanalizde apendektominin ülseratif kolit gelişme riskini %69 azalttığı gösterilmiştir (15).

Oral kontraseptif kullanımı İBH gelişiminde bir diğer risk faktörüdür. Hem ÜK hem de CH için hastalığın ortaya çıkışından 6 ay içinde oral kontraseptif kullanımının hastalık aktivasyon riskini artırdığı bildirilmiştir (16).

Popülasyona dayalı olgu kontrollü bir çalışmada çikolata ve kola tüketiminin İBH için olası risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Diyetle total yağ, hayvansal yağ, poliansatüre yağ asitleri ve sütün fazla tüketilmesi ile ÜK ve CH insidansında artış ve ÜK'li hastalarda relaps sıklığında artış arasında korelasyon bulunmuştur (17).

Anne sütünün hem CH hem de ÜK'ye karşı koruyucu olduğu bir metaanalizde gösterilmiştir (18). İsveç'te yapılan bir çalışmada perinatal dönemde anne veya çocukta ciddi enfeksiyon ya da hastalık olması durumunun, İBH gelişimini 4 kat artırdığı bildirilmiştir (19). Sık çocukluk çağı enfeksiyonlarının veya fazla antibiyotik kullanımının İBH için risk faktörü olduğu öne sürülmektedir. Diğer taraftan kaynamış su içen, iyi hijyen koşullarında yaşayan çocuklarda CH daha sık bulunmuştur (2).

Bağırsak mikrobiyal florasında dengesizlik ve disbiyozis İBH gelişimine katkıda bulunabilir. Bifidobacteria, Lactobacilli, Bacteroides ve Firmicutes gibi faydalı bakterilerin azalması; invaziv Escherichia coli ve Mycobacterium avium paratuberculosis gibi patojen bakterilerin çoğalması İBH'da bildirilmiştir. İnvaziv Escherichia coli kolonizasyonu bağırsakta güçlü inflamatuvar yanıtı yol açtığından CH immünopatogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Enfeksiyöz gastroenterite neden olan enfeksiyöz ajanlar İBH başlangıcında ve/veya alevlenmesinde rol oynayabilir. Akut gastrointestinal enfeksiyonun İBH gelişimi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (2). Özellikle Campylobacter ve Salmonella ile çocukluk çağında mikrobiyal maruziyeti olanlarda, enfeksiyondan sonraki ilk yılda İBH gelişme riski kontrol grubuna oranla artmış bulunmuştur (20).

Antibiyotiklerin intestinal mikroflora kompozisyonunun değişmesinde özellikle yaşamın ilk yılında etkin rolleri vardır. Shaw ve arkadaşlarının retrospektif vaka kontrollü çalışmasında, yaşamın ilk yılında antibiyotik kullanımı ile İBH gelişimi arasında önemli ilişki gösterilmiştir (21). Diğer çevresel faktörlerin aksine antibiyotik kullanımı gastrointestinal kanalda bakteri türlerinin ve kompozisyonunun hızlı değişmesine yol açabilir. Bu durum gelişmekte olan ülkelerde ve pediatrik yaş grubunda İBH insidansındaki artışı açıklayabilir (2).

Yapılan bir prospektif kohort çalışmada sık NSAİİ (nonsteroid anti inflamatuvar ilaç) kullanımının CH ve ÜK insidansındaki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (22). Bununla

birlikte NSAİİ'lerin hastalığın ortaya çıkışına mı yoksa hastalığın kötüleşmesine mi neden olduğunu gösteren güçlü bilimsel kanıtlar yoktur (2).

### **2.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Patogenezi**

İntestinal immünsistem ve bağırsak mikroflorası arasındaki homeostazisin korunmasında, mukozal doğal ve adaptif immünitenin regülasyonunu sağlayan ve intestinal epitel hücrelerin metabolizmasını kontrol eden genlerin merkezi bir önemi vardır. İBH patogenezinin temelinde bu dengenin bozulmasının yattığı düşünülmektedir. İBH'nın genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıktığı kabul edilir.

Fizyolojik koşullarda mukozal immün sistemi etkileyen en önemli faktör bağırsak mikroflorasıdır. İntestinal inflamasyonla karakterize farklı genetik fare modellerinde mikroorganizmasız ortamda hastalığın gelişmediğinin gözlenmesi ve bakteriyel antijenlere duyarlı T hücre gruplarının özel olarak aktive edildiklerinde intestinal inflamasyonu tetiklediğinin gösterilmiş olması bu ilişkiye işaret eden önemli kanıtlardır.

Genetik faktörler ve bağırsak mikroflorasındaki proinflamatuvar değişikliklerin intestinal immünite üzerindeki etkileri sonucunda intestinal homeostazisin bozulması, epitelial bütünlüğün kaybolmasına, bağlantı proteinlerinin etkilenmesi ile permeabilitenin artmasına, mikroorganizmaların ve bakteriyel antijenlerin serbest geçişine neden olarak immün cevabın tetiklenmesine zemin hazırlayabilir (23).

### **2.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Klinik Bulgular ve Tanı**

#### **2.4.1. Ülseratif Kolit**

##### **2.4.1.1 Ülseratif Kolit Tanım**

Ülseratif kolit, nüks ve remisyonlarla seyreden, kolonu rektumdan proksimale doğru sağlam kısım bırakmadan tutan, kolon mukozasının diffüz ve yüzeysel inflamasyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (24).

Ülseratif kolitli hastalarda kolon mukozasındaki inflamasyon rektumdan başlar ve proksimal kolon segmentlerine doğru yayılım gösterir. İnce bağırsak mukozası inflamasyona katılmaz ancak özellikle bazı ekstensif yayılım gösteren olgularda, kolon mukozasındakine benzer şekilde distal ileumda yüzeysel inflamasyon bulguları görülebilir.

Ülseratif kolit kolon mukozasındaki inflamasyonun kolonda tuttuğu bölgelere göre sınıflandırılır. Bu sınıflandırmanın sebebi, semptomların tutulum yerine göre farklılık göstermesidir. Sadece distaldeki 12 cm'lik kısım olan rektumun tutulması proktit,

inflamasyonun splenik fleksuraya kadar devamlılık göstermesi sol kolon tutulumu, transvers kolon ve ötesinin tutulması pankolit/ekstensif kolit olarak adlandırılır (24).

#### **2.4.1.2. Ülseratif Kolit Semptomları**

Ülseratif kolitte en sık görülen semptomlar ishal, rektal kanama, bunlara mukus eklenmesi, tenezm, ani dışkılama hissi ve karın ağrısıdır. Daha şiddetli olgularda klinik tabloya ateş ve kilo kaybı da eklenebilir.

Proktiti olan hastalarda genellikle dışkıdan ayrı veya normal kıvamda dışkının üzerine bulaşmış kan gelmesi olup kanamayla karışık veya ayrı olarak mukus çıkışı da vardır. Hastalık rektumdan kolonun daha proksimal segmentlerine doğru ilerledikçe kan dışkıyla daha karışık hale gelir, bu durumda kanlı mukuslu diyare haline dönüşür. Öte yandan hastalık aktivitesi arttıkça dışkı formu kan, mukus ve dışkı parçacıklarından oluşan sıvı bir hal alır.

Kanamanın da eşlik ettiği diyare ÜK'li hastaların yaklaşık %77'sinde hastalığın başlangıcında ilk semptom olarak görülür. Aktif dönemde hastalığı olan hastaların büyük bir kısmında cıvık veya sıvı formda, sık aralıklarla tuvalete çıkma hali ve gece ishali vardır. Özellikle inflamasyonun rektumda şiddetli olduğu durumlarda ani tuvalete çıkma hissi, tam boşalamama hissi ve fekal inkontinans sık görülen bulgulardandır (24).

Aktif dönemde hastalığı olanlarda karın ağrısı görülmekle birlikte, karın ağrısı aktivitenin çok şiddetli olduğu olguların dışında önde gelen bir semptom değildir. Ağrı, inflamasyonlu kolon duvarında oluşan müsküler kontraksiyonlar sırasında lümen içi basıncın artmasına bağlıdır. Aktif dönemde proktitli hastalar da ıkınma sırasında karın ağrısından yakınabilirler.

Orta ve şiddetli aktivite gösteren ÜK hastalarında ateş, yorgunluk, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar görülebilir. Hastalarda ek olarak kan kaybına sekonder gelişen demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisi ya da otoimmün hemolitik anemi; bunların sonucunda ise dispne ve çarpıntı görülebilir. Uzamış diyare semptomu olan hastalarda kilo kaybı ve malnütrisyona sekonder olarak kas kitlesinde azalma, subkutan yağ dokusu kaybı ve periferik ödem görülebilir.

Günde en fazla 4 kez, kanlı ya da kansız dışkılama ile seyreden hafif şiddette semptomlar olabileceği gibi günde 10'dan daha fazla kere dışkılama ile giden, eşlik eden ciddi kramp ve devam eden kanamaların da görüldüğü ciddi düzeyde semptomlar da olabilir. Genel olarak hastalığın şiddeti ile semptomların şiddeti arasında paralellik vardır. Ancak silik semptomları olan hastalarda kolonoskopik incelemede aktif kolit tablosu da karşımıza

çıkabilmektedir. Ayrıca daha önceden ülseratif kolit tanısı almış olan bir kısım hastanın yeni başlayan semptomları bakteriyel enfeksiyon kökenli olabilir.

Semptomların başlaması genellikle sinsi olup haftalar içinde progresyon gösterir. Hasta hekime başvurmadan haftalar veya aylar öncesinden semptomlar başlamış olabilir. Genellikle semptomların başlaması ile tanı arasında geçen süre ortalama 4,5-9 aydır.

Ülseratif proktit, ülseratif kolitin en sık görülen ve en hafif seyirli formu olup, olguların %30'u bu şekildedir. Ülseratif proktitli hastalarda genellikle hematokezya, ani dışkılama hissi ve sağ kolon transitindeki yavaşlamaya bağlı olarak konstipasyon görülür.

Proktosigmoidit ÜK hastalarının %40'ında görülür (24). Hastalar tenesmus, acil tuvalet ihtiyacı, rektal kanama, kabızlık veya ishal gibi şikayetlerde bulunabilir. Sol alt kadran ağrısı daha sıktır.

Pankolit tablosunda kolonun emici kapasitesinin düşmesi nedeniyle hastada ishal, kanama, acil dışkılama ihtiyacı ve tenesmus belirtileri sıktır. Hastaların karın ağrısı, kilo kaybı yaşamaları olasıdır, ayrıca ekstraintestinal semptomlar ve kansızlık da hastalığın yandaş bulgularıdır (25).

Toksik megakolon, ülseratif kolitin en ağır klinik formudur ve daha çok pankolit hastalarında görülür. Hastalarda ateş, halsizlik, ağır kramplar, karın ağrısı, karında hassasiyet olabilir. Bu durum inflamasyonun mukoza altına ve kas dokusuna doğru ilerlemesi nedeniyle oluşur. Mukoza altındaki kas dokudaki inflamasyon kolon sirküler kaslarında paralizye ve buna bağlı olarak kolon duvarının iyice gerilip kağıt gibi görünmesine neden olur (26).

Ara ara bazı ülseratif kolit hastalarında apendiks orifisi etrafında "cecal patch" olarak adlandırılan fokal inflamasyon görülebilir ve bu inflamasyon alanı kolondaki hastalık ile komşu değildir. Aktif sağ taraf koliti bulunan ülseratif kolit hastalarında ara ara "backwash ileitis" olarak adlandırılan ileal inflamasyon görülebilir (27).

#### **2.4.1.3. Ülseratif Kolit Hastalık Şiddeti**

Ülseratif kolitli hastalarda hastalığın ciddiyetinin belirlenmesi klinik yönetim açısından önemlidir. Hastalık aktivitesinin ciddiyeti objektif olarak klinik hastalık aktivite indeksi kullanılarak ölçülebilir. Montreal sınıflandırma sistemine göre ülseratif kolit hastalık aktivitesi; diyarenin şiddeti ve sıklığı, sistemik semptomların varlığı ve laboratuvar anormalliklerine dayanılarak hafif, orta, şiddetli olarak sınıflandırılır.

Hafif şiddette hastalık; günde en fazla 4 kez, kanlı ya da kansız dışkılama olması, sistemik toksisiteye ait bulgu olmaması ve normal eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) değeri

olması ile tanımlanır. Hafif kramp tarzda karın ağrısı, tenesmus ve konstipasyon sıklıkla bu hastalarda görülmekte olup ciddi karın ağrısı, bol miktarda kanama, ateş ve kilo kaybı hafif hastalık spektrumunun bir parçası değildir.

Orta şiddette hastalığı olanlarda sık dışkılama (günde 4'ten fazla sayıda), kan transfüzyonu gerektirmeyen hafif düzeyde anemi ve ciddi olmayan karın ağrısı olur. Hastalarda sistemik toksisiteye ilişkin hafif ateş yüksekliği gibi minimal bulgular olabilir. Beslenme genellikle yeterince korunmuş olup kilo kaybı, orta şiddetteki hastalık ile ilişkili değildir.

Şiddetli düzeyde hastalığı olanlar tipik olarak sık dışkılama, kanlı dışkılama (günde  $\geq 6$ ), ciddi kramplar ve ateş ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ), taşikardi ( $\geq 90$  atım/dakika), anemi (hemoglobin  $< 10,5$  gr/dl) veya yükselmiş ESR değeri ( $\geq 30$  mm/saat) gibi sistemik toksisiteye ait bulgularla ilişkilidir. Hastalarda hızlıca kilo kaybedilmesi görülebilir (24).

Ülseratif koliti olan pek çok hasta hafif şiddette bir atak ile prezente olurken, yaklaşık olarak %27 hasta orta şiddette ve %1 hastada şiddetli hastalık prezentasyonu görülür (28).

#### **2.4.1.4. Ülseratif Kolit Hastalarında Laboratuvar Bulguları**

Şiddetli ülseratif koliti olan hastalarda diyare ve dehidratasyon nedeni ile anemi, yüksek ESR değeri ( $\geq 30$  mm/saat), albumin düşüklüğü ve elektrolit anomalileri görülebilir. Ülseratif kolit ve primer sklerozan kolanjit (PSK) hastalarında serum alkalen fosfataz konsantrasyonunda yükseklik bulunabilir. İntestinal inflamasyona bağlı olarak fekal kalprotektin (granülosit kaynaklı kalsiyum bağlayıcı protein) ve laktoferrin düzeyleri yükselebilir. Fekal kalprotektin nötrofillerde bulunan sitozolik bir protein olup inflame mukoza tarafından intestinal lümeneye salınır (29). Daha önce yapılmış olan çalışmalarda fekal kalprotektinin intestinal mukozanın durumunu CDAI (Crohn's disease activity index) skorundan daha iyi yansıttığı gösterilmiştir (30,31).

#### **2.4.1.5. Ülseratif Kolit Hastalığı Tanısı**

Ülseratif kolit tanısı 8 haftadan daha uzun süre olan kronik diyare olması ve endoskopide aktif inflamasyonun, biyopsi ile kronik değişikliklerin gösterilmesi ile konur (32).

Ülseratif kolitli hastalarda endoskopik bulgular; vasküler izlerin kaybı, mukozada konjesyon, hiperemidir. Ek olarak mukozada granülleşme, peteşiler, eksuda, ödem, erozyon, dokunmakla frajilite olması, spontan kanamalar da görülebilir (33).

ÜK'nin histolojik özellikleri endoskopideki görünümüne paralel olarak tutulan segmentte yaygın, yüzeysel inflamasyon gösterirken hasarlı bölgenin proksimalindeki mukoza normaldir. Patogonomonik histolojik ölçüt olmamasına rağmen mukozal bütünlüğün bozulması bu hastalığı enfeksiyöz kolitten ayıran en önemli özelliktir. Kolon mukozasındaki bezlerin parmaksı ve aşağıya doğru uzayan tüp görüntüsü ÜK'de bozularak düzensiz bir hal almıştır (kript distorsiyonu). Ayrıca bu şekilsiz glandüler dokunun tabanı nötrofilik infiltratlarla doldurularak tipik kript absesi görünümü oluşur. İyileşme fazında ise glandüler kriptalar atrofik, küçülmüş düzensiz şekillidir. Sessiz kolitte ise yine yapısal bütünlük bozulmuş olmakla beraber akut inflamasyon bulguları (nötrofiller ve kript abseleri) yoktur (34).

#### **2.4.1.6. Ülseratif Kolit Hastalığında Komplikasyonlar**

Ülseratif kolit hastalarının %10 kadarında ciddi boyuta ulaşabilen kanama görülürken, %3'e ulaşan oranlarda ise masif hemoraji nedeniyle acil kolektomi gereksinimi olabilir (35). Günde 10'dan fazla dışkılaması olan ülseratif kolitli hastalarda fulminan kolit gelişebilir. Bu tabloda sürekli devam eden kanama, karın ağrısı, distansiyon ve ateş ile kilo kaybını içeren akut ve ciddi toksik semptomlar görülebilir. Fulminan kolit gelişen hastalarda toksik megakolon gelişmesi riski vardır. Toksik megakolon; kolon çapının  $\geq 6$  cm, çekum çapının  $>9$  cm olması ve sistemik toksisite varlığı ile karakterizedir (36).

Toksik megakolonun sonucunda kolon perforasyonu görülebilir. Ancak toksik megakolon olmaksızın da ülseratif kolitli hastalarda ilk kolit atağından sonra skarlaşmanın az olması nedeni ile de perforasyon görülebilir. Ülseratif kolitli hastalarda peritonit ile birlikte olan perforasyonlar %50 mortalite ilişkilidir (37).

Ülseratif kolitin uzun dönem komplikasyonları ise striktür, displazi ve kolorektal kanserdir. ÜK hastalarının yaklaşık %10'unda tekrarlayan inflamasyon ve kas hipertrofinine bağlı benign striktürler görülebilir. Striktürler daha çok rektosigmoid kolonda yer alır ve obstrüksiyon semptomlarına neden olur (38).

Displazi/kolorektal kanser gelişiminde en önemli iki risk faktörü kolitin uzanım alanı ve hastalığın süresidir (39). Kolorektal kanser riski pankoliti olan hastalarda en fazla olup proktit ve proktosigmoiditi olanlarda muhtemelen bu yönde risk artışı yoktur (hastalığın süresi göz önünde bulundurulmaksızın). Kolorektal kanser, pankoliti olan hastalarda semptomların başlamasını takip eden 8-10 yıl içinde oluşmaya başlar. Sol taraf koliti olan hastalarda kolorektal kanser ve displazi riski pankoliti olanlarla aynıdır ancak bu hastalarda kolorektal kanser 15-20 yıl sonrasında gelişmeye başlamaktadır (40).



Kolorektal kanser riskini artıran diğer faktörler; endoskopik ve histolojik olarak inflamasyonun şiddeti, sporadik kolorektal kanserler için pozitif aile hikayesi (iki kat artmış risk), postinflamatuvar psödopolipler (iki kat artmış risk) ve PSK varlığıdır (dört kat artmış risk) (41).

## **2.4.2. Crohn Hastalığı**

### **2.4.2.1. Crohn Hastalığı Tanımı**

Crohn hastalığı nüks ve remisyonlarla seyreden, ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal kanalı tutabilen, genellikle segmenter tarzda tutulum görülen, ekstraintestinal bulgulara da yol açabilen, kronik transmural inflamasyonla karakterize bir bağırsak hastalığıdır (13).

### **2.4.2.2. Crohn Hastalığının Tutulum Yeri ve Yaygınlığı**

Crohn hastalığı sindirim kanalında herhangi bir yeri etkileyebilir. Tutulan hasta segmentler arasında sağlam alanlar bulunabilir. En sık tutulum yeri terminal ileum ve sağ kolonun birlikte etkilendiği ileokolonik bölge olup bu bölge tutulumu sıklıkla intestinal obstrüksiyon, inflamatuvar kitle, abse ile prezente olurken, terminal ileit varlığı akut apandisit taklit eden bir klinikle ortaya çıkabilir. Hastaların %30'unda sadece ince bağırsak tutulumu görülürken, %20'sinde sadece kolon tutulumu olur. Hastaların %50'sinde rektum korunmuştur. Hastaların 1/3'ünde perianal hastalık görülür. Nadiren özofagus ve proksimal ince bağırsak tutulumu da görülür. Ağız veya gastroduodenal bölge tutulumu baskın olanlar tüm hastaların %5'inden azdır (13).

Crohn hastalarında aftöz ülserler ya da ağız ve dişetlerinde ağrı ile birlikte olan ciddi oral tutulumlar görülebilir. Özofagus tutulumu ile odinofaji ya da disfaji görülebilir (42). Gastroduodenal Crohn hastalığı üst karın ağrısı, bulantı ve/veya postprandial kusma ile birlikte, hastaların %15'inde görülür (43). Gastroduodenal Crohn hastalığının klinik özellikleri peptik ülser hastalığı ya da gastrik çıkış obstrüksiyonu ile benzerlik gösterir. Crohn hastalarında midenin distal antrumu ve duodenum sıklıkla etkilenen üst gastrointestinal alanlardır. Derin ülserleri ve daha uzun segment intestinal tutulumu olan çok şiddetli semptomlara sahip hastaların yanı sıra sınırlı ve hafif derecede üst gastrointestinal tutulumu olan hastalar semptomlu ya da semptomsuz olabilir. Üst gastrointestinal kanala uzanım gösteren tutulumlar olduğunda hastalık daha agresif seyretmeye eğilimlidir (13).

### **2.4.2.3. Crohn Hastalığı Tipleri**

Crohn hastalığı klinik olarak inflamatuvar, obstrüktif-stenozan ve fistülizan (penetran) olmak üzere üç tipe ayrılır. Her üç tipe de perianal hastalık eşlik edebilir.

İnflamatuvar tip ishal, karın ağrısı ve ateşin ön planda olduğu hastalık tipidir. Penetran (fistülizan) tip intraabdominal kitle, abse ve fistülün sık görüldüğü hastalık tipidir. İmmun aktivasyon sonucu doku yıkımı, sinüs kanalı oluşumu ve bunların sonucunda komşu dokuya penetrasyon gelişir. Böylece fistüller oluşur. Bunlar entero-enterik, entero-kolonik ve kolo-kolonik fistüllerdir. Rekto-vajinal, entero-vezikal ve kolo-vezikal fistüller de oluşabilir. İleumdan retroperitona açılan fistül psoas kasını tutarak psoas absesine neden olabilir. Entero-kutan fistüller ise daha çok önceki ameliyat skarlarından gelişir. İnflamasyon çevre doku ve organlara yayılıp orada kapalı kalırsa abse gelişimi görülür. Perforasyon gelişim riski yüksek olur perforasyon sonucu peritonit gelişmesi hayatı tehdit edicidir (13).

Stenozan tip uzun süreli inflamasyonun sonucunda bağırsağın herhangi bir segmentinde fibrozis ve buna bağlı darlık oluşumu sonucu görülür. Bu tip hastalarda postprandiyal ağrı, şişkinlik ve kusma görülür. Fibrostenoza bağlı darlıklar tam obstrüksiyon ile de sonuçlanabilir (13).

Perianal tutulumun olduğu tipte skin tag, fissür, fistül, perianal abse, anal ülser, iskiorektal/intersfinkterik/supralelevator abse, anorektal striktür ve rektovajinal fistül görülebilir (44).

#### **2.4.2.4. Crohn Hastalığında Semptomlar**

Crohn hastalığında klinik olarak karın ağrısı, kanama, anemi ve kilo kaybı gibi gastrointestinal semptomlara ek olarak artrit, ankilozan spondilit, sklerozan kolanjit, üveit, iritis, pyoderma gangrenosum ve eritema nodozum gibi ekstraintestinal belirtiler de görülebilir. Anal kanalda derin fissürler, anal ve perianal fistüllere sık rastlanır.

Kramp tarzda karın ağrısı Crohn hastalarında yaygın görülen semptomlardandır. İnflamasyonun transmural özellikte olması fibrotik striktürlerle sonuçlanır. Bu striktürler sıklıkla ince bağırsaklarda ve daha az oranda kolonda obstrüksiyona ve ağrıya neden olur. Distal ileum ile sınırlı hastalığı olanlarda sıklıkla sağ alt kadranda ağrısı yakınması olur.

Diyare yaygın olarak görülmekle birlikte bazen uzun bir zaman periyodundan sonra diyare sıklığında dalgalanma görülebilir. Kanama olmaksızın uzamış diyare öyküsü varlığı ve diğer İBH düşündürecek özelliklerin de eşlik ediyor oluşu (cilt, göz, eklem problemleri, İBH için aile öyküsü) Crohn hastalığı tanısını akla getirmelidir.

CH'de sıklıkla dışkıda mikroskopik düzeylerde kan varlığı görülsede ÜK'ye göre bazı Crohn hastalarında masif kanama daha az görülür.

Yorgunluk Crohn hastalarında ortak bir özelliktir. Bu hastalarda kilo kaybı, oral alımın azalmasına bağlı oluşabilir. Kilo kaybı malabsorbsiyonla da ilişkili olabilir. Ateş daha az

sıklıkta, inflamasyonun kendisinden ya da bağırsak etrafındaki bir enfeksiyonun komplikasyonu olan perforasyon sonucunda oluşabilir (13).

Crohn hastalarında romatolojik bulgular periferik artrit ve aksiyel tutulum olarak ikiye ayrılır. Eklem semptomları CH'da en sık görülen ekstraintestinal bulgulardandır. Semptomlar artraljiden ağrılı eklem şişliği ile birlikte olan akut artrite kadar değişebilir. Aksiyel tutulum ise spondilit gelişimi ile birlikte olan ve olmayan sakroileiti kapsar.

Crohn hastalarında görülen en sık kutanöz bulgular eritema nodozum, pyoderma gangrenosum ve oral ülserasyon olup genellikle hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Eritema nodozum İBH hastalarında en sık görülen cilt tutulumudur. CH'da %15 oranında görülür. Genellikle bacaklarda lokalize hassasiyete neden olan eritematöz nodüllerdir. Altta yatan bağırsak hastalığının tedavisi ile düzelirken %25'i ise spontan olarak iyileşir (13).

