



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**SAMSUN İLİ VE ÇEVRESİNDE  
İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI TANISI ALAN  
ÇOCUK VE ADOLESANLARIN  
RETROSPEKTİF İNCELEMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayşe İrem SOFUOĞLU**

**SAMSUN-2016**



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**SAMSUN İLİ VE ÇEVRESİNDE  
İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI TANISI ALAN  
ÇOCUK VE ADOLESANLARIN  
RETROSPEKTİF İNCELEMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayşe İrem SOFUOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof Dr. Ayhan Gazi KALAYCI**

**SAMSUN-2016**

## ÖNSÖZ

Tez çalışmamın planlanma sürecinden itibaren büyük emeği olan, engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, değerli hocam, tez danışmanım Sayın Prof Dr. Ayhan Gazi Kalaycı'ya;

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof Dr. Ayhan Dağdemir başta olmak üzere eğitimime katkısı olan tüm hocalarıma;

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum arkadaşlarıma, özellikle tez çalışmamda bana destek olan Dr. Esra Eren, Dr. Fatma Demirbaş ve Dr. Bestegül Çoruh Akyol'a;

Hayatımın her döneminde en büyük desteğim olan, beni yetiştiren ve en iyi eğitimi almam için çabalayan kıymetli annem Alev Sofuoğlu; zamansız kaybettiğim, ancak bir yerden beni izleyip başarılarımla gurur duyduğuna inandığım rahmetli babam Mehmet Sadık Sofuoğlu ve bu ulvi mesleği seçmemde önemli etkisi olan, her zaman rahmetle anacağım, mesleki anlamda idolüm, yol göstericim, değerli amcam Prof Dr Muzaffer Sofuoğlu başta olmak üzere; çok sevgili aileme ve yakın dostlarıma teşekkür ederim.

Eylül 2016

Dr. Ayşe İrem Sofuoğlu

## ÖZET

**Amaç:** İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH), barsaklarda kronik inflamasyonla karakterize, alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden bir hastalıktır. Çalışmamız, bölgemizdeki İBH hastalarının özelliklerini gösterebilmek amacıyla planlandı. Hastaların başvuru şikayetleri, şikayetlerinin süresi, başvurudaki fizik muayene ile laboratuvar bulguları, tanı için kullanılan görüntüleme yöntemleri, kolonoskopi ve patoloji sonuçları ile planlanan tedaviler ve tedaviye verilen yanıtın retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çocuk Gastroenteroloji Bölümü'nde 2005-2015 yılları arasında İBH tanısı alan çocuk ve adolesan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 1 ay-18 yaş arasında olan ve uygulanan kolonoskopi ve patoloji sonuçları ile İBH tanısı alan 58 hasta dahil edildi. Dış merkezde tanı alan ve kolonoskopi ile kesin tanı almayan hastalar dahil edilmedi. Hastalara ait veriler hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sistemi kayıtlarından elde edildi. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 46 ülseratif kolit (ÜK), 12 Crohn hastalığı tanısı alan 58 hasta dahil edildi. Hastaların %56,9'u kadın olup, yaş ortalaması ÜK hasta grubu için  $15\pm 4$ , Crohn hastalığı için  $16\pm 5$  idi. Kanlı ishal ÜK hastalarında, kilo kaybı ve halsizlik ise Crohn hastalarında anlamlı şekilde yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Epigastrik hassasiyet, en sık görülen fizik muayene bulgusu idi ve Crohn hastalarında ÜK olgularına göre anlamlı şekilde yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Trombosit değeri, ESR ve CRP, Crohn hastalarında anlamlı şekilde yüksek idi. Ultrasonografide en sık karşılaşılan patolojik bulgu barsak duvar kalınlığında artış idi (ÜK hastalarında %18; Crohn hastalarında %54). Bulgular, Manyetik Rezonans (MR) sonuçları ile uyumluydu. Kolonoskopide en sık karşılaşılan patolojik bulgular, ödemli barsak ansları, frajil mukoza, eksüda ve ülser idi. Tedavide en çok meselazin tercih edildiği görüldü (ÜK'da %97,8; Crohn hastalarında %100). Biyolojik ajanlardan İnfliksimab, ÜK hastalarının %13'ünde, Crohn hastalarının ise %45,5'inde kullanılmıştı. Ülseratif kolit hastalarında Pediatrik Ülseratif Kolit

Aktivite İndeksi (PUKAİ) arttıkça, steroid direnci/bağımlılığı ve İnfliksimab kullanımının anlamlı şekilde arttığı görüldü (sırasıyla; p:0,013, p:0,039).

**Sonuç:** Çalışmamızda, ÜK'nın, Crohn hastalığına göre daha sık görüldüğü ve hastaların en sık adolesan yaş grubunda tanı aldıkları saptandı. Dünyada, yapılan çalışmalarda Crohn hastalığı insidansının artışta olduğu vurgulansa da ülkemizdeki çalışmalar ÜK'nın daha sık olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, hastalık insidansını belirlemek amacıyla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler:** ülseratif kolit, Crohn hastalığı, çocuk, kolonoskopi



## ABSTRACT

**Objective:** Inflammatory bowel disease is a relapsing and remitting disorder, characterized by chronic inflammation of the intestine. Our study was planned to demonstrate the features of the patients with inflammatory bowel disease in our region. The complaints of the patients and duration of the complaints, physical examination and the laboratory results; as well as radiological findings, colonoscopy results and pathology reports were aimed to be analysed retrospectively. The therapies planned and the patients' responses to the therapies were to be observed.

**Materials and methods:** Data of children and adolescent patients who were diagnosed with inflammatory bowel disease in Pediatric Gastroenterology Clinic between 2005-2015 were analysed retrospectively. 58 patients who were between 1 month-18 years of age and who were diagnosed with inflammatory bowel disease according to the colonoscopy and pathology reports, were included. Patients who were diagnosed in other health care units or who could not be diagnosed with colonoscopy, were excluded. Data about the patients' history were gathered from the archive and the automation system of the hospital. Statistical analysis was done using SPSS 23.0 Program and P values below 0,05 were accepted as meaningful.

**Results:** 58 patients (46 ulcerative colitis and 12 Crohn's disease patients) were included in the study. 56,9% of the patients were female. Mean age was 15±4 for ulcerative colitis and 16±5 for Crohn's disease patients. Diarrhea with blood was mostly seen in patients with ulcerative colitis however; weight loss and weakness symptoms were prominent in Crohn's disease ( $p<0,05$ ). Thrombocyte number, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values were higher in Crohn's patients ( $p<0,05$ ). The most common pathological sign in sonographic evaluation was increase in bowel wall thickness (18% of the patients with ulcerative colitis and 54% of the patients with Crohn's disease). The results were in concordance with the MRI findings. The most common pathological signs seen via colonoscopy were edematous bowel loops, fragile mucosa, exuda and ulceration. Meselazine

was the drug of choice among the other agents (used in 97,8% of ulcerative colitis patients and 100% of Crohn's patients). Infliximab was used as a biological agent in 13% of ulcerative colitis and 45,5% of Crohn's disease patients. As PUCAI numbers increased, steroid resistance or dependence and Infliximab use were increased as well, in patients with ulcerative colitis (p: 0,013 and 0,039, respectively).

**Conclusion:** In our study, we found that ulcerative colitis was more common than Crohn's disease and the patients were mostly diagnosed in adolescent age group. Although studies from other countries report that Crohn's disease's incidence is increasing, studies from our country conclude that ulcerative colitis is more common. Therefore, prospective studies are needed in order to determine the incidence of inflammatory bowel disease.

**Key words:** ulcerative colitis, Crohn's disease, child, colonoscopy.

## KISALTMALAR

<b>İBH:</b>	İnflamatuvar barsak hastalığı
<b>HPS:</b>	Hermansky-Pudlak Sendromu
<b>HLA:</b>	Human leucocyte antigen (insan lökosit antijeni)
<b>NK:</b>	Natural Killer (doğal öldürücü) hücre
<b>TNF:</b>	Tumor necrosis factor
<b>IL:</b>	İnterlökin
<b>MHC:</b>	Majör histokompatibilite kompleksi
<b>Ig:</b>	İmmüoglobülin
<b>pANCA:</b>	Perisitoplazmik Antinötrofilik Antikor
<b>ASCA:</b>	Anti- saccharomyces cerevisiae antikor
<b>H.Pylori:</b>	Helicobacter pylori
<b>MAP:</b>	Mycobacterium Avium Paratuberculosis
<b>PCR:</b>	Polymerase chain reaction (polimeraz zincir reaksiyonu)
<b>AIEC:</b>	Adherent Invasive Escherichia Coli
<b>ESR:</b>	Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>CRP:</b>	C-reaktif protein
<b>WBC:</b>	White Blood Cell (beyaz küre)
<b>IGF:</b>	Insulin-like growth factor (İnsulin benzeri büyüme faktörü)
<b>USG:</b>	Ultrasonografi
<b>ÜK:</b>	Ülseratif kolit
<b>T.Protein:</b>	Total protein
<b>S.Demir:</b>	Serum demir
<b>PUKAİ:</b>	Pediyatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi
<b>PCHAİ:</b>	Pediyatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi



## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iv
KISALTMALAR .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
TABLO LİSTESİ .....	viii
ŞEKİL LİSTESİ .....	ix
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>2</b>
2.1 Tanım .....	2
2.2 Epidemiyoloji .....	2
2.2.1 Coğrafi Dağılım .....	3
2.2.2 Yaş ve Cinsiyet .....	3
2.2.3 Irk .....	4
2.3 Etiyopatogenez .....	4
2.3.1 Genetik Faktörler .....	4
2.3.2 İmmünopatogenez .....	7
2.3.3 Çevresel Faktörler .....	9
2.4 Ülseratif kolit .....	14
2.4.1 Klinik .....	14
2.4.2 Komplikasyonlar .....	18
2.4.3 Ayırıcı Tanı .....	19
2.4.4 Laboratuvar bulguları .....	19
2.4.5 Patoloji .....	20
2.4.6 Görüntüleme .....	21
2.5 Crohn Hastalığı .....	21
2.5.1 Klinik .....	21
2.5.2 Komplikasyonlar .....	25
2.5.3 Ayırıcı Tanı .....	25
2.5.4 Laboratuvar .....	26
2.5.5 Patoloji .....	26
2.5.6 Görüntüleme .....	27
2.6 Ekstraintestinal Bulgular .....	28
2.7 Tedavi .....	29
2.7.1 Medikal Tedavi .....	29
2.7.2 Cerrahi Tedavi .....	32
2.8 Destek .....	33
2.9 Prognoz .....	33
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>	<b>34</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>35</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>50</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>60</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>62</b>

## TABLO LİSTESİ

- Tablo 1:** Ülseratif Kolit Montreal Sınıflandırması
- Tablo 2:** Ülseratif Kolit Montreal ve Paris Sınıflandırması'nın karşılaştırması
- Tablo 3:** Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUKAİ)
- Tablo 4:** Crohn Hastalığı Montreal ve Paris Sınıflandırması
- Tablo 5:** Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (PCHAİ)
- Tablo 6:** Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı Karşılaştırması
- Tablo 7:** Hastaların demografik özellikleri
- Tablo 8:** Hastaların boy ve ağırlık yüzdeleri dilimleri
- Tablo 9:** Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının şikayet dağılımı
- Tablo 10:** Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının fizik muayene bulguları
- Tablo 11:** Hastaların laboratuvar bulguları
- Tablo 12:** Hastaların karşılaştırmalı laboratuvar bulguları
- Tablo 13:** CRP ve hastalık grupları arasındaki ilişki
- Tablo 14:** ESR ve hastalık grupları arasındaki ilişki
- Tablo 15:** Gaita özellikleri
- Tablo 16:** FMF gen analizi değerlendirilen hastalar
- Tablo 17:** Ülseratif kolit alt grupları
- Tablo 18:** Ülseratif kolit hastalarında kolonoskopi bulguları
- Tablo 19:** Crohn hastalarında kolonoskopi bulguları
- Tablo 20:** Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının patoloji sonuçları
- Tablo 21:** Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının tedavilerinde kullanılan ajanlar
- Tablo 22:** Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının atak ve relaps oranları
- Tablo 23:** PUKAİ ile steroid direnci/bağımlılığı ve İnfliksimab kullanımı
- Tablo 24:** PCHAİ ile steroid direnci/bağımlılığı ve İnfliksimab kullanımı
- Tablo 25:** Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının antibiyotik kullanımı
- Tablo 26:** Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının enteral beslenme ürünü kullanımı

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1:** Radyolojik Görüntülemeler

**Şekil 2:** Ultrasonografi dağılımı

**Şekil 3:** Ülseratif kolit ultrasonografi bulguları

**Şekil 4:** Crohn hastaları ultrasonografi bulguları

**Şekil 5:** Ülseratif kolit hastalarının MR ve MR enteroklizis bulguları

**Şekil 6:** Crohn hastalarının MR ve MR enteroklizis bulguları



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalığı, gelişmiş ülkelerde yaşayan çocuklarda en sık görülen sindirim sistemi hastalıklarındandır. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı, hastalığın iki baskın tipini oluşturmaktadır. Hastaların yaklaşık %10'unda her iki hastalık grubuna da tam uymayan ve zamanla bu hastalıklardan birine dönebilen tanımlanmamış kolit bulunmaktadır. Tutulum yeri, inflamasyon dağılımı ve derinliği, tedaviye verilen yanıtlar iki hastalık grubunda farklılıklar göstermektedir (1,2).

Ülkemizde İBH insidansı ülseratif kolit için 2,6/100.000, Crohn hastalığı için 1,4/100.000 olarak gösterilmiştir. İnflamatuvar barsak hastalığı etiyojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da çevresel, genetik ve immünolojik faktörlerin önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. Çevresel faktörlerden anne sütü, beslenme, eğitim, iklim ve stres üzerinde durulmuştur (3,4).

Hastalık, en sık 25-35 yaş grubunda görülmekteyken, çocukluk çağında hastalar genellikle geç çocukluk ve adolesan dönemde tanı almaktadırlar (5). Hastalığa karşı genetik yatkınlık olduğu bilinmektedir ancak kalıtım şekli hala net değildir. İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastaların birinci derece akrabalarında hastalığın görülme sıklığı %40'lara kadar varabilmektedir (6).

Günümüzde hala İBH nedenlerinin ve kliniğinin bir kısmı aydınlatılabilmektedir. Hastalığın tipi, yerleşimi, cinsiyet oranı, kliniği ve tedaviye yanıtı gibi özelliklerin ortaya konulması önem taşımaktadır. Çalışmamızda, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bölümü'nde İBH tanısı alan, 1-18 yaş arası hastaların başvuru şikayetlerinin, şikayetlerinin süresinin, başvurudaki fizik muayene ve laboratuvar bulgularının, tanı için kullanılan görüntüleme yöntemlerinin, kolonoskopi ve patoloji sonuçları ile planlanan tedavilerin ve tedaviye verilen yanıtın retrospektif olarak incelenmesi hedeflenmiştir. Tedaviye direnç geliştiren veya beklenen yanıt elde edilemeyen hastalardaki biyolojik ajan kullanımı, atak ve relaps sayıları çalışmaya dahil edilmiş, hastalık aktivite indeksleri ile steroid direnci/bağımlılığı ve biyolojik ajan kullanımı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Tanım**

İnflamatuvar Barsak Hastalığı, barsaklarda kronik inflamasyonla karakterize, alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı için kullanılan bir terimdir. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastaların yaklaşık %10'unu, ülseratif kolit ve Crohn hastalığına tam uymayan ve zamanla bu hastalıklardan birine dönebilen tanımlanmamış kolit oluşturmaktadır (1).

Ülseratif kolit, rektumdan başlayarak çekuma kadar değişken derecede uzanım gösteren, kolonun kronik inflamasyonudur. İnflamasyon, kolonun mukoza tabakasında sınırlanmıştır. Hastalık rektumda sınırlanmışsa proktit, rektum ve sigmoid kolon tutulmuşsa proktosigmoidit, rektumdan splenik fleksuraya kadar uzanmışsa distal ülseratif kolit, splenik fleksura proksimaline uzanmış fakat çekum korunmuşsa yaygın kolit, inflamasyon çekum dahil tüm kolonu tutmuşsa pankolit adını alır (2,3).

Crohn hastalığı, transmural inflamasyon ve skip lezyonlar ile karakterizedir. Fibrozis ve darlıklara, hatta ülseratif kolitte çok sık görülmeyen obstrüksiyonlara neden olabilir. Transmural inflamasyon sıklıkla sinus traktlarına, mikroperforasyon ve fistüllere neden olmaktadır. Crohn hastalığı ağızdan perianal bölgeye kadar tüm sindirim sistemini tutabilir. En sık tutulan bölgeler, ileum ve proksimal kolondur (3).

### **2.2 Epidemiyoloji**

Ülkemizde İBH insidansı ülseratif kolit için 2,6/100.000, Crohn hastalığı için 1,4/100.000 olarak bildirilmiştir. Kuzey Amerika ve kuzey-batı Avrupa'da hastalık daha sık görülmektedir. Doğu Avrupa, Güney Amerika, Asya ve Afrika'da insidans ve prevalans oranları önceki yıllarda daha düşük iken, son 10 yılda bu bölgelerde de hastalığın görülme sıklığı giderek artmaktadır (4). Kuzey Amerika'da, genel popülasyonda İBH insidansı ülseratif kolit için 2,2-19,2/100.000; Crohn hastalığı için 3,1-20,2 /100.000 arasında bildirilmiştir (5).

Finlandiya'da yapılan bir çalışmada son 15 yıl içerisinde İBH insidansının iki katına çıktığı gösterilmiştir (6).

İsveç'te yapılan bir çalışmada (7), çocuklarda İBH insidansı ülseratif kolit için 0,5-4,9/100.000; Crohn hastalığı için 0,6-7,0/100.000 olarak verilmiştir.

### **2.2.1 Coğrafi Dağılım**

İnflamatuvar barsak hastalığı, kuzey ülkelerinde daha fazla görülmektedir. Bu durum, yaşam tarzı ve çevresel faktörler ile ilişkilendirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde İBH insidansı siyah ve beyaz ırkta benzer iken, Afrika'da yaşayan siyah ırkta insidans düşüktür (1). Zaman içinde, İBH insidansında değişiklik gözlenmiştir. 20.yüzyılın ilk birkaç dekadında, kuzey Avrupa ve Amerika'da ülseratif kolit, Crohn hastalığından daha yaygın iken, 1950'li yıllardan 1980'li yıllara kadar ülseratif kolit insidansı stabil kalmış, Crohn hastalığı insidansında ise artış gözlenmiştir (8).

### **2.2.2 Yaş ve Cinsiyet**

İnflamatuvar barsak hastalıkları en sık 25-35 yaş aralığında gözlenmekle birlikte, her yaş aralığında başlayabilmektedir. Erişkinlerde İBH sıklığı çocuklardan daha fazla olsa da, son yıllarda hastalığın çocukluk çağında başlama oranları artmaktadır. Crohn hastalığının %25-30'u, ülseratif kolitin ise %20'si 20 yaş altında tanı almaktadır (9). İlk yaşta tanı alan vakalar da bulunmaktadır (1). Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı 50-80 yaş aralığında ikinci kez pik yapmaktadır (10). Yetişkinlere göre çocuklarda yaygın intestinal tutulum ve hızlı klinik seyir görülmektedir (11). Amerika Birleşik Devletleri'nde altı sağlık merkezinde yürütülen çok merkezli bir çalışmada, Ocak 2000-Kasım 2002 arasında çalışmaya dahil edilen 1370 çocuk hastada (0-17 yaş arası) ortalama tanı yaşı 10,3 olarak saptanmıştır. Hastaların %15'ine altı yaşından önce, %48'ine 6-12 yaş arasında, %37'sine 13-17 yaş arasında tanı konulmuştur. Hastaların %29'unda İBH açısından aile öyküsü pozitif bulunmuştur (12).

İnflamatuvar barsak hastalıkları; çocukluk çağı başlangıçlı (<17yaş), erken başlangıçlı (<10 yaş), çok erken başlangıçlı (<6 yaş), infant döneminde başlayan (0-2 yaş) ve neonatal başlangıçlı olarak sınıflandırılmaktadır. Çok erken başlangıçlı (%1) ve infant dönemi başlangıçlı (%0.2) olanların patogenezinde genellikle monogenik nedenler bulunmaktadır (13).

Crohn hastalığı özellikle geç adolesan ve erken erişkinlik döneminde kızlarda kısmen daha fazla görülmektedir. Bu durum, hastalığın gelişmesinde hormonal faktörlerin rol oynayabileceğini göstermiştir. Ülseratif Kolit ise tam tersine erkeklerde kısmen daha fazla görülmektedir (8,14).

### **2.2.3 Irk**

Amerika’da Crohn hastalığının prevalansı beyaz ve siyah ırka oranla İspanyol ve Asya kökenlilerde daha düşüktür (13). Etnik kökene ve ırka bağlı olan değişiklikler, çevresel ve yaşam tarzı faktörleri ile ilişkili olabileceği gibi altta yatan genetik farklılıklara bağlı da olabilmektedir (15). Yahudi ırkta hem Crohn hastalığı, hem de ülseratif kolit sıklığının Yahudi olmayan ırka göre fazla olması genetik yatkınlığı desteklese de, bu ırktaki inflamatuvar barsak hastalıklarının coğrafi dağılım göstermesi, çevresel faktörlerin önemine dikkat çekmektedir (16).

## **2.3 Etiyopatogenez**

### **2.3.1 Genetik Faktörler**

İnflamatuvar barsak hastalıklarına karşı genetik yatkınlık araştırıldıkça, Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin bazı ortak ancak bir çok farklı predispozan gene sahip kompleks hastalıklar oldukları anlaşılmıştır. Hastalığın patogenezinde yer alan predispozan ve modifiye genlerdeki genetik polimorfizm; tutulan bölgede, hastalığın karakterinde, şiddetinde ve tedaviye cevapta görülen değişkenliği açıklamaktadır. Hastalığın klinik değişkenliğini tayin etmede genetik faktörler önem arz etmektedir (17).

İnflamatuvar barsak hastalıkları Mendelian kalıtım göstermemektedir. Monozigotik ikizlerde her bir ikiz eşinin de etkilenme ihtimali dizigotik ikizlere göre daha fazladır. Hastalığın ikiz eşlerinden ikisinde de görülme oranı Crohn hastalığı için %36 iken, ülseratif kolit için %16 olarak belirtilmiştir (13).

Aile öyküsünde İBH olanlarda hastalığın görülme oranı %7-10 iken; hem annede hem babada İBH olması durumunda çocuktaki hastalık riski > %35 olarak

saptanmıştır. Crohn hastalığı için ailesel geçiş riskinin ülseratif kolite göre daha fazla olduğu bildirilmektedir (1).

Bazı genetik hastalıkların İBH yatkınlığını arttırdıkları gösterilmiştir. Turner sendromu, Hermansky-Pudlak sendromu (HPS) ve Glikojen Depo Hastalığı Tip 1b ile birlikte İBH görülme sıklığı fazladır (1).

Turner Sendromu, 5000 canlı kız doğumda bir görülen; yele boyun, ayrık meme başı, cubitus valgus ve kardiyak defektlerle seyreden bir sendromdur.

