



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOLONİK CROHN HASTALIĞINDA PROGNOZ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. DUYGU SEVİNÇ ÖZGÜR

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR ALİ İBRAHİM HATEMİ

İSTANBUL-2019

ÖNSÖZ

Tez öğrencisi olmaktan ve beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, tezimin her aşamasında desteğini, sabrını, özverisini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, insani ve ahlaki değerleri, çalışkanlığı, hekimliği ile örnek aldığım sevgili hocam Prof. Dr. Ali İbrahim Hatemi'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, İç hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fuat Hulusi Demirelli başta olmak üzere İç hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma,

Asistanlık sürecinde bilgi ve deneyimleri ile bana yardımcı olan ve yol gösteren tüm uzmanlarıma ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Gastroenteroloji klinik görevlisi Sn. Mehmet Uzun'a

İstatistik açısından katkılarından dolayı Sn. Alev Bakır'a

Her zaman yanımda olan anneme, babama, kardeşime ve eşim Eren'e,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Duygu Sevinç Özgür

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 CROHN HASTALIĞI.....	2
2.1.1. TANIM.....	2
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.1.3. GENETİK	3
2.1.4. RİSK FAKTÖRLERİ.....	3
2.1.5. MİKROBİYOTA.....	4
2.1.6. PATOLOJİ	4
2.1.7 HASTALIK LOKALİZASYONU	4
2.1.8 HASTALIK FENOTİPİ.....	4
2.1.9. SEMPTOM VE BULGULAR.....	5
2.1.10. TANI.....	6
2.1.11. TEDAVİ.....	8
2.2 KOLONİK CROHN HASTALIĞI	10
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	13
4. BULGULAR.....	15
4.1 Klinik özellikler	15
4.2 Davranış paterni	17
4.3 Tedavi	20
4.4 Tedavi yanıtı ve prognoz	22
4.5 Laboratuvar bulguları	23
4.6 Ekstraintestinal manifestasyonlar.....	23
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ.....	30
7. KAYNAKLAR	31

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Montreal sınıflandırması	5
Tablo 2. Genel hasta grubunun klinik ve demografik özellikleri.....	15
Tablo 3. Kolonik ve ileokolonik Crohn hastalarının demografik ve klinik özellikleri.....	16
Tablo 4. Hastaların tanı esnasındaki davranış paternine göre dağılımı	17
Tablo 5. Hastaların ilk kolonoskopi bulguları.....	17
Tablo 6. Takip sırasında gelişen fenotip değişiklikleri.....	18
Tablo 7. Hastaların son fenotip özellikleri.....	19
Tablo 8. Kolonik ve ileokolonik Crohn hastalarına uygulanan medikal tedavi şekilleri.....	20
Tablo 9. Hastalara yapılan cerrahi işlemler.....	22
Tablo 10. Kolonik ve ileokolonik Crohn hastalarında hastaneye yatış oranları	22
Tablo 11. Crohn hastalığı aktivite indeksine göre hastaların dağılımı	23
Tablo 12. Laboratuvar bulguları.....	23
Tablo 13. Ekstraintestinal manifestasyonlar	24

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kolonik ve ileokolonik CH'nda fenotip değişikliği gelişme süresi	18
Şekil 2. Hastaların tanı sırasındaki fenotip özellikleri	19
Şekil 3. Hastaların son fenotip özellikleri	19
Şekil 4. Kolonik ve ileokolonik CH'nda major cerrahiye kadar geçen süre	21



SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ

- AD** : Anlamlı değil
- ASCA** : Anti-Saccharomyces IgA antikoru
- BT** : Bilgisayarlı tomografi
- CD** : Crohn's disease
- CDAİ** : Crohn hastalığı aktivite indeksi
- CH** : Crohn hastalığı
- CRP** : C-reaktif protein
- EİM** : Ekstraintestinal manifestasyonlar
- GİS** : Gastrointestinal sistem
- İBH** : İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
- MR** : Manyetik rezonans
- pANCA** : Perinükleer anti nötrofil antikoru

ÖZET

Giriş ve Amaç: Güncel çalışmalar kolonik Crohn hastalığı (CH)'nın ileal ve ileokolonik CH'na göre daha iyi prognoza sahip olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada Kolonik CH'nın prognozunu incelemeyi amaçladık.

Method: Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İnflamuar Bağırsak hastalıkları (İBH) polikliniğinde 1986-2018 tarihleri arasında tanı konulup en az 1 yıl takip edilmiş olan 63 kolonik Crohn hastası dahil edildi. Tanı yaşı ve cinsiyeti kolonik Crohn hastaları ile benzer olan, aynı sayıda ileokolonik Crohn hastası kontrol grubu amacı ile çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik, serolojik, klinik özellikleri, tedavileri, cerrahi tedavi gereksinimleri, izlem sırasında gelişen komplikasyonları ile ilgili veriler hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi.

Bulgular: Sigara kullanan hasta oranı kolonik CH'nda daha azdı (%47.6'a karşı %65, p=0.048). ASCA pozitifliği ileokolonik CH'nda daha fazlaydı (%80'e karşı %33.4, p=0.027). Tanı sırasında kolonik Crohn hastalarının %87.3'ü, ileokolonik Crohn hastalarının ise %65'i inflamatuvar fenotipe sahipti (p=0.003). Takipte stenoza ve penetran hastalık gelişmesi ileokolonik hastalıkta daha fazlaydı (%46'ya karşı %15.8, p=0.001). Abdominal cerrahi geçirme oranı kolonik CH'nda daha azdı (%11'e karşı %38, p=0.001). Hastane yatışı kolonik CH'nda daha azdı (%36.5'e karşı %57, p=0.02). Kolonik CH'nda azatioprin kullanımı daha az, oral mesalazin monoterapisi ile takip edilen hasta sayısı daha fazlaydı. Kolonik CH'nda endoskopik remisyon daha fazlaydı (%61'e karşı %28, p=0.001).

Sonuç: Kolonik Crohn hastalarında daha düşük penetran ve/veya stenoza fenotip görüldü. Bunun yanında kolonik Crohn hastalarında cerrahi operasyon geçirme ve hastaneye yatış daha azdı. Bu nedenlerden ötürü kolonik CH'nın ileokolonik CH'na göre daha iyi prognoza sahip olduğu söylenebilir.

ABSTRACT

Introduction and Aim: Current studies show that colonic Crohn's disease (CD) has a better prognosis than ileal and ileocolonic CD. In this study, we aimed to investigate the prognosis of colonic CD.

Method: This study included 63 patients with colonic CD who were diagnosed between 1986-2018 and followed at least 1 year in the Gastroenterology outpatient clinic of Cerrahpaşa School of Medicine. The same number of patients with ileocolonic CD whose age of diagnosis and sex were similar to colonic CD patients were included in the study. Data about demographic, serological, clinic characteristics, medical treatment, surgical treatment requirements and complications during follow-up were obtained retrospectively from patient files.

Results: The rate of patients who smoked was lower in colonic CD (47.6% vs 65%, $p=0.048$). ASCA positivity was higher in patients with ileocolonic CD (80% vs 33.4%, $p=0.027$). At the time of diagnosis 87.3% of colonic CD patients and 65% of ileocolonic CD patients had inflammatory phenotype ($p=0.003$). At follow-up, stenosis and penetrating disease development were more common in patients with ileocolonic disease (46% vs 15.8%, $p=0.001$). The rate of abdominal surgery was lower in colonic CD (11% vs 38%, $p=0.001$). Hospitalization was less in colonic CD (36.5% vs 57%, $p=0.02$). In colonic CD, use of azathiopyrin is lower than ileocolonic CD and the number of patients treated with oral mesalazine monotherapy is higher than ileocolonic CD. Endoscopic remission was higher in colonic CD (%61 vs %28, $p=0.001$)

Conclusion: Colonic CD has a lower penetrating and/or stenosing phenotype than ileocolonic CD. Surgery and hospitalization were less common in patients with colonic CD. For these reasons, it can be said that patients with colonic CD have a better prognosis than ileocolonic CD.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Crohn hastalığı (CH) Montreal sınıflandırmasında lokalizasyona göre ileal, kolonik, ileokolonik ve üst gastrointestinal sistem tutulumu olmak üzere 4 alt gruba ayrılır. Crohn hastalığının izole kolonik formunun ileal ve ileokolonik Crohn hastalığına nazaran daha ılımlı bir gidiş gösterdiği düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı kolonik Crohn hastalarının demografik, serolojik, klinik özelliklerini, medikal tedaviye yanıt oranlarını, cerrahi tedavi gereksinimlerini, izlem sırasında gelişen komplikasyonlarını ve prognozlarını incelemektir. Bu amaçla kliniğimizde takip edilen tüm kolonik Crohn hastalarının verileri retrospektif olarak incelenmiş ve kontrol grubu olarak eşit sayıda ileokolonik Crohn hastası alınarak iki grup karşılaştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 CROHN HASTALIĞI

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) Crohn hastalığı ve ülseratif kolit olmak üzere iki temel gruba ayrılır. İndetermine kolit olarak tanımlanan bir grup hasta ise net olarak sınıflandırılmayan klinik ve laboratuvar özelliklere sahiptir (1).

2.1.1. TANIM

Crohn hastalığı ilk defa 1932 senesinde Dr Burrill B. Crohn ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (2). Crohn hastalığı sıklıkla ateş, karın ağrısı, kanlı ve/veya mukuslu ishal ve obstrüksiyon bulguları ile prezente olan, gastrointestinal sistemin relapslarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıdır (3). Crohn hastalığı bağırsak hasarına ve organ kaybına yol açabilen progresif bir hastalıktır. Sıklıkla terminal ileum ve kolon etkilenmekle beraber gastrointestinal sistemin (GİS) tüm segmentleri etkilenebilir. İnflamasyon segmental, asimetrik ve transmuraldır. Çoğu hasta tanı anında inflamatuvar fenotipe sahiptir ancak zamanla hastaların yarısında, sıklıkla operasyon ile sonuçlanan striktür, fistül, abse gibi komplikasyonlar gelişir (4,5). Mevcut tedavi stratejileri, komplikasyonların önlenmesi ve hastalığın progresif seyrinin durdurulması amacı ile derin ve uzun süreli remisyonu hedefler (2).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Crohn hastalığı, yıllık insidansı 100000'de 3 ila 20 arasında değişen kronik bir hastalıktır (6). Crohn hastalığı özellikle Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da olmak üzere sanayileşmiş toplumlarda daha sık görülür, ancak Asya ve Güney Amerika'da görülme sıklığı artmaktadır (7,8). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının düşük insidans ve prevalansta görüldüğü bölgelerde, bu bölgelerin gelişimlerine paralel olarak hastalık insidans ve prevalansında sabit bir artış görülmektedir. Örneğin bazı ülkelerinin hızlı kentleşmeye maruz kaldığı Asya'da, Crohn hastalığının yıllık insidansında artış görülmektedir (0,54/100000) (9). CH riski etnik ve ırksal faktörlere bağlıdır. Aşkenazi Yahudilerinde, Yahudi olmayanlara göre daha sık görülür. Kadınlarda Crohn hastalığı biraz daha fazla görülebilir (E/K=1/1.2). Hastalık en sık 2. ve 3. dekatta gelişir ancak bir başka sık görülme yaşı 60-80 yaş arasındaki gruptur (8).

