

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

ÇOCUKLUK ÇAĞI İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI
(Klinik, Laboratuvar ve Endoskopik Bulguları, Tedavi ve Uzun Süreli İzlemi)

Dr. Makbule Eren

Tez danışmanı: Prof. Dr. Nurten Koçak

PEDİATRİK GASTROENTEROLOJİ, HEPATOLOJİ ve BESLENME
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2004

156514



ÖZET

İnflamatuvar bağırsak hastalığı çocuklarda da artan sıklıkta görülen idiyopatik, kronik ve inflamatuvar bir hastalık olup Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olarak iki ana hastalığı ve klinikopatolojik olarak her iki hastalığa ait bulgu ve belirtilere sahip olup ayırım yapılamayan “indetermine koliti” (İK) kapsar. Çalışmamızda inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı ile takip edilen, yaşları 2-16 yıl arasında ve izlem süreleri 1-90 ay arasında değişen 19’u erkek ve 11’i kız 30 hastanın Cytomegalovirüs (CMV) IgM, “Clostridium difficile” toxini, “Entamoeba histolytica” antijen ve antikoru, Helicobacter pylori (H. pylori) Ig G antikoru bakılıp üre nefes testi yapılarak, çölyak ve hepatit A ve B belirleyicileri, protein C, S, antitrombin III (ATIII) aktiviteleri, homosistein, lipoprotein a, fibrinojen, artmış fibrinolizise yönelik D-dimer, sedimentasyon, C reaktif protein (CRP), beta 2 mikroglobülin, “angiotensin converting enzim” (ACE) ve çinko düzeyleri, anti nükleer antikor (ANA), anti-dsDNA, anti-düz kas antikor (ASMA), karaciğer-böbrek mikrozomal (LKM) antikor, perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (pANCA) araştırılarak hastalığın takip ve komplikasyonları değerlendirildi. Tedavi olarak mesalaminin oral veya rektal preparatları, azatioprin (AZA) ve steroid verildi. Dirençli vakalarda cerrahi uygulandı. Klinikopatolojik bulgularına göre 10 hasta (%33.3) ÜK, 9 hasta (%30) CH ve 11 hasta (%36.7) İK tanısı aldı. İshal 20 hastada (%66.7), rektal kanama 18 hastada (%60) ve karın ağrısı 13 hastada (%43.3) olmak üzere en sık başvuru şikayetleri idi. Hastaların ilk başvuru anında fizik inceleme bulguları değerlendirildiğinde 7 hastada (%23.3) malnütrisyon, 6 hastada (%20) büyüme geriliği en sık görülen bulgularıydı. Sıklıkla rektum ve sigmoid tutulumu izlenirken [22 hasta (%73.3)] ülseratif kolit olan 3 hastanın (%30) rektumunda makroskopik olarak lezyon görülmedi. Gastrointestinal sistem komplikasyonu olarak en sık rektal darlık [2 hasta (%6.7)] görüldü. Onüç hastada (%56.5) osteoporoz, 4 hastada (%17.4) osteopeni saptandı. Yirmiyedi hastada (%90) başvuru anında anemi tespit edilirken CRP ve sedimentasyon yüksekliği sırasıyla 22 (%73.3) ve 21 hastada (%70) görüldü. Onbir hastada (%52.3) beta 2 mikroglobülin yüksekliği, 11 hastada (%52.4) serum çinko düzeyi, 1 hastada (%3.3) serum vitamin B₁₂ düzeyi, 9 hastada (%39.1) protein C aktivitesi, 5 hastada (%21.7) protein S aktivitesi, 1 hastada (%4.5) ATIII aktivitesi düşük tespit edilirken bakılan hastaların %23.8’inde fibrinojen, %10.5’inde homosistein, %9.5’inde lipoprotein a ve %15.7’sinde D-dimer yüksek

bulundu. Hastaların serum folat ve ACE seviyeleri normaldi. Ülseratif kolit hastalarının beşinde (%50) CH olanların 1'inde (%11.1) pANCA pozitifliği görüldü ($p= 0.076$). Hastaların hiçbirinde çölyak hastalığı, hepatit A veya B enfeksiyonu tespit edilmediği gibi hiçbirinde “Clostridium difficile” toksini veya CMV Ig M pozitifliği yoktu. Hastaların çoğunun kolonoskopik olarak evre II'de (%48.3) olduğu görüldü. İzlenen 24 hastanın 15'inde (%62.5) 2-18 ay arasında klinik remisyon elde edilirken bu hastaların 8'i (%53.3) 1-24 ay arasında relaps oldu ve en sık relaps nedeni olarak amebik enfestasyon (%73.3) tespit edildi. Sonuç olarak çocukluk çağı inflamatuvar bağırsak hastalığında tanıda serum hemoglobin düzeyi, CRP ve sedimentasyon gibi akut faz reaktanlarının yanında yüksek beta 2 mikroglobülin düzeyinin önemli olduğu, çinko düzeyinin düşük olabileceği, osteopeni ve osteoporozun önemli bir sorun olduğu, protein C, S ve ATIII gibi faktörlerin aktivitesinin düşük, homosistein ve lipoprotein a düzeyinin yüksek olabileceği, hastalığın relaps oranının yüksek olduğu ve en sık relaps nedeninin amebik enfestasyon olduğu görüldü. Crohn hastalığı ve ÜK ayırımında pANCA ve rektal tutulum varlığının kesin ayırım imkanı sağlamadığı, ayırıcı tanı için klinikopatolojik korelasyon yapılması gerektiği görüldü.

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, idiopathic, inflammatory process that includes two major diseases, Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). However, sometimes features suggestive both diseases, reflecting the inability to make a clear separation, may compose a holding category called indeterminate colitis (IC). Thirty patients with IBD, 19 male and 11 female, aged between 2-16 years were enrolled in our study. They were followed for 1-90 months. Cytomegalovirus (CMV) IgM, Clostridium difficile toxin, Entamoeba histolytica antigen and antibody, Helicobacter pylori antibody together with urea breath test, markers for celiac disease, hepatitis A and B infection, serum protein C, S, antithrombin III (ATIII) activities, homocystein, lipoprotein a, fibrinogen, D-dimer, sedimentation rate, C reactive protein (CRP), beta 2 microglobulin, angiotensin converting enzyme (ACE) and zinc levels, anti-nuclear antibody (ANA), anti- DNA, anti-smooth muscle antibody (ASMA), liver- kidney microsomal (LKM) antibody, perinuclear antineutrophyl cytoplasmic antibody (pANCA) serology, complications and prognosis of the patients were evaluated. Mesalamine (oral or rectal applications), steroid and azathioprine (AZA) treatment have been applied. Surgical therapy was reserved for resistant cases and complications. Ten children (%33.3) were diagnosed as UC, 9 (%30) CD and 13 (%36.7) with IC. As the major complaint, chronic diarrhea was present in 20 (%66.7), rectal bleeding in 18 (%60) and abdominal pain in 13 patients (%43.3). Malnutrition and growth failure was present in 7 (%23.3) and 6 (%20) patients respectively. A high proportion of the patients [22 patients (%73.3)] had recto-sigmoid involvement. Macroscopically rectal sparing was observed in 3 patients with UC. Osteoporosis and osteopenia were found to be present in 13 (%56.5) and 8 (%34.8) patients, respectively. Anemia was present in 27 (%90) patients whereas increase in CRP level and sedimentation rate were observed in 22 (73.3%) and 21 (70%) patients, respectively. Increase in serum beta 2 microglobulin, fibrinogen, homocystein, lipoprotein a, D-dimer levels were present in 11 (%52.4), 5 (%23.8), 2 (%10.5), 2 (%9.5), 3 (%15.7) patients, respectively whereas decrease in serum zinc, vitamin B₁₂ levels and protein C, S and ATIII activities were found in 11 (%52.4), 1(%3.3), 9 (%39.1), 5 (%21.7), 1 (%4.5) patients, respectively. Serum folate and ACE levels were normal in all of the patients. Perinuclear antineutrophyl cytoplasmic antibody was positive in five UC

patients (% 50) while it was positive in 1 patient (%11.1) with CD ($p=0.076$). None of the patients were found to have celiac disease, hepatitis A, hepatitis B, Clostridium difficile or CMV infection. Most of the patients (% 48.3) were diagnosed as grade II in colonoscopic evaluation. The most frequent complication was found to be rectal stenosis (2 patients (%6.7)]. Clinical remission was achieved in 15 patients (%62.5) after 2-18 months of treatment. Recurrence, in which Entameoba histolytica infestation was the prominent triggering factor (%73.3), was observed in 8 of them (%53.3) after 1-24 months of remission. It was concluded that IBD in childhood is a chronic disease with high recurrence rate. Serum hemoglobin and CRP levels, sedimentation rate and beta 2 microglobulin level seem to be important in predicting the activity of IBD. Beside zinc and vitamin B₁₂ deficiency, osteopenia, osteoporosis, decrease in protein C, S, ATIII activities, increase in homocystein, lipoprotein a, fibrinogen and D-dimer might be seen in IBD. Since neither pANCA positivity nor rectal involvement provides definite differentiation, clinicopathologic correlation is necessary for the differential diagnosis of the two diseases.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	Sayfa III
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VII
KISALTMALAR	X
TABLolar VE ŞEKİLLER	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2. ETİYOLOJİ	4
2.2.1. Genetik	5
2.2.2. Çevresel faktörler	5
2.2.3. Mikrobiyal etmenler	7
2.2.4. Beslenme	8
2.3. PATOGENEZ	9
2.4. KLİNİK	11
2.4.1. Ülseratif kolit	12
2.4.2. Crohn hastalığı	14
2.5. EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR	17
2.5.1. Ekstraintestinal bulguların patogenezi	18
2.5.2. Romatolojik Hastalıklar	18
2.5.3. Cilt bulguları	19
2.5.4. Göz Bulguları	19
2.5.5. Hematolojik Bulgular	19
2.5.6. Hepatobiliyer sistem bulguları	21
2.5.7. Pankreas	21
2.5.8. Renal bulgular	21
2.5.9. Kardiyak Bulgular	22
2.5.10. Pulmoner bulgular	22
2.5.11. Nörolojik bulgular	22
2.6. HASTALIK KOMPLİKASYONLARI	22
2.6.1. Toksik megakolon	22

2.6.2. Malnütrisyon	22
2.6.3. Büyüme geriliği	23
2.6.4. Osteomalazi	23
2.6.5. Osteonekrozis	23
2.6.6. Osteopeni	23
2.6.7. Perianal hastalık	24
2.6.8. Renal hastalık	24
2.6.9. Kolorektal kanser	24
2.7. TANI	24
2.7.1. Endoskopik incelemeler	25
2.7.2. Radyolojik incelemeler	28
2.7.3. Serolojik testler	32
2.8. TEDAVİ	33
2.8.1. Medikal tedavi	33
2.8.2. Beslenme tedavisi	39
2.8.3. Parazit tedavisi	42
2.8.4. İnflamatuvar bağırsak hastalığında cerrahi endikasyonları	42
2.8.5. Olgulara göre uygulanacak tedavi protokolü	42
3. HASTALAR VE YÖNTEM	44
3.1. Hastalar	44
3.2. Öykü ve fizik inceleme	44
3.3. Tam kan sayımı ve biyokimyasal çalışmalar	44
3.4. Endoskopik işlemler	44
3.5. Helicobacter pylori enfeksiyonuna yönelik testler	46
3.6. Radyolojik incelemeler	46
3.7. Otoimmüniteye yönelik incelemeler	46
3.8. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile birliktelik gösteren hastalıklara yönelik çalışmalar	47
3.9. Hastalık aktivitesini gösteren testler	47
3.10. Hastalık aktivasyonuna neden olan faktörlerin araştırılması	47
3.11. İnflamatuvar bağırsak hastalığında tromboza yönelik tetkikler	48
3.12. Diğer incelemeler	49
3.13. Tedavi	49

3.14. İstatistiksel yöntem	50
4. BULGULAR	51
4.1. Klinik özellikler	51
4.2. Hastalık yayılımı	54
4.3. Komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıklar	54
4.4. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve kemik metabolizması	56
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	86
7. KAYNAKLAR	88



KISALTMALAR

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
CH: Crohn hastalığı
ÜK: Ülseratif kolit
İK: İndetermine kolit
MICA: Major histocompatibility complex class I chain-related gene A
NSAI: Non-steroid anti inflamatuvar
CMV: Cytomegalovirüs
İL: İnterlökin
Th: T helper
İFN: İnterferon
TNF: Tümör nekrotizan faktör
PMNL: Polimorfonükleer hücre
KMD: Kemik mineral dansitometrisi
ATIII: Antitrombin III
MTHFR: Metil tetrahidrofolat redüktaz
PSK: Primer sklerozan kolanjit
ANA: Antinükleer antikor
ASMA: Düz kas antikoru
PEM: Protein enerji malnütrisiyonu
REE: “Resting energy expenditure”
AN: Anoreksia nervoza
IGF: “İnsülin like growth factor”
TPN: Total parenteral nütrisyon
BT: Bilgisayarlı tomografi
MRG: Magnetik rezonans görüntüleme
USG: Ultrasonografi
Hb: Hemoglobin
ESR: Sedimantasyon
pANCA: Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor
ASCA: “Saccharomyces cerevisiae antikoru”
ACE: “Angiotensin converting enzyme”

5-ASA: 5-aminosalisilik asit

6-MP: 6-Merkaptopürin

AZA: Azatioprin

TPMT: Thiopürin methyltransferase

G-CSF: Granülosit-koloni stimulan faktör

Ig: İmmünoglobülin

LKM: Karaciğer böbrek mikrozomal



TABLOLAR VE ŞEKİLLER

	Sayfa
Tablolar	
Tablo 2.1. İnflamatuvar bağırsak hastalığı tetiklenmesinde ve relapsta etken mikroorganizmalar	9
Tablo 2.2. Ülseratif kolit için klinik aktivite indeksi	13
Tablo 2.3. Ülseratif kolit için histolojik aktivite indeksi	13
Tablo 2.4. Pediatrik Crohn hastalığında aktivite indeksi	15
Tablo 2.5. İnflamatuvar bağırsak hastalığında semptomlar	17
Tablo 2.6. Crohn hastalığı için kolonoskopik aktivite indeksi	26
Tablo 2.7. Ülseratif kolit için kolonoskopik aktivite indeksi	26
Tablo 2.8. Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin kolonoskopik farkları	27
Tablo 2.9. Ülseratif kolitli hastalarda baryum enema bulguları	28
Tablo 2.10. Crohn hastalığında baryumlu grafi bulguları	30
Tablo 2.11. İnflamatuvar bağırsak hastalığında bilgisayarlı tomografi bulguları	31
Tablo 2.12. Sulfasalazin ve oral 5-Aminosalisilik asit analogları	34
Tablo 2.13. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında hastalık aktivitesine göre tedavi.	43
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve izlem süreleri	51
Tablo 4.2. Hastaların tanıları ve ilk başvuru sırasındaki şikayet ve fizik muayene bulguları	52
Tablo 4.3. Hastaların tanı anındaki ve son kontrollerindeki boy ve vücut ağırlığı dağılımları	53
Tablo 4.4. Hastaların tanı anındaki ve son kontrollerdeki BGVA dağılımı	53
Tablo 4.5. Hastalık yayılımı	54
Tablo 4.6. Komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıklar	55
Tablo 4.7. Hastaların ve kontrol grubunun kemik mineralizasyon bulguları	56
Tablo 4.8. Hastaların ve kontrol grubunun Z skor ortalamaları ve cinsiyet dağılımları	56
Tablo 4.9. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit hastalarının Z skoru ortalamaları	57
Tablo 4.10. Hastaların tanı anındaki laboratuvar bulguları	58
Tablo 4.11. Hastaların tanı ve son kontroldeki laboratuvar bulgularının ortalama değerleri	59
Tablo 4.12. Tromboza yönelik laboratuvar bulguları	60
Tablo 4.13. Tromboza yönelik bakılan tetkiklerin ortalama değerleri	61

Tablo 4.14. Hastaların pozitif bulunan antikor ve antijenler	62
Tablo 4.15. Hastalarda abdominal ultrasonografi bulguları (n=21)	63
Tablo 4.16. Hastaların özofagus mide duodenum pasaj grafisi bulguları (n= 17)	63
Tablo 4.17. Hastaların baryumlu kolon grafisi bulguları (n = 13)	64
Tablo 4.18. Hastaların MRG kolonografi bulguları (n= 7)	64
Tablo 4.19. Hastaların özofagogastroduodenoskopi bulguları (n= 15)	65
Tablo 4.20. Hastaların kolonoskopik aktiviteleri (n=29)	67
Tablo 4.21. Hastaların histopatolojik inceleme bulguları (n=30)	71
Tablo 4.22. Hastaların tanı anında ve son kontrollerinde aldıkları ilaçlar	73
Tablo 4.23. Hastaların relaps sayıları	74

Şekiller

Şekil 2.1. İnflamatuvar bağırsak hastalığının genetik ve çevresel etmenlerle ilişkisi	6
Şekil 2.2. İnflamatuvar bağırsak hastalığında patogeneze	10
Şekil 2.3. Crohn hastalığında görülen granülom	17
Şekil 4.1. Crohn hastalığı	66
Şekil 4.2. Crohn hastalığı	66
Şekil 4.3. Evre III ülseratif kolit	68
Şekil 4.4. Evre II ülseratif kolit	68
Şekil 4.5. Evre II indetermine kolit	69
Şekil 4.6. Evre III ülseratif kolit	69

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) etiyolojisi bilinmeyen, kronik inflamatuvar bir hastalık olup Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olarak bilinen iki hastalık grubunu içerir. Son yıllarda endüstriyel gelişme ile birlikte değişen yaşam şekilleri, beslenme alışkanlıkları ve diğer çevresel etmenler nedeniyle hem yetişkinlerde hem de çocuklarda insidansında artış gözlenmiştir ve hastaların %10- %15'i çocukluk döneminde tanı alırlar (1).

Etiyopatogenezinde bir çok teori ileri sürülmüş olsa da henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik, çevresel ve immün düzenleyici faktörler, “Cytomegalovirüs” (CMV), “Clostridium difficile” ve “Entamoeba histolytica” gibi birçok mikroorganizma sorumlu tutulmuştur (1). “Helicobacter pylori” ile kronikleşmesi ve ilerleyen yıllarda adenokarsinoma neden olması açısından benzerlik izlenmiştir. Birinci derece akrabalarında ÜK veya CH olan kişilerin hayat boyu İBH geliştirme riski %1.6- %5.2 olup, sigara, rafine şeker kullanımı ve apendektomi de etiyolojide sorumlu tutulan faktörlerdir (2).

Patogenezi konusunda en çok kabul gören teori mukozal bariyerden giren antijen uyarısı ile kontrol edilemeyen immün mekanizmanın aktive olduğu ve kontrolsüz olarak devam ettiğidir. Patogenezdeki etkileri tam olarak gösterilememekle beraber İBH'nın immün yetmezlik, glikojen depo hastalığı tip Ib, sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit gibi birçok hastalığa eşlik ettiği gösterilmiştir. Antigliadin, anti-endomisyum ve doku transglutaminazı antikorlarının pozitif olabileceği ve çölyak hastalığı olan hastaların birinci derece yakınlarında İBH riskinin arttığı bildirilmiştir. Ayrıca bozulmuş mukozal bariyer ve sık hospitalizasyon nedeniyle hepatit A ve B enfeksiyonunun İBH hastalarında sık olabileceği ileri sürülmüştür (3-6).

Otoimmünitinin sorumlu tutulması nedeniyle perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (pANCA), “anti-Saccharomyces cerevisiae” (ASCA) ve anti nükleer antikor (ANA) gibi antikorların pozitif olduğu gösterilmiş olup, pANCA ve ASCA'nın CH ve ÜK ayırımında kullanılabileceği bildirilmiştir (3,7).

Remisyon ve relapslarla seyreden hastalığın aktivasyonu yönünden akut faz reaktanları pozitifliği yanında serum beta 2 mikroglobülin seviyesinin arttığı ve “angiotensin converting enzim” (ACE) düzeyinin düştüğü görülmüştür (8).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanların %50'sinin büyüme hızında azalma görülür. Osteomalazi, osteonekrozis, osteopeni ve osteoporoz gibi kemik mineralizasyon bozuklukları vitamin D malabsorbsiyonu gibi, hastalığın komplikasyonu ile gelişebileceği gibi tedaviye bağlı da oluşabilir. Malnütrisyon ve çinko eksikliği görülebilecek diğer komplikasyonlardandır (3, 8).

Serumda protein C, S, antitrombin III (ATIII) seviyesinin düşmesi ve lipoprotein a ve homosistein'in artması nedeniyle İBH'da tromboz riskinin yüksek olduğu ve vitamin B₁₂ ve folik asit seviyesinin homosistein düzeyi ile ters orantılı olarak tromboz gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir (8, 9).

Lezyonların görülebilmemesine ve biyopsi alınabilmesine olanak sağladığı için hastalığın tanısında en önemli tanı yöntemi endoskopidir. Radyolojik ve serolojik testler yardımcıdır. Mukoza normal görülse dahi mikroskopik düzeyde hastalık olabileceğinden her hastada lezyonsuz bölgelerden de biyopsi alınması gerekmektedir (10).

Tedavide en çok kullanılan, antiinflamatuvar etkisi nedeniyle aminosalisilik asit ve türevleridir. Steroidin, dirençli vakalarda remisyona sağlandıktan sonra hemen uzun süreli kullanılabilecek azatioprin benzeri immünomodulator ilaçlarla değiştirilmesi hedeflenir (3).

Bu çalışmada çocukluk çağı İBH'sının etiyolojisine, kliniğine, prognozuna, komplikasyonlarına tanı ve tedavisine ışık tutmak amacıyla 30 İBH olan hasta çalışmaya alınmıştır. "Cytomegalovirüs" Ig (immünoglobülin) M, "Clostridium difficile" toxini, "Entamoeba histolytica" antijen ve antikorları, H.pylori IgG antikoru bakılıp üre nefes testi yapılarak, çölyak ve hepatit A ve B belirleyicileri; hiperkoagülabilitateye yönelik protein C, S, ATIII, homosistein, lipoprotein a, fibrinojen; artmış fibrinolizise yönelik D-dimer; hastalık aktivitesine yönelik sedimantasyon, C reaktif protein, beta 2 mikroglobülin ve "anjiotensin converting enzim" (ACE) düzeyleri; serum çinko düzeyi, otoimmüniteye yönelik anti nükleer antikor (ANA), çift sarmal nükleer antikor (anti-DNA), anti düz kas antikor (ASMA), karaciğer mikrozomal (LKM) antikor ve perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (pANCA) varlığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

İnflamatuvar bağırsak hastalığı primer olarak gastrointestinal sistemi tutan idiopatik, kronik inflamatuvar hastalıklardan olup, CH ve ÜK olarak bilinen iki major hastalık grubunu içerir. Başlangıçta bu iki gruba dahil edilemeyen bir üçüncü grup “indetermine kolit” (IK) olarak adlandırılmakta olup, ilerleyen yıllarda CH veya ÜK tanısı almaktadır (11).

Sanayileşme ve hastalığın pediatristlerce daha iyi tanınması nedeniyle yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da son yıllarda İBH insidansında artış saptanmıştır (1, 12, 13). Prevelans coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterir. Fransa’da 15 yaşın altında inflamatuvar bağırsak hastalığı prevelansı 100 binde 20 iken Amerika Birleşik Devletleri’nde 10-19 yaş arasında ÜK prevelansı 100 binde 2, CH prevelansı 100 binde 3.5 olarak bulunmuştur (14, 15). Bildirilen en küçük hasta 3 aylık olmasına rağmen sıklıkla 10-16 yaşlar arasında tanı konur (16). Sık görülen ya da mortalitesi yüksek hastalıklar grubuna girmezler. Ancak morbiditelerinin yüksek olması ve yaşam kalitesini düşürmeleri nedeniyle önemlidirler.

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Epidemiyolojik çalışmalar hastalığın gelişmiş ülkelerde gelişmemiş ülkelere göre sıklıkla arttığını göstermektedir. Gelişmiş ülkelere göre bir platoya ulaşmış olan insidans gelişmekte olan ülkelere artmaktadır. Uzakdoğu’da ve Afrika’da yapılan çalışmalar bu bölgelerde insidansın ve prevalansın artmakta olduğunu göstermektedir. Ancak yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak prevalans tüm dünyada artmakta olup endüstriyel gelişme ile birlikte değişen yaşam şekilleri, beslenme alışkanlıkları ve diğer çevresel etmenlerin bu değişiklikten sorumlu olduğu düşünülmektedir (1).

Hastaların %10-%15’i çocukluk döneminde tanı alırlar. Yaş dağılımı için önceleri “bimodal” dağılım ileri sürülmüş olup, bu model, hastalık insidansında 2.-3. ve 6.-7. dekatlarda artış olduğunu kabul eder. Son yıllarda yapılan yayınlarda hastalığın “unimodal” dağılım gösterdiği öne sürülmektedir. Buna göre; hastalığın insidansında 2. ve 3. dekatlarda artış daha sonraki dönemde azalma görülmektedir. Bu değişiklik tanı yöntemlerinin gelişmesine ve diğer kolit nedenleri ile inflamatuvar bağırsak hastalığının ayırıcı tanısının yapılabilmesine bağlanmıştır (1).

Her iki hastalığın insidansı cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Örneğin CH kadınlarda erkeklere göre biraz daha sık görülürken ÜK erkeklerde daha sıktır (1).

Hastalık ayrıca etnik farklılık da göstermektedir. Beyaz ırkta ve Yahudilerde daha sık görülmektedir (1).

Birçok immün yetmezlik hastalığı ile beraber görülebilir. T ve B hücre bozuklukları, ağır kombine immün yetmezlik, yaygın değişken immün yetmezlik, nötrofil bozuklukları, lökosit adezyon defekti, glikojen depo hastalığı tip 1b, kronik granulomatöz hastalık, Hermansky-Pudlak sendromu, akut lenfoblastik lösemi, akut myelogenik lösemi ile birliktelik bildirilmiş olup bunların patogenezi ile ilişkileri belli değildir (17-19). Çölyak hastalığı olan hastaların kendilerinde ve birinci dereceden akrabalarında ÜK insidansı normal popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca ÜK hastalarında antigliadin antikor, doku transglutaminaz antikor pozitifliği ve çölyak hastalarında da CH ile ilişkilendirilmiş olan ASCA'nın pozitif olduğu bilinmektedir (5, 20-22). Çölyak hastalığında ÜK'in neden sık görüldüğü tam olarak gösterilememekle beraber her iki hastalığın da diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Son yıllarda "major histocompatibility complex class I chain-related gene A" (MICA) üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. "Major histocompatibility complex class I chain-related gene A" bağırsakta T ve natural killer hücrelerini aktive eden bir molekül olup hem çölyak hem de ÜK ile ilişkili olan HLA-DRB1*0301 ile bağlantı içindedir (3). Ancak henüz bu konu tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.2. ETİYOLOJİ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı etiyolojisi, çevresel, genetik ve immün düzenleyici faktörlerin sorumlu olduğuna dair hipotezler ileri sürülse de, henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. En çok tartışılan nokta hastalığın sürekli ve anormal bir uyarıya uygun bir yanıt sonucu mu, yoksa normal bir uyarıya anormal uzamış bir yanıt sonucu mu olduğudur. Günümüzde en çok kabul gören görüş bir tek etkene bağlı olmaktan çok birçok faktörün ya da etmenin etkileşimi ile oluşan bir hastalık olduğudur (Şekil 2.1) (3). Etiyolojide üzerinde en çok tartışılan ve araştırılan konular aşağıda özetlenmiştir.

