



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
şİşLİ HAMİDİYE ETFAL
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

ÇOCUKLUK AğI ENFLAMATUAR BAğIRSAK
HASTALIğININ TANI VE TAKİBİNDE ANEMİ SIKLIğI VE
YÖNETİMİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Mustafa avuşoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İstanbul/2022



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
şİşLİ HAMİDİYE ETFAL
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

ÇOCUKLUK AğI ENFLAMATUAR BAğIRSAK
HASTALIğININ TANI VE TAKİBİNDE ANEMİ SIKLIğI VE
YÖNETİMİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Mustafa avuşoğlu

Tez Danışmanı;
Prof. Dr. Ayşe Merve Usta

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İstanbul/2022

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları alanındaki uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, eğitimim süresince bilimsel desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, tezimin yapım ve yazım aşamasında değerli fikirlerini ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım ve hocam Prof. Dr. Ayşe Merve USTA'ya ve tezime katkılarından dolayı Prof. Dr. Zeynep Yıldız YILDIRMAK'a;

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimleri ile eğitime katkıda bulunan ve mesleki disiplin ve çalışkanlıkları ile her zaman örnek alacağım sayın hocalarım idari ve eğitim sorumlularım Prof. Dr. Nafiye URGANCI'ya; Prog. Dr. Nazan DALGIÇ'a ve uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan diğer tüm hocalarıma;

İhtisasım boyunca bana destek olan tüm yan dal ve çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarına, ekip çalışması içinde tüm zorlukları kolaylıkla aşmama yardımcı olan tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize,

İyi günde, kötü günde hep yanımda olan, her zaman maddi ve manevi desteklerini gördüğüm, beni sonsuz sevgi ve şefkatle büyüten babam Hüseyin ÇAVUŞOĞLU'na ve annem Fatma ÇAVUŞOĞLU'na ve kardeşlerim Mümine UR ve Fatma YÜCEL'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mart, 2022, Dr. Mustafa ÇAVUŞOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etyoloji.....	4
2.1.4. Patogeneze	6
2.1.5. Klinik Bulgular	6
2.1.6. Tanısal İşlemler.....	8
2.1.6.Hastalık Sınıflandırılması.....	10
2.1.7.Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	11
2.1.9. Tedavi.....	14
2.1.10. Komplikasyonlar	15
2.1.11. Prognoz ve Seyir	17
2.1 ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA ANEMİ	17
2.2.1. Kronik Hastalık Anemisi	18
2.2.2. Demir Eksikliği Anemisi	19

2.2.3. B12 Vitamin Eksikliği Anemisi	23
2.2.4. Folik Asit Eksikliği Anemisi.....	24
2.2.4. Enflamatuvar Bağırsak Hastalığında Görülen Diğer Anemi Türleri	25
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
3.1. ÇALIŞMA ŞEKLİ	28
3.2. HASTA SEÇİMİ.....	28
3.2. ÇALIŞMA TASARIMI	29
3.4. ÇALIŞMA DEĞİŞKENLERİNİN TANIMLANMASI	30
3.4.1. Demografik Bilgiler	30
3.4.2. Klinik Özellikler.....	31
3.4.3. Antropometrik Ölçümler.....	31
3.4.4. Laboratuvar Verileri.....	31
3.4.5. Hastalık Sınıflandırması.....	32
3.4.5. Hastalık Aktivasyonun Değerlendirmesi	32
3.4.6. Hastalığın Tedavi	32
3.4.7. Anemi Tanımı, Derecesi ve Etyolojileri	32
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	33
3.6. ETİK KURUL ONAYI.....	34
4.BULGULAR.....	35
4.1.ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI.....	36
4.1.1. Demografik Bilgiler	36
4.1.2. Klinik Bilgiler	38
4.1.3. Antropometrik Ölçümler.....	39
4.1.4. Hastaların Tanı Anında Laboratuvar Sonuçları	40
4.1.5. Hastaların Fenotiplendirilmesi ve Aktivasyon Dereceleri	40
4.1.6. Hastalık Tedavisi.....	42

4.2. ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA ANEMİ	43
4.2.1. Anemi Durumunun Değerlendirilmesi.....	43
4.2.2. Anemi Etyolojisi	45
4.3. ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA ANEMİ İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER	53
4.3.1. Demografik Faktörler.....	53
4.3.2. Klinik ve Antropometrik Faktörler	54
4.3.3. Laboratuvar Faktörler.....	55
4.3.4. Fenotip ve Aktivasyon Derecesi	57
4.3.5. Hastane Yatışı ve Tedavi Faktörleri.....	58
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR	74
7. KAYNAKLAR	80

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Enflamatuvar Bağırsak Hastalığının Sınıflandırılması	11
Tablo 2. Ülseratif Kolitte Aktivasyon İndeksi.....	12
Tablo 3. Crohn Hastalığında Aktivasyon İndeksi	13
Tablo 4. Anemi Sınırları ve Anemi Derece Grupları	18
Tablo 5. Enflamatuvar Bağırsak Hastalığında Anemi Etiyolojisi	26
Tablo 6. Hastaların Tanı Anında Demografik Bilgileri.....	37
Tablo 7. Özgeçmiş Özellikleri; Eşlik Eden Durum ve/veya Hastalıklar	37
Tablo 8. Hastaların Tanı Anında Klinik Bilgileri.....	38
Tablo 9. Hastaların Tanı Anında Antropometrik Ölçümleri	39
Tablo 10. Hastaların Ölçülen Laboratuvar Değerleri	40
Tablo 11. Hastaların Aktivasyon İndeksleri ve Yatış Durumları	42
Tablo 12. Hastaların Tanı Sonrası Tedavileri.....	42
Tablo 13. Tanı ve Takipte Anemi Durumu (Kohort-2)	44
Tablo 14. Tanı ve Takipte Hemoglobin ve Akut Faz Reaktanları.....	45
Tablo 15. Tanı ve Takipte KHA ve Akut Faz Reaktanları (Kohort-2).....	47
Tablo 16. Kohort-1 Grubunda Anemi Etiyolojisi.....	48
Tablo 17. Kohort-1 Grubunda Vitamin Değerleri	49
Tablo 18. Kohort-2 Grubunda Tanı ve Takipte Anemi Etiyolojisi	50
Tablo 19. Kohort-2 Grubunda Tanı ve Takipte Vitamin Değerleri.....	51
Tablo 20. Anemi ile İlişkili Demografik Faktörler.....	54
Tablo 21. Anemi ile İlişkili Klinik ve Antropometrik Faktörler	55
Tablo 22. Laboratuvar Sonuçları ile Anemi İlişkisi	56
Tablo 23. Aktivasyon ve Fenotiplerde Anemi Sıklığı İlişkisi	57
Tablo 24. Hastane Yatışı Faktörü ve Hastalık Tedavisi	58

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Enflamatuvar Bağırsak Hastalığında Etyoloji	5
Şekil 2. Çalışma Tasarımı	30
Şekil 3. Takipte Tamamlanan Yıla Göre Hasta Sayıları	35
Şekil 4. En Az 1 Yıl Takip Süresini Tamamlamayan Hastalar.....	35
Şekil 5. Hastaların Tanıda ve Takipte Alt Grupları	36
Şekil 6. Tanı Anında Hastaların Paris Sınıflandırmasına Göre Fenotipleri ...	41
Şekil 7. Hastaların Tanı Anında Anemi Durumları (Kohort-1)	43
Şekil 8. Tanı Anında Altta Yatan Etyolojiye Göre Anemi Oranları	45
Şekil 9. Tanı Anında Akut Faz Reaktanları (Kohort-1).....	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFR : Akut faz reaktanı

ASA : Amino salisilik asit

ASCA : Anti saccaromycetes cerevisiae antikor

AZA : Azatiopürin

B₁₂E : B₁₂ eksikliği

B₁₂EA : B₁₂ eksikliği anemisi

BT : Bilgisayarlı tomografi

CH : Crohn hastalığı

CRP : C-reaktif protein

DE : Demir eksikliği

DEA : Demir eksikliği anemisi

DMT : Divalan metal transportör

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EBH : Enflamatuvar bağırsak hastalığı

ECCO : Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu

ESH : Eritrosit sedimentasyon hızı

ESPGHAN : Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği

FAE : Folik asit eksikliği

FAEA : Folik asit eksikliği anemisi

FK : Fekal kalprotektin

GIS : Gastrointestinal sistem

Hb : Hemoglobin

HBI : Harvey Bradshaw aktivite indeksi

Hct : Hematokrit

IFN : İnterferon

IL : İnterlökin

IQR : Çeyreklikler arası fark

İK : İndetermine kolit

KHA : Kronik Hastalık Anemisi
LDH : Laktat dehidrogenaz
MCH : Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC : Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV : Ortalama eritrosit hacmi
MP : Merkaptopürin
MRG : Manyetik rezonans görüntüleme
NSAİİ : Nonsteroid antienflamatuvar ilaç
p-ANCA : Perinükleer anti nötrofil stoplazmik antikor
PCDAI : Pediatrik Crohn Hastalığı aktivite indeksi
PUCAI : Pediatrik Ülseratif kolit aktivite indeksi
RDW : Eritrosit dağılım hacmi
SD : Standart deviasyon
SDS : Standart deviasyonda sapma
TGF : Transforme edici büyüme faktörü
TNF : Tümör nekroz faktör
USG : Ultrasonografi
ÜK : Ülseratif kolit
VKİ : Vücut kitle indeksi
YGA : Yaşa göre ağırlık
YGB : Yaşa göre boy

ÖZET

Giriş ve Amaç:

Anemi erişkin çağında enflamatuvar bağırsak hastalığının (EBH) en sık görülen bağırsak dışı bulgusu ve aynı zamanda komplikasyonudur. Çocukluk çağında ise büyüme ve gelişmenin en önemli belirleyicilerinden olan EBH’de anemi durumuna yönelik az sayıda bilgi bulunmaktadır. Çalışmamızda aneminin sıklığını etyolojisi ve hastalık ile ilişkili faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem:

Merkezimizde 2011-2021 yılları arasında EBH tanısı alan hastaların demografik, klinik, antropometrik, laboratuvar, fenotip, aktivasyon ve tedavi durumları ile anemi ile ilişkili sıklık ve etyolojik değişkenlerini geriye dönük olarak inceledik.

Bulgular:

Çalışmamızda tanıda 160, takipte 116 EBH tanılı hasta inceledik. Tanı anında anemi sıklığını % 61,9’du, takipte % 25,9’du olarak saptadık. Aneminin en sık nedeni % 58,7 ile demir eksiliği anemisiydi (DEA) ve hastaların % 80,6’sında demir eksikliği (DE) bulunuyordu. Takipte DE sıklığı % 71,6’ya, DEA’si ise % 25,9’a geriledi. Tanıda kronik hastalık anemisi sıklığı % 54,4’tü ve takipte % 12,9’a geriledi. B₁₂ vitamin eksikliği tanıda % 21,3 ve anemisi % 11,9 oranında saptandı. Takipte ise % 9,5 ve % 1,7’ye geriledi. Hastaların tanı anında folik asit eksikliği % 13,8 ve anemisi % 8,8’di. Takipte bu oranlar % 4,3 ve % 1,7’ye geriledi. Anemisi bulunan hastalar daha büyük ve özgeçmişinde hastalık bulunan hastalarda anemi sıklığı daha düşüktü. İshal ve kilo kaybı şikayeti bulunan hastalarda anemi sıklığı daha fazlaydı. Hastalık aktivite indeksi orta ve ağır olan hastalarda ve tanı anında hastane yatışı olanlarda anemi sıklığı daha fazlaydı. Anemisi bulunan hastaların tanıda hastane yatışlarının daha uzun süreli olduğunu saptadık.

Sonuç:

Anemi çocukluk çağında tanıda ve takipte EBH’de yüksek sıklıkta saptanmaktadır. En sık demir eksikliğine bağlı ve kronik enflamatuvar süreç etkisi ile

görülmektedir. B₁₂ eksikliği ve folik asit eksikliği ise daha nadir anemi nedeni olsada taramalarda unutulmamalıdır. Anemi ile ilişkili hastalık faktörlerinin bilinmesi ile EBH’de büyüme ve gelişme kesintisiz olarak sürdürülebilir.

Anahtar Kelimeler: Anemi, crohn hastalığı, çocuk, demir eksikliği, enflamatuvar bağırsak hastalığı, ülseratif kolit,



ABSTRACT

Introduction and Aim:

Anemia is the most common extraintestinal sign and complication of inflammatory bowel disease (IBD) in adulthood. There is little information about anemia in IBD in children, despite the fact that it is one of the most critical factors of growth and development. In our study, we aimed to determine the frequency, etiology and disease-related factors of anemia.

Materials and Methods:

We retrospectively analyzed the demographic, clinical, anthropometric, laboratory, phenotype, activation and treatment status of patients diagnosed with IBD in our center between 2011 and 2021, as well as the frequency and etiological variables associated with anemia.

Results:

In our study, we examined 160 patients with IBD at diagnosis and 116 patients with IBD at follow-up. We found the frequency of anemia to be 61.9% at the time of diagnosis and 25.9% at follow-up. The most common cause of anemia was iron deficiency anemia (IDA) with 58.7% and iron deficiency (ID) was found in 80.6% of the patients. During the follow-up, the frequency of ID decreased to 71.6% and IDA to 25.9%. The frequency of anemia of chronic disease was 54.4% at diagnosis and decreased to 12.9% at follow-up. Vitamin B₁₂ deficiency was found in 21.3% and anemia in 11.9% at diagnosis. In the follow-up, it decreased to 9.5% and 1.7%. Patients with anemia were older and the frequency of anemia was lower in patients with a history of the disease. The frequency of anemia was higher in patients with diarrhea and weight loss. The frequency of anemia was higher in patients with moderate and severe disease activity index and those who were hospitalized at the time of diagnosis. We found that patients with anemia had longer hospitalizations at diagnosis.

Conclusion:

Anemia is diagnosed far more frequently in children with IBD at diagnosis and follow-up than it is in adults. It is most commonly seen due to iron deficiency and the

effect of chronic inflammatory process. Although B12 deficiency and folic acid deficiency are rarer causes of anemia, it should not be forgotten in screening. Growth and development in IBD can always be continued without interruption if disease factors associated with anemia are recognized. Folic acid deficiency was 13.8% and anemia 8.8% at the time of diagnosis. These rates decreased to 4.3% and 1.7% at follow-up.

Key Words: Anemia, child, crohn's disease, inflammatory bowel disease, iron deficiency, ulcerative colitis



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Enflamatuvar bağırsak hastalığı (EBH) ortak özellikleri ve farklılıklarıyla crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki ana alt gruptan oluşmaktadır. Son yıllarda ayırımın yapılamadığı indetermine kolit (İK) adı altında üçüncü bir grup da tanımlanmıştır (1). Patogenezinin tam olarak anlaşılamadığı hastalıkta, son yıllardaki çalışmalar ile genetik duyarlı bireylerde çevresel faktörlerin etkisiyle bağırsak mikrobiyatasına karşı gelişen kronik kontrolsüz enflamasyonun olduğu vurgulanmaktadır (2). Enflamatuvar süreç remisyon ve aktivasyon dönemlerini içermektedir. Tutulan gastrointestinal segmente bağlı olarak semptomlar oluşmakta, hastalık süresine ve şiddetine göre şiddetleri değişebilmekle birlikte intestinal ve ekstraintestinal komplikasyonlar görülmektedir (3). Enflamatuvar bağırsak hastalığının %25 oranında çocukluk çağında başladığı ve son epidemiyolojik çalışmalarda hastalığın insidansının arttığı bildirilmektedir (4,5). Hastalığın çocukluk çağında erişkin çağına göre daha ağır ve yaygın seyirli olduğu gösterilmiş ve tedavisiz olgularda komplikasyon riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır (6).

Anemi EBH'nin en sık görülen ekstraintestinal komplikasyonlarından birisi olması yanı sıra aynı zamanda sık görülen bulgularından birisidir (7). Çocukluk çağı başlangıçlı EBH'de aneminin altında yatan etkenler çok faktörlüdür. Bunların temelinde bozulmuş oral alım ile birlikte emilim bozukluğu, bağırsaktan kayıp, hipermetabolik durum ve ilaç yan etkilerine bağlı olarak görülen mikrobesein eksiklikleri gelmektedir (7). Yapılan çalışmalarda demir eksikliği (DE) anemisinin yaygın; B₁₂ ve folik asit eksikliğine bağlı aneminin daha nadir olduğu gösterilmiştir (8). Altta yatan etyolojiler vitamin eksikliklerine bağlı kalmayıp kronik hastalığa, ilaç yan etkisine ve hastalığın komplikasyonu olan hemolitik anemiye bağlı bir çok neden ile gelişir. Sonuçta ise hastaların üçte ikilik bir bölümünde tanı anında anemi saptandığını bildiren çalışmalar mevcuttur (9).

Anemi EBH'deki bu sıklığının yanı sıra büyüme ve gelişmenin en komplike olduğu zaman olan adolesan döneminde sık görülen komorbiditelerden birisidir. Yetersiz tedavi durumunda büyüme ve gelişme sekteye uğramakta, kronik dönemde bilişsel işlevler etkilenmesiyle okul başarısı düşmekte ve yaşam boyu sürebilecek

kalıcı bozukluklar gelişmektedir (10). Aneminin tedavi edilmesinin EBH’de yaşam kalitesinin önemli göstergelerinde iyileşme ile birlikte olduğu erişkin çağı çalışmalarında gösterilmiştir (11).

Çocukluk çağı EBH’de anemi yönetimine ilişkin verilerin önemli bir kısmı erişkin çağı kılavuzlarına dayanmaktadır (12). Ancak çocukluk çağı başlangıçlı EBH fenotip ve davranış olarak erişkin çağına göre büyük farklılıklar içermektedir (6,13). Ayrıca EBH’ye yönelik yapılan popülasyona dayalı az sayıdaki kohort çalışmalarında da anemi sıklığının erişkin dönemine göre çocuklarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (14). Son yıllarda çocukluk çağındaki EBH’de anemi sıklığı, altta yatan etyoloji ve tedavi yöntemlerine üzerine çalışma sayısı artmakta ve anemi üzerine etkili faktörlerinde belirlenmesi ihtiyacı doğmaktadır. Bu konuda yayınlanan tanı ve tedavi kılavuzları ise sadece son birkaç yılda yayınlananlar ile sınırlıdır (7,15). Bu konuda veri azlığı bir yana hastalığın yüksek prevalansının ve insidansının bulunması nedeniyle bu konu üzerinde daha fazla çalışma mevcudiyeti bulunmaktadır.

Çalışmamızda amacımız Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniğinde çocukluk çağı başlangıçlı EBH tanılı hastalarımızı geriye dönük olarak tarayarak tanı anında ve takiplerindeki anemi sıklığını ve altta yatan etyolojilerini belirlemektir. Enflamatuvar bağırsak hastalığının anemi ile ilişkili faktörlerinin gösterilmesi ise bir diğer amacımızı oluşturmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Enflamatuvar bağırsak hastalığı gastrointestinal sistemde çoğunlukla kolon mukozasında görülen, kronik enflamasyonla karakterize bir hastalık tablosudur (16). Enflamatuvar sürecin altında yatan etyopatogeneze tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik duyarlı bireylerde çevresel etkiler ile bağırsak mikrobiyatasına karşı kontrolsüz ve orantısız enflamasyonun hastalığa neden olduğu düşünülmektedir (2,17). Aktivasyon ve remisyon süreçlerinin bulunduğu hastalık tablosunda bulgular etkilenen segmente ve hastalık şiddetine göre değişmektedir (3). Enflamatuvar süreç kontrol altına alınamaz veya yetersiz kalırsa hastalık öncelikle gastrointestinal sistemi sonrada tüm vücudu etkilemektedir.

Hastalığın bilinen iki ana alt grubu vardır. Bağırsağın sadece bir bölümü olan kolon mukozasında görülen ve devamlı bir yüzeyel enflamasyon ile karakterize ÜK ve gastrointestinal sistemin tümünde görülebilen sıklıkla terminal ileum tutulumlu, tüm bağırsak katlarında tutulum yapan ve atlamalı enflamasyon ile karakterize CH bu iki grubu oluşturmaktadır (18,19). Hastalık nadir olarak bu iki grubunda özelliklerini taşımakta ve tam olarak gruplandırılmamaktadır. Bu tablo ise İK olarak adlandırılmaktadır (19,20).

2.1.2. Epidemiyoloji

Küresel bir hastalık olan enflamatuvar bağırsak hastalığının prevalansı ve insidansı son yıllarda giderek artmaktadır (4,5). Hastalık sıklığı yaş, cinsiyet ve çevresel etkenler ile değişiklik gösterir. Hastalığın tanısı çoğunlukla genç erişkin çağda konulur, olgularının dörtte biri ise çocukluk çağında başladığı bilinmektedir (21,22). Çocukluk çağında son yıllarda yayınlanan kılavuzlar ile birlikte gelişen teknolojinin etkisiyle hastalığın farkındalığı ve tanı koyma olasılığı artmıştır (23,24). Çocuklarda son yıllarda küçük yaşlarda özellikle 1 yaşın altında monogenik

bir antite olduğu düşünölen erken başlangıçlı EBH görölebilmektedir (25,26). Cinsiyetin EBH sıklığı üzerine etkisi değışken ve sınırlı olmak ile birlikte çocukluk çağında erkeklerde, erişkinlerde kadınlarda daha sık gözlenmektedir (27).

Hastalığın patogeneğinde ve epidemiyolojisinde önemli bir yeri olduğu düşünölen çevresel etkenlerdeki değışimler insidans artışında etkilidir. Coğrafi bölgeler, sanayileşme, kent yaşamı, meslekler, ilaçlar, hava kirliliğı, diyet ve yaşam tarzına kadar bir çok faktör çevresel olarak hastalığın ortaya çıkmasında etkilidir (24). Sanayileşme ve kentleşmenin en sık göröldüğü kuzey avrupada sıklık 8.2-60/100.000 oranında görölürken, Kanada gibi bir ölkede bu oran nüfusun %0,5'ine kadar yüksek bir oranda görölmektedir (28-30). Çevresel etkenlerden bir diğeri D vitamini eksikliğinin hastalığın gelişiminde kolaylaştırıcı faktör olduğünün düşünölmesidir (31,32). Daha az güneş ışığı etkisindeki kuzey enlemlerinde hastalığın sıklığının daha fazla olması bu görüşü doğrular vaziyettedir.

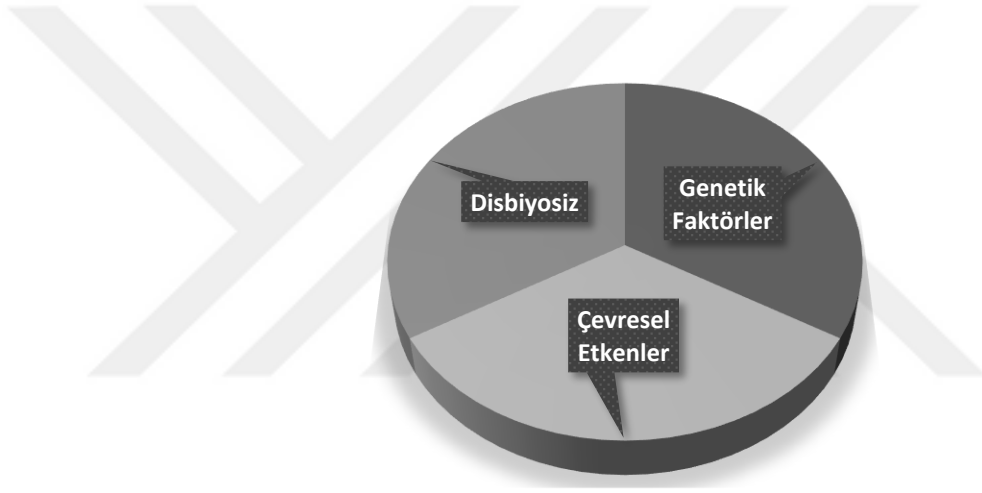
Ölkemizde EBH'nin çocukluk çağında sıklığı tam olarak bilinmemekte ve az sayıda çalışmada dünyadaki oranlara benzer olduğu gösterilmiştir (33). Ölkemizde de EBH insidans artışı bildirilmektedir. Yaş ve cinsiyet açısından dünyadaki verilere benzer olan çocukluk çağı EBH'nin sıklığı kentlerimizde daha sık görölmektedir (33). Türkiye'de de hastalığa güneş ışığının daha az göröldüğü doğu bölgelerinde daha sıklıkla karşılaşılmaktadır (33).

2.1.3. Etyoloji

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan tüm çalışmalar ışığında büyük ilerlemeler kaydedilmiş ve hastalığın temel etkeni olan enflamatuvar sürecin başlamasında birçok faktörün etkili olduğu belirlenmiştir. Bu faktörlerden en önemlilerinden genetik bir yatkınlığın mevcudiyetinde çevresel etkenlerin devreye girmesi ile bağırsak mikrobiyatasındaki düzensizliğin (disbiyosiz) enflamatuvar süreci başlattığı düşünölmektedir (34,35). Süreçteki temel sorun ise kontrolsüz ve orantısız enflamatuvar süreçtir.

Genetik Faktörler

Genetik faktörler hastalığın kolaylaştırıcı etkeni olarak görülmektedir (2,25). Crohn hastalığında daha önemli bir etken olduğu düşünülmektedir (36). Hastaların önemli bir kısmındaki ailede EBH öyküsü ve akraba evliliği hikayesi bulunması ve bu hastalarda daha düşük yaşta hastalık başlangıcı genetik özelliklerin etkisini göstermektedir (34,36). Hastalıkların tek bir gen üzerinden gelişmediği bilinmekle birlikte 16.kromozomdaki NOD2 geninin hastalığın gelişiminde etkili olduğu anlaşılmıştır (37–40). Bu etkinin CH'ye özgü olup genin apoptozis ve immün yanıtta önemli bir görevi olduğu bilinmektedir (36,41).



Şekil 1. Enflamatuvar Bağırsak Hastalığında Etiyoloji

Çevresel Etkenler

Yayınlanan kılavuzlarda çevresel etkenlerin önemi vurgulanmıştır (24). Son yıllarda artan hastalık insidansının özellikle gelişmiş ülkelerde görülmesi ve monozigotik ikizlerde özellikle ÜK'de görülen düşük insidans oranı hastalığın gelişiminde genetik özelliklerin yanında çevresel etkenlerin olduğunda göstermektedir (42). Sanayileşme, coğrafi bölge farklılıkları, kent yaşamı, sigara, meslekler, ilaçlar (oral kontraseptif, nonsteroid antienflamatuvar ilaç) erken antibiyotik maruziyeti, hava kirliliği, beslenme (yağ ve karbonhidrattan zengin) ve gastrointestinal enfeksiyonlar EBH için risk faktörlerini oluşturmaktadır (43–47). Bazı

faktörler ise EBH gelişim riskini azaltmaktadır; anne sütü, lifli gıdalar ile beslenme ve çocuklukta paraziter enfeksiyon geçirmek bunlardan bazılarıdır (43,48,49).

Bağırsak Mikrobiyotası

Gastrointestinal sistemimizdeki çok sayıdaki virüs, bakteri ve mantar türevi canlılar bağırsak mikrobiyotasını oluşturmaktadır. Son yıllardaki çalışmalarda mikrobiyatadaki mevcut dengenin çevresel etkenler ile bozulması disbiyozis gelişimine neden olur (50,51). Bu durum genetik yatkınlık varlığı ile birlikte EBH gelişiminin temelini oluşturmaktadır (52).

2.1.4. Patogenez

Enflamatuvar bağırsak hastalığında bağırsak mukozasındaki mikrobiyata ile immün sistem arasındaki olması gereken kontrollü ve orantılı etkileşim kaybolmuştur. Genetik yatkın bir konakta çevre faktörlerinin de etkisiyle immün sistemde disfonksiyon gelişmekte ve proinflamatuvar, antiinflamatuvar, sitokinler arasındaki denge bozulmaktadır. Sonucunda ise kontrolsüz uyarıyla orantısız bir enflamasyon gerçekleşmektedir (50,53). Bu enflamatuvar süreçte mikrobiyatadaki disbiyozisin neden olduğu devamlı antijen uyarısıyla immün sistemde T (helper) lenfositleri aktive olmakta ve sonrasında tümör nekrozis faktör alfa (TNF-A), interferon gama (İFN-G) gibi ileti yolları orantısız enflamasyonda rol oynamaktadır. Salınan sitokinlerin etkisiyle aktive immün yanıt hastalık etkisiyle durdurulamamakta ve kontrolsüz enflamasyon gerçekleşmektedir. Sonuçta gerçekleşen sinyaller ile bağırsak mukozasında geçirgenlik artışıyla birlikte aşırı lökosit enflamasyonu gerçekleşmekte ve ülserasyon, erozyon, ödem, kript apsisi ve granülom gibi histopatolojik incelemede saptanabilen değişiklikler ortaya çıkmaktadır (34,51,54).

2.1.5. Klinik Bulgular

Enflamatuvar bağırsak hastalığının klinik belirti ve bulguları birçok açıdan değişkenlik göstermektedir. Hastalığın tipi, tutulum yeri ve aktivitesi gibi birçok

faktöre bağlıdır (3). Ayrıca ekstraintestinal tutulumların, komplikasyonlarının ve kronik süreçte vücuda etkilerin sonucu olan belirti ve bulgular bu değişkenliği arttırmaktadır. Enflamatuvar bağırsak hastalığının belirti ve bulguları spesifik olmamakla birlikte birçoğu EBH'den daha sık görülen daha basit olan birçok hastalıkta gözlenebilmektedir. Kronik bir sürece yayılan belirti ve bulgular EBH'yi düşündürmekle birlikte belirtiler akut başlangıçlı fulminan gidişli de olabilir. Özellikle adolesan çağda uzun süreli devam eden birden çok yakınma varlığında öncelikle diğer sık görülen hastalıklar basit laboratuvar tetkikler ile dışlanmalı ve sonrasında ileri tetkikler düşünülmelidir. Bu şekilde yapılacak birçok pahalı, komplike ve invaziv işlemin önüne geçilebilmektedir (55).