2.1.3. GENETİK

Crohn hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde, doğal ve kazanılmış immünitinin kommensal mikroorganizmalara karşı anormal yanıtından kaynaklanır. Patogenez kesin olarak bilinmemekle beraber çevresel, genetik ve immünolojik faktörlerin etkileşiminin bir sonucu olduğu açıktır (10). Hastaların %12'sinde CH aile hikayesi vardır (11). Genetik yatkınlık, aile ve ikiz prevalans oranları ve etnik farklılıkların dahil edildiği epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmiştir. Özellikle ikizler arasında yapılan çalışmalarda monozigotik ikizlerde CH uyum oranının %20-50, aynı ortamda büyüyen dizigotik ikizlerde ise uyum oranının <%10 olduğu görülmüştür (12). Crohn hastalarının birinci derece akrabalarında Crohn hastalığı gelişme riskinin Yahudi olmayan toplumlarda %5, Yahudi olan toplumlarda %8 olduğu görülmüştür (13). Crohn hastalığı ile ilişkili birçok gen bulunmuştur, ancak NOD2, IL23R ve ATG16L1 genleri ile daha güçlü ilişki görülmüştür. İlk bulunan gen kromozom 16 üzerindeki NOD2 genidir. NOD2/CARD15 geni, Crohn hastalığında ileal tutulum, fibrostenotik hastalık, erken başlangıç yaşı ve aile hikayesi ile ilişkilidir. Heterojen NOD2/CARD15 genini taşıyan hastalar, 2-4 kat artmış Crohn hastalığı riski taşırken, homojen allellere sahip olan hastalarda bu risk 20-40 kat kadar artmıştır (14). IL23R geni, Crohn hastalığı patogenezinde rol alan TH17 farklılaşması ve düzensiz sitokin üretiminden sorumludur. TH17 ise kolit oluşumunda anahtar rol alan IL17 üretiminden sorumludur (15,16).

2.1.4. RİSK FAKTÖRLERİ

Önceleri düşük hastalık riski olan Japonya, Çin ve Hindistan gibi ülkeler batılı yaşam tarzını benimsediklerinden, CH insidansı belirgin bir şekilde artmıştır. Anne sütü ile beslenme, çocukluk çağında hayvanlarla temas ve çiftlik yaşamının Crohn hastalığı açısından koruyucu olduğu görülmüştür (17). Sigara CH etiyolojisinde en iyi bilinen çevresel risk faktörüdür, CH için 2 kat artmış risk ile ilişkilidir (odds ratio 1.76; %95 CI 1.40-2.22) (18). Bu risk aktif sigara içen hastalarda da, sigarayı bırakan hastalarda da artar (19). Sigara kullanımı hastalık seyrini kötüleştirir, fistül ve striktür oluşumunu, alevlenmeleri ve cerrahi sonrası relapsları artırır. Son çalışmalarda pasif sigara içiciliği de Crohn hastalığı için bir risk faktörü olarak düşünülmüştür.(20) Çocukluk çağında antibiyotik kullanımı Crohn hastalığı riskini artırır (OR 1.74; %95 CI 1.35-2.23) (21). Oral kontraseptifler, aspirin, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar Crohn hastalığı riskini artırırken, statin kullanımı özellikle yaşlı hastalarda bu riski azaltmaktadır (22–24). Apendektomi Crohn hastalığında intestinal striktür riskini arttırmaktadır (25). Crohn hastalığında diyetin rolü net olmamakla beraber, şekerli

besinlerin, poliansatüre yağ asitleri ve etin CH riskini arttırdığını, meyve ve lifli gıdaların ise riski azalttığını ifade eden çalışmalar vardır (26–28).

2.1.5. MİKROBİYOTA

Crohn hastalığı genelde infeksiyöz gastroenteritlerden sonra ortaya çıkar (29), bağırsak florası değişiklikleri (disbiyoz) görülebilir (30). IBH hastaları sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitliliğin azaldığı görülmüş ve bu değişikliğin Crohn hastalarında ülseratif kolit hastalarına göre daha sık olduğu bildirilmiştir (31,32). Bacteroides ve Firmicutes bakterilerinin azalması, gammaproteobacter ve acinetobacterin artması Crohn hastalığındaki disbiyozisde tarif edilmiştir (32). 2004 yılında Darfeuille-Michaud tarafından yapılan bir çalışma Crohn hastalarında adheran-invaziv Escherichia Coli'nin (AIEC) prevalansının arttığını göstermiştir (%22-%6 ileal mukozada) (33).

2.1.6. PATOLOJİ

Crohn hastalığında inflamasyon intestinal duvarı tüm kat tutar, mezenterik yağlı dokuya ve lenf nodlarına yayılır. Erken evrelerde lezyonlar kript apseleri ve aftöz ülserlerle prezente olur. İnflamasyonun kronikleşmesi non-kazeöz granülomların oluşmasına yol açar. Non- kazeöz granülomlar endoskopik biyopsilerin %50'den azında, cerrahi materyallerin %70'inde bulunur, genelde submukozada lokalize olurlar ve Crohn hastalığı için önemli bir bulgudur. Başlangıçta küçük ve yüzeysel olan aftöz ülserler birleşir, etkilenmemiş mukoza alanlarını çevreler ve Crohn hastalığı için tipik olan kaldırım taşı manzarası oluşur (10).

2.1.7 HASTALIK LOKALİZASYONU

Crohn hastalığı gastrointestinal sistemin herhangi bir yerini tutabilir. Hastaların %50'sinde terminal ileum ve kolon tutulumu, %30'unda sadece ince bağırsak tutulumu ve %20'sinde sadece izole kolon tutulumu vardır. Hastaların %25'inde fissür, fistül gibi perianal komplikasyonlar görülür. Hastaların çok az bir kısmında (<%10), izole perianal tutulum ve üst gastrointestinal sistem tutulumu görülür (34).

2.1.8 HASTALIK FENOTİPİ

Crohn hastalığı tanısı konulduğunda hastalar Montreal sınıflandırmasına göre fenotiplendirilmelidir. Montreal sınıflandırılmasında hastalar, yaşa göre, hastalığın lokalizasyonuna ve davranışına göre sınıflandırılır (35). Montreal sınıflandırması tablo 1'de özetlenmektedir.

Tablo 1. Montreal sınıflandırması

Tanı yaşı	A1: 16 yaş altı A2: 17-40 yaş arası A3: 40 yaş üstü
Lokalizasyon	L1: İleum L2: Kolon L3: İleokolon L4: İzole üst GİS
Klinik davranış	B1: Stenoz ve penetrasyon yok B2: Stenozan B3: Penetran p: perianal hastalık

Hastalığın anatomik lokalizasyonu stabil olmasına rağmen, davranışı takip sırasında değişebilir (5). Crohn hastalığı 3 ana fenotipe sınıflandırılabilir: İnflamatuvar, Fistülizan (penetran), Stenozan. İnflamatuvar CH, gastrointestinal lümenin striktür ve penetrasyon bulgusu olmadan inflamasyondur. İnflamasyon zamanla luminal darlığa ve fibrozise sebep olabilir. Devam eden transmural inflamasyon fistülizan CH'nın karakteristik özelliği olan sinüslere ve fistülöz yolların gelişimine yol açabilir. Fistüller bağırsak segmentleri arasında veya bağırsak ve komşu organ arasında olabilir. Sinüs traktları bağırsak ve herhangi bitişik bir organda sonuçlanmıyorsa intraabdominal apseler gelişir. Bu subtiplere ek olarak perianal fistüller ve apseler gelişebilir (34). Tanı sırasında hastaların %70'inde luminal hastalık vardır ancak 25 yıllık takipte komplikasyon gelişmeyen hasta sayısı çok azdır, neredeyse hastaların tamamında stenozan ve penetran hastalık gelişmektedir. Hastaların 20 yıllık takibinde, 2/3'ünden fazlası intestinal striktürler sebebi ile cerrahi rezeksiyon geçirmektedir (36).

2.1.9. SEMPTOM VE BULGULAR

CH klinik prezentasyonu hastalığın lokalizasyonuna, inflamasyonun şiddetine ve hastalığın fenotipine bağlıdır. Kronik ishal en sık görülen semptomdur ve su ve elektrolit

kaybı ile sonuçlanır. İleokolitlerde sağ alt kadran ağrısı, ateş, ishal gelişir ve akut apandisit taklit edebilir. Ekstansif hastalıkta malabsorbsiyon ve steatore görülebilir. Düşük ateş inflamatuvar hastalığın bir parçası olabilir ancak yüksek ateş intraabdominal apse ve infeksiyöz durumları düşündürür. Azalmış oral alım ve malabsorbsiyon sebebi ile Crohn hastalarında %10-20 kilo kaybı görülebilir (1). Stenozan hastalığı olan hastalarda gaz, gaita çıkışında azalma, hiperaktif bağırsak sesleri, bulantı ve kusma olabilir. Penetran hastalığı olanlarda fistül veya apseler gelişir. Apsenin varlığında karın ağrısı, ateş, titreme gibi sistemik semptomlar görülür. Fistülü olan hastalarda fistülün lokalizasyonuna bağlı olarak semptomlar gelişir; enteroenterik fistülde diare, enteroüretal veya enteroveziküler fistülde sık idrar yolu enfeksiyonu, enterovajinal fistülde vajinadan dışkı gelmesi görülebilir. Şiddetli koliti olan hastalarda kanlı dışkılama görülebilir, ancak kanlı dışkılama genelde ülseratif kolit ile ilişkilidir. En sık görülen ekstraintestinal manifestasyonlar büyük eklem artritleri, aksiyel artritler, üveit, irit, episklerit, primer sklerozan kolanjit, eritema nodosum ve pyoderma gangrenosumdur. Eritema nodosum ve pauciartiküler büyük eklem tutulumları aktif hastalık ile ilişkilidir. Crohn hastalığı ile ilişkili olabilecek diğer hastalıklar osteoporoz, psoriasis, depresyon, nefrolitiazis, B12 vitamin eksikliği, derin ven trombozu, kronik bronşit, bronşiektazi ve gelişme geriliğidir (37,38).

Crohn hastalığını irritabl bağırsak hastalığından ayırmak zor olabilir. CH'nda genelde gece dışkılaması vardır, bu semptom irritabl bağırsak hastalığından ayrılmasına yardımcı olur. Crohn hastalığı prodromal dönemi tanı konulmadan 10 yıl öncesine kadar dayanabilir (39).

2.1.10. TANI

Crohn hastalığına klinik, laboratuvar, radyolojik, endoskopik ve histolojik bulguların sentezi ile tanı konulur. CH tanısı radyografik, endoskopik, patolojik bulgularla fokal, asimetrik, transmural ve granülomatöz tutulumların gösterilmesini içerir. Crohn hastalığı için diagnostik kan ve dışkı testleri yoktur. Dışkı tetkikleri ishal ve diğer gastrointestinal semptomların, parazit, *Clostridium difficile* gibi enterik patojenlerle ilişkisini ve diğer sebeplerini dışlamak için yapılmalıdır (40). Laboratuvar anormallikleri genellikle uzun süreli ve şiddetli hastalıkta görülür. Hastalarda, kronik inflamasyon, B12 vitamin eksikliği ve demir eksikliği sebebi ile anemi görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein (CRP) yükselebilir, ancak normal değerler Crohn hastalığını dışlamaz (41). Hipoalbuminemi, trombositoz görülebilir. %60-70 hastada kanda antimikrobiyal antikorlar bulunabilir, en sık görüleni anti-Saccharomyces IgA antikorudur (ASCA). Bu antikorların tanı açısından sensitivitesi ve spesifitesi çok düşüktür. Bununla beraber yüksek ve artış eğiliminde olan

pozitif titreler büyük olasılıkla daha agresif fenotipte hastalık geliştirirler (42). Fekal nötrofil kaynaklı biyobelirteçler (fekal kalprotektin ve laktoferrin) bağırsak inflamasyonu hakkında fikir verirler. Fekal kalprotektin endoskopik aktivite ile iyi koreledir, hastalık aktivitesini takip etme, tedavi yanıtını değerlendirme, tedavi ve cerrahi sonrası nüksü öngörme açısından kullanışlı bir biyobelirteçtir (43–45). Altı çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısında fekal kalprotektinin sensitivitesi 0.93 (0.85-0.97), spesifitesi 0.96 (0.79-0.99) bulunmuştur (44).

