



T.C.
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GASTROENTEROLOJİ CERRAHİSİ KLİNİĞİ

Klinik Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Musa AKOĞLU

İNTESTİNAL CROHN HASTALIĞI NEDENİ İLE
REZEKSİYON YAPILAN STRİKTÜRİZAN VE NON PERİANAL
FİSTÜLİZAN HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN ANALİZİ

GASTROENTEROLOJİ CERRAHİSİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Op. Dr. Hacı Murat ÇAYCI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. E.BİROL BOSTANCI

ANKARA-2012

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TEZ DEĞERLENDİRME RAPORU

ADI SOYADI : Op. Dr. Hacı murat ÇAYCI
UZMANLIK DALI : GASTROENTEROLOJİ CERRAHİSİ

TEZİN ADI: İntestinal crohn hastalığı nedeniyle rezeksiyon yapılan striktürizan ve non-perianal fistülizan hastalarımızın klinikopatolojik verilerinin değerlendirilmesi.

1. Sayfa Sayısı	: 59
2. Tablo Sayısı	: 11
3. Şekil Sayısı	: -
4. İstatistik Sayısı	: 5
5. Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu	: Başarılı
6. Yazı Tertibi	: Başarılı
7. Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet	: Başarılı
8. İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu	: Başarılı
9. Orjinal Olup Olmadığı	: Orjinal

SONUÇ: BAŞARILI

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

ÜYE
PROF. DR. MUSA AKOĞLU

ÜYE
PROF. DR. E. BİROL BOSTANCI

ÜYE
DOÇ. DR. İLTER ÖZER



TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitim süresince değerli bilgi birikimini bize aktaran, hem tıbbi hem insani değerler açısından bizi etkileyen Klinik Direktörümüz Prof. Dr. Musa Akoğlu'na; çalışkanlığı ve sabrıyla bizi her zaman büyüleyen, eğitimimizden ödün vermeyen ve değerli fikirleri ile bizi yönlendiren Klinik Şefimiz Prof. Dr. E. Birol Bostancı'ya teşekkür ederim.

İki yıllık eğitim dönemimizde yakın çalışma olanağı bulduğumuz, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım emekli olması nedeni ile kısa bir süre çalışma olanağı bulabildiğim değerli hocamız Op. Dr. Canbek Seven'e, Şef Yardımcılarımız Doç. Dr. Yusuf B. Özođul ve Doç. Dr. İlter Özer'e, başasistanımız Doç. Dr. Gürel Neşşar'a, yan dal eğitim süresince her konuda yanımda olan Op. Dr. Orhan Hayri Elbir, Doç. Dr. Ali E.Demirbađ, Doç. Dr. Metin Ercan, Doç.Dr. Murat Ulaş ve Op. Dr.Tahsin Dalgıç'a teşekkür ederim.

Tezin patolojik incelemeler aşamasında yoğun emeği geçen Doç.Dr. Nesrin Turhan'a teşekkür ederim.

İki yıllık yan dal uzmanlık eğitim süresince yakın desteklerini sağlayan oğullarım Olcay ve Efe'ye, eşim Şehri Çaycı'ya sevgilerimi iletirim.

Op. Dr. H. Murat ÇAYCI

Ankara 2012

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ÖZET.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	2
2.2. ETİYOLOJİ.....	2
2.2.1. Genetik ve İmmun Yanıt.....	3
2.2.2. Çevresel Faktörler	4
2.3. PATOLOJİ.....	5
2.3.1. Makroskopik Özellikler	5
2.3.2. Mikroskopik Bulgular	6
2.4. KLİNİK BULGULAR VE SINIFLANDIRMA	8
2.4.1. Laboratuvar	11
2.4.2. Görüntüleme.....	12
2.4.2.1. Endoskopi.....	12
2.4.2.2. Ultrasonografi	12
2.4.2.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	13
2.4.2.4. Magnetik Rezonans (MR).....	13
2.4.2.5. Baryum ile Floroskopi	14
2.4.2.6. Radyoaktif İzotoplarla Taramalar	14

2.5. HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSLERİ.....	15
2.6. EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR	16
2.7. AYIRICI TANI	17
2.7.1. Crohn Hastalığı ile Ülseratif Kolit Ayırıcı Tanısı.....	17
2.7.2. Diğer Ayırıcı Tanılar.....	18
2.8. TEDAVİ.....	20
2.8.1. Medikal Tedavi Ajanları	20
2.8.1.1. Aminosalisilatlar	20
2.8.1.2. Kortikosteroidler	21
2.8.1.3. İmmünespresif İlaçlar	22
2.8.1.4. Antibiyotikler	24
2.8.1.5. Anti-TNF Ajanları.....	24
2.8.1.5. Diğer Biyolojik Tedaviler	25
2.8.2. Medikal Tedavi Uygulamaları	26
2.8.3. Crohn Hastalığında Cerrahi.....	27
3. MATERYAL VE METOD	30
3.1. İSTATİSTİK YÖNTEMİ.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLERİ	32
4.2. HASTALARIN PATOLOJİK VERİLERİ	36
5. TARTIŞMA	38
6. KAYNAKLAR	42

SİMGELER VE KISALTMALAR

İBH	İnflamatuvar Barsak hastalıkları
NOD2	Nuclear Type Binding Oligomerization Domain 2
CARD15	Caspase Activation and Recuritment Domain
OCTN1	Organic Cation Transporters 1
OCTN2	Organic Cation Transporters 2
NSAI	Nonsteroid Antiinflamatuvar
ECCO	Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu
ASCA	Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antikoru
ANCA	Anti-Nuclear Cerevisiae Antikoru
CMV	Citomegalovirus
MRI	Magnetic Resonance İmaging
CDAI	Crohn's Disease Activity İndex
AZA	Azatiopürin
MP	Merkaptopürin
NF	Nükleer Faktör
5-ASA	5-aminosalisilik asit
CsA	Cyclosporin A
TAC-FK506	Tacrolimus
MMF	Mikofenolat Mofetil
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
SONİC	The Study of Biologic and İmmunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease
LRR	Leucine-rich Repeat
MIVOD	Mezenterik İnflamatuvar Venookluziv Disease
FMD	Fibromusküler Displazi

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Viyana sınıflaması.....	9
Tablo 2.2. Montreal Sınıflaması.....	9
Tablo 2.3. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI).....	15
Tablo 2.4. Harvey-Bradshaw İndeksi (HBI).....	16
Tablo 2.5. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit arasındaki ayırıcı özellikler.....	18
Tablo 4.1. Crohn Hastalarımızın Demografik ve Klinik verileri.....	32
Tablo 4.2. Hastaların medikal tedavi kullanım özellikleri.....	33
Tablo 4.3. Fistüllerin lokalizasyonu.....	34
Tablo 4.4. Yapılan Ameliyatlar.....	34
Tablo 4.5. Gruplardaki morbidite verileri.....	36
Tablo 4.6. Mikroskopik ve makroskopik veriler.....	37

ÖZET

Giriş: Crohn hastalığı etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, gastrointestinal sistemde segmenter transmural tutulum gösteren, ekstraintestinal bulguları ve organ tutulumu olabilen, hastalık seyri süresince remisyon ve alevlenme dönemleri ile seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır.

Amaç: İntestinal Crohn hastalığı nedeni ile rezeksiyon yapılan striktürizan ve non perianal fistülizan hastaların klinikopatolojik özelliklerinin araştırılması ve karşılaştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: Ocak 2007 ve Haziran 2012 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniğinde Crohn hastalığı tanısı alan ve cerrahi girişim yapılan 84 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Crohn hastalığı nedeni ile ameliyat edilen 75 hasta striktürizan ve non perianal fistülizan hastalık olarak iki gruba ayrılarak klinikopatolojik özellikleri analiz edildi. Bu iki grup yaş, cinsiyet, tanı ve ameliyat arasındaki süre, sigara kullanımı, eşlik eden perianal hastalık, geçirilmiş apendektomi varlığı, medikal tedavi özellikleri, Montreal sınıflamasına göre lokalizasyon, fistül sayısı ve yeri, fistüllerin saptanma zamanı (preoperatif, peroperatif), primer veya nüks hastalık, yapılan ameliyatlara, anastomoz prosedürleri, postoperatif hastanede kalış süreleri, morbidite, mortalite ve histopatolojik özellikler açısından karşılaştırıldı.

Histopatolojik değerlendirmede pseudopolip, kaldırım taşı görünümü, transmural tutulum, ülser, mezenterik lenfadenopati, subseroza ve submukozada fibrozis, lenfanjiektazi, ganglionit, nörit, nöral hipertrofi, vasküler obliterasyon, kript absesi ve mikroabse, granulom, pilorik metaplazi, mononükleer ve mikst tip inflamasyon, yüzeysel ve derin fissürler, cerrahi sınırlar ve rezeksiyon uzunluğu göz önüne alındı.

Bulgular: İntestinal Crohn hastalığı nedeni ile rezeksiyon yapılan 75 hastanın striktürizan ve non perianal fistülizan hastaların değerlendirilmesinde hastaların 46'sında (%61,3) striktürizan, 29'unda (%38,6) non perianal fistülizan Crohn

hastalığı saptandı. İki grup arasında yaş, cinsiyet, teşhis ve operasyon arasındaki süre, sigara kullanımları, eş zamanlı perianal hastalık, preoperatif dönemde apendektomi öyküsü, medikal tedavi uygulamaları, primer veya nüks hastalık için operasyonlar, fistül sayısı ve yeri, fistüllerin saptanma zamanı (preoperatif, peroperatif), postoperatif hastanede kalış süreleri, morbidite ve mortalite açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Montreal sınıflamasına göre L3 lokalizasyonunda non perianal fistülizan grupta %86,2 (n=25), striktürizan grupta ise %63 (n=29) oranında görülüp istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).

Rezeksiyon spesmenlerinde transmural tutulum, ülser, subserozal ve submukozal fibrozis çok yüksek oranda görülmüştür. Ganglionit, nörit, nöral hipertrofi ve vasküler obliterasyon da yukarıda bahsedilen özellikler kadar olmasa da her iki grupta da sık görülmüştür.

Patolojik incelemede iki grup arasında pseudopolip, mikroabse, granulom, derin fissür, mononükleer ve mikst tip inflamasyon non perianal fistülizan grupta; yüzeysel fissürler ise striktürizan grupta daha yüksek oranda saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Ameliyat ettiğimiz striktürizan ve non perianal fistülizan hastalığı olan Crohn hastalarını birbirinden ayırt edici bir klinikopatolojik özellik saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: İntestinal Crohn hastalığı, striktürizan hastalık, non perianal fistülizan hastalık

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Crohn hastalığı gastrointestinal sistemde farklı lokalizasyonlarda tutulum yapabilen, etkilenen ansta tüm duvar katlarını tutan, ekstraintestinal organlarda gastrointestinal tutulumla beraber veya izole tutulum yapabilen, alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Crohn hastalığı ülseratif kolit ve indetermine kolit ile beraber İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH) grubunda yer alır. Vakaların %5-15'inde ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ayrımı yapılamaz, bu hastalar indetermine kolit olarak tanımlanır. Etiyolojisinde genetik yatkınlık, mukozal immün sistemde disregülasyon, barsak florası ve çevresel faktörlerin etkileşiminin rol oynadığı düşünülmektedir. Crohn hastalığında inflamasyon mukozadan serozaya kadar tüm duvar katları boyunca transmural tutulum gösterir ve non kazeifiye granulomlar sıklıkla görülür.

Crohn hastalığında öncelikli olarak medikal tedavi uygulansa da cerrahi operasyonlara sık ihtiyaç duyulmaktadır. Makroskopik olarak hastalıklı kısımlar rezeke edilse bile cerrahi girişimler küratif değildir. Hastalık genellikle nükslerle seyreder. Endoskopik takip programları ile rekürrensler erken olarak saptanabilir. Her nüks sonrası yeni ameliyatlara ihtiyaç duyulabilir ve multipl rezeksiyon yapılan hastalarda kısa barsak sendromu gibi komplikasyonlar gelişebilir.

Çalışmamızda preoperatif veya postoperatif dönemde patolojik olarak Crohn hastalığı tanısı alan ve cerrahi girişim yapılan striktürizan ve non perianal fistülizan hastalığa sahip hastaların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi, klinik ve patolojik özelliklerinin analizleri yapıldı ve gruplar arasındaki farklılıklar araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

İlk kez 1932 yılında gastroenterolog Burrill Bernard Crohn, cerrah L. Ginzburg ve patolog G.D. Oppenheimer terminal ileumda segmenter mukozal ülserasyonlar, çok sayıda fistüller, barsak duvarında aşırı bağ dokusu reaksiyonu ve buna bağlı stenoz ile seyreden bir olguyu terminal ileit olarak tanımlamışlardır (1). Crohn hastalığı etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, ağırlıklı olarak ileoçekal alanda yoğun olmakla beraber tüm gastrointestinal sistemde görülebilen bir hastalıktır. Tutulan segmentlerde transmural inflamasyonla karakterize, remisyon ve alevlenme dönemleri ile seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık süresince klinik semptomlarla beraber veya izole ekstraintestinal bulgular (periferik artrit, üveit, ankilozan spondilit, primer sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit, piyoderma gangrenozum, eritema nodosum gibi) görülebilir. Regionel enterit veya terminal ileit olarak da isimlendirilir.

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada Crohn hastalığının insidansı genel olarak 1-6/100.000/yıl, prevalansı ise 9-199/100.000/yıl'dır (2). Crohn hastalığı kadınlarda daha sık görülmektedir. Hastalık başlangıcı en sık 15-25 yaşlarında görülmekle beraber 55-65 yaşlarından sonraki dönemde daha az rastlanır ve daha hafif klinik bulgular gösterir (3). Türkiye'de İBH Derneği Veri Tabanına göre Crohn hastalığı prevalansı 0.047/yıl'dır (4).