Gastrointestinal Sistem Belirti ve Bulgular

Çocukluk çağında EBH'da en sık görülen belirtiler karın ağrısı, rektal kanama ve ishaldir. Bu belirtilerin CH'de ve ÜK'de benzer ve farklı yanları vardır. Belirtiler birliktelik gösterebilirken aynı zamanda tek başlarına da olabilmektedirler. Crohn hastalığında tutulum yerine göre değişebilmekle birlikte karın ağrısının yemeklerden sonra artması belirgindir ve özellikle sağ kadran ağrısı görülür (19). Ülseratif kolitte ise daha çok dışkılama alışkanlık değişikliğinin eşlik ettiği ve dışkılama ile rahatlayan kramp tarzında sol kadran ağrısı görülmektedir. Her iki hastalıkta da karın ağrısı şiddeti değişkendir. Ağır hastalık tablosu dışında ani ve şiddetli değil, çoğunlukla uzun süredir var olan rahatsız edici bir şekildedir. Dışkı sıklığındaki artma ve kıvamındaki azalma şeklinde tarif edilen ishal enflamatuvar bağırsak hastalığının en sık görülen belirtilerindendir. Ülseratif kolitte ishal ile birlikte mukuslu ve kanlı dışkılama birlikte görülmektedir. Akut başlangıçlı değildir ve çoğunlukla devamlıdır. Ani dışkılama hissi, gece dışkılması ÜK'de CH'ye göre daha sıklıkla görülür (56). Hastalık kabızlık (proktit olgularında) ve ishal dönemlerinin birbirini izlemesi ile kendini gösterebilir. Rektal kanama ÜK'de daha sık ve şiddetli görülen bir belirtidir. Aralıklı olarak tekrarlaması, zaman zaman şiddetli hale gelmesi dışında bazen sadece mikroskopik incelemede dışkıda kan saptanabilir (57). Hastalığın diğer intestinal belirti ve bulguları bulantı, kusma, dispeptik şikayetler, tenesmus, gece dışkılması, aftlardır. Hastalık grubuna göre sıklığı değişmekle birlikte hastalık perianal bölgede lezyonlar ile ortaya

çıkabilmektedir. Büyük bir deri kıvrımından fissür, fistül ve bunların komplikasyonu olan anal bölgede apse varlığı EBH'yi düşündürmelidir (58).

Ekstraintestinal Belirti ve Bulgular

Ekstraintestinal belirti ve bulgular iki gruba ayrılabilir. Hastalığın başlangıcıyla eş zamanlı olarak gastrointestinal sistem dışı bir organ ve sistemin tutulumu ile ortaya çıkanlar ilk grubu oluşturur. Hastalığın ekstraintestinal tutulumları nadir değil ve değişen sıklıkla görülmekle birlikte CH'de daha sık görülmektedir (59). Hastaların yaklaşık üçte birinde ekstraintestinal bulgular saptanırken bu oran erişkin çağında tanı alan EBH'ye göre daha yüksek bir orandır (55). En sık göz, cilt, eklem ve biliyer sistem tutulumu ile ilişkili olan bu belirti ve bulgular çok çeşitli derecelerde olabilmektedirler. Göz tutulumu; episiklerit, üveit, cilt tutulumu; eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, eklem tutumu; artrit ve biliyer sistem tutulumu; primer sklerozan kolanjit şeklinde görülmektedirler.

Hastalığın kronik süreçte tüm vücudu etkilemesiyle ortaya çıkan ekstraintestinal belirti ve bulgularda diğer grubu oluşturur. Tanı anında bu belirti ve bulgular olabileceği gibi tanı sonrasında da herhangi bir dönemde görülebilirler. Kilo kaybı, büyüme gelişme geriliği ve tedavi ile düzelmeyen anemi bu gruptaki en sık görülenlerdir (60). Gastrointestinal belirti ve bulguların hafif seyrettiği ve göz ardı edildiği durumlarda sadece bu belirtilerin ileri tetkik edildiği durumlarda EBH tanısı konulabilmektedir. Hastalığın adolesan çağda sık görülmesi puberte gecikmesine ve kısa boy gibi sistemik etkilenmelere neden olmaktadır (61). Bu sistemik belirti ve bulguların temelinde ise çoğunlukla CH'de görülen temelinde makro ve mikro besin eksikliklerinin neden olduğu malnutrisyon bulunmaktadır (62).

2.1.6. Tanısal İşlemler

Enflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı klinik bilgiler sonrası şüphelenen olgularda bir dizi komplike tanısal işlemin uygulanması ile konulur. Hastalığa ait spesifik ve patognomonik bulguların olmaması, tanısal işlemlerin son derece çeşitli ve pahalı olması çağımızda tanı koymanın önündeki zorluklar olarak durmaktadır. Son

yıllarda bu nedenle tanı kriterleri sık sık güncellenmekle birlikte daha net, açık ve basit hale getirilmektedir (1,63–65). Kılavuzların bir diğer amacı tanısal işlemlerle eş zamanlı olarak hastalığın iki ana alt gruptan hangisine dahil olduğu tanımlamaktır. Bu şekilde tanısal işlemler sırasında hastalığın ileriye yönelik yönetim ve tedavisinde belirlenmektedir. Öykü ve fizik muayene sonrası laboratuvar, radyolojik, endoskopik ve histopatolojik işlemler kısaca bu tanısal işlemlerin basamaklarını oluşturmaktadır.

Laboratuvar İncelemeler

Tanısal laboratuvar testlerin öncelikli amacı EBH'nin belirti ve bulgularını oluşturabilecek daha sık ve basit hastalıkların (Ör; enfeksiyöz kolit) dışlanması sağlamaktır. Tam kan sayımı ve akut faz reaktanları (C reaktif protein (CRP), sedimentasyon hızı (ESH) ve albumin) ilk istenecek tetkiklerdendir. Dışkının mikroskopik, antijen ve serolojik açıdan incelenmesiyle öncelikle enfeksiyöz nedenler tespit edilebilmekte ve sonucunda sadece kısa süreli antibiyoterapi ile tedavi ile tüm belirti ve bulgular düzelebilmektedir. Hastalığa bağlı malnutrisyonun neden olduğu durumlar serumda elektrolitlerin ve multivitamin eksiklikleri saptanarak (ferritin, B₁₂ ve folik asit vitamini) gösterilebilmektedir.

Son yıllarda hastalığa yönelik bilgi ve deneyimin artması sonucu yapılan araştırmalar ile EBH'nin tanısına yönelik spesifik laboratuvar tetkikleri geliştirilmektedir. Dışkıda kalprotektin ölçümü bunlardan biridir. Yüksekliğinin saptanması EBH'nin göstergesidir (59,66). Aynı zamanda serumda ölçülen anti *saccharomyces cerevisiae* antikor (ASCA) ve p- anti nötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA) gibi testler ile hastalığın öngörülmesiyle kalınmayıp hastalığın alt grubunda işaret edilebilmektedir (59,67,68). Bu tetkikler gibi EBH'yi öngören tetkiklerin sayısı azdır. Özellikle invazif işlemlerin kendi zorluklarının yanında çocukluk çağına özgü zorlukların bulunması bu gibi tanısal tetkiklerinin kullanımının yaygınlaştırılmasını ve yenilerinin araştırılmasını gerektirmektedir.

Radyolojik İncelemeler

Tanısal işlemlerin belirli bir sıralaması yoktur. Tüm sonuçlar birlikte değerlendirilmelidir. Radyolojik incelemeler gastrointestinal sistemde (özellikle ince bağırsak) hastalık tutulum yerinin saptanmasında kullanılmaktadır. Aynı zamanda tanısal endoskopik işlemin yapılamadığı veya ileal bölgeye ulaşamadığı durumlarda hastalık tutulumu saptanabilir. Ayrıca komplikasyonların (komplike fistül, apse, perforasyon, penetran hastalık) değerlendirilmesi amacıyla da sıklıkla kullanılmaktadırlar. Bu amaçlarla en basit tetkiklerden olan batın ultrasonografisi, kontrastlı baryum grafiler ile pahalı ve kompleks işlemler olan ve kesitsel incelemeyi sağlayabilen manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), sintigrafi gibi tanısal işlemler bulunmaktadır (59,69,70)

Endoskopik İşlemler ve Histopatoloji

Günümüzde tanısal işlemlerin en önemli basamağı hastalığın endoskopi ile makroskopik olarak gözlenmesi ve alınan doku örnekleri ile enflamasyonun karakteristik bulgularının histopatolojik olarak doğrulanmasıdır (65). Bu amaçla ileal ve kolon mukozasının gözlenmesi amacıyla ileokolonoskopik ve üst gastrointestinal sistem tutulumunun gözlenmesi özofagogastroduodenal endoskopi yapılması gerekmektedir (59). Endoskopi ile tüm segmentlerin gözlenmesi önem arz etmektedir. Tüm segmentlerden normal görünümde olsa dahi en az iki örnek alınması ve histopatolojik incelemeye gönderilmesi tanısal açıdan önemlidir (23). Tüm tanısal işlemlerin son basamağı sayılabilecek olan histopatolojik inceleme ile EBH'nın kesin tanısı konulabilmektedir.

2.1.6.Hastalık Sınıflandırılması

Enflamatuvar bağırsak hastalığı iki ana alt grupta sınıflandırılmaktadır. Bu iki grubun birçok benzer özellikleri ve farklılıkları vardır. Hastalığın altında yatan enflamatuvar sürecin kontrol altında tutulması amacıyla bu farklılıklar ve benzerlikler klinik belirti ve bulgu, laboratuvar veri, radyolojik incelemeler, endoskopik ve histopatolojik bulgular ışığında sınıflandırılmaktadır. Erişkin çağda çok uzun yıllardır

bu sınıflandırmaya yönelik kılavuzlar yayınlanmaktadır. Roma'da (1991), Viyana'da (1998) ve Montreal'de (2005) CH ve ÜK tanımlanmış ve son olarak üçüncü olarak sınıflandırılmamış bir enflamatuvar bağırsak hastalığı olan İK tanımı yapılmıştır (63,71). Bu çalışmalar ile eş zamanlı olarak bilimsel gelişmelerinde katkısıyla yeni tanı ve tetkik araçlarının gelişmesi sınıflandırmaların modifiye edilmesi gerekliliğini doğurmaktadır. Ne var ki kısıtlı zaman, az sayıdaki çalışmalar ve çok faktörlü hastalık durumu buna çoğu zaman izin vermemektedir. Tüm bunların yanında bu çalışmaların neredeyse hepsi erişkin çağına özgündür. Çocukluk çağının özelliklerini ve zorluklarını içermemektedir. Özellikle de büyüme ve gelişmenin öneminin üzerinde durulduğu bir sınıflandırma bulunmamaktaydı. Bu sebeple ki çalışma grupları Montreal Sınıflandırmasına modifikasyonlar yaparak 2009 yılında Paris sınıflandırmasını açıkladılar (64). Son yıllarda da Paris Sınıflandırması üzerine değişiklik ve öneriler ile yeni kılavuzlar yayınlanmaya devam etmektedir (1,65). Crohn Hastalığı lokasyon, yaş, hastalık şekli ve büyüme-gelimeyi etkilemesi açısından Paris sınıflandırmasında açıklanmıştır. Ülseratif kolit sınıflandırılması crohn hastalığına göre farklıdır. Hastalığın tutulduğu segmente ve hastalığın şiddeti sınıflandırmada ön planda tutulmuştur.

Tablo 1. Enflamatuvar Bağırsak Hastalığının Sınıflandırılması

Crohn Hastalığı				Ülseratif Kolit	
Yaş	Segment	Davranış	Büyüme	Tutulum Yeri	Şiddet
A1a; 0 < 10 yaş	L1 Distal İleum Sınırlı Çekal Hastalık	B1 Darlık Yok Penetrasyon Yok	G0; Büyüme Geriliği Yok	E1; Proktit (Rektum Sınırlı)	S0; Ağır Olmayan Hastalık
A1b; 10 yaş -17 yaş	L2 Sadece Kolon Tutulumu	B2 Darlık Var Penetrasyon Yok	G1; Büyüme Geriliği Var	E2; Sol Tatab (Splenik Fleks. Distali)	S1; Ağır Hastalık
A2; 17 yaş <	L3 İleum ve Kolon Tutulumu	B3 Darlık Yok Penetrasyon Var		E3; Yaygın Tutulum (Hepatik Fleks. Distali)	
	L4a-L4b Üst GIS Tutulum	B2B3 Darlık Var Penetrasyon Var		E4; Pankolit (Hepatik Fleks. Geçen)	

2.1.7.Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde en faydalı yöntem bağırsağın makroskopik ve sonrasında histopatolojik olarak incelenmesidir. Amaç aktif enflamasyonun gösterilmesidir. Çocukluk çağında endoskopik incelemeler invazif ve

zorludur. Bu nedenle hastalık aktivitesini ölçmeyi amaçlayan kriterler ve indeksler geliştirilmiştir. Çocukluk çağındaki indekslerde çoğunlukla klinik belirti ve bulgular, laboratuvar veriler ve radyolojik incelemeler daha sıklıkla kullanılmaktadır. Bu indekslerin çocukluk çağına göre oluşturulması ve erişkin çağındakilerin modifiye edilmesi son birkaç dekatta gerçekleşmiştir. Son yıllarda klinik pratikte sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçla son yıllarda geliştirilen hastalık sınıflandırmalarına ve aktivite indekslerine örnek olarak Harvey Bradshaw aktivite indeksleri (HBI), pediatrik ülseratif kolit aktivite indeksi (PUCAİ), pediatrik crohn hastalığı aktivite indeksi (PCDAİ) örnekleri verilebilir (72–75).

Tablo 2. Ülseratif Kolitte Aktivasyon İndeksi

PUCAİ	
Karın Ağrısı	
Yok	0 puan
İhmal Edilebilir	5 puan
Şiddetli	10 puan
Rektal kanama	
Yok	0 puan
Az- dışkının %50'sinden az	10 puan
Az- dışkının tamamında mevcut	20 puan
Çok- dışkının %50'sinden fazla	30 puan
Dışkı kıvamı	
Şekilli	0 puan
Kısmen Sıvı	5 puan
Tamamen Sıvı	10 puan
Dışkı sayısı son 1 günde	
≤2	0 puan
3-5	5 puan
6-8	10 puan
≥	15 puan
Gece uykudan kaldıran dışkılama özelliği	
Yok	0 puan
Var	10 puan
Aktivasyon Kısıtlanması	
Yok	0 puan
Ara sıra	5 puan
Şiddetli	10 puan
Skor 0-85 aralığında; İnaktif/remisyon <10 ; Hafif 10-34 ; Orta 35-64 ; 65-85 Şiddetli Hastalık	

Tablo 3. Crohn Hastalığında Aktivasyon İndeksi

PCDAİ	
ÖYKÜ (Son 7 günde)	
Karın Ağrısı	
Yok	0 puan
Hafif, Kısa, Geceleri Olmayan, Aktivite Sınırlamayan	5 puan
Ağır, Uzun, Geceleri mevcut, Aktivite Sınırlayan	10 puan
Dışkılama Özelliği	
Şekilli, 1 kerelik sıvı, kan yok	0 puan
Az şekilli 2'ye kadar az kanlı veya 2-5 den fazla kanlı veya kansız şekilsiz sıvı	5 puan
Bariz şekilde kanlı dışkılama veya 6'dan fazla sıvı dışkılama	10 puan
Genel Durum-İşlevsellik	
Aktivite kısıtlı değil, genel durum iyi	0 puan
Aktivite aralıklı kısıtlı genel durum orta	5 puan
Aktivite kısıtlı, genel durum kötü	10 puan
LABORATUVAR	
Hemotokrit (Hct) (%)	
<10y: >33 / 11-14y: ≥35 / 15-19y Erkek: >37 / 15-19y Kız: ≥ 34	0 puan
<10y: 28-32 / 11-14y: 30-34 / 15-19y Erkek: 32-36 / 15-19y Kız: 29-33	2,5 puan
<10y: <28 / 11-14y: <30 / 15-19y Erkek: <32 / 15-19y Kız: <29	5 puan
Sedimentasyon (ESH) (mm/sa)	
< 20	0 puan
20-50	2,5 puan
>50	5 puan
Albumin (g/dl)	
≥ 3,5	0 puan
3,1-3,4	5 puan
≤ 3,0	10 puan
FİZİK MUAYENE	
Ağırlık	
Kilo alımı mevcut, Kasıtlı olarak stabil veya kilo vermiş	0 puan
Kasıtsız olarak kilosu aynı veya %1-9 aralığında kilo kaybı	5 puan
≥ %10 Kilo kaybı	10 puan
Boy (a; yaşa göre boy; YGA)- (b) mümkün olduğunca a kullanılmalı	
Tanıda; <1 YGB z skorunda düşme / Takipte; boy SDS ≥ -1 SD	0 puan
Tanıda; <1-2 aralığında YGB z skorunda düşme / Takipte; boy SDS < -1 SD > -2SD	5 puan
Tanıda; ≥2 YGB z skorunda düşme / Takipte; boy SDS ≤ -2 SD	10 puan
Batın	
Kitle ve Hassasiyet yok	0 puan
Kitle veya Hassasiyet var	5 puan
Kitle var, Hassasiyet var, İstemsiz defans var	10 puan
Perianal Hastalık	
Normal muayene veya asemptomatik deri çizgisi	0 puan
Fistül (ağrısız ve 1-2 adet), az miktarda akıntı, hassasiyet ve ağrı yok	5 puan
Akıntılı, hassas, ağrılı fistül , Apse	10 puan
Bağırsak Dışı Bulgular (Ateş-(son 1 hafta 3 gün), artrit, üveit, eritema nodosum, piyoderma gangrenosum)	
Yok	0 puan
1	5 puan
2 veya daha fazla	10 puan
Skor 0-100 arasında;	
İnaktif/remmisyon <10 ; Hafif 11-30 ; Orta-Ağır >30	

En sık kullanımda olan aktivite indekslerinden PUCAİ ve PCDAİ hastalığın izleminde etkili olduklarını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (74,76). Crohn Hastalığının aktivite indeksinde (PCDAİ) en sık görülen şikayetler ve laboratuvar

sonuçları hastalığın tüm vücuttaki etkileri ve bulguları ile birlikte değerlendirilmektedir. Ülseratif kolitte aktivite indeksinin önemli kısmını klinik belirtilerin şiddeti oluşturur. İki ana alt grupta da indeks puanları hastalığın remisyon döneminin takibinde ve tedavinin başarısını değerlendirmede kullanılabilir.

2.1.9. Tedavi

Enflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisinin temel amacı enflamatuvar sürecin baskılanması; relaps ve remisyon dönemlerinin kontrol altına alınmasıdır (19,59). Bu şekilde hastalık belirtileri azalır, komplikasyonların önüne geçilir ve yaşam kalitesi yükselir. Çocukluk çağında ek olarak büyüme ve gelişmenin de optimal düzeyde sağlanması ve desteklenmesi gerekmektedir. Enflamatuvar Bağırsak hastalığında tedavi seçimini etkileyen çok sayıda faktör bulunmaktadır. Hastanın yaşı, cinsiyeti, ek hastalıkları ve semptomları gibi hastaya ait faktörler ile EBH'nın tutulum yeri, şekli, yaygınlığı ve komplikasyonları gibi hastalığın kendisine ait faktörlerdir. Tüm bu faktörlerin standardizasyonunu ve hastalığın kontrol altına alınmasını sağlamak; tedavi yaklaşımını belirlemek amacıyla çok sayıda kılavuz mevcuttur. Günümüzde halen iki farklı tedavi yaklaşımı öne çıkmaktadır; klasik tedavi ve agresif tedavi (77). Klasik tedavi etkililiği nispeten daha az ve yan etki profili düşük olan ilaçların ilk basamakta kullanımını ve hastalık şiddetiyle birlikte etkili ilaçların kullanımına geçilmeyi amaçlamaktadır. Agresif tedavide ise yan etki profili geniş olan etkili olan ilaçların ilk basamakta kullanımına dayanmaktadır. İki tedavi yaklaşımında da beslenmenin düzenlenmesi her aşamada birlikte olmalıdır.

Enteral Beslenme

Hastalığın tedavisinde enteral beslenmenin remisyonun sağlanmasında ve idamesinde farmakolojik ajanlar kadar etkinliği kanıtlanmıştır. Bu nedenle yeni tanı alan hastalarda ilk seçenek tedavide beslenmenin düzenlenmesi farmakolojik tedavi ile birlikte kullanılması önerilmektedir (78,79).

Farmakolojik Tedavi

Enflamatuvar bağırsak hastalığında en sık kullanılan farmakolojik ajanları aminosalisilatlar (5-aminosalisilik asit, 5-ASA), sulfosalazin, kortikosteroidler, immünmodülatör ajanlar (6-merkaptopürin, (6-MP); azatiopürin, (AZA); metotreksat, (MTX) ve biyolojik ajanlar, (infliximab, adalimumab)) oluşturmaktadır. Hastalığa eşlik eden aktif enfeksiyon varlığında metronidazol ve siprofloksasin gibi antibiyotikler diğer ilaçlarla birlikte kullanılırlar.

Cerrahi Tedavi

Komplikasyonların tedavisinde ve tedaviye dirençli hastalık durumlarında kullanılmaktadır. Bağırsak perforasyonu, fulminan kolit, toksik megakolondan komplike perianal fistüle kadar bir çok komplikasyonun tedavisinde kullanılabilir. Ağır ve dirençli hastalıkta bağırsak rezeksiyonu yapılabilir. Cerrahi tedavi çoğunlukla küratif değildir. Beslenmenin düzenlenmesi ve farmakolojik tedavi devam etmelidir. Acil durumlarda veya son seçenek olarak başvurulmalıdır.

2.1.10. Komplikasyonlar

Enflamatuvar bağırsak hastalığında komplikasyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Hastalar çocukluk çağında sıklıkla hastalığın aktivitesinin daha şiddetli ve yayılımın daha geniş olduğu şekliyle tanı almaktadır. Bu nedenle tanı anında ve sonrasında komplikasyon görülme olasılığı erişkin çağına göre daha fazladır (59). Sonuçta ise tanı anındaki belirti ve bulguların bir kısmı komplikasyonlara aittir. Komplikasyonların sıklığı hastalığın tipine, süresine ve şiddetine bağlıdır. Komplikasyonlar gastrointestinal sistem ve ekstraintestinal sistemler olmak üzere iki ayrı grupta incelenebilir.

Gastrointestinal Sistem Komplikasyonları

En sık görülen intestinal komplikasyonlar şiddetli kanama, perianal hastalıklar, fistülizasyon, apse, toksik megakolon, fulminan hastalık tablosu, bağırsak tıkanıklığı ve perforasyondur. Hastalığın iki ana alt grubunda farklılık gösterirler. Farklılığın temel nedeni crohn hastalığının transmural tutulum yapmasıdır. Crohn hastalığında bu nedenle fistülizasyon, apse, darlık ve bağırsak tıkanıklıkları daha sık gözükmemektedir. Fistül oluşumu en sık anal bölge çevresindedir. Daha az sıklıkla ve hastalık tipine göre değişmekle birlikte mesaneye, vajinaya ve bağırsağın diğer bölümlerine fistül oluşumu görülür. Sonucunda ise apse sıklığı artmaktadır. Ülseratif kolitte sıklıkla fulminan kolit tablosu ve toksik megakolon şiddetli hastalıkta gözükür. Kanama ve perforasyon daha sıklıkla gelişir. Perianal hastalık tablosu daha nadirdir. Her iki alt grupta da uzun süreli izlem sonrası kümülatif olarak malignite gelişim potansiyeli artmaktadır. Çocukluk çağındaki izlem süresince çok nadir görülmektedir. Erken başlangıçlı EBH'ı tablosunda görülme ihtimali artsa da bu hastalarda uzun süren hastalığa bağlı olarak intestinal diğer komplikasyonların görülme olasılığı daha fazladır.

Ekstraintestinal Sistem Komplikasyonları

Bağırsak dışı komplikasyonlar hastalığın diğer organları etkilemesiyle; karaciğer tutulumu veya birlikteliği ile sklerozan kolanjit, kolelitiyasiz, pankreatit; göz tutulumuyla üveit; deri kas ve eklem tutulumuyla artrit, sakroileit, miyozit, proksimal kas güçsüzlüğü, piyoderma gangrenozum görülebilir. Çocukluk çağında bağırsak dışında dikkat edilmesi gereken en önemli komplikasyon ise nutrisyonel yetersizlikler sonucunda büyüme gelişme geriliği ve kilo kaybıyla beliren malnutrisyon tablosudur. Hastalığın tanısında gecikme ve şiddetli hastalık bu açıdan önemli bir risk faktörüdür. Tanı zamanlaması en uygun zamanda olsa dahi nutrisyonel eksiklikler gelişebilmektedir. Hastalık büyüme ve gelişmenin zirve dönemi olan adolesan çağda ruhsal ve mental sorunlara da yol açmaktadır. Hastalığın semptomları ile yaşamak ve dış dünyaya uyum zorlu olmakta iken ek olarak malnutrisyon tablosu bu durumu daha da zorlaştırmaktadır. Bu nedenden dolayıki çocuklarda depresif ve duygudurum bozukluğu diğer kronik hastalığı bulunan çocuklardan daha sık olmaktadır. Erişkinden

farklı olarak hastalığın tüm bu komplikasyonlarının engellenmesi, büyüme gelişmenin takip edilmesi ve nutrisyonel olarak desteklenmesi önemli bir gerekliliktir.

2.1.11. Prognoz ve Seyir

Enflamatuvar bağırsak hastalığı, çocukluk çağında şiddetli ve yaygın hastalık şeklinde kendini gösterir. Başlangıç tedavisine çoğunlukla yanıtı olsa da semptomlar uzun süreli ve devamlıdır. Relaps dönemlerinin kontrol altına alınması hayati önem taşımaktadır. Erken başlangıçlı hastalık ile hastalığa bağlı morbidite yaşama olasılığı daha fazladır. Hastalığın kendi bulguları dışında komplikasyonları, ekstraintestinal bulguları ve tedaviye bağlı yan etkileri erken tespit edilmeli ve müdahalede geç kalınmamalıdır. Hastalık izleminde büyüme ve gelişme yakından izlenmelidir ve ayrıca desteklenmelidir. Hastaların sosyal ortamlara uyumu ve adaptasyonu sağlanmalı gerektiğinde psikososyal destek verilmelidir. Uzun dönem takiplerinde çocukluk çağında mortalitesi az olan hastalığın malignite riski açısından ileriki dönemlerde kolonoskopik olarak izlemleri planlanmalıdır.

2.1 ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA ANEMİ

Anemi kandaki hemoglobin (Hb; desilitre başına gram; g/dl) normal değerinin -2 standart sapma değeri (SDS) altına inmesidir. Çocukluk çağında bu değer belirlenmesine yönelik Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) çok sayıda raporu bulunmaktadır (80,81). Bu raporlarda yaş, cinsiyet, ırk, adölesan çağ ve gebelik durumu gibi faktörler aneminin alt sınırının belirlenmesinde dikkate alınmaktadır. Ayrıca DSÖ'nün kronik hastalıklarda kullanılabilen aneminin ağırlığını hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırması da mevcuttur (82).

Anemi enflamatuvar bağırsak hastalığında görülen en sık bağırsak dışı bulgularından birisidir (7). Tanının gecikmesinde ve şiddetli hastalık varlığında bir komplikasyon olarak değerlendirilebilir (7). Remisyon döneminde ve komplikasyonsuz izlemde dahi enflamatuvar sürecin baskılanmasında kullanılan ilaçlara bağlı bir yan etki olarak da gelişebilir (7). Adölesan çağda büyüme ve

gelişmenin etkisiyle yüksek kan hacmi gerekliliği ve döneme özgü beslenme yetersizliğinin sık görülmesi anemi sıklığını arttırmaktadır (83). Az sayıdaki popülasyona dayalı EBH çalışmalarında aneminin erişkin çağa göre çocuklarda çok daha sık görüldüğü bildirilmektedir (14).

Tablo 4. *Anemi Sınırları ve Anemi Derece Grupları*

<i>Yaş (yıl)</i>	<i>Anemi Sınırı (g/dl)</i>	<i>Anemi Derecesi (g/dl)</i>		
		<i>Hafif</i>	<i>Orta</i>	<i>Ağır</i>
≤ 5	≥ 11	10-10,9	7-9,9	< 7
5 - 12	$\geq 11,5$	11-11,4	8-10,9	< 8
12 - 15	≥ 12	11-11,9	8-10,9	< 8
>15 Erkek	≥ 13	11-12,9	8-10,9	< 8
>15 Kız*	≥ 12	11-11,9	8-10,9	< 8

*Gebe olmayan

Son yıllarda aneminin hastalık üzerine etkisinin anlaşılmasıyla yapılan çalışmalarda ortak bir yaklaşım olmadığı saptanmıştır. Son birkaç yılda ortak bir yaklaşım kurulabilmesi amacıyla kılavuzlar yayınlanmaya başlanmıştır (7,15). Anemi tanımından, altta yatan etyolojilere, tanısal ve tedavi yöntemlerine kadar birçok konu üzerinde açıklamalar yapılmıştır. Enflamatuvar bağırsak hastalığında aneminin altında yatan faktörler incelendiğinde temelinde multivitamin eksikliğinden, hastalığın şiddetine ve tedavi yan etkisine kadar birçok durum bulunmaktadır (84). Aşağıda EBH’de anemiye neden olan en sık durumlar incelenecektir.

2.2.1. Kronik Hastalık Anemisi

Enflamatuvar bağırsak hastalığında demir eksikliği anemisi ile birlikte en sık görülen anemi türüdür. Tek başına saptanabileceği gibi altta yatan diğer etyolojilerle birliktelik gösterebilir. Bu şekilde anemi şiddetinin artışına neden olabilmektedir. Temelinde enflamatuvar sürecin eritroid seri üretiminde oluşturduğu baskılanma yatmaktadır. Bu baskılanmanın altında yatan birden fazla mekanizma bulunmaktadır. Enflamatuvar sürecin oluşturduğu proenflamatuvar sitokinlerin (TH₁ kaynaklı

interlökin-1 (IL-1), interferon gama (IFN- γ), IL-2, IL-6, TGF (transforme edici büyüme faktörü) ve tümör nekroz faktörü-beta (TNF- β)) etkisiyle demirin vücutta kullanılabilirliği azalmaktadır. Eritroid öncüllere demir aktarımı olmamakla birlikte demir, retiküloendotelial sistemde birikir. Aksine demir depo göstergesi olan ferritin bir akut faz reaktanı gibi davranarak ölçümlerde çok yüksek seviyelerde bulunabilir. Enflamatuvar sürecin bir diğer etkisi, eritropoetinin yapım, uyarım ve yanıt dengesinde bozukluk oluşturmastır. Eritrosit ömrünün enflamatuvar süreçte kısılması ve yapımının azalması kronik hastalık anemisinin gelişimini kuvvetlendirmektedir. Anemi gelişimi kronik süreçte görülmektedir (en az 1-2 ay). Tek başına kronik hastalık anemisinin şiddeti çok belirgin olmamakla birlikte diğer alta yatan etyolojilerin hastalık seyrine eklenmesi ile bulgudan komplikasyon düzeyine çıkabilmektedir (7,85).

Kronik hastalık anemisinin ön tanısı laboratuvar göstergeler ile konulabilmektedir. Anemi varlığında ve akut faz reaktanlarının yüksekliğinde eritrosit morfolojisi genellikle normokrom ve normositik olarak saptanır, ferritin dışı demir göstergelerinden serum demir düşüklüğü, total demir bağlama kapasitesindeki normal veya azalmış seviyeler görülür (85). Ferritin akut faz reaktanı etkisiyle artmıştır. Tedavisinde amaç enflamatuvar sürecin kontrol altına alınmasıdır. Son yıllardaki erişkin çalışmalarında hastalık tedavisine ve demir tedavisine dirençli olgularda eritropoetin tedavisinin yararlı olabileceği gösterilmiştir (85).