Pyoderma gangrenosum, eritema nodozuma göre daha az görülür. Pyoderma gangrenosum hastalık aktivitesinden bağımsız gelişebilmekle birlikte çoğunlukla alt ekstremitelerde görülür. Ülserleşmeye meyilli enfeksiyöz olmayan şiddetli nötrofilik dermatozdur. Tek veya çok sayıda lezyonun olduğu santral nekrozu olan mor renkli püstül sonrasında da ülserasyonun olduğu hassas eritematöz papüller görülür. Agresif seyirli olup erken tedavi edilmelidir.

Crohn hastalığında göz bulguları çok çeşitlidir. Bunlar arasında konjonktivit, blefarit, iritis, episklerit, sklerit, üveit, propitosis, keratopati, katarakt, koroidid, optik nörit, iskemik optik nöropati, retinal vasküler hastalık (santral ven oklüzyonu veya vaskülit), maküler ödem, seröz retinal ayrılma sayılabilir. Üveit İBH'da episkleritten daha sık görülür. HLA B27 ve B58 varlığında risk artmıştır. Posteriyor segment tutulmadıkça görme etkilenmez. Üveit sıklıkla bilateraldir, ağrılı göz, fotofobi ve görme bulanıklığına neden olabilir. Başlangıç ve kronikleşmesi sinsi olup bağırsak hastalığı aktivitesi ile paralel olmayabilir.

Crohn hastalığında hepatobiliyer bulgular; küçük safra yollarını içine alan safra yolları inflamasyonu, hepatit, siroz, safra yolları karsinomu, amiloidoz, yağlı karaciğer, karaciğer absesi ve safra kesesinde taş oluşumu şeklinde görülebilir.

Crohn hastalığında anemi, sık rastlanan bir ekstraintestinal komplikasyondur. En sık demir eksikliği görülür. B12 vitamininin ileumun distal 50-60 cm'sinde absorbe ediliyor olması nedeni ile ciddi ileal hastalığı olanlarda pernisiyöz anemi görülebilir (45). Crohn hastalığında tromboembolik komplikasyon gelişim riski artmış olup bu durum hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Venöz tromboemboli, arteriyel, tromboemboliden daha sık görülür (13).

Nefrolitiazis, obstrüktif üropati, üriner kanalda fistülizasyon, perivezikal abse, sistit İBH'da sık görülen bulgulardır. CH olanlarda ürik asit ve oksalat taşları sıklığı artmıştır. Renal amiloidoz CH'de nadir görülen ve prognozu oldukça olumsuz etkileyen bir komplikasyondur. Genellikle amiloidoz altta yatan bağırsak hastalığının başlangıcından en az on beş yıl sonra ortaya çıkar.

İBH'daki pulmoner tutulumlar; bronşektazi, kronik bronşit, interstisyel akciğer hastalığı, organize pnomoni ile birlikte bronşiolitis obliterans, sarkoidoz, nekrobiyotik akciğer nodülleri, pulmoner eozinofili sendromu, serözit ve pulmoner emboliyi içerir (13).

#### **2.4.2.5. Crohn Hastalığında Komplikasyonlar**

Crohn hastalığının komplikasyonları; darlık, fistül, flegmon, abse, perforasyon ve buna bağlı peritonit görülmesidir.

Fistüller; epitel ile örtülü iki organ arasındaki trakt ya da bağlantılardır. Transmural bağırsak inflamasyonu sinüs traktları gelişimi ile ilişkilidir. Serozaya penetre olan sinüs traktları fistüllerin gelişimine olanak sağlar. Crohn hastalarında fistüller; enteroenterik, enterovezikal, enterovajinal, enterokutan ve retroperitondaki fistüller olarak sınıflandırılabilir. Enteroenterik fistüller asemptomatik olabileceği gibi palpabl kitle olarak da kendini gösterebilir. Enterovezikal fistüller rekürren üriner sistem enfeksiyonuna ve pnömötüriye yol açabilir. Enterovajinal fistüller vajinanın içinde gaz ya da feçes ile prezente olabilir. Enterokutan fistüller bağırsak içeriğinin cilt yüzeyine akmasına neden olabilir. Retroperitondaki fistüller psoas absesi ya da hidronefroza birliktelik gösteren üreteral obstrüksiyona neden olabilir.

Tüm sinüs traktları fistüllere neden olmaz. Sinüs traktları flegmon, bakteriyel enfeksiyon olmadan duvarlarla çevrili inflamatuvar bir kitle olarak da fizik muayenede palpe edilebilir. İleal bölgedeki etkilenme sağ alt kadranda bir kitle gibi düşünülebilir. Bazı sinüs traktları ateş, karın ağrısı ve karında ağrı ile birlikte olan abse formasyonu ve akut lokalize peritonit tablosuna yol açar. Diffüz peritonit Crohn hastalığının bir komplikasyonu olarak nadiren abse perforasyonu nedeni ile oluşabilir.

Crohn hastalarının 1/3'ünde perianal hastalığa ait semptom ve bulgular görülür. Bunlar perianal ağrı ve büyük 'skin tags'lerden drenaj olması, anal fissürler, perirektal abseler ve anorektal fistülleri içerir (13).

Terminal ileumun 50-60 cm'den fazlası hasta ya da rezeke edilmiş ise safra tuzlarında malabsorbsiyon meydana gelir. Emilmeyen safra tuzları kolona gelir ve sekretuar ya da

'safra tuzlu' diyareye yol açar. Steatore ciddi malabsorbsiyon, koagülasyon anormallikleri, osteomalazi ve tetaniye yol açabilecek düzeylerde hipokalsemiye neden olabilir (13).

## **2.5. SIBO**

### **2.5.1. SIBO Tanımı**

SIBO intestinal mikrobiyotanın kalitatif ve/veya kantitatif olarak değişiminin maldigesyon/malabsorbsiyon ile ilişkisinin klinik ve laboratuvar ile gösterilmesi olarak tanımlanır (6).

### **2.5.2. SIBO Etiyolojisi ve Risk Faktörleri**

Bazı endojen defans mekanizmaları SIBO gelişimi için koruyucudur. Bunlar gastrik asit sekresyonu, intestinal motilite, intakt ileo-çekal valv, intestinal sekresyondaki immunglobulinler ile pankreas ve biliyer sekresyonlardaki bakteriyostatik özelliklerdir.

Defans mekanizmalarının bir veya daha fazlasında bozulma olduğunda SIBO gelişimine yatkınlık oluşmaktadır (8). İntestinal motilite bozuklukları ve kronik pankreatitin SIBO vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturduğu bilinmektedir (46,47).

#### **1) Motilite bozuklukları**

Migratuvar motor kompleks (MMC) ince bağırsakları debristen temizlemektedir.

- İrritabl bağırsak sendromu (İBS),
- Narkotik kullanımı,
- İntestinal psödo-obstrüksiyon,
- Diyabetes Mellitus (DM) tanısı olan hastalarda MMC aktivite azlığı bağırsak peristaltizmini yavaşlatarak SIBO'ya yatkınlık oluşturur.

İnce bağırsak motilitesi aynı zamanda akut ya da kronik radyasyon enteriti, amiloidoz ve sklerodermada da etkilenmiştir (48).

#### **2) Anatomik bozukluklar**

- Adezyonlar veya striktürler,
- İnce bağırsak divertikülleri,
- Billroth II gastrojejunostomiye takiben oluşan afferent loop,
- Cerrahi oluşan kör loop,
- Daha önce gastrointestinal cerrahi geçirmiş olan hastalarda kalan segmentler intestinal staza yol açarak SIBO'ya yatkınlık oluşturabilmektedir (8).

Bakteriyel aşırı çoğalma, intestinal staz olması halinde koliform bakterilerin lokal proliferasyonu şeklinde olur.

### 3) İmmun yetmezlikler

İntestinal sekresyonlardaki immunglobulinler mikrobiyal dengenin sürdürülmesinde önem taşımaktadır.

- Kombine değişken immün yetmezliği olanlar,
- IgA yetmezliği olanlar,
- Edinilmiş immün yetmezliği olanlarda SIBO riski artmıştır (49).

### 4) Gastrik hipoklorhidri

Hipoklorhidri;

- Uzun dönem proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımında,
- Otoimmün etyoloji (ör: kronik atrofik gastrit) varlığında
- Diğer predispozan faktörler ile birlikte olduğunda SIBO için önemli bir kofaktördür (50).

PPI ilaçlar asit miktarını azaltarak bakterilerin proksimal bağırsakta penetrasyonunu kolaylaştırarak SIBO gelişimine katkıda bulunur.

### 5) Metabolik ve sistemik bozukluklar

Pankreatik yetmezlik ve siroz, sindirim enzimleri ve safra kalitesinde değişim ile birlikte SIBO'ya yatkınlık sağlamaktadır (51).

### 6) Bakteriler

SIBO'ya neden olan bakteriler çoğunlukla kolonik tip olup gram negatif aerob ve anaeroblardır. Bu bakteriler karbonhidratları fermente edip gaz oluşumuna neden olurlar. SIBO'da yaygın olarak saptanan bakteriler Escherichia coli, Enterococcus spp., Klebsiella pneumonia ve Proteus mirabilis olup bu türler tükürük ya da gastrik içerikte bulunmaz (52). Kolondan gelen ve ince bağırsakta kolonize olan bu bakteriler karında şişkinlik, rahatsızlık hissi, dışkı formunda değişiklik gibi semptomlara yol açarlar (53). İnce bağırsakların distaline doğru gidildikçe bakteri konsantrasyonunda katlanarak artış olmasına rağmen ince bağırsaklarda kolona göre çok daha az sayıda bakteri yer almaktadır. Bu bozuklukların çoğunda altta yatan ortak nedenince bağırsak içeriğinin staza uğramasıdır. Bu durum kolondakine benzer ölçüde bakteriyel konsantrasyonda artışa izin verir. SIBO'da bulunan birçok bakteri, kolonda iken yararlı bakteri olmasına rağmen, aynı mikroorganizmalar ince bağırsaklardaki hassas ortamda zararlı etkilere yol açabilirler (53).

### 2.5.3. SIBO Prevalansı

SIBO'nun ve ilişkili olduğu çeşitli bozuklukların prevalansı tarama ve tanımlanmasının zor olması dolayısıyla büyük ölçüde bilinmemektedir (54). Bazı hastalar tarafından karında şişkinlik, gaz gibi semptomlar çok önemsenmemekte, hasta bu gibi şikayetler için sağlık hizmeti almak için başvuruda bulunmamakta ve bu nedenle tanı alamamaktadırlar. SIBO ile diğer çok sayıda hastalık semptomu arasında ilişki olması nedeni ile SIBO'nun gerçek prevalansını belirlemek zordur (55).

Sağlıklı insanlarda glukoz nefes testi ile %0-12,5, laktuloz nefes testi ile %20-22 ve 14C d-xylose nefes testi ile %0-35 oranında SIBO varlığı saptanmıştır (56). Yaşlı hastalarda gastrik asit azlığı ve almakta oldukları çok sayıda ilacın neden olduğu hipomotilite sebebi ile SIBO şüphesi özellikle daha çok olabilir (57). Ek olarak beraberinde bulunduğu hastalık ya da bozukluklara bağlı olarak SIBO prevalansı literatürde çeşitlilik göstermektedir. Örneğin SIBO prevalansı İBS'de çeşitli çalışmalarda kaynak kullanımına bağlı olarak %30'dan %85'e varan değişik oranlarda bulunmuştur (56). Karaciğer sirozu bulunan hastalarda SIBO prevalansı %50 (58), çölyak hastalarında %50 (59) olup asemptomatik morbid obez hastalarda ise bu oran %17 olarak bulunmuştur (60).

### 2.5.4. SIBO Patofizyolojisi

Gastrointestinal mikroflora en azından 400 bakteri türünü içeren kompleks bir ekosistemdir. İnce bağırsakların besinlerin sindirim ve emilim yeri olması nedeni ile çok daha geçirgen olan ince bağırsak epitelinden bakterilerin girmemesi ve konakla istenmeyen besin yarışının yapılmasının önlenmesi amacıyla kolona kıyasla bu alanda çok daha az sayıda bakteri bulunmaktadır. Ek olarak bakteriyel fermentasyon ile gaz üretimi normalde minimaldir.

İnce bağırsaklarda bakterilerin tiplerini ve sayılarını kontrol etmek için gereken iki önemli faktör; intestinal peristaltizm ve gastrik asit sekresyonudur. Dolayısıyla SIBO intestinal staz ve hipoklorhidri ile ilişkilidir. SIBO'yu etkileyen diğer faktörler; pankreatik enzim sekresyonu, mikrovililerden disakkaridaz üretimi, ileoçekal valv fonksiyonu, safra tuzları, lüminal pH ve oksidasyon-redüksiyon potansiyelidir.

SIBO'nun klinik sonuçlar yaratabilmesi için yeterli konsantrasyonda mikroorganizmanın ince bağırsaklarda spesifik lokalizasyonlarda olması ve metabolik özellik göstermesi gerekmektedir. Proksimal incebağırsaklarda yoğun konsantrasyonda bulunan anaerop ve koliform bakteriler, distal ince bağırsakta lokalize olanlara kıyasla malabsorbsiyon ile daha yakından ilişkilidir (6).

**Tablo 2.1. SIBO Patogenezi**

<b>1) Bakteriler ve/veya toksin ya da ürünleri nedeniyle oluşan mukozal hasar</b>	
Fırçamsı kenardaki enzimlerin kaybı	Karbonhidrat maldigesyonu
Epitelyal bariyerde hasarlanma, intestinal permeabilite artışı	Proteinkaybettiren enteropati, Bakteriyel translokasyon Portal/sistemik endotoksemi
İnflamatuvar sitokinlere verilen inflamatuvar cevap	Karaciğerhasarı ve inflamasyonu Sistemik inflamatuvar cevap
<b>2) Konağın besinlerine karşı lümendeki yarış</b>	
Besinlerle alınan proteinin tüketilmesi	Hipoproteinemi Ödem
Besinlerle alınan B12 vitamininin tüketilmesi	B12 vitamini yetmezliği Megaloblastik anemi Nörolojik semptomlar
Besinlerle alınan tiaminin tüketilmesi	Tiamin yetmezliği
Besinlerle alınan nikotinamidin tüketilmesi	Nikotinamid yetmezliği
<b>3) Bakteriyel metabolizma</b>	
Emilmeyen karbonhidratların fermantasyonu ve primer safra asitlerinin dekonjugasyonu	Şişkinlik Distansiyon Gaz
Dekonjuge safra asitlerinin kolondaki etkisi	Diyare
Safra asit havuzunun azalması	Yağ ve yağda eriyen vitaminlerin malabsorbsiyonu
K vitamin sentezi	K vitamini antagonistleri (ör: warfarin) dozlarına müdahale
Folik asit sentezi	Yüksek serum folik asit seviyeleri
Laktik asit sentezi	Laktik asidoz
Alkol sentezi	Karaciğer hasarı
Asetaldehit sentezi	Karaciğer hasarı

Bakterilerin metabolizması sonucu oluşan ürünler ya da bakteri toksinleri nedeniyle ince bağırsak mukozasında hasar oluşabilir. Bu hasar sonucunda fırçamsı kenardaki enzimlerin kaybı karbonhidrat maldigesyonuna, epitelyal bariyerdeki hasarlanmanın intestinal permeabiliteyi artırması protein kaybettiren enteropatilere, bakteriyel translokasyon ve portal/sistemik endotoksemiye, inflamatuvar sitokinlere verilen inflamatuvar cevap ise karaciğer hasarı, inflamasyonu ile sistemik inflamatuvar cevaba neden olur (Tablo 2.1).

İnce bağırsaklarda sayıca çoğalan bakterilerin alınan besinler için konakla yarışa girmesi bir diğer problemdir. Bakterilerin besinlerle alınan proteini tüketmesi sonucu hipoproteinemi, ödem; B12 vitamini tüketmesi sonucu B12 vitamini yetmezliği,



megaloblastik anemi, nörolojik semptomlar; tiamini tüketmesi sonucu tiamin yetmezliği, nikotinamidi tüketmesi sonucu nikotinamid yetmezliği görülür.

İnce bağırsaklarda sayıca çoğalan bakterilerin emilmeyen karbonhidratları fermente etmesi ve primer safra asitlerini dekonjuge etmesi sonucunda şişkinlik, distansiyon, gaz gibi semptomlar ortaya çıkar. Dekonjuge haldeki safra asitlerikolona ulaştığında ise diyare görülmesine sebep olurlar. Dekonjugasyon bir sonucu da safra asit havuzunun azalmasıdır. Bu durum yağ ve yağda eriyen vitaminlerin emilimini etkiler ve malabsorbsiyonu ile sonuçlanır.

K vitamin sentezine bağlı olarak K vitamini antagonistleri (ör: warfarin) dozlarının değiştirme gerekliliği, folik asit sentezine bağlı olarak yüksek serum folik asit seviyeleri görülmesi, laktik asit sentezine bağlı olarak laktik asidoz görülmesi, alkol sentezine bağlı olarak karaciğer hasarı görülmesi, asetaldehit sentezine bağlı olarak karaciğer hasarı görülmesi görülebilir (6).

Patofizyolojiye dayanarak SIBO ile ilişkili olabilecek hastalık ve bozukluklar Tablo 2.2' de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2.** Patofizyolojiye Dayanarak SIBO ile İlişkili Olabilecek Hastalık ve Bozukluklar

Hastalıklar	Enzim eksiklikleri	Yapısal değişikliklerden kaynaklanan staz
DM	Disakkaridaz yetmezlikleri	Cerrahi looplar
Hipotiroidi	Kronik pankreas yetmezliği	Billroth II gastrektomi
Crohn hastalığı		Divertiküller
Kistik fibroz		Striktürler
Amiloidoz	<b>Mide asidi baskılanması</b>	Adezyonlar
Akromegali	Uzun dönem asit supresyonu	Tümörler
Çölyak hastalığı	Aklorhidri, hipoklorhidri	Gastrokolik ya da jejunokolik fistül
Tropikal sprue		İleoçekal valv rezeksiyonu
Karaciğer hastalığı	<b>Motilite ilişkili</b>	İntestinal psodoobstrüksiyon
İmmün yetmezlikler	Dismotilite	Diyabetik enteropati
Diyabetik otonom nöropati	Kronik opiyat kullanımı,	
Sistemik skleroz/skleroderma	Uzun dönem motilite baskılayıcı ilaç alma	<b>Diğer</b>
Son dönem böbrek hastalığı	Gastroparezi	İleri yaş
Miyotonik müsküler distrofi	Kronik konstipasyon	Radyasyon enteropatisi

SIBO ile ilişkisi iyi tanımlanmamış olanlar ise; eroziv özofajit, interstisyel sistit, İBS, parkinson hastalığı, rosasea, ciddi obezitedir (6).

### 2.5.5. SIBO Klinik Sonuçları

Bakteriyel aşırı çoğalma asemptomatik olabileceği gibi non-spesifik semptomlarla da prezente olabilir ve tüm semptomlar yanlış bir şekilde altta yatan hastalığa bağlanabilir (61).

SIBO semptomları altta yatan hastalıkla çoğu zaman uyumsuz olmakla birlikte (ör: skleroderma) klinik bulgular hastalığın ciddiyeti ile alakalıdır. Billroth II vakalarında koliform bakteri sayısının  $\geq 1 \times 100.000$  cfu/ml olması ile birlikte anlamlı ölçüde malabsorbsiyon geliştiği ve tipik semptomun karın şişliği olduğu görülmüştür. Malabsorbsiyonun cerrahi, bakteri sayısı ya da diğer nedenlerle mi ilişkili olduğu açık değildir. İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalmanın görüldüğü birçok hastada malabsorbsiyon nedeni ile malnütrisyon gelişmediği bugün bilinmektedir. Bu hastalarda tipik semptomlar non-spesifik olup karında distansiyon, gaz ve diyareyi içermektedir. Sadece bazı vakalarda (jejunal bypass cerrahisi ya da kısa bağırsak sendromu ile ilişkili olan) vitamin ve mineral yetersizliğine neden olduğu görülmüştür (62).

Bakteriyel aşırı çoğalmada diyarenin mekanizmasının birçok faktörün etkisinde olduğu düşünülmekle birlikte bu konudaki hipotezler;

- 1) Bakteriler karbonhidratları sindirir, bunun sonucunda gaz ve osmotik olarak aktif ürünler açığa çıkar. Bu durum osmotik diyare oluşumuna neden olur.
- 2) Bakteriler ve yağ asidi ürünleri mukozada hasara neden olur ve diyareyi tetikler.
- 3) Mukozal hasarlar laktaz yetersizliğine neden olur.
- 4) Bakterilerin safra asitlerini dekonjuge etmesi yağ ve yağda eriyen vitaminlerin emilimi ile ilişkilidir.

Son dönemde veriler SIBO'nun sıklıkla İBS ile birlikteliğine ve bakteriyel aşırı çoğalmanın belki de İBS patogenezinde rolü olabileceğine işaret etmektedir (63). SIBO intestinal permeabilitenin artmasına katkı sağlar. Fibromiyaljisi olan hastaların %37,5'inde bağırsaklarda geçirgenlik artışı saptamış olan araştırmacılar; lüminal antijenlere yönelik oluşan immün hücreler ve immünmodülasyonun, ağrı sendromunun etyolojisine yönelik olası nedenlerden biri olabileceği yönünde de öneri ileri sürmüşlerdir (64).

Son dönemde klinik çalışmalar tipik olarak SIBO'nun malabsorbsiyon/maldigesyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir (6).

### 2.5.6. SIBO Tanısı

SIBO'nun tanısı için pek çok yola başvurulabilmekle birlikte tanı, çoğu zaman SIBO için risk faktörlerinin varlığı ve klinik şüphe ile başlar. Tanı için altın standart yöntem jejunal aspirat sıvısından alınan örneğin kantitatif kültürü ve sıvıda  $\geq 1 \times 100.000$  cfu/ml bakteri

varlığının gösterilmesidir. Ancak bu değerin tam bir geçerliliği olmayıp son dönemde  $\geq 1 \times 1000$  cfu/ml bakteri varlığı SIBO için daha çok kabul görmüştür (56). Bu yöntem pahalı olup aspirasyon kateterinin geçebilmesi için endoskopi ya da floroskopi gerektirmesi nedeni ile riskli bir işlemdir. Diğer bir kısıtlılık jejunal aspiratın neredeyse 400-500 adet farklı türden bakterileri içermesi ve bu bakterilerin birçoğunun kültürde üretilmemesidir (57). Ayrıca bu işlemde orofarengeal flora ile de kontaminasyon olabilir. Ayrıca bakteriyel aşırı çoğalma bağırsaklarda yama tarzında çeşitli lokalizasyonlarda olabileceği gibi ulaşılamayan alanlarda da yer almış olabilir ve bu nedenle tek bir aspirasyon ile gözden kaçırılabilir (65). Tüm bu kısıtlılıklar nedeni ile kültür yaygın olarak kullanılmamaktadır. Yapılan sistematik güncel bir yayın SIBO için gold standart bir tanı testi olmadığı sonucuna varmıştır (56).

Nefes testleri SIBO tanısına yardımcı olan bir diğer yöntemdir. Non-invaziv ve daha ucuz olması sebebi ile direkt aspirasyona alternatif olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

SIBO taramasında basit ve güvenilir olan nefes testi glukoz nefes testi olup SIBO tanısı için kullanılan başka çeşitli testler de vardır. Görüntüleme yöntemleri jejunal divertiküller gibi çeşitli etyolojik faktörlerin aydınlatılmasında yararlı olabilir. Mukozal hasar ve villos atrofi çok ciddi etkilenmiş olan bireylerde olacağı için biyopsi de çok efektif bir yöntem değildir. Üriner choly p-aminobenzoic acid SIBO tanısında kullanılabilir (56). Safra asitleri, folik asit ve kobalaminin SIBO tanısında kullanılması önerilmiş olup tanı için gerekliliği henüz kanıtlanmamıştır.

### **2.5.6.1. Nefes testi**

#### **2.5.6.1.1. Nefes Testi Tarihçesi**

Çeşitli hastalıklar için nefes analizi yapılması Hipokrat zamanına kadar uzanmaktadır. Hipokrat öğrencilerine hastalık taramasını hastaların nefes kokusu ile yapmalarını söylemiştir (ör: diyabetik ketoasidozda çürük meyve kokusu, böbrek yetmezliğinde idrar kokusu gibi). Zamanla bilimin ve teknolojinin gelişimi ile birlikte Lavoisier nefesteki CO<sub>2</sub> gazını keşfetmiştir. Nefes ile alkol testi 1950'lerin başlarında kullanılmaya başlanmıştır. Harger ve arkadaşları kan alkol konsantrasyonunun incelenmesi için nefes örneği alınması amacıyla bir cihaz geliştirmişlerdir (66). Borkenstein ve Smith nefesteki alkol konsantrasyonunun adli amaçlarda kullanılmasını yürürlüğe geçirmişlerdir (67).

Tıp ve gastroenterolojide bilimin ilerlemesi ile 19. yüzyılda hastalıkların bakteriyel nedenleri keşfedilmiştir. İnce bağırsaklardaki bakteriyel içeriğin değişmesi, özellikle de normalde kolonda sınırlı olması gereken bakterilerin ince bağırsaklardaki varlığının problemlere yol açabildiği 19. yüzyıldan beri bilinmektedir. 250 adet birbirinden farklı

maddenin nefes ile dışarı atıldığını keşfetmek Linus Pauling için bir dönüm noktası olmuştur (68).

Aşırı bakteriyel çoğalma ya da kontaminasyonun çeşitli intestinal fonksiyonlar ve nütrisyona üzerine olan etkisi 1950'lerden 1970'lere kadar çeşitli klinik araştırmalarda incelenmiştir (69). 1970'lerde hidrojen nefes testi kullanılarak laktoz intoleransı değerlendirilmiştir. Newcomer ve arkadaşları 1975'te nefeste H<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub>'yi analiz ederek laktoz malabsorbsiyonu üzerine çalışmış ve laktoz malabsorbsiyonu taramasında nefesteki H<sub>2</sub> düzey ölçümünün önemini göstermişlerdir (70).