Yapılan geniş çaplı bir çalışmada, 135 Turner Sendrom'lu erişkin hastadan dördünde (%3), İBH geliştiği saptanmıştır (18).

Hermansky-Pudlak Sendromu'unda Crohn hastalığına benzer granülatöz kolit gelişebildiği bildirilmiştir. HPS; okülökütanöz albinizm, anormal trombosit agregasyonu, kanama diyatezi, pulmoner fibrosis ile seyreden, otozomal resesif geçişli bir bozukluktur. Geni, kromozom 10q23 üzerinde tanımlanmıştır. Yapılan bir çalışmada 49 HPS'li hastanın sekizi aynı zamanda İBH tanısı da almış, dört tanesinde bu gende mutasyon olduğu saptanmıştır (19).

Glikojen Depo Hastalığı Tip 1b'de ise; hipoglisemi, büyüme geriliği, hepatomegali, nötropeni ile birlikte, Crohn hastalığına çok benzer şekilde granülatöz kolit gelişebildiği belirtilmiştir (20).

2010 yılı itibariyle sonuçlandırılan genom çalışmalarında, Crohn hastalığına yatkınlık gösterdiği düşünülen 71, ülseratif kolite yatkınlığa neden olan 47 ve her iki hastalığa da yatkınlık oluşturan 28 genetik lokus tanımlanmıştır (1).

Crohn hastalığı ile en büyük ilişki NOD2 proteinini kodlayan IBD1 geninde gösterilmiştir (NOD2/CARD15 geni olarak da bilinir). Bu gen, ilk defa 2001 yılında tanımlanmıştır (13). NOD2 gen ürünü, sitozolik bir protein olup, bakterinin intraselüler algılayıcısı olarak görev yapmakta ve bakteriyel lipopolisakkaritlere cevap olarak makrofajlardan salınan nükleer faktör Kappa B'yi aktive etmektedir. Nükleer faktör Kappa B aktivasyonu, kemokin ve defensin salınımı başlatılarak bakteriyel çoğalma sınırlı bir inflamasyonla kontrol altında tutulmaktadır. Bu gende mutasyon oluşması



durumunda, bu fonksiyonun bozulduğu düşünülmektedir (21). Bu gen ile ilişkili 3 ana polimorfizm (R702W, G908R, 1007fs) tanımlanmıştır. Bu mutasyonlardan tek kopya varsa risk daha az iken (2-4 kat), çift kopya varsa (heterozigot veya compound heterozigot olma durumunda) risk 20-40 kat artmaktadır (1).

ATG16L1 ve IRGM proteinleri Crohn hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Bu proteinlerin otofajide rollerinin olduğu düşünülmektedir. Otofaji mekanizmasının patojenleri direkt öldürme, Toll-benzeri ve NOD-benzeri reseptörleri aktive etme ve interferon alfa gibi immünomodülatör sitokinleri çoğaltma gibi fonksiyonları vardır. Otofajinin önemli diğer bir görevi de spesifik antijen bağlantıları için antijenleri, antijen sunan hücrelerdeki HLA (insan lökosit antijeni) sınıf II moleküllerine tanıtarak, doğal ve edinsel bağışıklık arasında bir bağlantı oluşturmaktır (21).

İnterlökin 23 (IL 23) reseptörü, aktive miyeloid ve T hücreleri üzerinde eksprese edilir ve Thelper 17 (Th17) cevabının sürdürülmesinde gereklidir. Th17'nin anahtar sitokini olan IL 17, hem inflamatuvar barsak hastalıklarında, hem de deneysel T hücre aracılıklı oluşturulan kolit modellerinde yüksek oranda bulunmuştur. Bu bulgu, IL 23'ün Interferon gama (IFN gama) ve IL 17 sitokinleri aracılığıyla mukozal inflamasyonun gelişmesinde önemli rol oynadığını gösterir (21).

İnterlökin 23'ün bazı varyantları hem Crohn hastalığı, hem de ülseratif kolit ile ilişkilendirilmiştir. STAT 3, JAK 2 (IL 23'e bağlı sinyalleri baskılayan sinyal molekülleri) ve IL 12B içeren lokuslar da İBH ile ilişkili bulunmuştur (22).

IBD1 tanımlandıktan birkaç ay sonra IBD 5 haplotipi tanımlanmıştır. 2006 yılından itibaren yapılan genom çalışmaları ile birlikte, İBH ile ilişkili genetik faktörlerin sayısında belirgin artış gözlenmiştir (13).

Ülseratif kolitte insan lökosit antijenlerinin hastalık gelişimi üzerine etkisi araştırılmış, HLA DR2 alelinin Japon ve Yahudi toplumunda hastalık gelişimi ile ilgili olduğu saptanmıştır. HLA DR1 alelinin hem ülseratif kolit, hem de Crohn hastalığı seyrinde yaygın tutulumla giden hastalığa yol açtığı gösterilmiştir. HLA DR3, DQ2 haplotipinin özellikle kadınlarda yaygın kolit gelişimi ile ilgili olduğu tespit edilmiştir (23).

Yapılan birden fazla genom çalışmasında, Crohn hastalığı (5q31(IBD5), TNFSF15, PTGER4, ZNF365), ülseratif kolit (HER C2) veya her iki hastalık için de (3p21.31, CCNY, IL12B, NKX2-3, MST1, STAT3, PTPN2) yatkınlık yaratan çeşitli lokuslar tanımlanmıştır (22,24,25).

### **2.3.2 İmmünopatogenez**

İnflamatuvar barsak hastalıklarının patogenezinde; bakterilere karşı mukozal toleransın kaybolması, bakterilerin otofaji yolu ile temizlenme mekanizmasının bozulması, Paneth hücrelerinden salgılanan alfa defensin ekspresyonunda azalma gibi üç olası mekanizmadan bahsedilmektedir (1).

Crohn hastalığı ile ilişkili bazı genlerin (ATG16L1, IRGM, LRRK) otofaji mekanizmasını düzenledikleri bilinmektedir. Bu yol ile hücre içi organellerin geri dönüşümü sağlanabildiği gibi, hücre içi mikroorganizmalar da yok edilebilmektedir.

Besinlerin emilimini devam ettirebilmek için barsağın besin moleküllerini toksik ve enfektif ajanlardan ayırabilmesi gerekmektedir. Bu görev için barsağın efektif bir bariyer ile, doğal ve edinsel immün sistemin yardımına ihtiyacı vardır. Normal peristaltizm ve koruyucu faktörlerin salgılanabilmesi için sağlam ve üzeri mukus ile kaplı bir intestinal epitel gereklidir (26).

İntestinal lümendeki mikroorganizmaların sayısal çokluğu ile birlikte oluşan sürekli hasarlar, immün sistemin bileşenleri tarafından kontrol altında tutulur ve immün homeostasis sağlanır. Bu sistemin herhangi bir yerinde meydana gelen hasar, kontrolsüz immün yanıtı açar (21).

İntestinal epitel hücrelerinin, fagositlerin (makrofaj ve nötrofiller) ve doğal öldürücü hücrelerin (NK) üzerinde bulunan ve mikrobiyal ürünlerin stereotipik paternini tanıyan reseptörler, doğal immün sistem tarafınca yönetilir ve aktivasyonlarıyla proinflamatuvar sitokinler (Tumor necrosis factor, TNF ; IL 1; IL 6, IL 8), kemokinler ve adezyon moleküllerinin transkripsiyon genleri uyarılır. Saatler içerisinde gelişen, nonspesifik bir savunma hattı oluştururlar. Bu yollardaki bozukluklar, bakterilere karşı anormal cevaba yol açmakta ve İBH gelişimini tetiklemektedir (23,26).

Edinsel immün sistem ise günler içerisinde aktive olur ve spesifik olarak B & T lenfositler aracılığı ile etkili olur. Humoral ve hücrel immün sistem olarak ikiye ayrılır. Humoral yanıt B lenfositler, hücrel yanıt ise T lenfositler aracılığı ile sağlanmaktadır. T lenfositler CD4 (T helper), CD8 (sitotoksik) ve regülatuar T hücreleri olarak ayrılmaktadır. CD4 helper hücreler de, Th1, Th17, Th2 olmak üzere ayrılırlar. Antijen sunan hücreler ile major histokompatibilite kompleks (MHC) molekülleri sayesinde spesifik immün yanıt oluşmaktadır (27). Th1 yolağında IL 12 aracılığı ile T hücre diferansiyasyonu gerçekleşirken, humoral immün cevabı şekillendiren Th2 yolağında, IL 4, IL 5, IL 10 ve IL 13 üretimi karakteristiktir. Ülseratif kolitte Th2, Crohn hastalığında Th1 cevabının daha belirgin olduğu bilinmektedir. Th17, inflamasyonda önemi yeni ortaya konmuş bir T hücre grubudur ve başlıca IL 6 ve IL 17 olmak üzere çeşitli sitokinler ürettiği gösterilmiştir (23).

İnflamasyonlu kolonun histolojik incelemesinde plazma hücrelerinde belirgin artış gözlenir. Poliklonal bir immünglobülin (Ig) artışı olup en çok artan IgG'dir. Ülseratif kolitte IgG1 ve IgG3 düzeyleri, Crohn hastalığında ise IgG2 baskın olarak artan alt gruptur. Bu farklılık, her iki inflamatuvar barsak hastalığının gelişiminde farklı immünoregülatuar cevapların etkili olduğunu göstermektedir. Bakteriyel antijenler ve kolonik epitelyal epitoplara arasındaki çapraz reaksiyon neticesinde immün cevabın tetiklendiği düşünülmektedir (23).

IL 23 reseptörlerindeki mutasyonun İBH ile ilişkili olduğu bilinmektedir (28). Çok erken başlangıçlı inflamatuvar barsak hastalığı (<6 yaş) olan ve aralarında akrabalık olmayan iki ailenin çocukları arasında yapılan bir çalışmada, dokuz çocuktan dördünde homozigot IL 10 reseptör mutasyonu olduğu saptanmış olup, çocuklardan biri refrakter çok erken başlangıçlı İBH tanısı almış ve allojenik kemik iliği transplantı ile kür sağlanmıştır (29). IL 10 reseptör mutasyonu ile ilgili çalışmalar çok erken başlangıçlı İBH ile ilişkilendirilmiş olup, bu hastaların çoğunda kemik iliği transplantasyonu ile kür sağlandığı gösterilmiştir (30,31).

Yapılan birçok çalışmada İBH, anormal mukozal immün yanıt ile ilişkilendirilmiştir. İnflamatuvar barsak mukozasından izole edilen T hücreleri üzerinde in vitro yapılmış olan bir çalışmada; bu hücrelerin, antijenlere karşı artmış proliferasyon

gösterdikleri görülmüştür. Florada bulunan antijenlere de benzer şekilde anormal yanıt oluşturdıkları düşünülmektedir (32).

İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda saptanan artmış B hücreleri ve otoantikolar, anormal B hücre proliferasyonunun patogenezi ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür (33).

Atipik perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikorların (pANCA) ve diğer otoantikoların varlığı İBH olan bireylerde ve akrabalarında tespit edilmiştir. Serum otoantikör düzeyleri, Crohn hastalığının ülseratif kolit ile ayırıcı tanısında faydalı olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, İBH tanısı alan bireylerden pANCA pozitif, antisaccharomyces antikoru (ASCA) negatif olanlar daha çok ülseratif kolit tanısı alırken (duyarlılık %57, özgüllük %97); pANCA negatif ASCA pozitif olanların daha çok Crohn hastalığı tanısı aldıkları (duyarlılık %47, özgüllük %97) saptanmıştır (34).

Bazı çalışmalarda İBH ile MHC arasında bir ilişki saptanmış olup, özellikle Japon popülasyonda yapılan çalışmalar, HLA DR2'nin ülseratif kolit ile; HLA A2, HLA DR1 ve DQw5'in ise Crohn hastalığının ekstraintestinal bulguları ile ilişkili olduklarını göstermiştir (35).

### 2.3.3 Çevresel Faktörler

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı, çevresel faktörler tarafından tetiklenen kompleks genetik bozukluklardır. Endüstriyel olarak gelişen ülkelerin hastalıklarıdır (36).

Etiyolojide çeşitli nedenler suçlanmıştır. Hijyen hipotezi bunlardan biridir. Bu hipotezde; giderek artan immünolojik bozuklukların, çocukluk çağında enterik patojenlere maruz kalınmaması ile ilişkili oldukları ileri sürülmüştür (37).

Gelişen hijyen koşulları ve erken çocukluk döneminde, enterik mikroorganizmalara daha az maruz kalınmasının, yeni antijenler ile karşılaşıldığında artmış hassasiyet ve uygun olmayan bağışıklık yanıtına yol açtığı düşünülmektedir (38).

*Helicobacter Pylori* (*H.Pylori*), bozuk hijyen koşulları ve aynı evde yaşayan kişi sayısı ile ilişkili olarak, çoğunlukla erken çocukluk döneminde geçirilen bir

enfeksiyona neden olmaktadır (36). İnflamatuar barsak hastalığının, *H.Pylori* enfeksiyonunun daha az olduğu gelişmiş ülkelerde daha sık görüldüğü saptanmıştır. Yirmi üç çalışmayı kapsayan 2009 yılında yayınlanmış bir meta-analizde, *H.Pylori* enfeksiyonunun Crohn hastalığı ve ülseratif kolit görülme sıklığı ile ters orantılı olduğu saptanmıştır. *H.Pylori*'nin neden olduğu enfeksiyonunun, T regülatuar hücrelerin fonksiyonunu düzenleyen genlerin (FOXP3 vb) ekspresyonunu arttırarak İBH'ya karşı koruyucu etki oluşturduğu öne sürülmüştür (39).

Kalabalık ailede büyüyen çocukların, çocukluk dönemi boyunca enterik enfeksiyon geçirme riskleri ve ileriki dönemde geçirilecek olan barsak enfeksiyonlarına karşı uygun bağışıklık yanıtını oluşturabilme ihtimalleri daha yüksektir (38). Yapılan bir çalışmada, daha az çocuklu ailelerde Crohn hastalığı görülme sıklığının arttığı gösterilmişken, ülseratif kolit için benzer sonuçlar elde edilememiştir (40). Bir başka çalışmada ise yaşça büyük kardeş sayısı ne kadar fazla ise, ülseratif kolit gelişme riskinin de o oranla arttığı saptanmıştır (41).

Şehirde yaşayan çocukların daha hijyenik bir ortamda büyütülmeleri, yaşam tarzı değişiklikleri ve maruz kaldıkları çevresel faktörler nedeniyle İBH'ya yakalanma risklerinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir (36). Bazı çalışmalarda ise bu ilişki saptanamamıştır (42,43).

Sigaranın ülseratif kolit ve Crohn hastalığı üzerinde farklı etkileri olduğu bilinmektedir. Temel mekanizma henüz tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, sigara; mukozal immün yanıtı, düz kas tonusunu, barsak geçirgenliğini ve mikrodamarlanmayı direkt olarak etkileyebilmektedir. Ayrıca sigara, artmış Crohn hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir. Ancak ülseratif kolit için bir risk faktörü olmadığı gibi; aksine, koruyucu bir etkisi olabileceği gösterilmiştir. 2012 yılında yayınlanmış ve 229 hastanın incelendiği bir prospektif kohort çalışmasında, 111 kadından aktif olarak sigara içenlerle içmeyenler arasında ülseratif kolit gelişme riski benzer olarak saptanmış, riskin sigarayı bıraktıktan sonraki iki yıl içerisinde artış gösterdiği ve yirmi yıl boyunca da yüksek devam ettiği görülmüştür. Bu yüksek risk, sigaranın koruyucu etkisi ortadan kalktıktan sonra maskelenen ülseratif kolit semptomlarının ortaya çıkması şeklinde yorumlanmıştır (44).

Barsak mukoza epitel hücrelerinde nikotinic asetilkolin reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörler T hücreleri üzerinde de bulunmaktadır. Bu nedenle nikotinin T hücre fonksiyonu üzerinde direkt etkisi olduğu düşünülmüş, ancak ülseratif kolitte nikotin replasmanının belirgin faydası olmadığı gösterilmiştir (45). Diğer öne sürülen mekanizmalar arasında; nikotinin hücre sel immünite düzeyinde etki göstermesi, sitokin seviyelerini değiştirmesi, kolonik mukus üretimini modifiye etmesi yer almaktadır (46). Benzer bir ilişki pasif içiciler için de sorgulanmıştır. 2008 yılında yayınlanmış bir meta-analizde prenatal dönemde veya çocukluk çağında pasif olarak sigara dumanına maruz kalma ile İBH arasında ilişki saptanmamıştır (47).

Besin antijenlerinin İBH gelişimini tetikleyen immünolojik bir yanıt başlattıkları düşünülmektedir, ancak spesifik antijenler henüz tanımlanamamıştır. Şimdiye kadar elde edilen verilerde Batı tipi diyet (işlemden geçirilmiş, kızartılmış, şeker içeriği yüksek besinler) suçlanmaktadır (36). Japonya’da yapılan ve 2005 yılında yayınlanan bir çalışmada; şeker/tatlandırıcı ve yağ oranı yüksek besinler ile beslenenlerde Crohn hastalığı görülme riskinin iki kat arttığı saptanmıştır (48). Kanada’da yapılmış olan bir başka çalışma ise tekli doymuş ve doymamış yağ oranı yüksek gıdalar ile beslenmeyi, artmış Crohn hastalığı riski ile ilişkilendirmiştir (49). Hayvansal yağ ve çoklu doymamış yağ asitlerinin de ülseratif kolit ve Crohn hastalığı insidansında artışa yol açtığı saptanmış, ülseratif kolitli hastalarda relaps sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (48,49,50).

Çocukluk çağında inek sütü proteinine karşı aşırı duyarlılığı olanların İBH açısından riskli oldukları öne sürülmüş olup, İBH’lı bir grup hastada yapılan bir çalışmada bu kişilerde inek sütü alerjisinin kontrol gruba göre daha fazla olduğu saptanmıştır (51).

Uzun süre lifli gıdalardan zengin diyet ile beslenmenin Crohn hastalığı riskini azalttığı, ancak ülseratif kolit riskinde bir değişikliğe yol açmadığı görülmüştür (52).

Anne sütü, infantlarda gastrointestinal mukozanın olgunlaşmasına yardımcı olur ve gastrointestinal enfeksiyonlara karşı da koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir (53).

Anne sütü, mikrofloraya ve besin antijenlerine karşı oral tolerans gelişmesini sağlamaktadır ve bu nedenle İBH gelişimini engelleyebileceği savunulmuştur (36). Anne sütünün İBH'ya karşı koruyucu etkisinin olduğunu savunan önemli çalışmalar olduğu gibi; ilişkisinin olmadığını, aksine Crohn hastalığı için risk faktörü olabileceğini savunan çalışmaların da olduğu bilinmektedir (54).

Erken yaşta antibiyotiklerle tanışmanın, enterik bakterilere karşı kazanılacak olan toleransın doğal sürecini etkilediğinden, İBH'ya yol açtığı ne sürülmüştür (55). 2014 yılında yayınlanan ve 11 çalışma ile toplamda 7208 İBH'lı hastayı kapsayan bir meta-analiz, antibiyotik kullanımının ülseratif kolit riskini değil, Crohn hastalığı riskini arttırdığını saptamıştır. Metronidazol ve fluorokinolon grubu antibiyotik kullanımında risk daha belirgin bulunmuştur (56).

İntestinal epitel bariyerinin siklooksijenaz enzimi inhibisyonu yapan aspirin veya nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlarla zedelenmesi, barsak florası ve intestinal lümeni çevreleyen immün sistem hücreleri arasındaki etkileşimi bozabilir. Ayrıca bu ilaçlar, trombosit agregasyonunda, inflamatuvar mediatör salınımında ve strese karşı mikrovasküler yanıtta değişikliklere yol açarlar. Tüm bu olayların İBH patogenezinde rol oynadıkları düşünülmektedir (57).

Yapılan bazı çalışmalar appendektominin net olmayan bir mekanizmayla ülseratif kolit gelişimine karşı koruyucu olduğunu göstermiştir. Hipotezlerden biri, appendektomiden kaynaklanan veya appendisite neden olan mukozal immün yanıtın, ülseratif kolit oluşumundaki patolojik mekanizmaları negatif yönde etkilediği Şeklinde özetlenmiştir (58). 2000 yılında yayınlanan ve appendektomi ile ülseratif kolit ilişkisini inceleyen bir meta-analizde, appendektomi sonrasında ülseratif kolit gelişme riskinde belirgin azalma saptanmıştır (59). Aksine; Crohn hastalığı ve appendektomi ilişkisi net değildir (36). Bazı çalışmalarda appendektominin Crohn hastalığı için bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (60). Yapılan bir meta-analizde ise, appendektomi sonrası Crohn hastalığı gelişiminde belirgin artış olduğu saptanmıştır (61).

Crohn hastalığında Th1 hücre yanıtı görülürken, ülseratif kolitte Th2 yanıtı görülmektedir. Appendisitinin Th1 hücreler üzerinden immün yanıt oluşturduğu

Anderson ve ark. çalışmasında (62) belirtilmiş ve bu nedenle appendisit ve ülseratif kolit arasında ters orantılı bir ilişki olduğu savunulmuştur.

İnflamatuvar barsak hastalıklarının nedenleri arasında birçok mikroorganizma suçlanmıştır. *Mycobacterium avium* alt grubu olan paratuberculosis, kızamık virüsü ve *Escherichia Coli*'nin (*E.Coli*) invaziv suşları bu mikroorganizmalar arasında sayılabilir (36).

*Mycobacterium avium paratuberculosis*'in (*MAP*) Johne Hastalığı'nda, Crohn hastalığına benzer granüloamatöz ileit olması, Crohn hastalığı sebepleri arasında görülmesine neden olmuştur (63). *MAP*'ın standard kültürlerde üretilmeyen bir bakteri olması nedeniyle, Naser ve ark. (64) 2004 yılında yayınlanan çalışmalarında *MAP* taramasında hem polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), hem de kültür yöntemleri kullanılmış; Crohn vakalarının %46'sında, ülseratif kolit vakalarının %45'inde ve kontrol grubunun %20'sinde *MAP* saptanmıştır.

Kızamık enfeksiyonunu perinatal veya çocukluk döneminde geçirenlerde Crohn hastalığı sıklığının artmış olduğu ve bu nedenle kızamık virüsünün Crohn hastalığı patogeneğinde rol alabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Kızamığın mezenterik damarlarda granüloamatöz vaskülit, mikrovasküler tromboz, multifokal barsak infarktı ve inflamasyon, fistül, fibrozis ve darlıklar ile giden değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir. Kızamık aşısı olanlarda dahi Crohn hastalığı riskinin arttığı iddia edilse de bu ilişkinin mevcut olmadığını belirten epidemiyolojik çalışmalar da vardır (65).

Paraziter enfeksiyonların prevalansının İBH prevalansı ile ters orantılı olduğu bilinmektedir. Parazitler, intestinal florada immünoregulator bir role sahiptirler. Bazı çalışmalarda parazit tedavisinden hem ülseratif kolit, hem de Crohn hastalarının fayda gördükleri belirlenmiş; bu durum, paraziter enfeksiyonun immünoregulator Th2 sitokinlerinin salınımlarını uyarması ( IL 10, IL 4) ile ilişkilendirilmiştir (66).