Crohn hastalığı tanısında ileokolonoskopi altın standarttır. Crohn hastalığı tanısını doğrulamak, hastalık konumunu değerlendirmek ve biyopsi almak için kullanılır (46). Crohn hastalığının endoskopik görüntüsü hastalık aktivitesi ve süresi boyunca değişkendir. Crohn hastalığının erken hafif şiddetli olduğu dönemde mukozada küçük aftöz ülserler görülür. Orta şiddetteki hastalıkta aftöz ülserler birleşir, geniş, yıldızvari ülserler gelişir. Şiddetli hastalıkta submukozal ödem, hasar gelişir, özellikle Crohn kolitlerinde kaldırım taşı görünümü oluşabilir. Şiddetli Crohn hastalığında geniş, lineer, derin serpanjinöz ülserler gelişebilir. Crohn kolitlerinin ülseratif kolitten ayrımında, endoskopik ve histolojik olarak normal görülen atlamalı tutulum önemlidir. Crohn kolitleri genellikle rektumu tutmaz, çekum ve sağ kolonda şiddetlidir (47). Gastroskopi tetkiki, hastaların üst gastrointestinal sistem yakınmaları olmadıkça rutin olarak önerilmez. Tanısal ince bağırsak kapsül endoskopisi, kolonoskopisi negatif olup devam eden şikayetleri olan vakalarda veya sınıflandırılmayan kolonik İBH hastalarında önerilir. Kapsül endoskopinin ince bağırsak CH için negatif prediktif değeri çok yüksektir(48). İntestinal striktürü olan hastalarda kapsül ilişkili akut intestinal obstrüksiyon riski vardır.

Crohn hastalığı tanısında görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır. Manyetik rezonans (MR) enterografi ve bilgisayarlı tomografi (BT) enterografi bağırsak duvarını, mukozayı ve ekstraluminal komplikasyonların değerlendirilmesini sağlar. Tanı esnasında hastalığın yayılımı, apse, fistül ve striktür gibi komplikasyonların tespiti açısından bilgi verirler ve hastalık fenotipinin anlaşılmasını sağlarlar (49). Takip sırasında hastalık aktivitesini, komplikasyonları ve tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanım yaygınlığı artmaktadır (50). MR enterografi, BT enterografiye göre daha pahalıdır ancak iyot içerikli kontrast ve radyasyon içermemesi sebebi ile daha güvenilirdir. Perianal fistül veya apsesi olan hastalar, fistül traktının tarifi ve kesin tanısı için pelvik MR ile değerlendirilmelidir (51). Ultrasonografi ucuz ve noninvazivdir, tecrübeli bir hekim tarafından yapıldığında hastalık aktivitesini değerlendirmede sensitivite ve spesifitesi BT enterografi veya MR enterografiye

benzerdir, ancak proksimal hastalık ve kolonik segmentlerin değerlendirilmesinde kesin tanı ihtimali düşüktür (50). CH'nın tipik USG bulguları, patolojik duvar kalınlığı (>3-4 mm) olması ve normal duvar tabakasının bozulmasıdır. Kontrastlı renkli doppler, bağırsak duvarında vaskülarizasyonu gösterdiği için fibrotik (intramural kan akımı azalmış) ve inflamatuvar (intramural kan akımı artmış) duvar kalınlığının ayırımını sağlar (52). Enteroklizis, Crohn hastalığı tanısı şüpheli olduğunda, ileoskopi ile ulaşılamayan jejunum-ileal tutulumu değerlendirmek için yapılabilir (53). İnce bağırsak striktürlerini göstermede MR enteroklizis, enteroklizis ile karşılaştırıldığında biraz daha iyidir ve fibrotik darlığın inflamatuvar darlıktan ayırımını sağlar (54).

Endoskopik skorlar hastalık aktivitesini değerlendirmek için altın standarttır (55). Genelde çalışmalarda ilaçların mukozal iyileşmedeki etkisini değerlendirmek için kullanılırlar (56). Bağırsak rezeksiyonu olmayan hastada en yaygın kullanılan iki araç Crohn hastalığı ciddiyet indeksi (CDEIS) ve Crohn hastalığı için basit endoskopi skorudur (SES-CD). Rutgeert's skoru postoperatif hastalarda rekkürrensi ölçmek için kullanılır. Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI) hastalığın klinik aktivitesini değerlendirmek için kullanılan bir indekstir. Hastanın hesaplanan skoru 150'nin altında ise remisyonda hastalık, 400'ün üzerinde ise şiddetli hastalık olarak değerlendirilir (10).

2.1.11. TEDAVİ

Tedavi stratejileri, mukozal, histolojik, endoskopik ve klinik remisyon olarak tanımlanan derin remisyonu sağlamak için geliştirilmektedir. Geçmişte aminosalisilat, steroid ve tiyopurin ile başlanılan tedavi, yanıt olmadığında daha etkili tedavi stratejilerine geçilmekteydi (basamak tedavisi). Bu tedavi, yüksek cerrahi tedavi oranları sebebi ile başarısız olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle tedavi iskeleti sadece semptomların kontrolünden, bağırsak hasarına ve sakatlığa yol açabilen komplikasyonların engellemesine doğru evrilmiştir. Endoskopik remisyon, mukozada ülserlerin olmaması olarak tanımlanır, düşük relaps ve cerrahi oranları ile korele olduğu için yeni tedavi hedefidir (57). İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı konulduğunda hastalar aktif hastalık açısından değerlendirilmelidir, eğer aktif hastalık varsa indüksiyon tedavisi gerekmektedir. Remisyon sağlandığında ise idame tedavisine geçilir. Tedavi seçimi hastalığın şiddetine, lokalizasyonuna ve davranışına göre değişir. Aynı zamanda agresif hastalık riski olan hastalarda agresif tedaviler daha erken kullanılır. Agresif hastalık için risk faktörleri, 30 yaşın altında başlangıç, ekstansif anatomik tutulum, perianal hastalık, derin ülserler, geçirilmiş cerrahi ve stenoizan veya penetran hastalıktır (58).

Crohn hastalığında en sık kullanılan ajanlar kortikosteroidler, immünomodülatör ajanlar (azatioprin, merkaptopurin ve metotreksat), biyolojik ajanlar (infiksimab, adalimumab ve certolizumab pegol), anti-adezyon molekülleridir (vedolizumab). Çalışmalar mesalazinin Crohn hastalığı tedavisinde etkisiz olduğunu ve kullanılmaması gerektiğini önermektedir (59). Yine de kolonik Crohn hastalığında birinci kuşak tedavi olarak oral 5-aminosalisilat (mesalazin) 3000-4000 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Mesalazinin remisyon indüksiyonunda etkinliği kanıta dayalı değildir, ama güvenilirliği sebebi ile klinik pratikte çok sık kullanılır (60). Steroidler remisyon indüksiyonunda kullanılırlar, ama idame tedavide etkili değildirler (61). Kılavuzlar alevlenmeler için 30-40 mg prednison veya 9 mg budesonid başlanıp, 6-8 haftada doz azaltılarak kesilmesini önerirler (62). Hafif orta şiddette ileal ve ileoçekal hastalıkta lokal etkili glukokortikoid olan budesonid verilebilir (63). Steroidlerin bir çok yan etkisi olduğundan sistemik steroid ile remisyon sağlandığında idame tedavide etkili olan bir ajana geçilmelidir. İmmünomodülatör ajanlar (azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat) idame tedavide etkilidirler, remisyon indüksiyonunda etkili değildirler (64,65). Birçok çalışma CH'nda azatioprin kullanımının daha az cerrahi gereksinimi ile sonuçlandığını göstermiştir (66). Tiyopurinlerin etki başlama süresi 17 haftaya kadar uzayabileceğinden indüksiyon remisyonu için anti-TNF ajan veya steroid gibi indüksiyon ilaçlarına ihtiyaç duyulur (67). Tiyopurinlerin %10 hastada ilacın kesilmesi ile sonuçlanan önemli bir yan etki profili vardır (68). Alerjik reaksiyonlar, akut pankreatit, miyelosupresyon, hepatotoksite ve özellikle nonmelanom cilt kanserleri ve lenfomalar olmak üzere artmış malignite riski görülebilir (1). Metotreksat hem remisyon indüksiyonunda hem de idame tedavide kullanılabilir (69,70). Ancak IBH'nda kullanımı çok yaygın değildir, bu durum muhtemelen IBH'nın genelde genç hastaları etkilemesine ve metotreksatın gebelikte kullanımının kontrendike olmasına bağlıdır (71). Anti-TNF tedaviler (infliksimab, adalimumab, certolizumab) orta ve şiddetli Crohn hastalığında hem remisyon indüksiyonunda hem de idame tedavide etkilidirler (72). Anti-TNF ajanlardan sadece infliksimab intravenöz kullanılır, diğerleri subkutan kullanılır. Anti-TNF ajanları karşılaştıran birebir bir çalışma yoktur ancak infliksimabın daha az hastane yatışı, cerrahi ve steroid kullanımı ile ilişkili olduğunu söyleyen bazı çalışmalar vardır (73). İnfliksimab perianal fistül hastalık tedavisinde randomize kontrollü çalışmalarda etkinliğini göstermiş tek ajandır (74). Tüm anti-TNF ajanların immünojenite potansiyeli vardır, anti-TNF ajanların immünojenitesini ve zaman içinde gelişen anti-TNF tedavi yanıt kaybını azaltmak için tedaviye immünomodülatör ilaç eklemek uygun bir stratejidir (75). Hasta anti-TNF ajan alırken alevlenme gelişirse ilaç konsantrasyonunun ve ilaç antikorlarının düzeyi kontrol edilebilir. Böylelikle ilaç düzeyi

düşük ve antikor saptanmadığında anti-TNF ilaç dozunun arttırılması, yüksek antikor düzeyi saptandığında başka bir anti-TNF ajana geçilmesi, yeterli anti-TNF ilaç düzeyi saptandığında başka grup ajana geçme kararı verilebilir (76). Birçok çalışma anti-TNF ajanlarla tedavi edilen hastalarda %2-4 ciddi enfeksiyon riski olduğunu belirtmiştir (77). Anti-TNF ajan başlanmadan önce hastalarda latent tüberküloz ve hepatit B enfeksiyonu dışlanmalıdır (73). Anti-TNF tedaviye yanıtız orta ve şiddetli Crohn hastalarında indüksiyon ve idame tedavide etkili olan anti-adezyon molekülleri geliştirilmiştir (78,79). Vedolizumab ilk bağırsak spesifik adezyon molekül inhibitörüdür (78).

Cerrahi tedavi Crohn hastalığı için küratif değildir. Cerrahi tedavi endikasyonları obstrüksiyon semptomları olan stenoizan Crohn hastalığı, infeksiyöz komplikasyonlarla seyreden fistülizan veya perianal Crohn hastalığı, refrakter hastalık, steroid bağımlılığı, displazi ve kanserdir (80). Perioperatif azatioprin, 6 merkaptopurin ve metotreksat kullanımının postoperatif infeksiyöz komplikasyonları arttırdığı gösterilememiş, ancak perioperatif kortikosteroid kullanımının postoperatif infeksiyöz komplikasyonları arttırdığı gösterilmiştir (81). Crohn hastalarının 2/3'ünden fazlası yaşamı boyunca en az bir kez cerrahi geçirir ve bunların yarısı ikiden fazla cerrahi geçirir (10). Postoperatif rekkürrensi etkileyen majör risk faktörleri penetran hastalık fenotipi, Crohn hastalığı ile ilişkili ikiden fazla rezeksiyon öyküsü, hastalık süresi ve sigara içiciliğidir (82). Cerrahi geçiren Crohn hastaları postoperatif rekürrens açısından çok düşük, düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılır. Postoperatif ilk kolonoskopi 6-12. ayda yapılır. Rekürrens yoksa kolonoskopi hastanın klinik durumuna göre 1-3 yılda bir tekrarlanır. Hasta çok düşük risk grubunda ise postoperatif immünomodülatör veya anti-TNF tedavi başlanmaz. Rekürrens saptandığında immünomodülatör veya anti-TNF tedavi başlanır. Düşük-orta riskli Crohn hastalarında cerrahi sonrası nüksü önlemek için immünomodülatör ajan profilaksisi önerilir. İmmünomodülatör tedavi kullanılmasına rağmen rekürrens olursa immünomodülatör doz ayarı yapılabilir, biyolojik tedavi eklenebilir veya immünomodülatör tedavi kesilerek biyolojik tedaviye geçilebilir. Hasta yüksek risk grubunda ise postoperatif anti-TNF ajan başlanması düşünülebilir. Kolonoskopi takibinde rekürrens görülürse anti-TNF ajanın dozu değiştirilir ya da alternatif bir biyolojik ajana geçilebilir (1).