2.2.2. Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği anemisi EBH'de en sık görülen anemi şeklidir (15). Bağırsak mukozasından devamlı kan kaybıyla birlikte artan kayıp, kronik süreçte bu kaybın tolerasyonu amacı ile absorpsiyonu artırmaya çalışmakla birlikte hastalıktaki enflamatuvar süreçte mümkün olmayan emilim bulunmaktadır. Beslenmedeki bozuklukların da eşlik etmesi ile alım ve kayıp dengesi sağlanamamaktadır. Süreç sonunda vücuttaki toplam demirin azalması ve depoların boşalması, demir eksikliğine neden olur, sonuçta ise eritropoezde azalma ile demir eksikliği anemisi gelişir (12).

Demir Metabolizması

Vücutta demirin % 60' ı eritrositlerde bulunmaktadır. Hemoglobin oluşumunun yapısına katılan demir, oksijen taşınmasında doğrudan etkilidir (86). Eritrositlerin yapım ve yıkım dengesinde her gün belli bir miktar demir gereksinimi bulunmaktadır. Yıkımdan geri kazanım düşük orandadır. Vücuttaki diğer demir içeriğinin büyük kısmı da çeşitli yollar ile kaybedilmektedir (barsak, deri hücreleri, menstruasyon vb). Bu nedenle her gün belli bir miktar demirin vücuda alınması gereklidir (86).

Demir, vücuda diyet ile alınır ve emilimin büyük kısmı bağırsaklardan olur (87). Enterosit yüzeyinde ferri (Fe^{+3}) formdaki demir, ferri redüktaz ile ferro (Fe^{+2}) formuna dönüştürülür ve iki değerlikli bir metal taşıyıcı (DMT1) ile hücre içine alınır (88). Demirin bir kısmı ferritin (Fe^{+2}) formunda depo edilirken bir kısmı plazmaya hepidin ile ilişkili olarak bazolateral kesimden aktarılır (89,90). Plazmada demir Fe^{+3} formda transferrine bağlı olarak taşınmaktadır. Transferrin vücuttaki demir deposunun küçük bir kısmını içermektedir. Transferrinin demir bağlama bölgelerinin normal koşullarda %30-40 oranındaki kısmı doludur (86). Bu doluluğa transferrin saturasyonu denilmektedir. Transferrin içinde bulundurduğu demirin vücuttaki ihtiyaç bölgelerine (eritroid öncülleri, karaciğer, immün hücreler) geçişi transferrin reseptörleri ile sağlanır. İlgili bölgelerde demir ihtiyacı arttığında transferrin reseptör miktarı artırılarak ihtiyaç karşılanmaya çalışılır.

Demirin vücuttaki depo şekli ferritindir. Vücuttaki sentez işlemlerindeki demir ihtiyacı temel olarak ferritinden karşılanır. Ferritin vücuttaki ölçülen düzeyinin demir deposunu yansıttığı bilinmektedir. Ferritin aynı zamanda akut faz reaktanıdır ve enflamasyon durumlarında serum konsantrasyonu artmaktadır. Bu gibi durumlarda yüksekliği demir depo durumunu yansıtmamaktadır. Vücuttaki demir içeriği hemoglobin, serum ferritin, plazma demir ve transferrin konsantrasyonları ile belirlenebilmektedir (87).

Demir Eksikliği Anemisi Klinik Belirti ve Bulgular

Klinik pratikte demir eksikliği rastlantısal olarak saptanabileceği gibi çok ağır belirti ve bulgular ile de kendini gösterebilir (82). Eksiklikte öncelikle demir içeren

bileşiklerin yerine getirdiği fonksiyonlarda aksamalar görülür. Sonrasında kronik süreçte eritropoezin aksamasiyla deri ve mukozalarda, bağışıklık sisteminde, büyüme ve gelişmede, bilişsel ve davranışsal fonksiyonlarda belirti ve bulgular oluşur. En sık görülenleri solukluk, yorgunluk, baş ağrısı, iştahsızlık, öğrenme güçlüğü, nefes darlığı ve çarpıntıdır. Belirtilerin temelinde organlarda görülen hipoksik durum vardır. Santral sinir sisteminde kronik süreçte hipoksinin etkisiyle baş ağrısı, baş dönmesi, vertigo ve tinnitus gibi şikayetler oluşurken hipoksi şiddetli ise nefes darlığı, çarpıntı ve taşikardi görülebilir. Şiddetli anemi varlığında gastrointestinal sistem etkilenir ve barsak motilite bozukluğuna, malabsorbsiyona ve malnutrisyon gelişimine kolaylaştırıcı faktör olabilir. Adölesan çağda aneminin etkisiyle kognitif fonksiyonlar etkileyerek sosyal ortam adaptasyonunu ve okul başarısını etkilediği gösterilmiştir (10). Erken dönemde tedavi ile tüm belirti ve bulgularda anlamlı olarak düzelme gözlenmektedir.

Demir Eksikliği Anemisinde Tanı

Tanı, klinik belirti ve bulgular eşliğinde laboratuvar verilere dayanmaktadır. Öncelikle anemi varlığında tam kan sayımındaki diğer parametreler yorumlanmalıdır. Ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobinin (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunun (MCHC) yaşa göre -2 SDS altında olması demir eksikliği açısından anlamlıdır (91). Yüksek eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve trombosit sayısı demir eksikliği ile uyumludur. Tam kan sayımı sonrasında retikülosit değerlerinde inefektif eritropoeze bağlı azalmış veya normal değerler saptanabilir. Yapılan periferik yaymada hipokromi ve mikrositoz saptanmaktadır. Eksiklik her zaman anemiye neden olmayabilir (91). Vücuttaki demir depolarının azaldığı demir göstergesi olan parametrelerin kullanılması ile gösterilmelidir. Vücuttaki demir göstergelerinin başlıcaları ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu ve transferrin reseptör düzeyidir. Ferritin bir akut faz reaktanı olduğundan eş zamanlı olarak diğer akut faz reaktanlarının (CRP, ESR, albumin) ölçümü yapılmalıdır. Akut faz reaktanlarından CRP > 10 mg/l veya ESR > 20 mm/saat olarak saptandığında ferritin değerinin 100 µg/l değerinin altında olması demir eksikliği açısından anlamlıdır. Akut faz reaktanlarında yükseklik saptanmadığı durumlarda ferritin düzeyinin < 30 µg/l altında olduğu değerleri demir eksikliği

açısından anlamlı olmakla birlikte çocukluk ağında EBH'ı anemi kılavuzlarında bu değerin <15 µg/l altında alınması gerektiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (7). Ölçülen serum demir düzeyinin düşük (<30 µg/dl) ve total demir bağlama kapasitesinin yüksek (350-500 µg/dl) olması demir eksikliği açısından anlamlıdır. Transferrin saturasyonunun %10 altında olması demir eksikliği açısından anlamlıdır (serum demiri/serum demir bağlama kapasitesi x100). Günümüzde bu amaçla yaygın olarak kullanılmamakla birlikte kemik iliği biyopsisinde demir boyaları ile hemosiderinin azaldığının gösterilmesi demir eksikliğinin tanısında altın standart yöntemdir (91,92).

Demir Eksikliği Anemisi Tedavi

Demir eksikliği tedavisinde öncelikle olarak riskli olan durumlar saptanmalı ve eksiklik gelişmesi önlenmelidir. Tedavide temel prensipler sırasıyla tanının doğrulanmasını, altta yatan nedenin belirlenmesi ve ortadan kaldırılmasını, eksikliğin yerine konulmasını, beslenmenin düzenlenmesini ve eğitimi içermelidir (92). Tedavi oral veya parenteral şekilde olabilir. Oral demir preparatları demir tuzlarıdır. Maliyet ve etkinlik açısından en uygun tedavi, oral demir sülfat (Fe²) preparatlarıdır. Tedavi dozu olarak 3-6 mg/kg/gün elementer demir kullanılmalıdır. Formlar arasında emilim ve diğer diyet ürünleri ile etkileşim açısından farklar bulunmaktadır. Oral demir tedavisi barsak lümeninde oluşturduğu okside radikaller nedeniyle ishal, kabızlık, kusma, karın ağrısı, dispepsi, siyah renkli dışkı ve ağızda metalik tat gibi gastrointestinal yan etkilere neden olabilirler (93). Erişkin ağında yapılan çalışmalarda EBH'si bulunan hastalarda bulunmayanlara göre yan etkilere daha sık rastlanılmıştır (12).

Kronik gastrointestinal hastalıkları olan çocuklar parenteral demir tedavisine ihtiyaç duyabilirler. Demir eksikliği tedavisi, oral alımı tolere edemeyen, şiddetli anemi varlığında veya aneminin daha hızlı düzeltilmesi istendiği durumlarda parenteral olarak uygulanabilmektedir. Son yıllarda yapılan çoğunluğu erişkin çalışmaları olmak üzere parenteral tedavinin etkinliği kanıtlanmış ve yan etki profili oldukça düşük bulunmuştur (94). Özellikle ocukluk ağında EBH ve ölyak hastalığı gibi aneminin şiddetli olduğu, kronik süreçte tekrarladığı ve tedavisinde oral alımlarda

direnç saptanan hastalıklarda parenteral tedavinin önemiyle birlikte kullanım sıklığında artmıştır. Ne var ki bu konuda çalışmalar az sayıda olmakla birlikte yaklaşıma yönelik kılavuzlar bulunmamaktadır. Maliyetinin yüksekliği ile birlikte bulunabilirlik sorunu çözüldüğünde özellikle çocukluk çağındaki korkulan yan etki potansiyeli (hipotansiyon, karın ağrısı, alerji, bulantı ve kusma) son yayınlardaki gibi düşük oranda saptandığı takdirde oral tedaviye önemli bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır (7,15).

2.2.3. B12 Vitamin Eksikliği Anemisi

Vücutta B₁₂ vitamini (kobalamin) 2 ayrı formda bulunmaktadır. Bu formlar metilkobalamin (homosisteinden metyonin dönüşümünde koenzim) ve adenosil kobalamindir. Vitamin B₁₂'nin vücutta temel işlevi, hücrel nükleik asit sentezindeki kofaktör rolüdür. Eksikliğinde sentez bozulur ve nükleus gelişimi yarıda kalır. Eritropoezde bunun sonucunda nükleusun gelişmemesi sonucu ineffektif eritropoez gelişir ve sitoplazma gelişimi çoğunlukla devam ettiğinden makrositik eritroid serileri oluşur(95). Morfolojik olarak benzer fizyopatolojiye sahip olan folik asit eksikliğinde de makrositik öncüller görülür. Vitamin B₁₂ ve folik asit eksikliğinde gelişen tablo megaloblastik anemiler olarak adlandırılır (96).

Vücuda B₁₂ vitamini diyetler ile alınır, günlük ihtiyaç yaklaşık 1-2 µg'dır. Mideden salgılanan intrinsek faktör ile birleşen vitamin B₁₂'nin emilim bölgesi terminal ileumdur. Serumda transkobalamin II proteini ile taşınır ve karaciğerde depo edilir. Diyetle alınan, bağırsaktan emilen ve günlük ihtiyaç halindeki B₁₂ vitamini arasında pozitif bir denge vardır ve depoların tükenmesiyle eksikliğin görülmesi için 3-4 yıllık bir süre gerekliliği bildirilmektedir (96). Enflamatuvar bağırsak hastalığında özellikle crohn hastalığındaki ileal tutulumlu hastalık tablosu sonucu kronik dönemde B₁₂ vitamini eksikliği görülmektedir. Eksikliğin diğer ana nedenleri yetersiz alım, intrinsek faktör üretim sorunları ve bağırsaktaki enfektif durumlar olarak sınıflandırılabilir.

Eksikliğinde öncelikli olarak hematopoetik sistem etkilenir. Kronik dönemde anemi gelişir. Hasta sıklıkla bu durumdan başlangıçta etkilenmez. Eğer müdahale

edilmez ise şiddetli anemi görülebilir. Eksikliğin şiddeti arttığında santral sinir sistemi etkilenmeye başlar. En sık spinal kordun subakut dejenerasyonu gelişir. Eksikliğin başından sonuna kadar gastrointestinal sistem etkilenebilir; glossit, hazımsızlık, diyare, büyüme ve gelişmede aksama görülebilir (96).

Eksikliğin tanısı vitamin B₁₂ düzeyinin ölçümü ile konulur. Düzeyinin < 200 pg/ml olması eksikliğini gösterir. Hemogramda MCV değerinin yaşa göre +2 SDS üzerinde olması ve anemi tabloya eşlik edebilir. Periferik yaymada makrositoz görünümü ve hipersegmente nötrofiller saptanır. Eritropoezde kronik dönemde eritroid serilerin yıkımı sonucunda laktat dehidrogenaz (LDH) ve indirekt bilirubin seviyelerinde artış görülür. Kemik iliği incelemesinde megaloblastik eritroid serileri saptanır.

Vitamin B₁₂ tedavisinde oral, intramuskuler ve intravenöz yollar tercih edilebilir. Öncelikli olarak alım eksikliği dışında alttan yatan nedenler araştırılmalı ve gerektiğinde (ileumda geniş rezeksiyonu olan ve kalan ileumun da inflamasyon ile etkilendiği hastalarda) profilaktik desteğe başlanmalıdır (12,95). Tedavi tek doz olarak değil uzun süreli ve devamlı olmalıdır. Tedavi şekilleri değişkenlik göstermektedir. Enflamatuvar bağırsak hastalığında özellikle crohn hastalığında uzun süreli izlemde eksikliği ve tedavisine önem gösterilmelidir (7,94).

2.2.4. Folik Asit Eksikliği Anemisi

Folik asit vücutta B₁₂ vitaminine benzer olarak hücresel nükleik asit sentezindeki kofaktör olarak görevlidir. Eksikliğinde sentez bozulur ve nükleus gelişimi yarıda kalır. Vitamin B₁₂ ile birlikte megaloblastik anemiler grubunda sınıflandırılırlar. Diyet ile alınır (günlük 500-700 mcg), duodenum ve jejunumdan (%50-60) emilim sağlanır. Karaciğerde depolanır (poliglutamat formunda). Diyet ile alımı azaldığında 1-2 ay sonra eksikliği görülür (12,95). Enflamatuvar bağırsak hastalığında özellikle crohn hastalığında üst gastrointestinal sistem ve jejunum tutulumunda eksiklik görülür. Eksikliğindeki diğer nedenler ise diyetle yetersiz alım ve emilim sorunlarıdır. Ayrıca folik asit eksikliği enflamatuvar bağırsak hastalığında kullanılan sülfosalazin ve metotreksat gibi tedavilerin yan etkisi olarak da görülebilir.

Klinik belirtiler B₁₂ vitaminine benzerdir. Anemi ve gastrointestinal sistem bulguları görülür, B₁₂ vitamin eksikliğindeki gibi santral sinir sistemi bulguları görülmemektedir (97). Eksikliğin tanısı serumda folik asit ölçümü ile konulur. Düzeyinin 4 ng/ml'nin altında olması folik asit eksikliği açısından anlamlıdır. Tam kan sayımı, periferik yayma ve biyokimyasal bulguları B₁₂ vitamin eksikliğindeki gibidir. Tedavisinde ilk olarak altta yatan nedenler düzeltilmelidir. Beslenme düzenlenmelidir. Eksiklik durumunda tedavi uzun sürelidir (4 ay). Tedavide metotreksat kullanımı mevcutsa eksikliğin önlenmesi amacıyla uzun süreli profilaktik olarak kullanımı sağlanmalıdır.

2.2.4. Enflamatuvar Bağırsak Hastalığında Görülen Diğer Anemi Türleri

Enflamatuvar bağırsak hastalığında en yaygın anemi türleri demir eksikliği ve kronik hastalık anemisidir. Hastalığın kontrol altına alınması ve demir replasman tedavisinin uygulanması ile çoğu zaman takiplerde anemi düzeltilmektedir. Takiplerde aneminin takiplerde tedaviler sonrasında yanıt vermemesi durumunda altta yatan diğer etyolojik faktörler düşünülmelidir (7,15). Öncelikle devam eden bir kanama varlığı olabilir. Hastalığın kendisine bağlı olarak kontrol altına alınamadığında rektal kanama devam edebilir. Onun dışında hastalığın çocukluk çağında sık görüldüğü adölesan dönemde adet düzensizliği veya kanama düzensizliği yapan bir bozukluk (von willebrand hastalığı gibi) altta yatan bir patoloji olabilir. Antikoagülan kullanımı ve trombosit sayılarının yeterli düzeyde olduğu kontrol edilmelidir. Diğer bir faktör de EBH dışında aktif enflamasyonu devam ettirecek bir hastalık ve ekstraintestinal enfeksiyon varlığı araştırılmalıdır. Tanı sonrasında tedavi başlangıcından sonra ilaca bağlı anemide görülebilir. Sülfasalazin, 6-merkaptopürin, metotreksat gibi ilaçların kullanımında folat eksikliğine bağlı anemi görülebilir.

Enflamatuvar bağırsak hastalığında otoimmün ve 5-ASA tedavisinin sonucunda da hemoliz görülebilir. Hemolizin sonucu olarak hastada sarılık, karın ağrısı, idrar renk değişikliği ve ateş görülebilir. Periferik yaymada hemoliz bulguları (parçalanmış hücre, sferosit ve polikromazi) görülür. Laboratuvar tetkiklerinde direkt

coombs testi pozitifdir; indirekt bilirubin seviyelerinde, laktat dehidrogenaz düzeyinde ve retikülositlerde artış, haptoglobulinde azalma saptanır. Hemoliz ilaca bağlı ise ilaç kesilir. Tedavi, destek tedavisinden, yüksek doz steroid ve immünsüpresif tedaviye kadar şiddetli olabilir. Çok nadir splenektomi ve plazmaferez ihtiyacı doğabilir.

Tablo 5. Enflamatuvar Bağırsak Hastalığında Anemi Etiyolojisi

Kronik Hastalık Anemisi	
	Fonksiyonel demir eksikliği Pro-enflamatuvar sitokinler Eritropoezde azalma Eritrosit yaşamının kısalması
Demir Eksikliği Anemisi	
	Kronik kan kaybı Azalmış demir emilimi Yüksek hepsidin düzeyleri Zayıf beslenme-Kısıtlı alım Tedavide zorlanma
Vitamin Eksiklikleri	
• B ₁₂ Vitamin Eksikliği	Diyet kısıtlanması
• Folik Asit Eksikliği	Absorbsiyonda bozulma
• Diğer Vitamin Eksiklikleri (A, D, B6)	Metotreksat, Sulfasalazin etkisi
Tedavi İle İlişkili Anemi	
• Metotreksat	Kemik iliği baskılanması
• Tiopürinler/ Merkaptopürin	Miyelodisplazi / Hemoliz etkisi
• Sulfasalazin	Folik Asit metabolizma bozukluğu
Diğer Anemi Nedenleri	
• Hemoliz	İmmün faktörler
• Hemoglobinopati	Eşlik eden hastalık varlığı (Ör; Talasemi)
• Eritropoez bozukluğu	
• Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz eksikliği	

Enflamatuvar bağırsak hastalığında otoimmün ve 5-ASA tedavisinin sonucunda da hemoliz görülebilir. Hemolizin sonucu olarak hastada sarılık, karın ağrısı, idrar renk değişikliği ve ateş görülebilir. Periferik yaymada hemoliz bulguları (parçalanmış hücre, sferosit ve polikromazi) görülür. Laboratuvar tetkiklerinde direkt coombs testi pozitifdir; indirekt bilirubin seviyelerinde, laktat dehidrogenaz düzeyinde ve retikülositlerde artış, haptoglobulinde azalma saptanır. Hemoliz ilaca bağlı ise ilaç kesilir. Tedavi, destek tedavisinden, yüksek doz steroid ve immünsüpresif tedaviye kadar şiddetli olabilir. Çok nadir splenektomi ve plazmaferez ihtiyacı doğabilir.

Enflamatuvar bağırsak hastalığında ilaca bağlı olarak nadir olarak aplastik anemi bildirilmiştir (7). Dozdan bağımsız olarak görülür. Tedavi sonrasında ilaca bağlı kemik iliği baskılanması sonrasında da anemi görülebilir. Sulfasalazin, 6-

merkaptopürin, metotreksat ve azotiopürin en sık kemik iliği baskılanması yapan ilaçlardır (94). İlaçların EBH’da genellikle düşük dozda kullanılması anemi etkilerini sınırlamaktadır. Anemi her zaman EBH’ye veya tedavisine bağlı değildir. Talasemi gibi hastalıklar eşlik edebilir ve refrakter anemi varlığına neden olabilir. Anemiyle birlikte mikrositozun varlığı ve demir tedavisi ile düzelmemesi bu açıdan anlamlı olabilmektedir. Tüm tanı ve tedavi işlemlerinin ardından veya eş zamanlı olarak anemi düzeltililemiyorsa hastaların anemisinin yönetiminde çocuk hematoloji konsultasyonu istenmelidir.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniğinde EBH tanısı konulan 1-18 yaş arası hastalarda, tanı anında ve takipte anemi sıklığının, altta yatan etyolojik nedenlerin ve anemi ile ilişkili hastalık faktörlerin analiz edilmesi amaçlandı.

3.1. ÇALIŞMA ŞEKLİ

Çalışmamız tek merkezli retrospektif bir kohort araştırmasıdır. Hastaların verileri hasta dosyalarından ve hastane elektronik bilgi sisteminden geriye dönük olarak taranarak veri toplama formlarına kaydedildi. Hastaların kendilerinden ve/veya ailelerinden bu tarama öncesinde yazılı olarak onam alındı. Veri toplama formu, demografik bilgileri, klinik özellikleri, antropometrik ölçümleri, laboratuvar testleri, hastalığın fenotipini ve aktivasyon derecesine yönelik bilgileri, hastane yatış durumu ve süresini, uygulanan tedavileri, anemi varlığına ve etyolojisine yönelik laboratuvar ölçümlerine ait değişkenleri içermektedir. Formdaki veriler istatistiksel olarak tanımlayıcı ve karşılaştırmalı olarak analiz edilerek bulgular kısmında sunuldu.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Dahil Edilme Kriterler;

- Çalışmamızın kohortunu 1 Ocak 2011 ile 1 Ocak 2021 tarihleri arasında, 1 yaşından büyük ve 18 yaşından küçük hastalarda, klinik, laboratuvar, radyolojik, endoskopik ve radyolojik kriterlere göre enflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı alan hastalar oluşturmuştur (1).
- Merkezimizde 18 yaş ile 21 yaş arasında kronik hastalığı bulunan hastaların takibine merkezimizde devam edilebilmektedir. Bu nedenle çalışmamıza tanı anında 17 yaşından büyük hastaların takip verileri dahil edildi

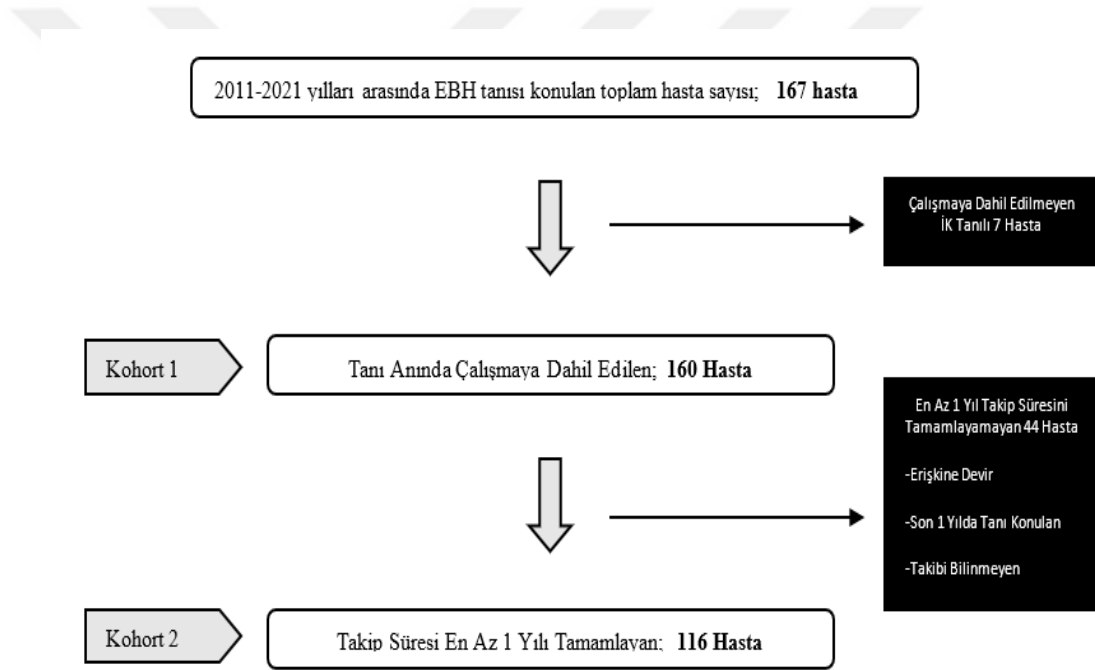
Dahil Edilmeme Kriterleri;

- Merkezimiz dışında bir hastanede veya 2011 yılı öncesinde endoskopik ve histopatolojik işlemleri yapılan ve tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edilmediler.
- Belirgin bir patofizyolojik antite olduğu saptanan monogenik EBH olasılığı yüksek 1 yaşından küçük hastalar çalışmaya dahil edilmediler (25).
- Çalışmaya verilerinde eksiklik bulunan hastalar dahil edilmedi.
- Hemoglobinopatisi olan ve/veya düzenli olarak kan nakli yapılan, kanser, tip 1 diyabetes mellitus, kalp veya böbrek yetmezliği, siroz gibi beslenme ve anemi durumunu etkileyebilecek komorbid tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.
- Çalışma süresince EBH iki ana alt grubu arasında tam olarak ayırım yapılamayan İK tanılı 7 hastanın verileri istatistiksel analizde yeterli sayıya ulaşmadığından çalışma dışı bırakıldı.

3.2. ÇALIŞMA TASARIMI

Çalışmamızda EBH tanısı konulan hastaların klinik değişkenlerine ait verileri tanı anında; anemi sıklığına ve etyolojisine yönelik bilgiler ise hem tanı anında hemde takipte (1.yıl sonunda) tanımlayıcı ve karşılaştırmalı olarak sunuldu. Belirlenen sürelerde tanı alan ve takibi yapılan hastaların bir kısmı çeşitli nedenler ile (takip süresinin 1 yılı doldurmamış olan tarama öncesi son yılda tanı alan, erişkin kliniğine devir edilen, son takibinden sonra takibine devam etmeyen hastalar) takipteki değerlendirme noktamız olan 1 yıllık takip süresini doldurmadığının saptanması üzerine hastalar iki kohort grubuna ayrıldı. Tanı anındaki tüm EBH tanılı hastalar ile 1 yıllık takip süresini tamamlayan hastalar bu iki kohort grubunu oluşturdu. Takibi 1 yılı dolduran hastalarımızın laboratuvar ölçüm verileri aktivite indeks puanlarının (PUCAİ-PCDAİ) 10'un altında olduğu (remisyon) ve takibindeki 9. ay ile 15. ay arasında 1.yıla en yakın tarihli tetkiklerinin sonuçları veri toplama formuna kaydedildi.

Hastaların verileri ve istatistiksel analizleri çalışmanın bulgular kısmında 3 ayrı bölümde sunuldu. Tanı anında hastaların (kohort-1) EBH ile ilişkili demografik, klinik, antropometrik, laboratuvar, hastalık fenotipi, aktivasyon dereceleri ve tedavileri ilk bölümde iki ana alt grup olan CH ile ÜK’de ayrı ayrı karşılaştırılarak sunuldu. İkinci bölümde ise iki farklı kohort grubunda anemi sıklığı ve altta yatan etyolojilere ilişkin veriler sunuldu. Takipteki hastaların bulunduğu ikinci kohort grubunda tanı anında ve takipteki veriler (anemi durumuna ilişkin verileri) istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Son bölümde ise hastalık özellikleri ile anemi varlığı arasındaki ilişkili tüm veriler karşılaştırıldı ve sunuldu (Şekil-2).



Şekil 2. Çalışma Tasarımı

3.4. ÇALIŞMA DEĞİŞKENLERİNİN TANIMLANMASI

3.4.1. Demografik Bilgiler

Hastaların cinsiyeti, tanı anındaki yaşı, tanı yılı, takip süresi, özgeçmişi, ailede EBH öyküsü, ailesinde akraba evliliği varlığı veri toplama formundaki demografik değişkenleri oluşturdu. Tanı anı olarak hastalığın tespiti amacıyla yapılan endoskopik

işlem tarihi (kolonoskopik inceleme sonucunda hastalığın hem makraskopik hem de histopatolojik doğrulanması koşulu ile) belirlendi. Takip süresi; tanı anı ile klinikteki son poliklinik kontrolü arasındaki süre olarak belirlendi.

3.4.2. Klinik Özellikler

Hastaların şikayetleri, tanı öncesi şikayet süresi ve perianal bulgular (anal fissür, anal fistül, apse, hemoroid, skin tag) veri toplama formlarına kaydedildi. Şikayet süresi tanı anı ile şikayetin başladığı ilk gün arasındaki süre olarak belirlendi.

3.4.3. Antropometrik Ölçümler

Hastaların tanı anında boy (cm), ağırlık (kg) ve vücut kitle indeksi (VKİ:kg/m²) ölçümleri kaydedildi. Antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesinde DSÖ büyüme standartları kullanıldı (98). Hastaların yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) standart sapma skorları (z skoru) hesaplandı. Standart sapma değerinin -2 SDS altında olduğu yaşa göre boy değerlendirmesi boy kısalığı, VKİ değerlendirmesi ise zayıflık olarak tanımlandı.

3.4.4. Laboratuvar Verileri

Hemoglobin (Hb, g/dl), beyaz küre sayısı (WBC, sayı/mm³), trombosit sayısı (PLT, sayı/mm³), CRP (mg/l), ESH (mm/saat), serum albumin (g/dl), fekal kalpropektin (FK, µg/g), p-ANCA ve ASCA pozitifliği veri toplama formlarına kaydedildi. Beyaz küre sayısının > 15.000/mm³ olması lökositoz olarak, PLT >450.000/mm³ olması ise trombositoz olarak kabul edilmiştir. Akut faz reaktanlarından ESH'nin > 20 mm/saat, CRP değerinin > 10 mg/l ve albumin düzeyinin < 3,5 g/dl olması (hipoalbuminemi) pozitiflik olarak kabul edildi. Fekal kalpropektin değerinin 50 µg/g üzerinde olması anlamlı kabul edildi. Veriler sürekli değişken özelliğinde ve verilen sınır değerlerin altında ve üstünde olması koşuluyla kategorik olarak sunuldu. Akut faz reaktan pozitifliği CRP, ESH ve albumin değerlerinden birisinin yüksekliği olduğunda anlamlı olarak kabul edildi.

3.4.5. Hastalık Sınıflandırması

Çocukluk çağında EBH'nin fenotiplendirilmesinde Paris Sınıflaması kullanıldı (64) (Bkz.Sayfa 11,Tablo-1). Sınıflamada hastalığın etkilediği segment, davranış biçimi, şiddeti, yaş ve hastalığın vücuda etkileri gruplandırıldı. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ön planda CH şüphesinde olmak üzere tüm hastalara kolonoskopi ile eş zamanlı yapıldı ve hastalığa ilişkin patolojik bulgu varlığı kaydedildi.