İnvaziv *E.Coli* (*AIEC*) suşlarının ileal Crohn hastalığı için spesifik oldukları, intestinal epitel hücrelerini invaze edebildikleri ve makrofajlar içerisinde çoğalabildikleri saptanmıştır. Crohn hastalarından NOD2 varyantlı olanlarda *AIEC*'e



karşı düşük sitokin yanıtı olduğu bulunmuş; otofajideki defektlerin (örneğin ATG16L gen defekti) *AIEC*'in eliminasyonunda bozulmaya yol açtığı savunulmuştur (67). Buzdolabı kullanımı arttıkça, *Listeria monocytogenes* ve *Yersinia* gibi ajanlar gündeme gelmiş, İBH için risk faktörü oldukları öne sürülmüştür (68).

Psikolojik stresin, kronik, relapslarla seyreden hastalıklar olması nedeniyle İBH patogenezinde rol oynadığı düşünülmüştür. Hem kronik hem de akut stres, immün fonksiyonları değiştirebilmektedir (36).

Fiziksel aktivitenin ise Crohn hastalığı riskinde azalmaya neden olduğu saptanmıştır (69).

Obezitenin İBH gelişiminde bir risk faktörü olup olmadığı konusu tartışmalıdır ancak intraabdominal yağ depolanmasının mukozal inflamasyona sebep olabileceği, bu nedenle İBH'lı hastalarda klinik seyri etkileyebileceği vurgulanmıştır (70).

Uyku bozukluklarının ÜK gelişimi için risk faktörü olabilecekleri savunulmuş, İBH'da aktivasyon üzerinde etkilerinin olduğu belirtilmiştir (71).

Oral kontraseptif kullanımı ve İBH ilişkisi 2008 yılında yayınlanmış bir meta-analizde gösterilmiş, Crohn hastalığı riskinin uzamış kullanımla arttığı ve ilaç bırakıldıktan sonra etkisinin geri dönüşlü olduğu saptanmıştır (72).

## **2.4 Ülseratif kolit**

Ülseratif kolit prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa ülkelerinde 100-200/100.000 arasında değişmektedir ve erkeklerdeki sıklığı kadınlara göre kısmen daha fazladır (13).

### **2.4.1 Klinik**

Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının başlangıç şikayetleri sıklıkla kronik ishaldir (sırasıyla % 90 ve % 65 sıklıkta). On yaşın üzerinde ve 4 haftadan uzun süren kronik ishalin ayırıcı tanısında mutlaka İBH'nın düşünülmesi gerekir. Hastalığın anatomik lokalizasyonu, yaygınlığı, biyolojik davranışı ve ekstraintestinal tutulum bulgularına göre klinik tablo ve semptomlar değişkenlik gösterir (73).

Ülseratif kolitteki intestinal inflamasyon kolonik mukozaya sınırlıdır. Mukozada, inflamasyonun şiddetine bağlı olarak farklılıklar gözlenir. Hafif hastalıkta diffüz eritem ve normal damarsal görünümün kaybı söz konusudur (73).

Ülseratif kolit, ilk defa Montreal Konsensusu (Tablo 1) ile sınıflandırılmıştır (13). Bu süreç, pediatrik hastalardaki dinamik değişiklikleri içeren Paris Konsensusu (Tablo 2) ile geliştirilmiştir (17). Montreal Sınıflandırması'nı genç yaştaki hastalara uyarlamada bazı zayıf taraflar bulunmaktadır. Örneğin; hastalığın tutulum bölgesi ve zamanla değişen karakteri gibi dinamik özellikler, sınıflandırmaya yeterince dahil edilmemiştir. Lineer büyümedeki gecikmeden bahsedilmemiştir. Ayrıca, başlangıç yaşı isteğe bağlı olarak dahil edilmiştir. Çocukluk çağı İBH sınıflandırmasında, duyarlılığının orta düzeyde olduğu kanıtlanan Montreal Sınıflandırması'nın yerine; Eylül 2009 'da Paris'te düzenlenen 2. Uluslararası Çocukluk Çağı İnflamatuvar Barsak Hastalığı Sempozyumu'nda yeni bir sınıflandırma olan Paris Sınıflandırması oluşturulmuştur (74).

**Tablo 1. Ülseratif kolit Montreal Sınıflandırması**

<b>E1 (proktit)</b>	Rektum ile sınırlı inflamasyon
<b>E2 (sol taraflı; distal)</b>	Splenik fleksura ile sınırlı inflamasyon
<b>E3 (pankolit)</b>	Splenik fleksuranın proksimalini de kapsayan inflamasyon
<b>S0 (remisyon)</b>	Semptom yok
<b>S1(hafif)</b>	Günde dört kez ya da daha az sayıda dışkılama (kanlı ya da kansız), sistemik belirtiler yok, inflamatuvar belirteçler normal
<b>S2 (ılımlı/orta)</b>	Günde dört kez dışkılama, sistemik belirtiler minimum
<b>S3 (şiddetli)</b>	Günde altı kez ya da daha fazla sayıda dışkılama, nabız sayısı dakikada $\geq 90$ ; vücut ısısı $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ , hemogloblin konsantrasyonu $<10.5 \text{ g/dL}$ , eritrosit sedimentasyon hızı $\geq 30 \text{ mm/h}$

E (extent): yaygınlık; S (severity): kliniğin şiddeti

**Tablo 2. Ülseratif kolit Montreal ve Paris Sınıflandırması'nın karşılaştırılması**

	MONTREAL	PARİS
<b>Uzanim</b>	<b>E1:</b> Ülseratif proktit <b>E2:</b> sol taraf tutulumu (splenik fleksura distali) <b>E3:</b> yaygın hastalık (splenik fleksura proksimaline uzanım +)	<b>E1:</b> Ülseratif proktit <b>E2:</b> sol taraflı ülseratif kolit (splenik fleksura distali) <b>E3:</b> yaygın (hepatik fleksura distali) <b>E4:</b> pankolit (hepatik fleksura proksimali)
<b>Şiddet</b>	<b>S0:</b> klinik remisyon <b>S1:</b> hafif ülseratif kolit <b>S2:</b> ılımlı / orta <b>S3:</b> şiddetli	<b>S0:</b> şiddetli değil* <b>S1:</b> nadiren şiddetli*

\* Şiddetli hastalık: Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi'ne göre 65 puan ve üzeri olarak tanımlanır.

Montreal Sınıflandırması'nda hastalığın uzanım gösterdiği bölge üçe ayrılmıştır. E1; proktiti olan hastaları, E2; splenik fleksura distalindeki sol taraf tutulumunu, E3 ise splenik fleksura proksimaline uzanan yaygın hastalığı tanımlamak için kullanılmaktadır. Hastalığın uzanımı, histolojik veya radyolojik tanıma göre değil, makroskopik görünümüne göre belirlenmektedir. Çocukluk çağı başlangıçlı ülseratif kolit, çoğu vakada yaygın kolit veya pankolit şeklinde görülmektedir. Yaygın hastalığı olan vakaların öneminin gelecekteki çalışmalarda daha iyi belirlenebilmesi için Paris Sınıflandırması'nda yeni bir kriter, E4, tanımlanmıştır. E3 hepatik fleksura distalindeki yaygın hastalığı tanımlamak için kullanılırken, E4 ise hepatik fleksura proksimalindeki pankoliti tanımlamak için kullanılmıştır (17).

Montreal Sınıflandırması, hastalığın aktivitesini şiddetine; hastalığın şiddetini ise akut relaplara göre (S0-S3) derecelendirmiştir. Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (Tablo 3); pediatrik hastalarda hastalığın şiddetine yönelik objektif bir klinik değerlendirme sunmuştur. Hastalığın şiddeti S0-S1 derecelendirilmiş olup, S1 hastanın özgeçmişinde ağır hastalığın varlığına (PUKAİ skoru >65) işaret etmektedir (74).

**Tablo 3. Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi**

<b>PEDİATRİK ÜLSERATİF KOLİT AKTİVİTE İNDEKSİ (PUKAİ)</b>	
<b>ÖLÇÜTLER</b>	<b>PUAN</b>
<b>Karın ağrısı</b>	
Yok	0
Önemszenmeyen ağrı	5
Önemszenen ağrı	10
<b>Rektal kanama</b>	
Yok	0
Az miktarda kan (dışkıların < % 50)	10
Az miktarda kan (dışkıların çoğunda)	20
Çok miktarda kan (dışkı içeriğinin > % 50)	30
<b>Dışkı kıvamı</b>	
Şekilli	0
Kısmen şekilli	5
Tamamen şekilsiz	10
<b>24 saatteki dışkılama sayısı</b>	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
<b>Gece dışkılama</b>	
Yok	0
Var	10
<b>Aktivite düzeyi</b>	
Aktivitede kısıtlama yok	0
Aktivitede sınırlı kısıtlılık	5
Belirgin olarak kısıtlanmış aktivite	10
<b>Toplam</b>	<b>0-85</b>

Kronik kanlı mukuslu diyare ülseratif kolitin tipik prezentasyon şeklidir. Proktitili olgularda konstipasyon da görülebilmektedir (13). Bu olgularda polipi taklit eden, ara ara olan kanamalar da görülebilir. Hastalar genellikle kronik diyare, rektal kanama, hematokezya, periumblikal veya sol alt kadrana lokalize karın ağrısı ile başvururlar. Karın ağrısı genellikle dışkılama öncesi, diyareye eşlik eden kramp

tarzındadır. Dışkılama sık ve sulu olup, sabah yemekten sonra ve gece boyunca görülebilir (75).

Çocuklarda kliniğin daha ağır seyredebileceği, proktosigmoidit olarak başlayan olguların 3 yaşına kadar % 25, tüm takip boyunca % 29-70 oranında proksimale yayılabileceği bildirilmektedir. Ayrıca, ülseratif kolitte erişkinlerden farklı olarak HLA B27 antijeni pozitif olan hastalarda ankilozan spondilit ve sakroileit görüldüğü gibi; distal ileumun tutulumu ile seyreden 'backwash ileit' görülme ihtimali de mevcuttur (75).

Ülseratif kolit olgularının %10-15'inde akut fulminan hastalık görülür. Hastalar, şiddetli kramp tarzında karın ağrısı, yüksek ateş, günde altı defadan çok ishal, rektal kanamaya bağlı taşikardi, ortostatik hipotansiyon ve yaygın karın hassasiyetinin olduğu toksik tablo ile başvurabilirler (73).

#### **2.4.2 Komplikasyonlar**

Hematokezya sık görülse de ağır masif kanama olasılığı < %5'dir. Serbest perforasyon nadirdir, ancak akut fulminan kolit veya toksik megakolon gibi tabloların görülme riski radyolojik inceleme veya kolonoskopi sırasında artar. Hastada genel durum değişikliği veya semptom oluşursa, eşlik eden laboratuvar değerlerinde bozulma meydana gelirse, düşünülmelidir. Direkt abdominal grafide serbest perforasyon çocuklarda çok kolay görülür. Toksik megakolon, akut kolonik dilatasyonla birlikte oluşan sepsis benzeri tablodur. Ayakta direkt karın grafisinde transvers kolon çapı 6 cm üzerine çıkar. Kolonik dilatasyon ile birlikte bahsedilen dört bulgudan en az üçünün (ateş >38°C, nabız >120/dk, nötrofil >10,500/mm<sup>3</sup>, anemi) ve toksisite bulgularından en az birinin (dehidratasyon, şuur bulanıklığı, elektrolit bozukluğu, hipotansiyon) bulunduğu hastalarda toksik megakolon tanısı konulur. Daha çok pankolitli olgularda ve hastalığın başlangıcındaki akut ataklar sırasında görülür. Atak sırasında kullanılan antikolinergik veya opiatlar, lavman, opak maddeli kolon grafisi ve kolonoskopi, bu klinik durumu tetikleyebilir. Mortalitesi yüksek bir klinik tablodur.

Ülseratif kolit seyrinde görülen kolorektal tümör tipi adenokarsinomdur. Adenokarsinom daha çok displazik zeminde gelişir. Ülseratif kolitte hastalığın 8-10.

yılından sonra kanser riski artmaya başlar ve yılda % 0,5-1 artış gösterir. Büyüme geriliği, Crohn hastalığındaki kadar belirgin olmayıp hastaların ancak %10 unda lineer büyüme geri kalmıştır (73).

### 2.4.3 Ayırıcı Tanı

Ülseratif kolitin ayırıcı tanısında enfeksiyöz kolit, allerjik kolit ve Crohn koliti dışlanmalıdır. Yeni tanı almış tüm vakalardan enterik patojenler için gaita kültürü alınmalıdır. *Clostridium Difficile* (*C.Difficile*), amip, parazit kist ve yumurtaları açısından gaita değerlendirmeleri yapılarak, gerekirse serolojik tanı yöntemlerine başvurulmalıdır. Sitomegalovirüs enfeksiyonunun immün yetmezliği olan hastalarda ülseratif koliti taklit edebileceği unutulmamalıdır. Henoch-Schönlein Purpurası'nda karın ağrısı ve kanlı dışkılama görülse de bu hastalarda tabloya kolit eşlik etmez. Diğer ayırıcı tanılar arasında radyasyona bağlı proktit, immün yetmezlikli hastalarda görülen viral kolit ve iskemik kolit yer alır. İnfant döneminde görülebilen protein intoleransı ülseratif kolit ile karışabilse de, bu geçici bir durumdur. Hirschprung Hastalığı'nda da cerrahi düzeltmeden önce veya sonra enterokolit gelişebilir (13).

### 2.4.4 Laboratuvar bulguları

Ülseratif kolitte hastalığın aktivasyonunu gösteren laboratuvar bulguları arasında hemoglobin seviyesi, lökosit sayısı, albumin seviyesi, serum elektrolitleri, ESR ve CRP önemli yer tutmaktadır. Laboratuvar bulguları hafif ve orta şiddetli hastalarda genellikle normaldir fakat ESR hafif artmış olarak bulunabilir ve hafif anemi görülebilir (75). ESR, CRP'ye göre inflamasyondaki değişikliklere cevap olarak daha yavaş pik yapar ve daha yavaş düşer. Ayrıca ESR, hastalık aktivitesindeki değişikliklerle daha az uyumludur ancak yine de İBH aktivitesi biyobelirteci olarak yaygın kullanımı mevcuttur. İBH'da serumda saptanabilecek diğer akut faz proteinleri  $\alpha$ -1 asit glikoprotein, fibrinojen, serum amyloid A,  $\beta$ 2-mikroglobulin,  $\alpha$ 2-globulin ve  $\alpha$ 1-antitripsindir. (76).

Fulminan hastalık tablosunda laboratuvar bulgularında lökositoz ve sola kayma ile birlikte anemi, trombositoz ve hipoproteinemi saptanır (73).

Hastalığın başlangıcında enfeksiyöz koliti dışlamak için dışkı kültürü ile gaitada *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella* ve *Yersinia* aranmalıdır. Sulu diyarede parazit kist ve yumurtası açısından gaita direkt bakı incelemesi yapılabilir (*Giardia* vb). Eğer antibiyotik kullanımı varsa *C.Difficile* toksini bakılabilir (75).

Serolojik belirteçlerden antinötrofilik sitoplazmik antikor (pANCA), ülseratif kolitli hastaların %70'inde pozitif olarak saptanmakta olup, genetik olarak kontrol edilen immünoregülatuar bir rol oynadığı düşünülmektedir (13).

İnflamatuar barsak hastalığı tanısında kullanılan bir başka belirteç de fekal kalprotektindir. Fekal kalprotektin; immünomodülatör, antimikrobiyal ve antiproliferatif özelliği olan, kalsiyum bağlayıcı, nötrofilik ve sitozolik bir proteindir. İnflamasyon ve malignite gibi durumlarda beyin omurilik sıvısı, sinoviyal sıvı, idrar, dışkı ve plazmada yüksek konsantrasyonlarda ölçülmektedir. Fekal kalprotektin bakılması, çocuklarda intestinal inflamasyonun gösterilmesinde ve izleminde uygulanabilecek basit, ucuz, duyarlı, özgül ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Fekal kalprotektin, barsağın akut faz reaktanı olarak değerlendirilebilir (77). İnflamasyonla seyreden hastalıklarda önemli bir rol oynamaktadır. Serum veya plazma kalprotektin düzeyleri hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (78). İBH dışında Çölyak hastalığı, kolon kanseri, siroz ve ilaca bağlı enteropati gibi çeşitli hastalıklarda da yüksek olarak saptanmıştır (77).

#### **2.4.5 Patoloji**

Ülseratif kolit tanısı endoskopik olarak doğrulanmalıdır. Klasik olarak hastalık rektumda başlar, makroskopik olarak eritem, ödem, damarsal yapının kaybolması, mukozal yüzeyden spontan veya dokunmakla olan kanamalar görülebilir. Granüler görünüm mevcuttur. İnflamasyonun olduğu bölge ve normal kolon arasında keskin bir ayırım olabileceği gibi, tüm kolon tutulmuş da olabilir (13). Daha şiddetli hastalıkta büyük, derin ülserler oluşur ve eksudasyon artar, mukoza yer yer soyulur ve bağ dokusu oluşumunun da katkısı ile psödopolipler oluşur. Kronik hastalıkta normal mukoza katları kaybolur ve mukoza düzleşir (73).

Mikroskopik olarak değerlendirildiğinde, aktif ülseratif kolitte, mukozada yoğun nötrofil infiltrasyonu, goblet hücrelerinde müsin kaybı, kriptlerin nötrofiller ile

tıkanması ve kript abseleri ile lamina propriaya kronik inflamatuvar hücre (lenfosit) infiltrasyonu görülür. Olay kronikleştikçe, lamina propriada lenfosit birikimleri, plazma, mast hücreleri ve eozinofiller artar. Sessiz ülseratif kolitte sadece mukozal değişiklikler görülürken, ağır inflamasyonda kript değişiklikleri ve mikroskopik kesitlerde sayısı azalmış, dallanmış, distorsiyone kriptler ve Paneth hücre metaplazisi görülebilir (73).

Fulminan kolit şüphesi varsa toksik megakolon riski veya işlem sırasındaki perforasyon riski nedeniyle kolonoskopi yapılmamalıdır (13).

#### **2.4.6 Görüntüleme**

Toksik megakolon varlığında düz karın filmi, haustra kaybı ile birlikte yaygın hava ile dolu kolonu veya belirgin dilatasyonu gösterebilir. Şiddetli kolit varlığında, erişkin hastada kolon çapı > 6 cm olarak ölçülmüş ise toksik megakolon varlığından bahsedilebilir. Baryumlu grafiler de toksik megakolon ihtimalinde kontrendikedir (13).

#### **2.5 Crohn Hastalığı**

Crohn hastalığı; gastrointestinal sistemde ağızdan anüse kadar her bölgeyi tutabilen, idiyopatik, kronik ve inflamatuvar bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde pediatrik popülasyonda Crohn hastalığı insidansı 4,56/100.000; prevalansı ise 43/100.000 olarak belirtilmektedir (13).

##### **2.5.1 Klinik**

Crohn hastalığı, striktürlere yol açan, penetran bir hastalık olarak tanımlanabilir. İnce barsak hastalığı olanlarda fibrostenotik obstrüktif patern ön planda iken, kolon tutulumu olanların şikayetleri daha çok inflamasyon ile ilişkilidir ( diyare, kanama, karın ağrısı vb) (13).

Crohn hastalığının başlangıç semptomları ülseratif kolite göre çok daha sinsidir ve tutulum yeri ile yaygınlığına göre değişiklik göstermektedir. Karın ağrısı başlangıçta en sık rastlanan semptom olarak görülmektedir. Hastaların %75'inde gece uyandıran karın ağrısı vardır. Terminal ileal veya çekal hastalıkta sağ alt kadranda hissedilen karın ağrısı; kolon veya diffüz ince barsak tutulumunda periumblikal ağrı sıktır. Çocukların 2/3'sinde diyare görülür. Sol kolon tutulumu eşlik ettiğinde kanlı diyare görülebilir.



Dışkıda kan varlığında perianal fistül de akla gelmelidir. Crohn hastalığında, fizik muayenede saptanan diğer bulgular, periumbikal veya sağ alt kadranda palpasyonla hassasiyet veya lokal defans; anal muayenede fissür, fistül veya ‘skin tag’ların eşlik ettiği perianal inflamasyondur (79).

Ateş, bulantı, kusma, yorgunluk ve iştahsızlık dışında; Crohn hastalığında ağırlık kaybı, büyüme hızında azalma ve pubertede gecikme, ülseratif kolite göre daha fazla görülür. Boy kısalığı, intestinal semptomlardan önce ortaya çıkabilir. Boya göre ağırlık normal olduğu halde, yaşa göre boy kısa olabilir (75). Boy kısalığının nedenleri arasında yetersiz kalori alımı, suboptimal emilim, mineral kaybı, kronik inflamasyonun kemik metabolizması ve iştah üzerine olan etkisi ile tedavide steroidlerin kullanımı sayılabilir (13). Crohn hastalığında, insüline benzer büyüme faktörü (IGF1) düzeyi düşük olmasına rağmen, beslenme düzenlenmesi ile arttığı; buna karşın büyüme hormonu (GH) düzeyinin normal olduğu gösterilmiştir (79). Crohn hastalığı için de Montreal ve Paris Sınıflandırması (Tablo 4) oluşturulmuştur (17).

**Tablo 4. Crohn hastalığı Montreal ve Paris Sınıflandırması**

	MONTREAL	PARİS
<b>Tanı yaşı</b>	A1: <17 A2:17-40 y A3: >40 y	A1a: 0- <10 A1b: 10- <17 y A2: 17-40 y A3: >40 y
<b>Tutulan bölge</b>	L1: terminal ileit Çekuma sınırlı L2: kolonik L3: ileokolonik L4: izole üst hastalık*	L1: distal 1/3 ileum+/- çekuma sınırlı hastalık L2: kolonik L3: ileokolonik L4a: Treitz lig proksimalinde L4b: Treitz lig distali, distal1/3 ileum proksimali*
<b>Davranış</b>	B1:non-striktüran, non-penetran B2: striktüran B3: penetran p: perianal hastalık	B1: non-striktüran, non-penetran B2: striktüran B3: penetran B2B3: striktüran +penetran (aynı anda veya farklı zamanlarda) p: perianal hastalık
<b>Büyüme</b>	-	G0: büyüme geriliği yok G1: büyüme geriliği var

\*L1-L2-L3 ile birlikte bulunabilir.

B1, non-komplike inflamatuvar barsak hastalığı; B2, striktüran hastalık, barsak lümeninde daralma (radyolojik, endoskopik veya cerrahi inceleme ile belirlenmiş), prestenotik dilatasyon veya obstruksiyon bulgularının penetrasyon kanıtı olmadan eşlik etmesi; B3, penetran hastalık, barsak perforasyonu, intraabdominal fistüller ve hastalığın herhangi bir döneminde inflamatuvar abse veya kitlenin eşlik etmesi, post-op intra-abdominal komplikasyona bağlı olarak gelişmemesi şeklinde tanımlanmaktadır (17).

Çocuklarda Crohn hastalığının aktivitesi Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (PCHAI) ile değerlendirilmektedir (21). PCHAI Tablo 5'te gösterildi.