Glukoz nefes testi 1976'da SIBO değerlendirmesi için tanımlanmıştır (71). Bond ve Levitt 1978'de nefesteki H<sub>2</sub>'yi kullanarak, bazı disakkaritlerin sindirilmeden kaldığı ve ince bağırsaklardan emilmediği, bu nedenle de sindirimin tamamlanmadığı sonucunu çıkarmıştır (72). Bu sonuca sindirime alınan şekerlerin sindirilmeden kolona ulaştıklarında, nefesteki H<sub>2</sub> konsantrasyonundaki değişimden yola çıkarak varmışlardır. Bu şekilde emilmeyen karbonhidratların bakteriyel fermentasyonu sonucu oluşan H<sub>2</sub> ve CH<sub>4</sub>'ün ölçümü prensibine dayanarak nefes testleri yapılmaya başlanmıştır (12).

#### **2.5.6.1.2. Nefes Testi Temel Prensipleri**

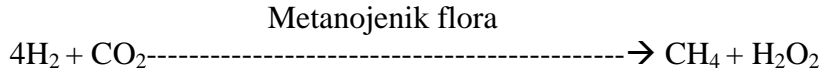
Sağlıklı insanlarda yaklaşık olarak 100 ml (30-200 ml) intestinal gaz bulunmaktadır. İntestinal gaz oluşumunda; yiyecekler ile yutulan hava, bağırsaklardaki kimyasal reaksiyonlar, kandan difüze olan gazlar, mikrobiyal metabolizma olmak üzere 4 temel kaynak vardır. İntestinal gazın %99'u N<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> ve CH<sub>4</sub> olmak üzere beş adet gazdan oluşur. Bunlardan N<sub>2</sub>: %11-92, O<sub>2</sub>: %0-11, CO<sub>2</sub>: %3-54, H<sub>2</sub>: %0-86 ve CH<sub>4</sub> %0-56 oranında bulunur. NH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>S, indol, skatol ve volatil aminler ise gazın %1'inden az kısmını oluşturur (73).

CO<sub>2</sub> tüm hücrelerde metabolizma sırasında üretilirken H<sub>2</sub> ve CH<sub>4</sub> sadece bakterilerin metabolik aktiviteleri sonucunda üretilir. Bu nedenle eğer vücutta H<sub>2</sub> ve/veya CH<sub>4</sub> üretiliyor ise bu durum bağırsaklarda bulunan bakteriyel fermentasyonun bir sonucudur (73).

Bağırsaklarda bakterilerin, karbonhidrat fermentasyonu sonucu hidrojen gazı üretmesi olayı sadece diyetle alınan karbonhidrat ince bağırsaktan emilmediğinde ve sindirilmemiş bir materyal olarak kolona ulaştığında gerçekleştirilebilir. Bakteriler tarafından üretilen hidrojen gazının bir kısmı rektumdan geçerek gaz çıkışı ile dışarıya atılabileceği gibi, sülfid, asetat ve kısa zincirli yağ asidi yapımında da kullanılabilir ancak gazın büyük çoğunluğu kolona doğru hareket eder ve oradan difüzyonla kana geçer. Nefes testleri bağırsaklarda üretilen gazın sistemik dolaşıma difüze olması, sistemik dolaşım ile akciğerlere taşınması ve akciğerler yoluyla dışarı atılması prensibine dayanır (73).

Nefesteki hidrojen gazının tek kaynağı bağırsaklardaki bakteriyel fermentasyondur. Benzer durum metan gazı için de geçerlidir. Bakteriler kalın bağırsakta hidrojenden metan gazı üretirler. Akciğerlerden nefesle dışarıya atılan hidrojen ve metan gazlarının miktarı nefes örneği alınarak ve nefes testi cihazı kullanılarak basitçe ölçülebilir (12).

Bazı kişilerde %15-30 oranında bağırsak florası 4 H<sub>2</sub> atomunu 1 CH<sub>4</sub> molekülüne çeviren Methanobrevibacter smithii bakterileri türünü içerir. Bu insanlarda SIBO ya da karbonhidrat malabsorbsiyonu varlığı olsa bile üretilen hidrojenin metana dönüşümü dolayısıyla nefesle atılan H<sub>2</sub> düzeyi çok olmayabilir (74).



Nefesteki metan düzeyi dışkıdaki metanojen bakteri sayısı ile ve SIBO varlığı ile korelasyon gösterir. İntestinal metanojenler tarafından metan üretiminin artması; konstipasyon, konstipasyon predominant irritabl bağırsak sendromu, obezite, bariyatrik cerrahi sonrası azalmış kilo kaybı, multipl skleroz ve diğer nedenlerle de ilişkili bulunmuştur (75).

Kolona ulaşan emilmeyen karbonhidratlardan bakteri fermentasyonu sonucu üretilen hidrojenin miktarı normalde azdır. Nefes testinde hidrojen düzeyinin yüksek tespit edilmesi, karbonhidrat malabsorbsiyonu varlığında ince bağırsaklardan emilmeden kolona ulaşan çok miktarda karbonhidratın fermentasyonu sonucu oluşan çok miktardaki hidrojene ya da ince bağırsaklarda aşırı bakteri çoğalmasına bağlı olabilir (76).

### 2.5.6.1.3. Nefes Testi Kullanım Alanları

Nefes testi olarak 14C d-xylose nefes testi ve hidrojen nefes testleri kullanılır. 14C d-xylose nefes testi SIBO için %14,3-95 sensitivite ve %40-44 spesifiteye sahip olup (77) çok yaygın bir şekilde kullanımının uygun olmaması ve yerini büyük ölçüde hidrojen nefes testlerine bırakmış olması nedeni ile günümüzde çok kullanılmamaktadır (78). Hidrojen nefes testleri ise SIBO için %60-90 sensitivite ve %85 spesifiteye sahiptir (56).

**Tablo 2.3.** Nefes Testleri Kullanım Alanları

Test türü	Kullanım alanı
Glukoz nefes testi	SIBO varlığı değerlendirilmesi
Laktuloz nefes testi	Oroçekal transit zamanı değişikliklerinin değerlendirilmesi
Laktoz nefes testi	Laktoz malabsorbsiyonu için
Sükroz nefes testi	Sükroz malabsorbsiyonu için
Fruktoz nefes testi	Fruktoz malabsorbsiyonu için

SIBO: small intestinal bacterial overgrowth

Nefes testleri SIBO, İBS-benzeri semptomlar, karbonhidrat maldigesyon ve disfonksiyonları ya da oroçekal transit zamanı değişikliklerinin değerlendirilmesi gibi durumlarda tanıya yardımcı olmak için yapılır (12) (Tablo 2.3).

Klinik pratikte güncel olarak bu test farklı substratlarla (glukoz, laktuloz, fruktoz, sorbitol, sukroz ve inülin), bu substratların farklı dozlarda kullanımlarıyla, çeşitli endikasyonlar için (SIBO, oroçekal transit zamanı değerlendirmesi, karbonhidrat maldigesyonu gibi) uygulanmaktadır (12).

#### **2.5.6.1.4. Hastaların Teste Hazırlanışı**

Nefes testinden önceki gün hastalar düşük lifli diyetle beslenmelidir. Yavaş emilen karbonhidratlardan ve yüksek lifli besinlerden kaçınmalıdır. Çünkü bu besinler nefeste hidrojen atılmasını geciktirir. Hastalar testten önce 12 saat süreyle aç kalmalıdır. Testin yapılacağı gün testten 2 saat öncesinde ve test sırasında sigara kullanmamalı, fiziksel aktiviteden kaçınmalıdır. Çünkü hiperventilasyon nefes H<sub>2</sub> düzeylerini değiştirebilmektedir.

Testte kullanılan substrat şeker üzerine oral bakterilerin etkisi ile erken hidrojen pikinin önlenmesi için test öncesi hastalar dişlerini fırçalamalı ve antiseptik temizleyici ile ağız içi hijyenini sağlamalıdır (79). Motilite azaltıcı ilaçlar testten 24 saat öncesinde, antibiyotikler ve PPI ilaçlar ise test öncesi 4 hafta içinde SIBO'ya neden olabileceği için alınmamalıdır (12).

#### **2.5.6.1.5. Nefes Testi Uygulaması**

QuinTron Breath Tracker SC cihazı hastaların alveolar nefes örneklerinde solid sensörler kullanarak H<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub> ve CO<sub>2</sub> düzeylerini analiz eder. Sonuçlar H<sub>2</sub> ve CH<sub>4</sub> için parts per million (ppm), CO<sub>2</sub> için yüzde (%) olarak ölçülür ve cihazda gösterilir (80) (Şekil 2.1).



**Şekil 2.1:** QuinTron BreathTracker SC cihazı

Breath Tracker SC cihazında aynı zamanda hasta nefes örneklerinin kontaminasyon taraması ve CO<sub>2</sub>'ye bağlı düzelme özelliği de mevcuttur. CO<sub>2</sub> alınan nefes örneklerindeki en tutarlı sonuç veren komponent olması dolayısıyla en güvenilir normalize edici komponent özelliğini taşır. Vücudumuz fizyolojik olarak alveolar CO<sub>2</sub> basınç (PaCO<sub>2</sub>) farkını 40 mm Hg (torr) olarak düzenler. Bu nedenle CO<sub>2</sub> düzeltme faktörü CO<sub>2</sub>'nin alveollerde sabit konsantrasyonda olup oda havasında 0 kabul edilmesine dayanır. Eğer alveolar hava örneği kaza ile oda havası ile kontamine olursa bu halde nefes örneğindeki CO<sub>2</sub> düzeyinin ve yanı sıra diğer gaz konsantrasyonlarının da düşük çıkması beklenecektir (80).

### **Alveosampler Sistem ve Nefes Örneklerinin Toplanması**

Nefes testleri yapılırken hastalardan alveosampler toplama sistemi ile nefes örneği toplanır. Alveosampler toplama sistemi kişiye özel üretilmiş bir torba, torbanın ucu ile uyumlu yine tek kullanımlık üretilen bir ağızlık, torbayla uyumlu üretilmiş bir enjektör ve enjektörün torbayla iletişimini sağlayan ve üzerinde iki yollu musluk bulunan bir aparatın oluşur (80).



**Şekil 2.2:** Alveosampler toplama sistemi

Nefes örneği toplama aşamasında önce torbanın ucuna ağızlık kısmı yerleştirilir, sonrasında bağlantı aparatı takılmış olan enjektör torbaya monte edilir. Sonrasında hasta torbanın içine üfler, bu sırada torbanın içinde biriken hava enjektöre üfleme basıncıyla dolar ve enjektörün pistonu kendiliğinden geriye doğru gider. Bu şekilde 20 cc hava enjektöre çekilmiş olur. Enjektörün iki yollu musluk şeklindeki bağlantı aparatından faydalanarak hasta üflemesini bitirirken musluk kapatılır. Böylece enjektörün içerisine 20 cc nefes örneği alınmış olur. Bu örnek Quin Tron Breath Tracker SC cihazına verilir ve cihaz nefesteki H<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> ve CH<sub>4</sub> düzeylerini ölçerek bir sonuç verir (80) (Şekil 2.2).

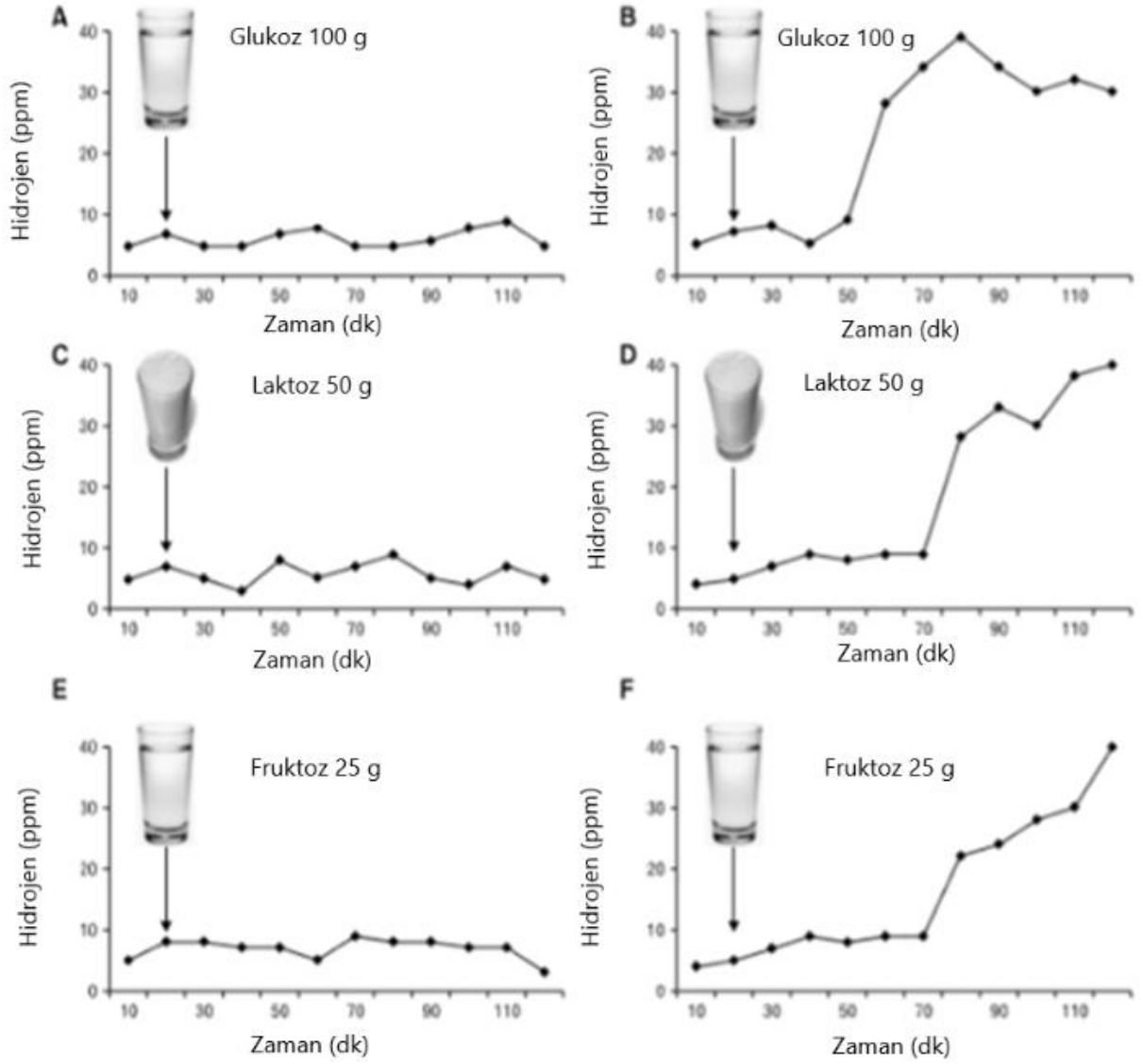
#### **2.5.6.1.6. Nefes Testinde Kullanılan Substratlar ve Testlerinin Yorumlanması**

Alınan bazal nefes örneği sonrasında hastaya nefes testinin amacına yönelik olarak fermente edilebilen bir substrat içirilir. Glukoz hidrojen nefes testi SIBO tanısı için daha uygun bir yöntemken, laktoz ve fruktoz hidrojen nefes testi sırasıyla laktoz ve fruktoz maldigesyonu taramasında kullanılır. Laktuloz hidrojen nefes testi ise oroçekal transit zamanı ölçümü ve dolayısıyla gastrointestinal motilite hakkında fikir almak için kullanılır (12).

#### **Glukoz Hidrojen Nefes Testi**

Fizyolojik olarak glukoz ince bağırsaklardan emilir (81). Ancak ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma varsa, emilmeden önce glukozun bakteriyel fermantasyonu ve H<sub>2</sub> üretimi gerçekleşebilir. Glukoz tüketimi sonrasında nefesteki hidrojen düzeyinde yükselme olması halinde ince bağırsaklarda çok miktarda bakteri varlığı düşünülür. Birbirini takip eden ölçümlerde H<sub>2</sub> düzeylerinde 12 ppm ve üzerinde artış olması ya da bazal ölçüm değerine göre herhangi bir H<sub>2</sub> değerinde 20 ppm ve üzerinde artış görülmesi SIBO varlığı lehine yorumlanır (12). Farklı substratlarla hidrojen nefes testi sonuç örnekleri Şekil 2.3'te sunulmuştur.





- A: SIBO negatif glukoz hidrojen nefes testi,  
 B: SIBO pozitif glukoz hidrojen nefes testi,  
 C: Laktoz malabsorbsiyonu negatif laktoz nefes ve tolerans testi,  
 D: Laktoz malabsorbsiyonu pozitif laktoz nefes ve tolerans testi,  
 E: Fruktoz malabsorbsiyonu için negatif sonuç gösteren bir grafik,  
 F: Fruktoz malabsorbsiyonu için pozitif sonuç gösteren bir grafik,  
 ppm: parts per million

**Şekil 2.3:** Hidrojen nefes testi sonuç örnekleri

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Araştırma projesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp 27.09.2017 tarihinde onaylanmıştır. Çalışmanın proje numarası KA17/244 olarak belirlenmiştir.

#### **3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı**

Araştırma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'nin Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğinde 27.9.2017 – 13.4.2018 tarihleri arasında yürütülmüştür.

#### **3.2. Araştırmanın Tipi**

Bu çalışma, kontrollü prospektif bir araştırmadır.

#### **3.3. Örnek Sayısı ve Örnek Seçim Tekniği**

Araştırma öncesi, Başkent Üniversitesi Biyoistatistik Bölümü tarafından yapılan ön istatistik değerlendirme çalışması ile araştırmaya 40 sağlıklı kontrol grubu, 40 ülseratif kolit hastası ve 35 Crohn hastası olmak üzere toplam en az 115 bireyin dahil edilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri; her üç grup için de 18-65 yaş arasında olmak, İBH grubu için ülseratif kolit ya da Crohn hastalığı tanısı konulmuş olması, sağlıklı kontrol grubu için ise herhangi bir gastrointestinal yakınmasının olmaması olarak belirlenmiştir.

#### **Dışlama kriterleri;**

- 18-65 yaş aralığı dışında olmak,
- Ölçümlere kooperasyon sağlayamamak,
- Malignite tanısı bulunması,
- Karaciğer hastalığı olması,
- Akut enfeksiyonu olması,
- Gebelik varlığı,
- Test öncesi 4 hafta içinde antibiyotik, probiyotik, PPI kullanımı,
- Test öncesi 4 hafta içinde kolonoskopi için bağırsak hazırlığı yapılmış olması,
- Diyabetes Mellitus varlığı,
- Skleroderma,
- İmmun yetmezlik sendromu olması,

- Kolektomi yapılan ülseratif kolit hastaları,
- Kısa bağırsak sendromu gelişen Crohn hastalarında darlık, proksimal fistül varlığı,
- Rezeksiyon cerrahisi geçirmiş Crohn hastaları olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet bakımından çalışma grupları ile benzer ve gastrointestinal semptomu (karın şişliği, gaz, ishal gibi) olmayan bireylerden oluşturulmuştur.

### **3.4. Veri Toplama Aşaması**

Araştırma süresinde hastanenin Gastroenteroloji polikliniğinde ayaktan muayene başvurusu olan hastalara ulaşılmıştır. Ek olarak kontrol grubu için sağlıklı gönüllüler ile çalışılmıştır. Katılımcılara araştırma hakkında ve işlemde 1 gün öncesinde test sonucunun yanlış etkilenmemesi için uymaları gereken diyet hakkında bilgi verilmiştir. Araştırmaya katılmayı kabul edenlere bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır. Araştırma kriterlerini karşılayan ve katılmayı kabul eden, 117 katılımcıya araştırma sahibi araştırma görevlisi tarafından 9 sorudan oluşan hasta kayıt formu ve Crohn hastaları için 8 sorudan oluşan CDAI soru formu ile ülseratif kolit hastaları için 3 sorudan oluşan Parsiyel Mayo skoru soru formu yüz yüze görüşme yöntemiyle uygulanmıştır. Görüşmeler ilgili polikliniklerin alan sınırları içinde, çoğunlukla kullanılmayan boş bir odada masa başında oturarak gerçekleştirilmiştir. Soru formlarının doldurulması sonrasında hastalara Quintron Breath Tracker SC isimli cihaz kullanılarak nefes testi uygulanmıştır.

Araştırmaya 116 katılımcı dahil edilmiştir. 1 sağlıklı gönüllü ise nefes testinden bir gün önce uyması gereken diyetine tam olarak uyum göstermediğinin öğrenilmesi üzerine çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastalık aktivitesinin SIBO pozitifliği ya da metan pozitifliği ile arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla hastalık aktivitesinin anlaşılmasına katkıda bulunması amacıyla ülseratif kolit ve Crohn hastalarında hastaların güncel tam kan sayımı, CRP (c-reaktif protein), B12 vitamin düzeyi kaydedilmiştir. Ek olarak Crohn hastaları için hastalık aktivitesi değerlendirmesinde CDAI skorunun tek başına sadece klinik olarak iyilik halini değerlendiren bir skorlama sistemi olması nedeni ile endoskopik aktivite durumunun değerlendirilmesi için bu hastalarda güncel mevcut olan fekal kalprotektin düzeyleri kullanılmış ve ülser varlığı durumuna göre endoskopik aktivite değerlendirilmiştir.

### **3.5. Veri Toplama Araçları ve Sorular**

#### **3.5.1. Hasta Kayıt Formu**

Oluşturulan hasta kayıt formunda 4 soru demografik bilgileri, 8 soru hastalığı ve hastalığa bağlı semptomları ile ilgili bilgileri sorgulamaktadır (Bkz. Ek1).

Demografik bilgilerde hastaların yaşı, cinsiyeti, boyu ve kilosu sorgulanmıştır. Hastalığın ve hastalığa bağlı semptomların sorgulandığı bölümde hastaların inflamatuvar bağırsak hastalığı tipinin ülseratif kolit mi yoksa Crohn hastalığı mı olduğu, hastalık süresi, Crohn hastaları için hastalık davranışının B1 (nonstriktür, nonpenetran, infiltratif), B2 (darlık), B3 (penetran) ya da P (Perianal hastalık) arasından hangi tipe dahil olduğu, tüm İBH hastaları için hastalığının aktif ya da remisyonda oluşu, hastalığın tutulum yeri (Crohn hastalığı için; İleum, kolon, ileokolonik bölge ya da izole üst gastrointestinal sistem; ülseratif kolit için; distal kolon, sol kolon, pankolit), hastaların son 1 haftalık dönemdeki semptomları (gaz, ishal, karın ağrısı, bulantı, kusma, karında şişkinlik, kilo kaybı, ateş, aşırı doyunluk hissi), dışkılama sıklığı (günde 3'ten az, günde 3-6 arası, günde 6'dan fazla) ve Bristol dışkı tipi (1-3,4,5-6,7 olması) sorgulanmıştır.

#### **3.5.2. CDAI Skoru**

CDAI Crohn hastalarında klinik olarak aktivitenin değerlendirildiği bir skorlama aracıdır (Bkz. Ek 2). CDAI değeri için toplam 8 sorudan elde edilen puanlar toplanır. Sonuç; 150'nin altında olduğunda klinik remisyona, 150-220 ise hafif- orta şiddette Crohn hastalığı, 220-450 ise orta şiddette Crohn hastalığı, 450'nin üzerinde ise şiddetli Crohn hastalığı olarak yorumlanır (82).

#### **3.5.3. Parsiyel Mayo Skoru**

Mayo Skorlaması; defekasyon sıklığı, rektal kanama, endoskopik değerlendirme ve klinisyenin global değerlendirmesi olmak üzere dört parametreden oluşmaktadır. Parsiyel Mayo Skorlamasında ise endoskopik değerlendirme yoktur. Parsiyel mayo skoru ülseratif kolit hastalarında klinik olarak aktivitenin değerlendirildiği bir skorlama aracıdır (Bkz. Ek 3). Parsiyel mayo skoru toplam 3 sorudan oluşmakta olup bunlardan ilk 2 soru hastaya sorulurken 3. soru klinisyenin değerlendirmesini içerir.

Parsiyel mayo skorunda puanlama 0-9 arasında değişir; 0-1 puan remisyona, 2-4 arası puan hafif şiddette hastalık, 5-6 puan orta şiddette hastalık, 7-9 arası puan ise ciddi hastalık lehine yorumlanır (83).

Lewis ve arkadaşlarının çalışmasında parsiyel mayo skorunun, ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivitesini belirlemede, endoskopik değerlendirilmenin de yapıldığı tam skorlu mayo skorlaması ile eşdeğer olduğu görülmüştür (84).

#### **3.5.4. Crohn Hastaları için Endoskopik Aktivite Değerlendirmesi**

Crohn hastalarında endoskopik aktivite durumunun değerlendirilmesi için son 3 ay içinde yapılmış olan kolonoskopi sonuçları incelenmiştir. Çalışmamıza dahil edilen 35 Crohn hastasından son dönemde kolonoskopi yapılmamış olanlarda bağırsakların iyileşme durumunun değerlendirilmesi için son dönemde bakılmış olan fekal kalprotektin düzeyleri değerlendirilmiştir.

Endoskopik aktivite değerlendirilmesi ülseratif kolit hastalarında yapılmamıştır. Bunun nedeni ülseratif kolit hastalarında klinik ve endoskopik aktivitenin birbiriyle paralel olmasıdır. Aynı zamanda ülseratif kolit hastalarında bağırsaklarda oluşan ülserlerin Crohn hastalarındaki ülserlere oranla daha çabuk iyileşebileceği bilindiğinden son dönemde yapılmış kolonoskopi yapılmış olsa dahi mevcut klinikle uyumsuz olabileceği düşünülmüş olup bu nedenle ülseratif kolit hastalarında sadece parsiyel mayo skoruyla klinik değerlendirme yapılması tarafımızca uygun bulunmuştur.

#### **3.5.5. Nefes Testi**

Araştırmaya alınan tüm hastalara glukoz nefes testi yapılmıştır.