3.4.5. Hastalık Aktivasyonun Değerlendirmesi

Hastalığın tanı anında aktivite değerlendirmesinde PCDAİ ve PUCAİ indeksleri kullanıldı (Bkz. Sayfa 12, Tablo-2, Bkz. Sayfa 13, Tablo-13). Sonuçların değerlendirilmesinde remisyon ve hafif hastalık ile orta ve ağır hastalık olarak sonuçlar iki grupta incelendi.

3.4.6. Hastalığın Tedavi

Çocukluk çağındaki EBH tedavisinde amaç hastalık aktivitesinin kontrol altına alınması ve büyüme gelişmenin sağlanmasıdır. Merkezimizde bu amaçla güncel yayınlanmış kılavuzlar takip edilmektedir.

3.4.7. Anemi Tanımı, Derecesi ve Etyolojileri

Anemi durumuna ilişkin değerlendirmede tanı anında ve takipte anemi varlığının ve şiddetinin derecelendirilmesine, altta yatan en sık etyolojik nedenlerin belirlenmesine yönelik değişkenler veri toplama formunda mevcuttu. Çocukluk çağında çalışma süresince EBH'li çocuklarda anemi yönetimine ilişkin bir tanı ve tedavi kılavuzu bulunmamaktaydı. Çoğu zaman yaklaşımda erişkin kılavuzlarında bulunan kriterler kullanılmaktaydı. Örneğin 2015 yılında yayınlanan bir erişkin kılavuzunda (94) DE için ferritin sınır değerinin 30 µg/l olarak kullanılması önerilmekteyken son yıllarda yayınlanan çocukluk çağı EBH'li hastalarda anemi yönetimine dair bir kılavuzda (7) bu değer 15 µg/l olarak alınması önerilmiştir. Çalışmamız süresince yaklaşımımızda daha çok kullanılan 30 µg/l değeri

kullanılmaktadır. Anemi varlığının saptanmasında DSÖ'nün yaş gruplarına ve cinsiyete göre belirlediği özel hemoglobin konsantrasyonu eşik değerleri kullanıldı (Bkz. Sayfa 18, Tablo 4) (81). Dünya Sağlık Örgütü kılavuzlarına göre Hb değeri yaş gruplarına göre hafif anemi, orta dereceli anemi ve şiddetli anemi olarak sınıflandırıldı. Anemi sıklığı, çalışma süresi boyunca DSÖ anemi kriterlerini karşılayan hasta sayısının toplam hasta sayısına bölünmesiyle elde edildi.

Kronik Hastalık Anemi

Akut faz reaktanlarının en az birinde anlamlı değişimine eşlik eden anemi varlığında kronik hastalık anemisi (KHA) tanımlandı.

Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği tanımı ferritin ölçüm değerlerine göre yapıldı. Aynı zamanda AFR olan ferritin değeri diğer bir AFR olan CRP'ye göre düzeltilerek hesaplandı. Ferritin ölçüm değeri < 30 ug/l altında ise eksiklik tanımlandı, CRP değerinin > 10 mg/l olduğunda ise ferritin değeri < 100 ug/l olduğunda eksiklik olarak tanımlandı (12). Demir eksikliği anemisi ise eş zamanlı anemi varlığında tanımlandı.

B₁₂ Vitamin Eksikliği ve Folik Asit Eksikliği

Serumda ölçülen B₁₂ vitamini düzeyinin 200 pg/ml altında olması B₁₂E ve anemi eşlik ediyorsa B₁₂EA olarak tanımlandı. Serumda ölçülen folik asit düzeyinin 4 ng/ml altında olması FAE ve anemi eşlik ediyorsa FAEA olarak tanımlandı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı veriler nicel ve nitel veriler olarak sınıflandırıldı. Nicel değişkenler normallik varsayımları dikkate alınarak ortalama (ort),

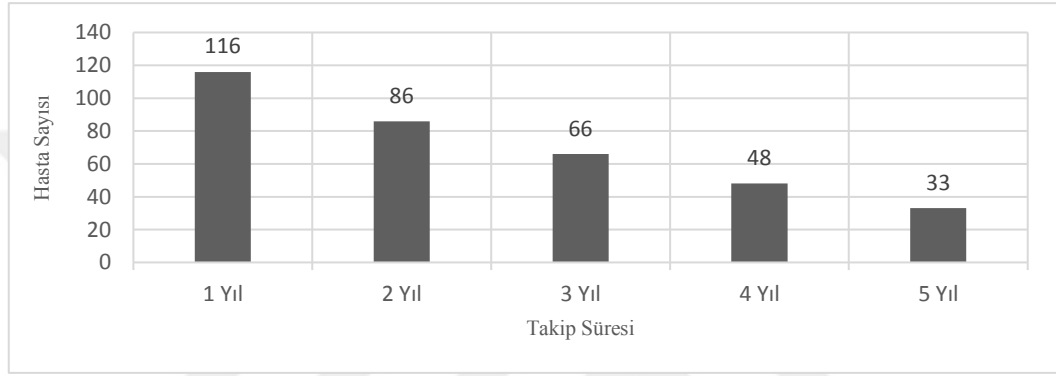
standart sapma (sd), minumum (min) ve maximum (max), medyan (med), çeyreklik değerleri ve çeyrekler arası aralık (IQR) olarak sunuldu. Nitel değişkenler hasta sayısı ve yüzdelik olarak sunuldu. İkili grupların karşılaştırılmasında parametrik değişkenler için student t testi; parametrik olmayan değişkenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den daha fazla grubun karşılaştırılmasında ise parametrik değişkenlerde varyans analizi, parametrik olmayanlarda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin karşılaştırılmasında (tek grupta iki ölçüm arasında fark) parametrik değişkenlerde Paired Samples T testi, parametrik olmayanlarda Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Bağımsız iki veya daha fazla nitel değişken arasındaki ilişkinin analizinde Ki-kare ve Fisher-exact testleri, bağımlı (tanı ve takip) iki nitel değişken arasındaki ilişkinin analizinde Ki-kare- Mc Nemar testi kullanıldı. İki kategorik değişkenden daha fazla grup olması durumunda bağımsız nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında normallik varsayımları sağlandığında One Way Anova testi, sağlanmadığı durumlarda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tüm testler iki taraflı olarak yapıldı ve istatistiksel olarak anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3.6. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurul Başkanlığı tarafından 22.12.2020 tarihinde onaylanmıştır (Sayı: 3096 / 2020, Bkz:EK1). Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi akademik kurulunda 06.09.2021 tarihinde tez konusu onaylanmıştır (Sayı:324 / 2021, Bkz: EK2).

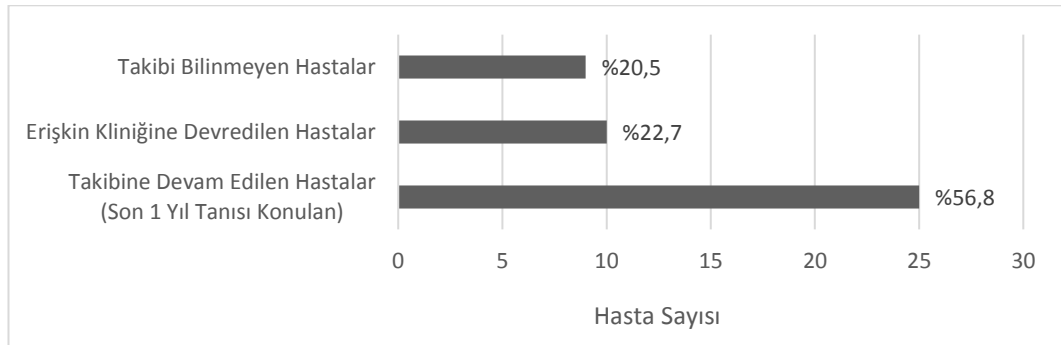
4. BULGULAR

Çalışmamızda EBH tanısı konulan 160 hasta ilk kohort grubumuzu oluşturdu. Takipte en az 1 yıllık izlem süresini tamamlayan ikinci kohort grubunda ise 116 hasta (% 72,5) bulunuyordu. Tüm hastalarımızın izlem süresine göre gruplandırılması Şekil-3'te gösterildi.



Şekil 3. *Takipte Tamamlanan Yıla Göre Hasta Sayıları*

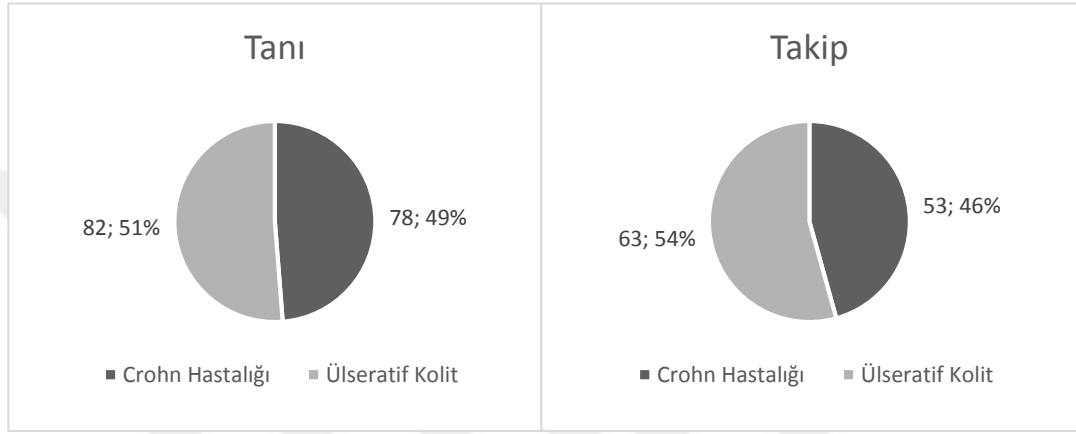
Tanı sonrası hastalarımızın ortalama takip süresi $34,2 \pm 29,8$ ay (medyan:27 ay, IQR:43,5 ay, min:1 ay- max 117 ay) olarak saptandı. Kohort 1 grubundan en az 1 yıllık takip süresini tamamlamayan 44 hasta nedenlerine göre gruplandırıldı ve Şekil-4'te gösterildi.



Şekil 4. *En Az 1 Yıl Takip Süresini Tamamlamayan Hastalar*

4.1.ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI

Hastalar Paris Sınıflandırmasına (64) göre iki ana alt grupta değerlendirildiler. Tanı anında CH 78 hastada (% 48,8) ve ÜK 82 hastada (% 51,2) saptandı. Takipteki hasta grubunda ise CH 53 hastada (% 45,7) ve ÜK 63 hastada (% 54,3) tanımlandı (Şekil-5).



Şekil 5. Hastaların Tanıda ve Takipte Alt Grupları

4.1.1. Demografik Bilgiler

Enflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı konulan hastaların 84'ü erkek (% 52,5) ve yaş ortalamaları $154,9 \pm 39,6$ aydı (min:22 ay- max:216 ay). Yaş gruplarına bakıldığında hastaların % 20,6'sı 10 yaşın altındaydı (n:33). Hastaların demografik bilgileri Tablo-6'te gösterildi.

Hastaların % 39,4'ü tanısını ilk 5 yılda aldı (n:63). Ailesinde EBH öyküsü bulunan 16 hasta vardı (% 10). Bunların 12'si 1.derece yakınlarıydı. Akraba evliliği öyküsü 36 hastada (% 22,5) bulunuyordu. Bunların 23'ü 1.derece kuzen evliliği idi. Hastaların özgeçmişlerine bakıldığında 47 hastada EBH öncesi ek hastalık mevcuttu. Özgeçmişte bulunan en sık hastalık 28 hastada (% 17,5) FMF ve 6 hastada (% 4) astımdı. Diğer Hastalıklar Tablo-7'te gösterildi.

İki ana alt grup demografik değişken verilerinde karşılaştırıldığında cinsiyet, yaş grubu, akraba evliliği öyküsü ve özgeçmişinde hastalık varlığı açısından anlamlı

farklılık saptanmadı. Tanı yaşında CH hastaları ÜK'ye göre daha büyük ve ailede EBH hikayesinde ÜK hastaları CH'ye göre daha fazla sayıdaydı (sırasıyla $p<0,001$, $p:0,045$). Ayrıca iki ana alt grup arasında tanı yılı arasında farklılık yoktu fakat ilk 5 yıldaki tanı alan hastalardaki CH oranı % 41,3 iken ikinci 5 yılda bu oran % 53,6 olarak saptandı. İkinci beş yılda tanı alan hasta sayısı artarken bu her iki ana alt grupta da mevcuttu. Bu artış oranının CH'de daha yüksek oranda olduğu görüldü (Tablo-6).

Tablo 6. Hastaların Tanı Anında Demografik Bilgileri

		Tüm Hastalar n (%)	Crohn Hastalığı n (%)	Ülseratif Kolit n (%)	p
Cinsiyet	Erkek	84 (52,5)	44 (56,4)	40 (48,8)	0,334
	Kız	76 (47,5)	34 (43,6)	42 (51,2)	
Yaş (ay)	ort±sd	154,9±39,6	163,9±35,3	146,4±41,7	<0,001
	min-max	22-216	73-216	22-202	
	med (IQR)	165,5 (51,8)	173,5 (47,5)	156 (59,5)	
Yaş Grup	< 10 yaş	33 (20,6)	13 (16,7)	20 (24,4)	0,227
	≥ 10 yaş	127 (79,4)	65 (83,3)	62 (75,6)	
Tanı Yılı	İlk 5 yıl	63 (39,4)	26 (33,3)	37 (45,1)	0,127
	İkinci 5 yıl	97 (60,6)	52 (66,7)	45 (54,9)	
Ailede EBH Öyküsü	Yok	144 (90)	74 (94,9)	70 (85,4)	0,045
	Var	16 (10)	4 (5,1)	12 (14,6)	
Akraba Evliliği Öyküsü	Yok	124 (77,5)	57 (73,1)	67 (81,7)	0,191
	Var	36 (22,5)	21 (26,9)	15 (18,3)	
Özgeçmiş	Hastalık Yok	113 (70,6)	55 (70,5)	58 (70,7)	0,976
	Hastalık Var	47 (29,4)	23 (29,5)	24 (29,3)	

Not.1.Nitel veriler sayı ve yüzde (n-%), Nicel veriler ortalama (ort), standart sapma (sd), minimum (min), maximum (max), medyan (med), çeyreklikler arası fark (IQR) olarak gösterildi. **Not.2.** İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri kalın punto ile işaretlendi.

Tablo 7. Özgeçmiş Özellikleri; Eşlik Eden Durum ve/veya Hastalıklar

Özgeçmiş Hastalık	n	%	Özgeçmiş Hastalık	n	%
Ailevi Akdeniz Ateşi	28	17,5	Kronik Taşlı Kolesistit	1	0,6
Astım	6	4	Serebral Ataksi	1	.
Alerjik Rinit	2	1,3	Hipertiroidi	1	.
Prematürite	2	.	Epilepsi	1	.
Vezikoüreteral Reflü	2	.	Fallot Tetralojisi (Opere)	1	.
Çölyak	1	0,6	Faktör 8 Eksikliği	1	.
Besin Alerjisi	1	.	Hipertansiyon	1	.
Mikroskopik Hematüri	1	.	Otoimmün Hepatit	1	.
Behçet Hastalığı	1	.	Bronşiektazi	1	.

Not.1. Veriler sayı ve yüzde (n-%) olarak gösterildi.

4.1.2. Klinik Bilgiler

Hastaların tanı tarihi ile şikayetlerinin başlangıç tarihi arasında geçen süre medyan 4 ay (IQR: 6 ay) olarak saptandı. Şikayet süresinin 6 aydan daha uzun süreli olan 72 hasta (% 45) vardı. İki ana alt grupta şikayet süreleri benzerdi. Tanı öncesinde en sık saptanan şikayetler 131 hastada (% 81,9) karın ağrısı, 116 hastada (% 72,5) rektal kanama ve 107 hastada (% 66,9) görülen ishal idi. Crohn Hastalığında en sık karın ağrısı ve ishal; ülseratif kolitte en sık rektal kanama ve karın ağrısı görüldü. Rektal kanama ÜK'de CH'ye göre anlamlı şekilde daha fazla görüldü ($p<0,001$). Ateş, büyüme ve gelişme geriliği ve ağızda bulunan aftlar CH'de anlamlı olacak şekilde daha fazlaydı (sırasıyla $p:0,034$, $p:0,023$, $p:0,003$). Hastaların şikayet süreleri ve diğer şikayetleri Tablo-8'da gösterildi.

Tablo 8. Hastaların Tanı Anında Klinik Bilgileri

		Tüm Hastalar n (%)	Crohn Hastalığı n (%)	Ülseratif Kolit n (%)	p
Şikayet süresi (ay)	ort±sd	6,9±7,5	7,5±8	6,4±6,9	0,331
	min-max	1-48	1-48	1-36	
	med-(IQR)	4 (6)	4 (10)	4 (4,25)	
Şikayet süresi grup	< 6 ay	88 (55)	41 (52,6)	47 (57,3)	0,560
	≥ 6 ay	72 (45)	37 (47,4)	35 (42,7)	
Şikayetler	Karın ağrısı	131 (81,9)	68 (87,2)	63 (76,8)	0,089
	Rektal kanama	116 (72,5)	37 (47,4)	79 (96,3)	0,001
	İshal	107 (66,9)	56 (71,8)	51 (62,2)	0,197
	Bulantı-Kusma	42 (26,2)	25 (32,1)	17 (20,7)	0,104
	Kilo kaybı	37 (23,1)	21 (26,9)	16 (19,5)	0,266
	Kabızlık	22 (13,8)	9 (11,5)	13 (15,9)	0,428
	Dirençli anemi	16 (10)	9 (11,5)	7 (8,5)	0,527
	Mukuslu dışkı	14 (8,8)	6 (7,7)	8 (9,8)	0,644
	Ateş	13 (8,1)	10 (12,8)	3 (3,7)	0,034
	Gelişme geriliği	11 (6,9)	9 (11,5)	2 (2,4)	0,023
	Dispepsi	9 (5,6)	4 (5,1)	5 (6,1)	1
	Artrit	9 (5,6)	6 (7,7)	3 (3,7)	0,319
	Tenezm	8 (5)	4 (5,1)	4 (4,9)	1
	İştahsızlık	8 (5)	6 (7,7)	2 (2,4)	0,160
	Oral aft	8 (5)	8 (10,3)	0	0,003
	Halsizlik-Yorgunluk	8 (5)	4 (5,1)	4 (4,9)	1
	Döküntü	5 (3,1)	4 (5,1)	1 (1,2)	0,202
	Eritema nodosum	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0,304
Rektal Bulgular	Patoloji var	44 (27,5)	26 (33,3)	18 (22)	0,107
	Fissür	28 (17,5)	16 (20,5)	12 (4,6)	0,328
	Apse	15 (9,4)	15 (19,2)	0	0,001
	Fistül	14 (8,1)	14 (17,9)	0	0,001
	Deri Kıvrımı (Skin tag)	11 (6,9)	8 (10,3)	3 (3,7)	0,099
	Hemoroid	10 (6,2)	3 (3,8)	7 (8,5)	0,329

Not.1.Nitel veriler sayı ve yüzde (n-%), Nicel veriler ortalama (ort), standart sapma (sd), minimum (min), maximum (max), medyan (med), çeyreklikler arası fark (IQR) olarak gösterildi. **Not.2.** İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri kalın punto ile işaretlendi.

Perianal muayenede hastaların % 27,5’inde patolojik rektal muayene bulgusu saptandı. En sık bulgular 28 hastada (% 17,6) anal fissür, 15 hastada (% 9,4) anal apse ve 14 hastadaki (% 8,1) perianal fistüldü. Crohn hastalığında istatistiksel incelemede anlamlı olacak şekilde apse ve fistül daha fazla görüldü, ÜK’de fistül ve apse saptanmadı. Ülseratif kolitte en sık görülen bulgular anal fissür ve hemoroidal hastalıktı (Tablo-8).

4.1.3. Antropometrik Ölçümler

Hastalarımızın tanı anında ağırlık, boy, VKİ ölçümleri ve ölçümlerin DSÖ büyüme standartlarına göre z skorları Tablo-9’de gösterildi. Ölçümlerde ağırlık ve VKİ arasında iki ana alt grup arasında farklılık saptanmaz iken boy ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ÜK hastaları daha kısaydı (p:0,039). Ağırlık ve boy ölçümlerinin z skorlarının alt gruplarda karşılaştırmasına göre ise istatistiksel olarak anlamlılık saptandı (sırasıyla; p:0,008, p:0,044). Kısa boy ve zayıf olarak değerlendirilen hastaların alt gruplarda karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Crohn hastalarındaki ağırlık ölçümlerinin % 26,9’u (n: 21) z skoru -2 SDS’nin altındaydı, bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 9. Hastaların Tanı Anında Antropometrik Ölçümleri

		Tüm Hastalar	Crohn Hastalığı	Ülseratif Kolit	p
Ağırlık (kg)	ort±sd	44,1±15	45,6±15,4	42,6±14,6	0,296
	min-max	12-97	20-97	12-80	
	med-(IQR)	45 (21,75)	45 (23)	45 (22)	
Ağırlık (z skor)	ort±sd	-0,68±1,37	-0,98±1,47	-0,41±1,21	0,008
	min-max	(-4,01)-(-3,19)	(-4,01)-(-3,18)	(-3,31)-(-3,19)	
	<-2 SDS , n (%)	29 (18,1)	21 (26,9)	8 (9,8)	
Boy (cm)	ort±sd	151,2±17	154,1±15	148,4±18,3	0,039
	min-max	82-185	120-185	82-180	
	med-(IQR)	154,5 (21,75)	157 (21,5)	153,5 (20,75)	
Boy (z skor)	ort	-0,43	-0,63	-0,24	0,044
	min-max	(-3,35)-(-2,91)	(-3,35)-(-2,45)	(-2,65)-(-2,91)	
	<-2 SDS, (Kısa boy), n (%)	11 (6,9)	6 (7,7)	5 (6,19)	
VKİ	ort±sd	18,67±3,67	18,66±3,85	18,69±3,51	0,665
	min-max	11,72-32,41	12,89-32,41	11,72-27,53	
	Med-(IQR)	18,28 (4,61)	18,05 (4,71)	18,72 (4,47)	
VKİ (z skor)	ort±sd	-0,60±1,39	-0,82±1,41	-0,39±1,34	0,051
	min-max	(-4,49)-(-2,91)	(-4,49)-(-2,55)	(-3,99)-(-2,91)	
	<-2 SDS, (Zayıf), n (%)	27 (16,9)	17 (21,8)	10 (12,2)	

Not.1. Nitel veriler sayı ve yüzde (n-%), Nicel veriler ortalama (ort), standart sapma (sd), minimum (min), maximum (max), medyan (med), çeyreklikler arası fark (IQR) olarak gösterildi. **Not.2.** İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri kalın punto ile işaretlendi.

4.1.4. Hastaların Tanı Anında Laboratuvar Sonuçları

Hastaların laboratuvar ölçüm değerleri Tablo-10’de gösterildi. Hastaların Hb, WBC ve PLT değerleri arasında iki ana alt grup arasında farklılık saptanmadı. Akut faz reaktanı olarak görülen CRP, ESH ve albumin değerleri arasında iki ana alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p:0,041$). Hastaların FK ölçümü 82’sinde (%51,3) yapıldı (Crohn hastalığında 51 hastada, Ülseratif kolitte 31 hastada). Ölçüm değerlerinin ortalamaları arasında iki ana alt grup arasında fark saptanmadı.

Tablo 10. Hastaların Ölçülen Laboratuvar Değerleri

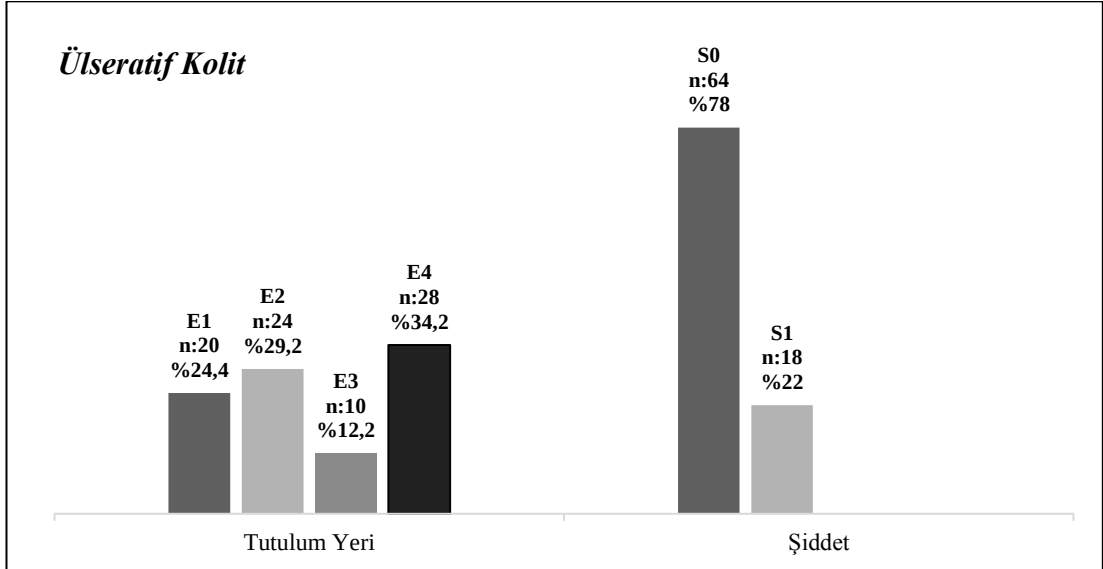
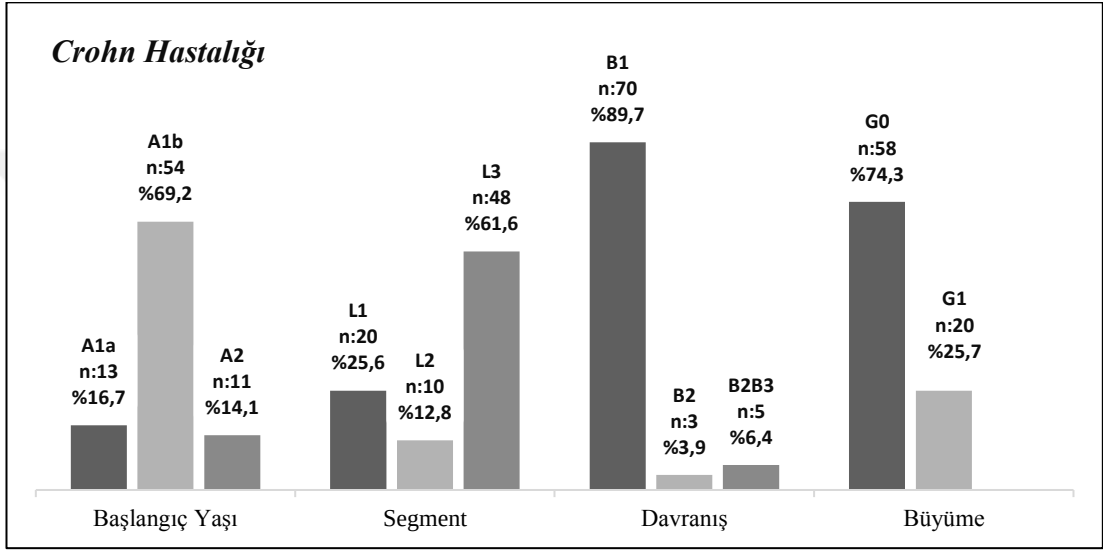
		Tüm Hastalar	Crohn Hastalığı	Ülseratif Kolit	p
Hb (g/dl)	ort±sd	10,97±2,05	11,03±1,85	10,91±2,23	0,895
	min-max	6,2-15,2	6,3-14,6	6,2-15,2	
	med-(IQR)	11,2 (2,9)	11,3 (2,6)	11,15 (3,3)	
WBC (mm ³)	ort±sd	9507±3846	9350±3723	9656±3976	0,615
	min-max	968-23880	2145-23880	968-21870	
	med-(IQR)	8440 (4850)	8695 (4870)	8340 (4848)	
PLT (mm ³)	ort±sd	8440	8695	8340	0,149
	min-max	386±136	402±136	370±135	
	med-(IQR)	273-462	283-518	270-417	
CRP (mg/l)	ort±sd	369 (189)	386 (235)	358 (147)	0,001
	min-max	27,01±38,8	42,2±44	12,6±23,1	
	med-(IQR)	1-161	1-161	1-112	
Albumin (g/dl)	ort±sd	7,5 (38,5)	25 (64,25)	3 (7)	0,041
	min-max	3,92±0,77	3,82±0,77	4,01±0,76	
	med-(IQR)	1,7-5,5	1,8-5,5	1,7-5	
ESH (mm/saat)	ort±sd	4,1	3,9	4,3	0,001
	min-max	32,1±25,6	40,1±27,9	24,5±20,6	
	med-(IQR)	1-130	1-130	2-110	
FK (µg/g)	ort±sd	24 (31)	36 (36,6)	18,5 (21,5)	0,381
	min-max	361,1±428,9	344,9±479,2	387,7±335,7	
	med-(IQR)	28-3093	30-3093	28-1000	
		300 (135)	300 (118)	300 (608)	

Not.1. Nitel veriler sayı ve yüzde (n-%), Nicel veriler ortalama (ort), standart sapma (sd), minimum (min), maksimum (max), medyan (med), çeyreklikler arası fark (IQR) olarak gösterildi. **Not.2.** İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri kalın punto ile işaretlendi.

4.1.5. Hastaların Fenotiplendirilmesi ve Aktivasyon Dereceleri

Hastalar Paris Sınıflandırmasına göre fenotiplere ayrıldı ve **Şekil-6**’da sunuldu. Hastaların eş zamanlı olarak 130’una (% 81,3) üst gastrointestinal sistem (GİS) tutulumunu saptamak amacıyla özofagogastroduodenal endoskopi yapıldı. Tamamı CH’de olmak üzere L4 (a-b ayrımı yapılmayan) grubunda sınıflandırılan 15 hastada (% 11,5) tutulum saptandı. Hiçbir hastada izole üst GİS tutulumu yoktu.