2.2.1. Genetik: Aile öyküsünün bulunması İBH oluşumunda önemli risk faktörlerinden olup birinci dereceden akrabasında ÜK veya CH olanlarda hayat boyu İBH geliştirme riski %1.6- %5.2'dir. Monozigotik ikizlerde de birlikte görülme sıklığı artmıştır. Crohn hastalığı olan kişilerin birinci derece yakınlarında klinik bulguları olmasa dahi intestinal inflamasyonun arttığı gösterilmiştir (23). Bu bilgiler ve ayrıca hastalığın Ashkenazi Yahudileri'nde sık görülmesi hastalığın genetik geçişinin olabileceğini düşündürmektedir.

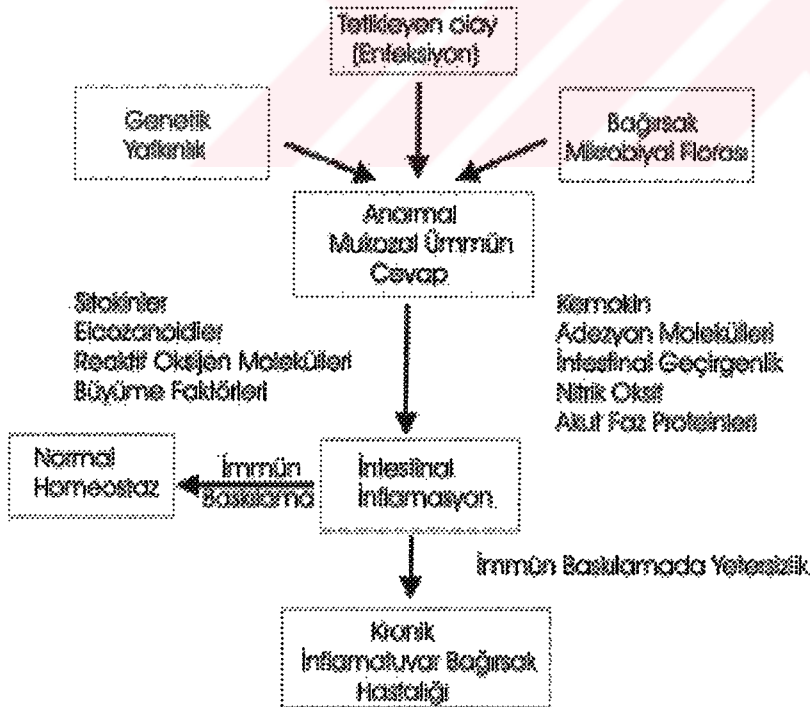
Küçük yaşta tanı alanlarda genetik ilişkinin daha çok olduğu düşünülmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda kromozom 16q, 12q, 6p, 14q lokusları ile ilişkisi gösterilmiştir (24-28). Ancak, genetik geçiş poligenik olup basit Mendel genetiği ile açıklanamaz ve tam olmayan geçiş, gen-gen ve gen-çevre ilişkilerine bağlıdır. Kromozom 16'daki gen CARD15 geni olarak adlandırılır ve normalde monositlerce sunulan bir proteinin üretiminden sorumludur. Monositler bakteriyel lipopolisakkarit ile karşılaştığında bu gen aktive olur ve NF- κ B adı verilen bir protein transkripsiyonuna neden olur. Bu protein biri apoptozisten sorumlu ve diğeri proinflamatuvar olan iki gen sistemini indükler ve inflamasyon başlar. Bu gendeki bir mutasyon sonucu regülasyon bozulursa inflamasyon artarak devam eder. Sun ve arkadaşları (29) CH olan 55 çocuk ile 101 kontrolü karşılaştırmışlar ve üçü daha sık görülen altı tane, hastalıkla ilişkili mutasyon saptamışlardır. Özellikle "dur kodonunu" oluşturan lösinden zengin ekzondaki mutasyonlar hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Bu bölgedeki 3020insC mutasyonu istatistiksel olarak anlamlı olacak derecede CH olanların %36'sında, kontrollerin ancak %4'ünde saptanmıştır. Mutasyonların fenotipe etkisine bakıldığında CARD geninde mutasyonu olan hastalarda ileokolonik yerleşimin daha sık olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da mutasyonu olan hastalarda tanı yaşının daha küçük olduğu ve daha sık strüktür geliştiği de gözlenmiştir. Birden fazla mutasyonu olanlarda hastalığın daha ağır seyrettiği ve bu hastaların cerrahiye verilme oranlarının daha sık olduğu gözlenmiştir (29). Buna karşılık Lee ve arkadaşlarının (30) mutasyon analizi yapmadan, yetişkinlerde, yaptıkları çalışmada ailevi ve sporadik İBH'ların yaş ve cinsiyet dağılımı, hastalık yayılımı ve ekstraintestinal bulgu varlığı açısından farklılık göstermediği görülmüştür (30-32).

2.2.2. Çevresel faktörler: İnflamatuvar bağırsak hastalığı yetişkinlerde sigara, rafine şeker, lifli gıdalar, yağ asitleri, alkol, kahve, tahıl, hijyenik koşullar, apandisit gibi

birçok etmenle ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Kesin deliller olmamasına karşın en çarpıcı olanları sigara içmek ve apendektomidir. Sigara içmenin CH için risk faktörü olduğu ve relapsları artırdığı gösterilmiştir (1). Önceden sigara içenlerde sigarayı bıraktıktan sonra bile CH riskinin 2 yıl süre ile 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık sigara içmenin ÜK'de koruyucu olduğu, hastalık remisyonunu hızlandırdığı, remisyon süresini uzattığı gösterilmiştir (1).

Apendektomi olanlarda ÜK'in daha az görüldüğü gözlenmiştir. Crohn hastalığında ise risk faktörü olarak bulunmamıştır (33). Ancak apandiksin olmamasının mı yoksa apandisit sırasındaki inflamasyonun mu ÜK'e karşı koruyucu olduğu tam olarak gösterilememiştir. Ülseratif kolit oluştuktan sonra yapılan apendektomi hastalık seyrini etkilememektedir (34). Bu nedenle apandisit sırasında oluşan inflamasyonun koruyucu etkisinin daha belirgin olduğu düşünülmektedir. Anne sütü ise her iki hastalıkta da koruyucu olarak bulunmuştur (1). İnflamatuvar bağırsak hastalığının genetik ve çevresel etmenlerin ilişkisi şekil 2.1'de verilmiştir.

Şekil 2.1. İnflamatuvar bağırsak hastalığının genetik ve çevresel etmenlerle ilişkisi.



2.2.3. Mikrobiyal etmenler: Mikrobiyal etmenler ve İBH konusunda 4 teori ileri sürülmüştür (28):

1.Özgül bir patojen etkisi:

Bugüne kadar “Mycobacterium paratuberculosis”, “Listeria monocytogenes”, Kızamık, “Helicobacter hepaticus” gibi mikroorganizmalar İBH ile ilişkilendirilmeye çalışılmış, bunlardan hiçbiri doğrudan etken olarak gösterilememiştir. Helicobacter pylori (H. pylori) ile İBH arasında kronikleşmesi, alevlenmeler ve sönmeler ile seyretmesi ve yıllar içinde adenokarsinoma neden olabilmesi açısından ilginç bir paralellik saptanmıştır (2).

2. Bağırsak mikrobiyal florasının değişmesi (enterik floranın bileşenlerinin değişikliğe uğraması): Bu teoriye göre baskın hale gelen patojen bakteriler enterotoksin salgılayarak intestinal geçirgenliği artırır ve inflamasyona neden olurlar, immünosupresif proteinler salgılayarak immün sistem disregülasyonuna neden olabilirler veya epitel hücre metabolizmasını bozabilirler (35-37). Kısa zincirli yağ asit oksidasyonundaki bozulma enterosit ölümüne neden olur. Distal kolonositler primer enerji kaynağı olarak özellikle butirik asite bağımlıdır ve hidrojen sülfat butirik asit metabolizmasını inhibe eder. Ülseratif kolitli hastalarda hidrojen sülfat ve sülfat indirgeyen bakteri miktarında artış gözlenmiştir (36, 37). 5-amino salisilik asit tedavisi dışkıdaki sülfid miktarını azaltır. Ayrıca kısa zincirli yağ asiti içeren enemalar ÜK tedavisinde etkili olmuştur (37-42). Bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

3. Bağırsak lümenindeki antijenlere karşı mukozal bariyerin bozulması: İnflamatuvar bağırsak hastalığındaki intestinal geçirgenlik artışı primer olabileceği gibi sigara ya da bu konuda çelişkili yayınlar olsa da non-steroid anti inflamatuvar (NSAI) ilaçlar gibi çevresel etmenlere ikincil olabilir (39). İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanların birinci derece akrabalarında ve kendilerinde lümende bulunan uyaranların hücreler arası sıkı bağlantıları etkileyerek intestinal geçirgenliği artırdığının gösterilmesi bu teoriyi desteklemektedir (43, 44).

4. Kontrolsüz immün yanıt oluşması: Normal lümen içeriğine host immün yanıtının artması kontrolden çıkan bir immün reaksiyon başlatır.

Relapsta mikrobiyal etken etkisi:

İnflamatuvar bağırsak hastalığında etken olarak herhangi bir primer patojen tespit edilememesine rağmen bazı patojenlerin semptomları artırdığı ve sessiz hastalığı

aktive ettiği gösterilmiştir (34). Genetik olarak İBH'ya yatkın hastada mukozal bariyeri bozup inflamasyona neden olurlar. Bir kısım hastada hastalığın shigella, salmonella, yersinia epidemileri sonrasında çıktığı gözlenmiştir (34). Ülseratif kolitin mevsimsel değişkenlik gösterdiği, özellikle kış aylarında aktive olduğu, birçok İBH'nın viral, bakteriyel, parazitik enfeksiyonlardan ve semptomatik respiratuvar enfeksiyonlardan sonra aktive olduğu görülmüştür (34) (Tablo 2.1). "Clostridium difficile" toksini 1980 yılı başlarında hastalık aktivasyonunda etken olarak gösterilmiş olmasına rağmen, daha sonraki çalışmalar hasta eğer antibiyotik tedavisi almamışsa "Clostridium difficile" toksininin etken olmadığını göstermiştir (45-47). Cytomegalovirüsün (CMV) ise artık günümüzde özellikle immünosupressif tedavi alanlarda hastalık aktivasyonuna neden olduğu bilinmektedir (48, 49). Ayrıca CH ve ÜK'de hepatit C ve B enfeksiyon birlikteliğinin normal popülasyona göre daha yüksek oranda bulunduğu ve akut hepatit A veya B enfeksiyonunun İBH'yı aktive ettiği ve hepatitlerin tedavisi ile İBH'nın remisyona girdiği görülmüştür (6).

Ekstraintestinal bulgulara mikrobiyal etmenler:

Mezenterik lenfatikler ve portal dolaşım yolu ile bazı bakteriyel komponentlerin sistemik dağılımının ekstraintestinal bulgulara neden olabileceği gösterilmiştir (1).

Fekal akım etkisi. Crohn hastalarının bazılarında ileostomi sonrası rekürrens anastomoz yapılanlara göre daha az olduğu gözlenmiştir. Ülseratif koliti olup total kolektomi yapılan hastaların terminal ileumlarında "backwash ileitis" halinin bulunması bu teori ile açıklanmaktadır. Buna göre bağırsak içindeki dışkının kendisi bağırsak duvarında immün reaksiyona ve hasara neden olmaktadır. Yine bu teoriye göre bu nedenle hastaların enteral dinlenmeye alınması hastalığın iyileşmesine neden olmaktadır (34, 50).

Hijyen hipotezi: Endüstriyel gelişme ile birlikte insanların kentlerde yaşamaya başlaması, saniter koşulların iyileşmesi nedeniyle kişilerin bazı parazitler ya da bakteriyel etmenler ile daha geç yaşta karşılaşması ve intestinal immün hücrelerin daha önce hiç karşılaşmadığı bu etkene karşı aşırı reaksiyon geliştirmesi esasına dayanır. Paraziter enfestasyonları sık olan ülkelere İBH'nın az görülmesi, ya da gelişmemiş ülkelere insidansın az olması bu teori ile açıklanmaktadır. Ayrıca oral verilen parazitlerle remisyona hızlandırıldığı gösterilmiştir (51).

2.2.4. Beslenme: Hem etiolojide hem de tedavide önemlidir. Diyetin İBH'ya neden olduğuna dair henüz kesin bir yargıya varılamamıştır. Fakat etkin olduğuna dair

yayınlar mevcuttur. Yüksek oranda margarin ve rafine şekerin CH; tekli doymamış ve çoklu doymamış yağlar ile vitamin B₁₂'nin ise ÜK riskini artırdığı ileri sürülmüştür (52).

Tablo 2.1. İnflamatuvar bağırsak hastalığı tetiklenmesinde ve relapsta etken mikro-organizmalar

Virusler	Bakteriler	Parazitler
Cytomegalovirus	Clostridium difficile	Entamoeba histolytica
Rotavirus	Salmonella	Giardia lamblia
Norwalk ajanı	Shigella	Blastocystis hominis
Respiratory syncitial virus	Campylobacter jejuni	
İnfluenza A ve B	Yersinia	
Parainfluenza	Enteropathogenic E. coli	
Rubella	Aeromonas	
Epstein-Barr virus		
Herpes simplex virus		
Adenovirus		

2.3. PATOGENEZ

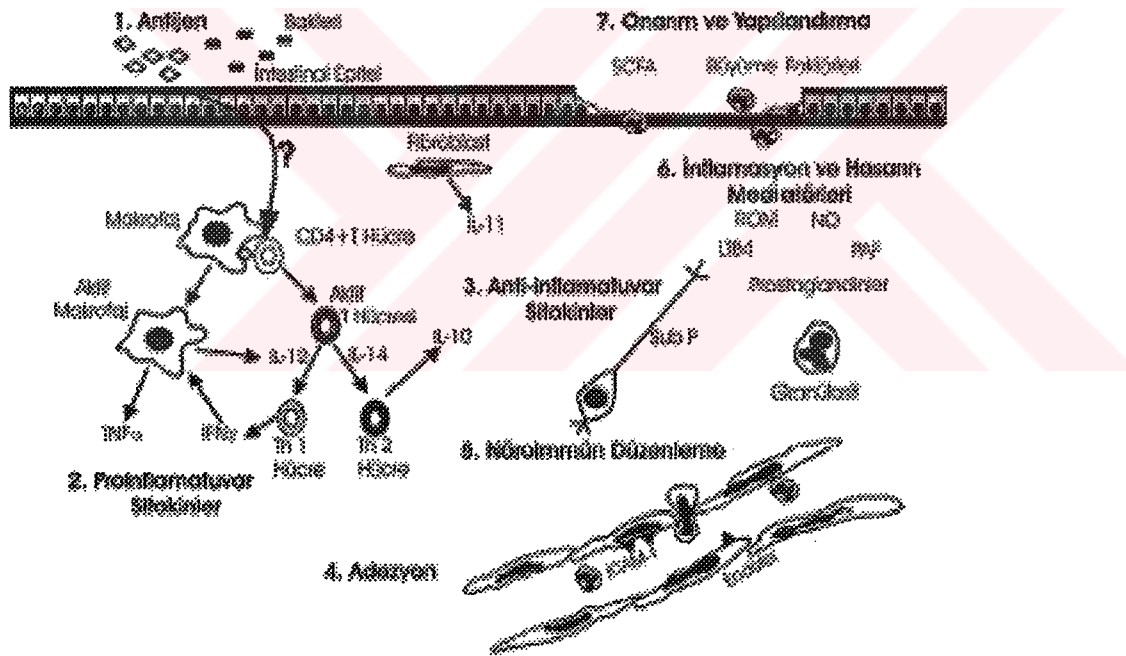
En çok kabul gören teori bir bakteriyel antijene karşı oluşan immün disregülasyon teorisiidir.

HLA class II taşıyan makrofajlar antijeni CD4 T helper hücrelerine (Th) sunarlar. T hücreleri interlekin (İL)-2 salgırlar ve böylece antijeni algılayıp klonal olarak çoğalırlar. CD4 hücrelerinin alt grupları tariflenmiştir: Th1 hücreleri hücrel yanıtı, Th2 hücreleri ise daha çok hümorel yanıtı sorumludurlar. Bir antijen stimülasyonunda Th1 yanıtı mı yoksa Th2 yanıtı mı oluşacağı antijene, konsantrasyonuna ve sitokinlere bağlıdır. Aktive olan makrofajlar İL-12 salgırlarsa Th0 hücreleri Th1 aktivasyonuna neden olacak sitokin yanıtını başlatırlar. Th1 hücreleri de İFN (interferon) gama üretip makrofaj aktivasyonunun devamlılığını sağlarlar. Makrofajlar İL-4 salgırlar ise Th0 hücreleri Th2 ye dönüşürler. Th2'nin klasik sitokini İL-10 dur. İL-10 Th1 cevabını, T hücrelerinden IFN-gama ve

makrofajlardan İL-12 salınımına engel olarak inhibe eden bir proinflatuvar sitokindir. Crohn hastalığında Th1 yanıtı ağırlıklı iken ÜK' da Th2 yanıtının daha belirgin olduğu düşünülmektedir. Crohn hastalığında İL-12 ve interferon (IFN)-gamma yüksek bulunurken, ÜK'de İL-10 ve İL-4 yüksek bulunur (3, 53).

Diğer önemli bir proinflatuvar sitokin tümör nekrotizan faktör (TNF)-alfadır. Aktive olmuş makrofajlar tarafından salınırlar. Adezyon moleküllerini artırıp bölgeye monosit, lenfosit ve granülosit toplarlar. Mukozaya toplanan bu hücreler hücre harabiyetine neden olan, araşidonik asit metabolitleri (prostaglandinler, tromboksan, leukotriene), serbest oksijen radikalleri, platelet aktive edici faktör gibi değişik proteazlar salgılarlar (Şekil 2.2) (3).

Şekil 2.2. İnflatuvar bağırsak hastalığında patogenezi.



Fakat tüm bu sitokin cevaplarının asıl sonucu apoptozis ve proliferasyon arasındaki dengenin bozulmasıdır. Normalde intestinal epitel dokusu oldukça dinamik bir yapıya sahip olup tüm epitel kendini 72-96 saat içinde yeniler. Morfolojik ve fonksiyonel olarak intestinal epitel üç bölgeye ayrılır (54):

Bazal kript bölgesi: İmmatür stem hücrelerinden oluşur ve yüksek mitotik aktiviteye sahiptir.

Farklılaşma gösteren hücrelerin bölgesi (villüs-kript aksisi): Bazal kompartmandaki hücrelerin proliferasyonu, matür hücrelere farklılaşması ve (goblet hücreleri, enterositler ve enteroendokrin hücreleri) villüs-kript aksisi boyunca ilerlemeleri ile oluşur (54).

Matür-Absorptif hücrelerin kompartmanı: Emilim işlemleri sonrasında apoptozis ile ölüp lümene atılan hücrelerden oluşur. Bazaldeki proliferasyon ve uçlardaki apoptozis arası dengenin sağlanması normal bağırsak morfoloji ve fonksiyonunun korunmasında esastır. Apoptozis önde giderse villüslerde küntleşme, proliferasyon önde giderse kriptlerde hiperplazi oluşur ki, her iki durum da İBH da tariflenmiştir. Atrofiye bağlı emilim bozukluğu klinikte kendini ishal, aşırı gaz oluşumu ve karın ağrısı şeklinde gösterir (54).

Apoptozis ve proliferasyon arasındaki denge, mukoza-ilişkili lenfositler tarafından salınan sitokinler, büyüme faktörleri ve hormonlar tarafından sağlanır. Mevcut sitokinler içinde en önemlisi İFN-gama ve TNF-alfadır. İFN-gama, TNF-alfanın apoptotik etkisini artırır.

İki önemli apoptozis aktivasyon mekanizması vardır:

Caspas sisteminde TNF-alfa, Fas ve p55 TNF reseptörü olarak bilinen reseptörlere bağlanır. Bunun sonucunda sitoplazmada bulunan ve caspas adı verilen proenzimler aktive olup apoptozis indüklenir.

Apoptozis regülasyonunda önemli olan bir ikinci etken Bax/bcl-2 gen ailesidir. Bunlar, çoğu hücre içinde bulunan proteinler olup, Bax apoptozisi aktive ederken bcl-2 caspas sistemini inhibe ederek apoptozisi durdurur. Yapılan çalışmalar CH'da T hücrelerinin apoptozise dirençli olduğunu, buna karşılık ÜK'de ise intestinal epiteliyel apoptozisin artmış olduğunu göstermiştir. CH olanların T hücrelerinde bcl-2'nin fazla olduğu ve bunun artmış İL-6 sayesinde olduğu görülmüştür. Bu nedenle CH'da tedavi için İL-6'yı bloke edecek ajanlar araştırılmaktadır. Ayrıca kolon ve ince bağırsak bcl-2 dağılımında da farklılık mevcuttur. Bu durum CH'da ÜK'den farklı olarak üst gastrointestinal sistemin tutulmasını tam olarak açıklar mı henüz bilinmemektedir (54).

2.4. KLİNİK :

Kilo kaybı, büyüme geriliği, ishal, mukuslu dışkılama, rektal kanama, karın ağrısı, gecikmiş puberte, demir eksikliği anemisi İBH'nın başvuru semptom-

larındandır. Crohn hastalığı daha sinsi seyirli bir hastalık iken, ÜK daha gürültülü bir tabloya neden olur. Bu nedenle tanı ile yakınmalar arasındaki ortalama süre ÜK için 2.4, CH için 5.5 ay olarak bildirilmiştir.

2.4.1. Ülseratif kolit: Kanlı-mukuslu dışkılama, ishal, ateş, karın ağrısı ve bazen kilo kaybı ÜK'nin tipik semptomlarıdır. Az sayıda hastada hastalığın aktif döneminde bile konstipasyon görülebilir (3).

Makroskopik görünüm: Ülseratif kolit tipik olarak rektumdan başlar ve proksimale doğru ilerler. Makroskopik olarak intestinal inflamasyon kolon mukozası ile sınırlıdır. Korunmuş alanlar olmadan ülserler difüz olarak ve mukozayı çepeçevre saracak şekilde oluşur. Hastalık derecesi distalde daha ağırdır. Buna rağmen sklerozan kolanjiti de olan bazı hastalarda rektumun göreceli olarak korunmuş olduğu görülmüştür (55, 56). Ülseratif kolit'de erken dönemde normal vasküler yapı korunmuş olup mukozal hiperemi dikkati çeker. İnflamasyon ilerledikçe mukozal ödem ve ince granüler görünüm belirir. Mukoza frajil olup dokunmakla kolay kanar. CH'ya benzer tek tek ülserler görülebilir fakat bunlar hiperemik mukozaya ile çevrelenmiştir. İlerlemiş hastalıkta difüz, büyük ülserler görülebilir. İnflamatuvar pseudopolipler her iki hastalıkta da bulunur.

Yetişkinlere kıyasla çocuklarda daha yaygın tutulum görülür. Hyams ve arkadaşlarının (56) yaptığı bir çalışmada tanı anında 180 çocuğun %41'inde pankolit bulunmuştur. Proktosigmoidit olarak başlayanların %42'si bu bölgede sınırlı kalır. Pankolit olarak başlayanların seyri daha ağırdır. Hastalık nadiren fulminan başlangıçlı olabilir. Perforasyon, peritonit görülebilir. Ekstraintestinal bulgular yetişkinlere göre nadirdir ve %5'inde intestinal bulgulardan önce başlar. Klinikte çok kullanışlı olmayan bir aktivite indeksi oluşturulmuştur (Tablo 2.2) (3).

Tablo 2.2. Ülseratif kolit için klinik aktivite indeksi.

	Hafif	Ağır	Fulminan
Günlük dışkılama sayısı	<4	>6	>10
Kanlı dışkı	Aralıklı	Sık	Sürekli
Karında duyarlılık	Yok	Mevcut	Mevcut ve distandü
Vücut sıcaklığı (°C)	Normal	>37.5	>37.5
Hemoglobin	Normal	< normalin %75'i	Transfüzyon gerekli
ESR (mm/saat)	≤30	>30	>30
Radyolojik özellikler (direk karın grafisi)	Normal	Duvarı ödem Parmak izi işareti	Dilatasyon var

Mikroskopik bulgular: Mukozada nötrofil infiltrasyonu aktif hastalığı gösterir. Lamina propria lenfositler, plazma hücreleri, eozinofiller, mast hücreleri kronikleşmeyi gösterir. Kript apseleri ve nötrofilik infiltrasyon CH'da ve diğer kolitlerde de bulunabilir. Sessiz hastalıkta mukoza normal yapıda görülüp kript sayısı azalmış, kısalmış ve dallanmış şekildedir. Goblet hücrelerinde azalma mevcuttur. Hastalık histolojik aktivite indeksine göre evrelenebilir (Tablo 2.3) (11, 3, 57).

Tablo 2.3. Ülseratif kolit için histolojik aktivite indeksi.

Evre	
I	Normal
II	Mukoza ve lamina propria polimorfonükleer hücre infiltrasyonu
III	Lamina propria ve submukozada belirgin hücre infiltrasyonu
IV	Mukozanın tüm katlarında infiltrasyon ve kript apseleri
V	Ülserasyon, erozyon, mukozal nekroz.

2.4.2. Crohn hastalığı: Ağız mukozasından anüse kadar bütün bölgeler tutulurken en sık tutulan bölge terminal ileumdur. Bulgular tutulan bölgeye göre değişir. Ülseratif kolite göre daha sinsi seyirlidir.