2.2. ETİYOLOJİ

Crohn hastalığının etiyolojisi ve patogeneğinde öne çıkan faktörler genetik yatkınlık, mukoza immün sistemi (immünregülasyonda ve barsak epitel hücrelerinin

bariyer işlevinde bozukluk) ve çevresel faktörlerdir (sigara kullanılması, anne sütü, tonsillektomi gibi).

2.2.1. Genetik ve İmmun Yanıt

Crohn hastalığı olan hastaların birinci derece yakınlarında topluma göre 4-20 kat artmış risk mevcuttur (5). Monozigot ikizler de %30-67, heterozigot ikizlerde ise %4 oranında eş zamanlı Crohn hastalığı görülebilmektedir (6).

HLA-DRB1/dQw5 Crohn hastalığı ile, HLA-DR2 ise Ülseratif kolit ile daha sık beraberlik göstermektedir. 16. kromozomun perisentromik bölgesinde IBD1 lokusunda İBH'den sorumlu NOD2 (nuclear type binding oligomerization domain 2) geni bulunmuş, sonraki dönemde CARD15 (caspase activation and recruitment domain) olarak adlandırılmıştır. Makrofajlar, dendritik hücreler, barsak epitel hücreleri ve Paneth hücrelerinde bulunduğu saptanan NOD2 ya da CARD15, antijen tanımlanmasında ve proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonu ile nükleer faktör kappa B'nin serbestleşmesinde önemli rolü olan proteini kodlar. Makrofajların üzerinde eksprese olur ve bakteriyel lipopolisakkaridler için sitozolik bir taşıyıcı reseptör gibi davranır. Hücre içi endotoksinlere bağlanarak nükleer faktör kappa-B'nin aktivasyonuna, makrofajların apoptozisinin artmasına ve inflamatuvar sitokinlerin üretilmesine yol açar. Bu genin hemen yakınındaki LRR (leucine-rich repeat) bölgesinin de bakteri antijenlerinin tanınmasında rolü olduğu düşünülmektedir. NOD2/CARD15 defekti söz konusu olduğunda makrofajlar lüminal bakterileri etkisiz hale getiremeyip, CD4+ efektör T hücreleri aracılığı ile enfeksiyona neden olurlar.

Crohn hastalığından sorumlu tutulan ikinci gen ise 5. kromozomda IBD5 lokusunda bulunan, OCTN1 ve OCTN2 (organic cation transporters) adlı hücre membranından karnitin ve diğer maddelerin taşınmasını sağladığı düşünülen proteinleri kodlayan gendir. Crohn hastalığı olanlarda bu iki proteinin birinde mutasyon görülme sıklığı %53, sağlıklı kontrollerde ise %23 olarak bulunmuştur (7).

Son zamanlarda serolojik markerlar ile İBH arasındaki ilişkiye dikkat çekilmektedir. Bu markerlardan ASCA, Crohn da %40-70 oranında, ülseratif kolitte %5-15 oranında, p-ANCA ise ülseratif kolitte %40-80 oranında, Crohn da ise %2-20 oranında pozitifdir. Bu durum ASCA pozitifliği ile p-ANCA negatifliği olduğunda Crohn, benzer şekilde p-ANCA pozitifliği ve ASCA negatifliği olduğunda ise öncelikli olarak ülseratif koliti düşündürmektedir (8).

Crohn hastalığında B ve T hücreleri ile beraber eozinofiller ve nötrofillerin katıldığı mikst bir reaksiyon oluşur. B hücreleri genellikle ülser bölgelerine yakın yerleşir. T hücreleri ise granülomlar etrafında ve Crohn lezyonlarının bulunduğu submukozal alanlarda yer alır.

İBH'de temel patofizyolojik mekanizmalardan birisinin Th1 ve Th2 hücresi lenfositlerinin aktivasyonunda bir bozukluk ya da proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-alfa, INF-gamma, TxA2, LTB4) ile antiinflamatuvar sitokinler (IL-1ra, TNF bağlayan proteinler, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, PGE2) arasındaki dengenin bozulması olduğu düşünülmektedir.

2.2.2. Çevresel Faktörler

Anne sütü ile beslenme, sigara kullanılması, apendektomi ve tonsillektomi öyküsü, kan transfüzyonu, prenatal patolojiler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI), enfeksiyöz patolojiler (bakteriyel, viral, paraziter), psikolojik durum gibi çevresel faktörlerin Crohn hastalığının başlangıcında ve hastalık epizodlarında etkili olduğu düşünülmektedir (9).

Sigara kullanılması ülseratif kolit için koruyucu olabilirken Crohn hastalığında hem hastalığın alevlenmesinde hem de striktür ve fistüllerin erken relapsında önemli bir faktör olarak değerlendirilmiştir (10). Sigaranın içerdiği nikotinin kolon kan akımını ve mukoza geçirgenliğini azaltması, vasküler prostasiklin yapımını baskılayarak mikrotrombüs oluşumuna neden olması, kolondaki müküs salgısını arttırması ve IL-10 üretimini engelleyerek Th2

fonksiyonları üzerine inhibitör etki göstermesi temel patogenez olarak kabul edilmektedir (10).

Erken yaşlarda yapılan apendektominin Ülseratif kolit sıklığında azalmaya, Crohn hastalığında ise risk artırıcı etkiye neden olduğu ileri sürülmektedir (11).

İnflamatuvar barsak hastalıklarının etiolojisinde barsak florası ile beraber Mikobakterium paratuberculosis, E.Coli, Entamoeba Histolitika, Yersinia enterokolitika gibi çeşitli suşlara sahip enfeksiyon ajanları araştırılmış, etkilerini toksik maddeler, enzimler ve sitokinler ile sağladıkları düşünülmüş, ancak kesin kanıtlar elde edilememiştir (12).

2.3. PATOLOJİ

Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu (ECCO) tarafından belirtilen tanısal bulgular ileal hastalık olması, rektumun genellikle tutulmaması, birleşen derin lineer ve aftöz ülserler, derin fissürler ve fistüllerin varlığı, barsak anti mezenterik yüze mezenterik yağ dokusunun ilerlemesi (fat wrapping), segmental tutulum, kaldırım taşı görünümü, barsak duvarında kalınlaşma ve striktür gelişimidir (13).

2.3.1. Makroskopik Özellikler

Crohn hastalığının erken döneminde gelişen ancak hastalığa spesifik olmayan makroskopik lezyon birkaç milimetre çapında, etrafı ödemli dokunun ince kırmızı bir halesi ile çevrili küçük aftöz ülserlerdir. İlerlemiş hastalıkta tutulan barsak segmentinin mezenterik bölgesinde longitudinal lineer ülserler saptanır. Fissürler barsak serozasına ulaşarak serbest perforasyona veya çevresel inflamasyona sekonder fistüllere (intestinal anslara, mesaneye veya cilde olabilir) neden olabilir. Crohn hastalığında sıklıkla lenfoid agregatların üzerinde gelişen ülserler, lineer şekilde uzanırlar ve aralarında sağlam mukozayı sınırladıklarından klasik kaldırım

taşı (cobblestone) görünümü görülebilir. Crohn hastalığında ülseratif kolitteki kadar sık olmamakla beraber ülser ve fissür kenarlarında psödopolipler görülür.

Crohn hastalığının radyolojik olarak saptanan özelliklerinden birisi etkilenen ans serozasında fibrozise bağlı olarak obstruksiyona neden olabilecek düzeyde lümeninde daralma oluşmasıdır. İlerlemiş hastalıkta etkilenen ansta kurşun boru görünümü saptanabilir. Mezenter yağ dokusunun hastalıklı ansta antimezenterik yüze doğru yanlardan ilerlemesi (Fat wrapping) önemli özelliklerden biridir. ECCO konsensus raporunda, Crohn hastalığının tanısı için bu bulgunun tanısal değerinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir (13).

2.3.2. Mikroskopik Bulgular

Crohn hastalığının önemli bulgularından birisi transmural inflamasyon varlığıdır. Ülseratif kolit ile ayırıcı tanıda önemlidir. Crohn hastalığında hastalıklı ansta mukozada lenfosit ve plazma hücreleri, eozinofiller ve nötrofil infiltrasyonu ile karakterize mikst bir iltihabi reaksiyon görülür. Nötrofillerin varlığı hastalığın aktivasyonunu tanımlamak açısından değerli bulunmaktadır. Lamina propriada yoğun eozinofil artışı özellikle ileumdan yapılan endoskopik biyopsilerde patolojik tanı açısından değerli bir bulgudur. Lenfoid foliküllerin derin submukozada, muskularis proprianın hemen üstünde ve hemen altında subseroza da lineer, inci dizisi gibi dizilim yapması tipiktir. Submukozada, sinüsleri ile birlikte tipik lenf düğümü yapısı oluşumuna kadar ilerleyen bir lenfoid hiperplazi olabilir.

Granülomatöz iltihap Crohn hastalığının önemli tanı koydurucu özelliklerinden birisidir. Batılı kaynaklarda Crohn hastalığında granülom görülme oranı %50-%70 arasında değişmektedir. Türkiye de yapılan çalışmalarda bu oran çok daha az olup %30dur (14). Granülomlar genellikle nekrozsuz, özellikle de kazeifikasyon nekrozunun olmadığı granülomlardır. Genellikle birleşme eğilimi göstermezler. Granülomlar nadiren mezenterik lenf nodları, cilt, göz, karaciğerde de görülebilir.

Ülserler Crohn hastalığında oldukça sık görülürler ve derinlikleri değişebilir. Aftöz ülserler mukoza içinde veya yüzeysel submukoza içinde sınırlıdır. Lineer ülserler ve makroskopik olarak mukozanın soyulmuş gibi görüldüğü alanlarda ülser tabanı submukozaya iner, muskularis propriaya dayanabilir, hatta musküler tabakayı da içine alabilir.

Fissürler yarık biçiminde ülserler olup çeşitli derinlik seviyeleri gösterir. Perfore olabilir ve başka organlara fistül oluşturabilir. Fissürlerin çevresi histiosit ve yabancı cisim dev hücrelerinden zengin bir mikst iltihabi reaksiyon veya granülasyon dokusu ile çevrelenir. Fissür biçiminde ülserler, özellikle damarların barsak duvarına girdiği yerlerde gelişir ve bu noktada okluziv vaskulopati görülme olasılığı vardır. Crohn hastalığında inflamasyonla mukozada villus ve kript hasarı görülür. Villuslar kısalır ve küntleşir. Kriptlerde distorsiyon, goblet hücre kaybı, kriptit ve kript apseleri ülseratif kolitte görülen kadar belirgin olmasa da özellikle ülseröz lezyonlara komşu alanlarda ve multifokal olarak görülebilir (14).

Kriptlerde görülen pilorik (antral) metaplazi ince barsak tutulumunda çok sık görülür. Kalın barsakta çekumda ileoçekal valve yakın alanlarda görülebilmekle birlikte daha distal kalın barsakta rastlanmamaktadır. Endoskopik biyopsilerde pilorik metaplazi görülmesi kronik bir ileit varlığını işaret etmesi açısından çok önemlidir (14).

Fibrozis Crohn hastalığında duvar kalınlaşmasının ana nedenidir. Submukoza ve subserozada daha belirgin olmak üzere tüm duvar katlarını tutar. Submukozada sadece kollajenizasyon ile karakterize bir fibrozis görülebileceği gibi daha sık olarak hiperplastik düz kas liflerini de içeren fibromusküler bir kalınlaşma olur. Fibromusküler obliterasyon olarak tanımlanan bu alanlarda periferik sinir hiperplazisi de sıklıkla vardır. Fibrozisin en belirgin olduğu diğer bölge subserozadır. Antimezenterik alanda bu çok belirgin değildir. Subserozal fibrozis esas olarak mezenterik tarafta, subseröz mezenterik yağ dokusunun yerini alarak yayılır. İleoçekal açıda bu çok abartılı olup, barsak duvarına komşu ve duvar dışı bir kitle biçiminde görülebilir (14).

Lenfanjektazi submukozada ve subserozada daha sık görülür. Submukozadaki fibrozis veya fibromusküler obliterasyon nedeniyle dikkatli incelenmelidir. Yine mezenterik yanda, subserozada sık görülür. Makroskopik incelemede hastalısız görünen alanlarda da mikroskopik olarak lenfanjektazi saptanabilir (14).

Nöronal hiperplazi periferik sinir hiperplazisi veya ganglionlarda ganglion hücre hiperplazisi biçiminde olabilir. Periferik sinir hiperplazisi lenfanjektaziye benzer şekilde submukozada ve subserozada daha sık görülür. Yine ileoçekal açıda, subserozada hem sayıca artmış hem de kalınlıkları artmış ve grup oluşturma eğiliminde periferik sinirler olabilir. Bazen mikroskopik nöromlar gelişebilir (14).

Ganglionit Crohn hastalığı için yeni terimlerden biridir. Rezeksiyon materyalinde saptanmasının hastalık nüksü açısından prediktif bir faktör olabileceği düşünülmektedir (15).

Lenfadenomegali her zaman olmasa da Crohn hastalığında görülebilmektedir. Lenfadenomegali genellikle reaktif hiperplaziye bağlıdır. Granülatöz lenfadenit de görülebilir.

Crohn hastalığında tromboz, mikrotrombüs oluşumu görülebilmektedir (16). Endotel hasarı sonrası tromboksan A2 ve trombosit aktivasyonu ile mediatörler doku hasarına neden olabilmektedir (17). Yapılan çalışmalarda bazı hastalarda vasa rektalarda tam tıkanıklık saptanmıştır. Crohn hastalığının patogenezinde multifokal infarktüslerin, mezenterik kan akımı ve granülatöz vaskülitin rolü olduğu düşünülmektedir (18).