**Tablo 5. Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi**

<b>ÖYKÜ</b>	<b>SKOR</b>
<b>Karın Ağrısı</b>	
Yok	0
Hafif-kısa süreli ve aktiviteyi engellemeyen	5
Orta-ağır, hergün, uzun süren, aktiviteyi kısaltan, nokturnal	10
<b>Dışkı(günde)</b>	
0-1 sıvı dışkı, kan yok	0
2 adede kadar az miktarda kanla bulaşık yarı forme, ya da 2-5 sıvı dışkı	5
Aşık kan veya <6 kez sıvı veya noktrunal ishal	10
<b>Günlük yaşam</b>	
Aktivitelere hiç kısıtlama olmaksızın iyi olma hali	0
Yaşa uygun aktiviteleri sürdürmekte ara sıra güçlük yaşaması	5
Aktivitelere sık kısıtlanma	10
<b>LABORATUVAR</b>	
<b>Hematokrit (%)</b>	
<b>&lt;10 yaş</b>	
>33	0
28-32	2,5
<28	5
<b>11-19 yaş Kız</b>	
>34	0
29-33	2,5
<29	5
<b>11-14 yaş Erkek</b>	
>35	0
30-34	2,5
<30	5

**15-19 yaş Erkek**

>37	0
32-26	2,5
<32	5
<b>Eritrosit Sedimentasyon Hızı (mm/saat)</b>	
<20	0
20-50	2,5
>50	5
<b>Albumin (gr/dl)</b>	
≥3.5	0
3.1-3.4	5
≤3	10
<b>FİZİK MUAYENE</b>	
<b>Tartı</b>	
Tartı kazanımı veya tartının isteyerek sabitlenmesi ya da kaybı	0
Tartının istemeden sabitlenmesi, %1-9 tartı kaybı	5
Tartıda ≥%10 kayıp	10
<b>Boy</b>	
<b>Tanda</b>	
<1 persantil kayıp	0
≥1, ≤2 persantil kayıp	5
≥2 persantil kayıp	10
<b>İzlemede</b>	
Büyüme hızı ≥ -1 SD	0
Büyüme hızı ≤-1SD, ≥ -2SD	5
Büyüme hızı ≤-2SD	10
<b>Karın</b>	
Hassasiyet ve kitle yok	0
Hassasiyet ya da hassasiyet olmaksızın kitle	5
Hassasiyet, istemsiz defans, belirgin kitle	10
<b>Perirektal Hastalık</b>	
Yok, asemptomatik deri eki var	0
1-2 sessiz fistül, sınırlı drenaj, hassasiyet yok	5
Aktif fistül, drenaj, hassasiyet veya abse	10
<b>Ekstraintestinal Bulgular</b>	
<b>Ateş, son 7 gün içinde 3 gün ≥ 38,5°C, belirgin artrit, üveit, eritema nodosum, pyoderma gangrenosum</b>	
Yok	0
1	5
≥2	10

### 2.5.2 Komplikasyonlar

İnflamasyon veya striktürle barsak lümeninin daralmasına bağlı parsiyel obstrüksiyonlar görülebilir. Penetran hastalıklar fistül formasyonu ile seyrederek. Enteroenterik veya Enterokolonik fistüller genellikle asemptomatikler ancak malabsorpsiyon veya bakteriyel aşırı çoğalmaya yol açabilirler. Enterovezikal fistüller, ileum veya sigmoid kolondan köken alırlar ve üriner enfeksiyon semptomlarıyla, pnömatüri veya fekalüri ile prezente olabilirler. Enterovajinal fistüller, rektumdan köken alırlar ve fekaloid vajinal akıntıya neden olurlar. Tedavileri zordur. Enterokütanöz fistüller, genellikle eski cerrahi bölgeden sızıntı nedeniyle oluşurlar. İntraabdominal abseler, ateş ve ağrı ile prezente olabilirler. Karaciğer veya dalak abseleri ise lokal fistül ile veya bağımsız olarak oluşabilmektedirler. Anorektal abseler genellikle Morgagni kriptlerinden köken alırlar. Perianal fistüller ağrılı olan perianal abselere göre daha az semptomata neden olurlar ancak farklı doku yapılarından oluşmaları nedeniyle kompleks yapıdadırlar. İntestinal fistüllere bağlı psoas absesi oluşabilmektedir ve genellikle kalça ağrısı, azalmış kalça ekstansiyonu (psoas belirtisi) ve ateşle prezente olmaktadır (13).

Masif akut gastrointestinal hemoraji < %1 hastada görülmekle birlikte çok ciddi sonuçlanabilir ve mezenterik anjiyografi ile cerrahi rezeksiyon gerekebilir. Barsağın serbest perforasyonu Crohn hastalığında alışılmış bir bulgu değildir. Nadiren, başlangıçta görülebilir, ancak peritonitin klasik bulguları kortikosteroid tedavisi ile maskelendiğinden, önemlidir. Toksik megakolon, Crohn hastalığında çok nadirdir.

Kolon tutulumu gösteren Crohn hastalığında, kolon kanseri riski ülseratif kolite benzer. İnce barsakta kanser, barsağın yapışıklık ve fistül nedeni ile by-pass olmuş kısımlarında gelişmektedir, ayrıca gastrointestinal lenfoma insidansı da artmıştır (79).

### 2.5.3 Ayırıcı Tanı

Crohn hastalığı ile en sık karışan hastalıklar enfeksiyöz enteropatilerdir. Akut terminal ileit, enfeksiyöz kolit, enterik parazitler ve periappendiküler abse, Crohn hastalığı ile karışabilen tablolara neden olabilirler. Yersinia, distal ince barsakta radyolojik ve endoskopik olarak Crohn benzeri bir görünüm oluşturabilir. Çölyak hastalığı ve Giardia enfeksiyonları da diyare, kilo kaybı ve protein kaybettiren

enteropati ile Crohn benzeri bir tablo ile prezente olabilirler. İnce barsak lenfoması da barsakta nodüler dolma defektleri ile Crohn hastalığını taklit edebilir ancak, ülserasyon veya barsak lümeninde daralmaya neden olmaz. Terminal ileumun lenfoid nodüler hiperplazisi de Crohn hastalığındaki ileit ile karışabilmektedir (13).

#### **2.5.4 Laboratuvar**

Crohn hastalığının laboratuvar bulguları genellikle nonspesifik olmakla birlikte anemi; kronik hastalık, kan kaybı, demir, folik asit ve B12 eksikliği nedeniyle görülebilir. Aktif Crohn hastalığında ESR ve CRP yüksekliği ile lökositoz görülmektedir, ancak akut fazların ileri derecede yükselmesi abse ile ilişkili de olabilmektedir. Hipoalbuminemi; protein kaybettiren enteropati veya malnütrisyon neticesinde görülebilmektedir. Perikolanjit ve sklerozan kolanjit gibi durumlarda karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ve alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği tespit edilmektedir (80).

Serolojik belirteçler ile kıyaslandıklarında; fekal kalprotektin ve laktoferrin düzeylerinin barsak inflamasyonu için daha duyarlı ve özgül parametreler oldukları belirtilmektedir (13).

Crohn Hastalığı'nda anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) antikoru %55 oranında pozitif olarak saptanmakta ve serolojik belirteç olarak kullanılmaktadır (1). Crohn hastalığında pANCA da %20 oranında pozitif olarak saptanmaktadır (13).

#### **2.5.5 Patoloji**

Crohn hastalığından şüphelenilen bir çocukta, ince ve kalın barsaklar ile birlikte üst gastrointestinal sistem de hem endoskopik hem de radyolojik olarak incelenmeli; özefagogastroduodenoskopi ve ileokolonoskopi yapılmalıdır (13).

Crohn hastalığında barsağın tüm tabakalarında kronik inflamasyon ve ödem sonucunda lümen daralması ve barsak duvarı kalınlaşması oluşur. Mezenter kalınlaşmış, kontrakte ve içerdiği yağ tabakasının artışı ile birlikte barsağın serozal yüzeyini sarar. Transmural inflamasyon oluşur (79).

Crohn hastalığında oluşan en erken lezyonlar, barsak veya kolonda lenf folikülleri üzerinde yer alan aftöz ülserlerdir. Daha sonra derinleşip genişleyerek longitudinal ve transvers yayılım gösterirler. Arada sağlam kalan mukoza adacıkları ve noktasal sağlam mukoza çevresindeki ülserlerle oluşan ‘kaldırım taşı’ görünümü Crohn hastalığı için karakteristiktir (79).

Mikroskopik olarak incelendiğinde; mukozal değişikliklerin bir kısmı kriptlerde nötrofil infiltrasyonu (kriptit veya kript apsesi) ve kript yapısında bozulma şeklinde olup, ülseratif kolit ve diğer enfeksiyöz kolitler ile benzerlik gösterir. Submukozal histiosit proliferasyonu ve fibrozis Crohn hastalığını düşündürür. Crohn hastalığında inflamasyonun belirleyici işareti ise barsağın tüm katları ve serozanın tutulumudur. Crohn hastalığı patolojisinde önemi olan granülomlar ise cerrahi biyopsilerde % 60 oranına kadar saptanabilmesine rağmen, mukozal biyopsilerde ancak % 20-40 oranında görülebilir. Granülomlar, kazeifikasyon nekrozu görülmemesi ile tüberküloz granülomundan ayrılırlar (79).

### **2.5.6 Görüntüleme**

Radyolojik çalışmalar, striktüran veya penetran bir hastalığın varlığını gösterebilmek için gereklidir. Düz karın filmi normal olabilir veya parsiyel ince barsak obstrüksiyonunu gösterebilir (13). Perforasyona ait bulgular (hava-sıvı seviyeleri, serbest hava vb) da direkt grafilerde görülebilir. Baryumlu özefagus-mide-ince barsak grafileri ile mukozanın durumu, striktür veya fistül varlığı tespit edilebilir (1).

Ultrasonografi (USG), deneyimli kişiler tarafından yapıldığında özellikle Crohn hastalığında barsak duvar kalınlığının gösterilmesi açısından önemlidir. Duvar kalınlığı ile hastalığın aktivitesi arasında bağlantı mevcuttur (1).

Bilgisayarlı tomografi ve Manyetik rezonans enterografiler, abse ve flegmon gibi lümen dışı bulguları göstermede etkilidir. MR Enterografi'nin iyonize radyasyon içermeme avantajı vardır (1).

Perianal hastalığın uzanımını göstermek için pelvis MR'ı uygulanabilmektedir. Kapsül endoskopi ise ince barsak görüntülemesi için başka bir seçenek olup, diğer yöntemlerle saptanamayan mukozal inflamasyon ve ülserasyonu gösterebilir (13).

Crohn Hastalığı ve ülseratif kolit karşılaştırmasına Tablo 6’da değinilmiştir. İki hastalık arasında klinik prezentasyon, radyolojik, endoskopik ve histolojik bulgular açısından ayırım yapmak mümkündür.

**Tablo 6. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı Karşılaştırması**

<b>ÖZELLİK</b>	<b>CROHN HASTALIĞI</b>	<b>ÜLSERATİF KOLİT</b>
<b>Rektal kanama</b>	Bazen	Sık
<b>Diyare,mukus</b>	Değişken	Sık
<b>Karın ağrısı</b>	Sık	Değişken
<b>Batında kitle</b>	Sık	Bulunmaz
<b>Büyüme geriliği</b>	Sık	Değişken
<b>Perianal hastalık</b>	Sık	Nadir
<b>Rektal tutulum</b>	Değişken	Herzaman
<b>Piyoderma gangrenosum</b>	Nadir	Bulunur
<b>Eritema nodosum</b>	Sık	Daha az sık
<b>Ağız ülserleri</b>	Sık	Nadir
<b>Tromboz</b>	Daha az sık	Sık
<b>Kolon hastalığı</b>	%50-75	%100
<b>İleal hastalık</b>	Sık	Backwash ileit hariç yok
<b>Mide-özefagus hastalığı</b>	Daha sık	Kronik gastrit olabilir
<b>Darlık</b>	Sık	Nadir
<b>Fissur</b>	Sık	Nadir
<b>Fistül</b>	Sık	Nadir
<b>Toksik megakolon</b>	Yok	Bulunur
<b>Sklerozan kolanjit</b>	Daha az sık	Bulunur
<b>Kanser riski</b>	Artmış	Belirgin artmış
<b>Skip lezyonlar</b>	Sık	Bulunmaz
<b>Transmural tutulum</b>	Sık	Bulunmaz
<b>Kript abseleri</b>	Daha az sık	Sık
<b>Granülom</b>	Sık	Yok
<b>Lineer ülserasyon</b>	Sık değil	Sık

## **2.6 Ekstraintestinal Bulgular**

Crohn hastalığında ekstraintestinal bulgulara ülseratif kolite göre daha sık rastlanmaktadır (13).

Ekstraintestinal bulgular, hastalığın aktivitesi ile ilgili olanlar ve olmayanlar şeklinde ayrılmaktadır. Ateş, anemi ve büyüme geriliği hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Hepatobiliyer hastalık, ankilozan spondilit ve sakroileitin ise hastalık aktivitesi ile ilişkileri yoktur. Ekstraintestinal bulgular çocuklarda %25-35 oranında görülmektedir. En sık tutulan hedef organlar, cilt, eklemler, karaciğer, göz ve kemikler olmaktadır. Pyoderma gangrenosum, primer sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit ve coombs (+) otoimmün hemolitik anemi daha çok ülseratif kolitte görülürken; akut pankreatit çok nadir olarak her iki hastalıkta da görülebilmektedir. Eritema nodosum, daha çok büyük eklemlerde gelişen Tip 1 ve Tip 2 periferik artropati, göz ve kemik bulguları genellikle Crohn hastalığında bulunmaktadır (81). Crohn hastalarında ayrıca aftöz ülserler, çomak parmak, böbrek taşı (ürik asit ve oksalat taşları) ve safra kesesi taşları görülebilmektedir (13). Mekanizmanın, ileumda safra tuzlarının absorpsiyonun bozulması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Üriner sistemde oksalat taşlarının oluşumu ise, ileum tutulumunda yağ asitlerinin kalsiyum bağlamaları ile ilişkilendirilmiştir (80). Artrit, üç şekilde olmaktadır; çoğunlukla büyük eklemleri tutan migratuar periferik artrit, spondilit ve sakroileit. Ankilozan spondilit, genellikle hayatın üçüncü dekadında, HLA B27 pozitifliği olan Ülseratif kolit hastalarında görülmektedir (13).

## **2.7 Tedavi**

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları'nın tedavisi medikal, cerrahi ve destek tedavisi olarak ayrılmaktadır (13).

### **2.7.1 Medikal Tedavi**

İnflamatuvar barsak Hastalıkları'nın temel ilaçları antiinflamatuvar etki eden Aminosalisilatlardır (Sulfasalazin, 5-aminosalisilik asit). Hem remisyonu sağlamada, hem de idamede kullanılırlar. Sulfasalazin, sulfapiridine azo bağıyla bağlanmış, 5 aminosalisilik asitten (5-ASA) oluşur. Sülfapiridin; ilacın ince barsaktan absorpsiyonunu önleyen taşıyıcı kısım olup, aktif kısım 5-ASA'dır. 5-ASA, Araşidonik Asit Metabolizması'nda lipooksijenaz yoluyla lökotrien biyosentezini ve myeloperoksidaz aktivitesini inhibe eder, nötrofillerin doku hasarına neden olmalarına ve serbest radikal oluşumuna engel olarak antiinflamatuvar etki gösterir. Oral sulfasalazin deriveleri çekuma ulaştığında kolonik bakterilerin azoredüktaz enzimi



aracılığıyla azo bağı parçalanır ve aktif bileşik 5-ASA açığa çıkar. Geri kalan sulfapiridin'in %95'i absorbe olarak karaciğerde metabolize edilir ve idrarla atılır (74).

Sulfasalazin alanlarda %20-25 oranında doza bağlı (bulantı, kusma, baş ağrısı, özellikle G6PD eksikliği olanlarda hemoliz) veya aşırı duyarlılığa bağlı (ateş, ekzantem, Stevens- Johnson sendromu, pulmoner fibrozis, hepatotoksisite, agranülositoz, kolit semptomlarının alevlenmesi, erkeklerde infertilite) yan etkilere rastlanır. Ayrıca sulfasalazin, folik asit malabsorbsiyonuna neden olabilir. Distal tutulumlu olgularda kullanılmak üzere 5-ASA'nın suposituar ve lavman formları da vardır (74).

Sulfasalazinin en önemli yan etkisi ilaca karşı gelişen aşırı duyarlılıktır. Daha iyi tolere edildiklerinden, İBH'da meselazin gibi diğer 5-ASA preparatları sıklıkla kullanılmakta, Crohn hastalığında, orta şiddette terminal ileal hastalık varlığında meselazin ilk seçenek olarak tercih edilmektedir. (13).

Orta şiddette kolitte meselazine steroid de eklenmelidir (1).

Yaklaşık olarak %5 hastada 5-ASA preparatlarına karşı alerjik reaksiyon gelişmekte; ateş, kaşıntı, kanlı diyare ile gelişen bir klinik tablo görülmektedir. Bu tablo, ülseratif kolit atağı ile karışabilmektedir (13).

Remisyon sağlayıcı tedavide en yaygın kullanılan ajanlar kortikosteroidlerdir (74). Orta-ağır hastalıkta ilk seçenek tedavide yer alırlar. En çok tercih edilen preparat prednizolondur. Akut inflamasyonu baskılamada, semptomları hızlı yatıştırmada oldukça etkilidir. Hedef, hastalık kontrol altına alındıktan sonra en erken dönemde dozun azaltılabilmesidir (13).

Kortikosteroidlerin en önemli yan etkilerinden biri olan IGF1 supresyonu ile lineer büyümede azalma, alternatif günlük kullanımla ortadan kalkar. Bu grup ilaçlar, intestinal kalsiyum emilimini azaltırken, üriner kalsiyum atılımını artırır. Sekonder hiperparatiroidizm ile kemikte kalsiyum kaybı oluşur. Bu nedenle diyetle kalsiyum ve vitamin D eklenmelidir (74).

Hastaların çoğu üç ay içerisinde remisyona girer ancak %5-10 oranında hastada 6 ay tedaviye rağmen bulgular gerilemeyebilir (13).

Steroide yanıt, klinik düzelme ile değerlendirilir. 30 gün süre ile yüksek doz oral steroide rağmen (40-60mg/gün prednizolon) veya 7-10 gün süre ile iv yüksek doz steroide rağmen klinik düzelme saptanamayan hastalarda steroid direncinden bahsedilir. Başlangıçta tedaviye yanıt veren ancak doz azaltılmasından veya steroid tedavisinin kesilmesinden kısa bir süre sonra relaps ile gelen hastalarda steroid bağımlılığı olduğu belirtilmektedir (82,83).

Kortikosteroid kesildikten sonra 6 ay içerisinde nüks veya 1 yıl içerisinde 2 kez nüks olan hastalara remisyona idamesi için azathioprin eklenmelidir. İdame tedavisinde metotreksat da verilebilmektedir. Şiddetli kolit veya toksik megakolon varlığında intravenöz sıvı, antibiyotikler ve intravenöz steroide 7-10 gün süre ile devam edilir (1).

Steroide yanıt alınamayan hastalarda Siklosporin veya Takrolimus kullanılabilir. Bu ajanlar, T Helper hücrelerinde IL 2 üretimini baskılayarak hücrel immünitede inhibisyon yaparlar. Nefrotoksisite, parestezi, hipertrikoz, tremor, bulantı ve kusma en önemli yan etkileridir (82).

Tekrarlayan steroid kullanımı olan çocuklarda immünomodülatör tedavi denenmektedir. Bu ajanlardan en sık kullanılanlar azatioprin ve 6-merkaptopürin'dir. Etkileri geç (3 ay) başlamakta ve steroid bağımlılığında, kronik aktif hastalıkta, nüksleri önlemede, fistüllü Crohn hastalığında kullanılmaktadırlar (74).

Biyolojik ajanlar, inflamatuvar mediyatörlere karşı geliştirilen antikordardan oluşmaktadırlar. En sık kullanılan biyolojik ajan olan İnfliksımab, TNF alfa'ya karşı geliştirilen bir monoklonal antikordur. Orta ve şiddetli İBH'da, indüksiyon ve idame tedavisinde kullanılmaktadır. Crohn hastalığındaki perianal fistüllerin iyileştirilmesinde, steroidden ayırmada, post-op rekürrensi azaltmada da kullanılır. Etkisi hızlı başlar. Altı hafta içerisinde toplamda üç kez verilen infüzyonlar sonrasında sekiz haftada bir verilen idame dozlara geçilir (13).

Adalimumab ve Vedolizumab, kullanılan diğer biyolojik ajanlar arasındadır. Tofasitinib (Janus kinaz inhibitörü) ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (13). IL 12 ve

IL 23' e karşı geliştirilen antiselektif adezyon molekülü Ustekinumab ile ilgili prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (84).

Antibiyotiklerden metranidazol ve siprofloksasin; perianal lezyonlar, fistüller ve intraabdominal abselerde, Crohn hastalığının ve ülseratif kolitin remisyona girmesinde, ayrıca ülseratif kolitte operasyon komplikasyonu olarak gelişen poşit tedavisinde kullanılırlar (74). Poşit tedavisinde probiyotikler de yaygın olarak kullanılırlar. Probiyotiklerin, erişkin ülseratif kolit olgularında remisyon idamesinde etkin bir şekilde kullanıldıkları bilinmektedir (13).

Enteral ve parenteral beslenmede esas amaç, hastaya yeterli büyüme sağlayacak total kalori, protein ve mikrobesleyicileri içeren uygun besinlerin verilmesidir. İlave beslenme desteği santral venöz kateterler kullanılarak parenteral yolla veya formüle besinlerle enteral yolla verilebilir. Beslenmenin, ülseratif kolitin primer tedavisinde yararı henüz gösterilememiştir. Ancak, likit diyet tedavisi aktif Crohn hastalığında steroid tedavisine alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır (85).

### **2.7.2 Cerrahi Tedavi**

Ülseratif kolitte cerrahi tedavi, medikal tedaviye yanıt vermeyen akut fulminan kolitli olgularda, kronik persistan semptomlar varlığında, perforasyon, toksik megakolon gelişiminde ve sessiz hastalık seyrindeyken kontrol kolonoskopide displazi saptanan olgularda uygulanmaktadır. Kolorektal kanser gelişiminde total kolektomi uygulanır, İleoanal Poş operasyonu yapılır (86).

Crohn hastalığında cerrahi endikasyonlar iyi değerlendirilmelidir. Barsak rezeksiyonu sonrası rekürrens oranı (5 yıl içerisinde %50) yüksektir ve her operasyon ile birlikte tekrarlayan operasyon riski artmaktadır (13).

Medikal tedaviye dirençli semptomlar, obstrüksiyon, intraabdominal abse, enteroveziküler fistül, serbest perforasyon veya kalıcı hemoraji durumunda cerrahi tedavi gündeme gelmektedir. Postoperatif semptomatik rekürrens için ileostomi ile yapılan operasyonlarda ve uygun immünosüpresif ajan ile nütrisyonel tedavi başlanan hastalarda risk daha düşük görülmektedir (83).