Karın ağrısı, ishal, kilo kaybı ve bulantı kusma, ateş CH'nın tipik başlangıç semptomları olup, hastaların % 80'inde bulunur. Karın ağrısı daha çok göbek çevresinde, bazen sağ alt kadranda olabilir. Hematokezya sol kolon tutulumu olmadığı sürece olmayabilir. İshal, hastalık ince bağırsağa lokalize değil ise bulunmayabilir. Epigastrik ağrı, disfaji, erken doyma ve kusma hastaların %30-40'ında bulunur ve üst gastrointestinal sistem tutulumunu gösterir. İleokolik hastalıkta fistül gelişimi sık olduğundan sağ alt kadranda hassasiyetle birlikte kitle de palpe edilir. Deri, mesane, vajen, prostat ve bağırsaklara fistül oluşumu görülür. Perianal fistüller en sık terminal ileumdan köken alır (3, 8). Hastalar kliniğe anoreksiya nervoza şeklinde de başvurabilir. Çocukluk çağı CH'nda ince bağırsak tutulumu yetişkinlere göre daha sıktır. Çocuk ve adölesanlardaki bu dağılıma karşılık 5 yaşın altında tanı alan hastalarda kolon tutulumu (%89) sık görülür (58). Büyüme geriliği CH ve İK daha belirgindir. Büyük çocukların %14-23'ü İK olarak tanı alırken erken tanı alan İBH'nın %20' si İK olarak tanı alır (58).

Çocuklarda CH'da kilo kaybı ve büyüme geriliği, ÜK'de ishal ve rektal kanama öne çıkan başvuru semptomlarıdır. Crohn hastalığında çocuklarda ince bağırsak tutulumu yetişkinlere göre daha sık bildirilmiştir. Bu nedenle malabsorpsiyon ve kilo kaybı CH olan çocuklarda erişkinlere göre daha sıktır (17). Lineer büyümeyi ve daha sonra cinsel olgunlaşmayı özellikle CH engeller. Kanlı dışkı nedeniyle hastalar kliniğe CH' ya göre daha erken başvurdıklarından gecikmiş puberte ÜK' de daha nadir görülür.

Adölesanlar genelde boya göre uygun kiloya sahiptirler ancak yaşa göre boyları kısadır. Bu durum kronik beslenme yetersizliğine bağlı olabileceği gibi, inflamasyon bölgesinden salınan sitokinlerin de etken olabileceği ileri sürülmüştür (59-61). Ekstraintestinal bulguların %50'si intestinal bulgulardan önce belirir. Hastalar pediatrik CH aktivite indeksi ile izlenebilir (Tablo 2.4) (62).

Tablo 2.4. Pediatrik Crohn hastalığında aktivite indeksi.

Öykü					Puan
Karın ağrısı	Yok-hafif				0
	Var-orta				5
	Şiddetli (Günlük, aktiviteleri engelleyen, gece de olan)				10
Dışkılama (günlük)	0-1, kansız				0
	2 yumuşak kıvamlı ve kanlı /2-5 sıvı				5
Kıvamı/sayısı	Belirgin kanama/ 6 veya 6'dan çok sıvı/ gece ishali				10
Genel iyilik hali	İyi, aktivitelerinde kısıtlama yok				0
	Yaşına uygun aktivitelerinde nadiren kısıtlama				5
	Aktivitelerinde çok kısıtlama				10
Laboratuvar bulguları					
Hematokrit (HTC)	< 10y	>33	11-14 erkek	>35	0
		28-32		30-34	2.5
		<28		<30	5
	11-19 kız	≥34	15-19 erkek	≥37	0
		29-33		32-36	2.5
		<29		<32	5
Sedim (ESR mm/saat)	<20				0
	20-50				2.5
	>50				5
Albümin (g/dl)	≥3.5				0
	3.1-3.4				2.5
	≤3.0				5
Fizik muayene					
Vücut ağırlığı	Kilo alımı dengede				0
	%1-9 arasında istemsiz kilo kaybı				5
	% 10'nun üzerinde kilo kaybı				10
Boy	Tanıda (Tahmini premorbid boy percentiline göre)	<1 "channel" azalma		0	
		≥1, ≤2 "channel" azalma		5	
		>2 "channel" azalma		10	
	İzlemde	Büyüme hızı ≥ -1 SD		0	
		Büyüme hızı <-1, >-2 SD		5	
		Büyüme hızı <-2 SD		10	
Batın	Hassasiyet, kitle yok				0
	Hassasiyet/ hassasiyet olmadan kitle var				5
	Hassasiyet, kitle ve koruma				10
Perirektal hastalık	Yok/ asemptomatik cilt katlantıları				0
	1-2 adet, ağrısız, hassasiyet yok, hafif drenajı olan fistül				5
	Aktif, ağrılı, hassas fistül/ apse				10
Ekstraintestinal Bulgu	Son 1 hafta içinde, 3 gün süren 38.5 °C'yi geçen ateş/artrit/üveit/eritema nodozum/pyoderma gangrenozum			Yok	0
				Bir	5
				≥iki	10

Total < 30 ise hafif ve orta derecede hastalık, total puan >30 ise ağır hastalık

Makroskopik görünüm: Panenterik inflamatuvar bir hastalıktır. Ülseratif kolitin tersine segmental tutulum olup klasik olarak CH'da lezyonlu bölgeler arasında normal alanlar vardır. İnflamasyon genelde kolonun antimezenterik bölgesini tutar. Rektum genelde korunur ve hastalık daha çok çekumda ve terminal ileumda belirgindir. Hafif hastalıkta submukozal lenfoid folliküllerin uzantısı ile oluşan zımba deliği gibi ülserler görülür. Hastalık ilerledikçe bu ülserler birleşerek yıldız şeklini alır ve “stellate” ülserler oluşur, submukozal ödem ve buna bağlı kaldırım taşı görünümü belirir (63). Daha ileri dönemlerde derin kıvrımlı, lineer ülserler oluşur. Korunmuş alanlar arada kaybolduğu için genelde bu aşamada ülseratif kolitten ayırım makroskopik olarak güçtür (3, 63).

Duvar kalınlaşmasının nedeni tüm katlardaki inflamasyona bağlı ödemdir. Bu durum lümende daralmaya neden olur. Mezenter de kalınlaşır, inflamasyona mezenterik lenf nodları eşlik edebilir. Transmural inflamasyon ve fistüller gelişip fibröz doku oluşumuna bağlı striktürler oluşabilir. En erken lezyonlar ileumda peyer plakları üzerinde ve kolonda lenfoid agregatlar üzerinde oluşan aftöz ülserlerdir. Daha sonar bu ülserler derinleşir ve longitudinal ve transvers ülserler oluşur. Arada kalan normal mukoza kaldırım taşı görünümünü verir.

Mikroskopik bulgular: Makroskopik olarak normal alanlar mikroskopik olarak ödemli gözükebilir. Bir örnekte bile sağlam ve hastalıklı doku birarada bulunabilir. Histolojik olarak bozulmuş kript yapısı, kript apsesi ve polimorfonükleer hücre (PMNL) infiltrasyonu ile ÜK'ye benzer ancak submukozada fibrozis ve histiyosit CH'nı destekler. Cerrahi rezeksiyon materyallerinin % 60'ında, mukozal biyopsilerin %20-40'ında kazeifikasyon göstermeyen granülomlar görülebilir (Şekil 2.3). Granülomlar daha çok submukozada dikkati çeker. Granülomlar mezenterde, lenf nodlarında ve peritonda da görülebilir. Ancak tanı koydurucu en belirgin patolojik özellik transmural tutulum olmasıdır.

Tablo 2.5' de İBH'nın klinik semptomları ve sıklığı karşılaştırmalı olarak verilmiştir (3).

Şekil 2.3. Crohn hastalığında görülen granülom.



Tablo 2.5. İnflamatuvar bağırsak hastalığında semptomlar (3).

Semptomlar	Crohn hastalığı (n=386) (%)	Ülseratif kolit (n=1959) (%)
Karın ağrısı	86	69
Kilo kaybı	80	55
İshal	78	93
Hematokezya	49	95
Perianal lezyonlar	44 (cilt katlantısı:19, fissür:22, fistül:3, apse:3)	7 (cilt katlantısı: 3, fissür:5, fistül:0, apse:0)
Ateş	38	15
Oral aftlar	28	8
Artralji /Artrit	17	8
Cilt lezyonları	8	2

2.5. EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR

İnflamatuvar bağırsak hastalığında çocuklarda %7-%24 oranında ekstra-intestinal bulgu bildirilmiştir. Bunlar intestinal bulgulara eşlik edebileceği gibi, bazen de intestinal bulguları maskeleyebilirler. Hiç intestinal bulgu olmadan da hasta kliniğe ekstraintestinal bir bulgu ile başvurabilir. Cilt, eklemler, göz ve kemikler en sık hedef organlardır (63, 64).

Ekstraintestinal bulgular dört grupta sınıflanabilir (8, 64).

1. İntestinal aktiviteye paralel gösteren (göz, cilt, eklem ve ağız bulguları).

Daha çok kolonik hastalıkta olur.

2. İntestinal aktiviteden farklı davrananlar: Ülseratif kolitden daha çok CH'da görülür ve nefrolitiazis, safra kesesi taşları, obstrüktif üropati ve malabsorpsiyon bu gruba girer.
3. İlk iki gruba dahil edilemeyenler: Osteoporoz, amiloidoz, hepatik hastalık. Vasküler, hematolojik, pulmoner, kardiyak ve nörolojik sistem komplikasyonları da bu gruba girebilir.
4. Tedavinin sonucu olanlar. Bu grup, hastalık komplikasyonları içinde ele alınmıştır.

2.5.1. Ekstraintestinal bulguların patogenezi: Patogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte otoimmün mekanizmalar üzerinde durulmaktadır (8). Bu teori primer hastalığın otoimmün mekanizmayla açıklanmasına bağlı olarak öne sürülmüştür ve genetik faktörlerin de etkili olduğu gösterilmiştir. Ekstraintestinal bulgular açısından ebeveyn ve çocuk arasında %70, kardeşler arasında ise %85 konkordans saptanmıştır (8, 64). Crohn hastalığında HLA-A2, HLA-DR1, HLA-DQw5 major histokompatibilite kompleksi lokuslarında, ÜK' de ise HLA-DR103 fenotipinde ekstraintestinal tutulum sık olarak gözlenmiştir.

2.5.2. Romatolojik Hastalıklar: Artralji artrite göre daha belirgindir. Her ikisi birlikte alınırsa CH'da %15, ÜK'de %9 olmak üzere en sık rastlanan ekstra intestinal bulgudur. Çocuklarda CH'de seronegatif artrit %20 oranında bildirilmiştir (8). Kalça, diz, ayak bileği gibi büyük eklemler daha sık tutulup periferik (%5-%20) ve aksiyal artropati şeklinde olur (65).

a) Periferik artropati. Kolon tutulumunda daha sık görülür. Tip 1 ve tip 2 olarak ikiye ayrılır (66).

Tip 1 (Pausiartiküler artropati): Genelde büyük eklemleri tutar. Tutulan eklem sayısı beşten azdır. Hastalık aktivitesine bağlı olarak kendi kendini sınırlar ve on haftadan uzun sürmez. Hastada eritema nodozum ve üveit varsa sık görülür.

Tip 2 (Poliartiküler artropati): Beşten fazla küçük eklemi tutar. Hastalık aktivitesinden bağımsız olup, 3 yıl kadar sürebilir.

Her iki artropati de seronegatif (romatoid faktör negatif) olup eklemde kalıcı hasar bırakmazlar.

b) Aksiyel artropati: Periferik artropatiden daha nadir görülür. Hastalık aktivitesinden bağımsızdır. Ankilozan spondilit bu grup içinde yer alır. HLAB27 genotipi olsun

olmasın İBH olanlarda normal popülasyona göre daha sık bulunur. Ancak çocuklarda oldukça nadirdir ve olanların çoğu HLAB27 mevcut hastalardır (65).

Ankilozan spondilit hariç diğer artritler deformite bırakmadan intestinal inflamasyonun kontrole alınması ile iyileşirler. Ankilozan spondilit ise intestinal inflamasyondan ayrı seyreder ve başka tedavi protokolüne ihtiyaç vardır (65).

c) Hipertrofik osteoartropati: Parmaklarda çomaklaşma, ekstremitelerde şişlik, artralji, eklemlerde efüzyon ve metadiaphizlerde periostal kemik oluşumu ile karakterizedir. Daha çok yetişkinlerde bildirilmekle birlikte çocuklarda da tariflenmiştir (66).

d) Osteoporoz: Özellikle CH'de kemik mineral dansitometrisinde (KMD) de azalma görülür (66, 67). Yeni tanı almış CH olanların %25'inde inflamasyon sırasında salgılanan sitokinlerden dolayı KMD'de azalma bildirilmiştir (68-72). Ülseratif kolitte ise KMD'de azalma daha çok verilen steroid tedavisine bağlıdır.

2.5.3. Cilt bulguları: Erişkin serilerinde en sık görülen cilt bulguları eritema nodozum (ÜK'de %4 CH'da %8-%15) ve piyoderma gangrenozumdur (ÜK'de %5 ve CH'da %1.3). Eritema nodozum intestinal aktivitenin yüksek olduğu dönemde belirgindir. Ancak hastalık aktivitesinin derecesini göstermez. Piyoderma gangrenozum ise genelde intestinal inflamasyondan farklı davranır ve kontrolü oldukça zordur (64, 73).

Crohn hastalığına ait primer inflamatuvar olayın gastrointestinal sistem dışında tespit edilmesi metastatik CH olarak adlandırılır. En sık ciltte görülen, kazeifikasyon göstermeyen granülomlar, nekrobiyozis ve granümatöz vaskülit periferde görülebilecek inflamatuvar bulgulardır. Üzerinde ülserasyon gösteren nodüller olarak belirir (74, 75). Angüler stomatit, aftöz stomatit, psoriasis, eritema multiforme, vitiligo, sweets sendromu diğer cilt bulgularıdır (3, 76).

2.5.4. Göz Bulguları: Yetişkinlere göre göz bulguları çocuklarda daha nadir olup üveit, episiklerit ve orbital miyozit görülebilir. Konjonktivit ve retinal vasküler hastalıklar diğer göz bulguları olup ayrıca tedaviye bağlı subkapsüler katarakt gelişebilir (8).

2.5.5. Hematolojik Bulgular: İnflamatuvar bağırsak hastalığında anemi demir, vitamin B₁₂ ve folat eksikliğine bağlı veya hemolitik olabilir. Lökositoz, lökopeni, trombositoz, trombositopeni, tromboza yatkınlık ve koagülasyon bozuklukları görülebilir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan yetişkinlerde tromboembolik olay

insidansı %1.3 ile %39 arasında değişiklik gösterirken çocuklarda ise bu insidans henüz belirlenememiştir. Daha çok derin ven trombozu ve pulmoner emboli şeklinde olur. Ancak serebrovasküler olay, koroner arter trombozu, portal ve hepatik damarlarda tromboz da bildirilmiştir. Fizyolojik olarak inflamasyona bağlı mikrovasküler koagülasyon aktivasyonu olur. Ayrıca İBH'li hastalarda fibrinojende, koagülasyon faktörlerinden faktör V ve VIII, plazminojen aktive eden faktör inhibitörü seviyelerinde artma, hiperkoagülibiliteye neden olacak şekilde antitrombin III, protein C, protein S, ve doku plazminojen aktivatör seviyelerinde azalma saptanmıştır (77- 79). İnflamatuvar bağırsak hastalığı olup da venöz trombozu gelişen hastaların %50'sinde faktör V Leiden mutasyonu olduğu görülmesine rağmen faktör V Leiden mutasyonu olan hastalarda İBH riski artmamıştır (80, 81). Vasküler tromboz için risk faktörü olduğu ve tromboembolik olaylarda mediatör olarak görev yaptığı bilinen homosisteinin İBH'da seviyesi artmıştır. Hiperhomosisteinemi genetik faktörlere (Homocysteinin methionine metilasyonu için gerekli enzimin, metil tetrahidrofolat redüktazın-MTHFR-mutasyonu), ilaçlara (methatroxete, salazoprin), beslenmeye (folat, vitamin B₆ ve vitamin B₁₂ eksikliklerine) bağlanmıştır (82). Vitamin B₁₂ , B₆ metil tetrahidrofolat redüktazın, folat ise homosisteinin metabolizması için gereklidir (82). Çocuklarda yapılan bir çalışmada Nakano ve arkadaşları (83) hiperhomosistinemi MTHFR mutasyonundan ziyade plazma folat seviyesi ile ilişkilendirmişlerdir. Koutroubakis ve arkadaşlarının (82) yaptıkları çalışmada trombozu olan İBH'lı dört hastadan sadece birinde hiperhomosistinemi saptanmıştır. Bu çalışmalara göre tek başına homosistein gibi trombojenik faktörlerin yüksekliği İBH'lardaki artmış tromboz riskini açıklayamamaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalığında vitamin B₆ seviyesi düşüklüğü alım azlığına, malabsorpsiyona ve hiperkatabolizmaya bağlanmıştır. Saibeni ve arkadaşları (84) ise hastalık aktivasyonu ile ilişkili bulmuştur. Vitamin B₆ düşüklüğünün tek başına veya homosistein seviyesini artırarak da tromboza neden olabileceği ileri sürülmüştür (84). İnflamatuvar bağırsak hastalığında artmış tromboz riski ile ilişkilendirilmiş olan bir diğer madde lipoprotein a'dır. Özellikle CH'da lipoprotein a seviyesi yüksek bulunmuş ve bunun lokal ve endotelial fibrinolizisi engelleyerek damar içinde tromboz riskini artırdığı düşünülmektedir (9).

İnflamatuvar bağırsak hastalığında koagülasyon ve fibrinolizis sisteminde aktivasyon görüldüğü ve hastalığın aktif döneminde fibrin yıkım ürünlerinin arttığı görülmüştür (78).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve kronik immün trombositopenik purpura birlikteliği hem yetişkin hem de çocuklarda bildirilmiştir (85).

2.5.6. Hepatobiliyer sistem bulguları:

a) Primer sklerozan kolanjit (PSK): Daha çok ÜK'de görülmesine rağmen özellikle kolonu tutan CH'da da görülebilir. Bir çalışmada adölesanların %50'sinde PSK'nin intestinal hastalığa öncülük ettiği görülmüştür (86). İnflamatuvar bağırsak hastalığının izlemi sırasında geçici karaciğer enzim yüksekliği görülebilir. Ancak 6 aydan uzun süren yükseklik genelde PSK'ye bağlıdır (87). Primer sklerozan kolanjitnin derecesi ve aktivitesi intestinal hastalıktan farklı seyreder. Ülseratif koliti iyileştiren kolektomi dahi PSK'yi kontrol edemeyebilir. Ayrıca PSK'nin bulunması ÜK'ye bağlı kolorektal displazi ve kolorektal kanser riskini artırır (88). Primer sklerozan kolanjiti olan hastalarda ÜK'nin daha selim seyrettiği, atak sayısının, kortikosteroid ihtiyacının, total kolektomi gereksiniminin azaldığı, hastanede kalma süresinin ve atak süresinin kısaldığı görülmüştür. Ancak kolektominin azalması displazi gelişmesi için gerekli uzun süreyi sağlar ve bu durum PSK'si olan İBH'larda kolorektal kanser riskinin artmasını açıklar (88).

b) Otoimmün hepatit: Daha nadir olup çocuklarda %0.4 oranında görülmüştür (87). Antinükleer antikor (ANA) ve düz kas antikoru (ASMA) varlığı gösteren "postinfantil giant cell" hepatiti ile birlikteliği gösterilmiştir (89).

c) Primer biliyer siroz: Ülseratif kolit ile birliktelik gösteren vakalar mevcuttur. Antimitokondriyal antikor varlığı ile ilişkilidir (90).

d) Portal ven trombozu ve hepatik apseler: Kolon duvarından invaze olan bakterilerin neden olduğu düşünülmüştür (4).

2.5.7. Pankreas: Akut pankreatit her iki hastalığın da ekstraintestinal bulgusu olabileceği gibi duodenal CH'nın, PSK'nin veya ilaç tedavisinin (azathioprin, aminosalisilik asit) komplikasyonu olabilir (91).

2.5.8. Renal bulgular: Renal bulgular doğrudan inflamasyonla ilişkili değildir. Proteinüri, enzimüri (Alkalenfosfataz, gama glutamil transpeptidaz, N-asetilglikoz-aminoglikan) amiloidoz, glomerulonefrit (rapidly progressif glomerulonefrit, IgA nefropatisi) görülebilir (92, 93).

2.5.9. Kardiyak Bulgular:

Plöroperikardit. Nadir bir ekstraintestinal bulgu olup patogenezi belli değildir. Bazı çalışmalarda verilen tedavinin yan etkisi (mesalazin) olarak bildirilmiştir (94).

2.5.10. Pulmoner bulgular: Erişkin hastalarda pulmoner difüzyonun azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca fibrozing alveolit, pulmoner vaskulit, apikal fibrozis, bronşiyektazi, bronşiyolit, granülomatöz akciğer hastalığı ve trakeobronşiyal stenoz hastalık aktivitesi ile ilişkisiz olarak bildirilmiştir (95-98).

2.5.11. Nörolojik bulgular: Periferik nöropati, miyopati, vaskülopati, serebrovasküler olaylar bildirilmiş olmasına rağmen İBH ile kesin ilişkileri gösterilememiştir (8).

2.6. HASTALIK KOMPLİKASYONLARI

2.6.1. Toksik megakolon: İnflamasyonun ganglionik hücreleri harap etmesi sonucu ÜK hastalarının %5'inde görülür. Hastalığın izlemi sırasında açığa çıkabileceği gibi ilk bulgu da olabilir (15). En çok transvers kolonda görülür. Transvers kolon çapı, yatar pozisyonda, erişkin hasta da 5 cm'den genişse akla gelmelidir.

2.6.2. Malnütrisyon: Protein enerji malnütrisyonu (PEM) tanı anında CH'nın %85'inde, ÜK'lerin %65'inde bulunup, malabsorpsiyon, alım azlığı, artmış intestinal kayıp ve artmış kalori ihtiyacı şeklinde birçok nedeni vardır (99):

a) Alım azlığı: Artmış ihtiyaç ve emilim bozukluğundan ziyade alım azlığının sonucudur. TNF alfa salınımı da anoreksi yapar (61, 100). Tedavi amaçlı başlanan metranidazol, anoreksi, dispepsi, ağızda metalik tada neden olup iştahın daha da kapanmasına yol açar (53). Çinko, bakır, nikel yetmezlikleri de iştahsızlığa neden olur. Sitofobi (hastanın oral beslenme ile ishal ve karın ağrısı gibi semptomları ilişkilendirmesi) de anoreksi nedeni olarak gösterilmiştir (101).

b) Malabsorpsiyon: Özellikle CH'da ileal tutulumla bağlı yağ malabsorpsiyonu görülebilir. Aşırı bağırsak rezeksiyonu, ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma, fistüller ve ilaçların yan etkisi nedeniyle malabsorpsiyon görülür.

c) Artmış bağırsak kaybı: Hasarlı mukozal yüzeyden eser element ve protein kaybı olur. CH'da klinik olarak asemptomatik olsalar dahi tanı anında hipoalbuminemi görülebilir (102).

d) Artmış enerji ihtiyacı: Ayrıca inflamatuvar sitokinler "resting energy expenditure" (REE) azalmasına engel olur. Eşit derecede malnütrisyonu olan

anoreksia nervozalı (AN) hastalar ile CH olanlar karşılaştırıldığında AN'li hastalarda devreye giren kompensatuvar REE azalması CH'larında görülmemiştir (103).

Suda çözünür vitaminler içinde en sık Vitamin B₁₂, yağda çözünenler arasında vitamin A ve E serum seviyelerinde düşüklük bildirilse de en sık vitamin D eksikliği bulunur (8, 104). Demir eksikliği ise daha çok alım azlığı ve kayba bağlıdır, demir emilimi bozulmamıştır.

Çinko eksikliği sıktır. Ancak serum düzeyi vucut çinkosunu tam olarak yansıtmaz, çünkü çinko proteinlere bağlanarak taşınır ve total protein İBH'da düşük olabilir (68,105,106). Çinko eksikliği anoreksi, cilt döküntüsü, saç dökülmesi, hipogonadizm, büyüme geriliği yapar. Ayrıca çinko periferik "natural killer" hücrelerin aktivitesini azaltıp anti-inflamatuvar etki ile tedaviye yardımcı olabilir (53).

2.6.3. Büyüme geriliği: Daha çok CH'da gözlenmekte olup hastaların %50'sinde büyüme hızında azalma ve %25'inde de boy kısalığı görülür. Mamula ve arkadaşlarının (58) yaptığı bir çalışmada 5 yaşın altında CH olarak tanı alan 35 hastanın %29'unda, ÜK olarak tanı alan 30 hastanın %3'ünde büyüme geriliği gözlenmiştir. Nedeni, kronik malnütrisyonun yanında TNF alfa, IL-6 gibi salgılanan sitokinlerdir. Crohn hastalığında "insülin like growth factor" (IGF-1) seviyesi düşük büyüme hormonu seviyesi ise normal bulunmuştur (99, 107, 108). IL-6 düzeyi arttıkça IGF-1 düzeyinin düştüğü fare deneylerinde gösterilmiştir (109, 110). Ancak Alemzadeh ve arkadaşlarının (111) yaptıkları bir çalışmada, adölesan dönemde büyüme geriliği görülse bile bu hastaların daha sonraki yıllarda beklenen boylarına ulaştıkları gösterilmiştir.

2.6.4. Osteomalazi: Vitamin D eksikliğine bağlıdır.

2.6.5. Osteonekrozis: Osteosit, adiposit ve hematopoetik hücrelerin ölümü ile karakterizedir. Patogenez tam bilinmemekte ancak yüksek doz steroid sorumlu tutulmaktadır. Genel olarak bir ay boyunca günlük 25 mg prednisone sınır olarak kabul edilmiştir. Bazen tedavi kesiminden 6 ay sonra da görülebilir. Nadir bir komplikasyondur ve en sık kalça eklemi etkilenir (112).

2.6.6. Osteopeni: Kemik mineral dansitometride (KMD) de azalma görülür. Crohn hastalığında ÜK'lere göre daha belirgindir. Yüksek hastalık aktivitesi ve yüksek doz steroid tedavisinden (>7.5 mg/gün) başka, vitamin D malabsorpsiyonu, azalmış serum albümini, total parenteral nütrasyon (TPN) KMD azalmasının nedenleridir.

2.6.7. Perianal hastalık: Perianal apseler, fistül, fissür, anorektal striktür ve cilt katlantıları görülebilir. Crohn hastalarında %14-%62 oranında perianal hastalık bildirilmiştir (113-116).

2.6.8. Renal hastalık: En sık nefrolitiazis, buna bağlı obstrüktif üropati ve hidronefroz görülür. Daha çok hasara uğramış intestinal mukozanın işlevini yitirmesine bağlıdır. Oksalat, ürat ve fosfat taşları oluşur. Normalde oksalat bağırsak lümeninde kalsiyum ile bağlanarak atılır. Mukoza bozulduğunda Emilimi bozulan yağ asitleri kalsiyumu bağlayarak oksalat emilimini artırır (92). Ayrıca tedavide kullanılan mesalazine bağlı interstisiyel nefrit, dehidratasyona ve sepsisemiye sekonder akut böbrek yetmezliği gelişebilir (117).