2.4. KLİNİK BULGULAR VE SINIFLANDIRMA

Crohn tanısı klinik değerlendirme, endoskopik, patolojik ve radyolojik incelemeler ile konulabilir (13). Crohn hastalığı Montreal ve Viyana sınıflamalarına göre hasta yaşı, lokalizasyon (L1 ileal, L2 kolonik, L3 ileokolonik ve L4 izole üst GİS yerleşimi) ve hastalık davranış özelliklerine göre (B1: striktür ve fistül olmadan,

B2: strikturizan, B3: penetran, p: perianal hastalık) sınıflandırılmaktadır (13). Tablo 2.1 de Viyana sınıflaması, Tablo 2.2. Montreal Sınıflaması gösterilmiştir (19,20).

Tablo 2.1. Viyana sınıflaması

Tanı Sırasında Yaş	
AI <40 yaş	
AII >40 yaş	
Lokalizasyon (Aftöz Lezyonlar veya Ülserasyonlar)	
L1: Terminal ileum	Hastalık ileum distal 1/3'üne sınırlı, çekum tutulumu var veya yok
LII: Kolon	Rektum ve çekum arasında herhangi bir lokalizasyon, çekum proksimaline yayılım yok
LIII: ileokolonik	Terminal ileum ve çıkan kolon ile rektum arasında tutulum
LIV: Üst GİS tutulumu	Üst gastrointestinal sistemin tutulumu, terminal ileum veya kolon tutulumu birlikte olabilir
Davranış	
BI: Non-stenozan, Non-penetran	Komplikasyon hikayesi olmayan inflamatuvar hastalık
BII: Stenozan	Proksimalinde dilatasyon ile birlikte darlık veya 'Penetre' hastalık bulgusu olmaksızın obstruksiyon bulgusu olması
BIII:Penetran	intraabdominal veya perianal fistul, inflamatuvar kitle, abse veya perianal ülser varlığı

Tablo 2.2. Montreal Sınıflaması

Tanı yaşı (A)	
A1 16 ve daha küçük	
A2 17-40 yaşı	
A3 >40	
Lokalizasyon (L)	Üst GİS (L4)
L1 Terminal ileum	L1+L4
L2 Kolon	L2+L4
L3 ileokolon	L3+L4
L4 Üst GİS	Lokalizasyon tanımlı değil
Davranış (B)	Perianal hastalık (p)
B1 Stenozan ve penetran olmayan	B1+p
B2 Stenozan	B2+p
B3 Penetran	B3+p

Cerrahi girişim en sık olarak fistülizan ve ileoçekal alanda daha sık görülen strikturizan hastalıkta gerekmektedir.

Crohn hastalığında %11-48 yalnız ince barsak tutulumu, %19-51 yalnızca kolon tutulumu, %26-48 ince ve kalın bağırsağın beraber tutulumu görülür (21). Çok sık olarak terminal ileum ve çekal tutulum paterni (%55) saptanır. Kolonik hastalığı olanların çoğunda pankolit görülürken yaklaşık 1/3'ünde segmenter hastalık vardır. Daha nadir olarak, Crohn hastalığı GİS'in daha proksimal kısımlarını anal bölge, ağız, dil, özofagus, mide ve duodenumu da tutar.

Diyare hemen hemen tüm Crohn hastalarında görülür, ancak şekli ve sıklığı anatomik tutulum yerine göre değişir. Rektal tutulum Crohn hastalığında pek sık değildir. Terminal ileumda ciddi tutulumu olan ve ileoçekal rezeksiyon yapılmış hastalarda safra tuzu diyaresi veya belirgin steatore olabilir. İnce barsaktaki striktürler bakteriyel aşırı çoğalmayla safra tuzlarının dekonjugasyonuna ve yağ malabsorbsiyonuna neden olabilirler. Crohn hastalığında internal fistüller sık görülür. Enterokolik fistüllerde ince bağırsağın kolonik bakterilerle kolonizasyonu sonucu diyare görülebilir. Enteroenterik veya enterokolik fistüllerde absorbtif epitel içerir büyük segmentlerinin atlanması (by-pass) sonucu diyare görülebilir.

Crohn hastalığında ağrının yeri ve şekli sıklıkla anatomik tutulum yerine bağlıdır. İleokolonik hastalığı olanlarda akut apandisit tablosunu düşündürebilen sağ alt kadranda ağrısı görülebilir. Ağrı sıklıkla postprandial dönemde oluşur ve sebebi intestinal lümendeki daralmaya bağlıdır.

Crohn hastalığı olan çoğu kişide anatomik lokalizasyondan bağımsız olarak kilo kaybı görülebilir. Vücut ağırlığının %20'sinden fazlasının kaybı %10-20 hastada görülür. Terminal ileumun tutulması ile malabsorbsiyona bağlı kilo kaybı gelişebilir. Ancak en sık kilo kaybı nedeni azalmış gıda tüketimidir.

Ateş ve titreme sıklıkla Crohn hastalığının aktif olduğu dönemlerde görülebilir. Vücut sıcaklığında artış hastalık relapsının göstergesi olabilir. Halsizlik ve yorgunluk sık görülür.

Crohn hastalığında ilk başvuru obstrüksiyon veya fistül tablosu ile olabilir. Obstrüktif hastalık tablosu intestinal lümeni daraltan ve barsak içeriğinin akışını engelleyen inflamasyon ve fibrozisin sonucudur. İnflamasyon ve fissürler ince barsak duvarında fistül ve abse gelişimine neden olabilir. İnflamatuvar olayın komşu organlara veya cilde yayılımı internal veya eksternal fistüllere neden olur. Sıklıkla fistülün enterik ucu striktür bölgesinin proksimalinde yerleşir.

Oral alımı kısıtlayacak boyuta gelebilen ağrılı aftöz ülserler görülebilir. Bu lezyonlar dudaklar, gingiva veya ağız mukozasında görülebilir.

Fistülöz açıklıklar, endurasyon, kızarıklık veya anüse yakın hassasiyet perianal Crohn hastalığı düşündürür. Anal kanalda fissürler oluşabilir, bu fissürlerden kanama aktif kolitle karıştırılabilir.

Crohn hastalığı mide ve duodenumu nadiren tutabilir. Bu vakalarda özellikle ileumdan daha distalde de hastalık tutulumu görülebilir. Gastroduodenal Crohn hastalığı duodenum ülserine benzer epigastrik ağrı semptomları gösterebilir. Üst gastrointestinal çalışmalarda antrum ve duodenumda ülserasyon ve daralma gözlemlenebilir. Aftöz ülserler ve gastrik antrumda lineer ülserler gözlemlenebilir. Duodenal Crohn hastalığı sıklıkla stenoz, obstrüksiyon ve postprandial kusmaya neden olur.

2.4.1. Laboratuvar

Tam kan sayımı, üre ve elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, CRP, ferritin, transferin saturasyonu değerlendirilmelidir. Hipoalbuminemi hastalık ciddiyetinin ve malnütrisyonun iyi bir göstergesidir. Orta derecede lökositöz değerleri aktif Crohn Hastalığını gösterebilir. Belirgin bir lökositöz intraabdominal apse, perforasyon veya peritonit gibi komplikasyonlara bağlı olabilir. Crohn hastalığında trombositöz görülebilir. Trombositöze sekonder kanama veya trombotik komplikasyonlar oluşabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı Crohn hastalığında hastalık aktivitesini izlemek için kullanılmaktadır ve kolonik hastalıkta ileal hastalıktan daha yüksek değerlere ulaşır. Anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) antikoru yüksek

oranda pozitifdir. Fekal calprotektin kolonik inflamasyonu tam olarak belirleyebilir ve fonksiyonel diarenin tanınmasını sağlayabilir. Dışkı kültürü ve parazit incelemesi yararlıdır. İBH hastalarında C.Difficile enfeksiyonunun prevalansı yüksektir. Kolona sınırlı olmayabilir ve artmış mortalite ile ilişkilidir (22). Ciddi veya refraktör kolit varlığında ve immunsupresif tedavi alan hastalarda Cytomegalovirus (CMV) varlığı değerlendirilmelidir.

2.4.2. Görüntüleme

2.4.2.1. Endoskopi

İnflamatuvar barsak hastalığında endoskopik incelemeler tanı, ayırıcı tanı, hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi, displazi ve kanser gelişiminin saptanması için önemlidir. Polipektomi ve striktür dilatasyonu da yapılabilir. Crohn hastalığı tarafından tutulmuş ve tutulmamış segmentlerden alınan biyopsiler ile tanının doğruluğu arttırılır (6). Kolit teşhisi için kolonoskopi ile distal ileum ve rektumdan beş farklı yerden en az iki biyopsi alınması, fulminan kolitli hastalarda da her bölgeden en az 2 örnek alınması önerilmektedir (6). Akut şiddetli kolitte tam kolonoskopi nadiren gereklidir ve hatta kontrendike olabilir (23). Rektal biyopsi histolojik olarak makroskopik değişiklikler olmayan alanlardan da alınmalıdır. Eş zamanlı dispepsi yakınması olan hastalarda olası Crohn tutulumu açısından üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi de yapılmalıdır.

2.4.2.2. Ultrasonografi

Ultrason ile barsakların geniş çaplı değerlendirilmesi genelde mümkün değildir. Kolelitiazis ve nefrolitiazis gibi patolojilerin ayırıcı tanıları yapılabilir. Kişiyeye bağımlıdır. Deneyimli ellerde terminal ileum gibi izole bölgelerde hastalığın belirlenmesinde yüksek sensitiviteye sahiptir. Zayıf hastalarda abse gibi komplikasyonların varlığında ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir

(24). Radyasyon ve kontrast ajan içermemesi nedeni ile gebelerde güvenli bir şekilde kullanılabilir.

2.4.2.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Erken dönemde gelişen mukozal ödem BT ile ortaya konulabilir. Ancak mukozal hiperemi BT ile saptanamadığı için erken olgularda başarılı değildir. Kontrastlı BT de inflamasyona bağlı hipervaskülarite ile lenfoma ve metastaz gibi hipovasküler lezyonların ayırıcı tanısı yapılabilir. İleri evrede BT de barsak duvar kalınlaşması (yaklaşık 8 mm) görülür (25). BT ile kolaylıkla değerlendirilen ektramukozal, mezenterik patolojiler ve inflamasyonun komşu organlara yayılımı baryumlu grafiler ve endoskopik incelemelerle saptanamaz (25). Barsakların BT ile görüntülenmesi (BT enteroklizis veya BT enterografi) MRI benzer bilgiler sağlayabilir, ancak doku özelliklerini belirleme kapasitesi düşüktür. Geleneksel olarak abse formasyonu gibi ekstraluminal komplikasyonların belirlenmesinde altın standart olarak kullanılmaktadır. İntravenöz kontrast madde enjeksiyonunu takiben hastalıklı barsak duvarında “target” şeklinde kontrast madde tutulumu izlenir. Tekrarlayan BT görüntülemeleri kümülatif olarak radyasyon maruziyetine neden olabilir (26).

2.4.2.4. Magnetik Rezonans (MR)

Hasta popülasyonunun yaş özellikleri ve tekrarlayan görüntüleme ihtiyaçları nedeni ile tetkiklerin radyasyon içermemesi çok önemlidir. Barsak duvarının özellikleri (mural ödem varlığı gibi) MR ile incelenebilir. Aftöz ülserasyon gibi erken mukozal hastalıkta kapsül endoskopi veya yüksek kaliteli floroskopik çalışmalar daha etkili olmaktadır (27). MR ile hastalık aktivitesi ile ilgili bilgiler sağlanabilir, fibrotik strikturizan ve inflamatuvar hastalık ayrımı yapılabilir. Ekstraintestinal komplikasyonlar (abse gibi) çok yüksek sensitivite ile belirlenebilir ve internal fistüller tam olarak gösterilebilir. Perianal hastalıkta Pelvik MR endoanal

ultrason ve anestezi altında muayene ile yapılan değerlendirmeleri tamamlayıcı rol üstlenmektedir.

2.4.2.5. Baryum ile Floroskopi

Baryumlu grafide en erken olarak aftöz ülserler radyolüsen halkalar ile çevrili küçük baryum birikintileri şeklinde görülür. Hastalığın ilerlemesi ile lümende darlık gelişebilir ve inflame poliplerin oluşturduğu küçük dolma defektleri görülür. Hastalıklı segmentler arasında normal segmentler saptanır, buna ‘skip area’ adı verilir. Terminal ileum ileri derecede daralır, buna grafide ip belirtisi (*string sign*) denir. Terminal ileum tutulumunda çekum dıştan bası nedeniyle konkav hale gelir. Çekumun ileri derecede daralması da grafide balıkçıl kuşu başı görünümünü (*heron sign*) ortaya çıkarır (28). Crohn hastalığında hastalığın seyrinde haustrasyon kaybolur ve kolonda kısalma ve daralma olur, kurşun boru görüntüsü ortaya çıkar (16). Fistülleri tespit etmekte kontrastlı baryum grafisi endoskopik yöntemden daha başarılıdır (28). Baryumlu floroskopi çalışmaları BT de verilen radyasyon dozlarının yarısı kadar maruziyet yaratır.