## 2.8 Destek

İnflamatuvar barsak hastalıklarında sosyal destek ve kişisel psikolojik danışmanlık hizmeti, hastalığın seyri açısından çok önemlidir. Hastalar, kendilerini diğerlerinden değişik görme duygusu ile, dış görünüm endişesi taşımaktadırlar. Yaşlılarının katıldıkları tüm aktivitelere dahil olamama ile birlikte ailevi çatışmalar, hastalığın getirdiği strese ilave olmaktadır. Hasta ve ebeveyn eğitiminin önemi büyüktür (13).

## 2.9 Prognoz

Ülseratif kolit, remisyon ve alevlenmelerle seyrederek. Ağır olmayan hastalıkta medikal tedaviye yanıt iyidir ve 5-ASA profilaksisine uzun dönem devam edilebilir. Hastalığın birinci dekadından sonra kolon kanseri gelişme riski artar. Hastalık; özellikle on yıldan sonra tekrarlayan kolonoskopilerle izlenir. Displazi bulgusu saptandığında kolektomi yapılmaktadır (13). Yapılan bir çalışmada, tanıdan sonraki beş yıl içerisinde ülseratif kolitli çocuklarda %26,1, erişkinlerde %15,5; on yıl sonunda ise çocuklarda %40,9, erişkinlerde ise %19,9 oranında kolektomi uygulandığı belirtilmiştir (1).

Crohn hastalığı, yüksek morbidite ancak düşük mortalite ile seyreden kronik bir hastalıktır. Hastaların %15'inde, hastalığa sekonder görülen büyüme geriliği, kalıcı olarak lineer uzamayı etkiler. Ekstraintestinal bulgulardan bazıları ( sklerozan kolanjit, kronik aktif hepatit, piyoderma gangrenosum ve ankilozan spondilit), morbiditenin en önemli nedenleri arasındadır. Striktür, fistül, perianal hastalık, intra-abdominal veya retroperitoneal abse görülme oranı zamanla artar. Hastaların çoğu, bu nedenlerle operasyona alınır ve tekrarlayan operasyon ihtimali yüksektir. Erken başlanan agresif medikal tedavi, uzun dönem prognozu iyileştirebilir. Bu konuda yapılan çalışmalar devam etmektedir . Crohn koliti olan olgularda uzun dönemde kolon kanseri gelişme riski ülseratif kolitli olgulara yaklaşmaktadır (13).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Gastroenteroloji Bölümü'nde gerçekleştirilmiştir. Samsun ili ve çevresinde, 2005-2015 yılları arasında İnflamatuvar barsak hastalığı tanısı alan çocuk ve adolesanlar retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya 1 ay-18 yaş arasında olan, uygulanan kolonoskopi ve patoloji sonuçları ile İBH tanısı alan hastalar dahil edildi. Dış merkezde tanı alan ve klinik olarak İBH'dan şüphelenilmesine rağmen kolonoskopi ile kesin tanı almayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara ait veriler hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sistemi kayıtlarından elde edildi. Tüm hastaların demografik özellikleri (adı,soyadı,yaşı,cinsiyeti), tanıları, ebeveynlerinde İBH varlığı, şikayetlerinin süresi tespit edildi. Başvuru tarihinden tanıya kadar geçen süre, başvuru şikayetleri, başvurudaki laboratuvar parametreleri, yapılan görüntüleme tetkikleri, endoskopi ve kolonoskopi bulguları, patoloji raporları tarandı. Verilen tedaviler, atak ve relaps sayıları, enteral beslenme ürünü kullanım durumu, steroid direnci/bağımlılığı ve toksik megakolon gelişen hastalar incelendi. Ayrıca, hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilen Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi ile Pediatrik Crohn Aktivite İndeks'leri kayıt edildi.

Çalışma için Ondokuz Mayıs Ünivrsitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 2015/111 sayılı onay alındı.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. 2x2'den fazla gözlerde bonferroni düzeltmesi ve post-hoc analizler uygulandı. Verilerin normal dağılım göstermediği durumlarda 2'li gruplar Mann Whitney U testi ile, 2'den fazla gruplar ise Kruskall Wallis testi ile değerlendirildi.

P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 46 ülseratif kolit (%79,3), 12 Crohn hastası (%20,7), toplam 58 hasta dahil edildi. Hastaların 33'ü (%56,9) kadın , 25'i (%43,1) erkek olup yaş ortalaması Tablo 7'de; boy ve ağırlık yüzdelerinin dağılımı Tablo 8'de gösterildi.

**Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri**

	<i>Ülseratif kolit</i>	<i>Crohn</i>
<b>Sayı</b>	46	12
<b>Yaş ± SS</b>	15 ±4	16 ±5
<b>Erkek n (%)</b>	17 (%37)	8 (%66,7)
<b>Kız n (%)</b>	29 (%63)	4 (%33,3)

SS: Standart sapma

**Tablo 8. Hastaların boy ve ağırlık yüzdelerinin dağılımı**

		<i>Ülseratif kolit</i>	<i>Crohn</i>
		n (%)	n (%)
<b>Boy</b>	<3p	7 (17,9)	2 (20)
	3-10p	7 (17,9)	3 (30)
	10-25p	8 (20,5)	2 (20)
	25-50p	7 (17,9)	3 (30)
	50-75p	4 (10,3)	0 (0)
	>75p	6 (15,4)	0 (0)
<b>Ağırlık</b>	<3p	9 (21,4)	4 (33,3)
	3-10p	9 (21,4)	3 (25)
	10-25p	11 (26,2)	2 (16,7)
	25-50p	3 (7,1)	1 (8,3)
	50-75p	2 (4,8)	1 (8,3)
	>75p	8 (19)	1 (8,3)

Bir hastanın ebeveyninde de ülseratif kolit olduğu belirlendi.

Hastaların başvuru şikayetleri arasında en sık karın ağrısı, kanlı ishal, kilo kaybı ve halsizlik olduğu görüldü. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının başvuru şikayetleri arasındaki ilişki incelendiğinde; 'kanlı ishal' ülseratif kolit olgularında

anlamli şekilde yuksek iken ( $p<0,05$ ), 'kilo kaybı' ve 'halsizlik' Crohn hastalarında ülseratif kolit hastalarına göre anlamli bir şekilde yuksek saptandı ( $p<0,05$ ).

Hastaların şikayet dağılımları Tablo 9'da gösterildi.

**Tablo 9. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının şikayet dağılımı**

	<i>Ülseratif kolit</i>	<i>Crohn</i>	<i>p</i>
	n(%)	n(%)	
<b>Karın Ağrısı</b>	39 (84,8)	12 (100)	0,150
<b>İshal</b>	35 (76,1)	10 (83,3)	0,592
<b>Kanlı İshal</b>	25 (54,3)	2 (16,7)	<b>0,020</b>
<b>Tenesmus</b>	24 (52,2)	8 (66,7)	0,369
<b>Gece Dışkılama</b>	10 (21,7)	5 (41,7)	0,160
<b>Kilo Kaybı</b>	15 (32,6)	9 (75)	<b>0,008</b>
<b>Halsizlik</b>	20 (44,4)	10 (83,3)	<b>0,017</b>
<b>Perianal Hastalık</b>	5 (11,1)	1 (8,3)	0,781
<b>Rektal Kanama</b>	34 (73,9)	3 (25)	<b>0,002</b>
<b>Eklem Ağrısı</b>	4 (8,9)	2 (16,7)	0,435
<b>Kabız/ishal Atak</b>	5 (11,1)	3 (25)	0,218
<b>Ateş</b>	11 (24,4)	4 (33,3)	0,534

Çalışmaya dahil edilen hastaların en çok temmuz ve ağustos aylarında başvurdukları belirlendi. Şikayet süreleri ÜK için  $9\pm16,1$  ay iken, Crohn hastalarında bu süre  $3,9\pm3,7$  ay idi.

Ülseratif kolit hastalarında ortalama tanı süresi  $42\pm91,3$  gün iken, Crohn hastalarında tanı süresi  $28,1\pm35$  gün olarak saptandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvurudaki fizik muayene bulguları arasında 20 hastada epigastrik hassasiyet, 3 hastada perianal abse, 5 hastada anal fissür, 3 hastada perianal fistül saptandı. Altı hastada eklem bulgusu, 2 hastada göz bulgusu (üveit), 7 hastada cilt bulgusu (1 hastada pyoderma gangrenosum, 6 hastada dermatit) mevcut idi. Ayrıca fizik muayene sonucu ikişer hastada batın distansiyonu, solukluk ve taşikardi, birer hastada sistolik üfürüm, sakral gamze, rektal tuşede kan, vücutta peteşi ve hepatomegali tespit edildi.

Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının fizik muayene bulguları Tablo 10'da gösterildi.

**Tablo 10. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının fizik muayene bulguları**

	<i>Ülseratif Kolit</i>	<i>Crohn</i>	p
	n (%)	n (%)	
<b>Epigastrik Hassasiyet</b>	12 (26,1)	8 (66,7)	<b>0,008</b>
<b>Perianal Abse</b>	2 (4,3)	1 (9,1)	0,527
<b>Fissür</b>	4 (8,9)	1 (8,3)	0,952
<b>Perianal Fistül</b>	2 (4,3)	1 (8,3)	0,579
<b>Eklem Bulgusu</b>	4 (8,7)	2 (16,7)	0,419
<b>Göz Bulgusu</b>	1 (2,2)	1 (8,3)	0,298
<b>Cilt Bulgusu</b>	4 (8,7)	3 (25,0)	0,123

Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının fizik muayene bulguları incelendiğinde, ‘epigastrik hassasiyet’ Crohn hastalarında ülseratif kolit hastalarına göre anlamlı şekilde yüksek saptandı ( $p<0,05$ ). Ayrıca Crohn hastalarında ‘perianal abse’, ‘perianal fistül’, ‘eklem bulguları’, ‘göz bulguları’ ve ‘cilt bulguları’ ülseratif kolit hastalarına göre daha sık görülmesine rağmen, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 11’de gösterildi.

**Tablo 11. Hastaların laboratuvar bulguları**

	Ortalama $\pm$ SS
<b>Hemoglobin(gr/dl)</b>	11,3 $\pm$ 2,3
<b>Hematokrit(%)</b>	34,5 $\pm$ 6
<b>MCV(fl)</b>	78,1 $\pm$ 8,1
<b>WBC (bin/mm<sup>3</sup>)</b>	9,2 $\pm$ 3,6
<b>Trombosit(bin/mm<sup>3</sup>)</b>	422 $\pm$ 154
<b>ESR(mm/saat)</b>	32,5 $\pm$ 25,2
<b>CRP(mg/L)</b>	27,6 $\pm$ 40,5
<b>Albümin(gr/dl)</b>	4,1 $\pm$ 1,7
<b>T.protein(gr/dl)</b>	7 $\pm$ ,94
<b>BUN(mg/dl)</b>	9,3 $\pm$ 5,5
<b>Kreatinin(mg/dl)</b>	,52 $\pm$ ,22
<b>S.demir(<math>\mu</math>g/dl)</b>	39,1 $\pm$ 31,8
<b>Demir (%)</b>	12 $\pm$ 8,9
<b>Kalsiyum(mg/dl)</b>	9,4 $\pm$ ,72
<b>Ferritin(ng/ml)</b>	50,9 $\pm$ 55
<b>B12(pg/ml)</b>	475 $\pm$ 282
<b>Folik asit(ng/ml)</b>	8,8 $\pm$ 4,1



<b>IgG(gr/L)</b>	141,9 ±428,6
<b>IgA(gr/L)</b>	9,3 ±26,9
<b>IgM(gr/L)</b>	14,2 ±42,1
<b>IgE(IU/ml)</b>	166,7 ±320,9
<b>AST(U/L)</b>	22,1 ±10,5

SS:Standart sapma ESR:eritrosit sedimentasyon hızı CRP:C-reaktif protein

Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının laboratuvar parametreleri ayrı ayrı ele alındığında, ‘kalsiyum’ ve ‘albumin’ düzeyi Crohn hastalarında ÜK hastalarına göre anlamlı olarak düşük saptandı ( $p<0,05$ ). Trombosit sayısı, ESR ve CRP ise Crohn hastalarında ülseratif kolit hastalarına göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0,05$ ).

Hastaların karşılaştırmalı laboratuvar bulguları Tablo 12’de gösterildi.

**Tablo 12. Hastaların karşılaştırmalı laboratuvar bulguları**

	<i>Ülseratif Kolit</i>		<i>Crohn</i>		<b>P</b>
	<b>Ortalama</b>	<b>±SS</b>	<b>Ortalama</b>	<b>±SS</b>	
<b>Hemoglobin (gr/dl)</b>	11,4±	2,3	10,9±	2,2	0,21
<b>Hematokrit (%)</b>	34,8±	6,1	33,2±	5,5	0,38
<b>MCV</b>	78,9±	7,7	75,1±	9,3	0,21
<b>WBC (bin/mm<sup>3</sup>)</b>	8,7±	2,8	11,1±	5,4	0,34
<b>Trombosit (bin/mm<sup>3</sup>)</b>	393±	117,9	536,3±	219,6	<b>0,04</b>
<b>ESR (mm/saat)</b>	28,1±	22	48,6±	30,6	<b>0,01</b>
<b>CRP (mg/L)</b>	21,2±	31,8	50,9±	59,9	<b>0,03</b>
<b>Albümin (gr/dl)</b>	4,3±	1,9	3,5±	,6	<b>0,01</b>
<b>T.Protein (gr/dl)</b>	7,1±	,9	6,8±	,7	0,3
<b>BUN (mg/dl)</b>	9,5±	6	8,6±	3,1	0,92
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	,52±	,23	,49±	,2	0,52
<b>S.Demir (µg/dl)</b>	40,2±	32,3	35,4±	31	0,78
<b>Demir (%)</b>	11,6±	8,6	13,5±	10	0,40
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	9,5±	,7	9±	,5	<b>0,01</b>
<b>Ferritin (ng/ml)</b>	45,8±	44,2	67,3±	81,5	0,54
<b>B12 (pg/ml)</b>	465±	288,6	512,6±	269,6	0,44
<b>Folik Asit (ng/ml)</b>	9±	4,1	8±	4,5	0,29

SS:Standart sapma

Crohn hastalarında hemoglobin, hematokrit, MCV, total protein, BUN, kreatinin, serum demir ve folik asit düzeyleri ÜK hastalarına göre düşük olarak saptanmış olmasına rağmen, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Laboratuvar bulgularındaki akut faz yüksekliği ile ülseratif kolit alt grupları ve Crohn hastalığı arasındaki ilişki incelendiğinde, yaygın kolitte CRP seviyesi diğer ülseratif kolit formları ve Crohn hastalığına kıyasla anlamlı olarak yüksek olarak bulundu ( $p>0,05$ ). ESR yönünden hastalık grupları arasında ise bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

CRP ve ESR ile hastalık grupları arasındaki ilişki Tablo 13 ve 14'te gösterildi.

**Tablo 13. CRP ve hastalık grupları arasındaki ilişki**

	<i>CRP(mg/dl)</i>	<i>p</i>
<b>Distal ÜK</b>	22,4 ± 30,2	
<b>Proktosigmoidit</b>	19,3 ± 31	
<b>Yaygın Kolit</b>	68 ± 57	<b>0,04</b>
<b>Proktit</b>	7 ± 7,7	
<b>Pankolit</b>	5 ± 6,7	
<b>Crohn</b>	50,9 ± 59,2	

**Tablo 14. ESR ve hastalık grupları arasındaki ilişki**

	<i>ESR(mm/saat)</i>	<i>p</i>
<b>Distal ÜK</b>	28,3 ± 16,2	
<b>Proktosigmoidit</b>	33,9 ± 30,1	
<b>Yaygın Kolit</b>	22,7 ± 15,2	<b>0,08</b>
<b>Proktit</b>	13,8 ± 8,8	
<b>Pankolit</b>	29 ± 27,5	
<b>Crohn</b>	48,6 ± 30,6	

Çalışmaya dahil edilen hastaların gaita incelemesinde 36 hastanın gaitada gizli kan pozitifliği olduğu, mikroskopide 10 hastada gaitada lökosit, 2 hastada gaitada

eritrosit, 26 hastada ise gaitada lökosit ve eritrosit saptandığı görüldü. On sekiz hastanın gaita tetkikleri normal idi.

Clostridium Difficile toksini 2 hastada pozitif olarak saptandı.

Hastaların gaita tetkik sonuçları Tablo 15’te gösterildi.

**Tablo 15. Gaita özellikleri**

		<i>Ülseratif kolit</i>	<i>Crohn</i>
		n (%)	n(%)
<b>Gaitada Gizli Kan</b>	<b>pozitif</b>	32 (72,7)	4 (33,3)
<b>Gaitada Parazit</b>	<b>Entemoeba</b>	3 (6,5)	0 (0)
	<b>Diğer</b>	1 (2,2)	0 (0)
<b>Gaita Mikroskopi</b>	<b>Lökosit</b>	5 (11,1)	5 (45,5)
	<b>Eritrosit</b>	2 (4,4)	0 (0)
	<b>Lökosit+Eritrosit</b>	25 (55,6)	1 (9,1)
	<b>Normal</b>	13 (28,9)	5 (45,5)
<b>C.Difficile Toksini</b>	<b>pozitif</b>	2 (10)	0 (0)

Hastalardan 17’sinde FMF gen mutasyonu varlığını araştırmak amacıyla FMF gen analizi yapıldığı görüldü. Onbirinde heterozigot mutasyon saptandı. Bir hastanın FMF gen analizi dış merkezde çalışıldığından sonucuna ulaşılamadı.

Ülseratif kolit ve Crohn hastaları arasında FMF gen mutasyonu açısından yapılan karşılaştırmaya Tablo 16’da yer verildi.

**Tablo 16. Fmf gen analizi değerlendirilen hastalar**

	<i>Ülseratif Kolit</i>	<i>Crohn</i>
	n (%)	n (%)
<b>homozigot</b>	0 (0)	0 (0)
<b>heterozigot</b>	5 (10,9)	6 (50)
<b>Mutasyon yok</b>	4 (8,7)	1 (8,3)

FMF gen mutasyonu pozitifliği Crohn hastalarında anlamlı olarak yüksek saptandı (p:0,013).

Hastalardan 15’nde pANCA pozitifliği araştırıldı. Onbir hastada negatif, 4 hastada

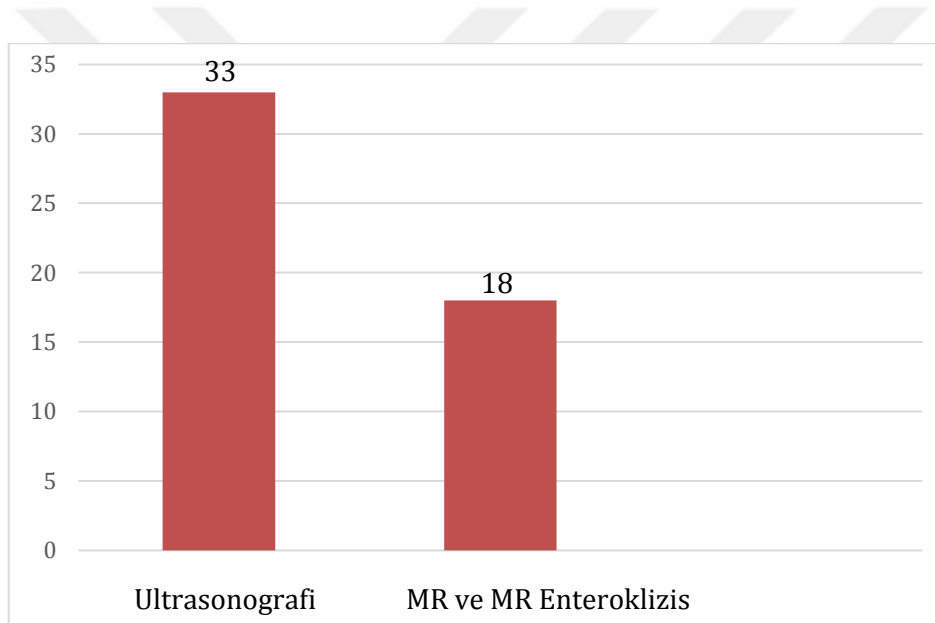
pozitif olduğu görüldü. Pozitif olarak saptanan hastaların tamamının ülseratif kolit olduğu görüldü, ancak anlamlı bulunamadı ( $p>0,05$ ).

Fekal kalprotektin düzeyi 4 hastada ölçüldü. Ortalama değer  $279,6 \pm 117,1 \mu\text{g/g}$  dışı idi. Hastaların üçü ÜK, biri Crohn hastası idi.

Ülseratif kolit hastalarında bulunan ortalama kalprotektin değeri  $240 \pm 105 \mu\text{g/g}$  dışı idi. Crohn hastalarından birinde bakılan kalprotektin değeri ise  $400 \mu\text{g/dl}$  idi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda tanıya giderken bazı radyolojik görüntüleme yöntemlerine başvurulduğu görüldü. Bu amaçla en sık kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemleri ultrasonografi, abdominal MR ve MR enteroklizis idi.

Uygulanan görüntüleme yöntemleri Şekil 1’de gösterildi.



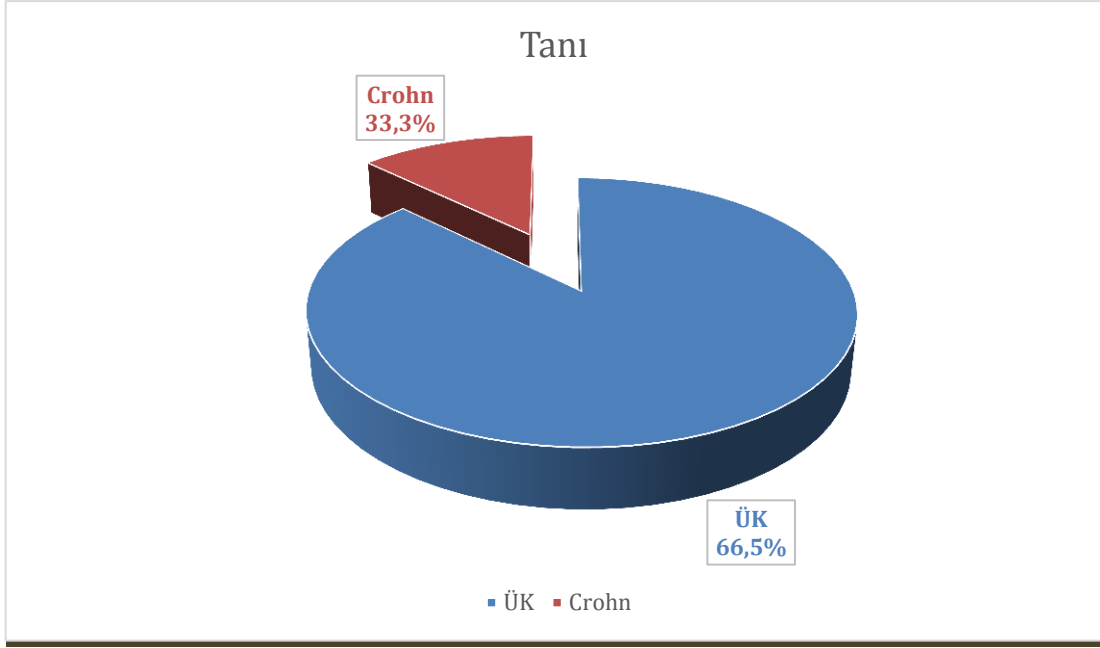
**Şekil 1. Radyolojik görüntülemeler**

Hastalardan 33’üne ultrasonografi; 18’ine MR ve MR enteroklizis uygulandığı belirlendi.