2.6.9. Kolorektal kanser: Hem ÜK’de hem de CH’da artmış risk mevcuttur. Crohn hastalığında ayrıca intestinal lenfoma riski de artmıştır. Hastalığın 8 yıldan uzun sürmesi, 15 yaşın altında tanı alması, primer sklerozan kolanjit birlikteliği, yüksek hastalık aktivitesi, ÜK’de pankolit olması riski artırmakta olup bu hastalarda toplam risk %5.5-%21 arasında bildirilmiştir. Buna karşılık sol kolon ya da proktiti olan hastalarda riskin artmadığı gösterilmiştir. Ayrıca aile öyküsünün bulunması histolojide tanı anında displazinin olması ve “backwash ileitis” varlığı kanser riskini artıran diğer etmenlerdir (118-120).

Crohn hastalığında ise risk %1.0-%4.3 arasında bildirilmiş olup normal popülasyona göre relatif olarak artmıştır (104).

2.7. TANI

Bu iki hastalığın tanısı klinik, radyolojik, endoskopik ve histolojik bulgulara göre konur. Ancak buna rağmen hastaların %10-15’i başlangıçta belirtilen yöntemlerle ÜK mi yoksa CH mı ayırımı mümkün olmadığından İK olarak tanı alırlar. Zaman içinde tanı bir gruba kayabilir (1). Histolojik olarak;

- a) Kesin ülseratif kolit: Kript harabiyetine neden olan akut inflamasyon, yaygın goblet hücresi azalması ve vaskülaritede artış vardır.
- b) Muhtemelen ülseratif kolit: 1) Yaygın mukozal inflamasyona rağmen hafif kript harabiyeti ve mukozal atrofi yada mukus azalması mevcuttur. 2) Yaygın inflamasyon, vaskülaritede artış mevcut ancak mukus azalması belirgin değildir (iyileşme safhasını gösterir)
- c) İndetermine kolit: Crohn hastalığı ve ÜK’yi düşündürecek ortak bulgular mevcuttur.

- d) Muhtemelen Crohn hastalığı: Aşağıdaki bulgulardan birinin veya fazlasının olması: 1) Fokal inflamasyon. 2) Submukozal ya da transmural inflamasyon. 3) Germinal merkezleri olmayan lenfosit birikintileri. 4) Akut inflamasyon ve mukus retansiyonu olması.
- e) Kesin Crohn hastalığı: Yukarıda bahsedilen bulgulardan biri veya daha fazlası ile birlikte 1) Kazeifikasyon göstermeyen granülom, 2) Cerrahi spesmende fissür ve ülserasyonun görülmesi kesin Crohn hastalığı tanısını koydurur.

2.7.1. Endoskopik İncelemeler:

a) İBH'da kolonoskopinin yeri.

Tanıda kolonoskopi: Kolonoskopi hem tanıda hem de tedaviye cevabın izlenmesinde önemlidir. Mukozal inflamasyonun değerlendirilmesi ve biyopsiye imkan sağlaması nedeniyle çift kontrastlı kolon tetkikine göre tercih edilir. Makroskopik olarak patognomonik bulgular olmasa da İBH düşündürecek bazı bulgular elde edilebilir. Genel olarak ÜK'de rektum tutulumu daha belirgindir. Özellikle benzer klinik bulgu veren diğer hastalıkların ayırımında önemlidir. İskemi, radyasyon, enfeksiyona bağlı kolitler de makroskopik olarak İBH'ya benzer ve endoskopik olarak ayırt etmek her zaman mümkün olmaz. Rektal kanama ile gelen hastaların 1/3'ünde enfeksiyöz etken saptanmıştır. Bu nedenle her zaman ayırıcı tanıda enfeksiyöz nedenler de düşünülmelidir. Tedaviye dirençli hastalara tekrar kolonoskopi yapılmalı ve olayı alevlendiren CMV ya da "Clostridium difficile" gibi diğer etmenler araştırılmalıdır (121, 122). Bir çalışmada refrakter ÜK'li hastaların %36'sında rektal biyopsilerde CMV enfeksiyonu saptanmıştır (121). Crohn hastalığı ve ülseratif kolite ait endoskopik görünüm ve bunlara göre belirlenmiş aktivite indeksi Tablo 2.6 ve 2.7' de verilmiştir (123-125).

Tablo 2.6. Crohn hastalığı için kolonoskopik aktivite indeksi.

Evre	
I	Normal
II	Eritem, ödem, vasküler yapıda bozulma
III	Granüler, kırılğan doku ve aftöz erozyonlar
IV	Mukozada aftoid veya serpinginöz ülserler ve kaldırım taşı görünümü
V	Birleşmiş kıvrımlı ülserler, striktür ve anormal lümen.

Tablo 2.7. Ülseratif kolit için kolonoskopik aktivite indeksi.

Evre	
I	Mukoza normal
II	Hafif granüler ve dokunmakla kanamalı
III	Belirgin mukozal granülarite, ödem, dokunmadan kanamalar
IV	Ağır ülserasyon, lümende eksüda ve kanama

Ancak bu indeksler her zaman klinik ve prognozla uyumlu değildir. Klinik düzelme varken endoskopik olarak lezyonlar görülebilir. Yapılan çalışmalar medikal tedaviye yanıt veren hastalarda tekrar kolonoskopinin faydasını gösterememiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisinde bu nedenle amaç endoskopik görüntüleri değil kliniği düzeltmek olmalıdır (123, 124, 125).

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının kolonoskopik ayrımı:

İki hastalığın ayrımını sağlayan kesin bulgular olmasa da ayırıcı tanıya yardımcı olabilecek bazı bulgular vardır (Tablo 2.8) (63).

Tablo 2.8. Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin kolonoskopik farkları.

Crohn hastalığı	Ülseratif kolit
Rektum korunur	Rektum tutulmuştur
Normal alanlar mevcuttur	Yaygın tutulum mevcuttur
Aftöz ülserler	Vasküler görünüm kaybolur
Kaldırım taşı görünümü	Yaygın eritem
Lineer ve kıvrımlı ülserler	Mukozal granülarite
Fistül oluşumu	Fistüller görülmez
Terminal ileumda ülserler	Terminal ileumda normal görünüm

Hastalık yayılımı: Hastalığın tutulum alanını belirlemek, CH ve ÜK'in ayırıcı tanısında önemli olduğu kadar tedaviyi planlamakta ve kolorektal kanser riskini belirlemede de yararlıdır. Makroskopik olarak normal görülen alanlar mikroskopik olarak hastalıklı olabileceği için normal görünen alanlardan da örnekler alınmalıdır. Crohn ileiti makroskopik olarak normal görülebileceği için terminal ileum entübasyonu bütün hastalarda yapılmalı ve histolojik tanı için örnek alınmalıdır. Bazı panülseratif kolitli hastalarda “backwash ileitis” olarak adlandırılan terminal ileumun birkaç santimetre içine uzanan ülserasyonsuz yama tarzında inflamasyon görülebilir (126).

Preoperatif kolonoskopi: Crohn hastalığında hasta alanları belirlemede ve ne kadar cerrahi rezeksiyon yapılacağı konusunda karar vermede preoperatif kolonoskopi yararlıdır. Crohn hastalığı tipik olarak cerrahi sonrası anastomoz hattında tekrar eder ve bunların %50'si ikinci bir cerrahiye ihtiyaç duyar. Bu nedenle endoskopi postoperatif dönemde de kullanılan bir yöntemdir. Endoskopik olarak ilk bir yıl içinde %70-%90 hastada rekürrens görülür. Ancak bunların 1/3'ü semptomatiktir (127-129). Bu nedenle postoperatif rutin endoskopi önerilmez. Ancak semptomu olan hastalarda yapılması ve anastomoz hattında rekürrensin olup olmadığının gösterilmesi önerilmektedir (129).

Kanser incelemesi: Ülseratif kolitte remisyonda olan hastalarda dahi aralıklı kolonoskopi tekrarı ile kanser gelişimi araştırılmalıdır. Crohn hastalığında da displazi ve kolorektal kanser gelişebileceği gösterilmiş olup bu hastalar da aynı şekilde

izlenmelidir (130). Geniş yayılımı olan ülseratif kolitlerde (splenik fleksurayı geçen ya da 60 cm'ye kadar ulaşan), 8 yıllık hastalıkta 2 yılda, 15 yıllık hastalıkta yıllık, 30 yıllık hastalığı olanlarda 6 ayda bir pankolonoskopi ve 10 cm ara ile biyopsiler önerilmektedir. Hastalığı sol kolona sınırlı olanlarda daha nadir kolonoskopi gerekir. Yalnızca proktiti olan hastalar ise normal popülasyonla neredeyse eşit kolorektal kanser riskine sahiptir (131).

b) Üst Endoskopi: Her iki hastalık grubunda da mutlaka yapılmalıdır. Makroskopik olarak normal olsa bile mikroskopik hastalığın olabileceği gösterilmiş olup makroskopik olarak üst endoskopide ÜK'lerin %50'sinde, CH olanların %64'ünde patoloji tespit edilirken mikroskopik olarak CH'nın %81.6'sında ve ÜK'in %70.6'sında patolojik bulgu görülmüştür (132).

2.7.2. Radyolojik incelemeler:

Radyolojik inceleme ile CH ve ÜK ayırımı %95 oranında yapılabilir (133).

Direk grafler sadece megakolon ve obstrüksiyon tanısında faydalıdır.

Ülseratif kolit:

a) Baryum enema ile kolon grafisi: Çift kontrastlı tetkik tanıda faydalı olup ince nodüler görünüm, ülser alanlarında baryum birikimine bağlı zımba ile delinmiş görünüm dikkati çeker. Ülserler başlangıçta erozyon şeklinde başlayıp daha sonra muskularis mukazayı geçip submukozal alana ilerler. Bu noktadan sonra submukozadaki yağ dokusu içinde transvers olarak ilerler ve graflerde "collor button ulcers" olarak adlandırılan görünümler oluşur. Zamanla submukozadaki bu ülser oluşumları birleşir ve üstteki mukoza adacığı lümene doğru uzanır. Buna inflamatuvar pseudopolip denir (133). Ülseratif kolitte baryumlu enemada görülebilecek akut ve kronik değişiklikler Tablo 2.9'da gösterilmiştir (133).

Tablo 2.9. Ülseratif kolitli hastalarda baryum enema bulguları:

Akut değişiklikler	Kronik değişiklikler
Mukozal granülarite	Haustralarda kayıp
Mukozal stipling	Lümeninde daralma
Collor button ülserleri	Rektal valvlerin kaybı
Haustral kayıp	Presakral boşlukta genişleme
İnflamatuvar polipler	Backwash ileiti
Yaygın hastalık	Postinflamatuvar pseudopolipler

b) Bilgisayarlı tomografi (BT):

Ülseratif kolit için BT’de en belirgin bulgu duvar kalınlaşmasıdır. İntravenöz kontrast madde verildikten sonra çekilen BT’de %70 hastada, hem akut hem de kronik ÜK’lerde, hedef ya da “çift halo” işareti görülür. Akut ÜK’de çift halo görülmesinin nedeni submukozal inflamasyon, kroniklerde ise submukozal yağ depolanmasıdır. Kolon duvarında yağ depolanması ÜK’in belirgin bulgusu olup %60 oranında görülürken, CH’da sadece %8 oranında görülmüştür. Ancak bahsedilen hedef işareti iskemik kolit ya da enfeksiyöz kolitlerde de görüleceği için tanı için spesifik bir BT bulgusu değildir (132). Bilgisayarlı tomografide de kronik ÜK’de ayrıca yağ depolanması nedeniyle presakral alanın genişlediği görülür. Toksik megakolon gibi komplikasyonlarda transvers kolon duvarının incelendiği, bağırsak içinde ileri derecede artmış gaz görünümü veya bazen perforasyona bağlı intraabdominal gaz görülebilir.

Kolorektal kanser, erken evrelerinde inflamasyonlu mukozanın altında düz lezyon olarak gelişeceğinden baryumlu tetkikler veya kolonoskopide uygun yerden biyopsi alınmamışsa gözden kaçabilir. Çok ileri evre kolorektal kanserlerin bir kısmı “scirrhus” lezyonları şeklinde gelişebilir ve bu dönemde kontrastlı tetkiklerle striktür olarak yorumlanabilir. Ülseratif kolitde gelişmiş tüm striktürlerin %12-%30’unun aslında kanserli hücreler içerdiği görülmüştür (133). Bu nedenle bu hastalarda BT yardımcı olabilir ve kolonoskopide hangi alandan mutlaka biyopsi alınması gerektiğini gösterebilir.

c) Magnetik rezonans görüntüleme (MRG): İnflamasyonun başlama ve yayılma alanına, tam kat tutulum olup olmamasına ve komplikasyonların gelişimine göre tanının tahmin edilmesini sağlar. Durno ve arkadaşlarının (134) yaptıkları bir çalışmada ülseratif kolit tanı ve inflamasyonun derecesini belirlemede patolojiye %100 korelasyon göstermiştir.

Crohn hastalığı:

a) Baryumlu grafiler: Crohn hastalığı tanısında ve hastalık yayılımını belirlemede etkilidir. Özellikle ince bağırsak pasaj grafileri ÜK ve CH ayırımında faydalı olur. Crohn hastalığında en erken radyografik bulgu aftöz ülserler olup çift kontrastlı tetkik ile tespit edilebilir. Etrafi radyolüsen hale ile çevrili baryum noktaları şeklinde görülürler (135). Ancak benzer görüntüler tüberkülozda, yersinia enterokolitinde, amebiazis, CMV koliti, iskemik kolit ve Behçet hastalığında da görülebilir (7, 133).

Hastalık ilerledikçe retraksiyonlara bağlı olarak anti mezenterik sınırdaki pseudo-divertiküller ve torbalanmalar oluşur. Ayrıca derin transvers ve longitudinal ülserleri ayıran ödemli mukozadan dolayı oluşan kaldırım taşı görünümü görülür ve daha çok ince bağırsakta belirgindir. Pseudopolipler ise daha çok kalın bağırsakta görülür. Ayrıca fistüller ve fibrozise bağlı striktür ile ödeme ve spazma bağlı gelişen darlık “string sign” görülebilir. Striktürler tedavi ile geri dönüşümsüzken “string sign” düzelir. Crohn hastalığında baryumlu grafilerde görülebilecek akut ve kronik bulgular Tablo 2.10’da gösterilmiştir (7).

Tablo 2.10. Crohn hastalığında baryumlu grafi bulguları.

Akut değişiklikler	Kronik değişiklikler
Aftöz ülserler	Fissürler
Derin ülserler	Fistüller
Birleşen (confluent) ülserler	Haustrial kayıp
Kaldırım taşı görünümü	Keseleşmeler
Asimetrik tutulum	Postinflamatuvar pseudopolipler
İnflamatuvar pseudopolipler	İntramural apse striktürleri
Segmental dağılım	Fibrotik striktürler
Kurtarılmış bölgeler	

b) Bilgisayarlı tomografi: Crohn hastalığı tanısında baryumlu grafilere göre daha az hassastır. Ancak izlem sırasında ekstralümenal hastalık tespitinde (bilyer ya da üriner sistem taşları, pankreatit, sakroileit, psoas apseleri, hepatik steatoz, primer sklerozan kolanjit) faydalı olabilir (63). Aynen ÜK’deki gibi duvar kalınlaşması olur.

Crohn hastalığı transmural olduğu için duvar kalınlığı ÜK’ye göre daha belirgindir. Benzer şekilde hedef işareti görülür. İnflamatuvar sıvının mezenterge geçmesi, inflamasyon başlatması, fibröz doku ve yağ proliferasyonuna neden olur ki (creeping fat), bu durum mezenterik fibrozis ile sonuçlanır. Mezenterde hipervaskülarite olur, demetler halinde damarların mezenterik yağ dokusunu geçerek hastalıklı bağırsağın lamina propriasına geçtiği görülür. Bilgisayarlı tomografide bu durum “tarak” işareti olarak bilinir. Bu son iki durum sadece CH’da görülür. Bilgisayarlı tomografi ayrıca mezenterik lenfadenopatilerin tespitinde de önemli

olup, görülen lenfadenopatiler CH'ya bağlı olabileceği gibi bazen lenfomanın ya da bağırsak kanserinin de habercisi olabilir. Crohn hastalığında %35 oranında intraabdominal apseler görülür ve bu apselerin drenajında da BT'ye ihtiyaç duyulur. İnflamatuvar bağırsak hastalığında tomografi bulguları Tablo 2.11'de gösterilmiştir (7).

Tablo 2.11. İnflamatuvar bağırsak hastalığında bilgisayarlı tomografi bulguları.

Ülseratif kolit	Crohn hastalığı
Mural kalınlaşma <1.5 cm	Mural kalınlaşma >2cm
Nonhomojen duvar dansitesi	Homojen duvar dansitesi
İnce bağırsakta duvar kalınlaşması yok	İnce bağırsakta da duvar kalınlaşması
Perirektal ve presakral yağ artışı	“mezenterik fat stranding”
Rektumda hedef işareti	Perianal hastalık
Adenopati	Adenopati
	Apseler, fistüller, sinüsler, deri katlantı-ları

c) Sanal kolonoskopi: Bilgisayarlı tomografik kolonografi olarak da bilinen bu tekniğin ilk tanıda kolonoskopiye göre üstünlüğü yoktur. Ancak CH'da postoperatif stenoz tanısında ve kolorektal kanser araştırmasında kolonoskopi ile kıyaslanabilir sonuçlar vermiştir (136-138).

d) MRG: Gadoliniumlu da olsa tanı aşamasında CT'ye göre çok fazla üstünlük göstermez. Ancak hastalığın aktivitesi konusunda daha fazla bilgi verebilir. Dolayısıyla medikal tedaviye yanıtı değerlendirmek için MRG tercih edilebilir. Son dönemde kullanılan oral opak madde verildikten sonra çekilen “contrast enhanced magnetic resonance imaging” özellikle terminal ileumdaki hastalığı göstermede faydalı bulunmuştur (139).

e) Sintigrafi: Molnar ve arkadaşları (140) technetium-99m-HMPAO-işaretlenmiş lökosit sintigrafisinin BT ile karşılaştırıldığında CH'daki segmenter inflamasyonu göstermede daha yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir.

f) Ultrasonografi (USG): Duvar kalınlaşması, azalmış peristaltizm ve striktürler görülür. Transrektal USG anorektal apselerin belirlenmesinde BT ile kıyaslanabilir sonuçlar vermiştir (141, 142).

2.7.3. Serolojik Testler:

İnflamatuvar bağırsak hastalığında hemoglobin (Hb) seviyesinde düşüklük, sedimantasyonda (ESR) yükseklik her hastada olmasa da beklenen bulgulardır (143). Rektal kanama öyküsü, Hb ve ESR birlikte, %86 hassasiyet ve %67 özgüllükle tanı koydurur (144). Ancak ayırıcı tanıda yardımcı olabilecek başka serolojik testler de mevcuttur.

Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor ve ASCA, İBH ile ilişkilendirilmiş olan iki otoantikordur. Winter ve arkadaşları (145) çocuklarda ÜK'li hastalarda pANCA için %83 duyarlılık, %90 özgüllük bildirmişlerdir. Ülseratif kolitli hastalarda pANCA prevalansı %40-%80, CH için ASCA prevalansı %50-%60 bildirilmiştir. Bu iki belirtecin birlikte kullanılmasının hastalığın tanı oranını artırıp artırmadığı da araştırılmıştır. Bir çalışmada CH'da ASCA pozitif/ pANCA negatifliğinin özgüllüğü %92 tespit edilmişken, ÜK'de ASCA negatifliği/ pANCA pozitifliğinin özgüllüğü %98 bulunmuştur (146-148). Crohn hastalığı olanların akrabalarında da %20 oranında ASCA pozitifliği bulunmuş olup normal popülasyona göre yüksektir (149). Ancak bu bilgi, tarama testi olarak kullanıp kullanılmayacağına dair kesin bir yargıya götürememiştir. Ayrıca inflamatuvar bağırsak hastalığının subgruplarının belirlenmesinde ve iki hastalığın ayırımında faydalı olduğu söylenebilir. Örneğin pANCA pozitifliği daha çok sol kolon yerleşimli, tedaviye dirençli, erken cerrahiye ihtiyaç duyan ve cerrahi sonrası "pouchitis" geliştirme riski yüksek olan ÜK ile ilişkilendirilmiştir (150-152). Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor pozitif CH'nın ise ÜK'e benzer agresif klinik gösterdiği görülmüştür. "Anti-Saccharomyces cerevisiae antikor" pozitif olan CH'nın ise daha çok ince bağırsak tutulumu gösterdiği ve genç hastalar olduğu gösterilmiştir (148, 153, 154).

Serolojik olarak ayrıca beyaz küre yüksekliği, trombositoz, ESR yüksekliği tanıda ancak yönlendirici olarak kabul edilir. Buna karşılık bu parametreler hastalık aktivitesini belirlemede yardımcı olurlar.

İnflamatuvar bağırsak hastalığında serum ACE seviyesinin düşük olduğuna dair çelişkili yayınlar vardır. "Angiotensin converting enzim" tüm vücutta endotelde zara

bağlı bulunan bir enzim olup böbreklerde, nöronlarda, intestinal villuslarda ve gastrik mukozada bol miktarda bulunur. “Angiotensin-I converting enzyme” anjiotensin I’i anjiotensin II’ye dönüştürür. Anjiotensin II vazokonstrüktör olup bradikininin inhibe eder. Matsuda ve arkadaşları (155) gen polimorfizmini de çalışarak serum ACE konsantrasyonunu ölçmüşler ve İBH olanlarda düşük bulmuşlardır. Bu düşüklüğün neden kaynaklandığına ait 1) Steroid tedavisi, 2) Kofaktör olarak kullandığı çinko eksikliği, 3) TNF alfa ve IL-1 gibi sitokoinlerin hücre zarına bağlı ACE’nin “down regulasyonuna” neden olması, 4) İntestinal mukozadan kayıp şeklinde teoriler öne sürülmüştür. Hastalık aktivitesi ile ilişkisi çalışılmış, aktif hastalıkta serum ACE seviyesi düşükken remisyonda normal olduğu öne sürülse de bu konuda da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Düşük ACE seviyesinin bradikinin artışına neden olup bağırsak inflamasyonunu artırdığı gösterilmiştir (156).

Son dönemde yapılan çalışmalarda aktif İBH’da serum beta 2 mikroglobülin, rektal nitrik oksit ve “fokal calprotectin” seviyesinin arttığı ve özellikle beta 2 mikroglobülin seviyesinin hastalık derecesi ile pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (157-159). Ayrıca CH için spesifik peptitler bulunup ÜK’den ayırımını kolaylaştırmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir (160).

2.8. TEDAVİ

İnflamatuvar bağırsak hastalığında tedavide amaç hastanın yakınmalarını azaltmanın yanında optimal büyümeyi, cinsel gelişmeyi sağlamak ve hastalık komplikasyonlarını en aza indirmektir. Tedavi medikal, beslenme ve cerrahi tedavi şeklinde incelenebilir.

2.8.1. Medikal tedavi:

a) Sülfalazin ve oral amino salisilik asit: Sülfasalazin birbirine azo bağı ile bağlı 5-aminosalisilik asit (5-ASA) ve sulfapiridin halkasından oluşur. İnflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisinde salisilatın anti-inflamatuvar etkisinden ve sulfanın antibakteriyel etkisinden faydalanılır. Moleküldeki sulfa taşıyıcı etkiye sahip olup görevi terapötik olarak etkili olan 5-ASA’nın bağırsaktaki görev yerine ulaşmasını sağlamaktır. Kolona ulaştıktan sonra bakteriler tarafından diazo bağı kırılır ve 5-ASA serbest hale gelir. 5-aminosalisilik asit leukotrien biosentezini inhibe ederek antiinflamatuvar etkisini gösterir. Ayrıca myeloperoksidaz aktivitesini ve toksik oksijen radikallerinin etkisini azaltarak nötrofil tarafından oluşturulan doku hasarını engeller. Sulfa içeren

ana molekülün de bu antiinflamatuvar etkiye ortak etki gösterdiği öne sürülmüştür. Bileşiğin sülfapiridin içeriği %95 oranında emilir ve karaciğerde asetilasyona, hidrosilasyona ve glukorinidazasyona maruz kalır. 5-ASA koruyucu bağlamadan oral alınırsa ince bağırsakta hızla emilir. Salınım, emilim ve bölgesel etkisizleştirilme arasındaki denge lümen içindeki ilaç düzeyini belirler. Amaç lümen içinde maksimum ilaç düzeyini sağlayabilmektir (3).

5-aminosalisilik asit preparatları üç grupta incelenir (161):

1. Bakterilerin azo bağını parçalaması esasına dayananlar: Olsalazin ve sulfasalazin gibi iki 5-ASA molekülünün birbirine bağlanmasından oluşan ve ipsalazid ve balsalazid gibi emilmeyen bir taşıyıcıya bağlı olan ilaçlar bu gruba girer.

2. Belirli bir pH duyarlılığı olan yavaşlatılmış salınım preparatları: Mesalamin bu gruba girer.

3. Zamanlanmış (timed release) salınım preparatları: Etil sellülozdan oluşan yarı geçirgen bir zar ile kaplanmış, mikrogranüller içeren “Pentasa” bu grupta yer alır. Salınım belirli bir pH seviyesinde sürekli olur. İlaçların grupları ve etki yerleri Tablo 2.12’de özetlenmiştir (3).

Tablo 2.12. Sulfasalazin ve oral 5-Aminosalisilik asit analogları.

Generik adı	Piyasa adı	Dozaj	Salınım mekanizması	Salınım bölgesi
Sulfasalazin	Azulfidine	500 mg’lık tablet	Diazo bağının bakteriyel yıkımı	Kolon
Olsalazine	Dipentum	250 mg’lık kapsül	Diazo bağının bakteriyel yıkımı	Kolon
Mesalamine	Asacol	400 mg’lık tablet	pH bağımlı	Distal ileum ve sağ kolon (pH>7)
Mesalamine	Salofalk, Claversal	250-500 mg’lık tablet	pH bağımlı	İnce bağırsak (pH>5.6)
Mesalamine	Pentasa	250-500 mg’lık	Zamanlanmış	İnce bağırsak ve kolon

Yan etki: Sulfasalisilik asit toksisitesi nedeniyle %20-25 hastada ilaç dozu azaltılır veya ilaç tamamıyla kesilir. Toksikite doza bağımlı ve idyosenkratik reaksiyonlar olmak üzere iki grupta toplanır.

Doza bağımlı reaksiyonlar: Hangi dozda reaksiyon oluşacağı hastalara göre değişip bulantı, kusma, baş ağrısı ve hafif hemolize neden olur. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği hemolizi artırdığından tedavi kontraendikedir (3).

Idiyosenkratik (hipersensitivite) reaksiyonları: Bu tip reaksiyonlar daha nadir oluşur ve tedavinin genelde başlangıcında açığa çıkar. Ateş, döküntü, hepatotoksisite, pulmoner fibrozis ve nadiren agranülositoz görülür. Bazen kolit semptomlarının alevlenmesi şeklinde bulgu verebilir (162, 163).