<i>Crohn Hastalığı</i>				<i>Ülseratif Kolit</i>	
<i>Yaş</i>	<i>Segment</i>	<i>Davranış</i>	<i>Büyüme</i>	<i>Tutulum Yeri</i>	<i>Şiddet</i>
A1a; 0 < 10 yaş	L1 Distal İleum Sınırlı Çekal Hastalık	B1 Darlık Yok Penetrasyon Yok	G0; Büyüme Geriliği Yok	E1; Proktit (Rektum Sınırlı)	S0; Ağır Olmayan Hastalık
A1b; 10 yaş -17 yaş	L2 Sadece Kolon Tutulumu	B2 Darlık Var Penetrasyon Var	G1; Büyüme Geriliği Var	E2; Sol Tatarf (Splenic Fleks. Distali)	S1; Ağır Hastalık
A2; 17 yaş <	L3 İleum ve Kolon Tutulumu	B3 Darlık Yok Penetrasyon Var		E3; Yaygın Tutulum (Hepatik Fleks. Distali)	
	L4a-L4b Üst GIS Tutulum	B2B3 Darlık Var Penetrasyon Var		E4; Pankolit (Hepatik Fleks. Geçen)	



Şekil 6. Tanı Anında Hastaların Paris Sınıflandırmasına Göre Fenotipleri

Tablo 11. Hastaların Aktivasyon İndeksleri ve Yatış Durumları

		Crohn Hastalığı	Ülseratif Kolit	p
Aktivite İndeksleri (PCDAİ-PUCAİ)	ort±sd	42,5±17	43,4±17	.
	min-max	10-85	20-85	
	med-(IQR)	42,5-(27,5)	40-(30)	
Aktivasyon Grup	İnaktif/Hafif n (%)	25 (32,1)	29 (35,4)	0,658
	Orta/Ağır n (%)	53 (67,9)	53 (64,6)	
Hastane Yatışı	var n (%)	77 (98,7)	68 (82,9)	0,001
	yok n (%)	1 (1,3)	14 (17,1)	
Hastane Yatış Gün Sayısı	ort±sd	12,7±7,8	9,9±6,7	0,008
	min-max	2-50	2-32	
	med-(IQR)	12 (8)	9 (8)	

Not.1.Nitel veriler sayı ve yüzde (n-%), Nicel veriler ortalama (ort), standart sapma (sd), minimum (min), maximum (max), medyan (med), çeyreklikler arası fark (IQR) olarak gösterildi. Not.2. İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri kalın punto ile işaretlendi.

Hastaların hastalık aktivasyon indeksleri (PUCAİ-PCDAİ) tanı anında hesaplandı. İndeks puan ortalamaları ve gruplandırması Tablo-11’da gösterildi. Hastaların 145’inin (% 90,6) tanısı hastane yatışında yapılan tetkikler sonucunda konuldu. Hastaların ortalama 11,4±7,4 gün (min:2 gün-max:50 gün) yatışı oldu. Crohn hastaları ÜK’ye göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha uzun süre hastanede yattı (Tablo-11).

4.1.6.Hastalık Tedavisi

Hastaların tanı sonrasındaki tedavileri Tablo-12’da gösterildi.

Tablo 12. Hastaların Tanı Sonrası Tedavileri

	Tüm Hastalar	Crohn Hastalığı	Ülseratif Kolit
5-ASA	155 (96,9)	74 (94,9)	81 (98,8)
Azatiopürin	39 (24,4)	23 (29,5)	16 (19,5)
Steroid	77 (48,1)	39 (50)	38 (46,3)
Sulfasalazin	1 (0,6)	0 (0)	1 (1,2)
Anti-TNF Ajan	13 (8,1)	11 (14,1)	2 (2,4)
Adalimumab	1 (0,6)	1 (1,3)	0 (0)
Cerrahi	1 (0,6)	1 (1,3)	0 (0)

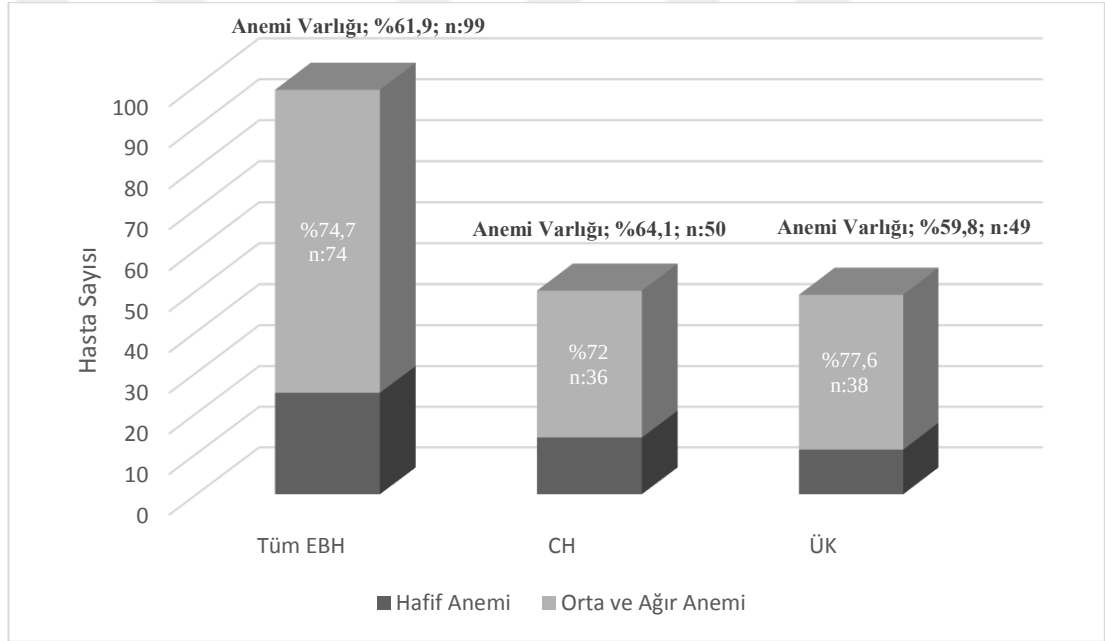
Not.1.Nitel veriler sayı ve yüzde (n-%) olarak gösterildi.

4.2. ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA ANEMİ

4.2.1. Anemi Durumunun Değerlendirilmesi

Kohort-1 grubu:

Tanı anında hastaların % 61,9'unda (n:99) anemi saptandı (Şekil-7). Hemoglobin ortalama değeri $10,97 \pm 2,05$ g/dl idi (Tablo-10). Anemisi olan hastaların % 74,7'sinde (n:74) orta veya ağır anemi mevcuttu. Anemi varlığı, Hb değeri ve anemi şiddeti açısından iki ana alt grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p:0,572$, $p:0,895$ ve $p:0,525$).



Şekil 7. Hastaların Tanı Anında Anemi Durumları (Kohort-1)

Kohort-2 Grubu:

Tanı anında hastaların % 60,3'ünde (n:70) anemi saptandı. Bu oran kohort-1 grubu ile benzerdi. Hemoglobin ortalama değeri $11 \pm 2,02$ g/dl idi (Tablo-13). Anemisi olan hastaların % 75,7'sinde (n:53) orta veya ağır anemi mevcuttu. Anemi varlığı, Hb değeri ve anemi şiddeti açısından iki ana alt grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p:0,995$, $p:0,850$ ve $p:0,898$).

Takipte hastaların % 25,9’unda (n:30) anemi saptandı. Hemogloblin ortalama değeri 12,76±1,34 g/dl idi (Tablo-14). Anemisi olan hastaların % 33,7’sinde (n:10) orta veya ağır anemi mevcuttu. Takipte de anemi varlığı, Hb değeri ve anemi şiddeti açısından iki ana alt grup arasında anlamlı fark yoktu (p:0,582 p:0,432, p:0,121).

Tablo 13. Tanı ve Takipte Anemi Durumu (Kohort-2)

		Anemi Varlığı		Anemi Şiddeti	
		n (%)	Tanı-Takip; p	Hafif n (%)	Orta-Ağır n (%)
Kohort-2 (n:116)	Tanı	70 (60,3)	<0,001	17 (24,3)	53 (75,7)
	Takip	30 (25,9)		20 (66,7)	10 (33,3)
Crohn Hastalığı	Tanı	32 (60,4)	<0,001	8 (25)	24 (75)
	Takip	15 (28,3)		12 (80)	3 (20)
Ülseratif Kolit	Tanı	38 (60,3)	<0,001	9 (23,7)	29 (76,7)
	Takip	15 (23,8)		8 (53,3)	7 (46,7)
Gruplar Arası					
Tanı; p		0,995	.	0,898	.
Takip; p		0,582	.	0,121	.

Not.1. Nitel veriler sayı ve yüzde (n-%) olarak gösterildi. **Not.2.** İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri kalın punto ile işaretlendi.

Tanı anındaki ve takipteki anemi oranları karşılaştırıldığında % 60,3’ten % 25,9’a düşen anemi oranı istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). İki ana alt grupta da aynı anlamlı düşüş saptandı (Tablo-13). Hemogloblin değeri ortalaması tanı anından takibe istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yükseldi (p<0,001). Bu durum iki ana alt grupta da geçerliydi (Tablo-14). Anemi saptanan hastalardaki orta ve ağır anemi oranı takipte azaldı ve hafif anemi oranı ise arttı (Tablo-13). Bu oranlar anemisi olan hasta oranının azalması ile birlikte anlamlı olarak görülmekteydi.

Takipte anemisi olan hastaların % 80’i (n:24) aynı zamanda tanı anında da anemikti (kalıcı anemi). Tanı anında anemisi olan hastaların % 34,3’üne denk gelen bu oran, anemisi olmayanların takipteki anemi oranı olan % 13’e (n:6) (yeni gelişen anemi) göre istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,011).

Tanı anında orta veya ağır anemisi bulunan 53 hastanın ilk yıl sonunda % 39,6’sı (n:21) anemik iken, hafif anemisi olan hastalarda bu oran % 17,6’ydı (n:3). Bu oran farklılığı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,097).

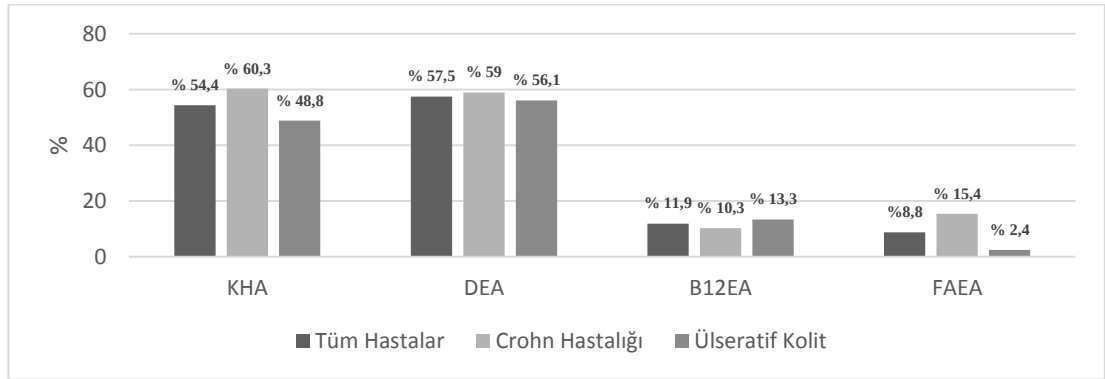
Tablo 14. Tanı ve Takipte Hemogloblin ve Akut Faz Reaktanları (Kohort-2)

		Tüm Hastalar		Crohn Hastalığı		Ülseratif Kolit		
		ort±sd	med (IQR)	ort±sd	med (IQR)	ort±sd	med (IQR)	p
Hb (g/dl)	Tanı	11±2,02	11,2 (2,9)	11,08±1,85	11,2 (2,65)	10,93±2,16	11,1 (3,3)	0,850
	Takip	12,76±1,34	12,7 (3,67)	12,86±1,34	13,1 (1,95)	12,67±1,35	12,6 (1,4)	0,432
	p	<0,001		<0,001		<0,001		
CRP (mg/l)	Tanı	25,3±35,3	8 (33)	39,9±41,8	23 (5-68)	13±22,5	3 (2-11)	<0,001
	Takip	5,8±14,2	3 (4)	5,1±6	3 (1-6)	6,4±18,5	3 (1-4)	0,458
	p	<0,001		<0,001		0,014		
ESH (mm/saat)	Tanı	32,5±25,4	24,5 (32,5)	41,2±29,1	37 (43,5)	25,3±19,1	22 (26)	0,002
	Takip	13,2±10,2	10 (8)	13,1±9,3	10 (7)	13,3±11	10 (10)	0,881
	p	<0,001		<0,001		<0,001		
Albumin (g/dl)	Tanı	3,94±0,75	4,1 (1)	3,9±0,76	4 (1,25)	4,01±0,73	4,2 (0,7)	0,164
	Takip	4,45±0,4	4,5 (0,5)	4,41±0,45	4,5 (0,6)	4,49±0,36	4,5 (0,5)	0,693
	p	<0,001		<0,001		<0,001		

Not.1. Nitel veriler sayı ve yüzde (n-%), Nicel veriler ortalama (ort), standart sapma (sd), minimum (min), maximum (max), medyan (med), çeyreklikler arası fark (IQR) olarak gösterildi. Not.2. İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri kalın punto ile işaretlendi.

4.2.2. Anemi Etyolojisi

Çalışmamızda anemi saptanan hastalarda en sık görülen etyolojik faktörler 4 farklı grupta incelendi. Bir hastada iki veya daha fazla farklı etyolojik neden tanımlanmasına izin verildi (Şekil-8).



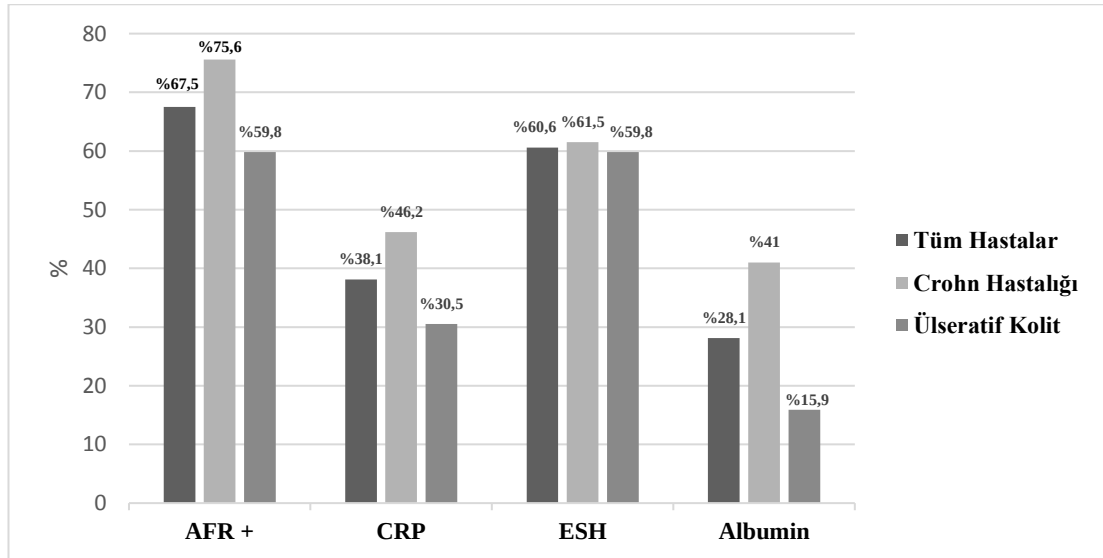
Şekil 8. Tanı Anında Altta Yatan Etyolojiye Göre Anemi Oranları

4.2.2.1. Kronik hastalık anemisi:

Kohort-1 grubu:

Kronik hastalık anemisi AFR yüksekliği ile birlikte eş zamanlı olarak anemi varlığında tanımlandı. Hastaların tanı anında % 54,4'ünde (n:87) KHA mevcuttu (Şekil-8). İki ana alt grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,145).

Akut faz reaktanlarından en az birinin pozitifliği hastaların % 67,5'inde (n:108) mevcuttu (Şekil-9). Crohn hastalığında % 75,6 (n:59) ve ÜK'de % 59,8 (n:49) oranında pozitiflik mevcuttu ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,032) (Şekil-9). Akut faz reaktanlarının tanı anındaki ortalama değerleri Tablo-10'de gösterildi. Sedimentasyon ve CRP, CH'de ÜK'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek iken, albumin değeri yine anlamlı olacak şekilde düşüktü (sırasıyla p<0,001, p<0,001 ve p<0,041). Tanı anında hastalarda CRP yüksekliği % 38,1 (n:61), ESH yüksekliği % 60,6 (n:97) ve albumin düşüklüğü % 28,1 (n:45) oranında mevcuttu (Şekil-9). Crohn hastalığında CRP yüksekliği (% 46,2) ve albumin düşüklüğü (%41), ÜK'ye göre istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu farklılık ESH'de bulunmuyordu (sırasıyla p:0,041, p<0,001 ve p:0,818).



Şekil 9. Tanı Anında Akut Faz Reaktanları (Kohort-1)

Kohort-2 grubu:

Hastaların tanı anında % 55,2'sinin (n:64) ve takipte % 12,9'unun (n:15) KHA'sı mevcuttu (Tablo-15). Tanı anında ve takipte iki ana grup arasında farklılık yoktu (sırasıyla p:0,301, p:0,303). Tanıdan takibe KHA oranının düşüşü istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

Kohort-2 grubunda tanı anında hastaların % 66,4'ünde (n:77) en az bir AFR pozitif iken, takipte bu oran % 20,7 idi (n:24). Tanı anında ve takipte iki ana grup arasında anlamlı farklılık yok iken, kohort-1 grubunda tanı anında anlamlı farklılık mevcuttu. Akut faz reaktanı olan CRP, ESH ve albuminin tanı anındaki değerleri değerleri Tablo-14'de gösterildi.

Tablo 15. Tanı ve Takipte KHA ve Akut Faz Reaktanları (Kohort-2)

			Tüm Hastalar		Crohn Hastalığı		Ülseratif Kolit		p
			n	%	n	%	n	%	
KHA	Anemi+ ve AFR(+)	Tanı	64	55,2	32	60,4	32	50,8	0,301
		Takip	15	12,9	5	9,4	10	15,9	0,303
		p	<0,001		<0,001		<0,001		
AFR (+)	CRP/ESH/Albumin (+)	Tanı	77	66,4	38	71,7	39	61,9	0,266
		Takip	24	20,7	9	17	15	23,8	0,366
		p	<0,001		<0,001		<0,001		
CRP (+)	≥ 10 mg/l	Tanı	40	34,5	21	39,6	19	30,2	0,285
		Takip	13	11,2	6	11,3	7	11,1	0,972
		p	<0,001		<0,001		<0,001		
ESH (+)	≥ 20 mm/saat	Tanı	65	56	31	58,5	34	54	0,625
		Takip	19	16,4	8	15,1	11	17,5	0,732
		p	<0,001		<0,001		<0,001		
Albumin (+)	≤ 3,5 g/dl	Tanı	30	25,9	20	37,7	10	15,9	0,007
		Takip	3	2,6	3	5,7	0	0	0,092
		p	<0,001		<0,001		0,002		

Not.1. Nitel veriler sayı ve yüzde (n-%) olarak gösterildi. Not.2. İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri kalın punto ile işaretlendi.

Tanı anında ve takipteki iki ana grupta CRP, ESH ve albumin ortalama değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık sadece tanı anındaki CRP ve ESH değerlerinde bulunmakta idi ve CH'de anlamlı olacak şekilde daha yüksekti (sırasıyla p <0,001, p :0,002) (Tablo-14). Bu değerler kohort-1 grubuna göre farklılıklar içermektedir.

Tanı anında ve takipte iki ana grupta CRP, ESH ve albumin pozitiflikleri arasında anlamlı farklılık bulunmaz iken tek istisna tanı anında albumin düşüklüğünde

bulunuyordu (CH: %37,7, ÜK: %15,9; p:0,007). Bu değerler kohort-1 grubuna göre farklılıklar içermekteydi (Tablo-15).

Tanı anında CRP ortalama değeri 25,3±35,3 mg/l iken, takipte 5,8±14,2 mg/l idi. Hastalardaki CRP yüksekliği oranı ise tanı anında % 34,5, takipte % 11,2 idi. Bu iki değişkendeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı (ikiside p<0,001). İki ana grupta da tanıdan ve takibe değişimler benzerdi.

Tanı anında ESH ortalama değeri 32,5±25,4 mm/saat iken, takipte 13,2±10,2 mm/saat idi. Hastalardaki ESH yüksekliği oranı ise tanı anında % 56, takipte % 16,4 idi. Bu iki değişkendeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı (ikiside p<0,001). İki ana grupta da tanıdan ve takibe değişimler benzerdi.

Tanı anında albumin ortalama değeri 3,94±0,75 g/dl iken, takipte 4,45±0,4 g/dl idi. Hastalardaki albumin düşüklüğü oranı ise tanı anında % 25,9, takipte % 2,6 idi. Bu iki değişkendeki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı (ikiside p<0,001). İki ana grupta da tanıdan ve takibe değişimler benzerdi.

4.2.2.2. Demir eksikliği anemisi:

Kohort-1 grubu:

Tanı anında hastaların % 80,6'sında (n:129) DE saptandı (Tablo-16). Gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p:0,540). Tanı anındaki DEA oranı % 57,5'ti (n:92). İki ana alt grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (CH: %59, ÜK: %56,1; p:0,713) (Şekil-8). Demir eksikliği saptanan hastaların % 71,3'ünün aynı zamanda DEA'si mevcuttu (CH; % 75,4, ÜK; % 67,7). Anemisi saptanan hastaların % 92,9'unda DEA mevcuttu.

Tablo 16. Kohort-1 Grubunda Anemi Etiyolojisi

	Tüm Hastalar	Crohn Hastalığı	Ülseratif Kolit	p
Demir Eksikliği	129 (80,6)	61 (78,2)	68 (82,9)	0,450
Ferritin Eksikliği	109 (%68,1)	46 (59)	63 (76,8)	0,015
B₁₂ Eksikliği	34 (21,3)	16 (20,5)	18 (22)	0,824
Folik Asit Eksikliği	23 (14,4)	17 (21,8)	6 (7,3)	0,009

Not.1. Nitel veriler sayı ve yüzde (n-%) olarak gösterildi. **Not.2.** İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri kalın punto ile işaretlendi.

Tanı anında ferritin ortalama değeri 36,9±66,1 µg/l olarak saptandı (Tablo-17). Ülseratif kolit hastalarındaki ortalama 26,2±61,8 µg/l ferritin değeri anlamlı olacak şekilde daha düşüktü (p<0,001). Ferritin değeri gruplandırıldığında hastaların tanı anında % 68,1'i (n:109) 30 µg/l altında saptandı. Crohn hastalığında 46 hastanın (% 59), ÜK'de 63 hastanın (% 76,8) değeri 30 µg/l değerinin altındaydı. Bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,015). Demir eksikliği saptanan hastalarda CH'de 15 hasta, ÜK'de ise 5 hasta ferritinin akut faz reaktanlarına göre sınıflandırılması sonucunda demir eksikliği grubundaydı.

Tablo 17. Kohort-1 Grubunda Vitamin Değerleri

		Tüm Hastalar	Crohn Hastalığı	Ülseratif Kolit	p
Ferritin (µg/l)	ort±sd	36,9±66,1	48,1±69	26,2±61,8	<0,001
	min-max	2-533	3-416	2-533	
	med-(IQR)	16,5 (31,5)	23,5 (45,8)	12 (21,5)	
B ₁₂ vitamini (pg/ml)	ort±sd	375±184,5	363,1±165,7	386,6±201,2	0,628
	min-max	81-1052	114-739	81-1052	
	med-(IQR)	343,5 (267)	343,5 (245,7)	342 (280)	
Folik asit (ng/ml)	ort±sd	7,31±3,23	7,12±3,85	7,5±2,57	0,079
	min-max	1,6-19	1,6-19	3,1-16	
	med-(IQR)	7 (3,98)	6,35 (4,25)	7,15 (3,6)	

Not.1. Nicel veriler ortalama (ort), standart sapma (sd), minimum (min), maximum (max), medyan (med), çeyreklikler arası fark (IQR) olarak gösterildi. Not.2. İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri kalın punto ile işaretlendi.

Kohort-2 grubu:

Hastaların tanı anında % 81'inde (n:94) DE saptanırken, takipte bu oran % 71,6 idi (n:83). Tanı anında ve takipteki oranlar iki ana grupta farklılık göstermedi (sırasıyla p:0,161, p:0,703). Tanıdan takibe DE oranı azalmış olsa da bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,072). Gruplar arasında da her iki grupta düşüş yaşandı fakat anlamlı değildi (CH: p:0,581, ÜK: p:0,096) (Tablo-18).

Demir eksikliği anemisi tanı anında % 57,8 (n:67) ve takipte % 25,9 (n:30) oranında saptandı. Tanı anında ve takipteki oranlar iki ana grupta farklılık göstermedi (sırasıyla p:0,817, p:0,582). Tanı anı ile takipteki DEA oranları karşılaştırıldığında tüm hastalarda ve iki ana grupta ayrı ayrı düşüşlerin hepsi istatistiksel olarak anlamlıydı (hepsi; p<0,001).

Tanı anındaki ferritin ortalama değeri 33,9±64,2 µg/l iken takipte bu ortalama değer 25,5±23,2 µg/l olarak saptandı. Tanı anında ÜK'deki ortalama değer 24,5±67 µg/l idi ve CH'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü (p<0,001). Takipte bu farklılık yoktu (p:0,669). Tanı anı ile takipteki ferritin değerleri karşılaştırıldığında kohort-2 grubunda tüm hastalarda farklılıklar anlamlı değil iken CH'deki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,016) (Tablo-19).

Ferritin tanı anında hastaların % 71,6'sında (n:83) ve takipte % 67,2'sinde (n:78) 30 µg/l değerinin altında saptandı. Tanı anı ile takipte anlamlı değişiklik yoktu. Tanıda ÜK'deki % 82, CH'deki % 60,4'lük oran farkı istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,014). Takipte bu farklılık bulunmamaktaydı (p:0,800) (Tablo-18).

Tablo 18. Kohort-2 Grubunda Tanı ve Takipte Anemi Etyolojisi

		Tüm Hastalar		Crohn Hastalığı		Ülseratif Kolit		p
		n	%	n	%	n	%	
Ferritin Eksikliği	Tanı	83	71,6	32	60,4	51	81	0,014
	Takip	78	67,2	35	66	43	68,3	0,800
	p	0,499		0,581		0,134		
DE	Tanı	94	81	40	75,5	54	85,7	0,161
	Takip	83	71,6	37	69,8	46	73	0,703
	p	0,072		0,581		0,096		
DEA	Tanı	67	57,8	30	56,6	37	58,7	0,817
	Takip	30	25,9	15	28,3	15	23,8	0,582
	p	<0,001		0,001		<0,001		
B ₁₂ E	Tanı	26	22,4	11	20,8	15	23,8	0,694
	Takip	11	9,5	5	9,4	6	9,5	0,987
	p	0,001		0,109		0,012		
B ₁₂ EA	Tanı	17	14,7	6	11,3	11	17,5	0,352
	Takip	2	1,7	0	0	2	3,2	0,499
	p	<0,001		0,031		0,004		
FAE	Tanı	16	13,8	11	20,8	5	7,9	0,046
	Takip	5	4,3	3	5,7	2	3,2	0,659
	p	0,013		0,021		0,453		
FAEA	Tanı	11	9,5	9	17	2	3,2	0,011
	Takip	2	1,7	2	3,8	0	0	0,207
	p	0,004		0,016		0,500		

Not.1. Nitel veriler sayı ve yüzde (n-%) olarak gösterildi. **Not.2.** İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri kalın punto ile işaretlendi.

4.2.2.3. B12 vitamini eksikliği anemisi:

Kohort-1 grubu:

Hastalarda tanı anında % 21,3 (n:34) oranında B₁₂E saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p:0,824). B₁₂ vitamin eksikliği saptanan hastaların % 55,9'unun aynı zamanda anemisi mevcuttu (CH: % 50, ÜK: % 61,1) ve tanı anında hastalardaki

B₁₂EA oranı % 11,9'du (n:19). İki ana alt grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (CH: % 10,3, ÜK: % 13,4; p:0,537). Tanı anındaki B₁₂ vitamininin ortalama değeri 375±185 pg/ml (med:343 pg/ml, IQR:267 pg/ml) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,628).

Tablo 19. Kohort-2 Grubunda Tanı ve Takipte Vitamin Değerleri

		Tüm Hastalar		Crohn Hastalığı		Ülseratif Kolit		p
		ort±sd	med (IQR)	ort±sd	med (IQR)	ort±sd	med (IQR)	
Ferritin (µg/l)	Tanı	33,9±64,2	14 (27,7)	45±59,3	21 (48,5)	24,5±67	11 (13)	< 0,001
	Takip	25,5±23,2	18,5 (26)	24,5±25	19 (26)	24,6±21,7	17 (27)	0,669
	p	0,802		0,016		0,055		
B12 vitamini (pg/ml)	Tanı	362±172	330 (265)	363±167	341 (249)	361±177	310 (299)	0,970
	Takip	365±169	333 (182)	372±178	355 (212)	359±162	329 (148)	0,708
	p	0,812		0,884		0,661		
Folik asit (ng/ml)	Tanı	7,17±3,14	6,55 (3,58)	6,88±3,75		7,41±2,52		0,095
	Takip	8,08±3,19	7,55 (4,15)	8,03±3,55		8,14±2,88		0,544
	p	0,010		0,031		0,177		

Not.1. Nicel veriler ortalama (ort), standart sapma (sd), minimum (min), maximum (max), medyan (med), çeyreklikler arası fark (IQR) olarak gösterildi. **Not.2.** İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri kalın punto ile işaretlendi.

Kohort-2 grubu:

Hastalarda tanı anında % 22,4 (n:26) oranında B₁₂EA saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p:0,694). B₁₂ vitamin eksikliği saptanan hastaların % 65,4'ünün aynı zamanda anemisi mevcuttu (CH: % 54,6, ÜK: % 73,3) ve tanı anında hastalardaki B₁₂EA oranı % 14,7 idi (n:17). İki ana alt grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (CH: % 11,3, ÜK: % 17,5; p:0,352). Tanı anındaki B₁₂ vitamininin ortalama değeri 362±172 pg/ml (med:339 pg/ml, IQR:266 pg/ml) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,907). Veriler kohort-1 ile benzer özellikler taşıyordu.

Hastaların takipte % 9,5'inde (n:11) B₁₂E saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p:0,987). Takipte hastalardaki B₁₂EA oranı % 1,7 idi (n:2). İki ana alt grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (CH: % 0, ÜK: % 3,2; p:0,499). Takipteki B₁₂ vitamini ortalama değeri 365±169 pg/ml (med:333 pg/ml, IQR:182 pg/ml) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,708) (Tablo-19).

Tanı anı ile takipteki oranlar ve ortalama değerler karşılaştırıldığında B₁₂E oranındaki düşüş anlamlıydı (p:0,001). Gruplar arasında da her iki grupta düşüş

yaşandı fakat anlamlılık sadece ÜK’de mevcuttu (CH p:0,109, ÜK p:0,012). Tanı anı ile takipte hastalardaki B₁₂EA oranları karşılaştırıldığında tüm hastalarda ve iki ana grupta ayrı ayrı düşüşlerin hepsi anlamlıydı (Tablo-18). Tanı anı ile takipte B12 vitamin ortalama değerleri karşılaştırıldığında ise farklılıklar anlamlı değildi (Tablo-19).