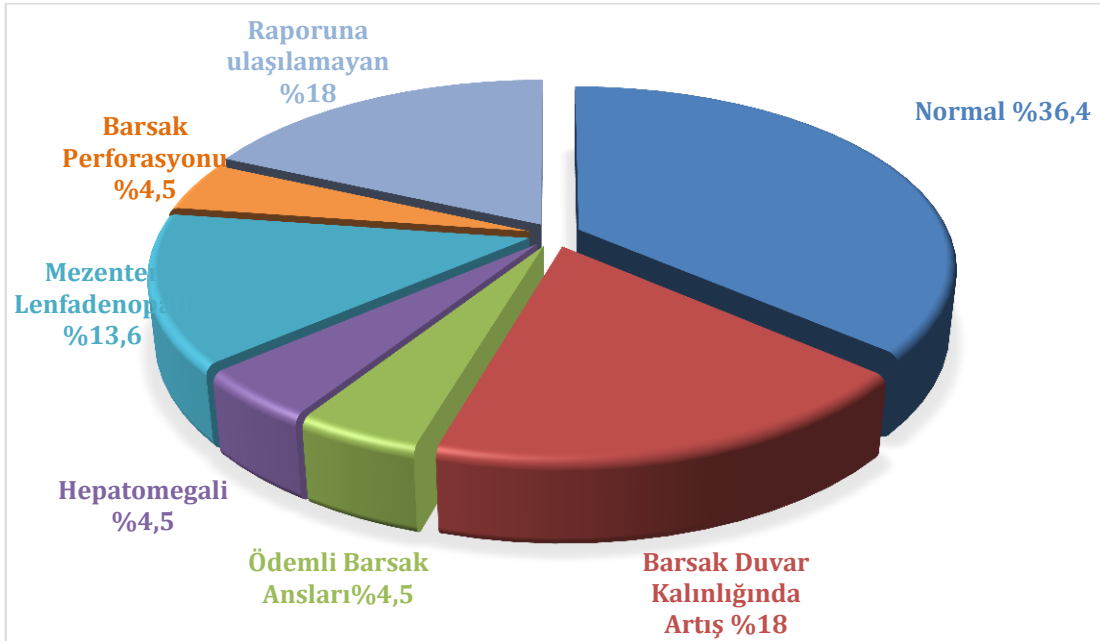
Ultrasonografi yapılan hastalardan 22’si ÜK tanısı alan hastalar idi. Sekiz hastada normal ultrasonografi bulguları saptanırken, 4 hastada barsak duvar kalınlığında artış, bir hastada ödemli barsak ansları, bir hastada hepatomegali, 3 hastada mezenter lenfadenopati, bir hastada da barsak perforasyonu saptandı. Dört hastanın ultrasonografi raporlarına ulaşılamadı. Ultrasonografi yapılan 11 hasta ise Crohn hastası idi. Bu hastalardan altısında çekum ve terminal ileum duvar kalınlaşması ile birlikte terminal ileit tablosu olduğu saptandı. Bir hastada transvers kolon duvarında kalınlaşma, birinde

splenik fleksura distalindeki kolon mukozasında kalınlaşma, birinde ise tüm kolon duvarında diffüz, simetrik kalınlaşma mevcut idi. Bir hastada mezenterik lenfadenopati ile birlikte sigmoid kolon duvarında ödem, bir hastada ise mezenterik lenfadenopati ile birlikte invajinasyon saptandı.

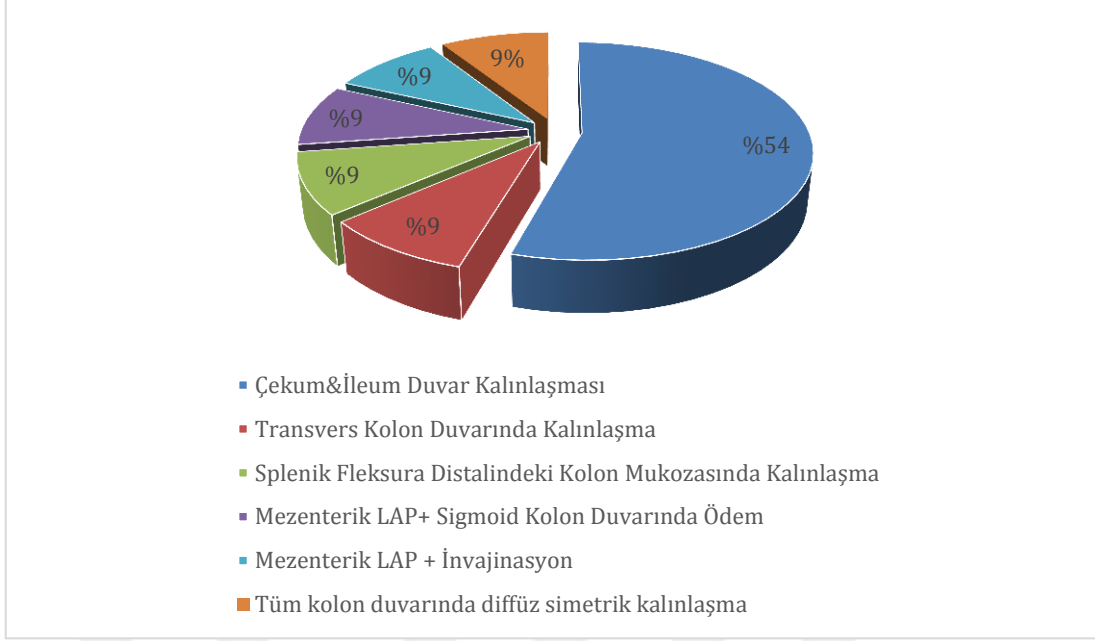
Hastalıklara göre ultrasonografi dağılımı ve bulguları Şekil 2,3 ve 4'te gösterildi.



Şekil 2. Ultrasonografi dağılımı



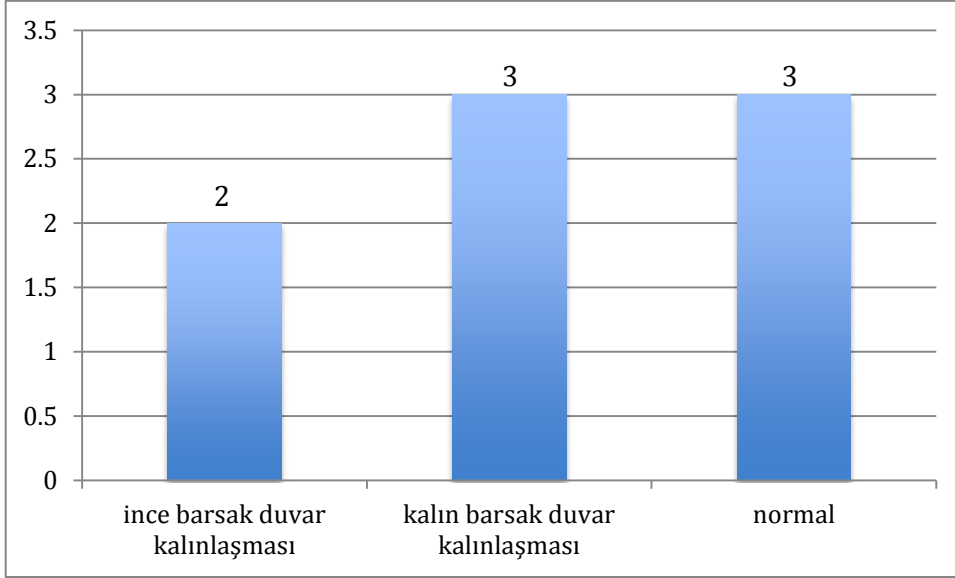
Şekil 3. Ülseratif Kolit ultrasonografi bulguları



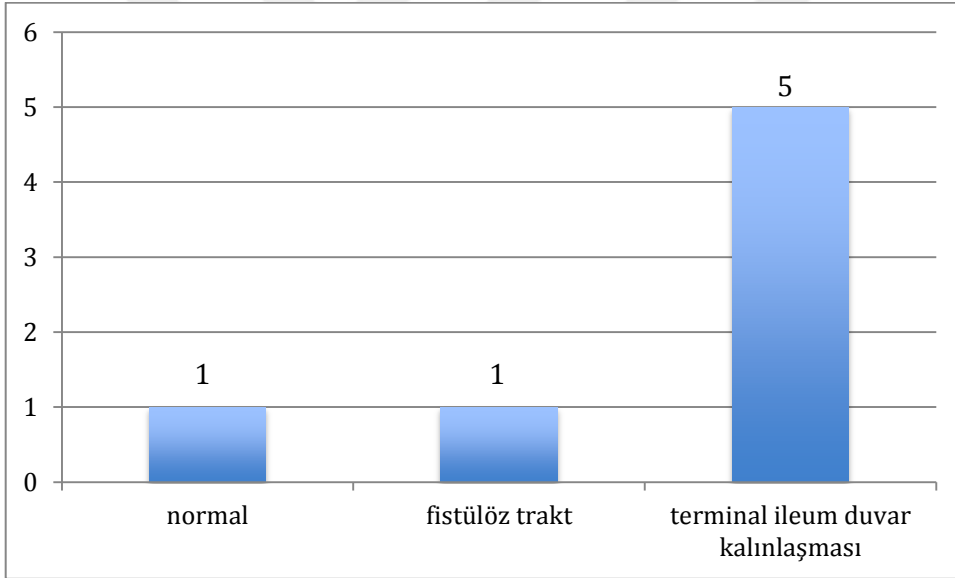
**Şekil 4. Crohn hastaları ultrasonografi bulguları**

Hastaların MR ve MR enteroklizis bulguları incelendiğinde, değerlendirilen 18 hastadan 10'u ÜK, sekizi Crohn hastası idi. Ülseratif kolit hastalarından üçünde MR bulgularının normal, iki hastada terminal ileum duvar kalınlığında artış şeklinde raporlandığı görüldü. Üç hastada kolon duvarında kalınlaşma, bu hastalardan birinde de haustra kaybı saptandı. İki hastanın bulguları yetersiz olarak değerlendirildi. MR ve MR enteroklizis yapılan sekiz Crohn hastasından birinde fistülöz traktlar, beş hastada terminal ileum duvar kalınlaşması mevcut idi. Bir hastanın bulguları normal, bir hastanın ise yetersiz olarak değerlendirildi.

MR ve MR enteroklizis bulguları Şekil 5 ve 6'da gösterildi.



**Şekil 5. Ülseratif kolit hastalarının MR ve MR enteroklizis bulguları**



**Şekil 6. Crohn hastalarının MR ve MR enteroklizis bulguları**

Ülseratif kolit tanısı alan hastalardan üçünde toksik megakolon tespit edildi. Bu hastalarda daha sonra steroid direnci gelişmiş ve infliksimab tedavisi başlanmış idi.

Hastaların kolonoskopi bulguları tutulum yerine göre ülseratif kolit için distal ülseratif kolit, proktosigmoidit, yaygın kolit, proktit ve pankolit olmak üzere toplam 5 ana grupta toplandı. Crohn hastalarının bulguları ayrıca incelendi. Ülseratif kolit hastalarının alt grupları Tablo 17’de gösterildi.

**Tablo 17. Ülseratif kolit alt grupları**

	Sayı	%
<b>Distal ÜK</b>	18	39,1
<b>Proktosigmoidit</b>	14	30,4
<b>Yaygın Kolit</b>	4	8,7
<b>Proktit</b>	6	13,0
<b>Pankolit</b>	4	8,7

Yapılan analize göre distal ülseratif kolitli olgularda en sık submukozal damarlanma kaybı, ülser, ödemli barsak ansları ve frajil mukoza saptandığı görüldü. Proktosigmoiditli hastalarda en sık ülser, ödemli barsak ansları ve frajil kolon mukozası saptandığı görüldü. Yaygın koliti olan hastalarda en sık ülser ve eksüda görülürken; proktitli hastalarda en sık ödemli ve frajil rektum mukozası görüldüğü belirlendi. Pankolitli hastalarda submukozal damarlanma kaybı, ödemli kolon mukozası ile, iki hastada da ileumda nodüler hiperplazi olduğu saptandı.

Crohn hastalarında daha çok ödemli barsak ansları, ülser, frajil mukoza ve 2 hastada da lümeninde daralma saptandığı görüldü.

Kolonoskopi bulguları Tablo 18 ve 19’da özetlendi.

**Tablo 18. Ülseratif kolit hastalarında kolonoskopi bulguları**

<b>KOLONOSKOPI</b>	<b>DİSTALÜK</b>	<b>PROKTOSİGMOİDİT</b>	<b>YAYGIN KOLİT</b>	<b>PROKTİT</b>	<b>PANKOLİT</b>	<b>TOPLAM</b>
<b>Aftöz Lezyon</b>	3	0	0	1	0	4
<b>Polip</b>	0	1	0	0	0	1
<b>Hemoroid</b>	1	0	0	0	0	1
<b>Ödemli Barsak Ansları &amp; Damarlanma Kaybı</b>	20	16	2	6	5	49
<b>Frajil Mukoza &amp; Eksüda &amp; Ülser</b>	22	21	6	6	1	56



**Tablo 19. Crohn hastalarında kolonoskopi bulguları**

<b>KOLONOSKOPI</b>	<b>n</b>
<b>Polip</b>	1
<b>Hemoroid</b>	1
<b>Ödemli Barsak Ansları &amp; Damarlanma Kaybı</b>	11
<b>Frajil Mukoza &amp; Eksüda &amp; Ülser</b>	11

Patoloji sonuçlarına göre 23 hastada barsak mukozasının lamina propria tabakasında ödem, 52 hastada mononükleer hücre infiltrasyonu. 24 hastada kript absesi, 4 hastada ise submukozal lenf follikülleri olduğu görüldü. Dört hastada mukozada taze kanama alanları, 3 hastada nekrotik eksüda, 2 hastada granülom, 2 hastada gland kaybı, 2 hastada ülser alanlar, bir hastada granülasyon dokusu, bir hastada ise lamina propria tabakasında bağ dokusu artışı olduğu tespit edildi. Hastaların patoloji sonuçları Tablo 20’de özetlendi.

**Tablo 20. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının patoloji sonuçları**

	<b>Ülseratif kolit</b>	<b>Crohn</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Kolon mukozasında ödem</b>	18 (39,1)	5 (41,6)
<b>Kript absesi</b>	21 (45,6)	4 (33,3)
<b>L.Propriya’da PMNL</b>	46 (100)	10 (83,3)
<b>Submukozal Lenfoid Follikül</b>	18 (39,1)	1 (8,3)
<b>Granülom</b>	3 (6,5)	2 (16,6)
<b>Toplam</b>	46 (100)	12 (100)

Hastaların tedavilerinde kullanılan ajanlardan sulfasalazin 3 hastada, meselazin 56 hastada, steroid 28 hastada, azatioprin 27 hastada, infliksimab ise 11 hastada kullanıldı. FMF gen analizi çalışılan ve heterozigot mutasyon saptanan 11 hastada klinik tablonun uyması nedeniyle anlamlı kabul edilip kolşisin başlandığı görüldü. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının tedavisinde kullanılan ajanlar Tablo 21’de gösterildi.

**Tablo 21. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının tedavisinde kullanılan ajanlar**

	<i>Ülseratif kolit</i>	<i>Crohn</i>
	n (%)	n (%)
sulfasalazin	3 (6,5)	0 (0)
meselazin	45 (97,8)	11 (100)
steroid	19 (41,3)	9 (81,8)
azatioprin	20 (43,5)	7 (63,6)
infliksimab	6 (13,0)	5 (45,5)
kolşisin	6 (13,0)	5 (41,7)

Steroid alan ülseratif kolit hastalarında steroidin  $2,4 \pm 1,5$  dönem, Crohn hastalarında ise  $2,6 \pm 1,1$  dönem kullanıldığı görüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastaların relaps ve atak oranları Tablo 22’de gösterildi.

**Tablo 22. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının relaps ve atak oranları**

	<i>Ülseratif kolit</i>	<i>Crohn</i>
	ortalama $\pm$ ss	ortalama $\pm$ ss
Relaps sayısı	,67 $\pm$ 1,1	,92 $\pm$ 1,1
Atak sayısı	,80 $\pm$ 1,3	1,64 $\pm$ 1,1

Hastalık aktivitesini yansıtan Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUKAİ) ve Pediatrik Crohn Aktivite İndeks (PCHAİ)’leri incelendi. Ortalama PUKAİ skoru:  $41,9 \pm 16,8$  iken, ortalama PCHAİ skoru:  $49,8 \pm 15,4$  idi.

Aktivite indekslerindeki artışın steroid direnci/bağımlılığına veya infliksimab kullanımına neden olup olmadığı araştırıldı. PUKAİ ve PCHAİ ile steroid direnci/bağımlılığı ve İnfliksimab kullanımı arasındaki ilişki Tablo 23 ve 24’de gösterildi.

**Tablo 23. PUKAİ ile Steroid direnci/bağımlılığı ve İnfliksimab kullanımı**

		<i>PUKAİ</i>	<i>p</i>
steroid direnci/ bağımlılığı	yok	39,5 $\pm$ 16,6	<b>0,013</b>
	var	55 $\pm$ 11,5	
infliksimab kullanımı	yok	40,1 $\pm$ 16,9	<b>0,039</b>
	var	53,3 $\pm$ 11,7	

Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUKAİ) ile steroid direnci/bağımlılığı arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p:0,013). PUKAİ ile infliksimab kullanımı arasındaki ilişki incelendiğinde; PUKAİ arttıkça, infliksimab kullanımının da anlamlı bir şekilde arttığı saptandı (p:0,039).

PCHAİ ile steroid direnci/bağımlılığı veya infliksimab kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>0,05).

**Tablo 24. PCHAİ ile Steroid direnci/bağımlılığı ve İnfliksimab kullanımı**

		<i>PCHAİ</i>	<i>p</i>
Steroid/direnci bağımlılığı	yok	49,7 ± 19,8	0,792
	var	50 ± 10,0	
infliksimab kullanımı	yok	45,2 ± 13,0	0,247
	var	55,4 ± 17,5	

Hastalardan bazılarında başvuruda intravenöz veya oral antibiyoterapi kullanımı olduğu görüldü. En sık kullanılan antibiyotiklerin metronidazol + sefotaksim ve tekli metronidazol olduğu görüldü.

Çalışmaya dahil edilen ülseratif kolit ve Crohn hastalarının antibiyotik kullanımı Tablo 25’de gösterildi.

**Tablo 25. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının antibiyotik kullanımı**

	<i>Ülseratif kolit</i>	<i>Crohn</i>
	n ( % )	n (%)
meropenem	2 (4,3)	0 (0)
metronidazol	23 (50,0)	3 (25,0)
metronidazol+siprofloksasin	3 (6,5)	0 (,0)
sefotaksim+metronidazol	11 (23,9)	3 (25,0)
seftriakson+metronidazol	4 (8,7)	5 (41,7)
yok	3 (6,5)	1 (8,3)

Hastaların bir kısmı mevcut tedavilerine ek olarak enteral beslenme ürünü kullanmaktaydı. Enteral beslenme ürünü olarak en çok tercih edilen ürünün tedavide etkinliği gösterilen Modulen IBD olduğu görüldü.

Hastaların enteral beslenme ürünü kullanım durumları Tablo 26’da gösterildi.

**Tablo 26. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının enteral beslenme ürünü kullanımı**

	<i>Ülseratif kolit</i>	<i>Crohn</i>
	n (%)	n (%)
<b>Enteral beslenme</b>		
Modulen	12 (26,1)	9 (75)
diğer	2 (4,3)	0 (0)

Hastalardan 18'inin takipte izlemiden çıktığı, 33'ünün ilaç tedavileri ile remisyonda olduğu, yedisinin ilaçsız olarak remisyonda olduğu saptandı.

Ülseratif kolit tanısı alan hastalardan birinde barsak perforasyonu geliştiği ve total kolektomi yapıldığı saptandı.

## 5. TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalıkları gelişmiş ülkelerde yaşayan çocuklarda en sık görülen sindirim sistemi hastalıklarındandır. (87).

Çalışmamızda, Ocak 2005-Aralık 2015 tarihleri arasında fakültemizde tanı alan 58 hastanın %79,3'ü ülseratif kolit, %20,7'si Crohn hastalığı idi. Benchimol ve ark.(88) yaptıkları epidemiyolojik çalışmada, son yıllarda Canada, Norveç, İsveç gibi ülkelerde ve İspanya ile Hırvatistan gibi Güney Avrupa ülkelerinde çocukluk çağında Crohn hastalığı insidansında bir artış olduğu belirtilse de; bizim çalışmamızda hastaların çoğu ülseratif kolit tanısına sahipti. Ülkemizde Beşer ve ark.(9) çalışmasındaki hastaların %33,9'u Crohn hastalığı, %66'sı ise ülseratif kolit tanısı almışlardı. Aynı çalışmada Crohn hastaları için Erkek/Kız oranı 3,5/1; ülseratif kolit hastalarında ise 1,3/1 olarak verilmişti. Çalışmamızda Crohn hastalarında Erkek/Kız oranı 2/1, ülseratif kolit hastalarında ise Kız/Erkek oranı 1,7/1 bulundu.

Bu bağlamda, ülkemizde ülseratif kolitin Crohn hastalığına oranla daha sık görüldüğü ve erkeklerde Crohn hastalığının kızlara göre daha fazla görüldüğü düşünülebilir.

Çalışmamıza dahil edilen ülseratif kolit hastalarının yaş ortalaması  $15\pm 4$  yaş, Crohn hastalarının yaş ortalamasının ise  $16\pm 5$  yaş idi. Dimakou ve ark. çalışmasında (87); ülseratif kolit tanılı hastaların yaş ortalaması 9,2; Crohn hastalarının yaş ortalaması ise 10,5 idi. Bizim çalışmamızda da ülseratif kolit hastalarının daha erken yaşta tanı aldıkları saptandı ancak Dimakou ve ark. çalışmasına göre hastalarımızın yaş ortalamasının daha yüksek olmasının nedeni, Yunanistan'da yapılan bu çalışmanın Ocak 1981-Aralık 2011 yılları arasında toplam 483 hastanın katıldığı daha uzun süreli ve daha fazla popülasyona sahip bir çalışma olması olabilir. Diğer bir neden de, daha geniş bir popülasyona sahip olan bu çalışmada (87) belirtildiği gibi, özellikle son dekatta Crohn hastaları için tanı alma süresinin kısalması olabilir.

A. Sawczenko ve ark. çalışmasında (89), Crohn hastalarının başvurudaki boy ve kilo Z skorlarının düşük olduğu saptanmış, ülseratif kolit ve tanımlanmamış kolit hastalarının ise ortalama boy ve kilo Z skorlarının etkilenmediği belirtilmişti.