2.4.2.6. Radyoaktif İzotoplarla Taramalar

İBH da primer teşhiste rolleri yoktur (29). Crohn hastalığının yaygınlığı ve şiddetinin değerlendirilmesinde Teknesyum-99m işaretli lökositlerle yapılan sintigrafi genel olarak kabul edilmiş bir metoddur. Fluorine-18 fluorodeoksiglukozun pozitron emisyon tomografide BT ile veya yalnız olarak kullanılması İBH hastalarında inflamasyonun ölçümü için umut veren bir metoddur. Bu teknik tam kolonoskopi yapılamadığında veya diğer görüntüleme yöntemleri negatif olduğunda kullanılabilir. Crohn hastalığında galyum sintigrafisi abse lokalizasyonunu gösterebilir.

2.5. HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSLERİ

Crohn hastalığında hastalardaki net olmayan semptomlar nedeni ile medikal tedavilerin etkinliği ve yeni tedavi yaklaşımlarının gerekliliğinin belirlenmesi oldukça zor olabilmektedir. Bu zorluklar karşısında çeşitli parametreleri içeren hastalık aktivite indeksleri geliştirilmiştir. Bu indekslerde günlük diyare sayısı, karın ağrısı, abdominal kitle varlığı, hematokrit ve kilo kaybı gibi parametreler değerlendirilmiştir. Bu indekslerden biri ve en sık kullanılanı 1976 yılında tanımlanan CDAI, diğeri ise 1980 yılında tanımlanan Harvey-Bradshaw İndeksidir (HBI) (30,31). Hastalık ciddiyeti klinik olarak hastanın CDAI puanına göre belirlenir. Total skor 0-600 arasında değişir, buna göre 150 puan altı remisyonda hastalık kabul edilirken, 150-220 hafif hastalık, 221-400 orta aktivite, 400 puan üzeri ciddi-fulminan hastalık olarak değerlendirilir. CDAI'nın her 100 puanı HBI'nın 3 puanına denk gelmektedir. CDAI <150 remisyona kabul edilirken, HBI < 4 remisyona kabul edilmektedir. CDAI ve HBI indeksleri Tablo 2.3. ve 2.4. de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI)

Klinik veya Laboratuvar değişkenleri	Faktör Ağırlık Katsayısı
Yedi gün boyunca her bir gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	X2
Yedi gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arası değerlendirilir)	X5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0-4 arası değerlendirilir.)	X7
Komplikasyon varlığı	X20
İshal nedeni ile loperamid veya opioid alımı	X30
Abdominal kitle varlığı (0 yok, 2 şüpheli, 5 kesin)	X10
Hematokrit (Erkek için <%47 Hct, Kadın için <%42 Hct)	X6
Hasta kilosunda standart sapma	X1

Tablo 2.4. Harvey-Bradshaw İndeksi (HBI)

Genel iyilik hali	Çok iyi: 0
	Normalin biraz altında 1
	Daha kötü 2
	Oldukça kötü 3
	Çok kötü 4
Karın ağrısı	Yok 0
	Hafif 1
	Orta 2
	Şiddetli 3
Günlük Sulu dışkılama sayısı	
Abdominal kitle	Yok 0
	şüpheli 1
	var 2
	kitle+ defans 3
Komplikasyonlar	Her bulgu için 1 puan

Fekal calprotectin, fekal laktoferrin ve PMNL elastaz gibi fekal markerların düzeyi ölçülerek hastalık aktivitesi belirlenebilmektedir. Aktif ve inaktif hastalığı ayırmada CRP den daha hassas oldukları saptanmıştır(32). Ayrıca Crohn hastalığı ile irritable barsak sendromunun ayırımında da kullanılmaktadırlar (32).

2.6. EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR

Crohn hastalığında ve ülseratif kolitte değişen sıklıklarda (%21 ile %36) ekstraintestinal bulgular görülebilir (33). Ekstraintestinal hastalıkların patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bulguların ortaya çıkış sıklığı ve hastalık şiddeti genellikle Crohn veya ülseratif kolit hastalıklarının klinik tablosundan bağımsızdır.

Ekstraintestinal hastalıklar iskelet kas sisteminde (periferik artrit, aksiyal artropatiler, ankilozan spondilit), cilt ve ciltaltı dokuda (pyoderma gangrenosum, eritema nodosum), gözde (anterior veya posterior üveit, sklerit), hepatobiliyer sistemde (primer sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit, otoimmün kolanjit) görülebilir. Ayrıca otoimmün hastalıklar grubundan Addison hastalığı, İdyopatik

trombositopenik purpura (İTP), Otoimmün hemolitik anemi, Sistemik lupus eritematosus (SLE), Çöliak, Astım ve Psöriyazis gibi hastalıklarla beraber görülebilir (34).

2.7. AYIRICI TANI

Crohn hastalığı etiyolojisi tam olarak bilinmemekte ve aynı semptomlara sahip bir çok hastalık bulunmaktadır. İlk planda inflamatuvar barsak hastalığı ailesi içinde ülseratif kolit ve indeterminete kolit ile ayrımı yapılmalıdır.

2.7.1. Crohn Hastalığı ile Ülseratif Kolit Ayırıcı Tanısı

Crohn hastalığında ülseratif kolit ile ayırıcı tanı medikal tedavi ve özellikle cerrahi karar verme sürecinde önemlidir. Cerrahi girişimler Crohn hastalığında komplikasyonlara yönelik olup küratif değildir. Ülseratif kolitte ise cerrahi küratif olabilmektedir. Ülseratif kolitle Crohn hastalığı arasındaki ayırıcı özellikler Tablo 2.5. de gösterilmiştir (35).

Tablo 2.5. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit arasındaki ayırıcı özellikler

Epidemiyoloji Ülseratif kolit Crohn Hastalığı		
Erkek: Kadın	1:1	2:1
Sigara	Engelleyici	Tetikleyici
Genetik Komponent	Düşük Düzeyde	Var
Klinik Bulgular		
Hematokezya	Yaygın	Nadir
Rektumda kan ve mukus	Yaygın	Nadir
İnce Barsak Tutulumu	Hayır (Backwash İleiti hariç)	Evet
Üst GİS Tutulumu	Hayır	Evet
Abdominal Kitle	Nadir	Bazen
Ekstra İntestinal Tutulum	Yaygın	Yaygın
İnce Barsakta İleus	Nadir	Yaygın
Kolonik Obstruksiyon	Nadir	Yaygın
Perianal Fistül	Hayır	Yaygın
Biyokimyasal Bulgular		
ANCA pozitifliği	Yaygın	Nadir
ASCA pozitifliği	Nadir	Yaygın
Histopatoloji		
Transmural İnflamasyon	Hayır	Evet
Anormal Kript değişiklikleri	Evet	Genellikle
Kriptit ve Kript Absesi	Evet	Evet
Granulom	Hayır	Evet
Fissür ve Atlayıcı Lezyonlar	Nadir	Yaygın

2.7.2. Diğer Ayırıcı Tanılar

Diyare, karın ağrısı gibi semptomların ön planda olduğu hastalarda enfeksiyöz kolit tablosuna neden olan patolojiler değerlendirilmelidir (Shigella, Yersinia, Campylobacter, amip ve Esherichia coli). Amebiasisde ileoçekal bölgede kitle görünümüne sahip ameboma görülebilir ve Crohn hastalığı ile karışabilir. Uzamış diyaresi olan hastalarda protozoal hastalıklar (giardiazis gibi) ve Clostridium difficile psödomembranöz enterokoliti akla gelmelidir. Yersinia pseudotüberkülozisinde ileoçekal bölgede abseleşen granülomlar saptanabilir.

İmmün yetmezliği olan hastalarda görülen Mycobacterium avium intracellulare ve sitomegalovirus infeksiyonları da ileite neden olabilir. Kesin tanı biyopside organizmanın gösterilmesidir (36).

Kollajenöz kolit orta yaşlı kadınlarda daha sık görülen, kronik sulu diyareye neden olan, kolon mukozasında subepitelyal kronik kollajen birikimi olan ve histopatolojik değerlendirme ile tanı konulabilen bir hastalıktır. İskemik kolit yaşlı, iskemik hastalık öyküsü olan, abdominal vasküler cerrahi geçiren ve iskemik hastalık için risk faktörü olan hastalarda akla getirilmelidir. En sık tutulum yeri kanlanmanın yetersiz olduğu splenik fleksuradır.

Terminal ileum tutulumu olan çekum adenokanserleri, intestinal lenfoma, mide, pankreas, meme karsinomları ve malign melanom metastazları Crohn hastalığını taklit edebilir. Sağ alt kadranda ileiti taklit edebilen hastalıklarda çekal divertikülit, akut apandisit, tubo-ovaryan hastalıklar, pelvik inflamatuvar hastalık ve ektopik gebelik akla gelmelidir.

Eozinofilik gastroenterit daha çok Crohn hastalığını taklit eder. Crohn hastalığında mide her zaman tutulmayabilir ancak Eozinofilik gastroenteritte midenin tutulumu kuraldır. Ayrıca periferik eozinofili tanıda yardımcıdır.

Behçet hastalığı intestinal tutulum yapabilen ve Crohn hastalığındaki gibi longitudinal lineer ülserler görülebilen, muhtemelen vasküler okluzyona neden olarak intestinal iskemiyeye neden olabilen bir hastalıktır. Literatürde Crohn hastalığı ve Behçet hastalığının birlikte olduğu olgular bildirilmiştir (37). Henoch-Schonlein purpurası, Wegener granülomatozu, Takayasu arteriti Crohn hastalığına benzerlik gösterir (38,39,40).

Mezenterik inflamatuvar venookluziv hastalık (MIVOD), mezenterik Buerger hastalığı, yine mezenter damarlarda saptanan fibromusküler displazi (FMD), Moyamoya hastalığı da Crohn hastalığı ile benzerlik gösterebilir (41,42,43).

2.8. TEDAVİ

Crohn hastalığında tedavi seçimi hastanın yaşı, cinsiyeti gibi demografik özelliklerine, hastalık lokalizasyonu ve şiddetine, önceki tedavilere cevabına, primer veya nüks hastalık olup olmadığına, steroidlere bağımlı veya drençli hastalık durumuna, ekstraintestinal hastalık veya komplikasyonların varlığına, ilaçların tedavi ve yan etki potansiyelleri arasındaki dengeye göre multidisipliner olarak planlanmalıdır. Hafif hastalığa sahip seçilmiş hastalar aktif tedavi başlanmadan sadece takip edilebilir. Klinik çalışmalarda yalnız plasebo verilen grupta %18 hasta remisyona girmiştir (44).

2.8.1. Medikal Tedavi Ajanları

2.8.1.1. Aminosalisilatlar

Crohn hastalığında medikal tedavide sulfasalazin, olsalazin ve mesalamin kullanılmaktadır. Sulfasalazin sulfapiridine azo bağıyla bağlanmış 5-aminosalisilik asitten (5-ASA) oluşur. Bu bileşikteki sulfapiridin taşıyıcı olup, esas etkili ve aktif kısım 5-ASA'dır. 5-ASA'nın etki mekanizması *Natural Killer* hücrelerinin, antikor sentezinin ve nötrofil fonksiyonlarının inhibisyonu ile serbest oksijen radikallerinin oluşumunun azaltılmasıdır. Sulfasalazin ağız yoluyla alındığında kolonda bakteriler azoredüktaz enzimi aracılığıyla sulfapiridin ve 5-ASA arasındaki azo bağına parçalar ve aktif bileşik 5-ASA açığa çıkar. Sulfapiridin hızla emilip karaciğerde metabolize edilir ve idrarla atılır. 5-ASA'nın %25 kadarı kolondan emilir, geri kalanı dışkı ile değişmeden atılır (45).

Mesalamin sadece 5-ASA molekülü içerir. Ağız yolundan alınan 5-ASA molekülü jejunumdan emildiği için kolona ulaşamaz, bu nedenle 5-ASA pH'a duyarlı membranla veya etil sellüloz ile kaplanır ve kolona ulaşması sağlanır. Mesalamin, sulfasalazin'e kıyasla daha az yan etkiye sahiptir. Olsalazin ise iki molekül mesalamin'in azo bağı ile bağlanmasından oluşur (46).

Sulfosalazine kullanan hastaların %10-15 'inde yan etkiler görülebilir. Baş ağrısı, bulantı, epigastrik ağrı ve diare çok yaygın görülür ve dozla ilişkilidir. Stevens Johnson sendromu, pankreatit, agranulositoz veya alveolitisi içeren ciddi idiyosenkrazik reaksiyonlar nadir görülürler (47). Meselazinin uzun süreli kullanımında %15 hastada intolerans görülebilir.

Uzun etkili meselazinin 4 gr/gün kullanılmasının ileit, ileokolit ve kolitte etkili olduğu belirtilmiştir (48). Sulfosalazine veya olsalazine etkinliği tam olarak ortaya konamamıştır (49). Crohn hastalığında remisyon indüksiyonun sürdürülmesinde 5-ASA kullanılması önerilmemektedir.

2.8.1.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler etki olarak lipokortin sentezini artırıp fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek eikosanoid sentezini azaltırlar. Makrofajların aktivasyonunu, lenfosit, monosit, eosinofil ve bazofil lökositlerin sayısını azaltırlar. Lizozomal membranları stabilize ederler. Pro-inflamatuar TNF- α ve IL-1, IL-6 sentezini inhibe ederler. Kompleman sistemini inhibe ederler. Özellikle viral ve fungal infeksiyonlara eğilimi artırırlar. Günümüzde yan etkileri daha az olan yeni steroidler (flutikazon ve budesonid) tercih edilmektedir. Budesonidin %90'ından fazlası karaciğerden metabolize olmaktadır.