2.2 KOLONİK CROHN HASTALIĞI

Kolonik Crohn hastalığı 1930'da rejyonel migratuar ülseratif kolit olarak adlandırılmıştır. İlk kez 1952 yılında Wells tarafından Kolonik Crohn hastalığı ayrı bir başlık olarak tanımlanmıştır (83). İzole kolonik Crohn hastalığının histolojik özellikleri ise ilk kez

Lockhart-Mummery ve Morson tarafından tanımlanmıştır (84). Crohn hastalarının yaklaşık %60'ında kolonik tutulum görülür. Bunların yarısında aynı zamanda ince bağırsak tutulumu da vardır ve kalan yarısı ise sadece kolona sınırlıdır. Kolonik Crohn hastalığı, kolona sınırlı olmakla beraber kolonun tamamını (pankolit) veya herhangi bir segmentini tutabilir (85). Klinik, serolojik ve genetik farklılıklar ileal Crohn hastalığını, ülseratif kolit ile birçok benzer özellik taşıyan kolonik Crohn hastalığından ayırır. Kolonik Crohn hastalığının ülke ve bölgelere göre oranlarında bir değişiklik görülmemiştir. Genel olarak kadın erkek oranı eşittir, sigara ile ilişkisi gösterilememiştir (86). Tanı yaşı ortalama 28-45 yaş arasında görülmekte olup, tüm Crohn hastalarına göre yaklaşık 10 yaş geç görülmektedir (86). Kolonik Crohn hastalığının genetiği ileal Crohn hastalığı ile ülseratif kolit arasındadır. Kromozom 16 üzerinde bulunan NOD2/CARD15 geni ileal hastalık ile ilişkiliyken, kolonik Crohn hastalığındaki frekansı sağlıklı insanlardan daha fazla değildir. Crohn hastalığının kolonik lokalizasyonu beta-defensin 2 gen kopya sayısında azalma ile ilişkili bulunmuş, ileal hastalık ise alfa-defensin ekspresyonunda azalma ile ilişkili görülmüştür. Ülseratif kolitte ekstansif ve şiddetli kolit ile ilişkili olan HLA-DRB1*0103 geninin ise kolonik Crohn hastalığında ekspresyonu artmaktadır (87). Anti-saccharomyces cerevesia (ASCA) ve dış membran antikoru (ompC) gibi antikoru diğer Crohn fenotiplerine göre kolonik Crohn hastalığında daha az sıklıkta ve daha düşük titrede bulunurlar. Anti nötrofil antikoru özellikle perinükleer antikoru (pANCA), ülseratif kolitte %55 oranında ve kolonik Crohn hastalığında %23 oranında bulunur (86). Kolonik Crohn hastalarında mikrobiyota sağlıklı kontrol gruplarına yakındır (86). Crohn kolitinin ayırıcı tanısı endoskopik, radyolojik, histolojik ve klinik bulgulara dayanılarak yapılır. Kolonoskopi sırasında inflamasyon paterni ve mukoza dikkatli şekilde incelendiğinde, bazı vakalarda endoskopist inflamasyonun ülseratif kolitten mi yoksa Crohn hastalığından mı kaynaklandığını anlayabilir. Endoskopi sırasında alınan biyopsiler ise tanıyı doğrulamak için kullanılabilir. Endoskopide rektal tutulumun olmaması, derin ülserler ve atlamalı tutulum görülmesi ileal tutulumun olmaması kolonik Crohn hastalığı için önemlidir (85). Histopatoloji çok az hastada tanısaldır, Crohn kolitini ülseratif kolitten ayıran histolojik özellikler granülom, submukozal inflamasyon ve goblet hücrelerinin varlığıdır (88). Eğer klinik tablo inflamatuvar bağırsak hastalıklarından biriye, ülseratif kolit ve Crohn koliti arasındaki ayırıcı tanı özellikle cerrahi tedavi söz konusu olduğunda, cerrahi tedavi stratejileri çok farklı olabileceğinden önemlidir (85). Hastalığın kolona lokalizasyonu genelde zaman içinde sabit kalır (86). Kolonik Crohn hastalığında luminal darlık sık olmasına rağmen, Viyana/Montreal sınıflandırmasına göre tanımlanan prestenotik dilatasyon ve obstruktif bulguların eşlik ettiği stenoza hastalık çok nadiren gelişmektedir. Bir Belçika serisinde 45

kolonik Crohn olgusunda hiçbir hastada stenoza hastalık görülmemiş, perianal fistül dahil olmak üzere penetran hastalık %23 olguda gelişmiştir. Aynı seride penetran hastalık, ileal tutulumda %46, ileokolonik tutulumda %28,6 oranında görülmüştür. İleal tutulumda penetran hastalık anlamlı şekilde sık görülmüştür ($p=0.0003$) (89). Daha büyük bir genotip fenotip çalışmasında ise 10 yıllık takipte stenoza ve penetran hastalığa progresyon kolonik Crohn hastalığında (%23), ileokolonik (%62) ve ileal (%68) hastalığa göre daha az görülmüştür. Yine aynı çalışmada, kolonik Crohn hastalığında hastalığın 10. yılında cerrahi tedavi oranı, ileal ve ileokolonik hastalığa göre daha az görülmüştür (90). Perianal hastalığın kolonik Crohn hastalığında daha sık görüldüğünü destekleyen çalışmalar vardır (83). Tedavi açısından değerlendirildiğinde steroid kullanım frekansının kolonik Crohn hastalığında daha az olduğu görülmüştür (83). İzole kolonik Crohn hastalığında anti-TNF tedavi ile remisyon indüksiyonunda iyi yanıtlar görülmekte ancak daha fazla yanıt kaybı görülmektedir. Çalışmalarda indüksiyon ve idame tedavisinde vedolizumab kullanımını konusunda kolonik Crohn hastalığında ileal ve ileokolonik tutulumu göre anlamlı bir fark görülmemiştir (86).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğinde 1986-2018 tarihleri arasında tanı konulup en az 1 yıl takip edilmiş olan, 63 kolonik Crohn hastası dahil edildi. Hastaların seçimi poliklinik dosyalarının elle taranıp birebir incelenmesi ile yapıldı. Yeterli verisi olmayan ya da 1 yıldan az takip süresi olan 20 kolonik Crohn hastası çalışmaya dahil edilmedi.

“Kolonik Crohn Hastalığı” kolonoskopide terminal ileum tutulumunun olmaması ve kolonda Crohn hastalığı düşündürülen uzun aksa paralel derin ülserler, yıldız şekilli ülserler, atlamalı tutulum, striktür, fistül gelişimi gibi bulguların saptanması şeklinde tanımlandı. Kolonoskopide ileuma girilememiş ancak endoskopik morfolojisi Crohn ile uyumlu olan hastaların kesitsel görüntüleme sonuçları incelendi. Bu tetkiklerde ince bağırsakta tutulum lehine bulgu olmaması şartı arandı. Kolonoskopide ileum incelenmemiş, BT, MR enterografi ve enteroklizis ile ileum tutulumunun olmadığı gösterilememiş hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların tıbbi kayıtlarına gastroenteroloji polikliniği arşiv dosyaları incelenerek ulaşıldı. Hastaların laboratuvar kayıtlarına İstanbul Hastaneleri Otomasyon Programı (İSHOP) yardımı ile ulaşıldı. Kontrol grubu olarak, her hasta için aynı yaş grubunda, aynı cinsiyette ve benzer takip süresi olan ileokolonik Crohn hastaları alındı.

Her hasta için demografik özellikleri, yaşı, tanı yaşı, semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre, takip süresi, Montreal sınıflandırmasına göre tanı sırasındaki hastalık lokalizasyonu (L), hastalık davranışı (B), perianal hastalık varlığı, sigara içiciliği, apendektomi geçirip geçirmemesi, PANCA ve ASCA sonuçları, takibimiz sırasında gelişen hastane yatışı, son takibinde hesaplanan Crohn hastalığı aktivite indeksi ve laboratuvar sonuçları incelendi. Hastalık davranışı radyolojik ve endoskopik bulguların birleştirilmesiyle belirlendi. Klinik remisyonun belirlenmesi için Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAİ) retrospektif veri kullanılarak hesaplandı. CDAİ 0-149 arasında remisyonunda hastalık, 150-220 arasında ise hafif-orta hastalık, 220-450 arasında ise orta ağır hastalık, >450 ise ağır hastalık olarak kabul edildi.

Tedavi açısından kullandığı ilaçlar, cerrahi girişimler kaydedildi.

İstatistik analiz yapılırken nitel verilerin analizinde Pearson ki-kare testi, nicel verilerin analizinde ise normal dağılıma uyan verilerde bağımsız gruplarda t testi, normal

dağılıma uymayan verilerde ise Mann-Whitney U testi uygulandı ve sonuçlar %95 güven düzeyinde test edildi. Analizler için IBM, SPSS 20 kullanılmıştır. Gruplar arasında anlamlılık sınırı için $p=0,05$ değeri kabul edildi.



4. BULGULAR

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları polikliniğimizde takip edilmekte olan 1289 Crohn hastasının dosyası tarandı, en az 1 yıldır takip edilen 63 kolonik Crohn hastası tespit edildi. Kontrol grubu olarak aynı sayıda, aynı yaş grubunda, aynı cinsiyette ve benzer takip süresi olan 63 ileokolonik Crohn hastası alındı.

4.1 Klinik özellikler

Tüm gruptaki hastaların klinik ve demografik özellikleri tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Genel hasta grubunun klinik ve demografik özellikleri

	% (n=126)
Kadın/Erkek	55/44
Başlangıç yaşı A1/A2/A3	4/80.2/15.6
Tanı sırasında inflamatuvar/stenozan/penetran	76.2/18.3/5.6
Tanı sırasında perianal hastalık	30.1
Patern değişikliği	50
Takip sırasında perianal hastalık	27.7
Takip sırasında stenoz veya penetrasyon	31
Apendektomi	7.9
Komorbidite	36.5
Atlamalı tutulum	61.1
Rektal tutulum olmaması	42.9
Striktür (endoskopi)	19.8
Derin ülser	15.9
pANCA	29.4
ASCA	56.7

Kolonik Crohn hastaları ile ileokolonik Crohn hastalarının demografik verileri ve klinik özellikleri tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 3. Kolonik ve ileokolonik Crohn hastalarının demografik ve klinik özellikleri

	Kolonik (N=63)	İleokolonik (N=63)	p
Kadın	%55	%55	AD
Erkek	%44	%44	AD
Hastalık süresi yıl ±SD	9.6 ±8.46	11.6 ±7.2	0.015
Tanı yaşı ortalaması ±SD	31.1 ± 11	29.7 ± 9.2	AD
Tanıya kadar geçen süre (yıl) ortalama ±SD	0.98 ± 1.4	1.96 ± 4.4	AD
Tanı sırasında stenoz sıklığı %	5/63 % 7.9	18/63 %28.6	0.005
Tanı sırasında penetrasyon sıklığı %	3/63 %4.7	4/63 %6.3	AD
Tanı sırasında perianal hastalık %	18/63 %28.5	20/63 %31.7	AD
Apendektomi sıklığı	5/63 %7.9	5/63 %7.9	AD
Sigara kullanma oranı (bırakmış veya aktif içici)	30/63 %47.6	41/63 %65	0.048
Tanı sırasında aktif içici	12/63 %40	26/63 %63.4	AD
Sigara kullanma süresi (paket/yıl)	11.07±8.4	12.6±10.09	AD
ASCA pozitifliği	5/15 %33.4	12/15 %80	0.027
pANCA pozitifliği	8/18 %44	2/16 %12.5	0.06

*AD: Anlamli değil

Tanı sırasında kolonik Crohn hastalarının %47.6'sında, ileokolonik Crohn hastalarının %65'inde halen ya da geçmişte sigara kullanımı vardı (p=0.048). Kolonik Crohn hastalığında sigara kullanımının ortalama 11 paket-yıl, ileokolonik Crohn hastalığında 12.6 paket-yıl olduğu görüldü (p=0.6).