Ülkemizde Beşer ve ark. çalışmasında (9), yaşa göre ağırlık ve yaşa göre boy Z skorlarının ortalaması -2 SDS altında saptanmıştı ve bu oran, Crohn hastalarında belirgin olarak daha düşük idi. Çalışmamızda, ülseratif kolit hastaların %17,9'unun, Crohn hastalarının ise %20'sinin başvurudaki boy ortalamaları -2SDS altında idi. Hastaların ağırlık ortalamaları değerlendirildiğinde; ülseratif kolit hastalarının %21,4'ünün, Crohn hastalarının ise %33,3'ünün başvuruda -2SDS altında oldukları saptandı. Bu tespitlere göre, Crohn hastalarındaki büyüme geriliğinin daha belirgin olduğu düşünülebilir.

Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde, ülseratif kolit hastalarının daha çok 'kanlı ishal' ile, Crohn hastalarının ise 'kilo kaybı' ve 'halsizlik' ile başvurdukları görüldü. Beşer ve ark. çalışmasında (9) ülseratif kolit hastalarında en sık başvuru şikayetleri 'ishal', 'kanama' ve 'karın ağrısı' iken; Crohn hastalarında 'karın ağrısı', 'ishal' ve 'kilo kaybı'nın temel şikayetleri oluşturduğu saptandı. Buna göre, 'kilo kaybı' ile birliktelik gösteren 'karın ağrısı'nın Crohn hastalığı için; 'kanlı ishal'in ise ülseratif kolit için en sık görülen semptomlar arasında oldukları, ancak kesin tanı için yine de endoskopik ve patolojik tetkiklere ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tanı almadan önceki ortalama şikayet süreleri ülseratif kolit için  $9\pm 16,1$  ay iken, Crohn hastalarında bu süre  $28,1\pm 35$  ay idi.

Dimakou ve ark. çalışmasında (87), ülseratif kolit hastalarının şikayet süresi ortalama  $0,6\pm 1,5$  yıl iken, Crohn hastalarının ortalama şikayet süresi  $0,9\pm 1,9$  yıl idi. Crohn hastalığı için başvuru öncesi şikayet süreleri arasındaki bu farkın nedeni, Crohn hastalığının daha çok karın ağrısı ve kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlarla prezente olması ve bu nedenle, sosyokültürel düzey farkının da etkisiyle, çalışmamızdaki hastaların daha geç hastaneye başvurmuş olmaları olabilir.

Çocukluk çağı inflamatuvar barsak hastalıklarını ele alan bir değerlendirmede (90), ülseratif kolit hastalarında tanı gecikmesinin 5-8 aya kadar, Crohn hastalarında ise 7-11 aya kadar uzayabildiği belirtilmektedir. Çalışmamızdaki hastaların ortalama tanı süreleri ülseratif kolit hastalarında  $42\pm 91,3$  gün, Crohn hastalarında ise  $28,1\pm 35$  gün olarak saptandı. Crohn hastalarının daha erken tanı almış olmalarının nedeni, çalışmamıza dahil edilen hastaların uzun bir nonspesifik semptom dönemi sonrasında,

şikayetlerinde belirgin artış nedeniyle başvurmaları ve bu hastalarda görüntüleme yöntemlerinin ve kesin tanıya giden kolonoskopinin daha erken uygulanmış olması olabilir.

Hastaların fizik muayene bulguları arasında hem ülseratif kolit hem de Crohn olgularında en sık bulgunun epigastrik hassasiyet olduğu görüldü. Ekstraintestinal bulgulardan en sık görüleni ise artrit idi. Diefenbach ve ark. çalışmasında (91) da en sık ekstraintestinal bulgunun artrit olduğu ve inflamatuvar barsak hastalığı olan çocuklarda %7-25 oranında görülebildiği belirtilmiştir. Heyman ve ark. çalışmasında (92) artrit (%26) ve aftöz stomatit (%21) çocukluk çağı inflamatuvar barsak hastalıklarında en sık görülen ekstraintestinal bulgular olarak saptanmıştır. Görülmektedir ki; artrit ve tekrarlayan aftöz stomatit gibi bulguları olan hastalarda, büyüme geriliği, karın ağrısı, kronik ishal ve rektal kanama gibi semptomlar sorgulanmalı, altta yatan inflamatuvar barsak hastalığı olabileceği unutulmamalıdır.

Beşer ve ark. (9) çalışmasında inflamatuvar barsak hastalığı tanısı alan çocukluk yaş grubundaki hastalarda en sık saptanan fizik muayene bulgusu karında hassasiyet (%60,4) idi. Aynı çalışmada perianal fissür ülseratif kolit hastalarında %22,9, Crohn hastalarında %61,1 oranında; perianal fistül ise ülseratif kolit olgularında %14,3, Crohn olgularında ise %44,4 oranında saptanmıştı. Çalışmamızda da perianal fistül Crohn hastalarında daha fazla görülürken (%8,3), perianal fissür ise iki grupta da benzer oranda saptandı (ülseratif kolit olgularında %8,9; Crohn olgularında %8,3).

Crohn hastalığında ülseratif kolitten farklı olarak perianal fistül oluşumunun fazla görülmesinin nedeni, genellikle barsağın tüm tabakalarının tutulmuş olması ve Crohn hastalığında en sık tutulan bölgelerden biri olmasıdır. (93).

Hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde, ülseratif kolit hastalarının hemoglobin değerlerinin ortalaması  $11,5 \pm 2,3$  gr/dl iken, Crohn hastalarında bu ortalama  $10,9 \pm 2,2$  gr/dl, daha düşük olarak saptandı. Her iki grupta MCV ortalaması  $78,1 \pm 8,1$  fl idi. Heyman ve ark. çalışmasında (92), anemi en sık rastlanan ekstraintestinal bulgulardan biri olarak saptanmıştır. Dimakou ve ark. çalışmasında (87), ülseratif kolit hastalarının %14,2'sinde, Crohn hastalarının ise %29,9'unda anemi saptanmıştır. Mack ve ark. çalışmasında (94) ise ağır Crohn hastalığında, ağır ülseratif

kolite göre hemoglobin değerleri daha yüksek olarak saptanmış ve başvurudaki hemoglobin değerlerinin yaşı gruplarına göre değiştii de vurgulanmıştır. Çalışmamızdaki sonuç farkının, hastalarımızın başvurudaki yaş ortalamasının bu çalışmada belirtilen aralıktan farklı olması nedeniyle olduğu düşünülebilir. Hastaların başvurudaki ortalama beyaz küre sayısı  $9200 \pm 3500/\text{mm}^3$  iken, ayrı ayrı ele alındığında; ülseratif kolit tanısı almış olanlarda  $8700 \pm 2800/\text{mm}^3$ , Crohn hastalarında ortalama beyaz küre sayısı  $11000 \pm 5400/\text{mm}^3$  olarak saptandı. Beşer ve ark. çalışmasında hastaların başvurudaki ortalama beyaz küre sayısı  $11500/\text{mm}^3 \pm 5500/\text{mm}^3$  olarak bulunmuştur (9). Koçhan ve ark. yetişkin hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada (95), lökositöz ile ülseratif kolit ve Crohn hastalığı aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptamazken; kontrol grubuna göre ülseratif kolit ve Crohn hastalarının lökosit sayılarında lökositöz lehine anlamlı farklılık olduğunu saptamışlardır. Bu durum, ülseratif kolit ve Crohn hastalarında, tedavi altında olmalarına rağmen minimal düzeyde inflamasyonun devam ettiğinin göstergesi olabilir.

C-reaktif protein, inflamasyon gibi akut faz uyarısına neden olan durumlarda çoğunlukla hepatositlerde üretilmektedir ve inflamatuvar barsak hastalıkları gibi kronik inflamasyonla seyreden hastalıkların aktivitesini değerlendirmekte kullanılmaktadır (96). ESR ve CRP'nin inflamatuvar barsak hastalıklarının aktif döneminde çoğunlukla arttığı yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (96,97). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda ülseratif kolit alt gruplarından yaygın kolitte CRP seviyesinin diğer formlardan ve Crohn hastalarının ortalamasından daha yüksek olduğu saptandı. Genel olarak bakıldığında ise, ESR ve CRP Crohn hastalarında ülseratif kolit hastalarına göre anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Yapılan bazı çalışmaları (96,98,99) da Crohn hastalarının başvurudaki CRP değerlerinin ülseratif kolit hastalarına göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Yaygın koliti olan olgularda kolonoskopide en sık ülser ve eksüda görülmüş olması, tutulum bölgesinin geniş olması (rektumdan splenik fleksura proksimaline kadar olan uzanım), başvurudaki akut faz yüksekliği ile ilişkilendirildi. Çalışmamızdaki CRP düzeyleri diğer çalışmaları ile benzerlik göstermektedir (96,98,99,100).

Yetişkin hastalarda yapılan bazı çalışmaları göstermektedir ki Clostridium Difficile toksini inflamatuvar barsak hastalarında relapslara ve çoğu zaman hastaneye



yatış gerektiren ishallere yol açmaktadır (101). Çalışmamıza dahil edilen hastalardan ikisinde *C.Difficile* toksini pozitif saptanmış olup, bu iki hasta da ülseratif kolit tanısı alan hastalar idi. Mylonaki ve ark. çalışmasında (102), *C.Difficile* insidansının inflamatuvar barsak hastalıklarında giderek artması nedeniyle birçok merkezde belirli aralıklarla dışkı incelemesi yapıp toksin çalışıldığı belirtilmektedir. Bizim çalışmamıza dahil edilen 58 hastadan sadece ikisinde saptanmış olması, bundan önceki yıllarda *C.difficile* toksininin gaita incelemesinde rutin olarak bakılmamış olması olabilir. Belirli aralıklarla yapılan dışkı incelemesi ve kültürü çocukluk çağı inflamatuvar barsak hastalıklarının izleminde rutin uygulanan tetkikler olmalıdır.

Çocukluk çağı inflamatuvar barsak hastalıklarında mikrobiota üzerine yapılmış bir çalışmada (103), bazı ülseratif kolit hastalarında *bifidobacterium* sayısında azalma, Crohn hastalarında ise *bifidobacterium* sayısında azalma ile birlikte özellikle hastalığın aktif döneminde *E.Coli* sayısında artış saptanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda gaitada lökosit oranı ülseratif kolit hastalarında %11,1 iken, Crohn hastalarında %45,5 olarak saptandı. Demir ve ark.(100) yetişkin hastalara yönelik çalışmasında, fekal lökosit varlığının kolon iltihabını gösterdiği belirtilmekte ve ülseratif kolit benzeri tablo oluşturabilen *Hemorajik E.coli*, *Shigella* ve *Salmonella* gibi etkenlerin gaita kültürleriyle mutlaka dışlanması gerektiği savunulmaktadır. Çalışmamızdaki Crohn hastalarının %41,6'sında kolon tutulumu olması nedeniyle gaitada yüksek oranda lökosit saptanmış olduğu düşünüldü. Ülseratif kolit hastalarından üçünde gaitada *Entamoeba Histolytica*, birinde de *Blastomyces Hominis* (*B.Hominis*) saptandı. İnflamatuvar barsak hastalıkları ile *B.Hominis* birlikteliğini ele alan bir yayında (104), *B.Hominis*'in intestinal epitelden inflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırdığı belirtilmiştir. Hastamızdaki *B.hominis* enfeksiyonu da altta yatan mevcut hastalığın prezentasyonunu kolaylaştırmış olabilir.

Son yıllarda yayınlanan bazı çalışmalarda FMF ve inflamatuvar barsak hastalıklarının birlikteliği vurgulanmıştır (105). Tümgör ve ark.olgusunda(106) AAA tanılı bir hastada kolşisin tedavisine rağmen karın ağrısı ve ateş atakları devam ettiği için Crohn hastalığı yönünden değerlendirilmiş ve tedavi başlanmasıyla ateş direncinin ikinci günde kırıldığı saptanmıştır. Crohn hastalığına yatkınlık yaratan NOD2/CARD15 geni ile AAA geninin (MEFV) arasında fonksiyonel benzerlik olduğundan

bahsedilmiştir. Çalışmamıza alınan hastalardan 17'sine FMF gen analizi yapıldığı, ülseratif kolit tanılı beş, Crohn hastalığı tanısı alan altı hastada heterozigot gen mutasyonu saptandığı görüldü. Hastaların kliniklerinin uyumlu olması nedeniyle kolşisin tedavisi başlanmıştı. FMF gen mutasyonunun Crohn hastalarının %50'sinde pozitif saptanmış olması ve bu hastaların kolşisin tedavisinden fayda görmüş olmaları dikkat çekmektedir. İnflamatuar barsak hastalığı düşünülen hastalarda FMF gen analizi yapılması veya kolşisin tedavisine rağmen ateş ve karın ağrısı atakları dirençli seyreden vakalarda altta yatan inflamatuvar barsak hastalığı olabileceğinin düşünülmesi tedavide zaman ve maliyetten tasarruf sağlayabilir.

Hastalardan 15'inde pANCA pozitifliği araştırıldı. Pozitif olarak saptanan dört hasta da ülseratif kolit tanısı alan hastalar idi. ESPGHAN'ın Porto Grubu tarafından en son yayınlanan raporda (107), p-ANCA+/ASCA- olan ülseratif kolit tanılı çocukların tanıda daha ağır bir hastalık tablosuyla başvurduklarına dikkat çekilmektedir ve bu çocukların tedavide daha sık kalsinörin inhibitörleri veya biyolojik ajan kullanımına ihtiyaç duydukları, bazılarında ise kolektomi uygulanmak zorunda kalındığı belirtilmektedir. Çalışmamızda pANCA pozitif çıkan olguların ülseratif kolit tanısı almaları literatür ile uyumludur (9,107,108,109) Ülkemizde de inflamatuvar barsak hastalığından şüphelenilen durumlarda serolojik tanı yöntemlerinin yaygınlaştırılması gerekmektedir. Ancak Sabery ve ark. çalışmasında (97), ESR ve hemoglobin ölçümünün diğer serolojik testlere göre daha az maliyetli ve daha duyarlı tetkikler oldukları vurgulanmış ve genel pediatri yaklaşımında öncelikli tercih edilmeleri gerektiği savunulmuştur.

Kalprotektin, kalsiyum ve çinko bağlayan, granüositler içindeki sitozolik proteinlerin %60'ını oluşturan bir proteindir. Dışkıda görülmesi direkt olarak gastrointestinal sisteme nötrofil göçü anlamına geldiğinden, fekal belirteçlerin en önemlisi olarak görülmektedir (98). Fekal kalprotektin düzeyi çalışmamıza dahil edilen hastaların dördünde ölçüldü. Hastaların üçü ülseratif kolit, biri Crohn hastalığı tanısı alan hastalar idi.

Ülseratif kolit hastalarının ortalama fekal kalprotektin düzeyi  $240 \pm 105\mu\text{g}/\text{gr}$  dışkı iken, Crohn tanılı hastanın düzeyi  $400\mu\text{g}/\text{gr}$  dışkı idi. Uslu ve ark. yaptıkları çalışmada (110) ortalama fekal kalprotektin düzeyi  $430,8\mu\text{g}/\text{g}$  dışkı idi. Prell ve ark. ise

yaptıkları çalışmada (111), inflamatuvar barsak hastalığı tanısı almış ve hastalığın aktif evresinde başvurmuş hastaların %96'sında fekal kalprotekrin düzeyini  $>100\mu\text{g/g}$  dışkı olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamız ile diğer çalışmalar arasındaki sonuç farkının nedeni, çalışmamızda az sayıda hastada fekal kalprotekrin düzeyi ölçülebilmüş olması olabilir.

Ultrasonografi, iyonize radyasyon içermemesi ve invaziv olmayan bir tanı yöntemi olması nedeniyle İBH değerlendirmesinde kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Terminal ileum değerlendirmesinde baryumlu tetkiklere göre ortalama %88 prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (112). Çalışmamıza dahil edilen hastaların 33'üne USG uygulandığı görüldü. Hastalardan 22'si ülseratif kolit, 11'i ise Crohn hastalığı tanısı alan hastalar idi. Ülseratif kolit hastalarının çoğunda (%36,4) USG bulguları normal iken, Crohn hastalarının %54'ünde çekum ve ileumda duvar kalınlaşması olduğu saptandı. Bremner ve ark. çalışmasında (113) belirtildiği gibi, barsak duvar kalınlığının normal olması aktif hastalığı veya barsak lümenindeki daralmayı dışlayamamaktadır. Ayrıca USG, hastalığın uzanımını tam olarak gösterememektedir. Ancak, barsak duvar kalınlığında artış USG ile saptanırsa, tedavi yönetimine ek tetkik gereksinimi olmadan katkıda bulunacaktır. Chiorean ve ark (112) Crohn hastaları ile yaptıkları çalışmada mukozal yüzey değerlendirme ile sınırlı kalan endoskopik prosedürlerin aksine, ultrasonografinin transmural inflamatuvar aktivasyonu gösterme, üstelik rutin yapılan ultrasonografinin bunu asemptomatik olan hastalarda yakalayabilme başarısının altını çizmektedirler. Çalışmamıza dahil edilen 12 Crohn hastasından 11'ine uygulanan USG bulgularının MR ve MR enteroklizis bulguları ile uyumlu olduğu, özellikle terminal ileumdaki duvar kalınlaşmasının USG ile başarıyla tanınabildiği görülmüştür. Sonuçlar, Chiorean ve ark. çalışmasını destekler niteliktedir.

Klinik olarak belirlenemeyen Crohn hastalığında MR enteroklizis, hastalığın varlığını ortaya koyması, tanı aşamasından sonra da hastalığın erken dönem bulgularını ve derecesini demonstre etmesi nedeniyle seçilecek spesifik baryumlu tetkik olarak kabul edilmektedir (114). Çalışmamızda, hastalardan 18'ine abdominal MRI ve MR enteroklizis uygulandı. On hasta ÜK, sekiz hasta ise Crohn hastalığı tanısı alan hastalar idi. Ülseratif kolit tanılı hastalardan barsak duvar kalınlığında artış olan beş hasta saptanırken, üç hastanın sonucunun normal olarak raporlandığı görüldü.

Crohn hastalarından beş hastada terminal ileum duvar kalınlığında artış, bir hastada da fistüloz traktların olduğu belirtilmiş idi. Horsthuis ve ark. tarafınca yapılmış meta-analiz çalışmasında (115), ÜK ve Crohn hastalarının tanısında USG ve MR'ın tanısal performansı değerlendirilmiş, 7 görüntülemeye sadece üç tanesinde iki hastalık arasındaki ayırıcı tanı başarı sağlanabildiği belirtilmiştir. Ülseratif kolitin daha çok mukozal inflamasyona neden olması, Crohn hastalığının ise transmural tutulumla seyretmesi nedeniyle barsak duvar kalınlığı artışının daha çok Crohn hastalarında görüldüğü vurgulanmıştır. Çalışmamızdaki ülseratif kolit hastalarından barsak duvar kalınlığında artış olanların tespit edilip, 3 hastanın bulgularının ise normal sonuçlanmış olmasının nedeni bu hastalardaki mukozal inflamasyonun görüntülemeye yetecek nicelikte bulgu vermemiş olması olabilir.

Jevon ve ark. çalışmalarında (116) çocukluk çağında ülseratif kolitin kolon tutulumunun yaygın olduğunu ve yetişkin hasta grubuna göre pankolit sıklığının daha fazla olduğunu belirtmişlerdi. Bizim çalışmamızdaki ülseratif kolit hasta grubunun %8,7'sinin pankolit tanısı aldığı görüldü. Bu hastalarda kolonoskopi bulgusu olarak en sık ödemli barsak ansları ve damarlanma kaybı mevcut idi. Ülseratif kolit hastalarının en sık distal ülseratif kolit (%39,1) ve proktosigmoidit (%30,4) alt grubuna dahil oldukları görüldü. Jevon ve ark. çalışmalarında, hastaların yaşları adolesan gruba yaklaştıkça kolon biyopsilerindeki inflamasyon derecesinin ve makroskopik görünümün yetişkinlerdeki görüntüye benzer olduğunu savunmuşlardı. Çalışmamızdaki hasta grubunun daha çok adolesan yaş grubuna dahil olması (ülseratif kolit için ortalama 15 ±4 yaş) nedeniyle pankolit diğer alt gruplara göre daha az sıklıkta görülmüş olabilir. Çalışmamıza dahil edilen Crohn hastaların %16,6'sında granülom, %41,6'sında kolon mukozasında ödem ve %33,3'ünde kript absesi saptandı. Sonuçlar, klasik bulgularla uyumlu idi (91,115,116)

İnflamatuvar barsak hastalıklarının temel tedavi prensibi; mukozal iyileşmeyi ve uzun dönem remisyonu sağlamaktır. Tedavi, hasta odaklı olmalı; semptomlar, hastanın hayat kalitesi ve büyüme hızı iyi değerlendirilmeli, yan etkiler minimize edilmeye çalışılmalıdır (117). ESPGHAN, 5-ASA preparatlarını orta-ağır şiddette pediatrik ülseratif kolit vakaları için ilk tercih tedavi protokolü içerisinde önerirken (91,117); çocukluk çağı Crohn hastalığında enteral beslenme ilk tercih olarak steroidlerin yerini

almıştır. Eğer enteral beslenme uygulanamayacaksa, oral steroid preparatları orta-ağır şiddette Crohn hastalığında remisyonu sağlamak amacıyla önerilmektedir (118).

Çalışmamızda, hem ÜK hem de Crohn hastalarında ilk tercih preparat meselazin idi. Enteral beslenme ürünü olarak en sık, tedavide etkinliği gösterilmiş olan Modulen IBD kullanıldığı görüldü ve Crohn hastalarının %75'inde kullanıldığı saptandı. Enteral beslenmenin Crohn hastalığında remisyona sağladığı önemi, son yıllarda yapılan çalışmalarla vurgulanmıştır (118). Bu durum, çalışmamızın kapsadığı ilk yıllarda tanı alan Crohn hastalarında neden enteral beslenmeye ilk tercih olarak yaklaşmadığını açıklamaktadır. Çalışmamızda, steroid kullanımı ülseratif kolit hastalarında %41,3 iken, Crohn hastalarında steroidin daha fazla kullanıldığı (%81,8) görüldü. Rabizadeh ve ark. derlemesinde (117), Crohn hastalarının remisyona induksiyonu için steroid kullanımının enteral beslenmeye üstün olduğunu savunan bir Cochrane meta-analizinden bahsedilmiştir.

Pediyatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUKAI), hastalığın aktivitesini belirleyen, invaziv olmayan ve güvenilir bir indekstir. Pediyatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (PCHAI) de, hastalığın aktivitesini ve klinik seyrini değerlendirmede kullanılan, Uluslararası Kabul görmüş bir indekstir (119). Biz çalışmamızda, başvurudaki PUKAI değeri ne kadar yüksek ise, steroid direnci/bağımlılığı gelişme ihtimalinin de o kadar fazla olduğunu saptadık (p:0,013). Aynı hasta grubunda anti-TNF (infliksimab) kullanım oranı da anlamlı olarak yüksekti (p:0,039). Crohn hastalarının başvurudaki aktivite indeksleri ile steroid direnci/bağımlılığı veya infliksimab kullanımı arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Bunun nedeni, Crohn hastalarının sayıca ülseratif kolit hastalarına göre daha az olmaları (n=12) olabilir.