4.2.2.4. Folik asit eksikliği anemisi:

Kohort-1 grubu:

Hastalarda tanı anında % 14,4 (n:23) oranında FAE saptandı (Tablo-16). İki ana alt gruptan CH’de görülen % 21,8 (n:17) oranındaki FAE ÜK’ye göre istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,009). Folik asit eksikliği saptanan hastaların % 60,9’unun aynı zamanda anemisi mevcuttu (CH: % 70,6, ÜK: % 33,3) ve tanı anında hastalardaki FAEA oranı % 8,8’di (n:14) (Şekil-8). Crohn hastalığında görülen % 15,4 oranındaki FAEA anlamlıydı (ÜK: % 2,4, p:0,004). Tanı anındaki folik asitin ortalaması 7,31±3,25 ng/ml (med:7 ng/ml, IQR:3,98 ng/ml) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,079) (Tablo-17).

Kohort-2 grubu:

Hastalarda tanı anında % 13,8 (n:16) oranında FAE saptandı (Tablo-18). İki ana alt gruptan CH’de görülen % 20,8 (n:11) oranındaki FAE oranı ÜK’ye göre istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,046). Folik asit eksikliği saptanan hastaların % 68,8’inin aynı zamanda anemisi mevcuttu (CH: % 81,8, ÜK: % 40) ve tanı anında hastalardaki FAEA oranı % 9,5’ti (n:11). Crohn hastalığında görülen % 17 oranındaki FAEA anlamlıydı (ÜK: % 3,2, p:0,011). Tanı anındaki folik asit ortalama değeri 7,17±3,14 ng/ml (med:6,55 ng/ml, IQR:3,58 ng/ml) olarak saptandı (Tablo-19). İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,095). Veriler kohort-1 ile benzer özellikler taşıyordu.

Hastaların takipte % 4,3’ünde (n:5) FAE saptandı (Tablo-18). Gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p:0,659). Takipte hastalardaki FAEA oranı % 1,7’ydi (n:2). İki ana alt grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (CH: % 3,8, ÜK: % 0; p:0,207). Takipteki folik asit ortalama değeri 8,08±3,19 ng/ml (med:7,55 ng/ml- IQR:4,15

ng/ml) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,544) (Tablo-19).

Tanı anı ile takipteki oranlar ve ortalama değerler karşılaştırıldığında FAE oranındaki düşüş anlamlıydı (p:0,013). Gruplar arasında da her iki grupta düşüş yaşandı fakat anlamlılık düzeyi sadece CH'de mevcuttu (CH: p:0,021, ÜK: p:0,453). Tanı anı ile takipte hastalardaki FAEA oranlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,004). İki ana alt grupta ayrı ayrı karşılaştırmalar yapıldığında ise CH'de düşüş anlamlı iken (p:0,016); ÜK'de anlamlı değildi (p:0,500). Tanı anı ile takipte folik asit ortalama değerleri karşılaştırıldığında tüm hastalardaki yükseliş anlamlıydı (p:0,010). İki ana alt grupta ise CH'de yükseliş anlamlı iken, ÜK'de anlamlı değildi (p:0,031, p:0,177).

4.3. ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA ANEMİ İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Çalışmamızda tanı anında anemisi saptanan hastalarımızın EBH ile ilişkili olabilecek faktörlerini değerlendirdik. Hastalık özelliklerine göre demografik, klinik, laboratuvar, fenotip, aktivasyon derecesi ve tedavi ile ilişkili faktörleri başlıklar altında açıkladık.

4.3.1. Demografik Faktörler

Hastalığın demografik faktörlerinin anemi varlığı ile ilişkisini incelediğimiz bu bölümde cinsiyet, tanı yılı grubu, ailede EBH öyküsü ve akraba evliliği öyküsü ile anemi sıklığı açısından anlamlı bir veri saptanmadı (Tablo-20). Hastalardan tanı anında anemisi saptananların yaş ortalaması anlamlı şekilde daha yüksekti (p:0,026). İki ana alt grupta ise aynı anlamlılık sadece ÜK'de bulundu. Hastalardaki anemi sıklığı 10 yaşından küçük olanlarda anlamlı şekilde daha düşüktü (p:0,010). İki ana alt grupta bu düşüklük sadece ÜK'de anlamlıydı (CH; p:0,205- ÜK; p:0,038). Ayrıca EBH tanısı öncesinde özgeçmişinde hastalık bulunanlarda anemi oranı % 48,9'du ve bu oran

istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktü (p:0,030). İki ana alt grupta bu değışkende anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo-20).

Tablo 20. Anemi ile İlişkili Demografik Faktörler

		Anemi+		Anemi+ CH		Anemi+ ÜK	
		n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p
Tüm Hastalar		99 (61,9)	.	50 (64,1)	.	49 (59,8)	.
Cinsiyet	erkek	55 (65,5)	0,324	31 (70,5)	0,183	24 (60)	0,965
Tanı yaşı	ort±sd	161,2±35	0,026	168±30,9	0,382	154,4±37,8	0,043
Yaş	< 10 yaş	14 (42,4)	0,010	6 (46,2)	0,205	8 (40)	0,038
Tanı yılı	2016-2021	65 (67)	0,097	35 (67,3)	0,404	30 (66,7)	0,159
Ailede EBH öyküsü	var	8 (50)	0,303	3 (75)	0,546	5 (41,7)	0,209
Akraba evliliği	var	25 (69,4)	0,288	17-81	0,060	8-53,3	0,575
Özgeçmiş	Hastalık var	23 (48,9)	0,030	11 (47,8)	0,053	12 (50)	0,247

Not 1. Nitel veriler sayı ve yüzde (n-%), Nicel veriler ortalama (ort), standart sapma (sd), **Not 2.** İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri kalın punto ile işaretlendi.

4.3.2. Klinik ve Antropometrik Faktörler

Tanı öncesi şikayet süresi ile 6 aydan uzun süreli şikayeti olan hastaların anemi sıklığı ile anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların tanı öncesi şikayetlerine göre anemi sıklığı değerlendirildiğinde karın ağrısı ile anlamlı bir farklılık saptamaz iken, iki ana alt gruptan ÜK’de karın ağrısı şikayeti olan hastalardaki anemi oranı istatistiksel olarak daha fazlaydı (p:0,020). Rektal kanaması olan hastalarda anemi sıklığında anlamlı bir farklılık saptanmadı. İshali olan hastalarda % 69,2 ve CH’de ishali olanlarda % 73,2 anemi oranı istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p:0,007, p:0,007). Ülseratif kolitte bu farklılık yoktu. Tanı anında kilo kaybı saptanan hastalardaki % 78,4’lük anemi oranı anlamlıydı (p:0,018). Bu anlamlı anemi oranı CH’de % 85,7 oranı ile anlamlı bulunurken, ÜK’de % 68,8’di ve anlamlı fark bulunmuyordu (sırasıyla p:0,016, p:0,414). Diğer şikayetlerde anemi sıklığı ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo-21).

Hastaların rektal muayanesinde patolojik bulgu saptananlardaki anemi oranı % 72,7 idi ve bu farklılık anlamlı değildi. İki ana alt grupta ise CH’de patolojik bulgu saptanan hastalardaki anemi oranı % 80,8’di ve bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,030). Anal fissür görülen hastalarda anemi oranlarında görülmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken anal fistül ve anal apse görülen hastalarda anemi oranı sırasıyla % 92,9 ve % 93,3’tü. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla

p:0,008, p:0,012). Ülseratif kolitte fistül ve apse saptanmaz iken, CH’de tüm hastalardaki anlamlı oran mevcuttu (Tablo-21).

Tablo 21. Anemi ile İlişkili Klinik ve Antropometrik Faktörler

		Anemi+		Anemi+ CH		Anemi+ ÜK	
		n - %	p	n - %	p	n - %	p
Tüm Hastalar		99-61,9	.	50-64,1	.	49-59,8	.
Şikayet süresi	ort±sd	6,5±7,4	0,548	7,82±8,75	0,585	5,14±5,53	0,166
Şikayet süre grup	>6 ay	42-58,3	0,404	24-64,9	0,894	18-51,4	0,185
Karın ağrısı		84-64,1	0,214	42-61,8	0,316	42-66,7	0,020
Rektal kanama		69-59,5	0,312	21-56,8	0,199	48-60,8	0,562
İshal		74-69,2	0,007	41-73,2	0,007	33-64,7	0,241
Bulantı-kusma		23-54,8	0,269	14-56	0,306	9-52,9	0,520
Kilo kaybı		29-78,4	0,018	18-85,7	0,016	11-68,8	0,414
Kabızlık		12-54,5	0,446	6-66,7	0,589	6-46,2	0,276
Dirençli anemi		16-100	0,001	9-100	0,023	7-100	0,038
RB bulgu varlığı		32-72,7	0,082	21-80,8	0,030	11-61,1	0,894
Fissür		19-61,9	0,473	13-81,2	0,109	6-50	0,531
Apse		14-93,3	0,008	14-93,3	0,009	0	.
Fistül		13-92,9	0,012	13-92,9	0,013	0	.
Skin tag		9-81,8	0,208	7-87,5	0,247	2-66,7	0,646
Hemaroid		6-60	1	2-64,1	0,709	4-57,1	0,591
Ağırlık z skor	< -2 SDS	19-65,5	0,655	15-71,4	0,413	4-59,8	0,708
Boy z skor	< -2 SDS	5-45,5	0,336	4-66,7	0,632	1-20	0,152
BMİ z skor	< -2 SDS	18-66,7	0,574	12-70,6	0,528	6-60	0,633

Not.1. Nitel veriler sayı ve yüzde (n-%), Nicel veriler ortalama (ort), standart sapma (sd), Not.2. İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri kalın punto ile işaretlendi.

Hastaların antropometrik ölçümlerinden ağırlık, boy ve VKİ ölçüm değerlerinin ortalamaları arasında ve bu ölçümlerin z skorlarının ölçümlerinin ortalamaları arasında anemi sıklığı ile ilişkili anlamlı farklılık saptanmadı (Tabloda gösterilmedi). Hastaların bu ölçümlerinin z skorları -2 SDS altında olan hastalar ayrı olarak sınıflandırıldığında anemi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-21.).

4.3.3. Laboratuvar Faktörler

Hastaların tam kan sayımı parametrelerinden olan WBC ve PLT değerleri ve anlamlı pozitif yükseklikleri ile anemi varlığı arasında ilişki araştırıldı. İki değer in ortalama değerleri anemisi saptanan hastalarda anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla p:0,007, p<0,001). Hastaların WBC değerinin 15.000 /mm³ üzerinde olan hastalarda anemi sıklığı ile anlamlı bir fark saptanmaz iken PLT değerinin 450.000 /mm³ üzeri

saptanan hastalarda anemi sıklığı anlamlı şekilde daha yüksek oranda saptandı (sırasıyla p:0,225, p<0,001). İki ana grup arasında anemisi olan hastalar ile olmayan hastaların değerleri ve oranları Tablo-22’de gösterildi.

Hastaların akut faz reaktanları CRP, ESH ve albumin ortalama değerleri anemisi saptanan hastalarda anlamlı olacak şekilde daha yüksekti (hepsi p<0,001). Bu anlamlı farklılıklar AFR’lerin eşik değerinin üzerinde veya altında olan hastalardaki anemi sıklığında yoktu. İki ana alt grupta da benzer durum mevcuttu (Tablo-22).

Demir eksikliğinin vücutta göstergesi olarak kabul edilen ve aynı zamanda bir AFR olan ferritin ortalama değeri anemisi saptanan hastalarda anlamlı olacak şekilde daha düşüktü (p<0,001). İki ana alt grupta da benzer anlamlılık mevcuttu. Ferritin değerinin 30 µg/l altında olan hastalardaki anemi oranında istatistiksel olarak anlamlıydı. İki ana alt grupta da benzer anlamlılık mevcuttu (Tablo-22).

Tablo 22. Laboratuvar Sonuçları ile Anemi İlişkisi

			Anemi+		Anemi+ CH		Anemi+ ÜK	
			n - %	p	n - %	p	n - %	p
Tüm Hastalar			99-61,9	.	50-64,1	.	49-59,8	.
WBC (mm ³)	ort±sd	10138±4115	0,007		9765±3948	0,102	10519±4286	0,027
Lökositöz		12-75	0,225		5-71,4	0,509	7-77,8	0,302
PLT (mm ³)	ort±sd	431±143	<0,001		447±141	<0,001	415±145	0,001
Trombositöz		42-93,3	<0,001		26-96,3	<0,001	16-88,9	0,004
CRP (mg/l)	ort±sd	34,5±38,9	<0,001		52,9±41	<0,001	15,6±25,8	0,004
CRP+		36-59	0,559		22-61,1	0,610	14-56	0,646
SED (mm/saat)	ort±sd	41,4±25,8	<0,001		52,3±26,7	<0,001	30,2±19,5	<0,001
ESH+		58-50,8	0,501		29-60,4	0,391	29-59,2	0,898
Albumin (g/dl)	ort±sd	3,62±0,78	<0,001		3,52±0,65	<0,001	3,73±0,84	<0,001
Hipoalbuminemi		26-57,8	0,504		19-59,4	0,468	7-53,8	0,636
Ferritin (µg/l)	ort±sd	35,4±78,9	<0,001		45±78,1	<0,013	25,6±79,2	<0,001
Ferritin Eksikliği		78-71,6	<0,001		35-76,1	0,008	43-68,3	0,004
B ₁₂ vitamini (pg/ml)	ort±sd	364±173	0,482		361±154	0,988	368±193	0,369
B ₁₂ E		19-55,9	0,418		8-50	0,187	11-61,1	0,894
Folik asit	ort±sd	6,92±3,37	0,005		6,63±3,87	0,058	7,21±2,78	0,054
FAE		14-60,9	0,915		11-64,7	0,953	3-50	0,681
FK	ort±sd	411±460	0,008		373±507	0,038	477±363	0,075
FK+		37-77,1	0,022		22-78,6	0,091	15-75	0,132

Not.1.Nitel veriler sayı ve yüzde (n-%), Nicel veriler ortalama (ort), standart sapma (sd), Not.2. İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri kalın punto ile işaretlendi.

Hastalarda anemi etyolojisinde araştırılan diğer nedenler olan B₁₂ vitamini ile folik asit ortalama değerleri ve eşik değerinin altında saptanan hasta sayılarındaki anemi oranları değerlendirildiğinde tek istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunan değer

anemili hastalardaki daha düşük oranda saptanan folik asidin ortalama değeri (p:0,005) (Tablo-22).

Fekal kalprotektin incelemesi yapılmış olan hastalar incelendiğinde anemisi saptananlarda FK ortalama değeri anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandı (p:0,008). İki ana alt grupta bu anlamlılık oranı sadece CH’de mevcuttu. Ayrıca hastalarda FK değerinin 50 µg/g üzerinde olan hastalardaki % 77,1’lik anemi sıklığı anlamlı şekilde daha yüksekti (p:0,022) (Tablo-22).

4.3.4.Fenotip ve Aktivasyon Derecesi

Hastaların aktivasyon indeks puanlarının sınıflandırılmasına göre anemi ilişkisi değerlendirildiğinde orta veya ağır şiddetli hastalık sahibi olanlarda anemi oranı % 74,5’ti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). İki ana alt grupta da bu anlamlılık mevcuttu (Tablo-23). İki ana alt grupta indeks puanları değerlendirildiğinde CH’de ve ÜK’de puan ortalamaları anemisi olanlarda anlamlı şekilde daha yüksekti.

Crohn hastalığının fenotiplerinde anemi varlığının sıklığı değerlendirildiğinde herhangi bir grupta istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ülseratif kolitte ise hastalığın E4 tipindeki %75’lik anemi oranı ve S1 tipindeki %94,4’lük anemi oranı istatistiksel olarak anlamlı idi.

Tablo 23. Aktivasyon ve Fenotiplerde Anemi Sıklığı İlişkisi

		Anemi+		Anemi+ CH		Anemi+ ÜK	
		n - %	p	n - %	p	n - %	p
Tüm Hastalar		99-61,9	.	50-64,1	.	49-59,8	.
Aktivasyon grubu	Orta/Ağır	79-74,5	<0,001	41-77,4	<0,001	38-71,7	0,003
PUCAl-PCDAİ	ort-sd	.	.	48,3±16,3	<0,001	49,9±17	<0,001
CH-Yaş	A1a	.	.	6-46,2	0,312	.	.
CH-Segment	L3	.	.	34-70,8	0,253	.	.
CH-Davranış	B1	.	.	44-62,9	0,130	.	.
CH-Büyüme	G2	.	.	15-75	0,239	.	.
ÜK-Tutululum Yeri	E4	.	.	.	.	22-78,6	0,006
ÜK-Şiddet	S1	.	.	.	.	17-94,4	0,001
Üst GİS Endoskopi	Var	85-65,4	0,057	47-66,2	0,243	38-64,4	0,169
Üst GİS Tutulum	Var	10-66,7	0,912	9-64,3	0,866	1-100	0,644

Not.1. Nitel veriler sayı ve yüzde (n-%), Nicel veriler ortalama (ort), standart sapma (sd), **Not.2.** İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri kalın punto ile işaretlendi

4.3.5.Hastane Yatışı ve Tedavi Faktörleri

Hastaların anemi sıklığı tanı anında hastane yatışı olanlarda % 65,5'ti ve bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,003). İki ana alt grupta hastane yatışındaki anemi sıklığı değerlendirildiğinde ise ÜK'de hastaneye yatışlarda daha sık anemi oranı görünürken, CH'de bu anlamlı yükseklik bulunmuyordu. Hastaneye yatışı olan hastaların yatış günü ortalaması değerlendirildiğinde ise anemisi olan hastaların olmayanlara göre hastane yatış süresinin anlamlı şekilde daha uzun olduğu saptandı (p:0,007). İki ana alt grupta bu anlamlı farklılık bulunmuyordu (Tablo-24).

Tablo 24. *Hastane Yatışı Faktörü ve Hastalık Tedavisi*

		Anemi+		Anemi+ CH		Anemi+ ÜK	
		n - %	p	n - %	p	n - %	p
Tüm Hastalar		99-61,9	.	50-64,1	.	49-59,8	.
Hastane yatışı		95-65,5	0,003	50-64,9	0,359	45-66,2	0,009
Hastane yatışı gün	ort-sd	12,5±7,7	0,007	13,8±7,8	0,054	11,1±7,8	0,080
5-ASA		94-60,6	0,157	46-62,2	0,291	48-59,3	0,598
Azatiopürin		34-87,2	<0,001	20-87	0,007	14-87,5	0,012
Steroid		56-72,7	0,006	27-69,2	0,345	29-76,3	0,004
Anti-TNF ajan		13-100	0,002	11-100	0,006	2-100	0,513

Not.1. Nitel veriler sayı ve yüzde (n-%), Nicel veriler ortalama (ort), standart sapma (sd), *Not.2.* İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri kalın punto ile işaretlendi

Hastaların tanı sonrasında ilk yılda tedavileri ile anemi sıklığı arasında ilişki değerlendirildiğinde 5-ASA tedavisi alan hastalarda anlamlı farklılık saptanmadı. Azatiopürin tedavisi alan hastaların tüm hastalarda ve iki ana alt grupta anlamlı şekilde anemi sıklığı daha fazlaydı (Tablo-24). Tüm hastalarda steroid tedavisinde ve anti-TNF ajan tedavisinde de anemi sıklığı anlamlı şekilde daha fazlaydı. İki ana alt grupta ise steroid tedavisi başlanan hastalarda anemi sıklığı sadece ÜK'de ve anti-TNF tedavisi alanlarda CH'de anemi sıklığı anlamlıydı (Tablo-24).

5. TARTIŞMA

Enflamatuvar bağırsak hastalığının birçok intestinal ve ekstraintestinal komplikasyonu bulunur. Anemi çoğunluğu erişkin kaynaklarına dayandırılan çalışmalara göre en sık görülen ekstraintestinal komplikasyonu olarak açıklanmaktadır (94). Tanı anından takibe herhangi bir zaman diliminde ortaya çıkabilir. Çocukluk çağında ise son yıllarda artan çalışmalarda aneminin EBH’de erişkinden daha sık ve etkisinin daha fazla olduğu anlaşılmaktadır (7,15). Aneminin EBH’nin nispeten spesifik semptomları olan karın ağrısı, ishal ve rektal kanama kadar sık görülen bir bulgu olduğu son yıllarda bildirilmektedir (99). Ayrıca aneminin komplikasyon olarak adlandırılmasına ek olarak hastalığın erken bir belirtici ve aynı zamanda aktivasyon dönemlerinin bir bulgusu olarak açıklanabileceği üzerinde durulmaktadır (100). Buna rağmen çocukluk çağında EBH’de anemi üzerine çalışmalar az sayıdadır (7). Çocukluk çağı EBH’sinde aneminin sıklığını, altında yatan etyolojileri ve hastalık ile ilişkili faktörleri göstermeyi amaçladığımız çalışmamızda tanı anında her üç hastadan ikisinde ve takipte her dört hastadan birinde anemi saptadık. Aşağıda diğer çalışmalarda göstereceğimiz gibi bu oranlar erişkin çağının neredeyse iki katı sıklığına denk gelmekteydi.

Çalışmamızda ek olarak aneminin altında yatan nedenleri diğer az sayıdaki çalışmalarda olduğu gibi sadece DE ile sınırlamadık (101,102). Merkezimizde çocukluk çağı EBH yönetiminde güncel yayınlar kullanılması ile son 10 yılda tanıdan takibe önerilen mikrobese eksikliğine yönelik taramalar yapılmaktaydı. Bu da bize anemi etyolojisinde B₁₂E ve FAE’nin EBH’de görülen anemide ne kadar etkili olduğunu göstermemizi sağladı. Anemi etyolojisinde gösterdiğimiz en sık görülen neden DE ve ikinci sıklıkta KHA olmakla birlikte B₁₂E ve FAE bağlı anemi oranlarını daha nadir saptadık. Ancak bu nadir sıklık oranı göz ardı edilebilecek düzeyde değildi. Çalışmamızın bir diğer amacında tanı anında anemi varlığını etkileyebilecek ilişkili faktörleri belirlemektir.

Enflamatuvar bağırsak hastalığı çocukluk çağında nispeten daha nadirdir (63). Tanı konulmasındaki çocukluk çağına özgü zorluklar ile az sayıdaki hasta popülasyonu hastalık üzerine yapılan çalışmaları sınırlandırmaktadır. Bu nedenle EBH hakkında anemi gibi ve diğer birçok konuda kaynak bilgiler erişkin çağındaki yayınları

içermektedir (99). Aneminin tanısından tedavisine tüm yönetimi uzun yıllardır erişkin çağındaki bilgi ve birikimin oluşturduğu kılavuzlara dayandırılır (94,103). Son yıllarda ise bir takım çevresel faktörlerin etkisi ile hastalığın çocukluk çağında insidansında artış görülmüş ve gelişen teknoloji ve görüntüleme teknikleri ile hastalığın çocukluk çağındaki tanı konulması kolaylaşmıştır (5). Sonucunda ise çocukluk çağındaki EBH üzerine incelemeler artmıştır. Edinilen son bilgilerde hastalığın çocukluk çağında erişkinden farklı yönlerinin olduğu ortaya konulmuştur. Erişkinden farklı kılavuzlar, sınıflamalar ve yaklaşımlar oluşmuştur. Bunun altında yatan en büyük etken çocukluk çağında daha şiddetli ve yaygın hastalık ile tanı alması olabilir (6).

Çocukluk çağındaki EBH'deki bu farklılıklardan biride anemi sıklığından tanımına, yönetiminden tedavisine birçok farklılığın olması gerektiğidir. Nitekim uzun yıllardır erişkin çağında komplikasyon olarak adlandırılan aneminin çocukluk çağında da çok şiddetli olmadığı sürece sadece izlem ile düzelmesi beklenmektedir (84). Hafif anemi varlığında oral tedaviden hastalığın aktivasyonundan korkulacağı için kaçınılmış, orta düzeyli bir anemide intravenöz demir tedavisinden yan etkilerinden korkulduğu için uzak durulmuştur (104,105). Erişkin çağındaki gibi komplikasyon olarak görülen şiddetli anemi varlığında da akut tabloda eritrosit süspansiyonu ile tedavi edilmeye çalışılmıştır. Oysaki erişkin çağındaki sıklık ve aneminin etkisi çocukluk çağı ile aynı değildir. Hastalığın çocukluk çağındaki en sık görüldüğü sağlıklı adölesanlarda dahi anemi en sık görülen komorbiditelerden biridir. Büyüme ve gelişme döneminin zirve noktası olan bu dönemde görülen anemi tüm yaşamı etkileyebilecek patofizyolojiyi başlatabilir (10,103,106). Nitekim çocukluk çağındaki anemi sıklığına yönelik erişkinden farkını gösteren ilk çalışmalar bundan 10 sene önce yapılmıştır (14,101).

Tüm yaş gruplarını içeren ve hastalarda EBH'de anemi sıklığına ilişkin verilerin açıklandığı ilk çalışma olan Goodhand ve ark.'nın araştırmasında 124 erişkin hasta ile 59 çocuk hastada anemi sıklığını karşılaştırılmıştır (14). Buna göre erişkinlerdeki % 40 sıklığın yanında çocuklarda % 70 oranında anemi sıklığı saptanmıştır. Bu ilk çalışmanın sonuçlarından sonra anemi hakkında çalışmalar hız kazanmıştır. Sonraki yıllarda Sjöberg ve ark.'nın 667 erişkin ve 82 çocuk hastada anemi sıklığını açıklamışlardır (107). Buna göre de erişkinlerdeki % 27'lerde sıklığa karşı çocuklarda % 55'lerde anemi sıklığı açıkladılar. Birkaç yıl aralıkla yapılan bu

Çalışmalardan sonra çocukluk çağında anemi üzerine bu seferde hem tanı anında hem de takipte anemi sıklığının değerlendirildiği birkaç çalışma yapıldı.

Aljomah ve ark.'nın çalışmasında 153 hasta anemi ve etyolojik olarak değerlendirildi (108). Çalışmada 52 hastanın tarama verileri tanı anında ve 39 hastanında takipte (1.yıl) bulunuyordu. Tanı anında hastaların % 67,3'ünde (CH: % 82- ÜK: % 40) ve 1 yıllık takip sonunda hastaların yaklaşık % 21'inde (CH: % 27- ÜK: % 7,7) anemi saptandı. Wiskin ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 80 hasta değerlendirilmiş ve tanı anında % 74 ve takipte % 42 oranında anemi saptandı (101). Gerasidimidis ve ark.'nın çalışmasında da tanıdan tedaviye anemi oranı önceki çalışmalar gibi istatistiki olarak anlamlı şekilde azaldığını saptadılar (109). Tanı anından takibe anemi sıklığının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise Carvalho ve ark. 69 EBH hastasının tanı anında anemi oranını % 43,5 olarak saptarken takipte bu oran % 24,6'ya gerilediğini gösterdiler (102). Sjöberg ve ark.'nın çalışmasında çocukluk ağı ile erişkin ağı kıyaslanırken aynı zamanda tanıdan takibe oranlarda açıklanmıştı (107). Buna göre çocuklardaki 1 yıl takip sonrası anemi oranı % 27,8'e gerilemişti. Çalışmada tanı anında 82 hasta değerlendirilirken takipte 72 hasta mevcuttu. Aynı zamanda takipte 508 erişkin hastanın % 16,1'inde anemi saptanmış ve çocuklardaki sıklık erişkinlerden takipte de fazlalığını korumaktaydı.

Tüm bu veriler sonrasında çalışmamızdaki bulguları değerlendirirsek; çalışmamızda öncelikle belirlenen süreçte tanı konulan 160 ocuk hasta bulunuyordu. En az 1 yıl takip süresini tamamlayan 116 hasta ayrı olarak değerlendirildi ve kohort-2 grubunu oluşturdu. Çalışmamızda tanı anında hastalarımızın % 61,9'unda (kohort-2 grubu: % 60,3) anemi saptadık. Bu oran diğer çalışmalardaki oranlar ile benzerdi. Takipte ise çalışmamızda % 25,9 oranında anemi saptadık. Anemi oranımız tanıdan takibe diğer çalışmalarda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı. Anemi prevalansına yönelik 2010-2014 yılları arasında ABD'de yapılan bir çalışmada CH'de anemi % 49 ve ÜK'de anemi % 43 oranında mevcuttu (99). Bu çalışmanın şekli ve binin üzerindeki hasta sayısı (CH;1560, ÜK;886) önceki çalışmalardan farklılık içermekteydi. Çalışmamızda ise CH'de tanı anında % 64,1 ve ÜK'de % 59,8 oranında anemi saptandı (Kohort 2 grubu; CH: % 60,4, ÜK % 60,3).

Çalışmamızda CH'de ve ÜK'de tanı anında (% 60,4 - % 60,3) ve takipte (% 28,3- % 23,8) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Sjöberg ve ark.'nın CH'de hem tanıda hemde takipte anlamlı şekilde ÜK'den daha yüksek oranda anemi saptadılar (107). Wiskin ve ark.'nın yaptığı çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde tanıdan takibe CH ile ÜK arasında anemi açısından bir farklılık saptamadılar (101). Carvalho ve ark.'nın çalışmasında ise ÜK'de daha sık bir anemi prevalansı saptanmıştır (% 65'e % 46,9) (102). Aljomah ve arkadaşları ise tanı anında CH'de % 81,72 ve ÜK'de % 40 oranında anemi saptadılar (108). Takipte CH'de % 27,17 ve ÜK'de % 7,69 oranında anemi sıklığı mevcuttu. Yakın zamanda EBH'de mikrobesein eksikliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise (110) tanı anında CH'de % 80 ve ÜK'de % 60 oranında anemi saptandı. Takipte bu oranlar sırasıyla % 32 ve % 35 düzeylerine indi. Tanı anında CH'de anemi oranı daha fazla iken takipte bu farklılık ortadan kalkmıştı. Genel anlamda çalışmalarda her iki grupta tanıdan takibe anemi sıklığı azalır iken sıklıkla CH'de anemi oranının daha fazla olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda ve literatürdeki çoğu çalışmada tanı anındaki aneminin takipte olan anemi oranından anlamlı şekilde azaldığı görülmektedir (12,100,111). Burada dikkat çekmek istediğimiz bir konu ise son on yıllık süreçte yapılan birkaç çalışmadaki daha önceki yıllara yönelik anemi oranını gösteren sistematik derlemelerdeki sonuçlardır (107,109,112). Son 30 yıllık süreçte kendi çalışmamız ile birlikte çoğunluğu erişkin kaynaklarına ve az sayıda çocuk hasta ile yapılan çalışmalar olsa da anemi oranlarının bu süreçte benzer olmasıdır. Miller ve ark.'nın yayınladığı araştırmada 17 çalışmanın hasta sayıları ve anemi prevalanslarına bakıldığında sıklık halen çok yüksek görülmekte ve en az her 2 hastadan birinde anemi saptanmaktadır (99). Tanı yöntemlerinden, yenilikçi tedavilerin ortaya çıktığı bu süreçteki bilimsel gelişmelerin anemi oranlarını etkilemediği vurgusu yapılabilir. Çalışmamızda da tanıda ve takipte benzer oranlar devam etmekte olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda anemi sıklığının yanında hastalardaki Hb değeri ve aneminin şiddetini de gösterdik. Hastalarımızın tanı anında Hb düzeyi ortalama $11 \pm 2,02$ g/dl iken takipte bu değerimiz anlamlı şekilde $12,76 \pm 1,34$ g/dl'ye yükseldi. İki ana alt grupta da değerler benzerdi. Goodhand ve ark.'nın çalışmasında tanı anında Hb ortalama değeri 10.7 g/dl olarak saptandı (14). Hemogloblin değeri ortalamasında Wiskin ve ark.'ı CH'de tanı anında ortalama $11,1$ g/dl ve 1.yılda ortalama $12,2$ g/dl ve

ÜK’de tanı anında ortalama 11 g/dl ve 1.yıl ortalama 12,4 g/dl olarak saptadılar (101). Carvalho ve ark.’nın çalışmasında tanı anında Hb ortalama düzeyi 11,7 g/dl ve takipte 12,8 g/dl idi (102). Crohn hastalığında tanı anında Hb düzeylerini anlamlı olarak daha yüksek saptadılar (CH; tanı anında 12,1 g/dl- takipte 12,9 g/dl; ÜK; tanı anında 10,7 g/dl takipte 12,8 g/dl). Aljomah ve arkadaşlarının çalışmasında Hb ortalama değeri tanı anında $11,5 \pm 1,9$ g/dl ve takipte $12,7 \pm 1,6$ g/dl olarak saptandı (108). Artışlar istatistiksel olarak anlamlıydı. Ehrlich ve arkadaşlarının geniş bir kohortta (CH 240 hasta, ÜK 119 hasta) değerlendirdikleri Hb ortalama değerine bakılacak olursa tanı anında CH’de $11,1 \pm 1,5$ g/dl ve ÜK’de $11,3 \pm 2,3$ g/dl ($p:0,790$) olarak saptadılar ve anlamlı farklılık yoktu (110).