ASCA kolonik Crohn hasta grubunda %33.4, ileokolonik Crohn hastalığı grubunda %80 oranında pozitif görüldü (p=0.027). pANCA kolonik Crohn hastalarının %44'ünde, ileokolonik Crohn hastalarının %12.5'inde pozitif görüldü (p=0.06).

4.2 Davranış paterni

Hastaların tanı sırasındaki fenotip özellikleri tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların tanı esnasındaki davranış paternine göre dağılımı

Davranış Paterni	Kolonik Crohn (N=63)	İleokolonik Crohn (N=63)	p
İnflamatuvar	%87.3 (n=55)	%65 (n=41)	0.003
Stenozan	%7.9 (n=5)	%28.6 (n=18)	0.005
Penetran	%4.8 (n=3)	%6.3 (n=4)	AD
Perianal hastalık	%28.6 (n=18)	%31.7 (n=20)	AD

Kolonik Crohn hastalığında tanı sırasında inflamatuvar hastalık fenotipi, ileokolonik olanlara nazaran daha fazla (%87.3'e karşı %65) görüldü ($p=0.003$). Stenozan hastalık ise ileokolonik Crohn hastalığında daha sık görüldü (%28.6'ya karşı %7.9, $p=0.005$). Penetran hastalık iki hasta grubunda tanı esnasında benzer orandaydı.

Tanı sırasında perianal hastalık açısından iki grup arasında fark yoktu.

Hastaların ilk kolonoskopi bulguları tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların ilk kolonoskopi bulguları

Kolonoskopi bulguları	Kolonik CH	İleokolonik CH	p
Atlama lezyon	%68 (n=43)	%54 (n=34)	0.1
Rektal tutulum olmaması	%32 (n=20)	%54 (n=34)	0.012
Derin ülser	%12.7 (n=8)	%19 (n=12)	0.4
Striktür	%12.6 (n=8)	%27 (n=17)	0.07

Tanı esnasında yapılan kolonoskopide ileokolonik Crohn hastalarında rektal tutulum olmaması, kolonik Crohn hastalarına nazaran daha fazlaydı (%54'e karşı %32, $p=0.012$).

Takip sırasında gelişen fenotip değişiklikleri tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Takip sırasında gelişen fenotip değişiklikleri

	Kolonik CH (N=63)	İleokolonik CH (N=63)	p
Fenotip değişikliği¹	% 38.1	% 61.9	0.008
Takipte komplikasyon gelişmesi²	% 15.8	% 46	0.001
Takipte perianal hastalık gelişmesi	% 23.8	% 31.7	AD
Abdominal cerrahi geçirmek³	% 11.1	% 38	0.001
Ortalama patern değişme süresi (yıl)	8±6.3	5.1±4.8	0.041

¹ Takip sırasında penetrasyon, obstrüksiyon ya da yeni ortaya çıkan perianal hastalık

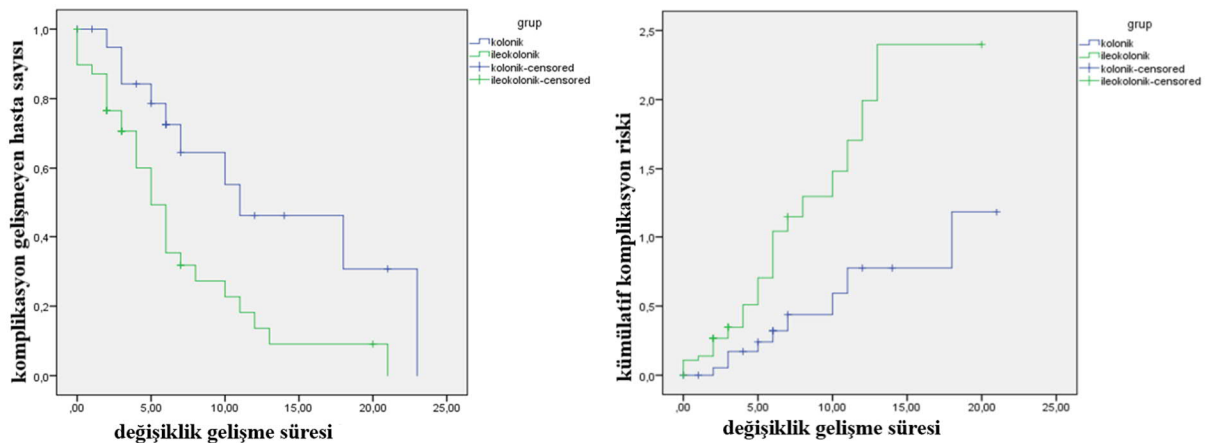
² Takip sırasında ortaya çıkan penetrasyon ya da stenoz

³ Bağırsak rezeksiyonu ya da ostomi gerektirecek batın içi septik komplikasyona yönelik cerrahi işlem

Takip sırasında fenotip değişiklikleri (stenoz, penetran hastalık ve perianal hastalık gelişmesi) ileokolonik Crohn hasta grubunda daha fazlaydı (%61.9’a karşı %38.1, p=0,008). Ortalama fenotip değişikliği süresinin, kolonik Crohn hastalarında 8±6.3 yıl, ileokolonik Crohn hastalarında 5.1±4.8 yıl olduğu görüldü (p=0.041). İleokolonik Crohn hastalarında takip sırasında striktür ve penetrasyon gelişmesi, kolonik Crohn hastalarından daha fazlaydı (%46’ya karşı % 15.8, p=0.001). Takipte yeni gelişen perianal hastalık, kolonik Crohn hastalarında sayısal olarak daha az olmakla beraber kontrol grubu ile arasında istatistiksel fark bulunamadı.

Kolonik ve ileokolonik Crohn hastalığında takip sırasında fenotip değişikliği gelişme süresinin Kaplan-Meier eğrisi şekil 1’de gösterilmiştir.

Şekil 1. Kolonik ve ileokolonik CH’nda fenotip değişikliği gelişme süresi



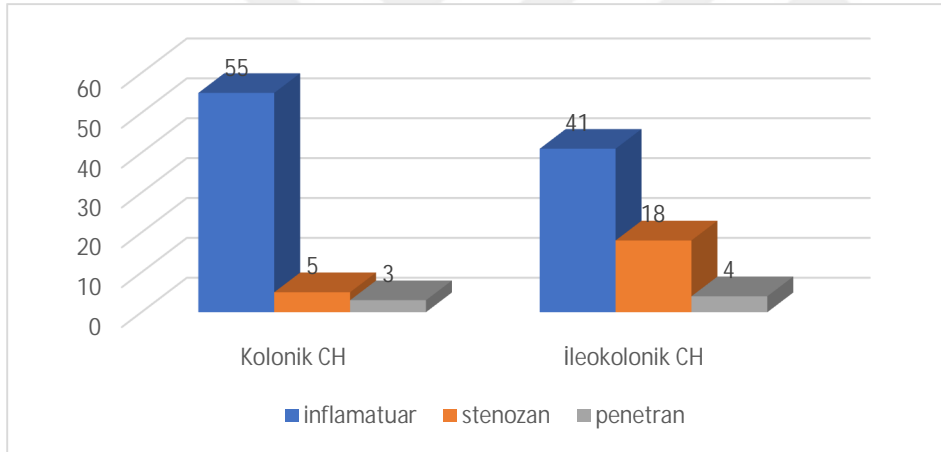
Tablo 7’de hastaların takip sonundaki fenotip özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların son fenotip özellikleri

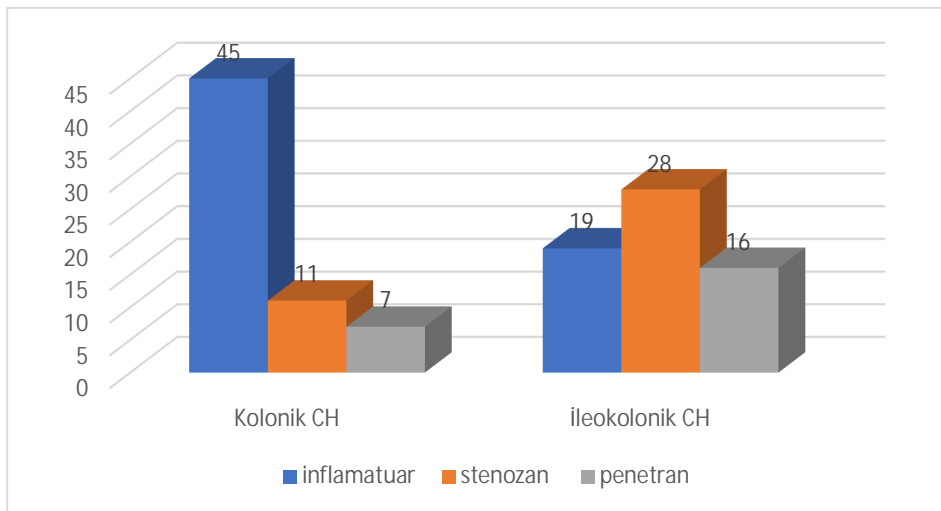
Davranış Paterni	Kolonik Crohn (N=63)	İleokolonik Crohn (N=63)	p
İnflamatuvar	%71.4 (n=45)	%30.2 (n=19)	<0.001
Stenozan	%17.4 (n=11)	%44.4 (n=28)	
Penetran	%11.2 (n=7)	%25.4 (n=16)	
Perianal hastalık %	%52 (n=33)	%63.5 (n=40)	AD

Hastaların son fenotipik özellikleri incelendiğinde; ileokolonik Crohn hastalarının kolonik Crohn hastalarına göre daha fazla stenozan ve penetran patern gösterdiği saptanmıştır. Kolonik Crohn hastalarında ise inflamatuvar patern fazlaydı. İleokolonik ve kolonik Crohn hastalarının takip sırasındaki fenotip değişikliği şekil 2 ve 3’te gösterilmiştir.

Şekil 2. Hastaların tanı sırasındaki fenotip özellikleri



Şekil 3. Hastaların son fenotip özellikleri



4.3 Tedavi

İki grup arasında sistemik kortikosteroid kullanımı ve kortikosteroid kullanılan atak sayısı arasında anlamlı fark görülmedi. Ancak budesonid kullanımının kolonik hastalıkta daha az oranda olduğu saptandı (%1'e karşı %44, p=0.001).

63 kolonik Crohn hastasından 6'sı oral mesalazin monoterapisi ile takip ediliyordu, ileokolonik Crohn hasta grubunda monoterapi olarak mesalazin alan hasta yoktu (p=0.028).

İleokolonik hasta grubunda azatioprin kullanımı daha fazlaydı (%98.4'e karşı %87, p=0.033). Azatioprin doz ortalaması kolonik hastalıkta 1.59±0.7 mg/kg, ileokolonik hastalıkta 1.77±0.5 mg/kg idi (p=0.142).

Anti-TNF tedavi alan hasta sayısı iki grupta da benzer oranda görüldü. Anti-TNF tedavi yanıt kaybı açısından da kolonik ve ileokolonik hasta grubu arasında anlamlı bir fark görülemedi. İleokolonik hasta grubunda 1 hasta ustekinumab kullanmaktaydı.

Tablo 8'de kolonik ve ileokolonik Crohn hastalarına verilen medikal tedaviler özetlenmiştir.