İnfliksimab, TNF- $\alpha$ 'ya karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikordur. Orta-ağır şiddetteki hastalıkta 5-ASA türelerine, antibiyoterapiye ve steroide yanıtızlık durumunda remisyona induksiyonu için; Crohn hastalığında ise, özellikle ağır perianal fistülizan hastalıkta birinci tercih tedavi olarak kullanıldığı bilinmektedir (91). İnflamatuvar barsak hastalıklarında hasta uyumsuzluğu sık rastlanılan bir problemdir. Vitale ve ark (120) infüzyon tedavilerinde hasta uyumu ile ilgili yeterince çalışma olmadığını savunarak İnfliksimab'a karşı hasta uyumu üzerine bir çalışma yapmışlar ve uyum oranını >%90 olarak belirlemişlerdir. Çalışmamıza dahil edilen ülseratif kolit

hastalarında % 13, Crohn hastalarında ise %45,5 oranında İnfliksimab kullanıldığı saptandı.

Tiopürinler, (azatioprin, 6-MP), inflamatuvar barsak hastalıklarında genellikle remisyonun idamesinde kullanılan ajanlardır (91,117). Tek başlarına remisyon amacıyla kullanılmazlar. Maksimum etki süresine ulaşmaları için 8-14 hafta gerekebilmektedir (118). Tajiri ve ark yaptıkları çalışmada (121), azatioprin ve 6-MP'in Japon popülasyondaki pediatrik inflamatuvar barsak hastalığı grubunda etkinlik ve güvenilirliklerini araştırmışlar; her iki ajanın da hastalığın aktivitesini baskılamada etkin, hastaların çoğunda steroid dozunu azaltmada yardımcı olduklarını saptamışlardır. Çalışmada, en önemli yan etkilerden birinin miyelosüpresyon olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda ülseratif kolit hastalarının %43,5'inde, Crohn hastalarının ise %63,6'sında azatioprin kullanıldığı saptandı. Tiyopürin grubundan 6-MP'in tercih edilmediği görüldü. Hastalardan birinde ağır miyelosüpresyon, birinde de, miyelosüpresyon ile birlikte, bakılan Tiyopürin S-Metil Transferaz (TMPT) aktivitesinin yüksek olması nedeniyle azatioprin tedavisi sonlandırılmıştı.

Antibiyotiklerden metronidazol ve siprofloksasin etken maddelerinin özellikle fistülizan Crohn hastalığında kullanımı önerilmektedir (118). Çalışmamıza dahil edilen Crohn hastalarının hiçbirinde metronidazol ve siprofloksasin birlikte verilmemişti. Tekli metronidazol kullanan grup toplam Crohn hastalarının %25'ini oluşturmaktaydı. Ülseratif kolit tanılı hastalardan %6,5'ine ise metronidazol ve siprofloksasin birlikte reçete edilmişti. Ülseratif kolit hastalarında remisyonun indüksiyonu için rutin antibiyotik veya probiyotik kullanımıyla ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır (91). Bulduğumuz sonuç literatürle uyumlu değildir. Ancak bu konuyla ilgili olarak daha nitelikli veriler elde etme gerekliliği aşikardır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda, Çocuk Gastroenteroloji Bölümü'nde İBH tanısı alan 1-18 yaş arası 58 hasta retrospektif olarak incelendi.
2. Çalışmaya dahil edilen hastaların 46'sı (%79,3) ülseratif kolit tanılı, 33'ü (%56,9) kadın, ortalama yaş ülseratif kolit hastalarında  $15\pm 4$ , Crohn hastalarında  $16\pm 5$  idi.
3. Ülseratif kolit hastalarının en sık 'kanlı ishal' ile, Crohn hastalarının en sık 'karın ağrısı' ve 'kilo kaybı' ile başvurdukları görüldü ( $p<0,05$ ).
4. Epigastrik hassasiyet her iki hastalık grubunda da en sık saptanan fizik muayene bulgusu idi (ülseratif kolit hastalarında %26,1; Crohn hastalarında %66,7, anlamlı şekilde yüksek,  $p<0,05$ ).
5. Trombosit sayısı, ESR ve CRP, Crohn hastalarında ülseratif kolit hastalarına göre anlamlı şekilde yüksek idi ( $p<0,05$ ).
6. Yaygın kolitte CRP seviyesi, diğer ülseratif kolit alt gruplarına göre anlamlı şekilde yüksek idi ( $p<0,05$ ).
7. Ülseratif kolit hastalarından 32 kişide (%72,7), Crohn hastalarından 4 kişide (%33,3) gaitada gizli kan pozitifliği mevcuttu.
8. Clostridium Difficile toksini 2 hastada pozitif idi, bu hastalar ülseratif kolit tanılı hastalar idi.
9. Hastalardan 17'sine FMF gen analizi incelemesi yapıldığı, 11 hastada heterozigot mutasyon saptandığı, kliniğin uyumlu olması nedeniyle bu hastalara kolşisin tedavisi başlandığı görüldü.
10. Hastalardan 15'inde pANCA düzeyi bakıldığı, pozitif gelen 4 hastanın da ÜK tanılı hastalar oldukları saptandı.
11. Çalışmaya dahil edilen hastaların 33'ünde (%34 Crohn hastalığı, %66 ÜK) ultrasonografi uygulandığı görüldü. En sık saptanan patolojik bulgu barsak duvar kalınlaşmasıydı (ülseratif kolit hastalarında %18, Crohn hastalarında %54). Sonuçlar, abdominal MR ve MR enteroklizis bulguları ile uyumlu idi.
12. Ülseratif kolit alt gruplarından en sık distal ülseratif kolit (%39,1) görüldüğü saptandı.
13. Hastaların kolonoskopik incelemesinde, her iki hastalık grubunda da en sık ödemli barsak ansları, frajil mukoza görünümü, eksüda ve ülser saptandı.

14. Patoloji raporlarında en sık saptanan bulgu mukozanın lamina propria tabakasında mononükleer hücre infiltrasyonu idi (Ülseratif kolit hastalarında %100, Crohn hastalarında %83,3).
15. Tedavide en sık tercih edilen preparatın 5-ASA türevlerinden ‘meselazin’ olduğu görüldü (ülseratif kolit hastalarında kullanımı %97,8, Crohn hastalarında %100).
16. Steroid kullanımı ÜK hastalarında %41,3, Crohn hastalarında %81,8 oranında saptandı.
17. Biyolojik ajan kullanım oranı ülseratif kolit hastalarında %13, Crohn hastalarında %45,5 idi. Biyolojik ajanlardan İnfliksimab’ın tercih edildiği görüldü.
18. Ülseratif kolit hastalarında PUKAİ arttıkça, steroid direnci/bağımlılığının anlamlı şekilde arttığı gösterildi ( p:0,013). Aynı hasta grubunda İnfliksimab kullanım oranı da anlamlı şekilde artmıştı (p:0,039).
19. Enteral beslenme ürünlerinden en sık tedavide etkinliği gösterilen Modulen IBD’nin tercih edildiği ve Crohn hastalarında %75 oranında kullanıldığı saptandı.
20. Sonuç olarak; yapılan çalışmalar Crohn hastalığı insidansının artışta olduğunu vurgulasa da, bizim çalışmamız da dahil olmak üzere, ülkemizdeki çalışmalar ülseratif kolitin ülkemizde daha sık görüldüğünü göstermektedir. Bu nedenle, hastalık insidansını belirlemek amacıyla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Akçam M. Çocukluk çağı inflamatuvar barsak hastalıkları. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2012;8(1):56-60.
2. Turner D, Levine A, Escher J et al, Management of pediatric ulcerative colitis: Joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition, 2012;55(3):340-361.
3. Satsangi J, Silverberg M, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. Gut. 2006;55(6):749-753.
4. Göktürk S, Karaca Ç, İnflamatuvar barsak hastalıkları epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol, Special Topics. 2012;5(3):11-16.
5. Kappelman M, Moore K, Allen J, Cook S. Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. Dig Dis Sci 2013;58:519-525.
6. Tururen P, Kolho K, Auvinen A, Iltanen S et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987-2003. Inflamm Bowel Dis. 2006;12(8):677-683.
7. Askling J, Grahnquist L, Ekblom A, Finkel Y. Incidence of paediatric Crohn's disease in Stockholm, Sweden. The Lancet. 1999;354(9185):1179.
8. Gollop J, Phillips S, Melton L, Zinsmeister A. Epidemiologic aspects of Crohn's disease: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943-1982. Gut. 1988;29(1):49-56.
9. Beşer Ö, Kutlu T, Çokuğraş F, Erkan T. İnflamatuvar barsak hastalığı tanılı çocukların uzun süreli izlemi: 53 olgunun değerlendirilmesi. J Curr Pediatr. 2015;13:81-88.
10. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami H. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. Gastroenterology. 1991;100(2):350-358.
11. Limbergen V, Russel R, Drummond H, Aldhous M, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2008;135(4):1114-1122.

12. Heyman M, Kirschner B, Gold B, Ferry G et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr.* 2005;146(1):35-40.
13. Grossman A, Baldassano R. Inflammatory bowel disease. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanfon BF, editors. *Nelson textbook of Pediatrics.* 20th ed. Philadelphia. 2016;1819-1831.
14. Loftus E, Silverstein M, Sandborn W et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: Incidence, prevalence and survival. *Gut.* 2000;46(3):336-343.
15. Khalili H, Huang E, Ananthkrishnan A et al. Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut.* 2012;61(12):1686-1692.
16. Roth M, Petersen G, McElree C et al. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1989;97(4):900-904.
17. Levine A, Griffiths A, Markowitz J et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314-1321.
18. Price W. A high incidence of chronic inflammatory bowel disease in patients with Turner's syndrome. *J Med Genet.* 1979;16(4): 263-266.
19. Gahl W, Brantly M, Kaiser-Kupfer M, et al. Genetic defects and clinical characteristics of patients with a form of oculocutaneous albinism (Hermansky-Pudlak syndrome). *N Engl J Med.* 1988; 338(18):1258-1264.
20. Thomas F, Thomas D, Daniel W, et al. Brief report: Treatment of chronic inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib with colony-stimulating factors. *N Engl J Med.* 1992;326:1666-1669.
21. Kocaman O. Crohn hastalığında etiyoloji ve patogenezi. *İnflamatuvar Barsak Hastalıkları.* Şentürk Ö, editör. Epimat Ofset. 2012:34-36.
22. Franke A, Balschun T, Karlsen TH, et al. Replication of signals from recent studies of Crohn's disease identifies previously unknown disease loci for ulcerative colitis. *Nat Genet.* 2008;40(6):713-715.
23. Akdoğan R. Ülseratif kolitte etiyopatogenezi. *İnflamatuvar Barsak Hastalıkları.* Şentürk Ö, editör. Epimat Ofset. 2012:22-26.

24. Yamazaki K, McGovern D, Ragoussis J, et al. Single nucleotide polymorphisms in TNFSF15 confer susceptibility to Crohn's disease. *Hum Mol Genet.* 2005;14(22):3499-506.
25. Fisher SA, Tremelling M, Anderson CA, et al. Genetic determinants of ulcerative colitis include the ECM1 locus and five loci implicated in Crohn's disease. *Nat Genet.* 2008;40(6):710-712.
26. Xavier R, Podolsky D. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2007;448:427-343.
27. Cho JH, The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. 2008;8(6):458,66.
28. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science.* 2006;314(5804):1461-1463.
29. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2033-2045.
30. Kotlarz D, Beier R, Murugan D, et al. Loss of interleukin-10 signalling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology.* 2012;143(2):347-355.
31. Moran C, Walters T, Guo C, et al. IL-10R polymorphisms are associated with very early-onset ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(1):115-123.
32. Fiocchi C, Battisto J, Farmer R. Studies on isolated gut mucosal lymphocytes in inflammatory bowel disease. Detection of activated T cells and enhanced proliferation to *Staphylococcus aureus* and lipopolysaccharides. *Dig Dis Sci.* 1981;26(8):728-736.
33. Levine A., Fiocchi C. Immunology of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2000;16(4):306-309.
34. Ruemmele F, Targan S, Levy G, et al. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1998;115(4):822-829.

35. Okada Y, Yamazaki K, Umeno J, et al. HLA-Cw\*1202-B\*5201-DRB1\*1502 haplotype increases risk for ulcerative colitis but reduces risk for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011;141(3):864-871.
36. Molodecky N, Kaplan G. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. 2010;6(5):339-346.
37. Bernstein C, Shanahan F. Disorders of a modern life style:reconciling the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2008;57(9):1185-1191.
38. Gent A, Hellier M, Grace R, Swarbrick E, Coggon D. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet*. 1994;343(8900):766-767.
39. Luther J, Dave M, Higgins P, Kao J. Association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(6):1077-1084.
40. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(5):993-1002.
41. Montgomery S, Lambe M, Wakefield A, et al. *Scand J Gastroenterol*. 2009;37(11):1301-1308.
42. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawstone P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *Am J Epidemiol*. 1999;149(10):916-924.
43. Malekzadeh F, Alberti C, Nouraei M, et al. Crohn's disease and early exposure to domestic refrigeration. *PLoS One*. 2009;4(1):4288.
44. Higuchi L, Khalili H, Chan A, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterology*. 2012;107(9):1399-1406.
45. Birrenbach, T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(6):848-859.
46. Sher M, Bank S, Greenberg R, et al. The influence of cigarette smoking on cytokine levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 1999;5(2):73-78.

47. Jones D, Osterman M, Meenakshi B, Lewis J. Passive smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(9):2382-2393.
48. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(2):154-163.
49. Amre D, D'Souza S, Morgan K, et al. 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):2016-2025.
50. Jowett S, Seal C, Pearce M, Phillips E, et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut.* 2004;53(10): 1479-1484.
51. Glassman MS, Newman LJ, Berezin S, Gryboski JD. Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1990;85(7):838-840.
52. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterol.* 2013;145(5):970-977.
53. Davis MK. Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48(1):125-141.
54. Klement E, Cohen R, Boxman J, et al. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(5):1342-1352.
55. Hildebrand H, Malmberg P, Askling J, Ekblom A, et al. Early-life exposures associated with antibiotic use and risk of subsequent Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(8):961-966.
56. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, Hviid A, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(11):1728-1738.
57. Ananthakrishnan AN, Hihuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156(5):350-359.

58. Okazaki K, Onodera H, Watanabe N, et al. A patient with improvement of ulcerative colitis after appendectomy. *Gastroenterology*. 2000;119(2):502-506.
59. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a meta-analysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(1):171-176.
60. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kapsoritakis A, et al. Appendectomy, tonsillectomy and risk of inflammatory bowel disease: case-controlled study in Crete. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(2):225-230.
61. Kaplan G, Jackson T, Sands B, et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2925-2931.
62. Andersson R, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;124(1):40-46.
63. Chacon O, Bermudez LE, Barletta RG, Johne's disease, inflammatory bowel disease, *Mycobacterium paratuberculosis*. *Annu Rev Microbiol*. 2004;58:329-363.
64. Naser SA, Ghobrial G, Romero C, et al. Culture of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* from the blood of patients with Crohn's disease. *Lancet*. 2004;364:1039-1044.
65. Krishnan A, Joshua R. Inflammatory bowel disease and environmental influences. *Gastroenterol. Clin. North Am*. 2002;31(1):21-39.
66. Hunter MM, McKay DM. Helminths as therapeutic agents for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol. Ther*. 2004;19:167-177.
67. Lapaquette P, Glasser AL, Huett A, et al. Crohn's disease associated adherent-invasive E.Coli are selectively favoured by impaired autophagy to replicate intracellularly. *Cell Microbiol*. 2010;12:99-113.
68. Korzenik JR. Past and current theories of etiology of IBD: toothpaste, worms and refrigerators. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(4):59-65.
69. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study Cohorts. *BMJ*. 2013;347:6633.

70. Desreumaux P, Ernst O, Geboes K, et al. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;117:73.
71. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1879.
72. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, et al. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2394-2400.
73. Markowitz J. Ulcerative colitis In: Willie/Hyams, editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia. W.B. Saunders Company.1996:1080-1087.
74. Cuffari C, Darbari A. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patient. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31(1):275-291.
75. Özkan T. İnflamatuar Barsak Hastalıkları: Klinik Bulgular ve Tanı V. Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Kongresi Kitabı. İstanbul. 2002:33-36.
76. Kalkandelen D. Ülseratif kolitli hastalarda gözlenen inflamasyonda sRAGE'nin olası antiinflamatuvar rolünün aydınlatılması. Uzmanlık Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı, İzmir.2013.
77. Ünal F, Semizel E, Serdar M, et al. Çocuklarda ülseratif kolit tanısının belirlenmesinde fekal kalprotektinin rolü. *Güncel Pediatri*. 2012;10:80-84.
78. Abraham BP, Kane S. Fecal markers: calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin North Am*.2012;41(2):483-495.
79. Hyams JS. Crohn's Disease In: Willie/Hyams ,editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia W.B. Saunders Company. 1999:401-418.
80. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007;133:423-432.
81. Chinyu GS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North Am*. 2002;31(1):307-328.
82. Kaymakoğlu S. İnflamatuar Barsak Hastalıkları. In: Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y, editörler. *Gastroenterohepatoloji*. İstanbul. 2001:189-211.

83. Sökücü S. Kronik inflamatuvar barsak hastalıklarında tedavi. V. Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Kongresi Kitabı. İstanbul; 2002:37-43.
84. Rinawi F, Rosenbach Y, Assa A, et al. Ustekinumab for resistant pediatric Crohn disease. *JPGN*. 2016;62(4):34-35.
85. Fernandez-Banares F. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta-analysis of the randomized clinical trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995; 19:356-362.
86. Blumberg D, Beck DE. Surgery for ulcerative colitis. *Gastroenterol. Clin. North Am*. 2002;31(1):219-235.
87. Dimakou K, Pachoula I, Panayotou I, et al. Pediatric inflammatory bowel disease in Greece: 30-years experience of a single center. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(1):81-86.
88. Benchimol E, Fortinsky K, Gozdyra P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of International trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:423-439.
89. Sawczenko A, Sandhu B. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003;88:995-1000.
90. Cuffari C. Diagnostic considerations in pediatric inflammatory bowel disease management. *Gastroenterology & Hepatology*. 2009;5(11):775-783.
91. Diefenbach K, Breuer C. Pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(20):3204-3212.
92. Heyman M. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(1):63-68.
93. Tanrısever M. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarında yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyon. T.C Sağlık Bakanlığı, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Koordinaörlüğü. Uzmanlık Tezi. 2009:10-16.
94. Mack D, Langton C, Markowitz J et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2007;119(6):1113-1119.
95. Koçhan K, Erdem E, Babacan G, et al. İnflamatuvar barsak hastalıklarının aktivite tayininde endoskopik aktivite indeksleri ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki. *Akademik Gastroenteroloji*. 2014;13(3):101-106.



96. Sidorof M, Karikoski R, Raivio T, et al. High-sensitivity C-reactive protein in paediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16(23):2901-2906.
97. Sabery N, Bass D. Use of serologic markers as a screening tool in inflammatory bowel disease compared with elevated sedimentation rate and anemia. *Pediatrics.* 2007;119(1):193-199.
98. Vermeire S, Assche G, Rutgeerts P, et al. Laboratory markers in IBD: Useful, magic or unnecessary toys? *Gut.* 2006;55:426-431.
99. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. C-reactive protein : a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut.* 2008;57(11):1518-1523.
100. Demir N, Erzin Y. İnflamatuvar barsak hastalıklarında klinik belirtiler. *Güncel Gastroenteroloji.* 2014;18(4):423-439.
101. Issa M, Vijayapal A, Graham M, et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2007;5:345-351.
102. Mylonaki M, Louise L, Pantes A, et al. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *European Journal of Gastroenterology&Hepatology.* 2004;16:775-778.
103. Schwartz A, Jacobi M, Frick J, et al. Microbiota in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr.* 2010;157(2):240-244.
104. Üstün Ş, Turgay N. Blastocystis hominis ve bağırsak hastalıkları. *Türkiye Parazitoloji Dergisi.* 2006;30(1):73-77.
105. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine.* 2005;84(1):1-11.
106. Tümgör G, El Ç, Bucak İ, et al. Ailevi Akdeniz Ateşi ve Crohn hastalığı birlikteliği. *Dicle Tıp Dergisi.* 2013;40(2):303-303.
107. Birimberg-Schwartz L, Wilson DC, Kolho KL, et al. pANCA and ASCA in children with IBD- unclassified, Crohn's colitis and ulcerative Colitis- A longitudinal report from the IBD PoRto Group of EPGHAN. 2016; 22(8):1908-1914.

108. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, et al. Serologic testing with ANCA, ASCA, and Anti-OmpC in Children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: Diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2235-2241.
109. Walker L, Aldhous M, Drummond H, et al. Anti- *saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA) in Crohn's disease are associated with disease severity but not NOD2/CARD15 mutations. 2004;135:490-496.
110. Uslu N, Baysoy G, Balamtekin N, et al. Çocuklarda enflamatuvar bağırsak hastalığı tanısında noninvazif bir belirteç: fekal kalprotektin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2011;54:22-27.
111. Prell C, Nagel D, Freudenberg F, et al. Comparison of three tests for faecal calprotectin in children and young adults: a retrospective monocentric study. <http://dx.doi.org/10-1136/bmjopen-2013-004558>.
112. Chiorean L, Schreiber-Dietrich D, Braden B, et al. Transabdominal ultrasound for standardized measurement of bowel wall thickness in normal children and those with Crohn's disease. *Med Ultrason.* 2014;16(4):319-324.
113. .Bremner A, Griffiths M, Argent J, et al. Sonographic evaluation of inflammatory bowel disease: a comparative, blinded, comparative study. *Pediatric Radiol.* 2006;36:947.
114. Öztürk E, Yücesoy C, Yıldırım S, et al. İnce barsak hastalıklarında Enteroklizis'in tanı değeri. *Ankara Üniversitesi tıp Fakültesi Mecmuası.* 2009;62(3):95-103.
115. Horsthuis K, Bipat S, Bennink R, et al. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, SCINTIGRAPHY and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology.*2008;247(1):64-79.
116. Jevon G, Ravikumara M. Endoscopic and histologic findings in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology&Hepatology.* 2010;6(3):174-180.
117. Rabizadeh S, Dubinsky M. Update in pediatric inflammatory bowel disease. *Rheum Dis Clin N Am.* 2013;39:789-799.
118. Ruemmele F, Veres G, Kolho K, et al. Concensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's and colitis.* 2014;8:1179-1207.

119. Turner D, Otley A, Mack D, et al. Development and validation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: A prospective, multicenter study. *Gastroenterology*. 2007;133:423-432.
120. Vitale D, Greenly R, Lerner D, et al. Adherence to Infliximab treatment in a pediatric inflammatory bowel disease cohort. *JPGN*. 2015;61:408-410.
121. Tajiri H, Tomomasa T, Yoden A, et al. Efficacy and safety of Azathioprine and 6-Mercaptopurine in Japanese pediatric patients with ulcerative colitis: A survey of the Japanese Society for pediatric inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2008;77:150-154.