Doza bağımlı reaksiyonlarda ilaç bir süre kesilip ardından doz yavaş yavaş artırılarak tekrar başlanabilir. Buna karşılık idiyosenkratik reaksiyonlarda ilacın hemen tamamıyla kesilmesi gerekir. Ayrıca sulfasalazin geri dönüşümlü olarak erkek fertilitasını etkiler (164). Folat emilimini bozar (165). Ancak tedavi sırasında folat verilmesi gerekli değildir. Sulfasalazine allerjik olan hastaların %90'ı 5-ASA'yı tolere edebilir. Bazen aynı hipersensitivite ve kolit bulguları görülebilir. Kolit alevlenmesini taklit eden bulgular sulfasalazine göre 5-ASA'da daha sıktır. Mesalazinde interstisyel nefrit sulfasalazine göre daha sık bildirilmiştir (166). Agranülositoz ve pulmoner komplikasyonlar 5-ASA ile bildirilmemiştir ve fertilitayı etkilemez (162, 165). Mesalazine bağlı akut pankreatit de bildirilmiştir (167). Doza bağımlı yan etkileri azaltmak için düşük dozda başlanıp artırılması önerilir (3).

b) Sistemik kortikosteroidler: Yan etkilerine rağmen halen steroidler tedavide oldukça sık kullanılır. Akut inflamasyonu kontrol için kullanılır, idame tedavide yeri yoktur. Prednison orta derecede potent bir steroid olup bağırsaktan tam olarak emilir ve karaciğerde aktif formuna, prednisolona çevrilir. Ancak CH'ında ince bağırsak tutulumu nedeniyle emilimin azalmış olabileceği akılda tutulmalıdır. Etki mekanizması hücrel imüniteyi inhibe etmesine ve antiinflamatuvar etkisine dayanır (168), kapiller geçirgenliği azaltır, nötrofil ve monosit kemotaksisini inhibe eder. Bağırsaktan su ve sodyum emilimini artırarak ishali azaltır. Dozu günde 1-2 mg/kg p.o veya ağır hastalıkta i.v infüzyon şeklinde de başlanabilir.

Sistemik kortikosteroidin yan etkisi: Sivilce, aydede yüzü, hirsutizm, ciltte striae geri dönüşümlü olmasına rağmen ergenlerde tedaviye uyumda sorun yaratabilir. Psödotumor serebri, steroid psikoza, proksimal myopati, hiperkalsiüri ve ilgili nefrolitiazis ve femur başı aseptik nekrozu steroid tedavisinin diğer komplikasyonlarıdır. Günlük steroid kullanımı IGF-1'i ve büyümeyi inhibe eder. Günaşırı kullanımın ise IGF-1 üzerine etkisiz olduğu ve büyümeyi direkt olarak

etkilemediği gösterilmiştir (169). Kemik üzerine etkisi resorpsiyonunu artırmakla kalmaz yeni kemik oluşumunu da engeller (170). Kalsiyum emilimini azaltıp idrarda kalsiyum atılımını artırır. Gözde supkapsüler katarakt oluşturmaya ve göz içi basıncı artırması nedeniyle uzun süren steroid tedavilerinde aralıklı göz muayenesi gerekir.

c) Budesonid: Steroidlerin sistemik etkilerinden kurtulmak için karaciğerde hızla inaktif metabolitine çevrilebilen budesonid tedavisi gündeme gelmiştir. Budesonid karaciğerde hızla glukokortikoid reseptörlerine afinitesi az olan metabolitlerine çevrildiğinden biyoyararlanımı %10 olup biyoyararlanımı % 80 olan prednisona daha az sistemik etkiye sahiptir (171). Yavaşlatılmış salınım kapsülleri şeklinde üretilmiş oral tabletler mevcuttur. pH 5.6 ve pH 6' nın üzerinde salınan iki preparatı mevcuttur. Bu şekilde terminal ileum ve proksimal kolona kadar ulaşır. Oral budesonidin aktif CH'nda prednisona eşit derecede hastalık aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (172). Glukokortikoid reseptörlerine afinitesi prednisona göre 15 kat daha fazla olduğundan yüksek topikal etkiye de sahiptir.

d) Topikal 5-Aminosalisilik asit veya kortikosteroidler: Rektal yoldan lavman veya supozituar şeklinde verilebilen 5-ASA ve budesonidin etkisi gösterilmiştir . Splenik fleksuraya kadar olan hastalıkta enemaların, rektum ve sigmoide lokalize olanlarda ise supozituarların etkili olduğu görülmüştür (172- 174). Topikal 5-ASA ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda topikal budesonid 5-ASA kadar etkin ve güvenilir bulunmuştur. Günde iki kez uygulanan 2 mg/100 ml budesonid distal ÜK ve proktitte 149 hastanın %51'inde 24 hafta boyunca relaps engellenmiştir (173-176).

e) Metranidazol ve diğer antibiyotikler: Antibiyotiklerin İBH etiyolojisindeki yeri çeşitli hayvan deneyleri ile kanıtlanmış olmasına rağmen klinikte antibiyotik tedavisi çok fazla çalışılmamıştır. Buna rağmen CH tedavisinde ampirik olarak kullanılmıştır. Muhtemel etki, lumendeki bakteri yükünü azaltması, mikro apse oluşumuna ve bakteriyel invazyona engel olması şeklinde olabilir. Metranidazol ve kinolonların ayrıca immünomodulatör etkisi mevcuttur, hücrel immüniteyi baskılar (177, 178). Metranidazol klinik çalışmalarda orta ve hafif derecede CH'da, perianal hastalık tedavisinde ve cerrahi sonrası rekürrensi azaltmada kullanılmıştır (179-181). Metranidazol ve siprofloksasin kombinasyonu tekli antibiyotik tedavilerinden daha etkin bulunmuştur (182). Klaritromisin tedavisi de tek başına ya da antimikobakteriyel ajanlarla kombine olarak kullanıldığında etkin olarak

gösterilmiştir (183). Antibiyotiklerin ÜK tedavisindeki yeri ise tartışmalı olup özellikle refrakter vakalarda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Metranidazolün en önemli yan etkisi doza ve süreye bağlı periferik nöropati olup geri dönüşümlüdür. Ayrıca hayvan çalışmalarında mutajenik ve kanserojen olduğu gösterilmiştir. Siprofloksasinin ise hayvan çalışmalarında kemiklere zarar verdiği gösterilmiştir (183).

f) Azatioprin (AZA) ve 6-Merkaptopürin (6-MP): Sitotoksik ve immüno-modulator ilaçlardan olan bu iki ilaç çocukluk çağı İBH'sında artarak kullanılmaya başlamıştır (184, 185). Kader ve arkadaşları (185) ağır ülseratif koliti olan 20 çocuk hastanın %75'ini AZA tedavisi ile büyümeyi olumsuz yönde etkileyen steroid bağımlılığından kurtarabilmişlerdir. Etkileri aylar içinde başladığından akut tedavide kullanılmazlar. Pürin analogları olup antijen uyarımı ve lenfositlerin sitotoksik olayları başlatması sırasında DNA ve RNA yapılarına girip protein sentezini inhibe ederler. Azathioprine 6-MP'nin ön ilacıdır. Hücre içinde "thiopürin methyltransferase" (TPMT) enzimi aracılığıyla aktif ribonükleotid şekillerine katabolize olurlar. "Thiopürin methyltransferase" genetik polimorfizm gösterir. Her iki ilacın da plazmadaki aktif metaboliti 6-Thioguanindir (6-TG). Eritrositlerdeki 6-TG seviyesi ölçülerek plazma terapötik düzeyi hakkında bilgi edinilir. Dolaşımdaki 6-TG seviyesinin $235 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ kırmızı küre'nin üzerine çıkınca remisyon ihtimalinin arttığı görülmüştür (186). Terapötik etki için hücre içinde bu metabolitlerin belirli düzeye erişmesi gerekir ve bu 3-4 aylık bir süre gerektirir.

Azatioprin 2.0-2.5 mg/kg/gün ve 6-MP 1.0-1.5 mg/kg/gün birer dozda verilir. Mahadevan ve arkadaşları (187) ağır ülseratif kolitli hastalarda 20-40 mg/gün, AZA, 36 saatlik infüzyon olarak verdikten sonra oral 2 mg/kg/gün ile devam ettiklerinde hastalarda ilk 4 hafta içinde %33 oranında remisyon bildirmişlerdir. Düşük dozda başlayıp doz artırmanın toksisiteyi azaltmadığı gösterilmiştir (186).

Yan etkileri: Azatioprin ile tedavi edilen çocukların %95'inde tedaviye yan etkiler nedeniyle ara verilmek zorunda kalınır. Yan etkileri allerjik(doza bağımlı olmayan) ve allerjik olmayan (doza bağımlı) olarak iki grupta toplanır. Allerjik olan yan etkileri; ateş, pankreatit, döküntü, artralji, bulantı, kusma ve ishal şeklinde olup tedavi kesimi ile geri dönüşümlüdür. Lökopeni, trombositopeni ve hepatit ise allerjik

olmayan yan etkiler arasında yer alırlar. Ayrıca enfeksiyon riski artar. Azatioprin alan çocuklarda fatal varisella enfeksiyonu bildirilmiştir (186-190).

g) Methotrexate: Tetrahidrofolattan timidinin yapısına giren folik asit oluşumunu inhibe eder. Ayrıca İL-1 üretimini ve T hücre apoptozisini inhibe ederek anti-inflamatuvar etki gösterir. Azatioprin ve steroide dirençli 14 (%78) hastada etkili olduğu gösterilmiş olup 25 mg/hafta i.m, 12 hafta ve 15 mg/hafta p.o, 18 hafta remisyon indüksiyonunda etkin olarak gösterilmiştir (191).

Yan Etkiler: İnflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle kullanımı sırasında görülebilecek yan etkilere dair yayınlar azdır. Bulantı ve karaciğer enzim yükselmesi bildirilmiştir (185).

h) Siklosporin ve Tacrolimus: Her iki ilaç İL-12'yi baskılayarak hücresel immüniteyi baskırlar. Özellikle renal yan etkileri kullanımını zorlaştırır. Kreatinin düzeyine göre doz ayarlaması gerektirir. Parastezi, hipertrikoz, tremor, hipertansiyon, bulantı ve kusma İBH tedavisi sırasında bildirilen diğer yan etkilerdir. Çocuklarda oral siklosporinin CH'da prednizolona bir üstünlüğü olmadığı gösterilmişken ağır ÜK atağında remisyon indüksiyonu için steroid yerine kullanılabileceği gösterilmiştir (192). Erişkinlerde intravenöz kullanımının ağır fistülleri düzelttiği gösterilmiştir (193-195). 5-7.5 mg/kg/gün p.o ve 4mg/kg/gün i.v. dozlarında kullanılır. Oral 5 mg/kg/gün üstünde böbrek nefropatisi geliştirme ihtimali artar. Tacrolimus ise 0.1 mg/kg/doz 12 saat ara ile verilir. Çocuklarda akut ÜK ve CH olgularında ancak yüksek dozlarda etkinliği bildirilmiştir. Ancak tedavi kesiminden sonra %70-%100 arasında relaps görüldüğünden ve yüksek dozlarda toksisite ihtimali arttığından kullanımları sınırlıdır (194). Tacrolimusun topikal 0.5 mg/kg kullanımının perianal hastalıkta etkin olduğu gösterilmiştir (196).

k) Yeni biyolojik ajanlar: İmmün mekanizmanın İBH'da daha iyi anlaşılır hale gelmesi ile birlikte yeni biyolojik ajanların kullanımı gündeme gelmiştir. En çok gündemde olan ve olumlu sonuçlar veren anti-TNF alfa antikorudur. TNF-alfa İBH'nın patogenezinde kilit sitokindir ve bu nedenle TNF-alfa antikor tedavisi sitokinin bloke edilmesi esasına dayanır. İnfliximab (TNF-alfa antikor) sıçandan elde edilen IgG-1 isotipinde anti TNF-alfa antikor olup doza bağımlı olarak TNF alfa'yı bağlayıp nötralize eder ve ÜK'de apoptozisi inhibe ederken CH'da lamina propriadaki T hücrelerinde Bax/bcl-2 oranında artışa neden olarak apoptozisi artırır (197). Beş mg/kg/doz olarak 2 saatlik i.v infüzyon olarak ve 2-4 hafta ara ile tekrar

edilir. Özellikle akut ÜK ve ya CH tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir (198, 199). Crohn hastalığında fistüllerde, metastatik CH'da, piyoderma gangrenozumda etkin olduğu görülmüştür (199). Hastalığın erken döneminde verilirse CH'da infliximab infüzyonundan sonra cevap süresinin 52 haftaya kadar uzadığı gösterilmiştir (200). Ancak tekrarlayan dozlarda tedaviye direnç söz konusudur.

Yan etkiler: Akut yan etkileri nadirdir. Baş ağrısı, bulantı, kusma ve hava yolları bulguları, hipersensitivite reaksiyonu görülebilir. Otoantikor oluşumunu tetikleyebilir (201). Methotraxate ile birlikte verildiğinde bu etkisinin azaldığı görülmüştür (3). İlacın özellikle çocuklarda yeni kullanılmaya başlanması nedeniyle uzun dönemdeki yan etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir. Son dönemde IgG4 tipinde, insandan elde edilen antikor da üretilmiştir.

Crohn hastalığında etkinliği gösterilmiş olan diğer bir biyolojik madde "leukocyte adhesion molecule 4 integrindir" (natalizumab). p55 tümör nekrotizan faktör bağlayıcı protein (oncept) konusunda ise henüz yeterli bilgi yoktur (202).

1) Diğer farmakolojik ajanlar: ÜK'de sigaranın koruyucu etkisi düşünülerek nikotin yakaları, antiinflamatuar etkisi dolayısıyla heparin, arachidonic asit ile yarışa girip leukotriene B4 miktarını azaltan balık yağı kullanılmış ve plaseboya üstünlüğü gösterilmiş maddelerdir. Ayrıca büyüme hormonu, Granülosit-koloni stimulan faktör (G-CSF), talidomid etkileri çalışılmış, pratikte çok fazla kullanılmayan ilaçlardır (194, 203- 207).

2.8.2. Beslenme tedavisi: Beslenme patogeneze olduğu kadar tedavide de önemlidir. İnflamatuar bağırsak hastalığında üç majör endikasyon ile beslenme tedavisi düşünülmelidir: 1) Malnütrisyonu azaltmak ve normal büyümeyi sağlamak, 2) CH'da aktif inflamasyon döneminde primer tedavi amaçlı, 3) Kısa bağırsak sendromunda ya da ağır inflamasyon döneminde uzun süreli destek amaçlı (206). Tedavide kesin belirlenmiş bir protokol yoktur. Rektal stenozu olanlar lifli gıdalardan, meyva ve sebzelerden uzak durmalıdır. Aktif ileal hastalığı olan hastalar ise düşük yağlı beslenmelidirler.

Hastalığın semptom ve bulgularını düzeltmek amacıyla yapılan beslenme tedavisine "primer beslenme tedavisi" denir. Demir, bakır, selenyum, magnezyum ve çinko gibi eser elementlerin, yağda eriyen vitaminlerin ve antioksidan etkileri olan vitamin C, E, karoten, glutathion, taurin gibi vitaminler eksik olduğundan gerekli yerine koyma

tedavileri yapılmalıdır. Günlük 20-50 mg'lık çinko, 1000 mg/gün kalsiyum, 400-800 ünite /gün D vitamini eksikleri kapatabilir (208).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanlar hastalıklarının değişik dönemlerinde oral, enteral ve parenteral tedaviye ihtiyaç duyarlar. Malnütrisyonu olmayan hastalarda fazladan enerjiye ihtiyaç olmayıp aktif hastalık dönemlerinde enerji ve protein ihtiyaçları artar.

Ağır ve tekrarlayan ataklarda, cerrahi öncesi malnütrisyonu olan hastalarda, intestinal fistüllerde, büyüme geriliğinde ve kısa bağırsak sendromu olanlarda nütrisyonel tedavi düşünülmelidir.

a) Enteral beslenme: Uygun oral alamayan hastalarda ilk tercih enteral tedavi olmalıdır. Nazogastrik, oral veya enteral tüpler kullanılarak hazırlanmış sıvı formülalar verilir. Gastrointestinal fonksiyonu yerinde olan hastalara polimerik, malabsorpsiyonu olan hastalara ise elemental diyet verilir. Çocuklarda günlük aktivitelerini etkilemeyecek şekilde gece nazogastrik infüzyon şeklinde enteral solüsyonlar verilebilir.

Enteral beslenme primer tedavide kullanılır. Allerjik etkileri, integral protein içermediklerinden, çok düşüktür. Proksimal jejunumdan emildiği için distal ince bağırsak ve kolon dinlenebilir. Crohn hastalarında total parenteral nütrasyon (TPN) ile karşılaştırıldığında eşit derecede remisyona sağlandığı, enteral beslenmenin inflamasyonu azalttığı ve TPN'nin bağırsak dinlendirme etkisinin o kadar önemli olmadığı görülmüştür. Heuschkel ve arkadaşları (63) CH olan çocuklarda enteral tedavinin kortikosteroid ile kıyaslanabilir derecede remisyona sağladığını gösterirken, yapılan kontrollü çalışmalarda medikal tedaviye üstünlüğü olmadığı ve medikal tedavinin öncelikli tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir (99). Crohn hastalığında erken remisyona sağlamada elemental diyet daha üstün olmasına rağmen polimerik diyetle aralarında total remisyona açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Gene de CH'ında polimerik diyetler tercih edilmelidir. Çünkü polimerik diyetle arachidonik asit metabolizmasında öncü olarak kullanılan linoleik asit yerine oleik asit bulunur. Hastalığın erken döneminde elementel diyet verilirse (3-6 hafta içinde) enteral tedavinin, geç dönemde ise TPN ve polimerik diyet tedavisinin remisyona sağlanmasında daha etkin olduğu görülmüştür (170). Hastalık lokalizasyonu enteral tedavinin başarısını etkiler. İleal hastalıkta daha etkili olduğu, yaygın hastalıkta, kolon tutulumunda ve perianal hastalıkta etkisiz olduğu

gösterilmiştir. Ayrıca tedavi kesiminden sonra ilk bir yıldaki relaps insidansı %60-%70 olup sadece enteral tedavinin primer tedavi olarak kullanılmasında sakınca yaratır. Tek kesin kontraendikasyonu intestinal obstrüksiyondur.

b) Total parenteral nütrisyon: Total parenteral nütrisyon (TPN) hem primer tedavi hem de cerrahi öncesi malnütrisyonu düzeltmek amacıyla uygulanır. Geçmişte bağırsakları dinlendirmenin antijenik uyarıyı ve bakteriyel aşırı çoğalmayı azalttığı, peristaltizmi ve dolayısıyla bağırsak salgısını azaltarak semptomlarda düzelmeye yol açtığı düşünülmekte iken günümüzde tartışmalıdır. Tek başına TPN uygulamasının mukozal atrofiye, bakteriyel translokasyona, enzim ve hormonal değişikliklere, intrahepatik kolestaza ve makrofaj disfonksiyonuna neden olduğu bilinmektedir.

Cerrahi öncesi malnütrisyonu olan hastalarda (albümin <3.5 g/dl, transferin <150 mg/dl) 5 gün süre ile TPN verilmesi cerrahi sonrası komplikasyonları azaltmıştır (99). İnflamatuvar bağırsak hastalığında remisyon indüksiyonunda ve fistüllerde etkili olduğuna dair yayınlar varsa da bu konuda kontrollü çalışmalar yetersizdir. İntestinal obstrüksiyonu, motilite bozukluğu, iskemik enteriti olup enteral alamayan ve 5 günden uzun süre oral alamayan, hastalarda tercih edilir.

c) Özel nütrisyon tedavisi: İntestinal yapıyı korumada özel bazı diyet ürünleri önemlidir. Bu düşünce esas alınarak yapılan beslenmeye “farmakolojik beslenme” denir. Glutamin, kısa zincirli yağ asitleri ve omega-3 yağ asidi, probiyotikler farmakolojik tedavide kullanılan maddelerdir. Enteral veya parenteral solüsyonlara eklenirler. Glutamin artmış katabolizmada esansiyel hale gelir ve bu dönemde bağırsak hasarının hızlı onarılmasını sağlar. Kısa zincirli yağ asitleri özellikle bütirat kolonositlerin ana enerji kaynağıdır. Ancak ÜK’li hastalarda cerrahi sonrası pouchitis insidansını artırdığı akılda tutulmalıdır. Omega-3 yağ asidi ise arachidonik asit ile yarışa girer ve arachidonik asitten proinflamatuvar mediatörlerin salınımını azaltır (99). Probiyotikler enterik florayı olumlu yönde etkileyen, nonpatojen mikrobiyal besin maddeleridir. Etkinlikleri konusunda literatürde karışık görüşler mevcuttur. Özellikle lactobacillus gruplarının inflamasyonu azalttığı, ÜK’li hastalarda pouchitis ve rekürrens riskini azalttığı, CH’nda intestinal geçirgenliği artırdığı ve hastalık aktivite indeksinde düşmeye neden olduğu gösterilmiştir (206). Bir çalışmada probiyotiklerin fekal immünoglobülin (Ig) A seviyesini ve mukozal direnci artırdığı gösterilmiştir (209, 210). Venturi ve arkadaşları (211) bifidobacteria,

Lactobacillus ve Streptococcus thermophilus'u ÜK'li hastalara 12 ay, 3 g/gün vermişler ve 20 hastadan 15'inde (%75) remisyon elde etmişlerdir.

Buna karşılık Parentera ve arkadaşlarının (212) yaptığı bir çalışmada ise CH'da rezeksiyon sonrası rekürensi engelleyemediği öne sürülmüştür.

2.8.3. Parazit tedavisi:

Crohn hastalığının Th1 cevabının kontrolsüz aktivasyonu nedeniyle gelişmesi ve intestinal helmintlerin Th2 cevabını uyarıp Th1'i baskılaması fikrinden yola çıkılmış ve Crohn hastalığında remisyon indüksiyonunda kullanılabileceği ileri sürülmüştür (49).

2.8.4. İnflamatuvar bağırsak hastalığında cerrahi endikasyonları:

Beş yaşın altında tanı alanların %12.2'si cerrahi tedavi gerektirebilir (56). Crohn hastalığında medikal tedaviye rağmen dirençli hastalık, intraabdominal apseler, enterovesiküler fistüller, perforasyon ve dirençli kanama CH'nda cerrahi tedavi endikasyonları olup 2 yılda %50 rekürrens bildirilmiştir (214). Küçük yaş, hastalıklı segmentin 60 cm'den uzun olması, difüz ileokolonik tutulum olması, 90 cm'den uzun segment rezeksiyonu cerrahi sonrası rekürrens riskini artıran faktörlerdir (214). Baldassano ve arkadaşlarının (215) yaptıkları çalışmada postoperatif medikal tedavinin rekürrensi azaltmadığı görülmüştür. Ülseratif kolitli hastalarda dirençli akut fulminan kolit total kolektomi endikasyonudur. Displazi tespiti ise kısmi endikasyon oluşturur (3).

2.8.5. Olgulara göre uygulanacak tedavi protokolü:

Hastalığın aktivitesine göre hangi medikal tedavinin tercih edileceği Tablo 2.13'te gösterilmiştir (213).

Perianal hastalık tedavisi: Perianal hastalıkta metranidazol 20 mg/kg/gün 2-4 ay süreyle verildiğinde yüz güldürücü sonuçlar alınır. İnfliximab ve AZA'nın da faydalı olduğu bildirilmiştir. Fistüllotomi ise diğer bir tedavi yöntemidir (113-115).

Osteoporoz tedavisi: D vitamini, kalsiyum replasmanı, steroid tedavi süresinin kısaltılması, amenore için hormonal tedavi ve henüz çocuklarda etkinliği belirlenmemiş bifosfonat tedavileri önerilir. Gün aşırı steroidin KMD'yi azaltmadığı gösterilmiştir (111).

Metastatik Crohn hastalığı tedavisi: Mesalamine, kortikosteroide veya infliximab'a cevap verir (74, 75).

Tablo 2.13. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında hastalık aktivitesine göre tedavi.

Hastalık aktivitesi	Distal ÜK	Yaygın ÜK	CH
Hafif hastalık	- Oral ya da rektal aminosalisilatlar - Rektal kortikosteroidler	Oral aminosalisilatlar	- Oral aminosalisilat - Oral metranidazol - Oral budesonid ya da siprofloksasin
Orta derecede hastalık	- Oral, rektal aminosalisilatlar - Rektal kortikosteroidler	Oral aminosalisilatlar	- Oral kortikosteroid - Oral AZA - Oral 6-MP
Ağır hastalık	- Oral ya da parenteral kortikosteroid - Rektal kortikosteroid	- Oral ya da parenteral kortikosteroid - İntravenöz siklosporin	- Oral ya da parenteral kortikosteroid - S.c ya da i.v methatroxate - İ.v.infliximab
Dirençli hastalık	P.o ya da i.v kortikosteroid ve AZA ya da 6-MP	P.o ya da i.v kortikosteroid ve AZA ya da 6-MP	İ.v infliximab
Perianal hastalık			- Oral antibiyotik (metranidazol siprofloksasin) - İ.v infliximab - P.o AZA ya da 6-MP
Remisyon	- p.o ya da rektal aminosalisilat - p.o AZA ya da 6-MP	- p.o aminosalisilat - p.o AZA ya da 6-MP	- p.o AZA, 6-MP - mesalamin - metranidazol

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar: Ocak 1995-Şubat 2003 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Ünitesine başvuran; İBH tanısı alarak izlenen toplam 30 hasta aktivite parametreleri (sedimentasyon, CRP), kemik mineral dansitesi, tromboza yönelik protein C, S, antitrombin III aktivitesi, lipoprotein a ve homosistein düzeyi, serum vitamin B₁₂, çinko ve folik asit düzeyleri; H.pylori, otoimmünite, çölyak hastalığı ve hepatit belirleyicileri, hastalık aktivasyonuna neden olabilecek CMV enfeksiyonu ve paraziter enfestasyonlar ile Clostridium difficile toksinine yönelik incelemeler ile tanı anındaki bulguları ve izlemdeki komplikasyonları değerlendirildi. İnflamatuvar bağırsak hastalığı açısından aile öyküleri ve hastaların izlemleri sırasındaki psikolojik durumları irdelendi.

3.2. Öykü ve fizik inceleme: Hastaların şikayeti, şikayetlerinin başlangıç yaşı, başvuru yaşı, izlem süreleri kaydedildi. İlk tanı anındaki ve son kontroldeki antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı ve boy) yapılarak boya göre vücut ağırlığı (BGVA) hesaplandı. Tanı anında boy ölçümleri 3 persentilin altında ise büyümesi geri olarak kabul edildi. Hastaların daha önceki boy ölçümleri bilinmediğinden tanı anında büyüme hızları hesaplanamadı. Boya göre vücut ağırlığı standardın %80-89'unda ise hafif, %70-79'unda ise orta, %70'in altında ise ağır malnütrisyon olarak değerlendirildi.