Tablo 8. Kolonik ve ileokolonik Crohn hastalarına uygulanan medikal tedavi şekilleri

	Kolonik CH	İleokolonik CH	p
Anti-TNF ajan kullanımı ¹	43/63 %68.3	45/63 %71.4	AD
Anti-TNF ajan + Azatioprin kullanımı	40/63 %63.4	44/63 %69.8	AD
Azatioprin kullanımı	55/63 %87	62/63 %98.4	0.033
Metotreksat kullanımı	9/63 %14.3	7/63 %11	AD
Oral mesalazin monoterapi kullanımı	6/63 %9.5	0/63 %0	0.028
Kortikosteroid kullanımı gerektirecek atak geçirmek	34/63 %54	41/63 %65	AD
Kortikosteroid kullanımı gerektirecek >1 atak	15/63 %45	17/63 %54.7	AD
Budesonid kullanımı	1/63 %3.4	28/63 %44.4	0.001
Anti-TNF ajan yanıtızlık/yanıt kaybı ²	21/41 %51.2	25/45 %55.6	AD
Vedolizumab	3/63 %4.8	5/63 %7.9	AD

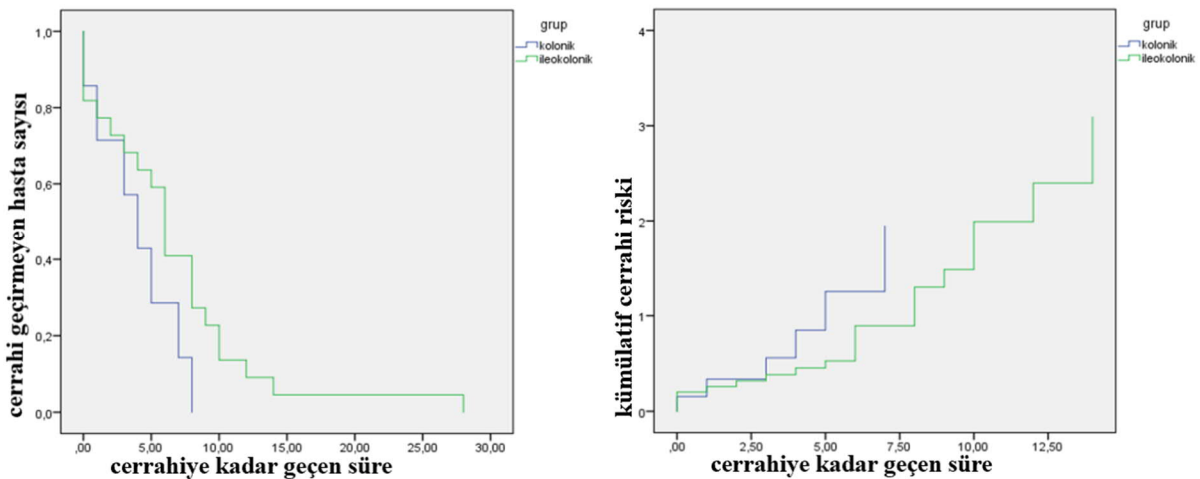
¹Anti-TNF ajan ve anti-TNF ajan ile immünomodulator kombine tedavisini kapsayacak biçimde

²Anti-TNF ajan doz artışı, Anti-TNF ajan değiştirme, anti-TNF ajan dışı biyolojik tedavi

Kolonik Crohn hastalarında, abdominal cerrahi operasyon oranının ileokolonik Crohn hastalarına göre daha az olduğu görüldü (%11'e karşı %38, p=0.001). Kolonik Crohn hastalığı grubunda 7 hastaya bağırsak rezeksiyonu yapılmıştı. Cerrahi yapılan 7 hastanın 2'sine tedaviye yanıtızsız aktif hastalık sebebi ile total kolektomi yapılmıştı. Bir hastaya da aktif hastalık sebebi ile subtotal kolektomi yapılmıştı. Kolonik Crohn hastalarının 2'sine striktür sebebi ile sigmidostomi yapılmıştı. Yine 1 hastaya stenozan hastalık, 1 hastaya ise penetroan hastalık sebebi ile hemikolektomi yapılmıştı. Cerrahi işlem yapılan bu hastalardan 2 tanesine ikinci kez rezeksiyon yapılmıştı. İleokolonik Crohn hastalığı grubunda ise 24 hastaya bağırsak rezeksiyonu yapılmıştı. Bu hastalardan 11'ine sağ hemikolektomi yapılmıştı. Sağ hemikolektomi yapılan hastaların 9'una striktür, 2'sine ise penetroan hastalık sebebi ile cerrahi işlem uygulanmıştı. İleokolonik Crohn hastalığı olan 1 hastaya anti-TNF tedavi yanıtızsızlığı sebebi ile total kolektomi, 2 hastaya da striktür sebebi ile subtotal kolektomi yapılmıştı. İleokolonik CH olan 10 hastanın 9'una striktür, 1'ine ise penetroan hastalık sebebi ile ileoçekal rezeksiyon yapılmıştı. İleokolonik Crohn hastalığı grubunda 5 hastanın tekrarlayan bağırsak rezeksiyonu öyküsü vardı. Tekrarlayan bağırsak rezeksiyonu açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (%1.6'ya karşı %4, p=0.4).

Tanıdan itibaren cerrahiye kadar geçen süre kolonik Crohn hastalığında 4 ± 2.9 yıl, ileokolonik Crohn hastalığında 6.6 ± 6.2 yıldır (p=0.29). Kolonik ve ileokolonik Crohn hastalığında majör cerrahiye kadar geçen süre Kaplan-Meier eğrisi Şekil 4'te verilmiştir.

Şekil 4. Kolonik ve ileokolonik CH'nda majör cerrahiye kadar geçen süre



Hastalara yapılan cerrahi işlemler tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9. Hastalara yapılan cerrahi işlemler

	Kolonik CH	İleokolonik CH	p
Rezeksiyon	% 11 (n=7)	% 38 (n=24)	0.024
Seton + perianal abse drenajı	%28.6 (n=18)	%25.4 (n=16)	
Batın abse drenajı	0	% 1.6 (n=1)	
Cerrahiye kadar geçen süre/yıl	4±2.9	6.6±6.2	0.29

Hastane yatışı kolonik grupta ileokolonik gruba göre daha az görüldü (%36.5’e karşı %57, p=0.02). İki hasta grubunun da hastane yatış oranları ve nedenleri tablo 10’da özetlenmiştir.

Tablo 10. Kolonik ve ileokolonik Crohn hastalarında hastaneye yatış oranları

Yatış nedeni	Kolonik CH	İleokolonik CH	p
Aktif hastalık	%47.8 (n=11)	%50 (n=18)	AD
Cerrahi nedenler	%33 (n=9)	%41 (n=15)	AD
Aktif hastalık ve cerrahi nedenler	% 13 (n=3)	% 8 (n=3)	AD
Toplam hastane yatışı	%36.5 (n=23)	%57 (n=36)	0.02

4.4 Tedavi yanıtı ve prognoz

Hastaların son yapılan kolonoskopilerinde, kolonik Crohn hastalarının %61’i (33/54), ileokolonik hastaların ise %28’i (14/50) endoskopik remisyonda idi (p= 0.001). Hastaların son kolonoskopi tarihindeki takip süreleri bakımından iki grup arasında fark yoktu (p=0.584).

Hastaların son vizitlerindeki laboratuvar ve klinik verilere göre hesaplanan CDAİ’ne göre dağılımları tablo 11’de gösterilmektedir. CDAİ ortalamaları hesaplandığında kolonik Crohn hastalığında 57.1, ileokolonik Crohn hastalığında 69.8 idi, kolonik Crohn hastalığında CDAİ daha düşüktü (p=0.05). Ancak CDAİ değerlerine göre hastalık aktiviteleri gruplandırıldığında ileokolonik ve kolonik Crohn hastaları arasında anlamlı fark görülemedi.

Tablo 11. Crohn hastalığı aktivite indeksine göre hastaların dağılımı

	Kolonik CH	İleokolonik CH	p
Remisyonunda hastalık	57 (%90)	54 (%85.5)	0.2
Hafif-orta aktif hastalık	5 (%7.9)	4 (%6.5)	
Orta-ağır aktif hastalık	1 (%1.6)	5 (%8)	
Ağır-fulminan hastalık	0	0	
Toplam	63	63	

*Hastaların son vizitlerindeki verilere dayanılarak hesaplanmıştır.

4.5 Laboratuvar bulguları

Son vizitte bakılan CRP ortalaması kolonik Crohn hastalarında 4.31, ileokolonik Crohn hastalarında 18.27 idi (p=0.001).

Kolonik ve ileokolonik Crohn hastalarının laboratuvar değerleri tablo 12'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 12. Laboratuvar bulguları

	Kolonik CH	İleokolonik CH	p
Hemoglobin	13.9±1.56	13.3±1.63	0.96
Hematokrit	41.5±4.2	40.1±4.55	0.8
Lökosit	7247±2703	8349±3188	0.37
Albumin	4,41±0.35	4.21±0.4	0.026
CRP	4.31±5.1	18.2±33.6	0.001

4.6 Ekstraintestinal manifestasyonlar

Kolonik ve ileokolonik Crohn hastalarının ekstraintestinal manifestasyonları tablo 13'te özetlenmiştir.

Osteoporoz kolonik hasta grubunda (n=11), ileokolonik hastalara göre daha az oranda (n=19) saptandı. Ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. (p=0.4)

Tablo 13. Ekstraintestinal manifestasyonlar (EIM)

EIM	Kolonik CH	İleokolonik CH	p
Aksiyel tutulum	% 12.7 (8/63)	% 15.9 (10/63)	0.7
Periferik artrit	% 14 (9/63)	% 12.7 (8/63)	1
Göz tutulumu	% 6 (4/63)	% 3 (2/63)	0.6
Cilt tutulumu	% 11 (7/63)	% 7.9 (5/63)	0.7

Kolonik Crohn hasta grubunda takipte 1 hastada kolorektal malignite gelişti. Her iki grupta da primer sklerozan kolanjit geçiren hasta yoktu. Her iki grupta da ölüm mevcut değildi.

5. TARTIŞMA

Crohn hastalığı Montreal sınıflandırılmasında lokalizasyonlarına göre subtiplere ayrılır. Montreal sınıflandırılmasına göre CH lokalizasyona göre izole ileal hastalık (L1), izole kolonik hastalık (L2), ileokolonik hastalık (L3), üst gastrointestinal tutulumu (L4) olarak ayrılmıştır (35).

İzole kolonik Crohn hastalığı ile ilgili epidemiyolojik, klinik veriler ve tedavi yanıtı ile ilgili bilinenler çok azdır. Kolonik Crohn hastalığı ile ilgili önceki çalışmaların çoğunda izole kolonik Crohn hastaları, kombine ileal ve kolonik tutulumları olan hastalardan net olarak ayırt edilmemiştir. Bu çalışmada izole kolonik ve ileokolonik Crohn hastalarının klinik, demografik özelliklerini, tedavi yanıtını karşılaştırarak kolonik Crohn hastalığının prognozu hakkında bilgi edinmeyi amaçladık.

Bu çalışmada tanı sırasında kolonik Crohn hastalığı olan kişilerde, ileokolonik olanlara nazaran, inflamatuvar fenotipin daha sık görüldüğü (%87.3) saptandı. Takip sırasında kolonik Crohn hastalarında bu oran %71.4'e düşmektedir, bunun nedeni inflamatuvar fenotip gösteren hastalardan bazılarının penetran ve stenozan gruba geçişidir. Kesitsel çalışmalarda benzer bulgular bildirilmiştir. Arora ve Hancock'un çalışmalarında inflamatuvar fenotip sırasıyla %60.2 ve %86.7 olarak tespit edilmiştir (83,87). Diğer fenotiplere nazaran inflamatuvar fenotipin gidişinin daha hafif olduğu söylenebilir. Bu çalışmada kontrol grubu olan ileokolonik Crohn hastalığında inflamatuvar fenotip oranı tanı sırasında %65, takip sonunda ise %30.2 olarak tespit edildi.

Çalışmamızda tanı sırasında stenozan fenotip, kolonik Crohn hastalarında ileokolonik olanlara nazaran anlamlı fark oluşturacak biçimde daha az görülmektedir (%7.9'a karşı %28.6). Soucy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da kolonik CH'nda tanı sırasında stenozan hastalık ileokolonik CH'na göre daha az oranda görülmüştür (%26'ya karşı %58, p=0.001) (91). Çalışmamızda hastanın tüm takibi boyunca stenozan hastalık, kolonik hastalarda %17.4, ileokolonik hastalarda %44 oranında görüldü. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Hancock'un 73 kolonik Crohn hastası içeren çalışmasında kolonik Crohn hastalarında stenozan hastalık %3.7 sıklığında bildirilmiştir. Bu oran ileal ya da ileokolonik tutulumu olan hastalarda %44.3 olarak bildirilmiştir (87).