Carvalho ve ark. çalışmalarında Hb seviyesinin 10 g/dl altındaki değeri şiddetli anemi olarak değerlendirilerek hastalarının sonuçlarını açıkladılar (102). Buna göre tanı anında tüm hastalar içinde şiddetli anemi oranı % 17,4 iken ve anemisi saptanan hastaların % 33,3’ü şiddetli anemiydi. Takipte bu oranlar % 5,8’e ve % 25,5’e geriledi. Ayrıca aynı çalışmada ÜK’de daha şiddetli bir aneminin olduğunu gösterildi ve anemi şiddetindeki değişiklik anlamlıydı (CH’de % 10,2 den % 4’e, ÜK’de; % 30’dan % 10’a). Gerasimidis ve ark.’nın çalışmasında ise aynı tanımlama ile ağır anemi oranı % 30 olarak bildirilmektedir (109). Çalışmamızda Goyal ve ark. 2021 yılında EBH hastalarında aneminin şiddetinin değerlendirilmesine yönelik belirttiği tablo kullanılarak şiddet değerlendirmesi yapılmış olup tanı anında anemisi saptanan hastaların % 15,2’si ağır ve % 59’u orta dereceli anemisi mevcuttu (7). İki ana alt grupta ağır anemi ÜK’de %22,4 iken CH’de % 8 olarak saptandı. Ülseratif kolitte daha sık şiddetli anemi saptansa da bu oran farklılığı anlamlı değildi (Kohort 2 grubu; ÜK % 21,1; CH %6,2). Takipte anemili hasta sayısı azalırken ağır ve orta düzeyli anemi oranı da azaldı ve birinci yılda ağır anemi görülmez iken orta dereceli anemi oranı % 61,4’ten % 33,3’e geriledi.

Çalışmamızda tanı anında anemisi olan hastaların % 34,3’ü, anemisi olmayanların % 13’ü takipte anemikti. Bu oranlara benzer şekilde Sjöberg ve ark.’nın çalışmasında % 30,8 ve % 11,4’ü (107). Tanı anında anemisi saptanan hastaların takipte anemisi olması ihtimalinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda anemi sıklığının yanı sıra anemiye neden olan etyolojik faktörleri de açıklamaya çalıştık. Sonuçlarımıza göre DEA en sık görülen anemi türü olmakla birlikte KHA çok yakın bir sıklıkta DEA'ne eşlik etmekteydi. Buna göre hastalarımızın tanı anında % 67,5'inde AFR olarak değerlendirdiğimiz CRP, ESH ve albumin değerlerinden en az biri eşik değerinin üstünde veya altında idi (CH: % 75,6, ÜK: % 59,8). Crohn hastalığında ÜK'ye göre tüm gösterge değerlerinin ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde anlamlı şekilde yüksekti. Crohn hastalığının bağırsak dışı vücutta daha yaygın bir sistemik etki oluşturduğu ise yılların getirdiği deneyim ve bilgi birikimle bilinmektedir (113). Crohn hastalığındaki bu yüksek enflamatuvar göstergenin yanısıra ÜK'de de azımsanmayacak bir anlamlı yükseklik mevcuttur .

Çalışmamızda KHA oranı tanı anında % 54,4'tü. Crohn hastalığındaki anlamlı AFR yüksekliğine karşı KHA oranı ÜK'ye göre anlamlı değildi (CH: % 60,3; ÜK: % 48,8). Literatürdeki çalışmalarda anemi sıklığı açıklanırken etyolojik değerlendirmede sıklıkla DE açıklanmış olup, KHA'ya değinilmemektedir. Aljomah ve ark.'nın yaptığı 2019 yılındaki çalışmada ise etyolojik değerlendirmede tanı anında KHA oranı DE olmaksızın % 32,69 oranında açıklanmakta (CH: % 18,8-ÜK: % 60) ve diğer bir grupta DE'ye sahip hastalar ayrı olarak gösterilmektedir (108). Sonuçta KHA sıklığı olduğundan daha az yansıtılmış olabilir. Yine de aynı çalışmada KHA oranı takipte % 5,13'e (CH: % 9- ÜK: % 0) gerilemekte ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir. Çalışmamızda da kohort-2 grubumuzdaki hastaların tanı anındaki % 55,2 olan KHA oranı takipte % 12,9'a gerilemiş ve anlamlı bir azalma olduğu saptanmaktadır.

Çalışmamızda KHA oranı ile paralel olarak en az bir AFR pozitiflik oranı takipte % 20,7 seviyelerine inmiştir. Çalışmamızda tanıdan takibe ortalama değerler CRP'de 25,3 mg/l' den 5,8 mg/l' ye, ESH 32,5 mm/saat' ten 13,2 mm/saat'e inerken, albuminde 3,94 g/dl'den 4,45 g/dl'ye yükselme saptanmıştır. Aljomah ve ark.'nın çalışmasında tanı anında CRP, ESH ve albumin ortalama değerleri sırasıyla 29,9 mg/l, 30,8 mm/saat, ve 3,4 g/dl olarak; takipte ise sırasıyla 8,3 mg/l, 18,8 mm/saat ve 4 g/dl olarak saptanmıştır (108). Tüm değişkenlerdeki değişimler istatistiksel olarak anlamlıydı. Carvalho ve ark.'nın tanı anında CRP ortalama değeri 29,78 mg/l iken bir yıl sonra bu değer 7,87 mg/l olarak ölçüldü ve anlamlı düşüş görüldü (102). Aynı

araştırmada çalışmamıza benzer şekilde CH'de değer daha yüksekti. Wiskin ve ark.'nın tanı anında CH'de CRP ortalama değeri 22 mg/l ve birinci yılda 7 mg/l olarak; ÜK'de tanı anında 2 mg/l ve birinci yılda 1 mg/l olarak saptadılar. Çalışmalardaki ortalama veriler ve tanı anından takibe değişimler birbirine benzerdi (101).

Çalışmamızda tanı anında hastalarımızın % 80,6'sında (kohort-2 grubu; % 81) DE saptadık (CH: % 78,2, ÜK: % 82,9). Takibimizde bu sıklık anlamlı şekilde değişmeyerek % 71,6 idi (CH: % 69,8, ÜK: % 73). İki ana grupta eksiklik oranlarımızda anlamlı farklılık yoktu. Carvalho ve ark.'nın çalışmasında tanı anında % 76,8 ve % 68,1 oranındaki DE oranları çalışmamızdaki sonuçlar ile benzerdi (102). Wiskin ve ark.'na göre tanı anında hastaların CH'de % 87,5'inde ve ÜK'de % 95'inde ve birinci yılda CH'de % 86,5'inde ve ÜK'de % 81,5'inde DE mevcuttu (101). Bu çalışmalardaki hasta sayıları çalışmamızdaki hasta sayısının neredeyse yarısıydı. Ehrlich ve ark.'nın 2019 yılında yayınlanan çalışmasında daha geniş bir kohortta (Hasta sayıları; 240 CH, 119 ÜK) DE tanı anında CH'de % 88,8 ve ÜK'de % 76,9, takipte CH'de % 69 ve ÜK'de % 52,3 olarak saptandı (110). Miller ve ark.'nın çalışmasında CH'de % 84 ve ÜK'de % 86 düzeyinde DE saptandı (99). Bu çalışmalarda özetle açıklanmaktadır ki her 5 EBH tanısı alan çocuğun 4'ünde tanı anında demir depoları yeterli değildi. Çalışmamızda gösterdiğimiz gibi takipte de hastalarımızın üçte ikisinden fazlasında DE devam etmekteydi.

Çalışmamızda tanı anında hastalarımızın % 57,5'inde (kohort-2 grubu; % 57,8) ve takipte % 25,9'unda DEA mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı azalma saptadık. İki ana grubumuzda da farklılık yoktu (Tanı; CH: % 56,6 ve ÜK: % 58,7; Takipte; CH: % 28,3 ve ÜK: % 23,8). Carvalho ve arkadaşları tanı anında % 43,5 ve takipte % 21,7 oranında DEA oranı bildirirken tanıdaki anemi oranımız bizim çalışmamızda daha yüksek iken takipte benzerdi (102). Tanıdan takibe benzer şekilde DEA oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı. Goodhand ve arkadaşları tanı anında DEA oranını % 61 olarak açıklarken tüm anemiler içinde % 88 oranında DEA varlığını bildirdiler (14). Benzer bir çalışmada tüm anemiler içindeki oranın % 40 olarak bildirilmişti (114). Bizim çalışmamızda bu oran anemisi saptanan hastalarımızın % 92,9'unda DEA; DE saptanan hastalarımızda % 71,3'ünde DEA mevcuttu. Sonuçta ise diğer birçok çalışmada olduğu gibi EBH'de görülen en sık anemi tipi bizim

çalışmamızda da DEA idi (6,14,114). Aynı zamanda yine çalışmamızda DE'nin DEA'dan çok daha sık olduğu ve takipte anlamlı derecede azalmadığını saptadık. Bu diğer çalışmalar ile uyumluydu (101,102,109).

Tanı anında ferritin ortalama değerimiz $36,9 \pm 66,1$ µg/l idi (CH; $48,1 \pm 69$ µg/l; ÜK; $26,2 \pm 61,8$ µg/l) (kohort-2; $33,9 \pm 64,2$ µg/l). Tanı anında ÜK'deki $26,2 \pm 61,8$ µg/l'lik düşük değer CH'ye göre anlamlıydı. Takibimizde ferritin ortalama değeri $25,5 \pm 23,2$ µg/l olarak saptandı (CH; $24,5-25$ µg/l; ÜK; $24,6-21,7$ µg/l). Bu değer farkı takipte tüm hastalarda anlamlı değil iken CH hastalarımızdaki düşüş anlamlıydı. Aljomah ve ark.'ı tanı anında ferritin ortalama değerini $47,3 \pm 51,5$ µg/l ve takipte $48,8 \pm 55,44$ µg/l olarak saptadılar ve takipteki değişim anlamlı olarak gözlenmedi (108). Carvalho ve ark.'nın tanıdan takibe ferritin seviyelerinin 52.29 µg/l'den ve 42.47 µg/l seviyesini düştüğünü ve anlamlı azalmanın olmadığını saptadılar (102). Çalışmamızla benzer şekilde ÜK'de ferritin seviyeleri CH'ye göre istatistiksel olarak daha düşüktü. Wiskin ve ark.'ı tanı anında ortalama ferritin seviyesini 25 µg/l ve 1. yıllık takibin sonunda 14 µg/l olarak saptadılar (101). Aynı çalışmada ÜK'de ise tanı anında ortalama 8 µg/l ve birinci yılda ortalama 12 µg/l olarak saptadılar.

Çalışmamızda ve önceki yayınlarda gösterildiği gibi DE'ye bağlı anemi takipte belirli bir oranda gerilemekteydi ancak DE'de anlamlı bir düzelme görülmemekteydi. Bu durum aynı zamanda bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda olduğu gibi tam klinik remisyon anlarında bakılan takipteki DE'nin yüksek oranıydı. Birçok çalışmada DE tedavisi sonrasında bu durumun tekrarlaması yeterli demir miktarının sürdürülebilir olmadığından veya yeterli miktarın kullanılamayıp, emilim problemleri ile depoların dolamamasına neden olmuş olabilir (110,115). Ayrıca diğer birçok çalışmada da tanı anında %90'lara varan DE gösterilmiştir (99,110,116). Tanı anındaki ÜK'li hastalardaki daha düşük ferritin oranları ise ferritin bir akut faz reaktanı olmasına ve çalışmamızda gösterdiğimiz gibi CH'de neredeyse tüm AFR'lerin yüksekliği gibi ÜK'ye göre anlamlı derecede pozitifliği ile açıklanabilir (110).

Enflamatuvar bağırsak hastalığında yetersiz alımdan, gastrointestinal sistemden kayıba, kronik enflamasyonun neden olduğu emilim bozukluğundan tedavi yan etkilerine kadar birçok neden ile mikrobese eksiklikleri görülmektedir. Mineraller

ve vitaminlerin oluşturduğu bu besinlerin bir kısmı anemi etyolojisinde rol oynamaktadır. Yukarıda açıklandığı gibi DE'nin meydana getirdiği anemi kronik enflamasyon ile birlikte EBH'deki en sık anemi nedenini oluşturur (7). B₁₂ vitamin eksikliği ise diğer bir çok vitamin ve mineral eksikliğinden daha nadirdir. Eksiklik hastalığının ve hastanın birçok faktöründen etkilenir ve buna bağlı olarak eksiklik sıklığı değişmektedir. İleal rezeksiyon varlığı, ileal poş, kronik şiddetli ileal enflamasyon, gastrit, bakteriyal aşırı çoğalma bu faktörlerdendir (115). İleal rezeksiyonun 20 cm'den daha kısa olması durumunda dahi eksikliğin gelişmediğini bildiren çalışmalar mevcuttur (96,110). Bu faktörler aynı zamanda riskli durumlardır. B₁₂ vitamin eksikliği bu faktörlerin varlığında dahi aylar, haftalar ve hatta yıllar boyunca B₁₂ vitamin depolarının yeterli düzeyde olması nedeni ile görülmemektedir. Çalışmaların bir çoğu erişkin kaynaklı olsa da kılavuzlar B₁₂ ile folik asitin yıllık olarak ve risk faktörü varlığında ise 3-6 ay aralıklı taranması gerektiğini önermektedir (7,94).

Enflamatuvar bağırsak hastalığında aneminin nedenine yönelik B₁₂ vitaminin araştırıldığı kısıtlı sayıda çalışma vardır. B₁₂ vitamini eksikliği verilerinin birçoğu mikrobese eksikliklerini saptamaya yönelik kapsamlı çalışmalardan gelmektedir ve anemi durumu birçoğunda belirtilmemektedir. Çalışmamızda tanı anında 160 EBH hastasından 34'ünde (% 21,3) B₁₂E saptandı. Diğer çalışmalarda daha düşük bir oranda B₁₂E oranları bildirilmiştir (8,117,118).

Çalışmamızda CH ile ÜK arasında eksiklik açısından anlamlı fark saptamadık (CH: % 20,5- ÜK: % 22). Scaldaferrri ve ark.'nın çalışmasında (CH: % 22,2 ve ÜK: % 7,5) CH'de benzer oranda, ÜK'de daha düşük oranda B₁₂E saptandı (117). Anemi ile eş zamanlı olarak B₁₂E değerlendirdiğimiz çalışmamızda hastalarımızın % 11,9'unda (n:19) B₁₂EA oranı saptadık. Literatürde çok az sayıda anemi etyolojisi olarak B₁₂E araştıran çalışma bulunmaktaydı. Bager ve ark.'ı anemi etyolojisi bakımından B₁₂ vitaminini %5 düzeylerinde sorumlu tutmuşlardı (118).

Çalışmamızda tanıda ve takipteki B₁₂E oranları karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma saptadık (tanı % 22,4, takip % 9,5). Crohn hastalığında ve ÜK'de bu anlamlı düşüş mevcuttu. Rempel ve ark.'nın çalışmasında CH'de tanı anında % 1 takipte % 3 oranında, ÜK'de tanı anında % 3 takipte % 6 oranında; Ehrlich ve ark.'nın çalışmasında CH'de tanıda % 1,5, takipte % 3,5, ÜK'de tanıda % 3,5 takipte, % 0

oranlarında B₁₂E vardı (8,110). Bu oranlar çalışmamızdaki değerlere göre çok daha düşüktü. Çalışmamızda B₁₂ vitamininin ortalama değerini tanı anında 375±184 pg/ml olarak saptadık. Bu oran literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerdi (110). Tanıdan takibe B₁₂ vitamini ortalama değerimizde anlamlı bir değişim olmadı. Diğer çalışmalarda da tanıdan takibe anlamlı değişim yoktu (8,110). Tanıdan takibe B₁₂EA değerlendiren çok az sayıda çalışma vardı. Bizim verilerimize göre kohort 2 grubumuzdaki tanı anındaki % 14,7 olan oran takipte % 1.7'ye düştü; ve birinci yıl sonunda sadece ÜK'de 2 hastanın B₁₂E ile birlikte anemisi mevcuttu. Çalışmalarda eksiklik tanımlamasında kullanılan eşik değerler arasında farklılıklar bulunmakla birlikte değerler birbirine yakındı. Biz çalışmamızda B₁₂E açısından <200 pg/ml değerinin altındaki değerleri eksiklik olarak tanımlamıştık. Ayrıca birkaç çalışmada B₁₂ düzeyinin yanlış normal ve yanlış yüksek değerler olabileceğini açıklayan çalışmalarda mevcuttu (119). Günümüzde hastaların değerlendirilmesinde DE'de olduğu gibi B₁₂E tanımında da ortak bir eşik değer kullanılması gerekmekte ve bu konu hakkında çalışmaların sıklığı artırılması gerektiğini vurgulamaktayız.

Folik asit eksikliğinin EBH'de sıklıkla yetersiz alım ile birlikte tedavide kullanılan ilaçların yan etkisiyle görüldüğü bildirilmektedir (7). Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında kullanılmakta olan 5-ASA, sulfasalazin ve metotreksat gibi tedaviler FAE gelişimini kolaylaştırmaktadır. Eksiklikte tek neden tedavi yan etkisi değil B₁₂E'deki gibi folik asidin emilim yeri olan duodenal ve jejunumda ağır enflamasyon ve yetersiz alım gösterilmektedir. Çalışmamızda tanı anında hastalarımızın 23'ünde (% 14,4) FAE saptadık. Crohn hastalığında FAE oranımız % 21,8'di ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Ehrlich ve ark.'nın çalışmasında da tanı anında CH'de % 10,2 ve ÜK'de % 3,8 oranında eksiklik saptanmış ve iki ana alt grupta istatistiksel olarak fark mevcuttu (110). Çalışmamızdaki FAE oranımız daha yüksekti.

Çalışmamızda tanı anında ortalama folik asit değerimizi 7,31±3,25 ng/ml olarak saptadık. Çalışmamızda CH ile ÜK arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu. Çalışmalarda FAE oranının diğer bir çok mikrobessinden daha düşük seviyede olduğu fakat ihmal edilebilecek bir seviyede olmadığına altı çizilmektedir (110). Tanı anından sonra takiplerde FAE oranında artış saptayan (8,110) çalışmalara kıyasla çalışmamızda FAE oranımız birinci yılda % 4,3 (n:5) seviyelerine inmiş görünmektedir. Tanı anındaki CH ile ÜK arasındaki anlamlı farklılık takipte yoktu.

Tanı anında çalışmamızda FAEA % 9,5 (n:14) ve takipte % 1,7 (n:2) olarak görüldü. Anemi etyolojisine yönelik yapılan bir çalışmada anemi nedeni olarak % 5 oranında FAE gösterilmiştir (118). Takipte folik asit değerimiz ortalama $8,08 \pm 3,19$ ng/ml olarak saptandı. Folik asit eksiklik ve anemi oranı anlamlı olarak düşerken, folik asit değerinin anlamlı olarak arttığını saptadık. Gruplar arasında değerlendirildiğinde ise bu anlamlılık sadece CH’de bulunmaktaydı. Güncel yayınlar folik asit eksikliğinin ve anemisinin B₁₂ vitamininde olduğu gibi yıllık olarak taranması ayrıca sebep olabilecek tedavilerin yüksek doz ve sık kullanıldığı durumlarda taramanın sıklaştırılmasını önermektedir. (120). Anemi etyolojilerini aydınlatmaya çalıştığımız araştırmamızın bu bölümünde kaynaklarımızın büyük bir kısmını daha çok mikrobesein eksikliklerini araştıran yayınlar oluşturdu. Mikrobesein eksikliğinin anemi üzerinde etkisini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur.

Tanı anında EBH tanısı alan hastaların anemi sıklığı ile ilişkili faktörlerin tartışılacağı bundan sonraki bölümde öncelikle demografik değişkenler incelendi. Hastalarımızda ilişkili bulduğumuz iki değişken mevcuttu. İlki hastalarımızın 10 yaşından küçük olanlardaki anemi sıklığının düşüklüğü ve anemisi saptanan hastalardaki yaş ortalamasının daha yüksek oluşuydu. Bu ilişkiyi anlamlı derecede tüm EBH’de ve ÜK hastalarında saptadık, CH’de aynı paralelde yükseklik olsada bu değer anlamlı değildi. Rempel ve ark.’nın çalışmasında anemi sıklığı yaş grupları arasında ilişki değerlendirildiğinde daha yaşlı hastalardaki anemi sıklığı aynı doğrultuda anlamlı bulundu (8). Çalışmamızda ikinci ilişkili değişken özgeçmişinde hastalık bulunan hastalardaki düşük anemi sıklığıydı. Literatürde benzer bir çalışma yoktu. Bu düşük anemi sıklığının EBH tanısı öncesi klinik takibi bulunması ve laboratuvar ölçümler ile daha erken müdahalenin sonucu olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda cinsiyet anemi ile ilişkili görünmemekteydi. Miller ve ark.’nın çalışmasına göre ise kadınların erkeklere oranla daha sık anemik olduğundan ve Gerasimidis ve ark.’nın çalışmasında kadınların daha şiddetli anemisinin olduğu saptanmıştır (99,109). Çalışmamızda ailede EBH öyküsü % 10 oranında bulunuyordu ve anemi ile ilişkili saptanmadı. Rempel ve ark.’nın çalışmasında bu oran CH’de % 35,2 ve ÜK’de % 46 oranındaydı ve bu çalışmada da anemi ile ilişkili olmadığı saptandı (8). Çalışmamızda 5 yıllık zaman aralığında anemi oranında anlamlı değişim saptanmadı. Benzer bir veri

Gerasimidis ve ark.'nın çalışmasında da zaman aralığında anemi sıklığında anlamlı bir değişim olmadığı saptandı (109).

Çalışmamızda anemisi bulunan hastalarda şikayet süresi daha kısaydı ve şikayeti 6 aydan kısa süren hastalarda anemi sıklığı daha fazlaydı. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte Gerasimidis ve ark.'nın çalışmasında da anemisi bulunan hastalarda şikayet süresi daha kısa ve Hb düzeyi ile pozitif bir korelasyon saptamışlardı (109). Çalışmamızda da benzer sonuçlar mevcuttu ve aneminin erken başlaması tanının daha erken konulmasına neden olabilir. Aynı çalışmada rektal kanama şikayeti olan hastalarda beklenilenin tersine anemi sıklığı ile bir ilişki saptanmamıştı. Bizim çalışmamızda da rektal kanaması olan hastalarda anemi sıklığında anlamlı bir değişim saptamadık. Carvalho ve ark.'nın çalışmasında özellikle ÜK hastalarının anemi prevalansının daha yüksek olduğu ve şiddetli aneminin varlığını daha fazla kan kaybına bağlamaktaydı (94,102,109). Çalışmamızda da CH'ye oranla ÜK hastalarında rektal kanama şikayeti ve şiddetli anemi sıklığı daha fazla olmasına rağmen, rektal kanama ile anemi sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Göz ardı edilmemesi gereken nokta ise kanamanın her zaman gözle görülür olmayabileceği ve dışkıda gizli kanamanın buna sebep olabileceğidir (57).

Çalışmamızda ishal ve kilo kaybı olan hastalardaki anemi sıklığı oranı olmayanlara göre daha fazlaydı. Literatürde bu konu hakkında veri olmamakla birlikte ishalin varlığı emilim bozukluğuna ve kilo kaybı hastada gelişen malnutriyonun sonucu olabileceği dolaylı yoldan düşünüldüğünde anemi sıklığının yüksek saptanması anlamlı görünmektedir. Aynı zamanda CH hastalarında rektal muayenede bir bulgu varlığı, anal fistül ve apse varlığı bulunan hastalarda anemi sıklığı daha fazlaydı. Çalışmamızda tanı anında antropometrik ölçümler ile anemi sıklığı arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptamadık. Gerasimidis ve ark.'nın çalışmasında VKİ z skoru ile Hb düzeyi arasında pozitif bir korelasyon ve z skorunun -2 SDS altında olan hastalarda özellikle CH'de anlamlı anemi sıklığı saptamışlardı (109). Bizim çalışmamızda da CH'de ağırlık, boy ve VKİ z skorunun -2 altında olan değerlerde anemi sıklığı daha fazla olsada bu değerler anlamlı değildiler.

Çalışmamızda anemisi saptanan hastalarda WBC, PLT, CRP, ESH, albumin ve ferritin değeri anlamlı olacak şekilde daha yüksekti. Bu laboratuvar tetkiklerinin ortak

özelliği bir akut faz reaktanı olmalarıydı. Literatürdeki diğer benzer çalışmalardan Rempel ve arkadaşları anemi sıklığında CH'de tanı anında ESH ile; ÜK'de ise tanı anında CRP ve ESH yüksekliği ile anlamlı bir ilişki saptadılar (8). Miller ve ark.'nın çalışmasında CH'de anemisi olanların % 60, olmayanların % 27'sinde CRP yükselmiş, ÜK'de bu oran % 45 ve % 19 olarak saptadılar (99). Normal CRP değerlerine kıyasla yüksek CRP'si olan hastalarda anemi prevalansı daha fazlaydı. Bu önceki çalışmalar ile de uyumluydu (14,99,103,106). Aljomah ve ark.'nın çalışmasında albumin seviyesi ile çoğu anemi ölçütü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu (108). Wiskin ve ark.'nın çalışmasında CRP yüksekliği bulunan hastalarda anemi sıklığı daha fazlaydı (101). Aynı çalışmada CRP değerinde azalma anemi prevalansında da azalmayı beraberinde getirmekteydi. Gerasidimidis ve ark.'nın çalışmasında albumin ile Hb seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptandı (109). CRP ve ESH arasında ters korelasyon mevcuttu. Aynı zamanda CRP ve albumin ortalamaları anemik hastalarda anlamlı değişimler gösterdi. Sjöberg ve ark.'nın çalışmasında CH'de yüksek enflamatuvar aktivitenin belirteci olarak CRP'nin yüksekliği CH'de anemi sıklığı ile ilişkiliydi (107). Bu veriler sonucunda iki anlam çıkarılabilmektedir; Hb konsantrasyonu aynı zamanda bir hastalık aktivasyon belirteciydi ve altta yatan enflamasyon göstergesi olabilir. Hastalık belirteci olarak aneminin göstergesi veya ilişkili olarak hangi testin anlamlı olduğu konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (99). Enflamatuvar bağırsak hastalığında son yıllarda sıklıkla kullanılmakta olan FK değeri ile anemi ilişkisinde değerlendirdiğimiz çalışmamızda anemisi olan hastalarda FK değeri ortalaması daha yüksek ve FK değerinin anlamlı yüksek saptanan hastalarda anemi sıklığı daha fazla olarak saptadık.

Çalışmamızda CH'nin alt fenotiplerinde L3, B1 dışı ve G2 sınıflarında anemi sıklığı daha fazlaydı fakat anlamlı değildi. Ülseratif kolitte ise E4 ve S1 sınıfında anemi sıklığı anlamlı olacak şekilde daha fazlaydı. Tüm bu alt sınıflar bir bakıma yaygın hastalığı göstermektedir. Sjöberg ve ark.'nın çalışmasında ise ÜK'li hastalarda kolonik enflamasyon yaygınlığı anemi sıklığı ile ilişkili bir faktör olarak bulundu (107). Gerasimidis ve ark.'nın çalışmasında yaygın hastalık durumlarında anemi sıklığının daha yüksek olduğu saptandı (109). Çalışmamızda üst gis tutulumu olan hastalardaki anemi sıklığındaki değişim anlamlı değildi. Rempel ve ark.'nın çalışmasında da duodenal tutulum ile anemi sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark saptanmadı (8). Gerasimidis ve ark.'nın çalışma sonuçlarında da üst gis tutulumu ile anemi sıklığı arasında ilişki bulunmamıştır (109). Bu sonuçlar bir önceki yayınlardaki sonuçlara göre farklılıklar içermekteydi (7,121).

Çalışmamızda akut faz reaktanı olan laboratuvar tetkiklerinin anemi sıklığına ilişkin anlamlı ilişkisi yanısıra klinik olarak aktivasyon indeksleri olarak kullanılan PCDAİ ve PUCAİ skorlarının sonuçları da anemi sıklığı ile ilişkiliydi. Rempel ve ark.'nın çalışmasında anemi sıklığı ile hastalık şiddeti değerlendirmesinde aktif hastalıkta yüksek oranlar anlamlı olarak gösterilmiştir (8). Ehrlich ve ark.'nın çalışmasında ise anemi dışında mikrobesein eksiklikleri araştırılmış ve klinik hastalık indeksleri ile ilişki bulunmamıştır (110). Aljomah ve ark.'nın çalışmasında ise PCDAİ ve PUCAİ ile anemi sıklığı arasında ilişki bulunmuş ama bu ilişkinin zayıf olduğu vurgulanmıştır (108). Çalışmamızda hastane yatışı bulunan hastalarda anemi sıklığı anlamlı şekilde daha yüksekti. Aynı zamanda hastane yatışında anemisi bulunan hastaların hastane yatış süresi anlamlı şekilde daha fazlaydı.