3.3. Tam kan sayımı ve biyokimyasal çalışmalar: Tüm hastalarda tam kan sayımı yapıldı. Hastaların ilk tanı anındaki ve son kontroldeki hemoglobin, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein, aspartat aminotransferaz (AST, normal: 8-33 U/L), alanin aminotransferaz (ALT, normal: 5-40 U/L), total protein, albümin ve ilk tanı anındaki periferik kandaki eozinofil düzeyleri rutin laboratuvar yöntemleri ile çalışıldı.

3.4. Endoskopik işlemler:

Kolonoskopi: Kolonoskopi, işlemiden iki gün önce başlanan ve 1-4 ml/kg/gün laktüloz ve 1 adet mono ve dibasic sodyum fosfat içeren lavman/gün ile yapılan bağırsak temizliği sonrası, 29 hastaya bir gece açlığı takiben intravenöz midazolam

(0.1-0.3 mg/kg, maksimum 5 mg) ve pethidine (1-3 mg/kg, maksimum 100 mg) ile sedasyon sonrası Olympus (PCF-20) marka kolonoskop ile işlem yapıldı. Sedasyon ve işlem sırasında ilaçların antidotları (flumazenil ve naloksan) hazır bulunduruldu. Hastaların kalp hızı ve oksijen saturasyonu “pulse oksimetre” ile izlendi. Tüm hastalardan kolon mukozasının lezyonlu ve lezyonsuz bölgelerinden biyopsi alındı ve makroskopik bulgular evrelendirildi (51, 128).

Özefagogastroduodenoskopi (ÖGD): Dispeptik şikayetleri olan, UBT pozitif bulunan, kolonoskopik ve klinik olarak CH olması muhtemel ve kanama parametreleri uygun olan 15 hastaya bir gece açlığı takiben lidokain ile lokal faringeal hipoestezi sonrası veya intravenöz midazolom (0.1-0.3 mg/kg, maksimum 5 mg) ve pethidine (1-3 mg/kg, maksimum 100 mg) ile sedasyon sonrası Olympus (GIF P30) marka endoskop ile işlem yapıldı. Sedasyon ve işlem sırasında ilaçların antidotları (flumazenil ve naloksan) hazır bulunduruldu. Hastaların kalp hızı ve oksijen saturasyonu “pulse oksimetre” ile izlendi. Endoskopi sırasında özofagus, mide korpus ve antrum, pilor ve duodenum değerlendirilerek makroskopik bulgular kaydedildi. Bu alanlardan histopatoloji için ve pilordan 2-3 cm uzaklıktan hızlı üreaz testi ve *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) kültürü için örnekler alındı.

Biyopsi: Nötral formalin (%10) ile fikse edilen biyopsi örnekleri parafin içine yerleştirildi ve kesitler alınarak, Hematoksilen-eozin ve Giemsa ile boyanarak, *H.pylori* varlığı ve inflamatuvar değişiklikler değerlendirildi.

Tanı: Hastaların tanıları klinikopatolojik korelasyon ile kondu. Yirmidokuz hastanın kolonoskopik biyopsi ve 1 hastanın cerrahi rezeksiyon materyalinin histopatolojik incelemesi sonunda hastalara kesin ÜK, kesin CH ve indetermine (non-spesifik) kolit şeklinde tanı verildi. Ancak klinikte üst gastrointestinal sistem tutulumu varsa veya fistül oluşumu gibi daha çok CH’yı gösteren komplikasyonlar gelişmiş ise bu hastalar patolojik olarak tanımlanmasa da CH olarak kabul edildi. Hastalık eğer sadece kolona lokalize ise ve kolonoskopik görünümü ÜK’yı işaret ediyorsa bu hastalar ÜK olarak kabul edildi. Kolonoskopik görünüm iki hastalık arasında ayırım yapacak şekilde değilse ve histopatolojik tanı “non-spesifik kolit veya inflamatuvar bağırsak hastalığı” şeklinde ise bu hastalar “indetermine kolit” grubunda izleme alındı.

3.5. *Helicobacter pylori* enfeksiyonuna yönelik testler:

Serum Helicobacter pylori Ig G antikor: Yirmiüç hastanın serum *H. pylori* Ig G antikor düzeyi mikro ELİSA yöntemiyle (Capita[™] *H.pylori* Ig G, Trinity Biotech, USA) çalışıldı. Normal düzeyi 0-1.1 U/ml olarak kabul edildi.

Üre nefes testi: Onsekiz hastaya bir gece açlığı takiben bazal solunum değeri için özel bir torbaya üfletip, daha sonra 200 cc portakal suyu içinde ¹³C işaretlenmiş üre (6 yaş altında 50 mg, 6 yaş üstünde 75 mg) içirildi. Yarım saat sonra tekrar torbaya üfletilerek solunum örneği alındı. Alınan örnekler “isotop ratio mass spectrometry” ile analiz edildi. Bazal ile 30. dakika değerleri arasındaki fark 4 delta üzerinde ise test pozitif kabul edildi.

Hızlı üreaz testi: CLOtest[®] (Ballard, Utah, USA) kullanılarak biyopsi örneğindeki üreaz aktivitesinin, üre ve fenol kırmızısı içeren ortamda, 24 saat içerisinde oluşturduğu sarıdan kırmızıya renk değişikliği pozitif olarak değerlendirildi.

Kültür: Taşıyıcı besiyerinde ulaştırılan biyopsi örnekleri ezilerek %7 at kanlı, *H. pylori* antibiyotik katkısı içeren (oxid-SR147E) BHI agara öze ile yayılarak ekildi. Plaklar, 37 °C’de mikroaerofilik ortamda 7 gün inkübe edildi. Üçüncü, 5. ve 7. günlerde üremeleri açısından kontrol edildi. Plaklardaki şüpheli kolonilerden gram boyama ile negatif, üreaz, katalaz ve oksidaz testleri ile pozitif reaksiyon verenler *H. pylori* olarak değerlendirildi.

3.6. Radyolojik incelemeler: Tanı ve hastalık yayılımını araştırmak amacıyla 21 hastaya abdominal ultrosonografi, 17 hastaya baryumlu özofagus, mide ve duodenum pasaj grafisi, 13 hastaya çift kontrastlı kolon grafisi, 7 hastaya magnetik rezonans görüntüleme altında kolonografi yapıldı.

3.7. Otoimmüniteye yönelik incelemeler: Yirmiyedi hastanın antinükleer (ANA), çift zincirli DNA (anti-dsDNA), karaciğer böbrek mikrozomal (LKM), anti-düz kas antikorlarına (ASMA); 30 hastanın ise perinükleer antinötrofil sitoplasmik antikoruna (pANCA) bakıldı. Antinükleer antikoru, LKM ve ASMA “Euroimmun kit” ile indirekt immünfloresan yöntemi kullanarak çalışıldı. Çift zincirli DNA antikoru “Euroimmun kit” ile mikro ELİSA yöntemiyle ölçüldü. pANCA “Euroimmun granülocyte IFA kit, GmbH, Fransa” kullanılarak indirek immünfloresan yöntemiyle bakıldı.

3.8. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile birliktelik gösteren hastalıklara yönelik çalışmalar:

Hepatit virüsleri için serolojik testler: Tüm hastaların hepatit A virüsü Ig G ve M antikorlarına (anti- HAV IgG ve M), hepatit B virüsü yüzey antijenine (HB_sAg) ve anti-hepatit B yüzey antijeni antikoruna (Anti-HBs) ELISA yöntemi ile “AxSYM” (Abbott, Wiesbaden-Delkenheim, Almanya) ticari preparatı kullanılarak bakıldı.

Çölyak hastalığına yönelik serolojik çalışmalar: Yirmiyedi hastada antigliadin Ig A ve G antikorları ELISA yöntemi “Euroimmun GmbH” (Almanya) firmasına ait antigliadin testi kullanılarak araştırıldı. Ig A ve G değerleri 25 RU’nin (relatif ünite) üstünde ise pozitif kabul edildi.

Anti-endomisyum Ig A (EMA) indirekt immüno floresan yöntemi ile maymun özofagusu kullanılarak “ImmuGI” (Buffalo-USA) testi ile araştırıldı.

Yirmiyedi hastada doku transglutaminaz IgA ve G ELISA yöntemi ile “Medizym” (Almanya) firmasına ait test kullanılarak araştırıldı ve 0-20 RU/ ml’den fazla değerler pozitif kabul edildi.

3.9. Hastalık aktivitesini gösteren testler:

Serum beta -2 mikroglobülin düzeyinin belirlenmesi: Yirmibir hastanın serum beta-2 mikroglobülin düzeyi “Immulate® 2000” cihazı ile immüno metrik yöntemle (Chemiluminescent) beta-2 mikroglobülin testi (DPC®, USA) kullanarak ölçüldü. 1010-1730 ng/ml aralığı normal kabul edildi.

Serum angiotensin converting enzim aktivitesi ölçümü: Ondokuz hastanın serum “angiotensin converting enzim” düzeyi spektrofotometrik yöntemle “Sigma Diagnostic®” (İngiltere) firmasına ait ACE test kullanılarak ölçüldü ve 8-52 U/L aralığı normal kabul edildi.

3.10. Hastalık aktivasyonuna neden olan faktörlerin araştırılması:

Sitomegalovirüs enfeksiyonuna yönelik serolojik test: CMV IgM antikor 27 hastada VIDAS® CMV IgM testi (Biomerieux, Fransa) kullanılarak, “Enzyme Linked Fluorescent Assay” (ELFA) yöntemiyle araştırıldı.

Amip enfestasyonuna yönelik çalışmalar:

Gaytada amip antijeninin belirlenmesi: Yirmibeş hastanın gaytasında amip antijeni, “Entamoeba CELISA path” testi (CeLLabs, USA) kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

Serumda amip antikorunun belirlenmesi: Yirmiüç hastanın serumunda amip antikoru ELISA yöntemi ile (“AxSYM” Abbott, Wiesbaden-Delkenheim, Almanya) ticari preperatı kullanılarak bakıldı.

Clostridium difficile enfeksiyonunun araştırılması:

Clostridium difficile toksini: Yirmiyedi hastanın dışkıında Clostridium difficile toksini iki aşamalı olarak çalışıldı. Önce “Enzyme immuno assay” (EIA) yöntemiyle “Ridascreen® Clostridium difficile toxin A/B ” (r-biopharm, Darmstadt- Almanya) testi kullanılarak toksin A veya B’nin varlığı araştırıldı. Bu basamakta pozitif reaksiyon alınmışsa yine EIA yöntemiyle “ProSpecT® II Clostridium difficile Toxin A Microplate” testi (Alexon-Trend, USA) kullanılarak toksin A araştırıldı.

3.11. İnflamatuvar bağırsak hastalığında tromboza yönelik tetkikler: Ondokuz hastada D-dimer, 21 hastada fibrinojen düzeyi rutin laboratuvar yöntemleri ile çalışıldı.

Protein C, S ve antitrombin III aktiviteleri: Yirmiüç hastada protein C, S, 22 hastada antitrombin III aktiviteleri kolorimetrik yöntemle “STA analyzers® (stachrom®, Fransa)” kullanılarak ölçüldü.

Serum lipoprotein a düzeyinin belirlenmesi: Yirmibir hastanın serum lipoprotein a düzeyleri nefelometrik yöntemle LPAX Lipoprotein (a) testi (image®, Beckman coulter, USA) kullanılarak ölçüldü ve 0-30 mg/dL normal kabul edildi.

Serum homosistein düzeyinin belirlenmesi: Ondokuz hastanın serum homosistein düzeyleri ELISA (Floresan polarization immunoassay) yöntemi ve “AxSYM” homosistein testi ile (Abbott, Wiesbaden-Delkenheim, Almanya) ölçüldü ve 5-15 mg/dl normal kabul edildi.

Serum folik asit düzeyinin belirlenmesi: Yirmibir hastanın serum folik asit düzeyi “Immulate® 2000” cihazı ile immünometrik yöntemle (Chemiluminescent) folik asit testi (DPC®, USA) kullanılarak ölçüldü. 3-17 ng/ml aralığı normal kabul edildi.

Serum Vitamin B12 ölçümü: Yirmibir hastanın serum vitamin B12 düzeyi “Immulite® 2000” cihazı ile immünometrik yöntemle (Chemiluminescent) vitamin B12 testi (DPC®, USA) kullanılarak ölçüldü.

3.12. Diğer İncelemeler:

Kemik mineral dansitometrisi:

KMD ölçülen 23 hasta ile yaş ve cinsiyeti uyumlu, 23 sağlıklı çocuğun Z skorları karşılaştırıldı. KMD ölçümü dual enerji X-ışını absorpsiyometresi (Hologic QDR 4500) ile lumbal 1-4. vertebralardan yapıldı. Ölçümlerin değerlendirilmesinde, hastaların kemik mineral yoğunluklarını, yaş ve cinsiyet açısından farklılık göstermeyen, referans popülasyonunun medyan kemik mineral yoğunluğundan standart sapma olarak verilen Z skoru kullanıldı. Değerlendirmede -2’den daha düşük olan değerler osteoporotik, -2 ile -1 arasında olan değerler osteopenik olarak kabul edildi (215).

Serum çinko düzeyi: Serum çinko düzeyi 11 hastada kolorimetrik yöntemle “Randox” (İngiltere) firmasının çinko testi kullanılarak ölçüldü ve 110-160 mg/dl aralığındaki değerler normal kabul edildi.

3.13. Tedavi: İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı alan hastalara mesalamin 40 mg/kg/gün, 3 dozda oral ve hastalık şiddetine göre rektal yoldan da uygulandı. Hastalar indüksiyon tedavisi sırasında ilk kontrole şikayetlerinde azalma olmak kaydıyla 1 ay sonra çağırıldı. Bu tedaviye yanıt vermeyen hastalara önce kortikosteroid tedavisi 1-2 mg/kg/gün, tek dozda p.o (max:60 mg) uygulandı. Bu tedaviye de yanıt vermeyen veya steroid bağımlı hale gelen hastalara 1 mg/kg/gün, tek dozda AZA tedavisi verilip steroid bu tedavi başlangıcından 2-3 ay sonra azaltılarak kesildi. Hastalar AZA tedavisi sırasında öncelikle ilk 1 ayda iki hafta ara ile daha sonra üçer ay ara ile kontrole çağırıldı. Ayrıca glikojen depo hastalığı tip Ib tanısı olan bir hastaya beyaz küre kontrollerine göre “granulocyt colony stimulating factor” (G-CSF) 5 µg/kg dozunda, subkutan, aralıklı olarak ve immün yetmezliği olan 2 hastaya aylık IVIG tedavisi 400 ml/kg uygulandı. Bu tedavilerden fayda görmeyen hastalarda cerrahi tedavi uygulandı.

H. pylori saptanan 4 hastaya omeprazol 1-2 mg/kg/gün (günde tek doz sabah aç karnına, 4 hafta süreyle), klaritromisin 15 mg/kg/gün (2 dozda 14 gün süreyle), amoksisilin 30 mg/kg /gün (3 dozda 14 gün süreyle) verildi. Tedavi bitiminden 4-6 hafta sonra eradikasyonu değerlendirmek için UNT tekrarlandı. Ayrıca osteoporozu saptanan hastalara kalsiyum ve D vitamini replasman tedavisinin yanında serum folik asit, vitam B₁₂ ve çinko düzeyinde düşüklük saptanan hastalara da gerekli replasman tedavileri verildi.

3.14. İstatistiksel Yöntem: İstatistiksel analizler bilgisayar yardımı ile “SPSS (Statistical Package For Social Sciences) for Windows version 10.0” kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler için sonuç “ortalama $\pm$ standart sapma” ve medyan olarak verilirken nominal değerler için “%” olarak ifade edildi. Ölçümle elirltilen parametrelerin karşılaştırılmasında Sdudent’s t testi, parametrik varsayımlar yerine getirilmediğinde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayımla belirtilen parametrelerin karşılaştırılmasında X² testi veya Fisher’in kesin X² testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık “p” değeri <0.05 olarak kabul edildi. Korelasyon belirlenmek istendiğinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Aynı gruptaki sayı ile belirtilen değişkenlerin başlangıç ve son kontroldeki değerlerini karşılaştırmak için Wilcoxon testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Klinik özellikler:

Çalışmada yer alan 30 hastanın 19'u erkek (%63.3) 11'i kız (%36.7) olup erkek/kız oranı 1.7 idi. Ülseratif kolit, CH ve İK'li hastalar arasında cinsiyet dağılımında farklılık yoktu ($p=0.9$). Hastaların tanı anındaki yaşları 2-16 yıl olup ortalamaları 9.8 ± 4.5 yıl idi. Klinik olarak 10 hasta (%33.3) ÜK, 9 hasta (%30) CH ve 11 hasta (%36.7) İK tanısı aldı. İzlem süreleri 1-90 ay arasında değişen (ortalama 25.5 ± 23.8 ay) hastaların şikayetlerinin başlangıcı ile tanı almaları arasında geçen süre ortalama 17.6 ± 27.1 ay iken CH'da 18.1 ± 27.5 , ÜK' da 7.0 ± 9.0 ay idi, ($p=0.27$). Hastaların tanı yaşları, izlem ve tanı gecikme süreleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Hastaların hiçbirinin ailesinde inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü yoktu.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve izlem süreleri.

	Ortalama (dağılım)
Tanı yaşı (yıl)	9.8 ± 4.5 (2-16)
İzlem süresi (ay)	25.5 ± 23.8 (1-90)
Şikayetlerinin başlangıcı ile tanı arasındaki süre (ay)	17.6 ± 27.1 (2-96)

İshal 20 hastada (%66.7), rektal kanama 18 hastada (%60) ve karın ağrısı 13 hastada (%43.3) olmak üzere en sık başvuru şikayetleri idi (Tablo 4.2). Ülseratif koliti olan hastalarda en sık rektal kanama şikayeti görülürken CH olanlarda en sık kronik ishal şikayeti vardı. Rektal kanama ÜK'li olan hastaların hepsinde görülürken, CH olanların sadece 3'ünde (%33.3) var olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.002$).

Hastaların ilk başvuru anında fizik inceleme bulguları değerlendirildiğinde 7 hastada (%23.3) malnütrisyon, 6 hastada (%20) büyüme geriliği, 6 hastada (%20) oral aft, 6 hastada (%20) hepatomegali, 5 hastada (%16.7) splenomegali ve 4 hastada (%13.3) görülen anal fissür, en sık bulguları. Büyüme geriliği ve malnütrisyon açısından iki hastalık arasında fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.16$, $p=0.93$). Bir hastada (%3.3) artrit, 1 hastada (%3.3) piyoderma gangrenozum ve 2 hastada (%6.7) artralji olmak üzere toplam 4 hastada (%13.3) ekstraintestinal bulgu görüldü. Hastaların fizik muayene bulguları Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların tanıları ve ilk başvuru sırasındaki şikayet ve fizik muayene bulguları

Şikayeti	Crohn hastalığı 9 (%)	Ülseratif kolit 10 (%)	İndetermine kolit 11 (%)	Toplam 30 (%)
İshal	6 (66.7)	7 (70)	7 (63.6)	20 (66.7)
Rektal kanama	3 (33.3)	10 (100)	5 (45.5)	18 (60)
Karın ağrısı	5 (55.6)	4 (40)	4 (36.4)	13 (43.3)
Ağızda aft	3 (33.3)	-	-	3 (10)
Kabızlık	-	1 (10)	2 (18.2)	3 (10)
Mukuslu dışkılama	1 (11.1)	1 (10)	1 (9.1)	3 (10)
Karın şişliği	1 (11.1)	-	2 (18.2)	3 (10)
Ateş	-	2 (20)	-	2 (6.7)
Kusma	1 (11.1)	-	1 (9.1)	2 (6.7)
Kilo kaybı	1 (11.1)	-	-	1 (3.3)
Sık dışkılama	-	-	1 (9.1)	1 (3.3)
Bulgular				
Malnütrisyon	3 (33.3)	1 (10)	3 (27.2)	7 (23.3)
Büyüme geriliği	1 (11.1)	1 (10)	4 (36.4)	6 (20)
Hepatomegali	2 (22.2)	3 (30)	1 (9.1)	6 (20)
Ağızda aft	3 (33.3)	1 (10)	2 (18.2)	6 (20)
Splenomegali	2 (22.2)	3 (30)	-	5 (16.7)
Anal fissür	-	3 (30)	1 (9.1)	4 (13.3)
Artralji	2 (22.2)	-	-	2 (6.7)
Perianal ülser	1 (11.1)	-	-	1 (3.3)
Bilateral inguinal hassasiyet	1 (11.1)	-	-	1 (3.3)
Sağ alt kadranda hassasiyet	1 (11.1)	-	-	1 (3.3)
Ileoçekal kitle	1 (11.1)	-	-	1 (3.3)
Artrit	1 (11.1)	-	-	1 (3.3)
Liken planus	-	1 (10)	-	1 (3.3)
Piyoderma gangrenozum	1 (11.1)			1 (3.3)

Hastaların tanı anındaki ve son kontrollerindeki boy ve vücut ağırlığı (BGVA) dağılımları Tablo 4.3' de verilmiştir. İzlem süresi içinde hastaların kilo alımı istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.021$) bulunurken boy ve boya göre vücut ağırlıklarında anlamlı değişiklik görülmemiştir (sırasıyla $p=0.65$, $p=0.059$)

Tablo 4.3. Hastaların tanı anındaki ve son kontrollerindeki boy ve vücut ağırlığı dağılımları

Persentiller	Vücut ağırlığı		Boy	
	Başvuru n (%)	Son kontrol n (%)	Başvuru n (%)	Son kontrol n (%)
<3	8 (26.7)	4 (13.3)	6 (20.0)	4 (13.3)
3-10	6 (20.0)	10 (33.3)	8 (26.7)	11 (36.7)
10-25	6 (20.0)	2 (6.7)	5 (16.7)	3 (10.0)
25-50	3 (10.0)	4 (13.3)	4 (13.3)	5 (16.7)
50-75	6 (20.0)	4 (13.3)	5 (16.7)	6 (20.0)
>75	1 (3.3)	6 (20)	2 (6.7)	1 (3.3)

Başvuru anında hastaların 7'sinde (%23.3) malnütrisyon tespit edildi. Üç grup arasında malnütrisyon görülme sıklığı açısından belirgin fark yoktu ($p=0.34$). Ayrıca hastaların ilk ve son başvuru anındaki BGVA dağılımlarında belirgin fark gözlenmedi ($P=0.059$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların tanı anındaki ve son kontrollerdeki BGVA dağılımı

BGVA Standardın %'si	İlk başvuru n (%)	Son kontrol n (%)
>90	23 (76.7)	27 (90.0)
80-89	5 (16.7)	2 (6.7)
70-79	2 (6.7)	1 (3.3)

4.2. Hastalık yayılımı:

En sık rektum ve sigmoid tutulumu görülürken [22 hasta (%73.3)], sol kolon 21 (%70), transvers kolon 17 (%56.7), sağ kolon 14 (%46.7), terminal ileum 4 (%13.3), jejunum 2 (%6.7), ileum 3 (% 10), özofagus 1 (%3.3) ve oral mukoza 6 hastada (%20) tutulmuştu (Tablo 4.5). Crohn hastalığı olanların 8'inde (%88.9) kolon, 6'sında (%66.7) rektum, 3'ünde (%33.3) terminal ileum tutulumu görülürken, ÜK olan hastaların 7'sinde (%70) rektum tutulumu ve 6'sında (%60) pankolit tespit edildi. Ülseratif kolit olan 3 hastanın (%30) rektumunda makroskopik olarak lezyon görülmezken PSK'sı olan hastanın rektumunun hastalıklı olduğu gözlemlendi.

Tablo 4.5. Hastalık yayılımı.

Hastalık yayılımı	n (%)
Rektum	22 (73.3)
Sigmoid	22 (73.3)
Sol kolon	21 (70)
Transvers kolon	17 (56.7)
Sağ kolon	14 (46.7)
Oral mukoza	6 (20)
Terminal ileum	4 (13.3)
Mide	3 (10)
İleum	3 (10)
Jejunum	2 (6.7)
Özofagus	1 (3.3)

4.3. Komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıklar:

İnflamatuvar bağırsak hastalığının komplikasyonu olarak hastaların 2'sinde (%6.7) rektal darlık, 1'er hastada ise intraabdominal apse, rektovajinal fistül, perianal apse, karaciğerde apse tespit edildi (Tablo 4.6). Crohn hastalığı olan hastaların %22.2'sinde (2 hasta) rektal darlık, %11'inde (1 hasta) intraabdominal apse gelişmişken ÜK olanların %10'nunda (1 hasta) karaciğerde apse görüldü.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı yanında 1 hastada (%3.3) fragil X sendromu, hereditör sferositoz ve hiperimmünoglobülin M sendromu, 1 hastada (%3.3) otoimmün hepatit ve sklerozan kolanjit, 1 hastada (%3.3) glikojen depo hastalığı tip Ib ve nefrokalsinozis, bir hastada (%3.3) vezikoüreteral reflü, 1 hastada (%3.3) nefrolitiazis ve 1 hastada disgamaglobulinemi (%3.3) olmak üzere toplam 6 hastada (%20) eşlik eden hastalıklar mevcuttu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıklar.

Komplikasyonlar	n (%)	Tanı
Rektal darlık	2 (6.7)	CH
Abdominal apse	1 (3.3)	CH
Rektovajinal fistül	1 (3.3)	CH
Perianal apse	1 (3.3)	CH
Karaciğerde apse	1 (3.3)	ÜK
Eşlik eden hastalıklar		
Hereditör sferositoz, fragil X ve hiper immünoglobulin M sendromu	1 (3.3)	İK
Sklerozan kolanjit ve otoimmün hepatit	1 (3.3)	ÜK
Glikojen depo hastalığı tip Ib ve nefrokalsinozis	1 (3.3)	CH
Disgamaglobulinemi	1 (3.3)	İK
Vezikoüreteral reflü	1 (3.3)	İK
Nefrolitiazis	1 (3.3)	İK

4.4. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve kemik metabolizması:

Kemik mineral dansitometre (KMD) ölçümü 23 hastada ve yaş ve cinsiyeti uygun 23 sağlıklı kontrolde yapıldı. Bu hastaların yaş ortalaması 9.7 ± 4.5 yıl (2-15 yıl) olup 16'sı erkekti. Onüç hastada (%56.5) osteoporoz (5'i İK, 5'i CH, 3'ü ÜK), 4 hastada (%17.4) osteopeni (3'ü İK, 1'i ÜK) saptandı. Osteoporoz hastalarda anlamlı olarak daha fazlaydı ($p= 0.0053$). Hasta ve kontrol grubunun kemik mineralizasyonu Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Hastaların ve kontrol grubunun kemik mineralizasyon bulguları.