Çalışmamızda tanı esnasında penetran fenotip her iki grupta da benzer oranlarda (%4.8'e karşı %6.3) tespit edilmiştir. Soucy'nin çalışmasında tanı sırasında penetran fenotipin

kolonik Crohn hastalarında, ileokolonik Crohn hastalarına göre daha az sayıda olduğu görülmüştür (%14'e karşı, %56) (91). Bizim çalışmamızda, başlangıçta penetran fenotip gösteren hasta sayısının az olması arada anlamlı bir fark bulunmamasına neden olmuş olabilir. Çalışmamızda takip sonundaki penetran hastalık kolonik Crohn hastalarında daha az sayıdaydı (%11.2'ye karşı %25). Arora'nın çalışmasında penetran hastalık iki grupta benzer oranda görülmüştür (%11.4'e karşı %6) (83). Louis'in çalışmasında da perianal ve penetran fenotip birlikte değerlendirildiğinde kolonik ve ileokolonik Crohn hastaları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (89). Hancock'un çalışmasında ise bizim çalışmamıza benzer şekilde penetran hastalık izole kolonik Crohn hastalığında daha az sayıda görülmüştür (%10.4'e karşı %39) (87).

Çalışmamızda perianal hastalık ileokolonik Crohn hastalığında daha fazla sayıda görüldü ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%63.5'a karşı %52). Hancock'un çalışmasında perianal hastalık izole kolonik Crohn hastalığında daha az sayıda saptanırken (%14'e karşı %27.7, $p=0.0006$) (87), Arora'nın çalışmasında kolonik Crohn hastalarında daha fazla sayıda saptanmıştır (%23.6'a karşı %4.5, $p<0.001$) (83). Bizim çalışmamıza benzer şekilde Soucy'nin çalışmasında perianal hastalık açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (91).

Fenotip değişikliği takip sırasında penetran, stenoza ya da perianal hastalık gelişmesi olarak tanımlandığında; fenotip değişikliği ileokolonik Crohn hastalığında %61.9 iken, kolonik Crohn hastalığında %38.1 oranında saptanmıştır. Stenoza ve penetran fenotip birlikte değerlendirildiğinde takip sırasında bu durum kolonik Crohn hastalarının %15.8'inde meydana gelirken, ileokolonik Crohn hastalarında bu oran %46 idi. Benzer şekilde 16902 Crohn hastasının dahil edildiği çok daha büyük bir genotip fenotip çalışmasında penetran ve stenoza hastalığa progrese olma oranları kolonik Crohn hastalığında %23 iken, ileokolonik Crohn hastalığında %62 olarak bildirilmiştir (90). Bu bulgular Crohn hastalığının uzun dönem komplikasyonları olan obstrüksiyon ve penetrasyonun kolonik Crohn hastalığında daha az görüldüğünü kanıtlamaktadır.

Kolonik Crohn hastalarının takip süresi 9.63 ± 8.46 yıl ileokolonik Crohn hastalarının takip süresi 11.6 ± 7.2 yıldır ($p=0.015$). Kolonik Crohn hastalarında fenotip değişikliği gelişme süresi 8 ± 6.3 yıl, ileokolonik Crohn hastalarında 5.1 ± 4.8 yıldır ($p=0.041$). Çalışmaya alınan kolonik Crohn hastalarının takip süresi, ileokolonik olanlara nazaran daha kısa olduğu için bu grupta komplikasyonların meydana gelmesi için henüz yeterli bir süre geçmemiş olabileceği düşünülebilir. Ancak Şekil 1'deki Kaplan-Meier eğrisi değerlendirildiğinde takip süresi

arttıkça ileokolonik Crohn hastalığında fenotip değişikliği oranının artmakta olduğu görüldü. Ayrıca komplikasyon gelişme riski açısından Kaplan-Meier eğrisi incelendiğinde; takip sırasında başlangıçtan itibaren ileokolonik grupta risk artışının daha belirgin olduğu ve bu eğilimin takip süresince devam ettiği görülmektedir.

Çalışmamızda komplikasyon gelişimi nedeniyle majör cerrahi girişim ihtiyacı, kolonik Crohn hastalarında ileokolonik Crohn hastalarına göre daha az meydana gelmiştir. Daha önce yapılan çalışmalar da bu sonucu desteklemektedir. Arora'nın çalışmasında %17.1'e karşı %26.1 cerrahi operasyon oranı vardı (83), bu oran bizim çalışmamızdaki orana benzemektedir. Hancock'un çalışmasında kolonik Crohn hastalarında %32.8 oranında cerrahi operasyon mevcuttu, ileal ve ileokolonik Crohn hastalarına göre daha düşük orandaydı (87).

Hastane yatış sıklığı kolonik Crohn hastalarında daha az oranda tespit edilmiştir, bu durum hem aktif hastalık sebebiyle olan yatışları hem de majör cerrahi girişim yapılmasına yönelik yatışları kapsamaktadır. Bu durum kolonik Crohn hastalarında komplikasyonların daha az görülmesi ile ilişkilendirildi. Arora'nın çalışmasında ise hastane yatışı açısından kolonik Crohn hastaları ile ileal ve ileokolonik Crohn hastaları arasında fark görülmemiştir (%30'a karşı %27, p=0.45) (83).

Çalışmamızda hiç sigara içmemiş hasta sayısı kolonik CH'nda daha fazlaydı (%52.4'e karşı %35, p=0.048). Sigara paket yılı hesaplandığında da kolonik CH'nda daha düşük görüldü, ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Hancock'un çalışmasında da izole kolonik Crohn hastaları, ileal ve ileokolonik hasta grubu ile karşılaştırıldığında hiç sigara içmemiş hasta sayısının kolonik Crohn hastalarında daha fazla olduğu görüldü (%48.9'a karşı %36.9) (87). Russel ve Aldhous'un çalışmalarında da sigara içmemiş hasta oranı sırasıyla %35 ve %45 idi ve kolonik Crohn hastalarında ileokolonik Crohn hastalarına göre daha fazlaydı. Bu çalışmalar da sigara kullanımının ileal tutulum ile daha çok ilişkili olduğunu göstermiştir (92,93).

ASCA pozitif hasta sayısı, kolonik Crohn hastalarında ileokolonik Crohn hastalarına göre daha düşük orandaydı. pANCA pozitif hasta sayısı da kolonik Crohn hastalarında daha yüksek orandaydı ancak fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Elkadri ve Zhang'ın çalışmalarında da ASCA pozitifliğinin izole kolonik Crohn hastalığında düşük oranda ve titrede saptandığı ve pANCA pozitifliğinin ise ileal ve ileokolonik Crohn hastalığına göre, izole kolonik Crohn hastalığında daha sık görüldüğü saptanmıştır (94,95).

Singleton ve arkadaşlarının plasebo kontrollü çalışmasında aktif kolonik Crohn hastalarında indüksiyon tedavisi olarak mesalazin kullanımının plasebo grubuna üstünlüğü gösterilememiştir (96). Prantera'nın plasebo kontrollü çalışmasında, izole kolonik Crohn hastalarında mesalazinin idame tedavisinde de etkinliği görülmemiştir (97). Buna karşın bizim çalışmamızda kolonik Crohn hastalarında mesalazin monoterapisi alan 6 hasta vardı, ileokolonik hasta grubunda mesalazin monoterapisi alan hasta yoktu. Bu durum muhtemelen ileal tutulumlu olmayan Crohn hastalarının tedavisinin ülseratif kolite benzer biçimde yapılmasından kaynaklanmaktadır. Mesalazin kullanan 6 hastadan sadece biri CDAİ'ne göre hafif orta hastalık grubundaydı, geri kalan 5 hasta klinik olarak remisyondaydı. Ancak hastaların çoğunda klinik iyileşme gözlenmesine rağmen hiçbiri endoskopik remisyonunda değildi.

Çalışmamızda steroid gerektiren atak sayısı açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Bizim çalışmamızın aksine Arora'nın çalışmasında ise kolonik Crohn hastalarında steroid gerektiren atak sayısı ileal ve ileokolonik Crohn hastalarına göre daha azdı (83).

Çalışmamızda azatioprin kullanımı kolonik Crohn hastalık grubunda daha az bulundu. Bu durum bizim hasta grubumuzdaki kolonik Crohn hastalarının daha hafif bir seyir gösterdiğini düşündürmektedir. Arora'nın çalışmasında ise immünomodülatör kullanımı açısından bir fark görülemedi (83).

Çalışmamızda Anti-TNF ajan kullanan hasta sayısı açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Anti-TNF ajan yanıt kaybı, anti-TNF ajan doz arttırılması, farklı anti-TNF ajana geçilmesi, farklı biyolojik ajana geçilmesi olarak değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Daha önce yapılan çalışmalarda da anti-TNF ajan kullanımının iki grupta benzer oranda olduğu bildirilmiştir (83). Ancak bizim çalışmamızın aksine, Dupont-Lucas ve arkadaşlarının çalışmasında anti-TNF yanıt kaybının kolonik Crohn hastalığında daha sık olduğu görülmüştür (98). Cohen ve arkadaşlarının çalışmasında kolonik Crohn hastalarında anti-TNF yanıt kaybının daha kısa sürede geliştiği görülmüştür. Bununla beraber Cohen'in çalışmasında kolonik ve ileokolonik Crohn hastalarında anti-TNF yanıt kaybı olan hasta oranları arasında anlamlı fark görülmemiştir (%27' ye karşı %40), bu sonuç bizim çalışmamıza benzemektedir (99).

Hastaların son takibindeki verilere göre hesaplanan CDAİ'ne göre iki grupta da hastaların çoğunluğu klinik olarak remisyonunda idi. Ancak hastaların son endoskopileri değerlendirildiğinde endoskopik remisyonunda olan hasta oranı kolonik Crohn hastalarında daha fazlaydı. Bu durumu destekler biçimde çalışmamızda, hastaların son takibinde bakılan CRP

ortalaması kolonik Crohn hastalarında daha düşüktü. Kolonik Crohn hastalarında endoskopik remisyonun daha yüksek olması daha iyi bir prognoza işaret etmektedir; kolonik Crohn hastalarında daha düşük oranda penetrasyon ve striktür gelişmesi, hastaların daha az cerrahi işlem geçirmesi de bunu desteklemektedir.

Çalışmamız retrospektif olduğundan veri kaybı, eksik veri gibi kısıtlılıkları vardı. Ayrıca çalışmamıza, kontrol grubu olarak kolonik Crohn hastaları ile aynı cinsiyet ve tanı yaşı olan ileokolonik Crohn hastaları alındı. Bu durum seçim taraflılığına sebep olmuştur. Ek olarak, Crohn hastalığı lokalizasyonu açısından risk faktörü olan genetik ve mikrobiyal flora ile ilgili faktörler incelenememiştir.

Çalışmamızın pozitif yönleri şu şekilde sıralanabilir. Kolonik Crohn hastalığı kavramı özellikle ileal tutulumun olmaması şeklinde belirlendi. İzole kolon tutulumu olan Crohn hastalığı konusunda literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır ve mevcut çalışmalar genel olarak cerrahi ağırlıklı çalışmalardır. Türkiye’de ise kolonik tutulumlu Crohn hastalığı hakkında veri yoktur. Ayrıca çalışmamızdaki veriler retrospektif olarak elde edilmesine rağmen hastalığın gruplar arasındaki fenotip oranı kesitsel olarak verilmemiştir, fenotip değişikliği zamanı belirtilmiştir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda kolonik Crohn hastalığının hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığının bazı karakteristik özelliklerini taşıdığı görülmüştür. Örneğin kolonik Crohn hastalığının sigara ile ilişkisinin daha az olduğu, bu hastalıkta ASCA pozitifliğinin daha az görüldüğü ve rektal mukozanın daha fazla tutulduğu tespit edildi. Bu yönleri ile kolonik Crohn hastalığı ülseratif kolite benzemektedir. Ancak hastalığın histolojik ve endoskopik özellikleri Crohn hastalığı gibidir, bu nedenle kolonik Crohn hastalığı ileal Crohn hastalığı ile ülseratif kolit arasında yer alan özel bir kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı formu olarak düşünülebilir.