Kortikosteroid tedavisinde yan etkilerin en düşük olduğu ve en yüksek etkinlik sağlanan doz belirlenmeye çalışılmalıdır. Kortikosteroidler remisyon indüksiyonunda çok etkili olmakla beraber remisyonun sürdürülmesinde etkileri çok azalmaktadır. Kortikosteroidlere bağımlı hastalarda doz azaltılırken 6-merkaptopürin veya azatioprin gibi bir immünomodülatör verilebilir ve bu hastaların yaklaşık %60'ında kortikosteroid tedavisi başarıyla sonlandırılabilir (50). Ayrıca erken dönemde cerrahi girişim gerekliliği değerlendirilmelidir.

Erken gelişen yan etkiler (akne, ay dede yüzü, ödem, ciltte strialar, glukoz intoleransı, dispepsi ve uyku bozuklukları gibi) genellikle aktif Crohn hastalığında

remisyon elde edilmesi için fizyolojik düzeyin üzerinde dozlarda ilaç kullanımına bağlıdır. 12 haftadan uzun süreli kullanımda posterior subkapsüler katarakt, osteoporosis, femur başında osteonekrozis, myopati ve enfeksiyon gelişimine duyarlılık gibi yan etkilerin görülme sıklığı artar (51). Kortikosteroid tedavisinin aniden kesilmesi akut adrenal yetmezlik, pseudo-romatizmal sendrom (myalji, malazi ve artralji) veya intrakranial basınçta artışa neden olur. Budenoside tedavisinde yan etkilerin gelişimi ve şiddeti daha az görülmektedir (%33) (52).

Crohn hastalığında remisyon indüksiyonunda steroid tedavisi oldukça etkindir. İleal veya ileokolonik Crohn hastalığında kullanılan Enterik kaplı Budenoside 9 mg tedavisinin mesalaminden daha etkili olduğu gösterilmiş; ancak Cochrane sistematik değerlendirmesinde prednisolone daha etkili bulunmuştur (52).

2.8.1.3. İmmüsupresif İlaçlar

Azatihiopirin (AZA), 6-Mercaptopurine (6MP), Siklosporin ve Methotrexate (MTX) gibi immünosupresif ajanlar genelde Crohn hastalığının idame tedavisinde, steroid tedavisine rezistans gelişiminde ve steroid tedavisinin kesilme döneminde kullanılabilirler.

Azatiopürin (AZA) 1,5-2,5 mg/kg/gün veya Merkaptopürin (MP) antimetabolit ilaçlar olarak aktif Crohn hastalığında steroid tedavisi ve diğer ilaçlarla ile kombine veya tek ajan olarak kullanılabilir.

AZA bir öncü ilaçtır ve etkisini dokularda 6-MP'ne çevrilerek gösterir. 6-Merkaptopürin ve azatioprin ribonükleotit sentezini inhibe eder ve kromozom kırıkları oluşur. Lenfositler gibi hızlı çoğalan hücreleri azaltarak immüsupresif etki gösterirler. Azatiopürin merkaptopürine metabolize olur, sonrasında 6-tioguanin nükleotidi oluşur. Tedavide maksimal cevabın görülmesi için genelde 4 aylık bir süreye gerek vardır. AZA'nin normal dozu oral 2-3 mg/kg/gün, 6-MP'nin dozu ise oral 1-1,5 mg/kg/gündür. Yavaş başlayan etkileri nedeni ile tiopürinlerin aktif hastalıkta tek ajan olarak kullanımı sınırlanmaktadır.

AZA ve 6-MP kullanımında yan etki olarak %3-15 akut pankreatit, %2 kemik iliği süpresyonu ve karın ağrısı, %10 hepatit, bulantı, kusma, artralji, ateş ve döküntü ile karakterize alerji görülebilir.

Tioguanine, azatiopürin ve merkaptopürinin aktif metaboliti olup bu ajanlara intoleransı olan hastalarda kullanılabilir (53). Ancak ilaç kullanımında yüksek sıklıkta nodüler rejeneratif hiperplazi gibi irreversible portal hipertansiyona neden olabilen karaciğer bozuklukları bildirilmiştir. Bu nedenle Crohn hastalığının güncel tedavisinde Tioguanin kullanımı rutin olarak önerilmemektedir.

Methotreksat (MTX) dihidrofolat redüktaz ve pürin sentezini inhibe ederek IL-1, IL-2 ve lökotrien üretimini azaltır ve T hücre apoptozisini sağlar. Methotreksate (MTX) dozu haftada bir gün 25 mg intramuskuler olarak uygulanır. MTX tedavisine 1 mg/gün folat eklenmesi ilacın yan etkilerini azaltır. Crohn hastalarında methotreksat kullanımı Anti-TNF ajanlarına veya tiopürinlere intolerans, refraktör aktif veya relaps gösteren hastalık varlığında tercih edilmektedir (54). MTX ile tedavi gören hastaların %10-18'inde yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmektedir. Hamilelikte ve gebelik şüphesi olan dönemde methotreksat kullanımı kontrendikedir. Uzun dönemde ana yan etkiler hepatotoksisite, hepatik fibroz ve pnömonitistir.

Cyclosporin A (CsA) fungal kaynaklı bir makroliddir. CsA sitoplazmaya geçerek siklofiline bağlanarak kalsinörin enzim aktivitesini değiştirir, nükleer faktör (NF-ATc) aktivasyonunu engeller, IL-2 gen transkripsiyonunu inhibe ederek T hücre sitokinlerinin transkripsiyonunu önler. CyA'ya ilişkin önemli yan etkiler hipertansiyon, parestezi, nefrotoksisite ve enfeksiyona eğilimdir. Nefrotoksisite, hepatotoksisite, dişeti hiperplazisi, tremor, parestezi, konvülsiyon ve lenfoproliferatif hastalıklar en sık görülen yan etkileridir.

Tacrolimus (TAC-FK506) streptomyces şuşlarından elde edilen bir makrolid laktondur. Kalsinörin inhibisyonu ile IL-2'nin gen transkripsiyonunu inhibe eder. Takrolimus, siklosporinden daha güçlü bir immünsüpresiftir, siklosporine cevap alınmadığında veya tedavi başlangıcında siklosporin yerine verilebilir. Luminal

Crohn hastalığı olan hastalarda tedavi de Tacrolimus kullanımı konusunda yeterli veri olmadığı için tavsiye edilmemektedir (55).

Mikofenolat mofetil (MMF) mikofenolik asidin 2-morfolinoetil esteridir. Guanozin nükleotid sentezinin de novo yolunu inhibe eder. Guanozin nükleotidlerinin delesyonu T ve B lenfositlerde antiproliferatif etki gösterir, sitotoksik T hücre oluşumu inhibe eder. MMF karaciğerde hidrolize edilerek aktif formu oluşur. Böbrekler yolu ile atılır. Mikofenolat azotioprinin daha güçlü bir alternatifi gibidir ve kronik aktif veya perianal tutulumu olan Crohn hastalığında etkili olduğu görülmüştür.

2.8.1.4. Antibiyotikler

Metronidazol tedavisinin Crohn hastalık aktivite indeksinde (CDAI) plaseboya göre iyileşme sağladığı gösterilmiş, ancak remisyon induksiyonunda genel olarak plasebodan daha yararlı olmadığı belirtilmiştir (56). 16 hafta süre ile metronidazol kullanımı sonrası elde edilen cevap oranı sulfosalazine verilen cevap oranına benzer bulunmuştur (57). İlacın 6 aydan uzun süreli kullanımında sık olarak ortaya çıkan yan etkisi periferik nöropatidir. Ağızda metalik tat, bulantı, idrar renginde siyah renk ve disulfiram benzeri etki diğer yan etkilerdir. Ciprofloksasin 6 haftadan uzun süreli kullanımında aktif Crohn hastalığında mesalazine benzer etkinlik saptanmış, %40-50 remisyon oranları elde edilmiştir (58).

2.8.1.5. Anti-TNF Ajanları

Anti TNF ailesinden infliximab, adalimumab ve certalizumab pegol Crohn hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Tüm güncel elde edilebilen Anti-TNF ajanlarının etkinlikleri ve yan etki profilleri birbirlerine benzemektedir. Yapılan metaanalizlerin sonucunda luminal inflamatuvar Crohn hastalığında infliximab, adalimumab ve certalizumab pegol remisyon induksiyonu tedavisinde etkili bulunmuştur (59).

Infliximab TNF- α 'nın hem çözünebilen hem de transmembranöz formlarına yüksek affinite ile bağlanabilen, ama lenfotoksin- α 'ya (TNF- α) bağlanamayan kimerik yapıda (%25 fare,%75 insan) anti TNF- α monoklonal antikordur. Infliximab Crohn hastalığında akut dönemde, remisyon indüksiyonunda, idame tedavisinde, fistüllerin tedavisinde ve steroide bağımlı olgularda kullanılmaktadır. İntestinal inflamasyona paralel seyreden barsak dışı tutulumlardan periferik artrit, pyoderma gangrenosum, eritema nodozum, episklerit genelde infliximab tedavisine yanıt verir.

Adalimumab tamamen insan kaynaklı rekombinant Anti-TNF monoklonal antikor olup subkutanöz enjeksiyonla kullanılır. En önemli yan etkisi enfeksiyonlara yatkınlık sağlamasıdır.

Certalizumab Pegol Anti-TNF Fab antikor fragmanları ile klinik etkinlik sağlamaktadır, apopitotik etkinliği zayıftır. CRP değeri >10 mg/L olan hastalarda certalizumab kullanılması ile daha yüksek cevap oranları elde edilmiştir (60).

Anti-TNF ajanları ile tedavi sırasında fırsatçı enfeksiyonlar gelişebilir. Latent veya aktif tüberküloz, ciddi kalp yetmezliği, geçirilmiş veya devam eden lenfoma, demiyelizan hastalık, optik nörit, aktif sepsis ve abdominal veya perianal absesi olan hastalarda Anti-TNF kullanılması kontrendikedir (61).

Anti-TNF ajanları, steroidler ve tiopürinlerin uzun süre kombine olarak kullanıldığı tedavilerin sonrasında hepatosplenik T hücreli lenfoma gelişim riskinde artış saptanmıştır (62). Yeni metaanalizlerde bu konu incelenmiş ve tiopürin tedavisi ile karşılaştırıldığında Anti-TNF tedavisi sonrası lenfoma gelişimi için risk artışı olduğu belirtilmiştir (63).

2.8.1.5. Diğer Biyolojik Tedaviler

Natalizumab, inflame dokuya lökosit migrasyonunu ve adezyonunu inhibe eden alfa 4 integrine karşı olan insan monoklonal antikor olup selektif antiadezyon molekül ajanıdır. Bir Crohn hastasında ve birkaç Multipl Skleroz hastasında

progresif multifokal lökoensefalopati saptanması üzerine ilaç kullanımını kısıtlanmıştır (64).

Luminal Crohn hastalığında medikal remisyon indüksiyonunda ve sürdürülmesinde Lactobacillus GG, Saccharomyces Boulardii ve E.Coli Nissle 1917 probiyotikleri kullanılmış ancak relaps gelişim riskini azaltmada yararlı olduğu gösterilememiştir (65).

2.8.2. Medikal Tedavi Uygulamaları

Crohn hastalığı tanısı alan hastalarda tedavi planı için kötü prognostik faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Sigara içilmesi, genç yaş, yaygın ince barsak tutulumu, başlangıç döneminde steroid tedavisine ihtiyaç duyulması, teşhis sonrası beş yıllık dönem içinde kompleks perianal hastalık gelişimi, kolon rezeksiyonu, iki veya daha fazla ince barsak rezeksiyonu ve stoma ile beraber konstruksiyon yapılması kötü prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir (66).

Lokalize ileoçekal Crohn hastalığında hafif aktif hastalık durumunda Budenoside 9 mg/gün kullanılarak remisyon inüksiyonuna başlanması tercih edilmektedir (67). Orta dereceli aktif Crohn hastalığında başlangıç tedavisi olarak budenoside veya prednisolon seçilmesi uygun bir yaklaşımdır. Prednisolone tedavisinde kısa dönemde doz azaltılması erken relaps gelişimine neden olabilir. SONİC çalışmasında (The Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease), erken dönem Crohn hastalığında steroid tedavisi başlanmadan izole infliximab tedavisi yerine azatiopürin ile kombine infliximab tedavisinin çok daha etkili olduğu gösterilmiştir (68).

Ciddi ileal Crohn hastalığında başlangıç tedavisi prednisolone veya intravenöz hidrokortizonu içermektedir. 2-6 haftalık medikal tedaviye cevap alınamazsa cerrahi girişim planlanabilir. Meselazinin aktif kolonik hastalıkta etkisi üzerine kesin kanıtlar olmasa da sol taraflı hastalıkta kullanılabilir. Distal kolonda topikal meselazine kullanılabilir. Kötü prognostik özelliklere sahip klinik veriler

varlığında erken dönemde Anti-TNF tedavisi başlanabilir. Genel kanı yaygın ince barsak tutulumu olan Crohn hastalığında daha agresif medikal tedavilere ihtiyaç olduğudur (66).

Üst GİS tutulumu varlığında yeterli veri olmamakla beraber kötü prognoza sahip olduğu kabul edilmektedir (69). Başlangıç tedavisi olarak proton pompa inhibitörleri başlanır, gerekli vakalarda sistemik kortikosteroidler, azatiopürinler ve methotreksat başlanabilir. Anti-TNF tedavisi ciddi veya refrakter hastalıkta kullanılabilir. Obstruktif semptomlar varlığında dilatasyon veya cerrahi girişimler planlanabilir.

Perianal Crohn hastalığı izole olabilir veya barsak tutulumu ile eş zamanlı görülebilir. Perianal Crohn hastalığında medikal ve cerrahi tedavilerin kombinasyonu daha başarılıdır. Medikal tedavide immunsupresif ve Anti-TNF ajanları kullanılmaktadır. Agresif drenaj ve medikal tedaviye rağmen progresif perianal hastalıkta fekal diversiyon endikedir.