Gruplar	Normal	Osteopeni	Osteoproz
Hasta n=23 (%)	6 (26.1)	4 (17.4)	13 (56.5)
Kontrol n=23 (%)	7 (30.4)	13 (56.5)	3 (13)

Hasta grubunda ortalama Z skoru -2.12 ± 1.48 iken (-5.02 ile 1 arasında), kontrol grubunda ortalama değer -1.3 ± 0.84 (-3.21 ile 0.39 arasında) olarak bulundu (Tablo 4.8). İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p= 0.028$).

Tablo 4.8. Hastaların ve kontrol grubunun Z skor ortalamaları ve cinsiyet dağılımları.

Grup	n	Kız/Erkek	Z-skor* Ortalama $\pm$ SD
Hasta	23	8/15	-2.12 ± 1.48
Kontrol	23	8/15	-1.3 ± 0.84

* $p=0.028$

Ortalama Z skor deęerleri CH olan hastalarda daha dūřuk bulundu ($p= 0.042$), (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Crohn hastalığı ve ũlseratif kolit hastalarının Z skoru ortalamaları.

Tanı	Ortalama	Standart deviasyon
Crohn hastalığı	-2.96	0.51
Ŭlseratif kolit	-1.30	1.5
İndetermine kolit	-1.3	1.5

4.5. Laboratuvar bulguları:

1) Hastaların tanı ve son kontrolündeki laboratuvar bulguları:

Yirmiyedi hastada (%90) başvuru anında demir eksiklięi anemisi tespit edilirken CRP ve sedimentasyon yűkseklięi sırasıyla 22 (%73.3) ve 21 hastada (%70) gűrűldű. Ayrıca 5 hastada (%16.7) eozinofili, 5 hastada (%16.7) hipoalbuminemi, 2 hastada (%6.7) hipertransaminazemi ve 11 hastada (%52.3) beta 2 mikroglobűlin yűkseklięi ve 11 hastada (%52.4) serum çinko dűzeyinde dűřűklűk tespit edildi (Tablo 4.10). Serum ACE seviyesinin 19 hastanın hepsinde normal ve ortalamasının 28.5 ± 14.6 U/L (10.5-71.0) olduęu gűrűldű.

Tedaviye bařladıktan sonra hastaların hemoglobin ve albumin seviyelerinde anlamlı derecede yűkselme, sedimentasyon ve CRP dűzeylerinde anlamlı dűřme gűzlendi. Hastaların başvuru anındaki ve son kontrolündeki laboratuvar deęerlerinin ortalamaları Tablo 4.11’de gűsterilmiřtir.

Tablo 4.10. Hastaların tanı anındaki laboratuvar bulguları.

Laboratuvar	n/toplam	yüzde
Anemi	27/30	90.0
CRP'de yükselme	22/30	73.3
Sedimentasyon yüksekliği	21/30	70
Beta 2 mikroglobülin yüksekliği	11/21	52.4
Serum çinko düşüklüğü	11/21	52.4
Albümin düşüklüğü	5/30	16.7
Eozinofili	5/30	16.7
Total protein düşüklüğü	3/30	10.0
Hipertransaminazemi	2/30	6.7

Tablo 4.11. Hastaların tanı ve son kontroldeki laboratuvar bulgularının ortalama değerleri.

Laboratuvar testi (normal değer)	İlk başvuru anında Ortalama $\pm$ SD (dağılım)	Son kontrolde Ortalama $\pm$ SD (dağılım)
Hemoglobin (12-18 g/dl)*	10.3 $\pm$ 1.8 (5.5-13.5)	11.7 $\pm$ 1.6 (8.7-14.8)
Sedimentasyon (0-20 mm/saat)**	42.7 $\pm$ 33.9 (1-128)	27.6 $\pm$ 25.5 (1-78)
CRP (0-0.8 mg/dl)***	4.8 $\pm$ 4.3 (0.1-20)	1.7 $\pm$ 3.4 (0.1- 14.5)
ALT (5-40 U/L)	18.1 $\pm$ 14.2 (4-62)	22.5 $\pm$ 16.4 (5-70)
AST (8-33 U/L)	10.3 $\pm$ 1.9 (5.5-13.4)	24.8 $\pm$ 12.5 (8-50)
Total protein (6-8.5 gr/dl)	7.2 $\pm$ 1.1 (2.5-9.1)	7.4 $\pm$ 1.0 (3.7-9.1)
Albumin (3.2-4.8gr/dl)****	3.7 $\pm$ 0.7 (1.8-6)	4.0 $\pm$ 0.5 (1.8-6)
B 2 mikroglobülin (1010-1730 mg/L)	2027.2 $\pm$ 680.3 (1160-3485)	-
Çinko (110-160 mg/dl)	100.4 $\pm$ 32.1 (53- 157)	-

*p=0.005, **p=0.016, ***p=0.001, ****p=0.017

2) İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve tromboz riski:

Hastaların hiçbirinde tromboz bulgusu yoktu. Protein C aktivitesi bakılan 23 hastadan 9'nun (%39.1), protein S aktivitesi bakılan 23 hastadan 5'inin (%21.7), antitrombin III aktivitesi bakılan 22 hastadan 1'inin (%4.5) protein aktiviteleri düşük tespit edilirken bakılan hastaların fibrinojen %23.8'inde (5/21), homosistein

%10.5'inde (2/19), lipoprotein a %9.5'inde (2/21) ve D-dimer %15.7'sinde (3/19) yüksek bulundu. Ayrıca 21'er hastada serum vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyi bakıldı. Vitamin B₁₂ bir hastada (%4.7) düşük bulunurken hastaların serum folat seviyelerinin normal olduğu (4.4-24 ng/ml) görüldü (Tablo 4.12, Tablo 4.13). Homosistein seviyesi ile yaş arasında doğru orantı olduğu görülürken (p=0.031) vitamin B₁₂ ve folat seviyesi ve homosistein arasında bir korelasyon bulunmadı.

Tablo 4.12. Tromboza yönelik laboratuvar bulguları.

Laboratuvar bulguları	Bulunan/Bakılan	%
Protein C aktivitesi (%) düşüklüğü	9/23	39.1
Protein S aktivitesi (%) düşüklüğü	5/23	21.7
Antitrombin III aktivitesi (%) düşüklüğü	1/22	4.5
Serum vitamin B ₁₂ düşüklüğü	1/21	3.3
Fibrinojen yüksekliği	5/21	23.8
D-dimer yüksekliği	3/19	15.7
Homosistein yüksekliği	2/19	10.5
Lipoprotein a yüksekliği	2/21	9.5

Tablo 4.13. Tromboza yönelik bakılan tetkiklerin ortalama değerleri.

Laboratuvar testi (normal değer)	Ortalama $\pm$ SD (dağılım)
Protein C aktivitesi	73.7 $\pm$ 24.0 (26-131)
Protein S aktivitesi	76.4 $\pm$ 24.8 (22-138)
Antithrombin III aktivitesi	108.9 $\pm$ 17.3 (65-135)
Lipoprotein a (0-30)	16.3 $\pm$ 12.7 (2-61.2)
Fibrinojen (144- 430)	378.1 $\pm$ 111.2 (255-694)
D- Dimer (0.5-1.0)	0.54 $\pm$ 0.63 (0.2 -3.1)
Homosistein (5-15)	10.6 $\pm$ 4.2 (5.1- 22.2)
Vitamin B ₁₂ (160-800 pg/ml)	366.1 $\pm$ 148.9 (110-664)

3) İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile birliktelik gösteren hastalıklar, hastalığı alevlendiren faktörler ve otoimmünite.

Bakılan hastalarda üre nefes testi %22.2, ANCA %20, ANA %3.7, ASMA %21.7, anti-gliadin IgG %3.7, anti-endomisyum IgA %3.7, doku transglutaminaz IgA %3.7, amip antikoruna %21.7, dışkıda amip antijeni %28 oranında pozitif bulunurken 4 hastanın (%13.3) dışkı yaymasında amip tespit edildi (Tablo 4.14). Ülseratif kolit hastalarının beşinde (%50) CH olanların 1'inde (%11.1) pANCA pozitifliği görüldü. Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor pozitifliği iki grupta farklı bulunmadı (p= 0.076). Anti DNA ve LKM antikor, CMV IgM,

anti-gliadin IgA, doku transglutaminaz Ig G ve Clostridium difficile toksini bakılan 27’şer hastanın hiçbirinde pozitif olarak tespit edilmedi.

Tablo 4.14. Hastalarda pozitif bulunan antikor ve antijenler.

Test	Bulunan/Bakılan	%
Dışkıda amip antijeni	7/25	28
Üre nefes testi	4/18	22.2
Helicobacter pylori antikor	5/23	21.7
Amip antikor	5/23	21.7
ANCA	6/30	20
Gaytada amip	4/30	13.3
ANA	1/27	3.7
Anti düz kas antikor	1/27	3.7
Antigliadin Ig G	1/27	3.7
Anti- endomisyum Ig A	1/27	3.7
Doku transglutaminazı Ig A	1/27	3.7

4.6. Tanıya yönelik incelemeler:

a) Radyolojik incelemeler:

Abdominal USG yapılan 21 hastanın 3’ünde (%14.3) bağırsak duvarında ödem, 2’sinde (%9.5) bağırsak duvarında kalınlaşma, 2’sinde (%9.5) hepatosplenomegali ve birer hastada (%4.8) karaciğerde apse, mezenterik lenfadenopati ve loop dilatasyonu tespit edilirken 10 hastanın abdominal USG’sinin normal olduğu görüldü (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hastaların abdominal ultrasonografi bulguları (n=21).

Bulgular	n (%)
Normal	10 (47.6)
Bağırsak duvarında ödem	3 (14.3)
Duvar kalınlaşması	2 (9.5)
Hepatosplenomegali	2 (9.5)
Loop dilatasyonu	1 (4.8)
Karaciğerde apse	1 (4.8)
Mezenterik lenfadenopati	1 (4.8)
Karaciğerde heterojenite	1 (4.8)

Özofagus mide duodenum (ÖMD) pasaj grafisi 17 hastaya yapıp 12'sinde (%70.6) normal bulundu. Birer hastada (%5.8) antral ülser, bağırsak duvarında inflamasyon, gastroözofagial reflü, mide duvarında kalınlaşma ve pasaj zamanında uzama hastada tespit edildi (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hastaların özofagus mide duodenum pasaj grafisi bulguları (n= 17).

Bulgular	n (%)
Normal	12 (70.6)
Antral ülser	1 (5.8)
Bağırsak duvarında inflamasyon	1 (5.8)
Gastroözofagial reflü	1 (5.8)
Mide duvarında kalınlaşma	1 (5.8)
Pasaj zamanında uzama	1 (5.8)

Baryumlu kolon tetkiki yapılan 13 hastanın 3'ünün (%23.1) tetkiki normaldi. Bağırsak duvarında ödem 3 (%23.1), kolonda darlık 2 (%15.3), birer hastada (%7.6) mukozada ülser görünümü, segmental darlık, kolon duvarında kitle görünümü

izlenirken, 1 hastada (%7.6) “sterling belirtisi”, mukozada ülser ve polip, bir diğesinde ise (%7.6) bağırsak duvarında ödem ve ülser tespit edildi (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Hastaların baryumlu kolon grafisi bulguları (n = 13).

Bulgular	n (%)
Normal	3 (23.1)
Bağırsak duvarında ödem	3 (23.1)
Kolonda darlık	2 (15.3)
Mukozada ülser görünümü	1 (7.6)
Segmental darlık	1 (7.6)
Kolon duvarında kitle görünümü	1 (7.6)
Kolonda sterling belirtisi, mukozal ülser ve polipoid görünüm	1 (7.6)
Bağırsak duvarında ödem ve ülser	1 (7.6)

Yedi hastaya (%23.3) MRG kolonografi yapıldı. Dört hastada (%57.1) normal iken 1 hastada (%14.2) bağırsak duvarında vaskülaritede belirginleşme, 1 hastada (%14.2) kolon duvarında kalınlaşma ve haustralarda silinme ve 1 hastada (%14.2) ileumda duvar kalınlaşması görüldü (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Hastaların MRG kolonografi bulguları (n= 7).

Bulgular	n (%)
Normal	4 (57.1)
Vaskülaritede belirginleşme	1 (14.2)
Kolon duvarında kalınlaşma ve haustralarda silinme	1 (14.2)
İleumda duvar kalınlaşması	1 (14.2)

b) Endoskopik incelemeler:

Özofagogastroduodenoskopi bulguları

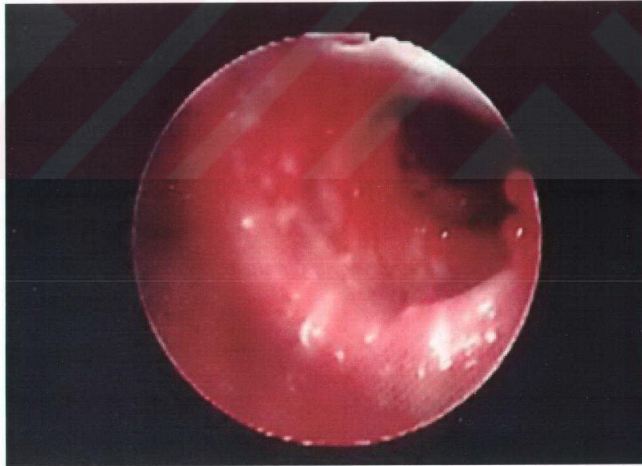
Dördü ÜK, 4'ü CH ve 7'si İK olmak üzere toplam 15 hastaya özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) yapıldı. Antral nodularite 4 (%26.6), duodenum bulbusunda nodularite 2 (%13.3), (Şekil 3, 4), özofagus distal 1/3'te hiperemi 2 (%13.3), özofagus distal 1/3'te nodül 1 (%6.6), pilorda darlık 1 hastada (%6.6) tespit edilirken 8 hastanın (%53.3) ÖGD'sinin normal olduğu görüldü (Tablo 4.19). Ülseratif kolit olup da ÖGD'si yapılmış olan hastaların 1'inde distal özofagusta erozyon ve 1'inde antrumda nodularite tespit edildi. Özofagogastroduodenoskopi-sinde lezyon tespit edilen 7 hastadan 5'inin ÖMD'si de mevcuttu. Beş hastadan 2'sinin ÖMD'si normal olarak rapor edilmişti.

Tablo 4.19. Hastaların özofagogastroduodenoskopi bulguları (n= 15).

Bulgular	n (%)
Normal	8 (53.3)
Antral nodularite	4 (26.6)
Özofageal hiperemi	2 (13.3)
Duodenal nodularite	2 (13.3)
Özofagus alt ucunda nodül	1 (6.6)
Pilorda darlık	1 (6.6)



Şekil 4.1. Crohn hastalığı: Duodenal bulbusta nodüler ve pseudopolipoid görünüm.



Şekil 4.2. Crohn hastalığı: Duodenum II. kısımda bulbusta hiperemi, granüler ve pseudopolipoid görünüm.

Kolonoskopi bulguları:

Yirmidokuz hasta (%96.7) kolonoskopik biyopsi ile tanı alırken akut batın tablosu ile başvuran 1 hasta (%3.3) çıkarılan bağırsak (apendiks ve terminal ileum) dokusunun histopatolojik incelemesi ile tanı aldı. Yapılan kolonoskopilerde 5 hastanın (%17.2) evre I, 14 hastanın (%48.3) evre II, 4 hastanın (%13.8) evre III, 6 hastanın (%20.7) evre IV kolonoskopik aktivite indeksine sahip olduğu görüldü (Tablo 4.18). Kolon grafisi normal olan 3 hastanın kolonoskopisinde 2'sinde evre III, 1'inde evre IV olmak üzere lezyon vardı.

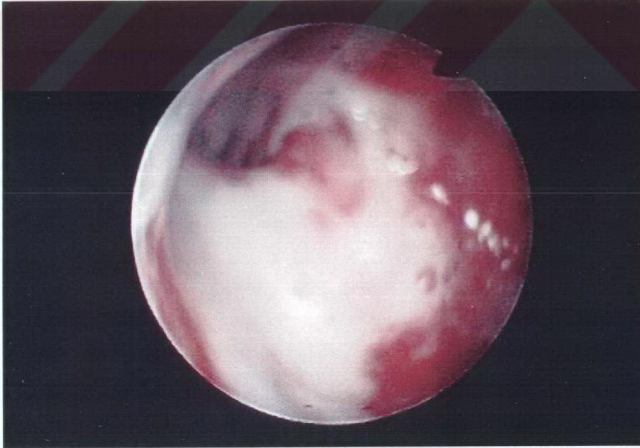
Tablo 4.20. Hastaların kolonoskopik aktiviteleri (n=29).

Bulgular	n (%)
Evre I (Normal)	5 (17.2)
Evre II (Mukoza granüler, hiperemik, dokunmakla kanamalı)	14 (48.3)
Evre III (Mukozada kendiliğinden kanayan ülserler)	4 (13.8)
Evre IV (Lümente eksuda ve ağır ülserler)	6 (20.7)

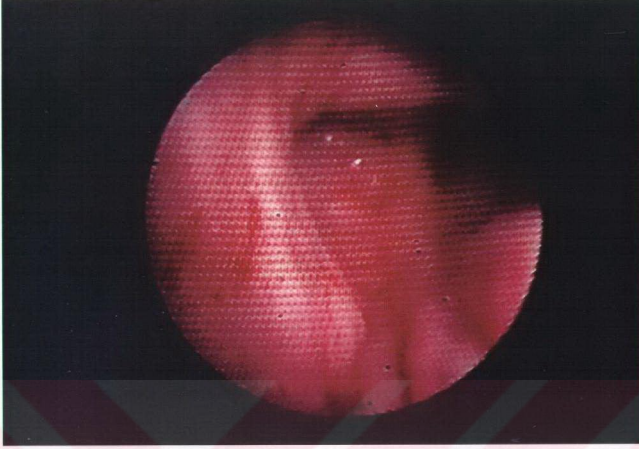
Şekil 4.3, 4.4, 4.5, 4.4'de hastalarımızdan dördüne ait kolonoskopi bulguları verilmiştir.



Şekil 4.3. Evre III ülseratif kolit: Haustral yapı bozulmuş olup mukozada yaygın ülserler ve kanama görülmekte.



Şekil 4.4. Evre II ülseratif kolit: Mukozada yaygın hiperemi ve lümende mukoid sekresyon.



Şekil 4.5. Evre II indetermine kolit: Mukoza frajil olup dokunmakla kanamalı ve pseudopolipler görülmekte.



Şekil 4.6. Evre III ülseratif kolit: Haustral yapı bozulmuş olup mukozada yaygın hiperemi ve kendiliğinden kanamalı ülserler görülmekte.

4.7. Histopatolojik bulgular:

Histopatolojik olarak 7 hasta (%23.3) ÜK, 3 hasta (%10) CH, 20 hasta (%66.7) İK olarak tanımlandı. Yirmidokuz kolonoskopik biyopsi ve bir cerrahi rezeksiyon materyalinin histopatolojik incelemesinde en sık lamina propriada lenfoplazmositer hücre, nötrofil, eozinofil infiltrasyonu ve mukozada lenfoid folliküller, sırasıyla 23 (%76.7), 18 (%60), 11 (%36.7) ve 12 hastada (%40) görüldü. Beş hastada (%16.7) intraepitelial iltihabi hücre, 5'i ÜK 1'i Crohn hastası olmak üzere 6 hastada (%20) kript apsesi gözlenirken 4 hastada (%13.3) kriptlerde harabiyet tespit edildi. Ayrıca kolitle birlikte hiperimmünoglobülin M sendromu, frajil X sendromu, herediter sferositozu ve duodenumda lenfoid hiperplazisi de olan 1 hastada (%3.3) immünohistokimyasal olarak CD3, CD20 ve CD79 pozitif boyanan nükleolusları belirgin, lenfoma şüphesi uyandıran mononükleer atipik hücreler görüldü. Kolon duvarının tam kat tutulumu ancak bir hastada gözlenirken hastaların hiçbirinde granülom görülmedi.

Özofagogastroduodenoskopi yapılan 15 hastanın biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesinde 9 hastada (%60) patolojik bulgu mevcut olup, en sık midede gözlendi [lamina propriada lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu 6 hastada (%40) ve nötrofil infiltrasyonu 4 hastada (%26.6)]. Ayrıca midede 4 hastada (%26.6) H.pylori, 1 hastada (%6.6) kript apsesi tespit edilirken 1 hastanın (%6.6) duodenumunda lenfoid hiperplazi tespit edildi. Özofagogastroduodenoskopisi makroskopik olarak normal olan 2 ÜK hastasının mikroskopik olarak duodenumunda lamina propriada lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu gözlenirken, kolonoskopisi normal olup biyopsi alınan 5 hastadan 2'sinde kolonda lamina propriada lenfoplazmositer hücre ve nötrofil infiltrasyonu izlendi. Kolon ve üst gastrointestinal sistemin histopatolojik bulguları Tablo 4.21' de gösterilmiştir.

Tablo 4.21. Hastaların histopatolojik inceleme bulguları (n=30).

Bulgular	Sayı (%)			
	Kolon (30)	Mide (15)	Duodenum (15)	Özofagus (15)
Lamina propriada lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu	23 (76.7)	6 (40)	4 (26.7)	1 (6.7)
Lamina propriada nötrofil infiltrasyonu	18 (60)	4 (26.7)	1 (6.7)	1 (6.7)
Lamina propriada eozinofil infiltrasyonu	11 (36.7)	1 (6.7)	-	-
Mukozada lenfoid folikül	12 (40)	-	-	-
Kript apsesi	6 (20)	1 (6.7)	-	-
İntraepitelyal iltihabi hücre infiltrasyonu	5 (16.6)	-	1 (6.7)	-
Eksuda	4 (13.3)	-	-	-
Kriptlerde harabiyet	4 (13.3)	-	-	-
Lamina propriada plazma hücresinde artış	3 (10)	1 (6.7)	-	-
Yüzey epitelinde ve kriptlerde ülser	3 (10)	-	-	-
Mukozada Ödem	3 (10)	-	1 (6.7)	-
Goblet hücresinde azalma	3 (10)	-	-	-
Mukozada kanama	2 (6.6)	-	1(6.7)	-
Kriptlerde atrofi	2 (6.6)	-	-	-
Vaskülaritede artış	1 (3.3)	-	-	-
Tam kat tutulumu	1 (3.3)	-	-	-
H. pylori		4 (26.7)	-	-
Serozada nöronal hiperplazi	1 (3.3)	-	-	-
Atipik mononükleer hücre	1(3.3)	-	-	-
Duodenumda lenfoid hiperplazi.			1 (6.7)	-

4.8. Tedavi ve remisyon

Hastalara indüksiyon tedavisi olarak mesalamin, kortikosteroid ve AZA verildi (Tablo 4.22). İzlem süresi içinde 6 hasta (%20) izlemiden çıktı. Kliniğimizde izlemi devam eden 24 hastanın 15'inde (%62.5) klinik remisyon ortalama 4.3 ± 5.4 (2-18) ay sonra gözlemlendi. Remisyona giren 15 hastanın sedimentasyon ve CRP değerlerinde belirgin düşme saptandı. ($p=0.02$, $p=0.003$).

Ülseratif koliti olup aynı zamanda PSK'si ve otoimmün hepatiti olan hastada mesalamin başlandıktan 1 ay sonra klinik remisyon gözlemlendi.

Beş hastaya kontrol kolonoskopi yapıldı. Bu hastalardan ikisi klinik remisyonda olmasına rağmen ancak birinde kolonoskopik olarak da remisyon gözlemlendi. Klinik remisyonu olmayan üç hastanın birinde kolonoskopik olarak evre IV' den evre III'e gerileme olduğu görüldü. Bir hastaya tanıdan 2 yıl önce apendektomi yapılmıştı. Bu hasta haricinde abdominal cerrahi uygulanmış olan üç hasta (%10) vardı: Ülseratif koliti olan 1 hastaya medikal tedaviye cevap vermemesi nedeniyle total kolektomi uygulanırken klinik bulgularının akut batın bulguları şeklinde yorumlanması nedeniyle sonradan CH tanısı alan iki hastadan birine sağ hemikolektomi ve distal ileal rezeksiyon ve diğerine distal kolektomi uygulanmıştı. İlk 2 hasta izlemiden çıkmış olmasına rağmen son hasta ameliyatının 18. ayında klinik olarak remisyonda olup diphenoxylate HCL ve atropin sülfat içeren antidiareik (lomotil) tedavisi almakta idi. Ayrıca glikojen depo hastalığı tip Ib tanısı olan bir hastaya ek olarak aralıklı G-CSF uygulaması yapılmıştır. Metronidazol tedavisi gaytada amip tespit edilen hastalar ile sınırlı tutulmuş olup 15 hastaya (%50) 2 hafta süreyle (tekrarlayan enfestasyonlarda tekrar edilerek) uygulandı.

Tablo 4.22. Hastaların tanı anında ve son kontrollerinde aldıkları ilaçlar.

İlaç	Tanı anında n (%)	Son kontrolde n (%)
5-Aminosalisilik asit tablet	13 (43.3)	16 (66.6)
5-Aminosalisilik asit p.o, steroid p.o, azatioprin p.o	5 (16.6)	1 (4.1)
5-Aminosalisilik asit p.o ve steroid p.o	5 (16.6)	-
5-Aminosalisilik asit p.o ve enema	4 (13.3)	-
5-Aminosalisilik asit enema	1 (3.3)	1 (4.1)
5-Aminosalisilik asit p.o ve süpozituar	1 (3.3)	-
5-Aminosalisilik asit p.o ve azatioprin p.o	1 (3.3)	3 (12.5)
Lomotil	-	1 (4.1)
5-Aminosalisilik asit p.o ve steroid enema	-	1 (4.1)
Steroid p.o ve azatioprin p.o	-	1 (4.1)

Yan etki: İzlem süresi içinde bir hastada görülen hipopotasemi, hipofosfatem, böbreklerde tübüler fonksiyon bozukluğu nedeniyle mesalamine bağlı interstisyel nefrit şüphesi düşünülerek mesalamin kesildi ve tedavisine steroid ve AZA ile devam edildi. Ülseratif koliti olan 2 kız hastada depresyon belirtileri gözlemlendi ve hastalardan birine antidepressif ilaç (sertralin 25 mg/gün) tedavisi başlandı.

4.9. Relaps ve neden olan faktörler:

Remisyona giren 15 hastanın 8'inin (%53.3) hastalığının remisyon sonrası ortalama 7.5 ± 7.6 (1-24) ay sonra tekrar alevlendiği gözlemlendi. Ortalama relaps sayısı 1.87 ± 0.1 olup bu hastaların relaps sayıları Tablo 4.23'de verilmiştir. Gözlenen 15 relapsa etken olarak 11'inde (%73.3) amebik enfestasyon, 2'sinde (%13.3) viral üst solunum yolu enfeksiyonu, 2'sinde (% 13.3) Salmonella enfeksiyonu tespit edildi.