Çalışmamızdan çıkan sonuçlar şu şekilde özetlenebilir; kolonik Crohn hastalığı ileokolonik Crohn hastalığına göre farklı fenotipik özelliklere, tedavi yanıtına ve laboratuvar özelliklere sahiptir. Kolonik Crohn hastalığında, ileokolonik Crohn hastalığına göre daha düşük penetran ve/veya stenoza fenotip görülmektedir. Bunun yanında kolonik Crohn hastalarında cerrahi operasyon geçirme ve hastaneye yatış daha az görülmektedir. Kolonik Crohn hastalığında azatioprin kullanımı daha az iken, oral mesalazin monoterapisi ile takip edilen hasta sayısı ileokolonik Crohn hastalığına göre daha fazladır. Ayrıca kolonik Crohn hastaları daha yüksek endoskopik remisyon oranına sahiptir. Bu nedenlerden ötürü kolonik Crohn hastalarının daha iyi bir prognoza ve tedavi yanıtına sahip olduğu söylenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. M. G, P. L, A.P. C, J.G. H. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month* [Internet]. 2018;64(2):20–57.
2. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2017;92(7):1088–103.
3. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* [Internet]. 2012;380(9853):1590–605.
4. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus E V. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* [Internet]. 2010;139(4):1147–55.
5. Peyrin-Biroulet L, Loftus E V., Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010;105(2):289–
6. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, vd. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* [Internet]. 2012;142(1):46-54.e42.
7. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus E V., Tysk C, vd. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(4):630–49.
8. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504–17.
9. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, vd. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* [Internet]. 2013;145(1):158-165.e2.
10. Sabatino A Di, Rovedatti L, Vidali F, MacDonald TT, Corazza GR. Recent advances in understanding Crohn's disease. *Intern Emerg Med*. 2013;8(2):101–13.
11. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: A population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2015;110(4):564–71.
12. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Färkkilä M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(23):3668–72.
13. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: Differences between Jews and non-Jews. *Gut*. 1993;34(4):517–24.
14. Vermeire S. NOD2/CARD15: Relevance in clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(3):569–75.
15. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: New immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*. 2009;58(8):1152–67.
16. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, vd. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* (80-). 2006;314(5804):1461–3.
17. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015;12(4):205–17.
18. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1462–71.

19. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012;107(9):1399–406.
20. Van Der Heide F, Wassenaar M, Van Der Linde K, Spoelstra P, Kleibeuker JH, Dijkstra G. Effects of active and passive smoking on Crohn's disease and ulcerative colitis in a cohort from a regional hospital. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(3):255–61.
21. Ungaro R, Bernstein CN, Gearry R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, vd. Antibiotics associated with increased risk of New-Onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1728–38.
22. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(9):2394–400.
23. Ashwin N, Ananthakrishnan M, Higuchi L, Huang E, Khalili H, Richter J, Fuchs C et al. Aspirin , Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use , and Risk for Crohn. *Ann Intern Med*. 2012;156:350–159.
24. Ungaro R, Chang HL, Cote-Daigneaut J, Mehandru S, Atreja A, Colombel JF. Statins Associated with Decreased Risk of New Onset Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2016;111(10):1416–23.
25. Lakatos PL. Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: Have we made progress? *Dig Dis*. 2009;27(3):215–25.
26. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, vd. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for crohn's disease in children. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):2016–25.
27. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, vd. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: A multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(2):154–63.
28. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2011;106(4):563–73.
29. Rodríguez LAG, Ruigómez A, Panés J. Acute Gastroenteritis Is Followed by an Increased Risk of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1588–94.
30. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, vd. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*. 2011;60(5):631–7.
31. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, vd. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 2014;15(3):382–92.
32. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: Current status and the future ahead. *Gastroenterology* [Internet]. 2014;146(6):1489–99.
33. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, vd. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;127(2):412–21.
34. Cheifetz AS. Management of active Crohn disease. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;309(20):2150–8.
35. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, vd. Toward an

- integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A(September).
36. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, vd. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(4):244–50.
 37. Ott C, Scholmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013;10(10):585–95.
 38. Timani S, Mutasim DF. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol*. 2008;26(3):265–73.
 39. Pimentel M, Chang M, Chow EJ, Tabibzadeh S, Kirit-Kiriak V, Targan SR, vd. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(12):3458–62.
 40. Kalla R, Ventham NT, Satsangi J, Arnott IDR. Crohn's disease. *Bmj* [Internet]. 2014;349(November):1–11.
 41. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55(3):426–31.
 42. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, Picornell Y, Nebel J, Wrobel I, vd. Increased Immune Reactivity Predicts Aggressive Complicating Crohn's Disease in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(10):1105–11.
 43. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2015;110(3):444–54.
 44. Van Rheenen PF, Van De Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: Diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010;341(7765):188.
 45. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, vd. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* [Internet]. 2015;148(5):938-947.e1.
 46. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Öresland T, Chowers Y, Forbes A, vd. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Gut*. 2006;55(SUPPL. 1).
 47. Hashash JG, Binion DG. Endoscopic Evaluation and Management of the Postoperative Crohn's Disease Patient. *Gastrointest Endosc Clin N Am* [Internet]. 2016;26(4):679–92.
 48. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, vd. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2013;7(12):982–1018.
 49. Ordás I, Rimola J, Rodríguez S, Paredes JM, Martínez-pérez MJ, Blanc E, vd. CLINICAL — ALIMENTARY TRACT Accuracy of Magnetic Resonance Enterography in Assessing Response to Therapy and Mucosal Healing in Patients. *Gastroenterology* [Internet]. 2014;146(2):374-382.e1.
 50. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, vd. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2013;7(7):556–85.
 51. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez De Guereñu B, vd. Systematic review: The use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance

- imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(2):125–45.
52. Fraquelli M, Sarno A, Girelli C, Laudi C, Buscarini E, Villa C, vd. Reproducibility of bowel ultrasonography in the evaluation of Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2008;40(11):860–6.
 53. Saibeni S, Rondonotti E, Iozzelli A, Spina L, Tontini GE, Cavallaro F, vd. Imaging of the small bowel in Crohn's disease: A review of old and new techniques. *World J Gastroenterol.* 2007;13(24):3279–87.
 54. Gourtsoyiannis NC, Grammatikakis J, Papamastorakis G, Koutroumbakis J, Prassopoulos P, Rousomoustakaki M, vd. Imaging of small intestinal Crohn's disease: Comparison between MR enteroclysis and conventional enteroclysis. *Eur Radiol.* 2006;16(9):1915–25.
 55. Bitoun A, Blanchi A, Contou JF, Delchier JC, Florent C, Gendre JP, vd. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: A prospective multicentre study. *Gut.* 1989;30(7):983–9.
 56. Papay P, Ignjatovic A, Karmiris K, Amarante H, Milheller P, Feagan B, vd. Optimising monitoring in the management of Crohn's disease: A physician's perspective. *J Crohn's Colitis [Internet].* 2013;7(8):653–69.
 57. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Systematic review with meta-analysis: Mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(3):317–33.
 58. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. American gastroenterological association institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2013;145(6):1464–78.
 59. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Inadomi J, Baroni D, Bernstein D, vd. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(2):465–83.
 60. Sandborn WJ, Feagan BG, Lichtenstein GR. Medical management of mild to moderate Crohn's disease: Evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(7):987–1003.
 61. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4).
 62. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, vd. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2011;60(5):571–607.
 63. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, vd. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(6).
 64. Chande N, Dj T, Jk M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease (Review). *Cochrane database Syst Rev.* 2013;(5).
 65. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, Macdonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2017(12).
 66. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard MA. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut.* 2011;60(7):930–6.
 67. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, vd. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis [Internet].* 2010;4(1):7–27.

68. Prefontaine E, Macdonald J, Sutherland L. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Sys Rev.* 2010;6(9):CD000545.
69. Patel V, Wang Y, Macdonald JK, McDonald JWD, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(8).
70. McDonald JW, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(8).
71. Torres J, Mehandru S, Colombel J, Peyrin-biroulet L. Seminar Crohn's disease. *Lancet.* 2017;389(16):1741–55.
72. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh D, vd. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial. *Gastroenterology.* 2006;130(2):323–33.
73. Singh S, Heien HC, Sangaralingham LR, Schilz SR, Kappelman MD, Shah ND, vd. Comparative Effectiveness and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Biologic-Naive Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2016;14(8):1120-1129.e6.
74. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, vd. Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2004;350(9):876–85.
75. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, vd. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2013;11(4):444–7.
76. Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, Feagan BG. A Test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with crohn's disease who lose responsiveness to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2013;11(6):654–66.
77. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, vd. S01-Patient Management.pdf. 2002;359:1541–9.
78. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, vd. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369(8):711–21.
79. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, vd. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2005;353(18):1912–25.
80. Yamamoto T, Watanabe T. Surgery for luminal Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):78–90.
81. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: Postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology.* 2003;125(2):320–7.
82. Pascua M, Su C, Lewis JD, Brensinger C, Lichtenstein GR. Meta-analysis: Factors predicting post-operative recurrence with placebo therapy in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(5):545–56.
83. Arora U, Kedia S, Garg P, Bopanna S, Jain S, Yadav DP, vd. Colonic Crohn's Disease Is Associated with Less Aggressive Disease Course Than Ileal or Ileocolonic Disease. *Dig Dis Sci [Internet].* 2018;63(6):1592–9.
84. LOCKHART-MUMMERY HE, MORSON BC. Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. *Gut.* 1960;1:87–105.
85. Mills S, Stamos MJ. Colonic Crohn's disease. *Clin Colon Rectal Surg.* 2007;20(4):309–13.

86. Subramanian S, Ekbohm A, Rhodes JM. Recent advances in clinical practice: A systematic review of isolated colonic Crohn's disease: The third IBD? *Gut*. 2017;66(2):362–81.
87. Hancock L, Becky J, Geremia A, Cooney R, Cummings F, Pathan S, vd. Clinical and molecular characteristics of isolated colonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(12):1667–77.
88. Cook MG, Dixon MF. An analysis of the reliability of detection and diagnostic value of various pathological features in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut*. 1973;14(4):255–62.
89. Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, vd. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut*. 2003;52(4):552–7.
90. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, Schumm LP, Zeissig S, Ahmad T, vd. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: A genetic association study. *Lancet*. 2016;387(10014):156–67.
91. Soucy G, Wang HH, Farraye FA, Schmidt JF, Farris AB, Lauwers GY, vd. Clinical and pathological analysis of colonic Crohn's disease, including a subgroup with ulcerative colitis-like features. *Mod Pathol*. 2012;25(2):295–307.
92. Russel MGVM, Volovics A, Schoon EJ, Van Wijlick EHJ, Logan RF, Shivananda S, vd. Inflammatory bowel disease: Is there any relation between smoking status and disease presentation? *Inflamm Bowel Dis*. 1998;4(3):182–6.
93. Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, Smith LA, Arnott IDR, Satsangi J. Does cigarette smoking influence the phenotype of Crohn's disease? Analysis using the Montreal classification. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(3):577–88.
94. Elkadri AA, Stempak JM, Walters TD, Lal S, Grif AM, Steinhart AH, vd. Serum Antibodies Associated with Complex Inflammatory Bowel Disease. 2013;19(7):1499–505.
95. Zhang Z, Li C, Zhao X, Lv C, He Q, Lei S, vd. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies associate with phenotypes and higher risk for surgery in Crohn's disease: A meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(11):2944–54.
96. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, Peppercorn MA, Robinson MG, Wruble LD, vd. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: Results of a 16-week trial. *Gastroenterology* [Internet]. 1993;104(5):1293–301.
97. Prantera C, Pallone F, Brunetti G, Cottone M, Miglioli M. Oral 5-aminosalicylic acid (Asacol) in the maintenance treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* [Internet]. 1992;103(2):363–8.
98. Dupont-Lucas C, Sternszus R, Ezri J, Leibovitch S, Gervais F, Amrea D, vd. Identifying patients at high risk of loss of response to infliximab maintenance therapy in paediatric crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(7):795–804.
99. Cohen RD, Lewis JR, Turner H, Harrell LE, Hanauer SB, Rubin DT. Predictors of adalimumab dose escalation in patients with crohn's disease at a tertiary referral center. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(1):10–6.