- Test öncesi 1 gün düşük lifli diyetle uyum göstermeleri (Bkz. EK 4),
- Testten önceki 12 saat boyunca bir şey yememeleri istenmiştir.
- Testten önceki 2 saat içinde sigara içilmesi ve fiziksel egzersiz yapmaları yasaklanmıştır.
- Testten 30 dk. öncesinde oral flora ile kontaminasyonun önüne geçilmesi için dişlerini fırçalamaları hastalardan istenmiştir.
- Test 08:00-11:00 saatleri arasında uygulanmıştır.

Yapılan bazal nefes ölçümü takiben 100 kg altındakilere 250 ml su içinde 1 gr/kg glukoz (ör:70 kg bir kişiye 70 g glukoz), 100 kg ve üzeri ağırlığındakilere ise 100 g glukoz 250 cc su içerisinde iştirilmiştir. Glukoz içimini takiben 2 saat boyunca 15 dakikalık aralıklarla nefes örnekleri toplanarak Quintron Breath Tracker SC isimli cihazda analiz edilmiştir (85).

➤ H<sub>2</sub> ve/veya CH<sub>4</sub> düzeylerinde birbirini takip eden ölçümlerde  $\geq 12$  ppm artış olması ve buna ek olarak CH<sub>4</sub> düzeylerinin  $\geq 10$  ppm olması ya da,

➤ Tek başına H<sub>2</sub> düzeyinde bazale göre  $\geq 20$  ppm artış olması halinde glukoz nefes testi pozitifliği düşünülmüş olup SIBO varlığı için anlamlı kabul edilmiştir. Glukoz hidrojen nefes testi sonucu ile SIBO varlığı saptanamayan ancak CH<sub>4</sub> düzeyleri  $\geq 10$  ppm olan hastalarda metan pozitifliği olduğu kabul edilmiştir (86).

### 3.5.6. Biyokimyasal Değerlendirme

Araştırmaya dahil edilen hasta gruba nefes testine ek olarak CRP, tam kan sayımı ve B12 vitamin düzeyi ölçümleri incelenmiştir. Hastaların B12 vitamini almakta olup olmadıkları sorgulanmadan güncel B12 vitamin düzeyleri değerlendirmeye alınmıştır. Ek olarak Crohn hasta grubunda güncel mevcut olan fekal kalprotektin düzeyleri incelenmiştir.

### 3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma kapsamında elde edilmiş kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak sayı (n) ve yüzde (%), sayısal parametreler için parametrik test varsayımları sağlanıyorsa tanımlayıcı istatistik olarak ortalama $\pm$ standart sapma, sağlanmıyorsa medyan ve minimum-maksimum değerleri verilmiştir.

Sayısal parametreler için normallik kontrolü Shapiro-Wilk Normallik testi ile değerlendirilmiştir.

Parametrik test varsayımları sağlandığı durumda gruplarda SIBO ve metan görülme yüzdeleri arasındaki farklılığın incelenmesinde “iki yüzde arası farkın önemliliği z testi“ kullanılmıştır.

Kategorik verilerin değerlendirilmesinde “Pearson Ki-kare testi”, Pearson Ki-kare testinin uygun olmadığı durumlarda ise tablo boyutuna göre “Fisher’in Kesin testi (Fisher’s Exact test) ya da Genelleştirilmiş Fisher (Fisher-Freeman-Halton) Exact test” kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin gruplarda karşılaştırılması parametrik test varsayımları sağlanıyorsa “Student t Test” sağlanmıyorsa “Mann Whitney U Test” kullanılarak analiz edilmiştir.

Tüm istatistiksel analizlerde I. Tip hata olasılığı  $\alpha=0,05$  olarak belirlenmiş ve analizlerin tamamı SPSS v17.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows version 17.0, Chicago, IL, USA- September 2012 license number:1093910, Baskent University) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 40'ı ülseratif kolit, 35'i Crohn hastası, 42'i sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 117 kişi alınmıştır. Çalışmaya alınan kontrol grubundaki 1 kişi diyet uyumsuzluğu nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır.

### 4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Çalışmamıza katılan 116 kişinin 60'ı erkek, 56'sı kadınlardan oluşmaktadır. Bu kişilerin ortanca yaşı 37 (20-64), beden kitle indeksi 24,4 (16,2-46,8) bulunmuştur.

Toplam 116 kişi içinde SIBO pozitifliği saptanan 14 kişinin 5'i (%35,7) kadın, 9'u (%64,3) erkek; SIBO-negatif olan 102 kişinin 51'i (%50) kadın, 51'i (%50) erkektir. SIBO pozitifliği saptananların ortanca yaş değeri 43 (31-59), SIBO-negatif olan 102 kişinin ortanca yaş değeri 35 (20-64) bulunmuştur. SIBO pozitifliği saptananların ortanca beden kitle indeksi (BKİ) değeri 26,4 (20,5-37,9), SIBO-negatif saptananların ise 24,3 (16,2-46,8) saptanmıştır.

Toplam 116 kişi içinde CH<sub>4</sub> pozitifliği saptanan 48 kişinin 19'u (%39,6) kadın, 29'u (%60,4) erkek, geri kalan 68 kişinin 37'si (%54,4) kadın, 31'i (%45,6) erkektir. CH<sub>4</sub> pozitifliği saptananların ortanca yaş değeri 33,5 (21-63), CH<sub>4</sub> pozitifliği saptanmayan 68 kişinin ortanca yaş değeri 38 (20-64) bulunmuştur. CH<sub>4</sub> pozitifliği saptananların ortanca BKİ değeri 24,2 (17,6-46,8); saptanmayanların ise 24,7 (16,2-39,8) bulunmuştur.

İBH olan toplam 75 hastanın 32'si (%42,7) kadın, 43'ü (%57,3) erkek, 43'ü (%57,3) 18-40 yaş grubunda, 32'si (%42,7) 41-64 yaş grubundadır. Ülseratif kolit hastalarının 17'si (%42,5) kadın, 23'ü (%57,5) erkek; ortanca yaş değeri 37,5 (20-64); 26'sı (%65) 18-40 yaş grubunda, 14'ü (%35) 41-64 yaş grubundadır. Crohn hastalarının 15'i (%42,9) kadın, 20'si (%57,1) erkek; ortanca yaş değeri 42 (22-63); 17'si (%48,6) 18-40 yaş grubunda, 18'i (%51,4) 41-64 yaş grubundadır. Kontrol grubunun 24'ü (%58,5) kadın, 17'si (%41,5) erkek; ortanca yaş değeri 26 (20-61); 31'i (%75,6) 18-40 yaş grubunda, 10'u (%24,4) 41-64 yaş grubundadır.

### 4.2. SIBO ve CH<sub>4</sub> Pozitifliğinin Hastalık Grupları ve Kontrol Grubuna Göre Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen toplam 116 kişinin 14'ünde (%12,1) SIBO-pozitif, 102'sinde (%87,9) SIBO-negatif bulunmuştur.

Ülseratif kolit hastalarının 6'sında (%15) SIBO-pozitif, 34'ünde (%85,0) SIBO-negatif; Crohn hastalarının 5'inde (%14,3) SIBO-pozitif, 30'unda (%85,7) SIBO-negatif; sağlıklı

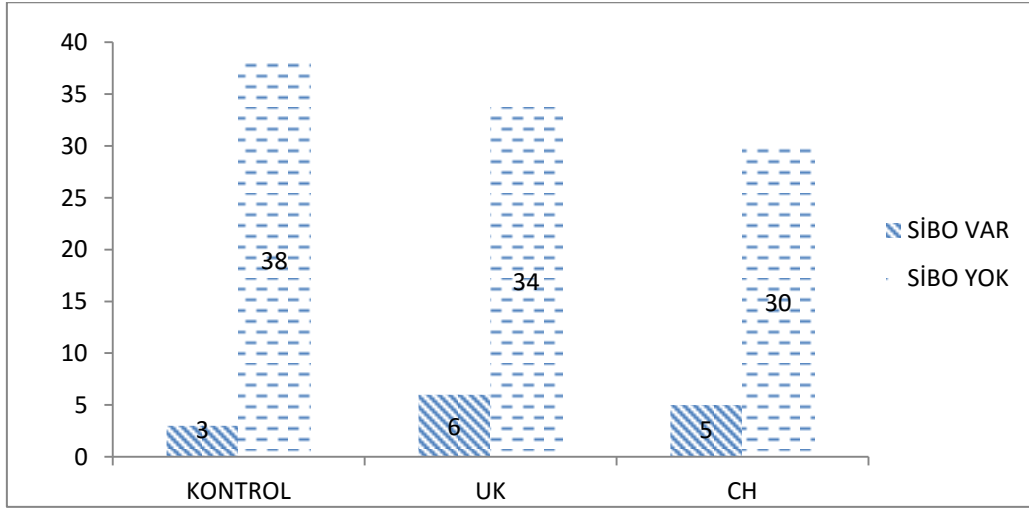
kontrol grubunu oluşturan kişilerin 3'ünde (%7,3) SIBO-pozitif, 38'inde (%92,7) SIBO-negatif saptanmıştır. SIBO varlığı üzerinde hastalık tipi etkili bulunmamıştır (p=0,524) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** İBH olanlar ve kontrol grubunda SIBO varlığı

		<b>SIBO (+)</b>	<b>SIBO (-)</b>	<b>p</b>
<b>ÜK</b>	n (%)	6 (%15)	34 (%85)	0,524 <sup>1</sup>
<b>CH</b>	n (%)	5 (%14,3)	30 (%85,7)	
<b>Kontrol</b>	n (%)	3 (%7,3)	38 (%92,7)	
<b>Toplam</b>	n (%)	14 (%12,1)	102 (%87,9)	

ÜK: Ülseratif Kolit, CH: Crohn hastalığı, SIBO: Small intestinal bacterial overgrowth,  
1: Fisher's Exact test

Hastalık grupları ve kontrol grubunda SIBO görülme oranları Şekil 4.1'de grafik olarak sunulmuştur.

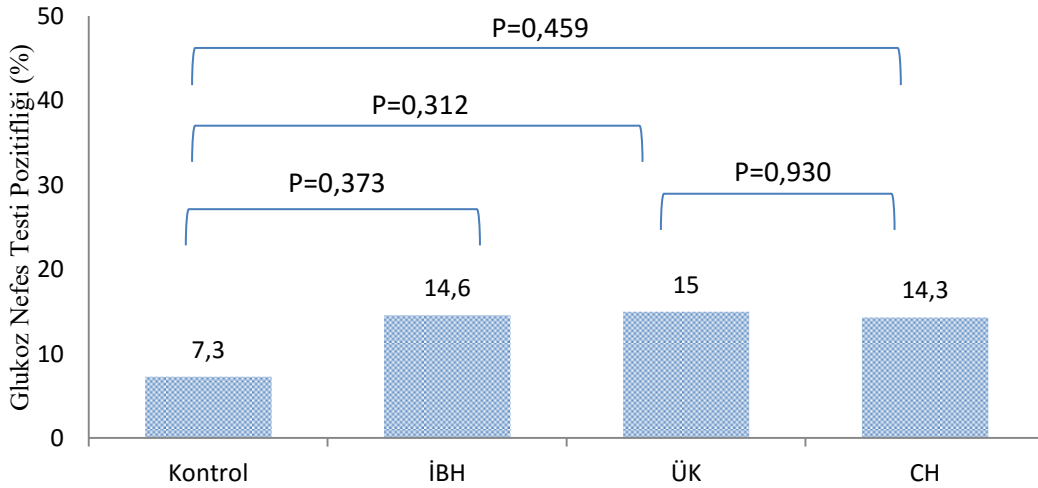


ÜK: Ülseratif Kolit, CH: Crohn hastalığı, SIBO: Small intestinal bacterial overgrowth

**Şekil 4.1.** Hastalık grupları ve kontrol grubunda SIBO varlığı

SIBO varlığı yönünden karşılaştırıldığında SIBO görülme oranı; İBH olan hastalarda (%14,6), ülseratif kolit hastalarında (%15) ve Crohn hastalarında (%14,3) kontrol grubuna göre (%7,3) daha yüksek olup, ÜK ve CH olanlar arasında oranlar benzer bulunmuştur. SIBO yüzdeleri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Bu konuda grupların karşılaştırılması Şekil 4.2'te gösterilmiştir.





İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, SIBO: Small intestinal bacterial overgrowth, ÜK: Ülseratif Kolit, CH: Crohn hastalığı, Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.  $\alpha^*=0,016$

**Şekil 4.2.** İBH olan hastalar ve kontrol grubunun SIBO varlığı yönünden karşılaştırılması

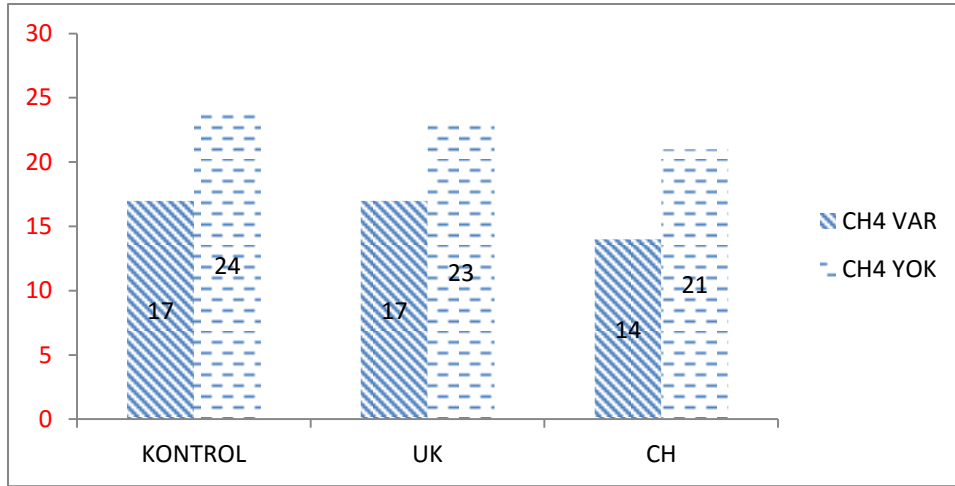
Çalışmaya dahil edilen toplam 116 kişinin 48'inde (%41,4) CH<sub>4</sub>-pozitif, 68'inde (%58,6) CH<sub>4</sub>-negatif olup; ülseratif kolit hastalarının 17'sinde (%42,5) CH<sub>4</sub>-pozitif, 23'ünde (%57,5) CH<sub>4</sub>-negatif, Crohn hastalarının 14'ünde (%40) CH<sub>4</sub>-pozitif, 21'inde (%60) CH<sub>4</sub>-negatif; sağlıklı kontrol grubunu oluşturan kişilerin 17'sinde (%41,5) CH<sub>4</sub>-pozitif, 24'ünde (%58,5) CH<sub>4</sub>-negatif saptanmıştır. CH<sub>4</sub> pozitifliği üzerinde hastalık tipi etkili bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Hastalık grupları ve kontrol grubunda CH<sub>4</sub> pozitifliği

		CH <sub>4</sub> (+)	CH <sub>4</sub> (-)	p
ÜK	n (%)	17 (%42,5)	23 (%57,5)	0,976 <sup>1</sup>
CH	n (%)	14 (%40)	21 (%60)	
Kontrol	n (%)	17 (%41,5)	24 (%58,5)	
Toplam	n (%)	48 (%41,4)	68 (58,6)	

ÜK: Ülseratif Kolit, CH: Crohn hastalığı, CH<sub>4</sub>: Metan, CH<sub>4</sub>+: CH<sub>4</sub>>10 ppm, CH<sub>4</sub>-: CH<sub>4</sub><10 ppm, ppm: parts per million, 1: Pearson Ki-Kare Test

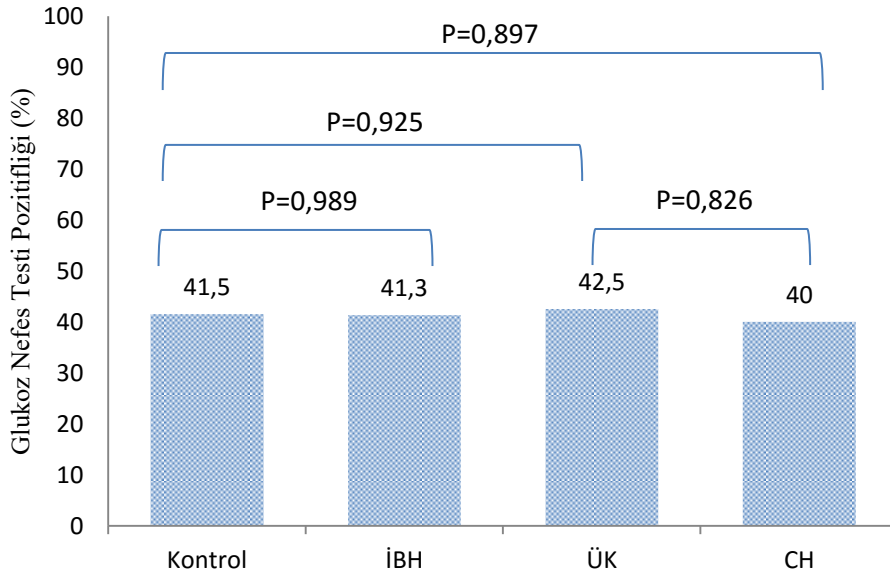
Hastalık grupları ve kontrol grubunda CH<sub>4</sub> pozitifliği görülme oranları Şekil 4.3'de grafik olarak sunulmuştur.



ÜK: Ülseratif Kolit, CH: Crohn hastalığı, CH<sub>4</sub>: Metan, CH<sub>4</sub><sup>+</sup>: CH<sub>4</sub>>10 ppm, CH<sub>4</sub><sup>-</sup>: CH<sub>4</sub><10 ppm, ppm: parts per million

**Şekil 4.3:** Hastalık grupları ve kontrol grubunda CH<sub>4</sub> pozitifliği

Metan pozitifliği yönünden karşılaştırıldığında CH<sub>4</sub> pozitiflik oranı; İBH olan hastalarda (%41,3), kontrol grubunda (%41,5), Crohn hastalarında (%40) ve ÜK hastalarında (%42,5) benzer bulunmuştur. CH<sub>4</sub> pozitiflik yüzdeleri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Bu konuda grupların karşılaştırılması Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, CH<sub>4</sub>: Metan, CH<sub>4</sub><sup>+</sup>: CH<sub>4</sub>>10 ppm, CH<sub>4</sub><sup>-</sup>: CH<sub>4</sub><10 ppm, ppm: parts per million, ÜK: Ülseratif Kolit, CH: Crohn hastalığı  
Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.  $\alpha^*=0,016$

**Şekil 4.4.** İBH olanlar ve kontrol grubunun CH<sub>4</sub> pozitifliği yönünden karşılaştırılması

İBH olanlarda SIBO pozitifliği kadınların 3'ünde (%9,4), erkeklerin 8'inde (%18,6), 18-40 yaş grubunda olanların 6'sında (%14), 41-64 yaş grubunda olanların 5'inde (%15,6) görülmüştür. SIBO pozitifliği olanların ortalama hastalık süre değeri 3 (1-15) yıl iken, SIBO-negatif olanların ise 5,5 (1-27) yıl olarak bulunmuştur. Yaş grubu, cinsiyet, beden kitle indeksi ve hastalık süresi SIBO var olma durumunu istatistiksel olarak etkilememektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** İBH olanlarda demografik özelliklerin SIBO varlığı üzerine etkisi

		SIBO (+)	SIBO (-)	p
<b>Yaş grubu</b>				
18-40	n (%)	6 (%14)	37 (%86)	$p>0,05^1$
41-64	n (%)	5 (%15,6)	27 (%84,4)	
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	n (%)	3 (%9,4)	29 (%90,6)	0,335 <sup>1</sup>
Erkek	n (%)	8 (%18,6)	35 (%81,4)	
<b>BKİ</b> (kg/m <sup>2</sup> )	Ort ± Standart Sapma	27,2±4,71	25,2±5,02	0,221 <sup>2</sup>
<b>Hastalık süresi</b> (yıl)	Medyan (Min-Maks)	3 (1-15)	5,5 (1-27)	0,599 <sup>1</sup>

SIBO: Small intestinal bacterial overgrowth, BKİ: Beden kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)

1: Fisher's Exact test, 2: Mann-Whitney U Test

Kadın hastaların 9'unda (%28,1), erkek hastaların 22'sinde (%51,2) CH<sub>4</sub> pozitifliği bulunmuş olup cinsiyet CH<sub>4</sub> var olma durumunu istatistiksel olarak etkilememektedir ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.4). 18-40 yaş grubunda olanların 18'inde (%41,9), 41-64 yaş grubundakilerin 13'ünde (%40,6) CH<sub>4</sub>-pozitif bulunmuştur.

CH<sub>4</sub> pozitifliği olan hastaların ortalama hastalık süre değeri 4 (1-19) yıl, CH<sub>4</sub>-negatif olanların ise 6 (1-27) yıl olarak bulunmuştur. Yaş grubu, beden kitle indeksi ve hastalık süresi CH<sub>4</sub> pozitiflik durumunu istatistiksel olarak etkilememektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** İBH olanlarda demografik özelliklerin CH<sub>4</sub> pozitifliği üzerine etkisi

		CH <sub>4</sub> (+)	CH <sub>4</sub> (-)	p
<b>Yaş grubu</b>				
18-40	n (%)	18 (%41,9)	25 (%58,1)	0,914 <sup>1</sup>
41-64	n (%)	13 (%40,6)	19 (%59,4)	
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	n (%)	9 (%28,1)	23 (%71,9)	<b>0,045<sup>1</sup></b>
Erkek	n (%)	22 (%51,2)	21 (%48,8)	
<b>VKI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	Medyan (Min-Maks)	24,5 (18,3-46,8)	24,9 (16,7-33,5)	0,759 <sup>1</sup>
<b>Hastalık süresi</b> (yıl)	Medyan (Min-Maks)	4 (1-19)	6 (1-27)	0,292 <sup>1</sup>

1: Pearson Ki-Kare Test

Ülseratif kolit hastalarından SIBO pozitifliği olanların 2'si (%33,3) kadın, 4'ü (%66,7) erkek, ortalama yaş değeri 37,5 (31-59), 4'ü (%66,7) 18-40 yaş grubunda, 2'si (%33,3) 41-64 yaş grubunda olup ülseratif kolit hastalarında cinsiyet, yaş, yaş grubu, beden kitle indeksi ve hastalık süresinin SIBO varlığı üzerine etkisi görülmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.5).

Crohn hastalarında SIBO pozitifliği olanların 1'i (%20) kadın, 4'ü (%80) erkek, ortalama yaş değeri 48 (33-59), 2'si (%40) 18-40 yaş grubunda, 3'ü (%60) 41-64 yaş grubunda olup Crohn hastalarında cinsiyet, yaş, yaş grubu, beden kitle indeksi ve hastalık süresinin SIBO varlığı üzerine etkisi saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.5).

Kontrol grubunda SIBO pozitifliği olanların 2'si (%66,7) kadın, 1'ü (%33,3) erkek, ortalama yaş değeri 50 (36-50), 1'i (%33,3) 18-40 yaş grubunda, 2'si (%66,7) 41-64 yaş grubundadır. Kontrol grubunda cinsiyet, yaş, yaş grubu ve beden kitle indeksi SIBO varlığı üzerine etkili bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Ülseratif kolit, Crohn hastaları ve kontrol grubunda demografik özelliklerin SIBO varlığı üzerine etkisi

	ÜK		CH		Kontrol	
	SIBO (+)	SIBO (-)	SIBO (+)	SIBO (-)	SIBO (+)	SIBO (-)
<b>Kadın</b> n (%)	2 (%11,8)	15 (%88,2)	1 (%6,7)	14 (%93,3)	2 (%8,3)	22 (%91,7)
<b>Erkek</b> n (%)	4 (%17,4)	19 (%82,6)	4 (%20)	16 (%80)	1 (%5,9)	16 (%94,1)
<b>p<sup>1</sup></b>	$p>0,05$		0,365		$p>0,05$	
<b>Yaş</b> Medyan (Min-Maks)	37,5 (31-59)	37,5 (20-64)	48 (33-59)	42 (22-63)	50 (36-50)	26 (20-61)
<b>p<sup>2</sup></b>	0,644		0,697		0,671	
<b>18-40 yaş</b> n (%)	4 (%15,4)	22 (%84,6)	2 (%11,8)	15 (%88,2)	1 (%3,2)	30 (%96,8)
<b>41-64 yaş</b> n (%)	2 (%14,3)	12 (%85,7)	3 (%16,7)	15 (%83,3)	2 (%20)	8 (%80)
<b>p<sup>1</sup></b>	$>0,05$		$>0,05$		0,142	
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b> Medyan (Min-Maks)	27,6 (22,1-37,9)	24,6 (19,1-33,5)	27,3 (21-29,7)	24,4 (16,7-46,8)	22,5 (20,5-23)	24,2 (16,2-39,8)
<b>p<sup>2</sup></b>	0,179		0,604		0,367	

ÜK: Ülseratif Kolit, CH: Crohn hastalığı, SIBO: Small intestinal bacterial overgrowth, BKİ: Beden kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)

1: Fisher's Exact test, 2: Mann-Whitney U Test

Ülseratif kolit hastalarında CH<sub>4</sub> pozitifliği olanların 5'i (%29,4) kadın, 12'si (%52,2) erkek, ortalama yaş değeri 37 (21-59), 10'u (%38,5) 18-40 yaş grubunda, 7'si (%50) 41-64 yaş

grubunda olup ülseratif kolit hastalarında cinsiyet, yaş, yaş grubu, beden kitle indeksinin CH<sub>4</sub> pozitifliği üzerine etkisi görülmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.6).

Crohn hastalarında CH<sub>4</sub> pozitifliği olanların 4'ü (%26,7) kadın,10'u (%50) erkek, ortalanca yaş değeri 39,5 (22-63) iken, 8'i (%47,1) 18-40 yaş grubunda,6'sı (%33,3) 41-64 yaş grubundadır. Crohn hastalarında cinsiyet, yaş, yaş grubu, beden kitle indeksinin CH<sub>4</sub> pozitifliği üzerine etkisi görülmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.6).