Relapsların başlangıç tedavisi genelde önceki başarılı tedavinin üzerine kuruludur. Tedavide hasta uygunluğu, hızlı cevap ihtiyacı, relaps süresi, eş zamanlı tedaviler ve yan etkiler değerlendirilmelidir. Üç aydan erken dönemde relaps saptanan hastalara immunomodulator tedavi başlanarak yeni relaps gelişimi azaltılmalıdır. Medikal veya cerrahi girişimde değişiklik planlanmadığı sürece hastalığın dağılımının tekrar değerlendirilmesi gerekli değildir. Orta veya şiddetli derecede hastalık aktivitesi olan hastalarda Anti-TNF tedavisi başlanabilir. İki yıldan kısa süreli hastalıkta ve önceden tedavi almamış hastalarda infliximab tedavisi azatiopürinden daha etkili bulunmuştur. Ayrıca azatiopürin ile kombine kullanılan infliximabın daha etkili olduğu belirtilmiştir (68).

2.8.3. Crohn Hastalığında Cerrahi

Crohn hastalığında genel ameliyat endikasyonları akut, kronik komplikasyonlar ve başarısız medikal tedavilerdir. Akut komplikasyonlar toksik

megakolon, kanama, perforasyon ve barsak obstruksiyonudur. Kronik komplikasyonlar neoplazi gelişimi, barsak obstruksiyonu, steroid nedenli osteoporoz gelişimidir. Medikal tedavide başarısızlık hastanın ilaç kullanımındaki hasta uyumsuzluğundan ilaçlara cevapsızlığa kadar geniş bir yelpazede değerlendirilir. Genel olarak sadece hastalıklı segmentin çıkarılması ve geniş barsak rezeksiyonlarına bağlı kısa barsak sendromu gelişimi azaltılması amaçlanır (70).

Crohn hastalığında barsak obstruksiyonları hem akut hem de kronik zeminde gelişebilir. Lokalizasyon ve boyutuna göre striktüroplasti veya rezeksiyon uygulanabilir. Bazı hastalarda tekrarlayan cerrahi girişimlere ihtiyaç duyulur. Adezyonlar nedeni ile barsak obstruksiyonu riski artabilir.

Hastalık süresince multipl ameliyatlara ihtiyaç duyulabilir. Yaygın rezeksiyonlardan sonra gelişebilecek kısa barsak sendromundan kaçınmak için striktüroplastiler tercih edilebilir. Striktüroplasti için ana endikasyonlar yaygın ince barsak tutulumu ile beraber multipl striktürler, önceden 100 cm üstünde ince barsak rezeksiyonlarının yapılmış olması, kısa barsak sendromu varlığı, duodenal darlıklar, özellikle ileorektal veya ileokolik anastomoz bölgesindeki striktürler, hastalığın obstruksiyon tablosu ile hızlı rekürrensini olmasındadır. Striktüroplastiler genellikle aktif hastalık olmayan fibrotik striktürlerde tercih edilir, ancak aktif hastalıkta da güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir (71). Çoğunlukla 10 cm den küçük striktürlerde tercih edilir.

Striktüroplasti kontrendikasyonları barsakta perforasyon varlığı, barsak duvarında flegmon, kanser, mukozal hastalığa bağlı aktif kanama, albuminin 2.0 gr/dl'nin olduğu malnutrisyon ve rezeksiyon alanına yakın başka striktürlerin varlığıdır (72).

Çalışmalardan elde edilen kanıtlar sonrasında stapler kullanılarak yan yana anastomoz yapılması önerilmektedir (73). Ancak yakın zamanda yapılan prospektif bir çalışmada el ve stapler ile yapılan yan yana anastomozlar arasında güvenlik ve rekürrens oranları açısından farklılık olmadığı gösterilmiştir (73). Bu çalışmada anastomoz sütür tekniği yerine anastomoz lümen çapının genişliğinin önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir (73).

Akut apandisit ön tanısı nedeni ile yapılan laparotomi veya laparoskopisi esnasında terminal ileit veya çekumda inflamasyon saptanabilir. Bu tablo ile karşılaşıldığında enfeksiyöz patolojiler ile Crohn hastalığı arasında ayırıcı tanı zor olabilir. Rutin olarak bu durumda apendektomi yapılması önerilmez. Eğer Crohn ileiti varsa ve dominant semptomlar inflamasyon ile ilişkili ise rezeksiyon yapılması uygun bir yaklaşım değildir. Ancak birkaç günden fazla devam eden obstrüktif semptomlar varlığı, barsak duvarında mezenterik yağ dokusu değişiklikleri (fat wrapping) ve proksimal anlarda dilatasyon görülmesi durumunda rezeksiyon yapılması düşünülebilir (74).

Kolonik Crohn hastalığında cerrahi tedavi segmental kolektomi, ileorektal anastomozla beraber subtotal kolektomi ve total proktokolektomi ameliyatlarını içerir. İki den fazla kolonik segmentte, distal kolonik yerleşimde veya diffüz kolonik tutulumda segmenter rezeksiyon yerine total abdominal kolektomi tercih edilebilir.

İki ayrı kolonik segmentte makroskopik geniş hastalık varlığında makroskopik hastalıklı segmentlerin rezeksiyonu ve iki ayrı anastomoz yapılması veya subtotal kolektomi ile ileorektal anastomoz yapılması tercih edilebilir (75).

Endoskopik dilatasyonlar hafif orta şiddette stenoza hastalıkta uygulanabilir. Kısa ve orta dönem sonuçları başarılıdır (76). 4 cm ve daha kısa striktürlerde endoskopik dilatasyon yapılabilir. Major komplikasyon oranı %2'dir (76).

Crohn tanısı olan hastalarda ileal poş-anal anastomoz ameliyatı %50'ye varan oranlarda artmış anastomoz darlığı, inkontinans ve poş hasarını içeren komplikasyonlar nedeni ile önerilmemektedir (77).

3. MATERYAL VE METOD

Ocak 2007 ve Haziran 2012 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniğinde intestinal Crohn hastalığı nedeni ile cerrahi girişim yapılan striktürizan ve non perianal fistülizan hastalığı olan 75 hastanın klinikopatolojik özellikleri analiz edildi ve karşılaştırıldı. İzole perianal Crohn hastalığı olan hastalar ile fulminan inflamatuvar intestinal Crohn hastalığı olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Hastaların verileri hasta kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi.

Hastalara Dünya Gastroenteroloji Organizasyonunun tanımladığı kriterlere uygun olarak klinik, radyolojik, endoskopik ve patolojik özelliklere göre multidisipliner inflamatuvar çalışma grubu tarafından Crohn hastalığı teşhisleri konulmuştur. Bu kriterler aşağıda sıralanmıştır:

1. Klinik: Karın ağrısı, kusma, kilo kaybı veya rektal kanama öyküsü
2. Radyolojik: Striktür veya fistül formasyonu, mukozal kaldırım taşı görünümü veya derin ülserasyonu olanlar
3. Endoskopik: Lineer ülserasyon veya atlayıcı lezyonlar, kaldırım taşı görünümü
4. Patolojik: Transmural inflamasyon veya non kazeifiye epitelooid granülomlardır (78).

Çalışma kapsamındaki 75 hastanın 46'sında striktürizan, 29'unda nonperianal fistülizan Crohn hastalığı vardı. Bu iki grup yaş, cinsiyet, tanı ve ameliyat arasındaki süre, sigara kullanımı, eşlik eden perianal hastalık, geçirilmiş apendektomi varlığı, medikal tedavi özellikleri, Montreal sınıflamasına göre lokalizasyon, fistül sayısı ve yeri, fistüllerin saptanma zamanı (preoperatif, peroperatif), primer veya nüks hastalık, yapılan ameliyatlara, anastomoz prosedürleri, postoperatif hastanede kalış süreleri, morbidite, mortalite ve histopatolojik özellikler açısından karşılaştırıldı.

Lokalizasyon tanımlaması Montreal sınıflamasına göre yapıldı. Tablo 2.2’de Montreal Sınıflaması gösterilmiştir.

Fistül sayısı ve lokalizasyonu preoperatif tetkikler, ameliyat esnasındaki gözlemler ve patolojik inceleme ile değerlendirilmiştir.

Morbidite postoperatif dönemde 30 gün içinde veya hastanın hastanede yattığı süre içinde gerçekleşen herhangi bir komplikasyon olarak tanımlandı. Mortalite postoperatif dönemde 30 gün içinde veya hastanın hastanede yattığı süre içinde gerçekleşen ölüm olarak tanımlandı.

Histopatolojik değerlendirmede pseudopolip, kaldırım taşı görünümü, transmural tutulum, ülser, mezenterik lenfadenopati, subseroza ve submukoz ada fibrozis, lenfanjiektazi, ganglionit, nörit, nöral hipertrofi, vasküler obliterasyon, kript absesi ve mikroabse, granulom, pilorik metaplazi, mononükleer ve mikst tip inflamasyon, yüzeysel ve derin fissürler, cerrahi sınırlar ve rezeksiyon uzunluğu göz önüne alındı.

3.1. İSTATİSTİK YÖNTEMİ

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student’s t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile incelendi. Kategorik değişkenler Pearson’un Ki-Kare veya Fisher’in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLERİ

Crohn hastalığı nedeni ile Ocak 2007 ve Haziran 2012 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniğinde ameliyat edilen 75 hastanın 46'sında (%61,3) striktürizan, 29'unda ise (%38,6) non perianal fistülizan Crohn hastalığı saptandı.

Crohn hastalığı nedeni ile opere edilen hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanım özellikleri, preoperatif dönemde apendektomi, eş zamanlı perianal hastalık varlığı, Montreal sınıflamasına göre lokalizasyon Tablo 4.1. de özetlenmiştir. L3 lokalizasyonunun non perianal fistülizan grupta anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü (p=0,030).

Tablo 4.1. Crohn Hastalarımızın Demografik ve Klinik verileri

	Striktürizan Grup (n=46)	Fistülizan Grup (n=29)	Toplam (n=75)	p değeri
Yaş	39,63	35,55	38,05	0,544
Cinsiyet				0,685
Erkek	28 (%60,9)	19 (%65,5)	47 (%62,7)	
Kadın	18 (%39,1)	10 (%34,5)	28 (%37,3)	
Sigara Kullanımı				0,322
Aktif Kullanıcı	20 (%43,5)	8 (%27,6)	28 (%37,3)	
Bırakmış	9 (%19,6)	9 (%31)	18 (%24)	
Hiç kullanmamış	17 (%37)	12 (%41,4)	29 (%38,7)	
Preoperatif Dönemde Apendektomi				0,167
Var	12 (%26,1)	12 (%41,4)	24 (%32)	
Yok	34 (%73,9)	17 (%58,6)	51 (%68)	
Eşzamanlı Perianal Hastalık				1,000
Var	6 (%13)	3 (%10,3)	9 (%12)	
Yok	40 (%87)	26 (%89,7)	66 (%88)	
Montreal Sınıflaması				
L1	12 (%26,1)	4 (%13,8)	16 (%21,3)	0,206
L2	5 (%10,9)	0 (%0)	5 (%6,7)	0,150
L3	29 (%63)	25 (%86,2)	54 (%72)	0,030**

Preoperatif dönemde hastaların 55'ine (%73,3) medikal tedavi uygulandığı tespit edildi. Striktürizan grupta 35 hasta (%76,1), non perianal fistülizan grupta 20 hasta (%69) medikal tedavi aldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (p=0,497). Tablo 4.2. de hastaların kullandığı ilaçlar gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların medikal tedavi kullanım özellikleri

	Striktürizan Grup	Fistülizan Grup	Total	p değeri
Meselazine	33 (%71,7)	20 (%69)	53 (%70,7)	0,797
Azatiopürin	24 (%52,2)	11 (%37,9)	35 (%46,7)	0,229
Methotrexate	1 (%2,2)	-	1 (%1,3)	-
Budenoside	9 (%19,6)	5 (%17,2)	14 (%18,7)	0,801
Deltacortil	18 (%39,1)	5 (%17,2)	23 (%30,7)	0,045
Anti- TNF ajanları	4 (%8,7)	5 (%17,2)	9 (%12)	0,295

Tanı ve ameliyat arasındaki süre ortalama 56,7±63,0 aydı (0-288 ay). Striktürizan grupta ortalama süre 57,3±61,9 ay (0-288 ay); non perianal fistülizan grupta ortalama süre 55,7±65,9 aydı (0-216 ay). İki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,794).

İntestinal Crohn hastalığı için 56 hastaya (%74,7) ilk kez ameliyat uygulanırken, 19 hastaya (%25,3) nüks için ameliyat uygulandı. Nüks hastalık nedeni ile ameliyat edilen hastaların 11'inde (%14,7) daha önce birkez, 8'inde ise (%10,7) iki kez ameliyat öyküsü mevcuttu. Striktürizan grupta 31 hastaya (%67,4) primer ameliyat, 15 hastaya (%32,6) nüks için ameliyat; non perianal fistülizan grupta ise 25 hastaya (%86,2) primer ameliyat, 4 hastaya (%13,8) nüks için ameliyat uygulandı. İki grup arasında ameliyatların primer ve nüks için olması açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,068).