Çalışmamızda ilk yılda hastalık tedavileri ile anemi sıklığı arasında ilişkiler gözden geçirildiğinde 5-ASA verilen hastalarda anemi sıklığı açısından anlamlı fark bulunmaz iken azatiopürin, steroid ve biyolojik ajan alan hastalarda tanı anında anemi sıklığı anlamlı şekilde daha fazlaydı. Wiskin ve ark.'nın çalışmasında 5-ASA ve azatiopürin tedavisi gören hastalarda anemi sıklığında anlamlı farklılık saptanmadı (101). Sjoberg ve ark.'nın çalışmasında ise anemisi olan hastaların çoğunluğunun steroid veya biyolojik ajan ile tedavi edildiği vurgulanmıştır (107). Hastalık tedavisinde aktivasyon şiddetinden hastalık tipine bir çok değişken bulunmaktadır. Bu değişkenlik tedavi ile anemi sıklığı arasında istatistiksel olarak yorum yapmayı zorlaştırmaktadır (101).

Çalışmamız yapısı gereği bir takım kısıtlılıklar içermektedir. Öncelikle belirli yıllar arasında geriye dönük olarak hastalığın tanısından takibine 1 yıllık taramanın yapıldığı çalışmamızda retrospektif inceleme olması kısıtlılıklarımızdan biridir. Değerlendirmede bir kontrol grubunun olmaması nedeni ile bazı verilerde sağlıklı adölesanlardaki değerler ile karşılaştırma yapamadık. Çalışmanın değerlendirme zamanının tanı sonrası 1 yılla sınırlı kalması diğer bir kısıtlılığımızdır. Çalışmamızda anemi ve mikrobesein eksikliklerinin tanımı genel olarak laboratuvar değerlere göre

yapılmış olup, klinik semptomları değerlendirilmemiştir. Ayrıca çalışmamızda hastaların ırkı, sosyoekonomik düzeyi, tanı öncesi beslenme durumu ve özgeçmişindeki hastalığının şiddetine yönelik değerlendirme hasta dosyalarında yeterli bulunmamasından dolayı yapılmamıştır. Gözlemsel bir çalışma olması bakımından çalışmamız tanı anında ve tedavide anemi ve eksiklik durumlarında izlemde ne kadarının tedavi edildiğini, tedavinin süresini, hastanın uyumunu incelememektedir. Son olarak merkezimiz çocuk gastroenteroloji ve hepatoloji, çocuk cerrahisi ve çocuk hematoloji bakımından 3. Basamak sevk merkezi olması nedeni ile tanıdan takibe hastalarımız popülasyondakinden daha ağır ve şiddetli EBH hastalarını içermiş olabilir. Oranlarımızı ve değerlerimizi bu bakımdan daha yüksek saptamış olabiliriz.

Sonuçta tüm kısıtlılıklara rağmen son 10 yıllık dönemde çocukluk çağı EBH ve anemi ilişkisini araştırdığımız çalışmamızda tüm hastaların % 61,9'unda (n:99) tanı anında anemi %74,7'sinde (n:74) orta veya ağır anemi saptandı Takipteki anemi oranı % 25,9'du (n:30). Çalışmamızdaki diğer etyolojik faktörlerin karşılaştırmalı olarak sadece tanı değil takipte de incelenmesi çalışmamızın bir diğer önemli noktasıydı. Çalışmamızda ve önceki çalışmalarda dikkat çekici bir nokta hastaların takipteki anemi oranlarıydı. Çalışmamızda ve diğer çalışmalardaki gibi hastalığın remisyonda olmasına rağmen devam eden ve neredeyse her 4 hastadan birindeki anemi varlığı idi. Nedenini açıklamakta önceki çalışmalar gibi güçlük çekmekle birlikte hastalığı altında yatan gizli bir enflamasyon göstergesi olabilir. Ayrıca çalışmamızın son bölümünde anemi ile ilişkili faktörleri çok sayıdaki değişken ile kıyasladık. Benzer çalışmanın çocukluk çağında az bulunması çalışmamızın güçlü yanı olmakla birlikte bu konudaki çalışmaların artmasının anemi yönetimine büyük katkıda bulunacağına inanıyoruz

6. SONUÇLAR

Çocukluk çağında EBH'nin tanı anında ve takibinde aneminin sıklığını, altta yatan etyolojilerini ve anemi ile ilişkili faktörleri açıklamayı amaçladığımız çalışmamızda;

1. Enflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı konulan 160 hasta kohort-1 grubunda tanı anında; en az 1 yıl takip süresini tamamlayan 116 hasta ise kohort-2 grubunda hem tanı anında hemde takipte değerlendirildi.

2. Çalışmamızda hastalar kohort-1 grubunda % 48,8'i CH, % 51,2'si ÜK; kohort-2 grubunda % 45,7'si CH, % 54,3'ü ÜK olmak üzere iki ana alt grupta incelendi.

3. Hastaların % 61,9'unda (n:99) tanı anında anemi saptandı. Ortalama Hb değeri $10,97 \pm 2,05$ g/dl idi. Orta veya ağır anemi oranı % 74,7 idi (n:74). İki ana alt grup arasında bu değişkenlerde anlamlı farklılık bulunmadı.

4. Kohort-2 grubundaki hastaların % 60,3'ünde tanı anında anemi saptandı. Takipteki anemi oranı % 25,9'du. İstatistiksel olarak anlamlı şekilde anemi oranı geriledi. Gerileme iki ana alt grupta da ayrı ayrı anlamlıydı.

5. Kohort-2 grubunda tanı anında ortalama Hb değeri $11 \pm 2,02$ g/dl, takipte ortalama Hb değeri $12,76 \pm 1,34$ g/dl olarak saptandı.

6. Kohort-2 grubunda tanı anında anemisi olan hastaların % 75,7'si orta veya ağır anemisi mevcut iken bu oran takipte %33,7 idi.

7. Takipte anemisi olan hastaların % 80'inin tanı anında da anemisi mevcuttu. Tanı anında anemisi olan hastaların % 34,3'ü, anemisi olmayanların % 13'ü takipte anemikti. Bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı.

8. Tanı anında orta veya ağır anemisi bulunan hastaların ilk yıl sonunda % 39,6'sı anemik iken, hafif anemisi olan hastalarda bu oran %17,6'ydı. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi.

9. Çalışmamızda anemi saptanan hastalarda en sık görülen etyolojik nedenler sırasıyla demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisi, B₁₂ vitamin eksikliği anemisi ve folik asit eksikliği anemisi idi.

10. Hastaların tanı anında % 54,4'ünde kronik hastalık anemisi mevcuttu ve iki ana alt grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

11. Akut faz reaktanlarından en az biri hastaların % 67,5'inde pozitifti. Crohn hastalığında %75,6 ve ÜK'de %59,8 oranında pozitiflik mevcuttu ve bu farklılık anlamlıydı.

12. Tanı anında CRP ve ESH değeri CH'de ÜK'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek iken, albumin değeri yine anlamlı olacak şekilde düşüktü.

13. Tanı anında hastalarda CRP yüksekliği % 38,1, ESH yüksekliği % 60,6 ve albumin düşüklüğü %28,1 oranında mevcuttu. Crohn hastalığında CRP yüksekliği ve albumin düşüklüğü ÜK'ye göre anlamlı şekilde yüksekti; sedimentasyonda farklılık yoktu.

14. Kohort-2 grubunda hastaların tanı anında % 55,2'sinin ve takipte % 12,9'unun kronik hastalık anemisi mevcuttu. Tanıdan takibe KHA oranının düşüşü anlamlıydı.

15. Kohort-2 grubunda hastaların tanı anında % 66,4'ünde akut faz reaktanı pozitif iken, takipte bu oran % 20,7 idi.

16. Tanı anında CRP ortalama değeri 25,3±35,3 mg/l iken, takipte 5,8±14,2 mg/l idi ve hastalardaki CRP yüksekliği oranı tanı anında % 34,5, takipte % 11,2 idi. Bu iki değişkendeki düşüş anlamlıydı.

17. Tanı anında ESH ortalama değeri 32,5±25,4 mm/sa iken, takipte 13,2±10,2 mm/sa idi ve hastalardaki ESH yüksekliği oranı tanı anında % 56, takipte % 16,4 idi. Bu iki değişkendeki düşüş anlamlıydı.

18. Tanı anında albumin ortalama değeri 3,94±0,75 gr/dl iken, takipte 4,45±0,4 g/dl idi ve hastalardaki albumin düşüklüğü oranı tanı anında % 25,9, takipte % 2,6 idi.

19. Tanı anında hastaların % 80,6'sında demir eksikliği saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Tanı anındaki demir eksikliği anemisi oranı % 57,5'ti. İki ana alt grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

20. Tanı anında anemisi olan hastaların % 92,9'unda (en sık) ve demir eksikliği saptanan hastaların %71,3'ünde demir eksikliği anemisi mevcuttu.

21. Tanı anında ferritin ortalama değeri $36,9 \pm 66,1$ µg/l olarak saptandı. ÜK hastalarındaki ortalama $26,2 \pm 61,8$ µg/l ferritin değeri anlamlı olacak şekilde daha düşüktü.

22. Ferritin değeri tanı anında hastaların % 68,1'inde 30 µg/l değerinin altında saptandı. Crohn hastalığında %59, ÜK'de %76,8 oranında hastanın değeri 30 µg/l değerinin altındaydı. Bu oran anlamlıydı.

23. Hastaların tanı anında %81'inde demir eksikliği saptanırken, takipte bu oran %71,6 idi. Tanı anında ve takipteki oranlar iki ana grupta farklılık göstermedi.

24. Demir eksikliği anemisi tanı anında % 57,8 ve takipte % 25,9 oranında saptandı. Tanı anında ve takipteki oranlar iki ana grupta farklılık göstermedi. Tanı anı ile takipteki demir eksikliği anemisi oranları karşılaştırıldığında tüm hastalarda ve iki ana grupta ayrı ayrı azalmalar anlamlıydı.

25. Tanı anındaki ferritin ortalama değeri $33,9 \pm 64,2$ µg/l iken takipte bu ortalama değer $25,5 \pm 23,2$ µg/l olarak saptandı. Tanı anı ile takipteki ferritin değerleri karşılaştırıldığında kohort-2 grubunda tüm hastalarda farklılıklar anlamlı değil iken CH'deki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı.

26. Ferritin tanı anında hastaların % 71,6'sında ve takipte % 67,2'sinde eksikti. Tanı anı ile takipte anlamlı değişiklik yoktu.

27. Tanı anında B12 vitamin eksikliği oranı % 21,3, B₁₂ vitamin eksikliği anemisi oranı % 11,9 ve B₁₂ vitamini ortalama değeri $375 \pm 184,5$ pmol/l olarak saptandı. Crohn hastalığı ve ÜK arasında B₁₂ vitamin eksikliği, anemisi ve ortalama değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

28. Tanı anında kohort-2 grubunda B₁₂ vitamin eksikliği oranı % 22,4, B₁₂ vitamin eksikliği anemisi oranı % 14,7 ve B12 vitamini ortalama değeri 362 ± 172

pmol/l olarak saptandı. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit arasında B12 vitamin eksikliği, anemisi ve ortalama değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

29. Takipte B₁₂ vitamin eksikliği oranı % 9,5, B₁₂ vitamin eksikliği anemisi oranı % 1,7 ve B₁₂ vitamini ortalama değeri 365±169 pmol/l olarak saptandı. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit arasında B₁₂ vitamin eksikliği, anemisi ve ortalama değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

30. Tanı anındaki ve takipteki B₁₂ vitamin eksikliği ve anemisi oranındaki düşüş anlamlı iken B₁₂ vitamini ortalama değerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi.

31. Tanı anında folik asit eksikliği oranı % 14,4, folik asit eksikliği anemisi oranı %8,8 ve folik asit ortalama değeri 7,31±3,25 nmol/l olarak saptandı. Crohn hastalığındaki folik asit eksikliği (% 21,8) ve folik asit eksikliği anemisi (% 15,4) oranı ÜK'ye göre istatistiksel olarak anlamlıydı; folik asit değerinde anlamlı farklılık yoktu.

32. Tanı anında kohort-2 grubunda folik asit eksikliği oranı % 13,8, folik asit eksikliği anemisi oranı % 9,5 ve folik asit ortalama değeri 7,17±3,14 nmol/l olarak saptandı. Crohn hastalığındaki folik asit eksikliği (%20,8) ve folik asit eksikliği anemisi (%17) oranı ÜK'ye göre istatistiksel olarak anlamlıydı; folik asit değerinde anlamlı farklılık yoktu.

33. Takipte (1.yıl) folik asit eksikliği oranı % 4,3, folik asit eksikliği anemisi oranı %1,7 ve folik asit ortalama değeri 8,08±3,19 nmol/l olarak saptandı. Crohn hastalığı ve ÜK arasında folik asit eksikliği, anemisi ve ortalama değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

34. Tanı anındaki ve takipteki folik asit eksikliği ve anemisi oranındaki düşüş ile folik asit ortalama değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Değişimler iki ana alt grupta CH'de anlamlı iken, ÜK'de değildi.

35. Tanı anında anemi sıklığı 10 yaşın altındaki ve özgeçmişinde hastalık bulunan hastalarda anlamlı olacak şekilde daha düşüktü.

36. Hastaların şikayetleriyle anemi sıklığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde tüm EBH hastalarında ve CH’de ishali ve kilo kaybı olanlarda; ÜK’de ise sadece karın ağrısı olanlarda anlamlı şekilde anemi sıklığı daha fazlaydı.

37. Rektal muayenesinde bulgusu olanlarda anemi oranı % 72,7 idi ve anlamlı farklılık yoktu. Crohn hastalarında ise rektal bulgu olanlarda % 80,8 anemi oranı anlamlıydı. Anal fistül ve apse sadece CH’de mevcuttu ve sırasıyla % 92,9 ve % 93,3 oranındaki anemi oranları anlamlıydı.

38. Hastaların antropometrik ölçümleri ile anemi sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

39. Laboratuvar faktörlerden WBC ve PLT ortalama değerleri anemisi saptanan anlamlı şekilde yüksek, WBC yüksekliği saptanan hastalardaki anemi sıklığı arasında anlamlı fark yok ve PLT yüksekliği saptanan hastalarda anemi sıklığı anlamlı şekilde yüksekti.

40. Hastaların AFR’leri (CRP, ESH, albumin) ortalama değerleri anemisi saptanan hastalarda anlamlı şekilde yüksekti, eşik değer altında veya yüksek saptanan hastalardaki anemi sıklığı oranı anlamlı değildi.

41. Ferritin ortalama değeri anemili hastalarda anlamlı şekilde düşük ve ferritin düşüklüğü saptanan hastalarda anemi sıklığı anlamlı şekilde faha yüksekti.

42. B₁₂ vitaminin ortalama değeri anemili hastalarda anlamlı farklılık göstermez iken B₁₂ vitamin ve folik asit eksikliği saptanan hastalardaki anemi sıklığıda anlamlı değildi. Folik asit ortalama değeri anemili hastalarda daha düşüktü ve bu oran anlamlıydı.

43. Fekal kalpropektin ortalama değeri anemili hastalarda daha yüksekti ve aynı zamanda FK yüksekliği saptanan hastalarda anemi sıklığı daha fazlaydı. Bu iki farklılıkta anlamlıydı.

44. Hastalık şiddetine göre orta veya ağır indeks puana sahip hastalarda anemi sıklığı % 74,5’ti ve anlamlı ilişki mevcuttu. İki ana alt grupta da indeks puan ortalamaları anlamlı derecede yüksekti.

45. Hastalık fenotiplerinde CH’de anlamlı ilişki saptanmaz iken ÜK’de E4 fenotipi % 75’lik anemi sıklığı ve S1’deki % 94,4’lük anemi sıklığı anlamlı derecede yüksekti.

46. Anemi sıklığı hastaneye yatışı bulunan hastalarda % 65,5'ti ve anlamlı şekilde yüksekti. Ayrıca anemisi olanların hastanede yatış günü anlamlı derecede daha uzundu.

47. Hastaların ilk yılda aldığı tedaviler ile anemi sıklığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde azatiopürin, steroid ve anti-TNF ajan alan hastaların anemi sıklığının daha fazla olduğu saptandı.



7. KAYNAKLAR

1. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, De Ridder L, vd. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(6):795–806.
2. Loddo I, Romano C. Inflammatory bowel disease: Genetics, epigenetics, and pathogenesis. *Front Immunol.* 2015;6(NOV):6–11.
3. Danese S, De La Motte C, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: Clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(5):938–45.
4. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, vd. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: A statewide population-based study. *J Pediatr.* 2003;143(4):525–31.
5. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2017;152(2):313-321.e2. Available at: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.020>
6. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, vd. Definition of Phenotypic Characteristics of Childhood-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1114–22.
7. Goyal A, Zheng Y, Albenberg LG, Stoner NL, Hart L, Alkhouri R, vd. Anemia in Children With Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper by the IBD Committee of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(4):563–82.
8. Rempel J, Grover K, El-Matary W. Inflammatory bowel disease: Foiling inflammatory bowel disease. *Nutr* 2021,. 2021;13(236).
9. Gisbert JP, Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1299–307.
10. Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(2):123–30.
11. Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, Pérez-Calle JL, Rodríguez M, Algaba A, vd. Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: Hematological response and quality of life improvement. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(10):1485–91.
12. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: Managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(11–12):1507–23.

13. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, vd. Natural History of Pediatric Crohn's Disease: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1106–13.
14. Goodhand JR, Kamperidis N, Rao A, Laskaratos F, McDermott A, Wahed M, vd. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(3):513–9.
15. Lopes AI, Azevedo S, Cabral J, Ferreira MG, Sande-Lemos P, Ferreira R, vd. Portuguese Consensus on Diagnosis, Treatment, and Management of Anemia in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *GE Port J Gastroenterol*. 2020;27(4):244–54.
16. Fiocchi C. Inflammatory Bowel Disease: Etiology and Pathogenesis. *Gastroenterology*. 1998;115(1):182–205.
17. Dalzell AM, Ba'Ath ME. Paediatric inflammatory bowel disease: review with a focus on practice in low- to middle-income countries. *Paediatr Int Child Health* [Internet]. 2019;39(1):48–58. Available at: <https://doi.org/10.1080/20469047.2019.1575056>
18. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):91–9.
19. Michael J. Rosen, MD, MSCI, Ashish Dhawan, MBBS, MSPH, and Shehzad A. Saeed M. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *Curr Probl Pediatr*. 2015;169(11):1053–60.
20. Tremaine WJ. Diagnosis and Treatment of Indeterminate Colitis. *Gastroenterol Hepatol Vol*. 2011;7(12):826–8.
21. Baldassano RN, David A. Piccoli. Inflammatory bowel disease in the pediatric and adolescent patient. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28(2):275–91.
22. Kelsen J, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14 Suppl 2:10–2.
23. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003;88:995–1000.
24. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, vd. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* [Internet]. 2012;142(1):46-54.e42. Available at: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>
25. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, Neil Shah 5, Kammermeier J, Abdul Elkadri 6 7, vd. The Diagnostic Approach to Monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease.

Gastroenterology. 2014;147(5):990–1007.

26. Abramson O, Durant M, Mow W, Finley A, Kodali P, Wong A, vd. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr* [Internet]. 2010;157(2):233-239.e1. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.024>
27. Ye1 Y, Pang1 Z, Chen2 W, Ju1 S, Zhou1 C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(12):22–9.
28. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, vd. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1559–68.
29. Malmborg P, Grahnsquist L, Lindholm J, Montgomery S, Hildebrand H. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm county, 2002-2007. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(1):29–34.
30. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyla P, Van Den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423–39.
31. Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: The Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1451–9.
32. Ananthakrishnan* AN, Khalili* H, Higuchi‡ LM, Bao§ Y, Korzenik* JR, Edward L. Giovannucci||, James M. Richter*, Charles S. Fuchs§,¶ and ATC. Higher Predicted Vitamin D Status Is Associated With Reduced Risk of Crohn’s Disease. *Gastroenterology*. 2012;142(3):482–9.
33. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, vd. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: A multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(1):51–7.
34. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *NIH Public A*. 2011;474(7351):307–17.
35. Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T, Fujii M, Shioya M, Imaeda H, vd. Reduced Abundance of Butyrate-Producing Bacteria Species in the Fecal Microbial Community in Crohn’s Disease. *Digestion*. 2016;93(1):59–65.
36. Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ, Gold DM, Kessler BH, Levine JJ. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(5):609–13.

37. Ogura^{*2} Y, Bonen³² DK, Inohara^{*} N, Nicolae[§] DL, Chen^{*} FF, Ramos³ R, vd. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411:603–5.
38. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, vd. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):599–603.
39. Mirza MM, Lee J, Teare D, Hugot JP, Laurent-Puig P, Colombel JF, vd. Evidence of linkage of the inflammatory bowel disease susceptibility locus on chromosome 16 (IBD1) to ulcerative colitis. *J Med Genet*. 1998;35(3):218–21.
40. McGovern D, Kugathasan S, Judy H. Cho. Genetics of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2015;149(5):1163–76.
41. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJP, Mascheretti S, vd. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: A cohort study. *Lancet*. 2002;359(9318):1661–5.
42. Malaty HM, Fan X, Opekun AR, Thibodeaux C, Ferry GD. Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: A 12-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(1):27–31.
43. Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol*. 2013;5(1):237–47.
44. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504–17.
45. Cosnes J. Tobacco and IBD: Relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(3):481–96.
46. M.T. C, C. M, C. B, B.D. M. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *Am Soc Nutr Sci [Internet]*. 2000;130(11):2648–52. Available at: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L30815739>
47. Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, Wewer V. Environmental factors and risk of developing paediatric inflammatory bowel disease - A population based study 2007-2009. *J Crohn's Colitis [Internet]*. 2013;7(1):79–88. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.05.024>
48. Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ashwin N Ananthakrishnan. Systematic review with meta-analysis: Breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):780–9.

49. Klement E, Regev V Cohen, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease [4]. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(1342):52.
50. Hold GL, Smith M, Grange C, Watt ER, El-Omar EM, Mukhopadhy I. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: What have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol.* 2014;20(5):1192–210.
51. Fasano A. Leaky Gut and Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allerg Immunol.* 2012;42(November 2011):71–8.
52. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf S, Manichanh C, vd. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59–65.
53. Kaistha A, Levine J. Inflammatory Bowel Disease: The Classic Gastrointestinal Autoimmune Disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* [Internet]. 2014;44(11):328–34. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cppeds.2014.10.003>
54. De Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;13(1):13–27. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>
55. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn’s, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2017;26(6):349–55. Available at: <http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.10.003>
56. Sands BE. From symptom to diagnosis: Clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology.* 2004;126(6):1518–32.
57. Sakata T, Niwa Y, Goto H, Hirooka Y, Hayakawa T, Ohmiya N, vd. Asymptomatic inflammatory bowel disease with special reference to ulcerative colitis in apparently healthy persons. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):735–9.
58. Singh B, George BD, McC Mortensen NJ. Surgical therapy of perianal Crohn’s disease. *Dig Liver Dis.* 2007;39(10):988–92.
59. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ.* 2017;357:1–15.
60. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EOB. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: A prospective study. *Gastroenterology* [Internet]. 1993;105(3):681–91. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90883-E](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(93)90883-E)
61. Shamir R, Phillip M, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn’s disease: Pathogenesis and interventions. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(5):620–8.

62. Massironi S, Rossi RE, Cavalcoli FA, Della Valle S, Fraquelli M, Conte D. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: Therapeutic approaches. *Clin Nutr.* 2013;32(6):904–10.
63. Escher JC. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: Recommendations for diagnosis - The Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(1):1–7.
64. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, vd. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314–21.
65. Oliva S, Thomson M, De Ridder L, Martín-De-Carpi J, Van Biervliet S, Braegger C, vd. Endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease: A position paper on behalf of the Porto IBD Group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(3):414–30.
66. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology.* 2002;123(2):450–60.
67. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: Diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(11):2235–41.
68. Vermeire S, Joossens S, Peeters M, Monsuur F, Marien G, Bossuyt X, vd. Comparative study of ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody) assays in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2001;120(4):827–33.
69. Booya F, Fletcher JG, Huprich JE, Barlow JM, Johnson CD, Fidler JL, vd. Active crohn disease: CT findings and interobserver agreement for enteric phase CT enterography. *Radiology.* 2006;241(3):787–95.
70. Duigenan S, Gee MS. Imaging of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Am J Roentgenol.* 2012;199(4):907–15.
71. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749–53.
72. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, Griffiths AM, Katz AJ, Grand RJ, Boyle JT et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12 (4)(449):439–47.
73. Otley A, Loonen H, Parekh N, Corey M, Sherman PM, Griffiths AM. Assessing activity of

- pediatric Crohn's disease: Which index to use? *Gastroenterology*. 1999;116(3):527–31.
74. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, vd. Development, Validation, and Evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: A Prospective Multicenter Study. *Gastroenterology*. 2007;133(2):423–32.
 75. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, vd. Management of pediatric ulcerative colitis: Joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(3):340–61.
 76. Turner D, Seow CH, Greenberg GR, Griffiths AM, Silverberg MS, Steinhart AH. A Systematic Prospective Comparison of Noninvasive Disease Activity Indices in Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2009;7(10):1081–8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2009.06.024>
 77. Aloï M, Nuti F, Stronati L, Cucchiara S. Advances in the medical management of paediatric IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014;11(2):99–108. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2013.158>
 78. Penagini F, Dilillo D, Borsani B, Cococcioni L, Galli E, Bedogni G, vd. Nutrition in pediatric inflammatory bowel disease: From etiology to treatment. A systematic review. *Nutrients*. 2016;8(6):1–27.
 79. Verburgt CM, Ghiboub M, Benninga MA, de Jonge WJ, Van Limbergen JE. Nutritional therapy strategies in pediatric Crohn's disease. *Nutrients*. 2021;13(1):1–20.
 80. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, De Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr*. 2009;12(4):444–54.
 81. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva: World Health Organization, 2011.
 82. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016;387(10021):907–16.
 83. Subramaniam G, Girish M. Iron Deficiency Anemia in Children. *Indian J Pediatr*. 2015;82(6):558–64.
 84. Gerasimidis K, McGrogan P, Edwards CA. The aetiology and impact of malnutrition in paediatric inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet*. 2011;24(4):313–26.
 85. Cullis J. Anemia of Chronic Disease. *Clin Med (Northfield Il)*. 2013;13(2):193–6.
 86. Ganz T. Hepcidin and Its Role in Regulating Systemic Iron Metabolism. *Am Soc Hematol*. 2006;29–35.

87. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30–9.
88. Gunshin H, Fujiwara Y, Custodio AO, DiRenzo C, Robine S, Andrews NC. Slc11a2 is required for intestinal iron absorption and erythropoiesis but dispensable in placenta and liver. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1258–66.
89. Drakesmith H, Nemeth E, Ganz T. Ironing out ferroportin. *HHS Public*. 2015;22(5):777–87.
90. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MD, Donovan A, Ward DMV, vd. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* (80-). 2004;306(5704):2090–3.
91. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010;7(11):599–610. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2010.151>
92. Clark SF. Iron deficiency anemia: Diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25(2):122–8.
93. Thayu M, Petar Mamula. Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2005;8:411–7.
94. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, vd. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis*. 2015;9(3):211–22.
95. Weisshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(6):576–81.
96. Battat R, Kopylov U, Szilagyi A, Saxena A, Rosenblatt DS, Warner M, vd. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: Prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(6):1120–8.
97. Fenech M, Aitken C, Rinaldi J. Folate, vitamin B12, homocysteine status and DNA damage in young Australian adults. *Carcinogenesis*. 1998;19(7):1163–71.
98. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, vd. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: Improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics*. 2002;109(1):45–60.
99. Miller SD, Cuffari C, Akhuemonkhan E, Guerrerio AL, Lehmann H, Hutfless S. Anemia screening, prevalence, and treatment in pediatric inflammatory bowel disease in the United States, 2010-2014. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(2):152–61.
100. Gasche C, Lomer MCE, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004;53(8):1190–7.

101. Wiskin AE, Fleming BJ, Wootton SA, Beattie RM. Anaemia and iron deficiency in children with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2012;6(6):687–91. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2011.12.001>
102. Carvalho FSG de, de Medeiros IA, Antunes H. Prevalence of iron deficiency anemia and iron deficiency in a pediatric population with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2017;52(10):1099–103. Available at: <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1342137>
103. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, vd. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(12):1545–53.
104. De Silva AD, Tsironi E, Feakins RM, Rampton DS. Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: A prospective, comparative trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(11–12):1097–105.
105. Danko I. Response of iron deficiency anemia to intravenous iron sucrose in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2018;21(2):162–8.
106. Danese S, Hoffman C, Vel S, Greco M, Szabo H, Wilson B, vd. Anaemia from a patient perspective in inflammatory bowel disease: Results from the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Association's online survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(12):1385–91.
107. Sjöberg D, Holmström T, Larsson M, Nielsen AL, Holmquist L, Rönnblom A. Anemia in a population-based ibd cohort (ICURE): Still high prevalence after 1 year, especially among pediatric patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(12):2266–70.
108. Aljomah G, Baker SS, Schmidt K, Alkhouri R, Kozielski R, Zhu L, vd. Anemia in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(3):351–5.
109. Gerasimidis K, Barclay A, Papangelou A, Missiou D, Buchanan E, Tracey C, vd. The epidemiology of anemia in pediatric inflammatory bowel disease: Prevalence and associated factors at diagnosis and follow-up and the impact of exclusive enteral nutrition. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(11):2411–22.
110. Ehrlich S, Mark AG, Rinawi F, Shamir R, Assa A. Micronutrient Deficiencies in Children With Inflammatory Bowel Diseases. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(2):315–22.
111. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116(7 SUPPL. 1):44–9.
112. Høivik ML, Reinisch W, Cvancarova M, Moum B. Anaemia in inflammatory bowel disease: A population-based 10-year follow-up. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(1):69–76.

113. Kugathasan S, Cohen S. Searching for New Clues in Inflammatory Bowel Disease: Tell Tales From Pediatric IBD Natural History Studies. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1038–41.
114. Revel-Vilk S, Tamary H, Broide E, Zoldan M, Dinari G, Zahavi I, vd. Serum transferrin receptor in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr*. 2000;159(8):585–9.
115. Fritz J, Walia C, Elkadri A, Pipkorn R, Dunn RK, Sieracki R, vd. A Systematic Review of Micronutrient Deficiencies in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(3):445–59.
116. Costa COPC, Carrilho FJ, Nunes VS, Sipahi AM, Rodrigues M. A snapshot of the nutritional status of Crohn's disease among adolescents in Brazil: A prospective cross-sectional study. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2015;15(1):1–8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-015-0403-2>
117. Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR, Musca T, Ingravalle F, Sicignano LL, vd. Nutrition and IBD: Malnutrition and/or Sarcopenia? A Practical Guide. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017.
118. Bager P, Befrits R, Wikman O, Lindgren S, Moum B, Hjortswang H, vd. The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(3):304–9.
119. Wolffenbuttel BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* [Internet]. 2019;3(2):200–14. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002>
120. Miele E, Shamir R, Aloï M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, vd. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(4):687–708.
121. ThayuM, Leonard MB, Baldassano RN et al. Prevalence of anemia in incident pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41:547–548. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41:547–8.