Kontrol grubunda CH<sub>4</sub>pozitifliği görülenlerin 10'u (%41,7) kadın, 7'si (%41,2) erkek, ortalanca yaş değeri 26 (23-52), 13'ü (%41,9)18-40 yaş grubunda, 4'ü (%40) 41-64 yaş grubundadır. Kontrol grubunda cinsiyet, yaş, yaş grubu, beden kitle indeksinin CH<sub>4</sub> pozitifliği üzerine etkisi görülmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Ülseratif kolit, Crohn hastaları ve kontrol grubunda demografik özelliklerin metan varlığı üzerine etkisi

	ÜK		CH		Kontrol	
	CH <sub>4</sub> (+)	CH <sub>4</sub> (-)	CH <sub>4</sub> (+)	CH <sub>4</sub> (-)	CH <sub>4</sub> (+)	CH <sub>4</sub> (-)
<b>Kadın</b> n (%)	5 (%29,4)	12 (%70,6)	4 (%26,7)	11 (%73,3)	10 (%41,7)	14 (%58,3)
<b>Erkek</b> n (%)	12 (%52,2)	11 (%47,8)	10 (%50)	10 (%50)	7 (%41,2)	10 (%58,8)
<b>p<sup>1</sup></b>	0,150		0,163		0,975	
<b>Yaş</b> Medyan (Min-Maks)	37 (21-59)	38 (20-64)	39,5 (22-63)	45 (24-62)	26 (23-52)	27 (20-61)
<b>p<sup>2</sup></b>	0,766		0,325		0,873	
<b>18-40 yaş</b> n (%)	10 (%38,5)	16 (%61,5)	8 (%47,1)	9 (%52,9)	13 (%41,9)	18 (%58,1)
<b>41-64 yaş</b> n (%)	7 (%50)	7 (%50)	6 (%33,3)	12 (%66,7)	4 (%40)	6 (%60)
<b>p<sup>1</sup></b>	p>0,05 <sup>2</sup>		0,407 <sup>1</sup>		p>0,05 <sup>2</sup>	
<b>BKİ</b> (kg/m <sup>2</sup> ) Medyan (Min-Maks)	24,5 (19-31)	24,8 (19,1-33,5)	24 (18,3-46,8)	25 (16,7-33,5)	23,8 (17,6-32,2)	24,4 (16,2-39,6)
<b>p<sup>2</sup></b>	0,529		0,694		0,517	

ÜK: Ülseratif Kolit, CH: Crohn hastalığı, BKİ: Beden kitle indeksi, CH<sub>4</sub>: Metan, CH<sub>4</sub>+: CH<sub>4</sub>>10 ppm, CH<sub>4</sub>-: CH<sub>4</sub><10 ppm, ppm: parts permillion

1: Pearson Ki-Kare Test, 2: Fisher's Exact test, 3: Mann-Whitney U Test

### 4.3. İBH Olan Hastalarda Semptomların SIBO Varlığı ve CH<sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi

İBH olan 75 hastanın 11'inde (%14,7) ishal, 9'unda (%12) karın ağrısı, 25'inde (%33,3) karında şişkinlik, 42'sinde (%56) gaz semptomu vardır. Bu hastalardan 60'ının (%80) dışkılama sıklığı günde 3'ten az iken, 15'inin (%20) günde 3-6 arasında bulunmuştur. İBH olan 75 hastanın Bristol dışkı tipi incelendiğinde; 21 hastanın (%28) Bristol dışkı tipi 1-3 arasında, 29 hastanın (%38,7) Bristol dışkı tipi 4, 23 hastanın (%30,7) Bristol dışkı tipi 5-6,

2 hastanın (%2,7) Bristol dışkı tipi 7'dir. Çalışmamıza katılan Crohn hastalarının 14'ü (%40), ülseratif kolit hastalarının ise 10'u (%25) herhangi bir semptom tariflememiştir. Tüm İBH olan hastalardan ishal semptomu olan 11 hastanın hiçbirinde SIBO varlığı saptanmamıştır.

İBH olan SIBO pozitif hastalarda %45,5 oran ile en çok görülen semptom karın şişliği olmuştur. SIBO pozitifliği karın ağrısı olan 9 hastanın 1'inde (%11,1), karında şişkinliği olan 25 hastanın 5'inde (%20), gaz semptomu olan 42 hastanın 3'ünde (%7,1) bulunmuş olup İBH olanlarda karın ağrısı, karın şişliği ve gaz semptomları SIBO var olma durumunu istatistiksel olarak etkilememektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.7).

Dışkılama sıklığı günde 3'ten az olan hastaların 11'inde (%18,3) SIBO-pozitif iken, 49'unda (%81,7) SIBO-negatif saptanmıştır. Dışkılama sıklığı günde 3-6 arasında olan 15 hastanın hiçbirinde SIBO saptanmamıştır. Dışkılama sıklığı SIBO var olma durumunu istatistiksel olarak etkilememektedir ( $p=0,107$ ) (Tablo 4.7).

Bristol dışkı tipi 1-3 arasında olanların 4'ünde (%19) SIBO-pozitif iken, 17'sinde (%81) SIBO-negatif saptanmıştır. Bristol dışkı tipi 4 olan 29 hastanın 4'ünde (%13,8) SIBO-pozitif iken, 25'inde (%86,2) SIBO-negatif saptanmıştır. Bristol dışkı tipi 5-6 olan 23 hastanın 3'ünde (%13) SIBO-pozitif iken, 20'sinde (%87) SIBO-negatif saptanmıştır. Bristol dışkı tipi 7 olan 2 hastada da SIBO-negatif saptanmıştır. Bristol dışkı tipi SIBO var olma durumunu istatistiksel olarak etkilememektedir ( $p=0,886$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** İBH olan hastalarda semptomların SIBO varlığı üzerine etkisi

		<b>SIBO (+)</b>	<b>SIBO (-)</b>	<b>p</b>
<b>İshal</b>	n (%)	0 (%0)	11 (%100)	0,351 <sup>1</sup>
<b>Karın ağrısı</b>	n (%)	1 (%11,1)	8 (%88,9)	$p>0,05$ <sup>1</sup>
<b>Karında şişkinlik</b>	n (%)	5 (%20)	20 (%80)	0,490 <sup>1</sup>
<b>Gaz</b>	n (%)	3 (%7,1)	39 (%92,9)	0,051 <sup>1</sup>
<b>Dışkılama sıklığı</b>				
<3/gün	n (%)	11 (%18,3)	49 (%81,7)	0,107 <sup>1</sup>
3-6/gün	n (%)	0(%0)	15 (%100)	
<b>Bristol dışkı tipi</b>				
1-3	n (%)	4 (%19)	17 (%81)	0,886 <sup>1</sup>
4	n (%)	4 (%13,8)	25 (%86,2)	
5-6	n (%)	3 (%13)	20 (%87)	
7	n (%)	0 (%0)	2 (%100)	

SIBO: Small intestinal bacterial overgrowth

1: Fisher's Exact test

İBH olan hastalarda semptomların CH<sub>4</sub> pozitifliği üzerine etkisi incelenecek olur ise; ishal semptomu olanların 4'ünde (%36,4), karın ağrısı olanların 5'inde (%55,6), karında

şişkinlik semptomu olanların 12'sinde (%48) ve gazı olanların 16'sında (%38,1) CH<sub>4</sub> pozitifliği saptanmıştır. İBH olanlarda ishal, karın ağrısı, karın şişliği ve gaz olması CH<sub>4</sub> pozitifliğini istatistiksel olarak etkilememiştir (p=0,521) (Tablo 4.8).

Dışkılama sıklığı günde 3'ten az olanların 26'sında (%43,3), 3-6 arasında olanların 5'inde (%33,3) CH<sub>4</sub> pozitifliği görülmüştür. CH<sub>4</sub> pozitifliği olanların %83,9'unun dışkılama sıklığının günde 3'ten az olduğu, %45,2'sinin Bristol dışkı tipinin 1-3 arasında olduğu görülmüştür. Dışkılama sıklığı CH<sub>4</sub> var olma durumunu istatistiksel olarak etkilememiştir (p=0,482) (Tablo 4.8).

Bristol dışkı tipi 1-3 arasında olan 21 hastanın 14'ünde (%66,7) CH<sub>4</sub>-pozitif iken, 7'sinde (%33,3) CH<sub>4</sub>-negatif saptanmıştır. Bristol dışkı tipi 4 olan 29 hastanın 9'unda (%31) CH<sub>4</sub>-pozitif iken, 20'sinde (%69) CH<sub>4</sub>-negatif saptanmıştır. Bristol dışkı tipi 5-6 olan 23 hastanın 8'inde (%34,8) CH<sub>4</sub>-pozitif iken, 15'sinde (%65,2) CH<sub>4</sub>-negatif saptanmıştır. Bristol dışkı tipi 7 olan 2 hastada da CH<sub>4</sub>-negatif saptanmıştır. Bristol dışkı tipi CH<sub>4</sub> var olma durumunu istatistiksel olarak etkilemektedir (p=0,035) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** İBH olan hastalarda semptomların CH<sub>4</sub> pozitifliği üzerine etkisi

		CH <sub>4</sub> (+)	CH <sub>4</sub> (-)	p
<b>İshal</b>	n (%)	4 (%36,4)	7 (%63,6)	p>0,05 <sup>1</sup>
<b>Karın ağrısı</b>	n (%)	5 (%55,6)	4 (%44,4)	0,475 <sup>1</sup>
<b>Karında şişkinlik</b>	n (%)	12 (%48)	13 (%52)	0,407 <sup>2</sup>
<b>Gaz</b>	n (%)	16 (%38,1)	26 (%61,9)	0,521 <sup>2</sup>
<b>Dışkılama sıklığı</b>				
<3/gün	n (%)	26 (%43,3)	34 (%56,7)	0,482 <sup>2</sup>
3-6/gün	n (%)	5 (%33,3)	10 (%66,7)	
<b>Bristol dışkı tipi</b>				
1-3	n (%)	14 (%66,7)	7 (%33,3)	<b>0,035<sup>3</sup></b>
4	n (%)	9 (%31)	20 (%69)	
5-6	n (%)	8 (%34,8)	15 (%65,2)	
7	n (%)	0 (%0)	100 (%100)	

CH<sub>4</sub>: Metan, CH<sub>4</sub>+: Metan>10ppm, ppm: parts per million

1: Fisher's Exact test, 2: Pearson Ki-kare test, 3: Fisher-Freeman-Halton Exact Test

#### 4.4. İBH Olan Hastalarda Hastalık Aktivitesinin SIBO Varlığı ve CH<sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi

İBH olan tüm hastaların 52'si (%69,3) remisyonda, 23'ü (%30,7) aktiftir. SIBO pozitifliği olan 11 hastanın 8'i (%72,7) remisyonda, 3'ü (%27,3) aktiftir. Remisyonda olan 52 hastanın 8'inde (%15,4) SIBO-pozitif, 44'ünde (%84,6) SIBO-negatif iken; aktif olan 23 hastanın 3'ünde (%13) SIBO-pozitif, 20'sinde (%87) SIBO-negatif bulunmuştur. Hastalık

aktivite durumu SIBO var olma durumunu istatistiksel olarak etkilememektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** İBH olanlarda hastalık aktivitesinin SIBO varlığı üzerine etkisi

	SIBO (+)	SIBO (-)	p
<b>Aktif</b> n (%)	3 (%13)	20 (%87)	$>0,05^1$
<b>Remisyon</b> n (%)	8 (%15,4)	44 (%84,6)	

1: Fisher's Exact test

İBH olan 75 hastanın 52'si (%69,3) remisyonda, 23'ü (%30,7) aktiftir. CH<sub>4</sub> pozitifliği olan 31 hastanın 22'si (%71) remisyonda, 9'u (%29) aktiftir. Remisyonda olan 52 hastanın 22'sinde (%42,3) CH<sub>4</sub>-pozitif, 30'unda (%57,7) CH<sub>4</sub>-negatif iken; aktif olan 23 hastanın 9'unda (%39,1) CH<sub>4</sub>-pozitif, 14'ünde (%60,9) CH<sub>4</sub>-negatif bulunmuştur. Hastalık aktivite durumu CH<sub>4</sub> var olma durumunu istatistiksel olarak etkilememektedir ( $p=0,797$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.10.** İBH olanlarda hastalık aktivitesinin CH<sub>4</sub> pozitifliği üzerine etkisi

	CH <sub>4</sub> (+)	CH <sub>4</sub> (-)	p
<b>Aktif</b> n (%)	9 (%39,1)	14 (%60,9)	$0,797^1$
<b>Remisyon</b> n (%)	22 (%42,3)	30 (%57,7)	

1: Pearson Ki-kare test

#### 4.5. İBH Olan Hastalarda Laboratuvar Parametrelerinin SIBO Varlığı ve CH<sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi

İBH olanlarda SIBO pozitif ve negatif olan gruplar arasında laboratuvar parametreleri açısından anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** İBH olanlarda SIBO varlığı ile laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırma sonuçları

	SIBO (+)	SIBO (-)	p
<b>B12 vitamin (pg/mL)</b> Medyan (Min-Maks)	313 (203-572)	369,5 (124-1140)	$0,142^1$
<b>CRP (mg/L)</b> Medyan (Min-Maks)	5,6 (1-95)	2,6 (0,2-85)	$0,294^1$
<b>Hb (gr/dL)</b> Medyan (Min-Maks)	14,7 (11,1-15,6)	13,6 (9,8-17,4)	$0,243^1$
<b>Lökosit (10<sup>9</sup>/L)</b> Medyan (Min-Maks)	6,69 (3,07-14)	6,88 (3,1-14)	$0,958^1$
<b>Trombosit (10<sup>9</sup>/L)</b> Medyan (Min-Maks)	275 (213-421)	256 (154-489)	$0,188^1$

1: Mann-Whitney U test



İBH olanlarda CH<sub>4</sub> pozitif ve negatif olan gruplar arasında laboratuvar parametreleri açısından anlamlı fark yoktur (p>0,05) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** İBH olanlarda CH<sub>4</sub> pozitifliği ile laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırma sonuçları

	CH <sub>4</sub> (+)	CH <sub>4</sub> (-)	p
<b>B12 vitamin (pg/mL)</b> Medyan (Min-Maks)	339 (124-646)	399 (181-1140)	0,062 <sup>1</sup>
<b>CRP (mg/L)</b> Medyan (Min-Maks)	2 (0,2-95)	3 (0,9-85)	0,268 <sup>1</sup>
<b>Hb (gr/dL)</b> Ort± Standart Sapma	14,1±1,57	13,6±1,73	0,261 <sup>2</sup>
<b>Lökosit (10<sup>9</sup>/L)</b> Medyan (Min-Maks)	6,8 (3-13,2)	6,6 (3,8-14)	0,609 <sup>1</sup>
<b>Trombosit (10<sup>9</sup>/L)</b> Medyan (Min-Maks)	270(201-421)	260 (154-489)	0,488 <sup>1</sup>

1: Mann-Whitney U test, 2: Student's t Test

#### 4.6. Ülseratif Kolit Hastalarında Hastalık Süre, Aktivite ve Tutulum Yerinin SIBO Varlığı ve CH<sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi

Ülseratif kolit hastalarında hastalığı aktif olan 12 kişinin hiçbirinde SIBO pozitifliği saptanmamıştır. Hastalığı remisyonda olanların ise %21,4'ünde SIBO-pozitif, %78,6'sında SIBO-negatif bulunmuştur. Remisyondaki ÜK hastalarında SIBO varlığı daha çok görülmüş olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,153) (Tablo 4.13).

Hastalık tutulum yeri incelendiğinde SIBO pozitifliği en çok distal kolonda (%83,3) görülmüş, tutulum yeri distal kolon olanların ise %31,5'inde SIBO varlığı saptanmıştır. Tutulum yeri sol kolon olan 15 kişinin tamamında SIBO-negatif; pankolit tutulumu olanların 1'inde (%11,1) SIBO-pozitif, 8'inde (%88,9) SIBO-negatif bulunmuştur. Ülseratif kolit hastalarında tutulum yeri SIBO üzerine etkili bulunmuştur (p=0,047) (Tablo 4.13).

SIBO varlığı saptanan ÜK hastalarının tamamı Parsiyel Mayo skoruna göre remisyonda bulunmuştur. Ülseratif kolit hastalarında Parsiyel Mayo skoru SIBO üzerine etkili bulunmamıştır (p=0,440) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Ülseratif kolit hastalarında hastalık süresi, aktivasyonu ve tutulum yerinin SIBO varlığı üzerine etkisi

		<b>SIBO (+)</b>	<b>SIBO (-)</b>	<b>p</b>
<b>Hastalık süresi</b>	Medyan (Min-Maks)	6,5 (1-11)	6 (1-27)	0,662 <sup>3</sup>
<b>ÜK aktivasyon</b>				
Aktif	n (%)	0 (%0)	12 (%100)	0,153 <sup>1</sup>
Remisyon	n (%)	6 (%21,4)	22 (%78,6)	
<b>ÜK lokalizasyon</b>				
Kolon distali	n (%)	5 (%31,25)	11 (%68,75)	<b>0,047<sup>2</sup></b>
Sol kolon	n (%)	0 (%0)	15 (%100)	
Pankolit	n (%)	1 (%11,1)	8 (%88,9)	
<b>Parsiyel Mayo skoru</b>				
0-1: remisyon	n (%)	6 (%22,2)	21 (%77,8)	0,440 <sup>2</sup>
2-4: hafif şiddette	n (%)	0 (%0)	9 (%100)	
5-6: orta şiddette	n (%)	0 (%0)	3 (%100)	
7-9: ciddi ÜK	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	

ÜK: Ülseratif Kolit, SIBO: Small intestinal bacterial overgrowth

1: Fisher's Exact test 2: Fisher-Freeman-Halton Exact Test, 3: Mann Whitney U test

Ülseratif kolit hastalarında CH<sub>4</sub> pozitifliği distal kolon tutulumlu hastaların %41,2'sinde, sol kolon tutulumlu olanların %23,5'inde, pankolit tutulumlu olanların ise %35,3'ünde görülmüştür. Tutulum yeri kolon distali olanların 7'sinde (%43,8), sol kolon olanların 4'ünde (%26,7), pankolit tutulumu olanların ise 6'sında (%66,7) CH<sub>4</sub> pozitifliği bulunmuştur. Tutulum yeri açısından CH<sub>4</sub> pozitifliği en çok distal kolon tutulumunda görülmüş olup istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,944) (Tablo 4.14).

Ülseratif kolit hastalarında CH<sub>4</sub> pozitifliği en çok Parsiyel Mayo skoru 0-1 arasında olan remisyondaki hastalarda (%64,7) izlenmiştir. Parsiyel Mayo skoru 2-4 arasında olup hafif şiddette hastalığı olanlarda ise bu oran %35,3'tür. Parsiyel Mayo skoru 0-1 olanların 11'inde (%40,7), 2-4 olanların 6'sında (%66,7) pozitif olup; Parsiyel Mayo skoru 5-6 olan 3 kişide ve 7 olan 1 kişide CH<sub>4</sub>-negatif bulunmuştur. Ülseratif kolit hastalarında Parsiyel Mayo skoru CH<sub>4</sub> üzerine etkili bulunmamıştır (p=0,159) (Tablo 4.14).

Ülseratif kolit hastalarında CH<sub>4</sub> pozitifliği %70,6 oranında remisyondaki hastalarda daha çok bulunmuş olup; hastalığı aktif olanların 5'inde (%41,7) CH<sub>4</sub>-pozitif, 7'sinde (%58,3) CH<sub>4</sub>-negatif; hastalığı remisyonunda olanların 12'sinde (%42,9) CH<sub>4</sub>-pozitif, 16'sında (%57,1) CH<sub>4</sub>-negatif bulunmuştur. Ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivasyonu CH<sub>4</sub> pozitifliği üzerine etkili bulunmamıştır (p=0,944) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Ülseratif kolit hastalarında hastalık süresi, aktivasyonu ve tutulum yerinin CH<sub>4</sub> pozitifliği üzerine etkisi

		<b>CH<sub>4</sub> (+)</b>	<b>CH<sub>4</sub> (-)</b>	<b>p</b>
<b>Hastalık süresi</b>	Medyan (Min-Maks)	5 (1-11)	7 (1-27)	>0,05 <sup>3</sup>
<b>ÜK aktivasyon</b>				
Aktif	n (%)	5 (%41,7)	7 (%58,3)	0,944 <sup>1</sup>
Remisyon	n (%)	12 (%42,9)	16 (%57,1)	
<b>ÜK lokalizasyon</b>				
Kolon distali	n (%)	7 (%43,8)	9 (%56,3)	0.157 <sup>1</sup>
Sol kolon	n (%)	4 (%26,7)	11 (%73,3)	
Pankolit	n (%)	6 (%66,7)	3 (%33,3)	
<b>Parsiyel Mayo skoru</b>				
0-1: remisyon	n (%)	11 (%40,7)	16 (%59,3)	0,159 <sup>2</sup>
2-4: hafif şiddette	n (%)	6 (%66,7)	3 (%33,3)	
5-6: orta şiddette	n (%)	0 (%0)	3 (%100)	
7-9: ciddi ÜK	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	

ÜK: Ülseratif Kolit, SIBO: Small intestinal bacterial overgrowth, CH<sub>4</sub>: Metan, CH<sub>4</sub>+: CH<sub>4</sub>>10 ppm, CH<sub>4</sub>-: CH<sub>4</sub><10 ppm, ppm: parts per million

1: Pearson Ki-kare test, 2: Fisher-Freeman-Halton Exact Test, 3: Mann Whitney U test

#### 4.7. Ülseratif Kolit Hastalarında Semptomların SIBO Varlığı ve CH<sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi

Ülseratif kolit hastalarında gaz, ishal, karın ağrısı ve karında şişlik semptomları, SIBO varlığı üzerine etkili bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.15).

Toplam 40 ülseratif kolit hastasının 30'unun (%75) dışkılama sıklığı günde 3'ten az, 10'unun (%25) günde 3-6 arasındaydı. Dışkılama sıklığı günde 3'ten az olan 30 kişinin 6'sında (%20) SIBO-pozitif, 24'ünde (%80) SIBO-negatif iken; dışkılama sıklığı günde 3-6 arası olan 10 kişinin hiçbirinde SIBO saptanmamıştır. Ülseratif kolit hastalarında günlük dışkılama sıklığı SIBO varlığı üzerine etkili bulunmamıştır (p=0,307) (Tablo 4.15).

Toplam 40 ülseratif kolit hastasının Bristol dışkı tipi incelendiğinde 12'sinde (%30) Bristol dışkı tipi 1-3, 17'sinde (%42,5) Bristol dışkı tipi 4, 10'unda (%25) Bristol dışkı tipi 5-6, 1'inde (%2,5) Bristol dışkı tipi 7 bulunmuştur. Bristol dışkı tipi 1-3 olan 12 kişinin 1'inde (%8,3) SIBO-pozitif, 11'inde (%91,7) SIBO-negatif; Bristol dışkı tipi 4 olan 17 kişinin 3'ünde (%17,6) SIBO-pozitif, 14'ünde (%82,4) SIBO-negatif; Bristol dışkı tipi 5-6 olan 10 kişinin 2'sinde (%20) SIBO-pozitif, 8'inde (%80) SIBO-negatif; Bristol dışkı tipi 7 olan 1 hastada SIBO-negatif bulunmuştur. Ülseratif kolit hastalarında Bristol dışkı tipi SIBO varlığı üzerine etkili bulunmamıştır (p=0,778) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** Ülseratif kolit hastalarında semptomların SIBO üzerine etkisi

		<b>SIBO (+)</b>	<b>SIBO (-)</b>	<b>p</b>
<b>Gaz</b>	n (%)	2 (%8)	23 (%92)	0,174 <sup>1</sup>
<b>İshal</b>	n (%)	0 (%0)	8 (%100)	0,318 <sup>1</sup>
<b>Karın ağrısı</b>	n (%)	1 (%14,3)	6 (%85,7)	p>0,05 <sup>1</sup>
<b>Karında şişkinlik</b>	n (%)	3 (%20)	12 (%80)	0,654 <sup>1</sup>
<b>Dışkılama sıklığı</b>				
<3/gün	n (%)	6 (%20)	24 (%80)	0,307 <sup>1</sup>
3-6/gün	n (%)	0 (%0)	10 (%100)	
<b>Bristol dışkı tipi</b>				
1-3	n (%)	1 (%8,3)	11 (%91,7)	0,778 <sup>2</sup>
4	n (%)	3 (%17,6)	14 (%82,4)	
5-6	n (%)	2 (%20)	8 (%80)	
7	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	

SIBO: Small intestinal bacterial overgrowth,

1: Fisher's Exact test, 2: Fisher-Freeman-Halton Exact Test

Ülseratif kolit hastalarında ishali olan 8 kişinin tamamında, gazı olanların ise %92'sinde SIBO-negatif saptanmıştır. Gaz, ishal, karın ağrısı ve karında şişlik semptomları CH<sub>4</sub> varlığı üzerine etkili bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.16).

Toplam 40 ülseratif kolit hastasının 30'unun (%75) dışkılama sıklığı günde 3'ten az, 10'unun (%25) günde 3-6 arasındaydı. Dışkılama sıklığı günde 3'ten az olan 30 kişinin 15'inde (%50) CH<sub>4</sub>-pozitif, 15'inde (%50) CH<sub>4</sub>-negatif iken; dışkılama sıklığı günde 3-6 arası olan 10 kişinin 8'inde (%80) CH<sub>4</sub>-pozitif, 2'sinde (%20) CH<sub>4</sub>-negatif saptanmıştır. Ülseratif kolit hastalarında günlük dışkılama sıklığı CH<sub>4</sub> varlığı üzerine etkili bulunmamıştır (p=0,145) (Tablo 4.16).