Nonperianal fistülizan grupta fistüllerin sayısı değerlendirildiğinde 23 hastada (%79,3) bir, 5 hastada (%17,2) iki, 1 hastada (%3,4) üç adet fistül saptandı. Fistül 25 hastada (%86,2) preoperatif dönemde, 4 hastada (%13,8) intraoperatif dönemde saptandı. Fistüllerin lokalizasyonu Tablo 4.3. de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Fistüllerin lokalizasyonu

Fistül lokalizasyonu	Sıklık
İleokolonik	9 (%31)
İleokutanöz	7 (%24,1)
Kolokutanöz	6 (%20,7)
Kolokolonik*	2 (%6,9)
İleokutanöz + İleoileal	2 (%6,9)
İleokutanöz + İleokolonik	1 (%3,4)
İleovezikal + İleokolonik	1 (%3,4)
Kolokutanöz + İleokolonik	1 (%3,4)

*Bir hastada 3 adet kolokolonik fistül mevcuttu.

İntestinal Crohn hastalığı için 75 hastaya yapılan ameliyatlar Tablo 4.4'de özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Yapılan Ameliyatlar

Ameliyatlar	Striktürizan Grup	Fistülizan Grup	Toplam
İleoçekal Rezeksiyon/Sağ Hemikolektomi (Terminal İleum İle Birlikte)	21 (%45,5)	23 (%79,2)	44 (%58,6)
İleoçekal Rezeksiyon+ Striktüroplasti	2 (%4,3)	0 (%0)	2 (%2,6)
İleokolik Anastomoz Rezeksiyonu	8 (%17,3)	2 (%6,8)	10 (%13,3)
İleokolik Anastomoz Rezeksiyonu+ Striktüroplasti	0	1 (%3,4)	1 (%1,3)
Segmenter İnce Barsak Rez.	10 (%21,7)	1 (%3,4)	11 (%14,6)
Segmenter İnce barsak Rezeksiyonu+Striktüroplasti	1 (%2,1)	0 (%0)	1 (%1,3)
Segmenter İnce barsak+Kolon Rez.	0 (%0)	2 (%6,8)	2 (%2,6)
Segmenter Kolon Rez.	1 (%2,1)	0 (%0)	1 (%1,3)
Total Kolektomi	3 (%6,5)	0 (%0)	3 (%4)
	46 (%100)	29 (%100)	75 (%100)

İntestinal rezeksiyonlardan sonra yapılan anastomozlar değerlendirildiğinde 50 hastada (%66,6) yan yan, 9 hastada (%12) uç yan, 4 hastada (%5,3) uç uca anastomoz yapılmıştır. 12 hastaya (%16) anastomoz yapılmamıştır. Striktürizan grupta 27 hastada (%58,6) yan yan, 9 hastada (%19,5) uç yan, 4 hastada (%8,6) uç uca anastomoz yapılmış, 6 hastada (%13) anastomoz yapılmamıştır. Non perianal fistülizan grupta 23 hastaya (%79,3) yan yan anastomoz yapılmış, 6 hastada (%20,7) anastomoz yapılmamıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Dört hastada (%5,6) striktüroplasti yapıldı. Striktürizan grupta 3 hastaya (%6,4), Non perianal fistülizan grupta 1 hastaya (%3,4) striktüroplasti yapıldı.. Fistülizan grupta farklı lokalizasyonları bulunan striktürler için aynı hastada 3 adet striktüroplasti uygulandı.

Toplam 14 hastaya ostomi yapıldı. Striktürizan grupta 6 hastaya, non perianal fistülizan grupta 8 hastaya ostomi açıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,115$). Ostomilerin 11'i uç ileostomi idi. Birer hastaya ise loop kolostomi, uç ileostomi + muköz fistül ve uç kolostomi yapıldı.

Postoperatif hastanede kalış süresi genel olarak ortalama $11,3\pm 9,8$ gündü (5-59 gün). Bu süre striktürizan grupta $11,2\pm 11,1$ gün (5-59 gün); non perianal fistülizan grupta ise $11,45\pm 7,7$ gündü (6-41 gün). İki grup arasında postoperatif dönem açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,273$).

Çalışmamızda postoperatif dönemde 30 hastada (%40) morbidite saptanmıştır. Striktürizan grupta 19 hastada (%41,3), Non perianal fistülizan grupta 11 hastada (%37,9) morbidite gelişmiştir. İki grup arasında morbidite gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,772$). Tablo 4.5. de gruplardaki morbidite nedenleri gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Gruplardaki morbidite verileri

	Striktürizan Grup	Fistülizan Grup	Total
Yara Yeri Enfeksiyonu	12 (%26,1)	6 (%20,7)	18 (%24)
Postoperatif İntestinal obstruksiyon	2 (%4,3)	3 (%10,3)	5 (%6,7)
İntraabdominal Abse- Koleksiyon	3 (%6,45)	1 (%3,4)	4 (%5,2)
Yara Yeri Evantrasyonu	1 (%2,2)	-	1 (%1,3)
AC Problemleri	-	1 (%3,4)	1 (%1,3)
Major Depresyon	1 (%2,2)	-	1 (%1,3)

İntestinal Crohn hastalığı nedeni ile opere edilen hastalarda hastane mortalitesi görülmedi.

4.2. HASTALARIN PATOLOJİK VERİLERİ

Çalışmamızda pseudopolip, mikroapse, granulom, mononükleer inflamasyon ve derin fissürler Non perianal fistülizan hasta grubunda, yüzeysel fissürler striktürizan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak sık görüldü. Diğer parametreler iki grup arasında benzerdi. Tablo 4.6. de mikroskopik ve makroskopik veriler gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Mikroskopik ve makroskopik veriler

Patolojik Özellikler	Striktürizan Grup	Fistülizan Grup	Toplam	p değeri
Pseudopolip	9 (%19,6)	12 (%41,4)	21 (%28)	0,040 **
Kaldırım Taşı Görünümü	8 (%17,4)	5 (%17,2)	13 (%17,3)	0,987
Transmural Tutulum	43 (%93,5)	29 (%100)	72 (%96)	0,279
Ülser	44 (%95,7)	28 (%96,6)	72 (%96)	1,000
Mezenterik Lenf Adenopati	24 (%52,2)	20 (%69)	44 (%58,7)	0,150
Subserozal Fibrozis	38 (%82,6)	26 (%89,7)	64 (%85,3)	0,153
Submukozal Fibrozis	45 (%97,8)	29 (%100)	74 (%98,7)	0,159
Lenfanjiektazi	23 (%50)	14 (%48,3)	37 (%49,3)	0,884
Ganglionit	37 (%80,4)	19 (%65,5)	56 (%74,7)	0,148
Nörit	41 (%89,1)	24 (%82,8)	65 (%86,7)	0,496
Nöral Hipertrofi	40 (%87)	25 (%86,2)	65 (%86,7)	1,000
Vasküler Obliterasyon	36 (%78,3)	25 (%86,2)	61 (%81,3)	0,390
Kript Absesi	16 (%34,8)	16 (%55,2)	32 (%42,7)	0,082
Mikro Abse	13 (%28,3)	18 (%62,1)	31 (%41,3)	0,004 **
Granulom	9 (%19,6)	16 (%55,2)	25 (%33,3)	0,001 **
Pilorik Metaplazi	28 (%60,9)	23 (%79,3)	51 (%68)	0,095
Mikst İnflamasyon	32 (%69,6)	16 (%55,2)	48 (%64)	0,206
Mononükleer İnflamasyon	10 (%21,7)	13 (%44,8)	23 (%30,7)	0,035**
Yüzeysel Fissür	13 (%28,3)	1 (%3,4)	14 (%18,7)	0,007**
Derin Fissür	29 (%63)	25 (%86,2)	54 (%72)	0,030**
Proksimal Sınır pozitifliği	11 (%23,9)	8 (%27,6)	19 (%25,3)	0,722
Distal Sınır pozitifliği	13 (%28,3)	3 (%10,3)	16 (%21,3)	0,650
Rezeksiyon Uzunluğu	39,52 cm (15-125 cm)	37,14 cm (13-86 cm)	38,60 cm (13-125 cm)	0,905

5. TARTIŞMA

Çalışmamız tek merkezli bir çalışma olup, cerrahi tedavi uygulanan striktürizan ve non perianal Crohn hastalarının klinik ve patolojik verilerinin analizleri yapılmıştır. ECCO konsensusunda ağırlıklı olarak medikal tedavi ve ilaçlarla ilgili değerlendirmeler yapılmış, striktürizan ve non perianal fistülü olan Crohn hastalarının klinik özellikleri ve prognozları konusunda sınırlı değerlendirmeler yapılmıştır (34,79). Bu nedenle medikal ve cerrahi tedavisinde konsensus oluşmuş bir tedavi algoritması tam olarak yoktur.

Crohn hastalığı genel olarak erkek hastalarda daha sık görülmektedir. Doğu toplumlarında erkeklerde daha sık iken batı toplumlarında cinsler arasında eşit dağılım veya kadınlarda daha yüksek oranda görülmektedir (80,81). Bizim çalışmamıza dahil olan hastalar arasında erkek hastaların daha fazla olması dikkat çekicidir.

Crohn hastalığı tanısı en çok 15-25 yaşları arasında konulmaktadır (81). Çalışmamızdaki hastalar da daha çok genç yaşta tanı konulan hastalardır (14-70 yaş). Ortalama hasta ameliyat yaşının 38,5 olduğu ve hastaların önemli bir kısmının tanıdan oldukça uzun süre sonra ameliyat edildikleri düşünüldüğünde hastalarımızın yaş ortalamasının literatürle uyumlu olduğu kabul edilebilir (81).

Çalışmamızda intestinal Crohn hastalığı için tanı ile ameliyat arasında geçen süre ortalama 56,7 ay (0-288 ay) olarak saptanmıştır. Tanısı ameliyat sonrasında konulan hastalar olduğu gibi tanıdan 24 yıl sonra ameliyat edilen hastalarımız da mevcuttur. Süreler konusunda literatürde yapılan çalışmalarda tanı ve ameliyat arasındaki ortalama süre 64 ay olarak bildirilmiş olup çalışmamızda görülen sürelerle benzerdir (82). Bu bulgu Crohn hastalarının klinik seyirlerinin ne kadar farklı olabileceğinin ve uzun yıllar stabil seyreden hastaların bile hayatlarının bir döneminde cerrahi tedaviye ihtiyaçlarının olabileceğini göstermektedir.

Hastalarımızın %32'sinde apendektomi öyküsü mevcuttur. Bu yüksek oran Crohn hastalığı ile akut apandisitinin ayırıcı tanısının güçlüğüne bağlanabilir.

Perianal Crohn hastalığı gelişimi için kümülatif risk 1 yılda %10, 5 yılda %15 ve 10 yılda %20 dir (83). Perianal fistüller ileal hastalıkta %12, ileokolik hastalıkta %15, kolonik hastalıkta %41 ve rektal tutumda %92 hastada görülebilmektedir. Çalışmamızda %12 hastada eş zamanlı perianal hastalık saptandı. Sonuçlarımız literatürle uyumlu bulundu.

İntestinal Crohn hastalığında öncelikle medikal tedavi uygulanmaktadır. Cerrahi tedavi yapılan hastaların çok büyük kısmının operasyon öncesi dönemde değişen sürelerle medikal tedavi aldıkları bilinmektedir. Hastalarımızın %73,3'ü preoperatif dönemde medikal tedavi almıştır. Alt gruplar arasında ilaç kullanım özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Medikal tedavi almayan hastalar ağırlıklı olarak operasyon öncesi Crohn hastalığı tanısı konulmamış olan hastalardır.

Hastalarımızın yaklaşık %25'i hastalık nüksü nedeniyle ameliyat edilen hastalardır. Alt gruplar arasında ilk ve nüks ameliyatlar açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Bulgularımız nükslerin daha çok obstrüktif hastalık grubunda görüldüğünü söylemek için yeterli olmasa da nüks nedeniyle ameliyat edilen hastaların büyük kısmının obstrüktif hastalık grubunda olması dikkat çekicidir.

Hastalarımızın %70'inden fazlasında ileokolonik tutulum görülmüştür (Montreal sınıflamasına göre L3). L3 yerleşiminin non perianal fistülizan grupta daha yüksek oranda olduğu da tespit edilmiştir.

İntraabdominal fistüller Crohn hastalarının %30 unda görülebilmektedir (84). Asemptomatik fistüllere genelde tedavi gerekmemektedir. Çalışmamızda da %38,3 hastada non perianal fistülizan hastalık görüldü. Bunların %86,2'si preoperatif dönemde, %13,8'i ise intraoperatif olarak saptandı. En sık fistül lokalizasyonu %31 ileokolonik ve %24,1 ileokutanöz lokalizasyon olmuştur. Altı hastamızda birden fazla fistül mevcuttu. Fistüllerin %58,6'sı eksternal, %41,3'ü internal fistüllerdi. Yapılan bir çalışmada yaklaşık %21,7 multipl fistül görüldüğü belirtilmiş, bir diğer çalışmada %28,3 iki fistül ve %19 üç ve daha çok fistül görüldüğü bildirilmiştir (82,85). Yapılan çalışmalarda enteroenterik fistüller daha çok terminal ileum

lokalizasyonunda görülmüştür, ayrıca ileokolonik anastomozdan kaynaklanan fistüllerinde sık görüldüğü bildirilmiştir (85,86). Çalışmamızda ileoçekal bölgeden gelişen eksternal fistüller sık görülmüştür.

Genel olarak intestinal Crohn hastalığında en sık ileoçekal rezeksiyon ve ince barsak rezeksiyonu yapıldığı görülmektedir. Bunları azalan sıklıkla segmenter kolektomi, subtotal veya total kolektomi izlemektedir (85,87). Çalışmamızda da Crohn hastalığı için en sık ileoçekal rezeksiyon, sağ hemikolektomi ve segmenter ince barsak rezeksiyonu yapılmıştır. Yapılan rezeksiyonlar ağırlıklı olarak ileoçekal bölgede gerçekleşmiştir.