Toplam 40 ülseratif kolit hastasının Bristol dışkı tipi incelendiğinde 12'sinde (%30) Bristol dışkı tipi 1-3, 17'sinde (%42,5) Bristol dışkı tipi 4, 10'unda (%25) Bristol dışkı tipi 5-6, 1'inde (%2,5) Bristol dışkı tipi 7 bulunmuştur. Bristol dışkı tipi 1-3 olan 12 kişinin 8'inde (%66,7) CH<sub>4</sub>-pozitif, 4'ünde (%33,3) CH<sub>4</sub>-negatif; Bristol dışkı tipi 4 olan 17 kişinin 6'sında (%35,3) CH<sub>4</sub>-pozitif, 11'inde (%64,7) CH<sub>4</sub>-negatif; Bristol dışkı tipi 5-6 olan 10 kişinin 3'ünde (%30) CH<sub>4</sub>-pozitif, 7'sinde (%70) CH<sub>4</sub>-negatif; Bristol dışkı tipi 7 olan 1 hastada CH<sub>4</sub>-negatif bulunmuştur. Ülseratif kolit hastalarında Bristol dışkı tipi CH<sub>4</sub> varlığı üzerine etkili bulunmamıştır (p=0,187) (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** Ülseratif kolit hastalarında semptomların CH<sub>4</sub> pozitifliği üzerine etkisi

		<b>CH<sub>4</sub> (+)</b>	<b>CH<sub>4</sub> (-)</b>	<b>p</b>
<b>İshal</b>	n (%)	11 (%44)	14 (%56)	0,804 <sup>1</sup>
<b>Karın ağrısı</b>	n (%)	3 (%37,5)	5 (%62,5)	p>0,05 <sup>2</sup>
<b>Karında şişkinlik</b>	n (%)	3 (%42,9)	4 (%57,1)	p>0,05 <sup>2</sup>
<b>Gaz</b>	n (%)	8 (%53,3)	7 (%46,7)	0,283 <sup>1</sup>
<b>Dışkılama sıklığı</b>				
<3/gün	n (%)	15 (%50)	15 (%50)	0,145 <sup>2</sup>
3-6/gün	n (%)	2 (%20)	8 (%80)	
<b>Bristol dışkı tipi</b>				
1-3	n (%)	8 (%66,7)	4 (%33,3)	0,187 <sup>3</sup>
4	n (%)	6 (%35,3)	11 (%64,7)	
5-6	n (%)	3 (%30)	7 (%70)	
7	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	

CH<sub>4</sub>+: CH<sub>4</sub>>10 ppm, CH<sub>4</sub> -: CH<sub>4</sub><10 ppm, ppm: parts per million,

1: Pearson Ki-Kare Test, 2: Fisher's Exact test 3: Fisher-Freeman-Halton Exact Test

#### 4.8. Ülseratif Kolit Hastalarında Laboratuvar Parametrelerinin SIBO Varlığı ve CH<sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi

Ülseratif kolit hastalarında SIBO+/SIBO- grupları arasında hemoglobin, lökosit, trombosit, CRP ve B12 vitamin düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark yoktur (p=0,879) (Tablo 4.17).

**Tablo 4.17.** Ülseratif kolit hastalarında laboratuvar parametrelerinin SIBO üzerine etkisi

	<b>SIBO (+)</b>	<b>SIBO (-)</b>	<b>p</b>
<b>Hb (gr/dL)</b> Medyan (Min-Maks)	15 (11,1-15,6)	13,8 (9,8-17,4)	0,343 <sup>1</sup>
<b>Lökosit (10<sup>9</sup>/L)</b> Medyan (Min-Maks)	6,5 (5,4-10)	7,2 (3,8-14)	0,306 <sup>1</sup>
<b>Trombosit(10<sup>9</sup>/L)</b> Medyan (Min-Maks)	293 (247-421)	260 (194-474)	0,116 <sup>1</sup>
<b>CRP(mg/L)</b> Medyan (Min-Maks)	2,5 (1-95)	2,05 (0,2-85)	0,876 <sup>1</sup>
<b>B12 vitamin (pg/mL)</b> Ort±Standart Sapma	399,1±158,8	409±143,8	0,879 <sup>2</sup>

SIBO: Small intestinal bacterial overgrowth, CRP: C-reaktif protein

1: Mann-Whitney U test, 2: Student's t Test

Ülseratif kolit hastalarında CH<sub>4</sub>/CH<sub>4</sub>- grupları arasında hemoglobin, lökosit, trombosit, CRP ve B12 vitamin düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark yoktur (p=0,462).

**Tablo 4.18.** Ülseratif kolit hastalarında laboratuvar parametrelerinin CH<sub>4</sub> pozitifliği üzerine etkisi

	<b>CH<sub>4</sub> (+)</b>	<b>CH<sub>4</sub> (-)</b>	<b>p</b>
<b>Hb (gr/dL)</b> Medyan (Min-Maks)	14,2 (11,1-15,9)	13,8 (9,8-17,4)	0,280 <sup>1</sup>
<b>Lökosit (10<sup>9</sup>/L)</b> Medyan (Min-Maks)	7,1 (5-11,1)	7,2 (3,8-14)	0,331 <sup>1</sup>
<b>Trombosit(10<sup>9</sup>/L)</b> Medyan (Min-Maks)	254 (201-329)	260 (194-474)	0,870 <sup>1</sup>
<b>CRP(mg/L)</b> Medyan (Min-Maks)	2 (0,2-11)	2 (0,2-85)	0,070 <sup>1</sup>
<b>B12 vitamin (pg/mL)</b> Ort±Standart Sapma	387,7±146	422±144	0,462 <sup>2</sup>

SIBO: Small intestinal bacterial overgrowth, CRP: C-reaktif protein

1: Mann-Whitney U test, 2: Student's t Test

#### **4.9. Crohn Hastalarında Hastalık Süre, Aktivite ve Tutulum Yerinin SIBO Varlığı ve CH<sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi**

Crohn hastalarında SIBO pozitif olanların ortanca hastalık süre değeri 3 (3-15) yıl iken, SIBO-negatiflerin ise 4,50 (1-22) yıl bulunmuştur. Crohn hastalarında hastalık süresi SIBO üzerine etkili bulunmamıştır (p=0,943) (Tablo 19).

Crohn hastalarında endoskopik olarak aktif olanların 4'ünde (%21,1), remisyonda olanların 1'inde (%10); tutulum yeri ileum olanların 3'ünde (%25), kolon olanların 1'inde (%9,1); tipi B1 olanların 3'ünde (%15,8), B2 olanların 2'sinde (%14,3) SIBO pozitifliği saptanmıştır. SIBO pozitifliği Crohn hastalarında en çok (%60) ileum tutulumunda görülmüştür. Crohn hastalarında endoskopik aktivite, tutulum yeri ve hastalık tipi SIBO üzerine etkili bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 19).

Hastalığı aktif olanların 3'ünde (%27,3) SIBO-pozitif, 8'inde (%72,7) SIBO-negatif; remisyonda olanların 2'sinde (%8,3) SIBO-pozitif, 22'sinde (%91,7) SIBO-negatif bulunmuştur. Aktif olan Crohn hastalarında SIBO görülme sıklığı daha çoktur ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (p=0,297) (Tablo 19).

Crohn hastalarında darlık yeri ileum olanların 2'sinde (%25) SIBO-pozitif, 6'sında (%75) SIBO-negatif; darlık yeri sağ kolon olan 1 kişide SIBO-negatif; darlık yeri sol kolon olanların 1'inde (%20) SIBO-pozitif, 4'ünde (%80) SIBO-negatif bulunmuştur. Crohn hastalarında darlık yeri SIBO üzerine etkisi tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 19).

Crohn hastalarında CDAI skoru <150 olanların 5'inde (%14,7) SIBO-pozitif, 29'unda (%85,3) SIBO-negatif; CDAI skoru >150 olan 1 kişide SIBO-negatif bulunmuştur. Crohn hastalarında hastalık aktivitesi SIBO üzerine etkili görülmemiştir (p>0,05) (Tablo 19).

**Tablo 4.19.** Crohn hastalarında hastalık süresi, tipi, aktivasyonu, tutulum yeri ve darlığı olan hastalarda darlık yerinin SIBO varlığı üzerine etkisi

		<b>SIBO (+)</b>	<b>SIBO (-)</b>	<b>p</b>
<b>Hastalık süresi</b>	Medyan (Min-Maks)	3 (3-15)	4,50 (1-22)	0,943 <sup>3</sup>
<b>CH endoskopik aktivasyon</b>				
Aktif	n (%)	4 (%21,1)	15 (%78,9)	0,633 <sup>1</sup>
Remisyon	n (%)	1 (%10)	9 (%90)	
<b>CH Lokalizasyon</b>				
İleum	n (%)	3 (%25)	9 (%75)	0,584 <sup>2</sup>
Kolon	n (%)	1 (%9,1)	10 (%90,9)	
İleokolonik bölge	n (%)	1 (%8,3)	11 (%91,7)	
<b>CH hastalık tipi</b>				
B1 (NS-NP-İ)	n (%)	3 (%15,8)	16 (%84,2)	p>0,05 <sup>2</sup>
B2 (darlık)	n (%)	2 (%14,3)	12 (%85,7)	
B3 (penetran)	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	
P (perianal hastalık)	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	
<b>CH aktivasyon</b>				
Aktif	n (%)	3 (%27,3)	8 (%72,7)	0,297 <sup>1</sup>
Remisyon	n (%)	2 (%8,3)	22 (%91,7)	
<b>CH darlık yeri</b>				
İleum	n (%)	2 (%25)	6 (%75)	p>0,05 <sup>2</sup>
Sağ kolon	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	
Sol kolon	n (%)	1 (%20)	4 (%80)	
<b>CDAI skoru</b>				
<150: remisyon	n (%)	5 (%14,7)	29 (%85,3)	p>0,05 <sup>1</sup>
>150: aktif	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	

CH: Crohn hastalığı, SIBO: Small intestinal bacterial overgrowth, NS: non-striktür, NP: non-penetran, İ: infiltratif, CDAI: Crohn disease activity index

1: Fisher's Exact test, 2: Fisher-Freeman-Halton Exact Test, 3: Mann Whitney U test

Crohn hastalarında endoskopik olarak aktif olanların 9'unda (%47,4) CH<sub>4</sub>-pozitif, 10'unda (%52,6) CH<sub>4</sub>-negatif; remisyonadaki hastaların 3'ünde (%30) CH<sub>4</sub>-pozitif, 7'sinde (%70) CH<sub>4</sub>-negatif bulunmuştur. CH<sub>4</sub> pozitifliği olanların %75'inde hastalık endoskopik olarak aktif bulunmuştur. Ancak Crohn hastalarında endoskopik aktivasyon istatistiksel olarak CH<sub>4</sub>pozitifliği üzerine etkili görülmemiştir (p=0,449) (Tablo 4.20).

Crohn hastalarında tutulum yeri ileum olanların 6'sında (%50), kolon olanların 3'ünde (%27,3), ileokolonik bölge olanların 5'inde (%41,7) CH<sub>4</sub> pozitifliği bulunmuştur. Crohn hastalarında hastalığının tutulum yeri CH<sub>4</sub> üzerine etkili bulunmamıştır (p=0,625) (Tablo 4.20).

Crohn hastalarında hastalık tipi B1 olanların 9'unda (%47,4), B2 olanların 5'inde (%35,7) CH<sub>4</sub> pozitifliği saptanmıştır. Crohn hastalarında hastalık tipi CH<sub>4</sub> üzerine etkili bulunmamıştır (p=0,902) (Tablo 4.20).

Crohn hastalarında darlık yeri ileum olanların 4'ünde (%50) CH<sub>4</sub> iken, sağ kolon olan 1 kişide CH<sub>4</sub>-negatif; darlık yeri sol kolon olanların 2'sinde (%40) CH<sub>4</sub>-pozitif, 3'ünde (%60) CH<sub>4</sub>-negatif bulunmuştur. CH<sub>4</sub>-pozitif olanların %66,7'sinde darlık yeri ileumdur. Ancak Crohn hastalarında darlık yeri istatistiksel olarak CH<sub>4</sub> pozitifliği üzerine etkili bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.20).

Crohn hastalarında hastalık süresi, aktivitesi ve CDAI skoru CH<sub>4</sub> pozitifliği üzerine etkili bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.20).

**Tablo 4.20.** Crohn hastalarında hastalık süresi, tipi, aktivasyonu, tutulum yeri ve darlığı olan hastalarda darlık yerinin CH<sub>4</sub> pozitifliği üzerine etkisi

		<b>CH<sub>4</sub> (+)</b>	<b>CH<sub>4</sub> (-)</b>	<b>p</b>
<b>Hastalık süresi</b>	Medyan (Min-Maks)	4 (2-19)	5 (1-22)	0,760 <sup>3</sup>
<b>CH endoskopik aktivasyon</b>				
Aktif	n (%)	9 (%47,4)	10 (%52,6)	0,449 <sup>1</sup>
Remisyon	n (%)	3 (%30)	7 (%70)	
<b>CH Lokalizasyon</b>				
İleum	n (%)	6 (%50)	6 (%50)	0,625 <sup>2</sup>
Kolon	n (%)	3 (%27,3)	8 (%72,7)	
İleokolonik bölge	n (%)	5 (%41,7)	7 (%58,3)	
<b>CH hastalık tipi</b>				
B1 (NS-NP-İ)	n (%)	9 (%47,4)	10 (%52,6)	0,902 <sup>2</sup>
B2 (darlık)	n (%)	5 (%35,7)	9 (%64,3)	
B3 (penetran)	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	
P (perianal hastalık)	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	
<b>CH aktivasyon</b>				
Aktif	n (%)	4 (%36,4)	7 (%63,6)	p>0,05 <sup>1</sup>
Remisyon	n (%)	10 (%41,7)	14 (%58,3)	
<b>CH darlık yeri</b>				
İleum	n (%)	4 (%50)	4 (%50)	p>0,05 <sup>2</sup>
Sağ kolon	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	
Sol kolon	n (%)	2 (%40)	3 (%60)	
<b>CDAI skoru</b>				
<150: remisyon	n (%)	14 (%41,2)	20 (%58,8)	p>0,05 <sup>1</sup>
>150: aktif	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	

CH: Crohn hastalığı, NS: non-striktür, NP: non-penetran, İ: infiltratif, CDAI: Crohn disease activity index, CH<sub>4</sub>: Metan, CH<sub>4</sub>+: CH<sub>4</sub>>10 ppm, CH<sub>4</sub>-: CH<sub>4</sub><10 ppm, ppm: parts per million

1: Fisher's Exact test 2: Fisher-Freeman-Halton Exact Test, 3: Mann Whitney U test



#### 4.10. Crohn Hastalarında Semptomların SIBO Varlığı ve CH<sub>4</sub> Pozitifliği Üzerine Etkisi

Crohn hastalarında semptomların SIBO varlığı üzerine etkisi incelendiğinde gazı olanların %94,1'inde SIBO negatif saptanmıştır. Ancak bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Karın ağrısı ve karında şişlik semptomları da SIBO varlığı üzerine etkili bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.21).

Crohn hastasının 30'unun (%85,7) dışkılama sıklığı günde 3'ten az, 5'inin (%14,3) günde 3-6 arasında olup dışkılama sıklığı günde 3'ten az olan 30 kişinin 5'inde (%16,7) SIBO-pozitif, 25'inde (%83,3) SIBO-negatif iken; dışkılama sıklığı günde 3-6 arası olan 5 kişinin tamamında SIBO-negatif saptanmıştır. Crohn hastalarında günlük dışkılama sıklığı SIBO varlığı üzerine etkili bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.21).

Toplam 35 Crohn hastasının Bristol dışkı tipi incelendiğinde 9'unda (%25,7) Bristol dışkı tipi 1-3, 12'sinde (%34,3) Bristol dışkı tipi 4, 13'ünde (%37,1) Bristol dışkı tipi 5-6, 1'inde (%2,9) Bristol dışkı tipi 7 bulunmuştur. Bristol dışkı tipi 1-3 olan 9 kişinin 3'ünde (%33,3), 4 olan 12 kişinin 1'inde (%8,3) SIBO-pozitif, 5-6 olan 13 kişinin 1'inde (%7,7) SIBO-pozitif bulunmuştur. SIBO pozitifliği en çok Bristol dışkı tipi 1-2 olanlarda (%60) görülmüştür. Ancak istatistiksel olarak Crohn hastalarında Bristol dışkı tipi SIBO varlığı üzerine etkili bulunmamıştır (p=0,373) (Tablo 4.21).

**Tablo 4.21.** Crohn hastalarında semptomların SIBO üzerine etkisi

		<b>SIBO (+)</b>	<b>SIBO (-)</b>	<b>p</b>
<b>Gaz</b>	n (%)	1 (%5,9)	16 (%94,1)	0,338 <sup>1</sup>
<b>İshal</b>	n (%)	0 (%0)	3 (%100)	p>0,05 <sup>1</sup>
<b>Karın ağrısı</b>	n (%)	0 (%0)	2 (%100)	p>0,05 <sup>1</sup>
<b>Karında şişkinlik</b>	n (%)	2 (%20)	8 (%80)	0,610 <sup>1</sup>
<b>Dışkılama sıklığı</b>				
<3/gün	n (%)	5 (%16,7)	25 (%83,3)	p>0,05 <sup>1</sup>
3-6/gün	n (%)	0 (%0)	5 (%100)	
<b>Bristol dışkı tipi</b>				
1-3	n (%)	3 (%33,3)	6 (%66,7)	0,373 <sup>2</sup>
4	n (%)	1 (%8,3)	11 (%91,7)	
5-6	n (%)	1 (%7,7)	12 (%92,3)	
7	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	

SIBO: Small intestinal bacterial overgrowth,

1: Fisher's Exact test, 2: Fisher-Freeman-Halton Exact Test

Crohn hastalarının 30'unun (%85,7) dışkılama sıklığı günde 3'ten az, 5'inin (%14,3) günde 3-6 arası bulunmuştur. Dışkılama sıklığı günde 3'ten az olan 30 kişinin 11'inde (%36,7), günde 3-6 arası olan 5 kişinin 3'ünde (%60) CH<sub>4</sub>-pozitif saptanmıştır. CH<sub>4</sub>

pozitifliği saptanan hastaların ise %78,6'sının dışkılama sıklığı 1-3 arasındadır. Ancak Crohn hastalarında günlük dışkılama sıklığı istatistiksel olarak CH<sub>4</sub> varlığı üzerine etkili bulunmamıştır (p=0,369) (Tablo 4.22).

Crohn hastalarının Bristol dışkı tipi incelendiğinde 9'unda (%25,7) Bristol dışkı tipi 1-3, 12'sinde (%34,3) Bristol dışkı tipi 4, 13'ünde (%37,1) Bristol dışkı tipi 5-6, 1'inde (%2,9) Bristol dışkı tipi 7 bulunmuştur. Bristol dışkı tipi 1-3 olan 9 kişinin 6'sında (%66,7), 4 olan 12 kişinin 3'ünde (%25), 5-6 olan 13 kişinin 5'inde (%38,5) CH<sub>4</sub> pozitif bulunmuştur. CH<sub>4</sub> pozitifliği saptanan hastaların ise %42,9'unun Bristol dışkı tipi 1-3 arasındadır. Ancak Crohn hastalarında Bristol dışkı tipi istatistiksel olarak CH<sub>4</sub> pozitifliği üzerine etkili bulunmamıştır (p=0,207) (Tablo 4.22).

**Tablo 4.22.** Crohn hastalarında semptomların CH<sub>4</sub> pozitifliği üzerine etkisi

		CH <sub>4</sub> (+)	CH <sub>4</sub> (-)	p
<b>Gaz</b>	n (%)	5 (%29,4)	12 (%70,6)	0,214 <sup>1</sup>
<b>İshal</b>	n (%)	1 (%33,3)	2 (%66,7)	p>0,05 <sup>2</sup>
<b>Karın ağrısı</b>	n (%)	2 (%100)	0 (%0)	0,153 <sup>2</sup>
<b>Karında şişlik</b>	n (%)	4 (%40)	6 (%60)	p>0,05 <sup>2</sup>
<b>Dışkılama sıklığı</b>				
<3/gün	n (%)	11 (%36,7)	19 (%63,3)	0,369 <sup>2</sup>
3-6/gün	n (%)	3 (%60)	2 (%40)	
<b>Bristol dışkı tipi</b>				
1-3	n (%)	6 (%66,7)	3 (%33,3)	0,207 <sup>3</sup>
4	n (%)	3 (%25)	9 (%75)	
5-6	n (%)	5 (%38,5)	8 (%61,5)	
7	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	

CH<sub>4</sub>+: CH<sub>4</sub>>10 ppm, CH<sub>4</sub> -: CH<sub>4</sub><10 ppm, ppm: parts per million

1: Pearson Ki-Kare Test, 2: Fisher's Exact test, 3: Fisher-Freeman-Halton Exact Test

#### 4.11. Crohn Hastalarında Laboratuvar Parametrelerinin SIBO Varlığı ve CH<sub>4</sub>

##### Pozitifliği Üzerine Etkisi

Crohn hastalarında SIBO+/SIBO- grupları arasında hemoglobin, lökosit, trombosit ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark yoktur (p=0,680) (Tablo 4.23).

SIBO pozitifliği saptanan Crohn hastalarında B12 vitamin ortanca değeri 337 (244-601) olup SIBO-negatif olanlarda B12 vitamin ortanca değeri 362 (181-1140) bulunmuştur. SIBO+/SIBO- grupları arasında B12 vitamin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,048) (Tablo 4.23).

**Tablo 4.23.** Crohn hastalarında laboratuvar parametrelerinin SIBO üzerine etkisi

	<b>SIBO (+)</b>	<b>SIBO (-)</b>	<b>p</b>
<b>Hb (gr/dL)</b> Ort±Standart Sapma	14,04±1,64	13,7±1,65	0,680 <sup>2</sup>
<b>Lökosit (10<sup>9</sup>/L)</b> Medyan (Min-Maks)	7,15(3-13,2)	6,1 (3,1-10)	0,509 <sup>1</sup>
<b>Trombosit (10<sup>9</sup>/L)</b> Medyan (Min-Maks)	275 (213-322)	253 (154-489)	0,556 <sup>1</sup>
<b>CRP (mg/L)</b> Medyan (Min-Maks)	9 (2-20)	2,8 (0,4-48)	0,176 <sup>1</sup>
<b>B12 vitamin (pg/mL)</b> Medyan (Min-Maks)	337 (244-601)	362 (181-1140)	<b>0,048<sup>1</sup></b>

SIBO: Small intestinal bacterial overgrowth, CRP: C reaktif protein,  
1: Mann-Whitney U test, 2: Student's t Test

Crohn hastalarında; CH<sub>4</sub>+/CH<sub>4</sub>- grupları arasında hemoglobin ve lökosit ortalamaları açısından istatistiksel olarak fark yoktur (sırasıyla p=0,516; p=0,969) (Tablo 4.24).

CH<sub>4</sub> pozitifliği saptanan Crohn hastalarında B12 vitamini daha düşük bulunmuş ve istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (p=0,048) (Tablo 4.24).

**Tablo 4.24.** Crohn hastalarında laboratuvar parametrelerinin CH<sub>4</sub> pozitifliği üzerine etkisi

	<b>CH<sub>4</sub> (+)</b>	<b>CH<sub>4</sub> (-)</b>	<b>P</b>
<b>Hb (gr/dL)</b> Ort±Standart Sapma	13,9±1,65	13,6±1,64	0,516 <sup>2</sup>
<b>Lökosit (10<sup>9</sup>/L)</b> Ort±Standart Sapma	6,5±2,9	6,6±1,8	0,969 <sup>2</sup>
<b>Trombosit (10<sup>9</sup>/L)</b> Medyan (Min-Maks)	267 (206-391)	253 (154-489)	0,183 <sup>1</sup>
<b>CRP (mg/L)</b> Medyan (Min-Maks)	2,7 (0,4-17,2)	2,8 (0,4-48)	0,660 <sup>1</sup>
<b>B12 vitamin (pg/mL)</b> Medyan (Min-Maks)	274 (208-420)	362,5 (181-1140)	<b>0,034<sup>1</sup></b>
<b>FCC (mg/g)</b> Medyan (Min-Maks)	32,5 (30-1589)	53 (30-1800)	0,773 <sup>1</sup>

SIBO: Small intestinal bacterial overgrowth, CRP: C-reaktif protein, FCC: fekal kalprotektin  
1: Mann-Whitney U test, 2: Student's t Test

## 5. TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalığı farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilen, kronik ve tekrarlayıcı inflamasyon ile karakterize, gastrointestinal kanal hastalığıdır. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olmak üzere iki majör tipi vardır (2).

Ülseratif kolit ve Crohn hastalarında diyare, kilo kaybı, karın ağrısı, ateş ve yorgunluk gibi ortak görülen semptomlar SIBO varlığında da görülebilmektedir (4). Özellikle akut atak dönemlerinde SIBO'nun antibiyotiklerle tedavi edilebilir olması nedeni ile bu ayrımın yapılması önem taşımaktadır (5). Çalışmamızda İBH hastalarında ve kontrol grubunda SIBO varlığı araştırılmıştır.

İBH olan hastalarda SIBO gelişmesinin pek çok nedeni vardır. Postoperatif dönemde ileoçekal valv yokluğu, entero-kolonik fistüllerin varlığı, motilite bozuklukları, intestinal darlıklar ve intestinal mikrobiyotadaki değişiklikler bu nedenler arasında sayılabilir (87).

SIBO tanısı daha önceleri duodenal aspirat sıvı kültüründen alınan örneğin incelenmesi ve bakterilerin direkt olarak kültürde üretilmesi prensibine dayanırken günümüzde yerini daha ucuz ve konforlu bir yöntem olan nefes testlerine bırakmıştır (79). Erdoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu iki yöntem SIBO varlığı gösterilmesi yönünden İBH olan hastalar üzerinde karşılaştırılmıştır. Glukoz nefes testinin sensitivitesi %42, spesifitesi %84 bulunmuştur (86). Duodenal aspirat kültürü ile karşılaştırıldığında spesifitesinin yüksek olması ve non-invaziv bir yöntem olması nedeni ile glukoz nefes testinin, hastanın klinik değerlendirmesinde SIBO şüphesi olduğunda ilk başvurulacak yöntem olabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda SIBO varlığını glukoz nefes testi ile araştırılmıştır.