Crohn hastalığı için yapılan ameliyatlarda komplikasyon oranı %2,3- %23,5, mortalite oranı %0,9 olarak bildirilmiştir (85,87,88). Çalışmamızda hastaların %40'ında postoperatif komplikasyon görülmüştür. En sık gördüğümüz komplikasyon yara yeri enfeksiyonu olup %24 oranında saptanmıştır. Postoperatif ileus da %6,7 oranı ile sık görülen bir komplikasyon idi. Komplikasyon oranımız literatürde belirtilen oranlardan yüksek görünmektedir. Posoperatif dönemde her türlü komplikasyon kaydedilmiştir ve komplikasyonların çoğu minör komplikasyonlardır. Hiçbir hastaya komplikasyonlar için reoperasyon veya girişimsel işlem yapılmamıştır. Çalışmamızda hiçbir hastada mortalite görülmemiştir.

Crohn hastalığı cerrahisinde makroskopik olarak hastalıklı segmente yönelik girişim yapılmakta ve cerrahi sınırlarda hastalığın devam edip etmediğine bakılmamaktadır. Çalışmamızda %25,3 oranındaki proksimal cerrahi sınır pozitifliği ve %21,3 oranındaki distal cerrahi sınır pozitifliği bunu doğrular niteliktedir.

Rezeksiyon spesmenlerinde transmural tutulum, ülser, subserozal ve submukozal fibrozis çok yüksek oranda görülmüştür. Bunlar Crohn hastalığı için belirleyici histopatolojik özelliklerdir ve hem striktürizan hem de non perianal fistülizan grupta hastaların tamamına yakınında görülmüştür. Ganglionit, nörit, nöral hipertrofi ve vasküler obliterasyon da yukarıda bahsedilen özellikler kadar olmasa da her iki grupta da sık görülmüştür. Tüm bu parametreler Crohn hastalığı tanısında oldukça önemlidir.

Psödopolip, mikroapse, granülom, mononükleer inflamasyon ve derin fissür fistülizan grupta daha yüksek oranda görülmüştür. Özellikle mikroapse, granülom ve derin fissürlerin fistülizan grupta fazla görülmeleri beklenen bulgulardır. Ancak bu özelliklerin biopsi spesimenlerinde tespiti zordur ve daha çok rezeksiyon spesimenlerinde tespit edilebilmektedir. Bu nedenle hastalığın fistülizan veya obstrüktif paterne gidişi ile ilgili öngörude bulunmak pek olası görünmemektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda tek merkezde ameliyat edilen Crohn hastalarının demografik, klinik ve patolojik verileri sunulmuş ve karşılaştırılmıştır. Striktürizan ve fistülizan hastalığı diğerinden ayırt edici belirgin bir klinikopatolojik özellik görülmemektedir. Ayrıntılı olarak yaptığımız histopatolojik incelemede gruplar arasında fark olmamasına rağmen, bu parametrelerin bazıları nüks gelişiminde etkin olabilir. Bunun için bu hasta grubunun uzun süre izleme ihtiyacı görülmektedir.

6. KAYNAKLAR

- 1- Crohn BB, Ginsberg L, Oppenheimer G. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. JAMA 1932;99: 1323-1329.
- 2- Irvine EJ, Farrokhyar F, Swarbrick ET. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2001; 36(1):2-15.
- 3- Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Mendeloff AI. Trends in the incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. Dig Dis Sci 1984;29:91.3.
- 4- Dağlı Ü. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının Epidemiyolojisi. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları derneğinin el kitabı; 2006. s. 3-10.
- 5- Orholm M, Munkholm P, Langholz E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 324:84-88, 1991.
- 6- Sands BE; Crohn's Disease. Feldman M. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Eighth ed. Saunders: 2006: 2459-2498.
- 7- Sands BE. Inflammatory bowel disease: past, present, and future. J Gastroenterol 2007; 42: 16-25.
- 8- Tözün N, Atu Ö. İtihabi Barsak Hastalıkları. In: Memik F, Ed. Klinik Gastroenteroloji. Bursa: Nobel & Güneş Kitabevi, 2004:448-461.
- 9- Kirsner JB. Overview of etiology, pathogenesis and epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, Eds. Bockus Gastroenterology. Vol:2 5 Ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 1995:1293-317.
- 10- Odes HS, Fich A, Reif S. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. Dig Dis Sci 2001;46:1717-1721.

- 11- Anderson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;344:808-14.
- 12- Hermon-Taylor J. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001;49:755-757.
- 13- Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55:1-15.
- 14- Cigerciogulları E, Goksel S, Bulbul Dogusoy G, et al. An analysis of the reliability of detection and diagnostic value of various pathological features in Crohn's disease.
- 15- Ferrante M, de Hertogh G, Hlavaty T, et al. The value of myenteric plexitis to predict early postoperative Crohn's disease recurrence. *Gastroenterology* 2006;130: 1595-1606.
- 16- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417-429.
- 17- Danese S, Motte Cd Cde L, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: Clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:938-45.
- 18- Pounder RE. The pathogenesis of Crohn's disease. *J Gastroenterol* 1994; 29: 11-15.
- 19- Gasche C, Scholmerich J et al: A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:8-1.
- 20- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of The 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19 (Suppl A): 5A-36A.

- 21- Munkholm P, Binder V (2004) Clinical features and natural history of Crohn's disease. Kirsner's inflammatory bowel diseases, 6th edn. Saunders, Philadelphia.
- 22- Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2008;14:1432-42.
- 23- Terheggen G, Lanyi B, Schanz S, et al. Safety, feasibility, and tolerability of ileocolonoscopy in inflammatory bowel disease. Endoscopy 2008;40:656-63.
- 24- Dietrich CF. Significance of abdominal ultrasound in inflammatory bowel disease. Dig Dis 2009;27:482-93.
- 25- Carucci LR, Levine MS. Radiographic imaging of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2002;31:93-117.
- 26- Hall EJ, Brenner DJ. Cancer risks from diagnostic radiology. Br J Radiol 2008;81:362-78.
- 27- Gourtsoyiannis NC, Grammatikakis J, Papamastorakis G, et al. Imaging of small intestinal Crohn's disease: comparison between MR enteroclysis and conventional enteroclysis. Eur Radiol 2006;16:1915-25.
- 28- Halligan S. The Large Bowel. In: Sutton D, Ed. Textbook of Radiology and Imaging, London: Churchill Livingstone, 2003:635-662.
- 29- Stathaki MI, Koukouraki SI, Karkavitsas NS, et al. Role of scintigraphy inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2009;15:2693-700.
- 30- Harvey RF, Bradshaw JM: A simple index of Crohn's disease activity. Lancet 1980; 1:514.
- 31- Best WR, Bectel JM, Singleton JW, et al: Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 70:439, 1976.

- 32- Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 162-169.
- 33- Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease: a prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996;23:29-34.
- 34- Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A et al.: European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006; 55 Suppl 1: i36-i58.
- 35- Baumgart DC, Sandborn WJ: Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-57.
- 36- Stenson WF. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. In: Goldman Lee, Ausiello D, Eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 22th Ed., Ankara: Güneş Kitabevi, 2006:861-869.
- 37- Koksall AS, Ertugrul I, Disibeyaz S, et al. Crohn's and Behcet's disease association presenting with superior vena cava thrombosis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1698-1701.
- 38- Harsch IA, Wiest GH, Hahn EG, Nusko G. Ileocecal manifestation of Schoenlein-Henoch purpura as a rare differential Crohn disease diagnosis. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 905-908.
- 39- Codish S, Abu-Shakra M, Depsames R, Sion-Vardy N, Benharroch D, Sukenik S. Wegener's granulomatosis in a patient with Crohn's disease. *Isr Med Assoc J* 2000; 2: 630.
- 40- Maksimowicz-Mckinnon K, Hoffman GS. Crohn's disease plus Takayasu's arteritis: more than coincidence? *Ann Med Intern* 2003; 154: 75-76.

- 41- Lavu K, Minocha A. Mesenteric inflammatory venoocclusive disorder: a rare entity mimicking inflammatory bowel disorder. *Gastroenterology* 2003; 125: 236-239.
- 42- Meacham PW, Brantley B. Familial fibromuscular dysplasia of the mesenteric arteries. *South Med J* 1987;80: 1311-1316.
- 43- Togao O, Mihara F, Yoshiura T, et al. Prevalence of Stenoocclusive Lesions in the Renal and Abdominal Arteries in Moyamoya Disease: *AJR* 2004; 183: 119-122.
- 44- Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger CM, Lewis JD. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:1257-69.
- 45- MacDermott RP: Progress in understanding the mechanisms of action of 5-aminosalicylic acid. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3343.
- 46- Sutherland L, MacDonald JK: Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD000543.
- 47- Ransford RAJ, LangmanMJS. Sulphasalazine and mesalazine: serious adversereactions reevaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut* 2002;51:5369.
- 48- Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. *Gastroenterology* 1993;104:1293301.
- 49- Feagan BG. Editorial: 5-ASA therapy for active Crohn's oldf riends, old data and a new conclusion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:3768.
- 50- Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD000301.

- 51- Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*.
- 52- Otley A, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* Oct 19 2005(4): CD000296 Review.
- 53- Geller SA, Dubinsky MC, Poordad FF, et al. Early hepatic nodular hyperplasia and submicroscopic fibrosis associated with 6-thioguanine therapy in inflammatory bowel disease. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1204-11.
- 54- Fraser AG. Methotrexate: first or second-line immunomodulator? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:225-31.
- 55- Ierardi E, Principi M, Francavilla R, et al. Oral tacrolimus longterm therapy in patients with Crohn's disease and steroid resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:371-7.
- 56- Sutherland LR, Martin F, Bailey RJ, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of mesalamine in the maintenance of remission of Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1997;112:1069-77.
- 57- Ursing B, Alm T, Barany F, et al. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden. *Gastroenterology* 1982;83:550-62.
- 58- Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, et al. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:674-8.
- 59- Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, deSuray N, et al. Efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in Crohn's disease: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:644-53.

- 60- Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al. CDP870 Crohn's Disease Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;129(3):807-18.
- 61- Colombel JF, Loftus JrEV, Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19-31.
- 62- Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929-36.
- 63- Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:874-81.
- 64- VanAssche G, VanRanst M, Sciote R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:362-8.
- 65- Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:833-9.
- 66- Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699-700.
- 67- Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD000296.
- 68- Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to

azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gut* 2008;57 Suppl II:A1.

- 69- Turner D, Griffiths AM. Esophageal, gastric, and duodenal manifestations of IBD and the role of upper endoscopy in IBD diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:475–8.
- 70- Heuman R, Boeryd B, Bolin T, Sjodahl R. The influence of disease at the margin of resection on the outcome of Crohn's disease. *Br J Surg* 1983;70:519–21.
- 71- Roy P, Kumar D (2004) Strictureplasty. *Br J Surg* 91(11):1428–1437.
- 72- Jobanputra S, Weiss EG (2007) Strictureplasty. *Clin Colon Rectal Surg* 20(4):294–302.
- 73- Scarpa M, Angriman I, Barollo M, Polese L, Ruffolo C, Bertin M, et al. Role of stapled and hand-sewn anastomoses in recurrence of Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 2004;51(58):1053–7.
- 74- Benoist S, Panis Y, Beaufour A, et al. Laparoscopic ileocecal resection in Crohn's disease: a case-matched comparison with open resection. *Surg Endosc* 2003;17:814–8.
- 75- Morini S, Hassan C, Lorenzetti R, et al. Long-term outcome of endoscopic pneumatic dilatation in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2003;12:851–2.
- 76- Thomas-Gibson S, Brooker JC, Hayward CM, et al. Colonoscopic balloon dilation of Crohn's strictures: a review of long-term outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:485–8.
- 77- de Oca J, Sanchez-Santos R, Rague JM, et al. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:171–5.

- 78- Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 112-124.
- 79- Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidencebased consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 63-101.
- 80- Ye BD, Yang SK, Cho YK, Park SH, Yang DH, Yoon SM, et al. Clinical features and long-term prognosis of Crohn's disease in Korea. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1178-1185.
- 81- Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1559-568.
- 82- Wang Ge-fei, Ren Jian-an, Liu Song, Chen Jun, Gu Guo-sheng, Wang Xin-bo, Fan Chao-gang and Li Jie-shou. Clinical characteristics of non-perianal fistulating Crohn's disease in China: a single-center experience of 184 cases. *Chinese Medical Journal* 2012;125(14):2405-2410.
- 83- Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875-80.
- 84- Michelassi F, Stella M, Balestracci T et al (1993) Incidence, diagnosis, and treatment of enteric and colorectal fistulae in patients with Crohn's disease. *Ann Surg* 218:660-666.
- 85- Yoon YS, Yu CS, Yang SK, Yoon SN, Lim SB, Kim JC. Intra-abdominal Fistulas in Surgically Treated Crohn's Disease Patients *World J Surg.* 2010 Aug;34(8):1924-9.

- 86- Nguyen SQ, Teitelbaum E, Sabnis AA, Bonaccorso A, Tabrizian P, Salky B. Laparoscopic resection for Crohn's disease: an experience with 335 cases. *Surg Endosc* 2009; 23(10):2380–2384.
- 87- Khoury W, Strong SA, Fazio VW, Kiran RP. Factors Associated with Operative Recurrence Early After Resection for Crohn's Disease. *J Gastrointest Surg*. 2011 Aug;15(8):1354-60. Epub 2011 May 28.
- 88- Lesperance K, Martin MJ, Lehmann R, Brounts L, Steele SR. National trends and outcomes for the surgical therapy of ileocolonic Crohn's disease: a population-based analysis of laparoscopic vs. open approaches. *J Gastrointest Surg* 2009;13(7):1251–1259.