Çalışmamız Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı ile izlenen 40 ülseratif kolit, 35 Crohn hastası ile 41 sağlıklı gönüllü olmak üzere 3 grup üzerinde ve toplam 116 kişide yapılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen toplam 116 kişinin 14'ünde (%12,1) SIBO varlığı saptanmış olup SIBO görülme oranı İBH olanlarda (%14,6) kontrol grubuna göre (%7,3), ülseratif kolit hastalarında (%15), Crohn hastalarında (%14,3) olup her iki grup için de kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş olup yüzdeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda kontrol grubunda SIBO pozitifliği %0,86 ile %6,7 arasında bildirilmiştir (4,88). Kontrol grubumuzda SIBO pozitifliği diğer çalışmalara oranla daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda bu oranın %12,4 saptandığı bir çalışma da mevcuttur (89) ancak bu çalışmada testin pozitif kabul edilme şekli bizim çalışmamıza göre daha esnektir. SIBO varlığı değerlendirmesinde oldukça seçici davrandığımız

çalışmamızda bu kurallara rağmen kontrol grubumuzda SIBO pozitiflik oranı %7,3 saptanmıştır. Bu durum istatistiksel olarak çalışmamızı etkilemiş olabilir.

Ji Min Lee ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan, 64 ülseratif kolit ve 43 Crohn hastası olmak üzere toplamda 107 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların 22'sinde (%20,6) glukoz nefes testi ile SIBO pozitifliği saptanmıştır. Bu çalışmada Crohn hastalarında SIBO prevalansı (%30,2) ülseratif kolit hastalarına göre (%14,1) daha yüksek bulunmuştur (88). Her iki hastalıkta SIBO görülme oranı ise kontrol grubuna göre yüksek (%6,7) bulunmuştur. Ancak İBH olanlar, ÜK hastaları ve kontrol grubu SIBO yüzdeleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmayıp, CH ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (P = 0.014).

Rana ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada 95'i ülseratif kolit ve 42'si Crohn hastası olmak üzere 147 İBH hastası ve 115 sağlıklı gönüllü OCTT (oroçekal transit zamanı) ve SIBO varlığı yönünden sırasıyla laktuloz ve glukoz nefes testi kullanılarak incelenmiş, SIBO varlığı Crohn hastalarında (%45,2) ÜK hastalarına göre (%17,8) anlamlı olarak daha fazla bulunmuş olup metan pozitifliği yüzdesi ise İBH hastalarında (%2,9) kontrol grubuna (%24,4) göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (4).

Abdominal şikayetleri olan 68 Crohn hastasının glukoznefes testi ile SIBO açısından incelendiği bir çalışmada, hastaların 42'si erkek, 26'sı kadın, ortalama yaşı  $49,3 \pm 12,8$  yıl bulunmuştur. 68 hastanın SIBO pozitifliği saptanan 18'inde (%26,5) dışkı sıklığında ve cıvıklığında anlamlı artış olduğu görülmüştür (p=0,014). SIBO pozitifliği saptanan bu hastaların negatif olanlara göre daha ileri yaşta olduğu (sırasıyla  $54,3 \pm 13,0$  yıl ve  $47,5 \pm 12,3$  yıl, p = 0,049) ve hastalık sürelerinin daha uzun olduğu (sırasıyla  $21,2 \pm 10,3$  yıl ve  $15,7 \pm 10,2$  yıl, p = 0,031) görülmüştür. B12 vitamin düzeyleri de SIBO pozitif olanlarda görece daha düşük olup (p=0,045) tedavi sonrası B12 vitamin düzeylerinde de iyileşme gözlenmiştir (p=0,011) (90).

SIBO pozitifliği saptanan Crohn hastalarında B12 vitamin ortanca değeri 337 (244-601) olup SIBO-negatif olanlarda B12 vitamin ortanca değeri 362 (181-1140) olarak tespit edilmiştir. B12 vitamin düzeyi düşük olan Crohn hastalarında SIBO pozitifliği arasında anlamlı fark bulunmuştur (p=0,048). Crohn hastalarında terminal ileal hastalık nedeni ile B12 vitamin emilimi bozulmuştur. B12 vitamin eksikliği gastrointestinal motiliteyi etkileyerek SIBO pozitifliğine yol açmış olabilir. Bu durum SIBO pozitifliğinin B12 vitamin emilimini güçleştirilmesi nedeni ile olabilir.

Johen Klaus ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kliniğe başvuran 267 Crohn hastasından, diyare (günde 4'ten fazla dışkılama olması), meteorizm (2 haftadan daha uzun

süren) ve/veya karın ağrısı (haftada en azından bir ya da iki kez olan, ciddi ya da en azından orta derecede şekilde tariflenen) semptomlarından en az birine sahip olan 150 kişi (%56,2) çalışmaya dahil edilmiş. Bu hastalardan 38'inde (%25,3) SIBO pozitifliği saptanmıştır (91). Bizim çalışmamızda SIBO pozitiflik oranının toplam 116 kişi için %12,1 (14 kişi) ve Crohn hastaları için %14,3 (5 kişi) olmasının nedeni, çalışmaya dahil edilme kriterlerimiz arasında Klaus ve arkadaşların çalışmasında olduğu gibi hasta grupta en az bir semptom varlığı şartının koşulmamış olmasına bağlanabilir. Çalışmamızda 35 Crohn hastasının 14'ü (%40), 40 ÜK hastasının ise 10'u (%25) herhangi bir semptom tariflememiştir. Bu nedenle de SIBO prevalansı düşük bulunmuş olabilir. Ek olarak rezeksiyon cerrahisi geçirmiş Crohn hastaları çalışma dışı bırakılmıştır. Klaus ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada hastaların 71'i ileoçekal cerrahi geçirmiş ve bunlardan 23'ünde (%32,4) SIBO-pozitif iken, ileoçekal valvi intakt bulunan 79 hastanın sadece 15'inde SIBO-pozitif (%19) ( $p=0,059$ ; kolektomi öyküsü olan 23 kişinin 10'unda (%43,5) SIBO-pozitif olup kolektomi öyküsü olmayan 127 kişinin sadece 28'inde SIBO-pozitif saptanmıştır ( $p=0,030$ ) (91). Dolayısıyla çalışmamızda SIBO-pozitif saptanma oranının görece düşük bulunma nedeni rezeksiyon cerrahisi geçiren İBH olan hastaların dışlanmış olmasına bağlanabilir. Rezeksiyon cerrahisi SIBO riskini artıran faktörler arasındadır.

Klaus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tutulum yeri ileokolonik bölge olan 37 kişinin 14'ünde (%37,8) SIBO-pozitif iken, tutulum yeri kolon olan 77 kişinin 24'ünde (%31,1) SIBO-pozitif, tutulum yeri ileum olan ise 99 hastanın 27'sinde (%18,8) SIBO-pozitif bulunmuştur (91). Çalışmamızda Crohn hastalarında tutulum yeri ileum olan 12 hastanın 3'ünde (%25) SIBO-pozitif, tutulum yeri kolon olanların 11 hastanın 1'inde (%9,1) SIBO pozitif, tutulum yeri ileokolonik bölge olanların 12 hastanın 1'inde (%8,3) SIBO-pozitif bulunmuştur. Crohn hastalarında ileum tutulumunda SIBO görülme oranı daha çok olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,584$ ). Bu durumun nedeni çalışmadaki CH olanların sayısının görece az olması olabilir.

Sánchez ve arkadaşlarının 2014 yılında remisyonadaki Crohn hastalarında yaptıkları çalışmada 107 remisyonadaki Crohn hastasının %50'sinde SIBO olabileceğini düşündüren semptomlar bulunup, SIBO prevalansı %16,8 bulunmuştur. Sadece meteorizm SIBO prevalansı ile ilişkili bulunmuştur (SIBO pozitif olanların %66,6'sında) ( $p<0,05$ ) (11). Çalışmamızda İBH olan hastalardan ishali olan 11 hastanın hiçbirinde SIBO saptanmazken, karın ağrısı olan 9 hastanın 1'inde (%11,1), karında şişkinliği olan 25 hastanın 5'inde (%20), gaz semptomu olan 42 hastanın 3'ünde (%7,1) SIBO pozitifliği saptanmıştır. SIBO ile

ilişkili en sık görülen semptom karında şişlik olup Sánchez ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur.

Çalışmamızda ülseratif kolit hastalarında hastalığı aktif olan 12 kişinin tamamında SIBO-negatif iken, hastalığı remisyonda olanların 6'sında (%21,4) SIBO-pozitif, 22'sinde (%78,6) SIBO-negatif bulunmuştur. Ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivasyonu SIBO üzerine etkili bulunmamıştır ( $p=0,153$ ). Hastalığı aktif olan kişilerin hiçbirinde SIBO pozitifliği görülmemiş olması ÜK hastalığının SIBO üzerine birebir etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Crohn hastalarında endoskopik olarak aktif olanların 4'ünde (%21,1) SIBO-pozitif, 15'inde (%78,9) SIBO-negatif; remisyondaki hastaların 1'inde (%10) SIBO-pozitif, 9'unda (%90) SIBO-negatif bulunmuştur. Crohn hastalarında endoskopik aktivasyon istatistiksel olarak SIBO üzerine etkili bulunmamıştır ( $p=0,633$ ). Crohn hastalarında hastalığı aktif olanların 3'ünde (%27,3) SIBO-pozitif, 8'inde (%72,7) SIBO-negatif; hastalığı remisyonda olanların 2'sinde (%8,3) SIBO-pozitif, 22'sinde (%91,7) SIBO-negatif bulunmuştur. CH'de SIBO pozitifliği, hastalığı aktif olanlarda remisyonda olanlara göre daha çok görülmektedir. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,297$ ).

Çalışmamızda İBH olan hastalarda hastalık aktivitesi ÜK hastaları için parsiyel mayo skoru, CH için CDAI indeksi kullanılarak değerlendirilmiş ve hastalık aktivitesinin SIBO varlığı üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmamıza dahil olan 40 ülseratif kolit hastasının SIBO-pozitif olan 6'sında da Parsiyel Mayo skoru 0-1 arasında olup ülseratif kolit hastalarında Parsiyel Mayo skoru SIBO üzerine etkili bulunmamıştır ( $p=0,440$ ). Crohn hastalarında CDAI skoru  $<150$  olanların 5'inde (%14,7) SIBO-pozitif, 29'unda (%85,3) SIBO-negatif; CDAI skoru  $>150$  olan 1 kişide ise SIBO-negatif bulunmuştur. Crohn hastalarında hastalık aktivitesi SIBO üzerine etkili bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Ricci ve arkadaşlarının güncel bir çalışmasında bizim çalışmamızdaki sonuca benzer şekilde SIBO-pozitif ve SIBO-negatif hastaların CDAI ortalamaları (sırasıyla 159 ve. 148;  $P=0,12$ ) olup SIBO-pozitif hastalardan 25'inde (%83,3), SIBO-negatif hastaların 56'sında (%90,3) CDAI skoru $<150$  bulunmuştur. CDAI ve SIBO arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (89).

Cohen ve arkadaşlarının güncel çalışmasında, İBH olan ve SIBO değerlendirmesi için nefes testi uygulanan 147 hasta retrospektif olarak incelenmiş, %50,3'ü ÜK, %49'7'si Crohn hastası olup, %61,9'unda ( $n=91$ ) SIBO pozitifliği saptanmış ve tedavi edilmiş. Tedavi edilen hastalar ve SIBO-negatif olup hiç tedavi almayan hastalar tedavi öncesi ve sonrası dönemde hastalık aktivitesi açısından karşılaştırılmış. Crohn hastalarında median HBI

skorları sırasıyla 5'ten 3'e ve 5'ten 4'e, ÜK hastalarında parsiyel mayo skoru sırasıyla 2'den 1,5'e ve 2'den 1'e düşmüş olup SIBO tedavisi sonrası CH hastalarında HBI skorunda anlamlı düşme saptanmıştır. SIBO pozitifliği saptanan olguların %91,2'si hidrojen baskın, %4,4'ü metan baskın, %4,4'ü ise hem hidrojen hem metan baskın paterndedir (5). İBH olan hastalar üzerinde bu alanda en geniş hasta sayısı ile yapılmış olan bu çalışma bugüne kadar bildirilmiş olan en yüksek SIBO prevalansına sahiptir. Ancak retrospektif yapılan bu çalışmada muhtemelen testin SIBO şüphesi ile semptomatik hastalara yapılmış olması ve testin glukoz yerine spesifitesi daha düşük bir substrat olan laktoz ile uygulanmış olması SIBO pozitiflik yüzdesini etkilemiş olabilir. Bu çalışmada SIBO pozitifliği; H<sub>2</sub> değerinin bazal değer 20 ppm üzerine çıktığı H<sub>2</sub> baskın patern veya CH<sub>4</sub>'ün bazal değer 12 ppm üzerine çıktığı CH<sub>4</sub> baskın patern olarak iki şekilde de kabul edilmiştir. SIBO prevalansının diğer çalışmalara göre daha yüksek çıkmasının nedeni bu olabilir.

Brezilya'da Jose ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 92 Crohn hastası ve 97 kontrol grubunu oluşturan birey glukoz nefes testi kullanılarak SIBO açısından karşılaştırılmış ve SIBO pozitiflik oranı CH olanlarda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış (sırasıyla %32,6 ve %12,4). Çalışmadaki Crohn hastalarında striktür fenotipinin varlığı durumunda SIBO pozitiflik oranının SIBO-negatif CH olanlara kıyasla daha çok olduğu görülmüş (sırasıyla %43 ve %19,3). Fekal kalprotektin düzeyi ise SIBO pozitifliği saptanan hastalarda anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (median değer sırasıyla 485,8mg/g ve 132,7mg/g) (89). Çalışmamızda hastalık tipi B2 olan (striktür görülen tip) 14 hastanın 2'sinde (%14,3) SIBO-pozitif, 12'sinde (%85,7) SIBO-negatif saptanmış olup Crohn hastalarında hastalık tipi SIBO üzerine etkili bulunmamıştır (p>0,05). Bu durumun nedeni çalışmamızdaki darlıkla seyreden Crohn hasta sayısının azlığı olabilir. Jose ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 92 Crohn hastasından 21'inde (%70) yalnızca H<sub>2</sub> düzeyine bakılarak, 4'ünde (%13,3) sadece CH<sub>4</sub> düzeyine, 5'inde ise hem H<sub>2</sub> hem de CH<sub>4</sub> düzeyine bakılarak SIBO-pozitif saptanmıştır. Kontrol grubunu oluşturanların ise 4'ünde (%33,3) sadece H<sub>2</sub> düzeyine, 6'sında (%50) sadece CH<sub>4</sub> düzeyine ve 2'sinde (%16,7) hem H<sub>2</sub> hem CH<sub>4</sub> düzeylerindeki artışa bakılarak SIBO-pozitif saptanmıştır (89).

Pek çok çalışmada farklı ölçülere göre SIBO pozitifliğinin kabul edildiği görülmektedir. Örneğin; Ricci ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları güncel çalışmada (89) ve Rana ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmada (4) bazal değere göre 2 saat içerisinde birbirini takip eden ölçümlerde H<sub>2</sub> ve/veya CH<sub>4</sub> konsantrasyonunda  $\geq 12$  ppm artış olması durumunda SIBO-pozitif kabul edilmiştir.



Sánchez ve arkadaşlarının çalışması (11), Kerlin ve arkadaşlarının çalışması (92), Ghoshal ve arkadaşlarının 2004 yılında (79) ve 2017 yılında yaptıkları iki çalışmada (93) bazal değere göre birbirini takip eden iki ölçümde H<sub>2</sub> düzeyinde  $\geq 12$  ppm artış olması SIBO pozitifliği olarak kabul edilmiştir. Rana ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları iki çalışmada (12,94) H<sub>2</sub> ve/veya CH<sub>4</sub> düzeyindeki herhangi bir  $\geq 10$  ppm artış olması SIBO pozitifliği için anlamlı kabul edilmiştir.

Sung ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada bazal H<sub>2</sub> ya da CH<sub>4</sub> konsantrasyonunun  $\geq 15$  ppm olması ya da nefesteki H<sub>2</sub> veya CH<sub>4</sub> düzeyinin glukoz alımından sonra 60 dakika içerisinde  $\geq 12$  ppm artış göstermesi SIBO pozitifliği olarak kabul edilmiştir (95). Kim ve arkadaşlarının güncel çalışmasında bazal H<sub>2</sub> ya da CH<sub>4</sub> konsantrasyonunun  $\geq 15$  ppm olması ya da nefesteki H<sub>2</sub> veya CH<sub>4</sub> düzeyinin glukoz alımından 60 dakika içerisinde  $\geq 12$  ppm artış göstermesi SIBO pozitifliği olarak kabul edilmiştir (96). Shimura ve arkadaşlarının çalışmasında glukoz içimi sonrası 180 dakika boyunca 15 dakikalık aralıklarla nefes örnekleri toplamış, 60 ve 120. dakikalar arasında hidrojen düzeyinde bazal değere göre  $\geq 10$  ppm artış olmasını SIBO pozitifliği olarak kabul etmişlerdir (97).

Greco ve arkadaşlarının çalışmasında bazal değere göre H<sub>2</sub> ve/veya CH<sub>4</sub> düzeyinde  $\geq 12$  ppm artış olması SIBO pozitifliği olarak kabul edilmiştir. Bu çalışma 75 g glukozla yapılmış olup 180 dakika boyunca 30 dakikada bir nefes örnekleri toplanmıştır (90). Erdoğan ve arkadaşlarının 2015 yılındaki çalışmasında bazal değere göre H<sub>2</sub> düzeyinde  $\geq 20$  ppm artış olması veya CH<sub>4</sub> düzeyinde bazal değere göre  $\geq 15$  ppm artış olması ya da H<sub>2</sub> ve CH<sub>4</sub> için bazal değere göre  $\geq 20$  ppm artış olması SIBO-pozitif olarak kabul edilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada H<sub>2</sub> düzeyinde bazal değere göre  $\geq 12$  ppm artış olması durumu da ayrı bir şekilde SIBO pozitifliği olarak değerlendirilmiştir (86). Çalışmamız bu konuda Erdoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzemektedir. Başlangıç değerine göre H<sub>2</sub> düzeyinde  $\geq 20$  ppm artış olması ya da birbirini takip eden ölçümlerde H<sub>2</sub> ve/veya CH<sub>4</sub> düzeyinde  $\geq 12$  ppm artış olması ve beraberinde eşlik eden  $\geq 10$  ppm CH<sub>4</sub> düzeyi varlığı SIBO pozitifliği için anlamlı kabul edilmiştir.

Kullanılan glukoz dozu, test süresi ve örneklerin toplanma aralıkları çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Çalışmamızda 100 kg altındaki kişilere 1 gr/kg, 100 kg üzeri kişilere ise 100 g glukoz içirilmiştir, test 120 dakika süre ile yapılmış ve ölçümler 15 dakika aralıklarla toplanmıştır.

Sánchez ve arkadaşlarının yaptığı çalışma (11) ve Klaus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (91) hastalara 50 g glukoz içirilmiş ardından 180 dakika boyunca 30 dakikada bir nefes örnekleri toplanmıştır.

Genellikle SIBO incelenen çalışmalarda test öncesi hazırlık aşaması için bir günlük düşük lifli beslenme katılımcılara şart koşulurken Rana ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak katılımcılara testten önceki üç gün boyunca düşük lifli diyet ile beslenmeleri önerilmiş. 80 g glukoz içirilen katılımcılardan 120 dakika boyunca 15 dakikada bir nefes örneği alınmıştır (4). Ricci ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları çalışmada yine hastalara 50 g glukoz içirilip 120 dakika boyunca 15 dakikada bir nefes örnekleri toplanmıştır (89).

Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında her hastaya 1gr/kg glukoz içirilmiş ve 180 dakika boyunca 30 dakikada bir nefes örnekleri toplanmış, H<sub>2</sub> düzeyinde bazale göre  $\geq 12$  ppm artış SIBO pozitifliği için anlamlı kabul edilmiştir (98). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında hastalara 50 g glukoz içirilmiş ve 120 dakika boyunca 10 dakikada bir nefes örnekleri toplanmıştır (96).

Tüm bu farklılıklar güncel olarak “The North American Consensus” ta görüşülmüş ve glukoz için içilmesi gereken miktar 75 g olarak önerilmiş. Bunun yanı sıra glukoz ve laktuloz nefes test süresinin SIBO tanısı için yapıldığında 2 saat ile kısıtlanabileceği; SIBO tanısı için 90 dakika içinde bazal değere göre H<sub>2</sub> seviyesinde  $\geq 20$  ppm artış olması, metan varlığı için ise metan seviyesinin  $\geq 10$  ppm bulunmasının pozitiflik olarak kabul edilebileceği önerilmiştir (85). Çalışmamızda bu konsesusun önerilerine uyulmuştur.

Çalışmamızda SIBO değerlendirmesinin yanı sıra SIBO saptanmayan hastalarda CH<sub>4</sub> pozitifliği görülme (CH<sub>4</sub>>10ppm) durumu da incelenmiştir. Bugüne kadar metan pozitifliği daha çok İBS hastalarında incelenmiş olup bu konuda İBH olan hastalarda yapılmış çalışma sayısı azdır. Normalde insanların %35 kadarı metan gazı üreten bağırsak florasına sahiptir. Ne var ki metanojenik floranın kolonik transiti ya da dışkı özelliklerini etkilemesi ve konstipasyonla ilişkisi henüz tam açıklanamamıştır (99).

Çalışmamıza katılan 116 kişinin 48’inde (%41,4) CH<sub>4</sub> pozitifliği saptanmıştır. Michael D. Levitt ve arkadaşlarının 35 yıl önce yaptıkları çalışmada Minneapolis’te 284 sağlıklı gönüllünün %34’ünde metan pozitifliği saptanmış olup (100), aynı araştırmacılar 35 yıl aradan sonra metanojenik flora aktivitesinin geçen 35 yıl içinde değişip değişmediğini gözlemek amacıyla günümüzde yine Minneapolis’te 212 sağlıklı gönüllü üzerinde ikinci bir

çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada katılımcıların %36,4'ünde önceki çalışmaya benzer olarak metan pozitifliği saptanmıştır (74).

Rana ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmada 137 İBH olan hasta (95 ÜK ve 42 CH) ve 117 sağlıklı kişi glukoz ve laktuloz nefes testi ile incelenmiş olup bu çalışmada İBH olan hastalarda metan pozitifliği %2,9 iken kontrol grubunda daha yüksek (%24,4) bulunmuştur (4). Bizim çalışmamızda da İBH olanlarda metan pozitifliği 75 kişinin 31'inde (%41,3), kontrol grubunu oluşturan 41 kişinin ise 17'sinde (%41,5) saptanmıştır. Bu oran ÜK grubunda %42,5 iken CH grubunda %40 bulunmuş olup tüm değerler Rana ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha yüksektir.

Çalışmamıza katılan İBH olan hastalarda metan pozitifliği erkeklerde (%51,2) kadınlara göre (%28,1) daha çok görülmüş ve istatistiksel anlamlı fark elde edilmiştir ( $p=0,045$ ).

Nefesteki metan düzeyinin intestinal metanojen bakteri sayısı ile ilişkili olduğu 2016 yılın da Ghoshal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada, 47 İBS hastası ve 30 sağlıklı kişinin dışkı kültüründen *Methanobrevibacter smithii* varlığı yönünden PCR (polymerase chain reaction) yöntemi ile kantitatif olarak incelenmiş. Eş zamanlı hastalara metan pozitifliğinin araştırılması için laktuloz nefes testi uygulanmış. *M. smithii* kopya sayısının nefes testi ile metan pozitifliği bulunanlarda, özellikle konstipe tip İBS hastalarında da sağlıklı kontrol grubuna göre daha çok olduğu görülmüş. Karın şişliğinin metan pozitifliği olanlarda (%82), olmayanlara göre (%36) daha yaygın görüldüğü saptanmış (101).

Çalışmamızda İBH olan hastalarda ishali olanlarda metan pozitifliği %36,4 iken; ishali olmayanlarda %63,6 bulunmuştur. İstatistiksel anlamlı fark elde edilmiş olmasa da sonuç konstipasyonu olanlarda metan pozitifliğinin daha çok olduğu görüşü ile uyumludur. Bu görüşü destekleyecek bir başka bulgu da çalışmamızda İBH olan hastaların Bristol dışkı tipleri sorgulanmış ve metan pozitifliği saptananların Bristol dışkı tipi çoğunlukla 1-3 arasında (%66,7) bulunmuştur. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ( $p=0,035$ ).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma ile ülseratif kolit ve Crohn tanılı hastalarda SIBO varlığının, sıklığının ortaya konulması ve SIBO varlığının hastalık aktivasyonu, hastalık lokalizasyonu ve hastalık süresi ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

İBH olan hastalarda SIBO varlığı saptanması halinde özellikle akut atak dönemlerinde antibiyotiklerle tedavi edilebilir olması nedeni ile bu ayrımın yapılmasının önem taşıdığı ileri sürülmektedir.

Çalışmamızdaki kısıtlılık hem ülseratif kolit hem de Crohn hasta grubu için aktif hasta sayısının remisyondaki hasta sayısına göre daha az olması ve hastaların tamamının semptomatik hastalardan seçilmemiş olmasıdır. Aynı zamanda ileri yaştaki hastaların sayıca az olması da SIBO pozitiflik yüzdesini negatif yönde etkilemiş olabilir.

Bugüne kadar SIBO varlığını incelemeye yönelik yapılmış olan çeşitli çalışmalarda glukozun farklı dozlarda kullanımı, testin farklı sürelerde uygulanmış olması, nefes örneği toplama aralıklarındaki değişkenlik yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar alınmasına katkı sağlıyor olabilir. İleride yapılacak olan çalışmalarda gerek süreler gerekse dozajlar bakımından standartlık sağlanırsa daha istikrarlı sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamızda aktif olan Crohn hastalarında remisyondaki hastalara göre daha fazla oranda SIBO pozitifliği görülmüştür. Bu hastalarda B12 vitamin düzeyleri de görece daha düşük bulunmuştur. B12 vitaminin aktif hastalıkta ileumdan yetersiz emilmesi ya da SIBO varlığı durumunda bakterilerin konakla B12 vitamini alımı yönünden yarışa girmesi bu durumun nedeni olabilir. Diğer bir açıdan bakılacak olursa B12 vitamin eksikliğinde oluşan otonom nöropati bağırsak motilitesini etkileyerek staza ve dolayısıyla da SIBO'ya neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda ülseratif kolit olan remisyondaki hastalarda, özellikle de distal koliti olanlarda SIBO varlığı tespit edilmiştir. Bu durum aktif ÜK hastalarında bağırsak motilitesinin hızlı olması ve bakterilerin çabucak dışarı atılması ile açıklanabilir. Aktif olan ülseratif kolit hastalarımızın hiçbirinde SIBO saptanmamış olması nedeni ile ülseratif kolit hastalığı ile SIBO arasında ilişki yok denebilir.

Çalışmamızdaki bir diğer bulgu konstipe hastalarda metan pozitifliğinin daha yüksek oranda görülmüş olmasıdır. Pekçok çalışma ile de uyumlu olan bu sonuç bağırsak motilitesinin bakteriler üzerindeki etkisini bir kez daha göstermektedir.

Gelecekte İBH hastalarının değerlendirilmesi ve yönetiminde SIBO'nun rolünü incelemek amacıyla prospektif çalışmaların yapılmasına devam edilmesi gereklidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kmiec Z. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis* 46 (3): 143-155, 1998.
2. Dağlı Ü. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (Dağlı Ü). Ankara, TGV. 15-33, 2014.
3. Kathleen A, Jurenka JS. Inflammatory bowel disease part 1: ulcerative colitis pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Alternative medicine review* 8 (3): 247-283, 2003.
4. Rana SV, Sharma S, Malik A, Kaur J, Prasad KK, Sinha SK, Singh K. Small intestinal bacterial overgrowth and orocecal transit time in patients of inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences* 58 (9): 2594-2598, 2013.
5. Cohen-Mekelburg S, Tafesh Z, Coburn E, Weg R, Malik N, Webb C, Bosworth BP. Testing and Treating Small Intestinal Bacterial Overgrowth Reduces Symptoms in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Digestive diseases and sciences* 1-6, 2018.
6. Eamonn MM. Quigley, Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Chapter 105, 1824-1831, 2016.
7. Feldman M, Friedman LS, Brandt L J. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease E-Book: Pathophysiology, Diagnosis, Management, Expert Consult Premium Edition-Enhanced Online Features. Vol. 1. Elsevier Health Sciences, 2010.
8. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, Kopacova M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World journal of gastroenterology* 16 (24): 2978, 2010.
9. Quigley EM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. *Gastroenterology*; 130 (2): 78-90, 2006.
10. Miazga A, Osiński M, Cichy W, Źaba R. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO. *Advances in medical sciences* 60 (1): 118-124, 2015.
11. Sánchez-Montes C, Ortiz V, Bastida G, Rodríguez E, Yago M, Beltrán B, Nos P. Small intestinal bacterial overgrowth in inactive Crohn's disease: influence of thiopurine and biological treatment. *World Journal of Gastroenterology* 20 (38): 13999, 2014.
12. Rana, Satya Vati, Aastha Malik. Hydrogen breath tests in gastrointestinal diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 29 (4): 398-405, 2014.
13. Göktürk S, Akyüz F, Crohn Hastalığı: Klinik Bulgular ve Doğal Seyir. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (Dağlı Ü). Ankara, TGV. 81-99, 2014.
14. Dağlı Ü. Epidemiology and genetics of inflammatory bowel disease in Turkey. In *Falk Symposium* (Vol. 159, p3). Kluwer Academic Publishers, 2008.
15. Koutroubakis IE, Viachonikolis IG, Kouromalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflammatory bowel disease* 8 (4): 277-286, 2002.
16. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Diet intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *The American journal of gastroenterology* 106 (4): 563-573, 2011.
17. Geerling BJ, Dagnelie PC, Badart-Smook A, Russel MG, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology* 95 (4): 1008-1013, 2000.
18. Klemenet E, Cohen R.V, Boxman J, Josef A & Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition* 80 (5): 1342-1352; 2004.

19. Duggan AE, Usmani I, Neal KR, Logan RF. Appendectomy, childhood hygiene, *Helicobacter pylori* status and risk of inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut* 43 (4): 494-498; 1998.
20. Gradel KO, Nielsen HL, Schönheyder HC, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short and long term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology* 137 (2): 495-501, 2009.
21. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology* 105 (12): 2687-2692, 2010.
22. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Annals of internal medicine* 156 (5): 350-359, 2012.
23. Baran B, Kaymakoğlu S. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Etiyoloji ve Patogenez. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (Dağlı Ü). Ankara, TGV. 34-60, 2014.
24. Kalkan Ç, Soykan İ. Ülseratif Kolit: Semptomlar, Klinik Bulgular ve Doğal Seyir. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (Dağlı Ü). Ankara, TGV. 63-80, 2014.
25. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history and progression of ulcerative colitis. *Digestive diseases and sciences* 38 (6): 1137-1146, 1993.
26. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *The American journal of gastroenterology* 98 (11): 2363, 2003.
27. Haskell H, Andrews CW Jr, Reddy SI, Dendrinis K, Farraye FA, Stucchi AF, Becker JM, Odze RD. Pathologic features and clinical significance of “backwash” ileitis in ulcerative colitis. *The American journal of surgical pathology* 29 (11): 1472-1481, 2005.
28. Yamada T. *Textbook of Gastroenterology*, 4th Edition, Vol. 2. Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
29. Fagerhol MK. Calprotectin, a faecal marker of organic gastrointestinal abnormality. *Lancet* 356 (9244): 1783-1784, 2000.
30. Lyn AS, Daniel RG. Utility of faecal calprotectin analysis in adult inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* 18 (46): 6782-6789, 2012.
31. Kang-Moon L. Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease. *Intestinal Research* 11 (2): 73-78, 2013.
32. Bradesi S, McRoberts JA, Anton PA, Mayer EA. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: separate or unified? *Current opinion in gastroenterology* 19 (4): 336-342, 2003.
33. Leighton JA, Shen B, Baron TH, Adler DG, Davila R, Egan JV, Faigel DO, Gan SI, Hirota WK, Lichtenstein D, Qureshi WA, Rajan E, Zuckerman MJ, VanGuilder T, Fanelli RD; ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Standards of Practice Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy* 63 (4): 558-565, 2006.
34. Judge TA, Lewis JD, Lichtenstein GR. Colonic dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America* 12: 495, 2002.
35. Bennis M, Emmanuel T. Surgical management of ulcerative colitis. *Langenbeck's archives of surgery* 397 (1): 11-17, 2012.
36. Greenstein AJ, Sachar DB, Gibas A, Schrag D, Heimann T, Janowitz HD, Aufses JA. Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis. *Journal of clinical gastroenterology* 7 (2): 137-143, 1985.
37. Danovitch SH. Fulminant colitis and toxic megacolon. *Gastroenterology clinics of North America* 18 (1): 73-82, 1989.

38. De Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, Goligher JC. Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolyposis, and carcinoma of colon and rectum. *British medical journal* 1 (5501): 1442, 1966.
39. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflammatory bowel diseases* 19 (4): 789-799, 2013.
40. Nugent FW, Haggitt RC, Gilpin PA. Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 100 (5): 1241-1248, 1991.
41. Rubin T, Huo D, Kinnucan JA, Sedrak MS, McCullom NE, Bunnag AP, Turner JR. Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11 (12): 1601-1608, 2013.
42. Hutchinson R, Tyrrell PN, Kumar D, Dunn JA, Li JK, Allan RN. Pathogenesis of gall stones in Crohn's disease: an alternative explanation. *Gut* 35 (1): 94-97, 1994.
43. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Digestive diseases and sciences* 57 (6): 1618-1623, 2012.
44. Orsoni P, Barthet M, Portier F, Paniel M, Desjeux A, Grimaud JC. Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. *BJS* 86 (3): 360-364, 1999.
45. Headstrom PD, Rulyak SJ, Lee SD. Prevalence of and risk factors for vitamin B12 deficiency in patients with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* 14 (2): 217-223, 2008.
46. Pimentel M. Evaluating a bacterial hypothesis in IBS using a modification of Koch's postulates: part 1. *The American journal of gastroenterology* 105 (4): 718, 2010.
47. Choung RS, Ruff KC, Malhotra A, Herrick L, Locke JR, Harmsen WS, Saito YA. Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture. *Aliment Pharmacology and Therapeutics* 33 (9): 1059-1067, 2011.
48. Giamarellos-Bourboulis E, Tang J, Pylaris E, Pistiki A, Barbatzas C, Brown J, Barlow GM. Molecular assessment of differences in the duodenal microbiome in subjects with irritable bowel syndrome. *Scandinavian journal of gastroenterology* 50 (9): 1076-1087, 2015.
49. Jones RM, Neish AS. Recognition of bacterial pathogens and mucosal immunity. *Cell Microbiology* 13 (5): 670-676, 2011.
50. Pimentel, M. Small intestinal bacterial overgrowth: Clinical manifestations and diagnosis. Erişim: (<https://www.uptodate.com/contents/small-intestinal-bacterial-overgrowth-clinical-manifestations-and-diagnosis>). Erişim tarihi: 27.10.2017.
51. Frieling T, Nathan DM. Diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract, 2007.
52. Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Schwacha H, Aponte JJ, Blum HE. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: Prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *The American journal of gastroenterology* 96 (10): 2962-2967, 2001.
53. Pimentel, Mark, Sheila Lezcano. Irritable bowel syndrome: bacterial overgrowth-what's known and what to do. *Current treatment options in gastroenterology* 10 (4): 328-337, 2007.
54. Cole, Conrad R, Thomas R. Ziegler. Small bowel bacterial overgrowth: a negative factor in gut adaptation in pediatric SBS. *Current gastroenterology reports* 9 (6): 456-462, 2007.

55. Quigley, Eamonn MM, Ahmed Abu-Shanab. Small intestinal bacterial overgrowth. *Infectious Disease Clinics* 24 (4): 943-959, 2010.
56. Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, Pimentel M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Digestive diseases and sciences* 53 (6): 1443-1454, 2008.
57. Abu-Shanab, Ahmed, and Eamonn MM Quigley. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nature reviews gastroenterology and hepatology* 7 (12): 691-701, 2010.
58. Pandey, Kanti Bhooshan, and Syed Ibrahim Rizvi. Protective effect of resveratrol on formation of membrane protein carbonyls and lipid peroxidation in erythrocytes subjected to oxidative stress. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 34 (6): 1093-1097, 2009.
59. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, Zinsmeister AR. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 137 (1): 88-93, 2009.
60. Kris-Etherton PM, Hu FB, Ros E, Sabaté J. The role of tree nuts and peanuts in the prevention of coronary heart disease: multiple potential mechanisms. *The Journal of nutrition* 138 (9), 1746-1751, 2008.
61. Bouhnik Y, Alain S, Attar A, Flourie B, Raskine L, Sanson-Le Pors M. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *The American journal of gastroenterology* 94 (5): 1327-1331, 1999.
62. Di Stefano, Veneto G, Malservisi S, Strocchi A, Corazza M. Lactose malabsorption and intolerance in the elderly. *Scandinavian journal of gastroenterology* 36 (12): 1274-1278, 2001.
63. Fumi, Andrea L, Katherine T. Rifaximin treatment for symptoms of irritable bowel syndrome. *Annals of Pharmacotherapy* 42 (3): 408-412 2008.
64. Pimentel M, Wallace D, Hallegua D, Chow E, Kong Y, Park S, Lin HC. A link between irritable bowel syndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breath testing. *Annals of the rheumatic diseases* 63 (4): 450-452, 2004.
65. Fan X, Sellin JH. Small intestinal bacterial overgrowth, bile acid malabsorption and gluten intolerance as possible causes of chronic watery diarrhoea. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 29 (10): 1069-1077, 2009.
66. Harger EN, Robert B, Forney RB, Barnes HB. Estimation of the level of blood alcohol from the analysis of breath. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 36 (2): 306-318, 1950.
67. Borkenstein RF, Smith H. The breathalyzer and its application. *Medicine, Science and the Law* 2 (1): 13-22, 1961.
68. Pauling L, Robinson AB, Teranishi R, Cary P. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 68 (10): 2374-2376, 1971.
69. Almeida J, Galhenage S, Yu J, Kurtovic J, Riordan SM. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease. *World journal of gastroenterology* 12 (10): 1493-1502, 2006.
70. Newcomer AD, McGill DB, Thomas PJ, Hofmann AF. Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. *New England Journal of Medicine* 293 (24): 1232-1236, 1975.
71. Metz G, Gassull MA, Drasar BS, Jenkins DJ, Blendis LM. Breath-hydrogen test for small-intestinal bacterial colonisation. *Lancet* 1 (7961): 668-669, 1976.



72. Bond JH, Levitt MD. Effect of dietary fiber on intestinal gas production and small bowel transit time in man. *The American journal of clinical nutrition* 31 (10): 169-174, 1978.
73. Levitt MD. Volume and composition of human intestinal gas determined by means of an intestinal washout technic. *New England Journal of Medicine* 284 (25) :1394-1398, 1971.
74. Levitt MD, Furne JK, Kuskowski M, Ruddy J. Stability of human methanogenic flora over 35 years and a review of insights obtained from breath methane measurements. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 4 (2): 123-129, 2006.
75. De Lacy Costello BPJ, Ledochowski M, Ratcliffe NM. The importance of methane breath testing: a review. *Journal of breath research* 7 (2): 024001, 2013.
76. Ghoshal UC. How to interpret hydrogen breath tests. *Journal of neurogastroenterology and motility* 17 (3): 312, 2011.
77. Riordan SM, McIver CJ, Walker BM, Duncombe VM, Bolin TD, Thomas MC. The lactulose breath hydrogen test and small intestinal bacterial overgrowth. *American Journal of Gastroenterology* 91 (9), 1996.
78. Sachdev, Amit H, Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Therapeutic advances in chronic disease* 4 (5): 223-231, 2013.
79. Ghoshal UC, Das K, Misra A. Utility of hydrogen breath tests in diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in malabsorption syndrome and its relationship with oro-cecal transit time. *Indian Journal of Gastroenterology* 25: 6-10, 2006.
80. Hamilton LH. *Breath Tests and Gastroenterology*, 2nd edition, Vol 2. Milwaukee, 1998.
81. Bond JH, Levitt MD. Use of breath hydrogen to quantitate small bowel transit time following partial gastrectomy. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 90 (1): 30-36, 1977.
82. Best WR, Becketl JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 70 (3): 439-444, 1976.
83. IBD Clinic. Partial Mayo Scoring Index Version 2016. Erişim: (<http://www.ibdclinic.ca/resources/partial-mayo-scoring-index/>). Erişim tarihi: 30/9/2017.
84. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases* 14 (12): 1660-1666, 2008.
85. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, Mc Callum R, Rao S, Pimentel M. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: the North American consensus. *The American journal of gastroenterology* 112 (5): 775, 2017.
86. Erdogan A, Rao SSC, Gulley D, Jacobs C, Lee YY, Badger C. Small intestinal bacterial overgrowth: duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterology & Motility* 27 (4): 481-489, 2015.
87. Andrei M, Nicolaie T, Stoicescu A, Teiuşanu A, Gologan Ş, Diculescu. Intestinal Microbiome, Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Inflammatory Bowel Diseases-What are the Connections? *Current Health Sciences Journal* 41 (3), 2015.
88. Lee, JM, Lee, KM, Chung, YY, Lee, YW, Kim, DB, Sung, HJ, Paik, CN. Clinical significance of the glucose breath test in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology and hepatology* 30 (6): 990-994, 2015.
89. Ricci, JE, Chebli LA, Ribeiro TC, Castro AC, Gaburri PD, Pace FH, Delgado AH. Small-Intestinal Bacterial Overgrowth is Associated With Concurrent Intestinal Inflammation But Not With Systemic Inflammation in Crohn's Disease Patients. *Journal of clinical gastroenterology* 52 (6): 530-536, 2018.

90. Greco A, Caviglia GP, Brignolo P, Ribaldone DG, Reggiani S, Sguazzini C, Bresso F. Glucose breath test and Crohn's disease: diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth and evaluation of therapeutic response. *Scandinavian journal of gastroenterology* 50 (11): 1376-1381, 2015.
91. Klaus J, Spaniol U, Adler G, Mason RA, Reinshagen M, Christian von Tirpitz C. Small intestinal bacterial overgrowth mimicking acute flare as a pitfall in patients with Crohn's Disease. *BMC gastroenterology* 9 (1): 61, 2009.
92. Kerlin, Paul, and Lawrence Wong. Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth of the small intestine. *Gastroenterology* 95 (4): 982-988, 1988.
93. Ghoshal, Uday C, Ratnakar Shukla, and Ujjala. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: a bridge between functional organic dichotomy. *Gut and liver* 11 (2): 196, 2017.
94. Rana SV, Malik A. Breath tests and irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology* 20 (24): 7587, 2014.
95. Sung HJ, Paik CN, Chung WC, Lee KM, Yang JM, Choi MG. Small intestinal bacterial overgrowth diagnosed by glucose hydrogen breath test in post-cholecystectomy patients. *Journal of neurogastroenterology and motility* 21 (4): 545, 2015.
96. Kim DB, Paik CN, Kim YJ, Lee JM, Jun KH, Chung WC, Choi MG. Positive Glucose Breath Tests in Patients with Hysterectomy, Gastrectomy, and Cholecystectomy. *Gut and liver* 11 (2): 237, 2017.
97. Shimura S, Ishimura N, Mikami H, Okimoto E, Uno G, Tamagawa Y, Kinoshita Y. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with refractory functional gastrointestinal disorders." *Journal of neurogastroenterology and motility* 22 (1): 60, 2016.
98. Zhang Y, Feng Y, Cao B, Tian Q. The effect of small intestinal bacterial overgrowth on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Archives of medical science* 12 (3): 592, 2016.
99. Attaluri A, Jackson M, Valestin J, Rao SS. Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but not stool characteristics in constipation without IBS. *The American journal of gastroenterology* 105 (6): 1407, 2010.
100. Bond JH, Engel RR, Levitt MD. Factors influencing pulmonary methane excretion in man. *Journal of Experimental Medicine* 133 (3): 572-588, 1971.
101. Ghoshal U, Shukla R, Srivastava D, Ghoshal UC. Irritable bowel syndrome, particularly the constipation-predominant form, involves an increase in methanobrevibacter smithii, which is associated with higher methane production. *Gut and liver* 10 (6): 932, 2016.

## 8. EKLER

### Ek 1: Hasta Kayıt Formu

Adı:

Hasta no:

Soyadı:

#### 1. Demografik özellikler

\* Yaş; 18-40 yaş....., 41-64 yaş .....

\* Cinsiyet: K.....,E.....

\* Boy.....cm

\* Ağırlık..... .kg

\* VKİ.....kg/ m<sup>2</sup>

#### 2. Hastalık tipi;

\* Ülseratif kolit.....

\* Crohn hastalığı.....

#### 3. Hastalık süresi, ..... yıl

#### 4. Dışkılama sıklığı;

\* Günde 3'ten az.....

\* Günde 3-6 arası.....

\* Günde 6'dan fazla.....

#### 5. Bristol dışkı tipi;

\*1-3.....

\*4.....

\*5-6.....

\*7.....

#### 6. Hastalık davranışı;

\* B1 (nonstriktür, nonpenetran, infiltratif).....

\* B2 (darlık).....

\* B3 (penetran).....

\* P-Perianal hastalık .....

#### 7. Test sırasında semptomlar (son 1 haftalık dönem);

\* Gaz.....

\* İshal.....

\* Karın ağrısı.....

\* Bulantı.....

- \* Kusma.....
- \* Karında şişkinlik.....
- \* Kilo kaybı.....
- \* Ateş.....
- \* Aşırı doyumluk hissi.....

8. Hastalık lokalizasyonu;

- \* Crohn hastalığı için;
  - İleum.....
  - Kolon.....
  - İleokolonik bölge.....
  - İzole üst gastrointestinal sistem.....

\* Ülseratif Kolit için

- Kolon distali.....
- Sol kolon.....
- Pankolit.....

9. Hastalığın aktif .....ya da remisyonda ..... olması

## **EK 2: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI)**

1. Bir haftadır sıvı veya çok yumuşak dışkılama sayısı:

Bir hafta içinde bu şarta uyan günlerin toplam sayısı x 2

2. Son yedi günlük karın ağrısı durumu:

(0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli)

Son yedi günün ortalaması x 5

3. Son yedi günlük genel iyilik durumu:

(0=iyi, 1=ortalamanın biraz altı, 2=kötü, 3=çok kötü, 4=berbat)

Son yedi günün ortalaması x 7

4. Crohn hastalığı ile ilgili olduğu varsayılan aşağıdaki hastalık belirti veyasemptomlarından

herhangi birisi sizde varmı

a-Eklem problemleri (artrit veya artralji)

b-Göz problemleri (iris veya üveitis iltihaplanması)

c-Cilt veya deri sorunları

d-Anal fissür, fistül veya perirektal abse (makat absesi)

e-Bağırsakla ilişkili diğer fistül oluşumu

f-Son bir hafta içinde ateşin 37 C'nin üstünde artmış olması

Hiçbiri yoksa 0 puan herbir var olan şık için 20 puan

5. Son bir haftadır ishal için lomotil veya benzeri ishal kesici ilaçlar alındımı

Hayır ise 0 puan evet ise 30 puan

6. Batında (karın bölgesi) anormal kütle varlığı

(0=yok; 0.4=emin değilim; 1=var)

yok ise 0 puan emin değilim ise 4 puan var ise 10 puan

7. Eğer bir hafta içerisinde kan hemogram testi yapıldı ve hematokrit değeri (Hct)

ölçüldüyse bu soruya cevap verin yapılmadıysa bu soruyu geçiniz.

Normal ortalamalar: erkek için Hct= 47 kadın için Hct= 42

[(Normal ortalama Hct değeri – Şu anda ölçülen Hct değeri) x 6]

8. Not: Standartlarınızdaki sağlıklı bir insanın kilosundan fazlaysanız bu soruyu atlayınız.

Standartlarınızdaki sağlıklı bir insanın kilosu ortalama olarak boyunuzun son iki

rakamına denk gelen rakamdır. Örneğin boyunuz 180 cm ise standartlarınızdaki

sağlıklı bir insanın kilosu 80 kg'dir.

100 x [(Standartlarınızdaki sağlıklı bir insanın kilosu–Sizin kilonuz)/  
Standartlarınızdaki sağlıklı bir insanın kilosu]

CDAI değeriniz= Her bir soru için çıkan puanlarınızı toplayınız.

### **EK 3: Parsiyel Mayo skoru**

#### **Gayta sıklığı**

0=Normal sıklıkta defekasyon

1=Normalden 1-2 fazla defekasyon

2=Normalden 3-4 fazla defekasyon

3=Normalden 5 veya>defekasyon

#### **Rektal kanama**

0=Kan yok

1=Yarıdan az zamanda gaitada çizgi şeklinde kan görülmesi

2=Gayta ile beraber zamanın çoğunda belirgin kan görülmesi

3= Sadece kan gelmesi

#### **Klinisyenin global değerlendirmesi**

0=Normal

1=Hafif aktiviteli hastalık

2=Orta aktiviteli hastalık

3=Ağır aktiviteli hastalık

**Puanlama:0-9 arasında değişir.**

#### **EK4: Nefes testinden önceki gün uygulanması gereken diyet listesi**

##### **KATILIMCININ SORUMLULUKLARI**

- 1) Araştırma planına ve araştırmacının önerilerine uymalısınız.
- 2) Uygulama süresi boyunca önerilen dışında herhangi bir ilaç kullanmamalısınız veya zorunlu olarak ilaç almanız durumunda mutlaka sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmelisiniz
- 3) Araştırma sırasında sizi rahatsız eden herhangi bir tıbbi durumu sorumlu araştırmacıya bildirmelisiniz.
- 4) Test öncesi gün verilen düşük lifli diyetle uymalısınız
- 5) Test öncesi gün karbonhidrat tüketiminden kaçınmalısınız (şeker, çikolata vb.)
- 6) Testten 12 saat öncesinde aç kalmalısınız.
- 7) Testten önceki 2 saat içinde sigara içmemeli ve fiziksel egzersiz yapmaktan kaçınmalısınız.
- 8) Testten en az 30 dakika önce ağızdaki bakterilerin testi etkilememesi için dişlerinizi fırçalamalısınız.

##### **DÜŞÜK LİFLİ DİYET;**

- Fırında tavuk, haşlanmış tavuk, fırında balık, ızgara balık, fırında hindi, ızgara hindi, kırmızı et, beyaz makarna, beyaz undan yapılmış mamüller, buğulanmış sade beyaz pirinç, haşlama yumurta, süt ve süt ürünleri, peynir vb. yenebilir.

##### **YÜKSEK LİFLİ BESİNLERDEN KAÇINILMALIDIR;**

- **Tam Tahıllar;** Yulaf, arpa, buğday kepeği, yulaf kepeği, gevrek ekmek, buğday tohumu, kepekli çavdar unu, arpa unu, kepekli makarna
- **Meyve:** Kuru erik, armut ve narenciye, portakal, greyfurt, nektarin, şeftali, elma, muz, böğürtlen, kayısı, kiraz, ananas, çilek, mandalina, üzüm
- **Baklagiller:** Sarı veya yeşil mercimek, fasulye, nohut
- **Sebzeler:** Brokoli, brüksel lahanası, havuç, mısır, bezelye, domates, kabak, patates, yeşil yapraklı sebzeler, yeşil fasulye, salatalık, soğan, lahana, kereviz, patlıcan, biber, bezelye, soya fasulyesi, patlamış mısır
- Kabuklu ve çekirdekli meyveler, kuru şeftali, badem, fıstık, ceviz