Tablo 4.23. Hastaların relaps sayıları.

Relaps sayısı	n (%)
1	4 (50)
2	1 (12.5)
3	3 (37.5)

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalığı, nedeni bilinmeyen birbirlerine bir çok yönden benzeyen fakat aynı derecede farklı iki hastalık grubunu içerir. Ülseratif kolit rektumdan başlayıp sıklıkla proksimale doğru yayılan idiyopatik, kronik, difüz, mukoza ve submukozaya sınırlı inflamasyon ile karakterize iken, CH kronik, idiyopatik, sindirim sisteminin değişik segmentlerini (sıklıkla terminal ileum, kolon ve perianal bölge) etkileyen transmural inflamasyon ile karakterizedir. Prevelansı ve insidansı coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterir. Amerika ve Avrupada İBH prevelansı 100 binde 2-20 arasında değişirken ülkemizdeki prevelans bilinmemektedir (14, 15). Son yıllarda yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da İBH insidansında artış gözlenmekte ve süt çocukluğu ve çocukluk döneminde de görülebileceği literatürde artan sıklıkta bildirilmektedir (1, 13, 16).

Ülseratif kolit ve CH birbirinden klinik, endoskopik, histopatolojik ve radyolojik görünüşleri ile ayırd edilir. Ancak her iki hastalığa ait özgün bulguların bulunamadığı durumlarda “indetermine kolit” terimi kullanılır. Çocuklarda ÜK, CH’ya göre daha sık bildirilmesine rağmen çalışmamızda %33.3 oranında ÜK, %30 oranında CH görülmüş olup iki hastalığın görülme sıklıkları arasında belirgin fark gözlenmemiştir. Ancak hastaların %36.7’si İK gurubunu teşkil etmektedir, ki bu hastalarda daha sonraki izlemlerinde CH veya ÜK gelişebilir.

Etiyolojisi konusunda bir çok teori ileri sürülmüş olmasına rağmen günümüzde genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile hastalığın oluştuğu kabul edilmektedir. “Clostridium difficile” ve CMV enfeksiyonları hastalık etiyolojisinde suçlanan bazı mikroorganizmalardandır (45, 48). Bizim çalışmamızda CMV ve “Clostridium difficile” enfeksiyonu bakılan hastaların hiçbirinde bulunamamıştır. H.pylori enfeksiyonu ile İBH arasında kronikleşmesi ve prekansorejen olması açısından paralellik gösterilmiş olup çalışmamızda da 4 hastada (%26.7) H.pylori enfeksiyonu tespit edilmiş olmasına rağmen bunun patogeneze veya hastalık seyrine etkisi bilinmemektedir (2). İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanların %15’inin birinci derece akrabalarında hastalık tespit edilmesine rağmen hastalarımızın hiçbirinin ailesinde İBH öyküsü bulunmaktadır (23, 29).

Reif ve arkadaşlarının (32) yaptıkları çalışmada apendektomili kişilerde ÜK’nın daha az görüldüğü, CH üzerine ise apendektominin bir etkisi olmadığı bildirilmiş olmasına rağmen hasta grubumuz içinde tanıdan iki yıl önce apendektomi

olmuş bir hastada ülseratif kolit geliştiği gözlenmiştir. Hasta sayısının azlığı nedeniyle kesin bir yargıda bulunmak doğru değildir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığının çocuklarda nadir olduğu düşünüldüğünden hastaların şikayetlerin başlangıcı ile tanısı arasında gecikme olabilmektedir. Crohn hastalığı daha sinsî bir hastalık iken, ÜK daha gürültülü bir tabloya neden olur. Bu nedenle CH'da tanı ile şikayetlerinin başlangıcı arasındaki süre ÜK'ye göre daha uzun olarak bildirilmiştir (3). Hastalarımızda da, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, CH olan hastalar ÜK olanlara göre daha gecikmeli tanı almıştır.

En küçük hastamız, 2 aylıkken böbrek taşı tespit edilen, 4 aylıkken ishal şikayeti başlayan ancak tanısı 24 aylıkken konan bir erkek hastadır. Literatürde bildirilen en küçük vaka ise 3 aylık iken şikayetleri başlayan hastadır (16).

İshal, rektal kanama ve karın ağrısı hastalığın en belirgin bulgularıdır. Crohn hastalığı'nın en sık belirtisi karın ağrısı, ÜK'li hastaların rektal kanama olarak bildirilmesine rağmen çalışmamızda ÜK hastalarının en sık belirtisi rektal kanama (%100) iken, Crohn hastalarının kronik ishal (%66.7) olduğu saptanmıştır (3). Karın ağrısının ise CH'da ikinci sıklıkta (%55.6) başvuru semptomu olduğu görülmüştür. İnflamatuvar bağırsak hastalığında büyüme geriliği çocuk ve adolesanlarda %13-%58 oranında görülmektedir (111). Mamula ve arkadaşları (58) beş yaş altındaki İBH hastalarını incelemişler ve rektal kanamanın ÜK'de, büyüme geriliğinin CH ve İK'de, ateşin CH'da, kusmanın CH ve İK'de anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda bu semptomlar arasında sadece rektal kanama ÜK'li hastalarda anlamlı olarak CH ve İK'si olan hastalardan daha fazla bulunmuştur ve beklenenin tersine büyüme geriliği açısından gruplar arasında fark görülmemiştir. Mamula ve arkadaşlarının (58) yaptıkları çalışmada hastalar 5 yaş altında olup bu dönem her türlü organik veya psikolojik patolojilerin büyümeyi olumsuz etkileyeceği dönem olduğundan büyümeleri etkilenmiş olabilir. Diğer taraftan Alemzadeh ve arkadaşları (111) ergenlik öncesi şikayeti başlayan hastalar ile erişkin dönemde ve ergenlik sırasında şikayeti başlayan hastaların boylarını karşılaştırmışlar ve ergenlik öncesi şikayeti başlayan hastaların erişkin dönemdeki nihayi boylarının diğer iki gruba göre belirgin düşük olduğunu, ergenlik sırasında ve sonrasında şikayeti başlayan hastaların büyümesinin çok etkilenmediğini bildirmişler. Ek olarak hastaların boyları ebeveynlerin boylarına göre düzelttikten sonra gruplar arasında

istatistiksel fark olmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda hastaların çoğunun ergenlik döneminde olmaları nedeniyle büyümeleri etkilenmemiş olabilir.

Üst gastrointestinal sistemi tutması nedeniyle malnütrisyon CH'nın belirgin bulgusudur (17). Malnütrisyon, CH olanların %85'inde, ÜK olanların % 65'inde bildirilmiştir (99). Ancak çalışmamızda malnütrisyon açısından da CH, ÜK, İK arasında fark bulunamamıştır.

Perianal CH çocuk hastalarda %13-%62 oranında bildirilmiş olup anorektal striktür daha nadir görülür (116). Hastalarımızın da %6.7'sinde rektal darlık, %3.3'ünde perianal apse ve % 3.3'ünde perianal ülserasyon olmak üzere %13.3'ünde perianal bulgu gözlenmiştir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığında çocuklarda %7-%24 oranında ekstraintestinal bulgu bildirilmiş olup en sık eklem ve cilt tutulumu görülmüş ve seronegatif artrit %20 oranında bildirilmiştir (63, 64). Artralji en sık rastlanan ekstraintestinal bulgudur (8). Hastalarımızın dördünde (%13.3) ekstarintestinal bulgu tespit edilmiştir. Hastalarımızda artralji % 6.7 oranında görülürken, bir hastamızda diz eklemine artrit gözlenmiştir. Piyoderma gangrenozum CH'nda %1.3 oranında bildirilmişken, çalışmamızda 1 hastada (%11.1) tespit edilmiştir ki, bu farklılık hasta sayısının az olmasına bağlanabilir.

Patogeneizde etkileri bilinmemekle birlikte her iki hastalık grubu da literatürde immün yetmezlik ve glikojen depo hastalığı tip Ib gibi birçok hastalıkla birlikte bildirilmiştir (17-19). Hastalarımızda İBH'ya glikojen depo hastalığı tip Ib, disgamaglobülinemi, veziköüreteral reflü gibi hastalıklar eşlik etmektedir (2, 3, 216). Ancak bir hastada İBH'nın yanında herediter sferositoz, frajil X sendromu ve hiper immünoglobülin M sendromu birlikteliği gözlenmiştir ki literatürde dört hastalığı birlikte bulunduran başka vakaya rastlanamamıştır. Cottone ve arkadaşları (20) çölyak hastalığı olanlar ile sağlam kişiler arasında İBH insidansını araştırmışlar ve 600 çölyak hastalığı olan hastadan 10'unda İBH tespit ederken, 1196 kontrolden sadece 1'inde İBH bulmuşlardır. Diğer taraftan İBH olan hastalarda anti gliadin, anti-endomisyum ve doku transglutaminaz antikorları pozitif bulunmasına rağmen bunların %15 oranında yanlış pozitif sonuç verdiği görülmüştür (5). Çölyak hastalığının histopatolojik bulgularından olan villüs atrofi ise İBH' da %23 ila %50.2 oranında bildirilmiştir (5). Çalışmamızda birer hastada anti-gliadin IgG, anti-endomisyum IgA ve doku transglutaminazı IgA pozitifliği tespit edilmiştir. Ancak bu

hastalar ve özofagogastroduodenoskopisi yapıp biyopsisi alınan hiçbir hastada villüs atrofi tespit edilmemiştir. Bu durum İBH'da bazı antikorların yanlış pozitif sonuç verebileceği sonucunu desteklemektedir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığının patogeneğinde otoimmünitenin sorumlu tutulması ve kollajen doku hastalıklarında bulunan otoantikorların İBH'da da pozitif olması nedeniyle hastalarda bakılan ANA, anti-DNA, ASMA ve karaciğer mikrozomal antikorlardan hiçbirisi pozitif bulunmamıştır (5).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda uygulanan cerrahi ve endoskopik tetkikler nedeniyle hepatit A ve B enfeksiyonu riskinin artacağı düşünülerek çalışmalar yapılmış ve Biancone ve arkadaşları (6) CH olanların %24.7'sinde hepatit B enfeksiyonu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise hepatit B serolojisi bakılan hastalarımızın hiçbirinde enfeksiyon tespit edilememiştir.

Primer sklerozan kolanjit ve otoimmün hepatitin İBH ile birlikteliği gösterilmiştir (88, 89). Adölesanların %50'sinde PSK'nın intestinal hastalığa öncülük ettiği, özellikle rektumu korunan ülseratif kolit hastalarında PSK insidansının arttığı gözlenmiştir (87, 211). Otoimmün hepatit, İBH hastalarında %0.4 oranında görülebilir (87). Bir hastamızda sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit ve İBH birlikteliği gözlenmiştir. Ancak bu hastanın rektumunda da hastalık tutulumu saptanmıştır. Primer sklerozan kolanjiti olan hastalarda ÜK daha selim seyretmektedir (88). Hastalarda kortikosteroid ihtiyacının azaldığı, atak süresinin kısaldığı bildirilmiş olup hastamızın da steroid ihtiyacı duymadan 5-ASA tedavisi ile 1 ay sonra remisyona girdiği gözlenmiştir. Ancak PSK'sı olan hastalarda kolorektal kanser riski daha yüksektir (88). Altı aydan daha uzun süren transaminaz yüksekliklerinde PSK akılda tutulmalıdır. Hastalarımızdan sadece, biri sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit gelişen hasta olmak üzere, ikisinde hipertransaminazemi gözlenmiştir. İkinci hastanın izleminde karaciğer fonksiyonları normale dönmüştür.

Crohn hastalığında %35 oranında intrabdominal apse geliştiği bildirilmişken, CH olan hastalarımızın %11.1'inde intraabdominal apse ve literatürde nadir olmasına rağmen ÜK olan 1 hastada (%10) karaciğerde apse gözlenmiştir (7, 110). Hastalığın doğrudan komplikasyonları seyrek olup hastalarımızda en sık rektal darlık (%6.7) gözlenmiştir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığında kemik metabolizmasında osteopeni, osteoporoz gibi bazı değişiklikler görülür. Özellikle CH'da belirgin olup yeni tanı

almış hastaların %25'inde KMD'de azalma olur. Ülseratif kolitte ise KMD'de azalma daha çok verilen steroid tedavisine bağlanmaktadır (66- 72). Çalışmamızda % 17.4 oranında osteopeni, %56.5 oranında osteoporoz gözlenmiştir. Kontrol grubuna göre İBH hastalarında Z skorunun daha çok düştüğü ve osteoporozun daha sık geliştiği gözlenmiştir. Ayrıca beklenildiği şekilde CH olanlarda Z skorunun ÜK'ye göre daha düşük, yani kemik mineralizasyonun daha geri olduğu saptanmıştır.

İnflamatuvar bağırsak hastalığında tromboza yatkınlık ve koagülasyon bozuklukları görülebilir (217). Hiperkoagülabilitateye neden olacak şekilde Protein C, S ve ATIII aktivitelerinde azalma saptanmıştır (77-79). Hastalarımızın hiçbirinde tromboz saptanmamakla birlikte %39.1'inde protein C, %21.7'sinde protein S ve %4.5'inde ATIII aktivitesinde düşüklük saptanmıştır. Faktörlerin düşüklüğü İBH'ya bağlı olabileceği gibi kronik inflamatuvar olaya da bağlı olabilir. Bu faktörlerin düşüklüğüne rağmen hastaların hiçbirinde trombozun görülmemesi sadece bu faktörlerin İBH'daki artmış tromboz riskini açıklayamayacağını desteklemektedir. Tromboembolik olaylarda mediatör görevi olduğu bilinen homosisteinin de İBH hastalarında arttığı gösterilmiştir (82, 83). Nakano ve arkadaşları (83) İBH'sı olan çocuklarda homosistein seviyesinin arttığını ve bunun plazmadaki folat konsantrasyonu ile negatif korelasyonda olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda homosistein, düzeyi bakılan 19 hastadan sadece ikisinde (%10.5) yüksek olarak bulunmuştur. Folat seviyesi ile aralarında bir korelasyon kurulamamıştır. Aynı çalışmada araştırmacılar homosistein seviyesi ile yaş arasında doğru orantı göstermişlerdir. Benzer şekilde hastalarımızdaki homosistein seviyesi ile yaş arasında da doğru orantı görülmüştür.

Hiperhomosistinemi nütrisyonel faktörlerden, kronik böbrek yetmezliği ve hipotiroidi gibi metabolik olaylardan kaynaklanabilir. En sık nedeni vitamin B₁₂, vitamin B₆ ve folattan birinin eksikliğidir. İnflamatuvar bağırsak hastalığında beslenme bozukluğuna, malabsorbsiyona ve bazen verilen tedaviye bağlı olarak bu tür vitamin eksiklikleri sıktır. Hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu nadiren de olsa görülebilir. Bu nedenle İBH hastalarında vitamin B₁₂, folik asit düzeyleri ile ve kreatinin klerensi kontrol edilmelidir (218). Vitamin B12 seviyesi bakılan 21 hastadan sadece birinde düşük bulunurken, hiçbirinde folik asit düzeyi düşük bulunmadı. Bu durum hastaların beslenmesinin yeterli olmasına bağlanabileceği gibi az sayıda hastada terminal ileum tutulumunun olması ile de açıklanabilir. Folik asit

ve vitamin B₁₂, seviyelerinin yeterli olması, gelişmesi muhtemel bir hiperhomosistinemiye de engellemiş olabilir. Bir hastada kreatinin klirensi normal olmasına rağmen böbrekte tübüler fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir. Ancak bu hastanın da homosistein düzeyi normal bulunmuştur. Diğer taraftan İBH'da artmış tromboz riski ile ilişkilendirilmiş olan diğer faktörler çalışmamızda da sırasıyla 5 (%23.8) ve 2 (%9.5) hastada tespit edilmiş olan fibrinojen ve lipoprotein a yüksekliğidir. Lipoprotein a'nın endotelial fibrinolizisi engelleyerek damar içi tromboza neden olduğu ileri sürülmüştür (9). Ancak bu faktörlerin İBH'daki tromboz riskini artırdığını, İBH'sı olup trombozlu ve trombozsuz hastalarda karşılaştırmalı çalışmalar yapmadan, söylemek mümkün değildir. Ayrıca İBH'da koagülasyon ve fibrinolizis sistemindeki aktivasyon nedeniyle fibrin yıkım ürünlerinde artış görülür (78). Üç hastamızda (%15.7) D-dimer yüksekliği tespit edilmiş olmasına rağmen hiçbirinde dissemine intravasküler koagülasyon gözlenmemiştir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığında çinko gibi eser elementlerin eksikliği sık görülür (208). Literatürle uyumlu olarak çinko eksikliği çalışmamızda da sık (%52.4) gözlenmiştir.

Hastalığın tanısı klinikopatolojik korelasyon ile konur. Seroloji semptomatik hastalığın tanısında, hastalık aktivasyonunda ve CH ile ÜK'yi ayırt etmede yardımcıdır. Hemoglobin, sedimentasyon ve CRP aktiviteyi belirlemek için, ANCA ve ASCA ise iki hastalığı birbirinden ayırt etmede kullanılan belirteçlerdendir (144). Aktiviteyi belirlemek için her iki hastalık için de ayrı ayrı aktivite indeksleri oluşturulmuş olmasına rağmen, bu indekslerin klinik korelasyonları zayıf olduğundan kullanımı yaygın değildir (143). Çalışmamızda tanı anında anemiden (%90) sonra en çok CRP de artma (%73.3) ve sedimentasyonda yükselme (%70) hastalık aktivitesini göstermiştir. İzlem süresi içinde remisyona giren 15 hastanın sedimentasyon ve CRP değerlerinde belirgin düşme gözlenmiştir.

Beta 2 mikroglobülin ve ACE hastalık aktivitesi ile ilişkisi araştırılan diğer iki proteindir. Beta 2 mikroglobülin seviyesinin hastalık aktivitesi ile pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (157-159). Zissis ve arkadaşları (157) CH olan 74 hastanın beta 2 mikroglobülin seviyelerini kontrol grubuyla karşılaştırıp, CH olanların %78.4'ünde serum beta 2 mikroglobülin seviyesinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Hastalık aktivitesi ile ilişkisi araştırıldığında aktif CH olan hastaların hepsinde beta 2 mikroglobülin seviyesi, remisyonda olanlara göre anlamlı derecede

yüksek bulmuşlardır. Hastalarımızın %52.4'ünde tanı anında bakılan beta 2 mikroglobülin seviyesinin yüksek bulunması aktif hastalığı gösterse de ancak kontrollü çalışmalar yapılarak İBH'larda yüksek bulunduğuna dair kesin yargıya varılabilir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığında ACE seviyesi ile ilişkili çelişkili yayınlar mevcuttur. Hastalık aktivitesi ve tanı anında serum seviyesi ile ilişkili çalışmalar yapılmış ve hastalığın aktif olduğu dönemlerde kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (155). Buna karşılık Nunez-Gornes ve arkadaşları (156) serum ACE seviyesi ile CH aktivitesi arasında bağlantı kuramamışlardır. Hastalarımızdan 19'unda tanı anında ACE seviyesi bakılmış olup hiçbirinde düşüklük tespit edilememiştir.

Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor pozitifliği ÜK'da %83 oranında görülürken CH'ında daha az, %4.8-%40 oranında görülmektedir (145, 154). Özellikle perinükleer ANCA pozitifliği ÜK için %97 özgüllük taşır (145). Anti-“*Saccharomyces cerevisiae*” antikoru ise CH'da daha yüksek oranda pozitif bulunur. “*Saccharomyces cerevisiae*” antikoru CH olanların %33-%76'sında pozitif iken ÜK'ların %0-%14'ünde pozitif bulunmuştur. Conrad ve arkadaşları (219) 112 CH, 65 ÜK ve 13 İK olan hastalar ile 462 kontrolü karşılaştırmışlar ve CH hastalığı olanların %50'sinde ASCA'yı pozitif bulup CH ayırıcı tanısında kullanılabilecek bir antikor olduğunu göstermişlerdir. Hastalarımızda ayırıcı tanı için ANCA bakılmış olup ÜK hastalarının %50'sinde pozitif bulunmuş olmasına rağmen ANCA pozitifliği açısından CH ile ÜK arasında belirgin fark görülmemiştir. Daha önce bölümümüzde yapılan bir çalışmada ÜK'li 7 hastanın %57'sinde CH olan 5 hastanın %40'ında ANCA pozitif bulunmuş olup hastalığı ayırt etmede anlamlı bulunmamıştır (220). Hasta sayımızın az olması sonucun literatürden farklı olmasına yol açmış olabilir.

Radyolojik yöntemlerin yardımı ile CH ve ÜK ayırımı %95 oranında yapılabilir (133). Abdominal USG daha çok abdominal apse gibi komplikasyonları görün-tülemek ve hastalık yayılımını belirlemek amacıyla yapılır. Bunun dışında duvar kalınlaşması, azalmış peristaltizm ve striktürler görülebilir (142, 144). Parente ve arkadaşları (142) CH'ındaantomik lokalizasyonu USG ile %93 duyarlılık ve %97 özgüllük ile belirlemişlerdir. Yirmibir hastamıza uygulanan abdominal USG'de en belirgin bulgular bağırsak duvarında ödem ve duvar kalınlaşması olmuştur.

Baryumlu pasaj grafileri tanıda ultrasonografiye göre daha faydalı olur. Ülserler, pseudopolipler, stenoz ve striktürler görülebilir. Çalışmamızda ÖMD’de antral ülser, bağırsak duvarında inflamasyon, gastroözofajial reflü, mide duvarında kalınlaşma ve uzamış pasaj zamanı gözlenirken kolon grafisinde bağırsak duvarında ödem, mukozada ülser, yaygın veya segmental darlık ve sterling belirtisi görülen bulgulardandır. Baryumlu grafinin normal olması hastalığı ekarte ettirmez ve baryum grafilerinin hassasiyeti hastalık taraması yapılırken düşük olarak bulunmuştur (73). Batres ve arkadaşları (73) baryumlu pasaj grafisinin hassasiyet ve özgüllüğünü sırasıyla %45 ve %96 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda ÖGD’inde patoloji tespit edilen 5 hastadan 2’sinin ÖMD’si normal olarak bulunmuştur. Benzer şekilde kolonoskopisinde ülseri olan 3 hastanın kolon grafileri de normal olarak değerlendirilmiştir.

Crohn hastalarının %85’inde terminal ileum tutulur (73). Ülseratif kolitli hastalarda da “backwash ileit’e” bağlı terminal ileumda değişiklikler görülür (133). Baryumlu pasaj grafileri ile özellikle terminal ileumdaki tutulumu göstermek zordur. Bu nedenle bütün hastalarda kolonoskopi sırasında terminal ileum entübasyonu ve biyopsi önerilmekte, mümkün olmayan hastalarda MRG kolonografi yardımcı görüntüleme yöntemidir (73). Laghi ve arkadaşları (139) oral kontrast madde olarak polyethilen glikol kullanarak 26 CH ve 18 ÜK olan hastaya MRG çekmişler ve bu hastaların daha sonra uygulanan endoskopideki görüntüsü ile karşılaştırmışlar ve endoskopiyle ileumda hastalık olduğu gösterilen 26 Crohn hastasının hepsinde terminal ileumda duvar kalınlaşması görmüşlerdir. Aynı çalışmada ülseratif koliti ve “backwash ileiti” olan yedi hastanın üçünde hafif parietal kontrast madde tutulumu gözlenmiştir. Sonuçta CH için MRG kolonografinin duyarlılığı %84, özgüllüğü %100 olarak bildirilmiştir. Hastalarımızdan yedisine oral kontrast madde olarak baryum kullanılarak MRG kolonografi yapılmış ve üçünde duvar kalınlaşması, haustralarda silinme ve vaskülaritede artış bulunmuştur.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı şüphesi olan tüm hastalarda hem ÖGD hem kolonoskopi gereklidir. Tanıda, hastalık yayılımını belirlemede ve tedaviye cevabı değerlendirmede faydalıdır. Çocuklardaki lezyonların yetişkinlere göre daha ağır olduğu bildirilmiş olmasına rağmen hastalarımızın çoğunluğunun (%48.3) kolonoskopik olarak evre II’ de olduğu görülmüştür (17). Endoskopi biyopsiye ve doğrudan görüntüye imkan sağlaması nedeniyle diğer tetkiklere göre üstündür (30).

Makroskopik olarak normal görülen alanlarda mikroskopik olarak hastalık olabileceği için normal alanlardan da biyopsi alınmalıdır (124). Makroskopik olarak ÖGD’de ÜK’lerin %50’sinde, CH olanların %64’ünde patoloji tespit edilirken mikroskopik olarak CH’nın %81.6’sında ve ÜK’nin %70.6’sında patolojik bulgu bildirilmiştir (132). Çalışmamızda ÖGD yapılmış olan 4 ÜK hastasının 1’inde distal özofagusta erozyon ve 1’inde antrumda nodülerite olmak üzere 2’sinde (%50) makroskopik olarak lezyon tespit edilmiştir. Crohn hastalığı olup ÖGD’si yapılmış olan 4 hastanın hepsinde (%100) makroskopik olarak bulgu mevcuttur. Özofagogastroduodenoskopi’si normal olan 2 ÜK’li hastanın (%50) duodenumunda ilthabi hücre infiltrasyonu gözlenmiştir. Ayrıca hastalarımızdan kolonoskopisi normal olan 5 hastadan 2’sinde (%40) kolonda mikroskopik olarak hastalık tespit edilmiştir. Bu bulgularımız normal alanlardan biyopsi alınması gerektiğini desteklemektedir.

Erişkinlere göre çocuklarda ÜK daha yaygın seyreder (56). Çocuklarda %41 oranında pankolit geliştiği bildirilmişken çalışmamızda bu oran daha yüksek (%60) bulunmuştur. Çocuklarda CH’nda kolon tutulumu yetişkinlere göre daha sık (%89), terminal ileum tutulumu ise daha seyrek bildirilmiştir (58). Çalışmamızda CH olanların %88.9’unda kolon tutulumu, %33.3 oranında terminal ileum tutulumu görülmüş olup bu Mamula ve arkadaşlarının (58) çalışmasına paralellik göstermektedir. Rektumun yaygın tutulumu hemen hemen her zaman ülseratif kolit tanısını düşündürür. Rektum tutulumu yoksa ülseratif kolit tanısından uzaklaşılır. Ancak son zamanlarda hem erişkin, hem de çocuklarda rektumun korunduğu ülseratif kolit vakaları bildirilmiştir. Rajwal ve arkadaşları (221) ÜK tanısı alan çocukların %23’ünde rektumun korunduğunu gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda 3 ÜK hastasında (%30) makroskopik olarak rektumda lezyon saptanmamıştır.

Histopatolojik olarak ÜK’de lamina propria lenfositler, plazma hücreleri, eozinofiller, nötrofilik infiltrasyon ve kript apsesi görülür. Ancak kript apsesi ÜK’ye özgül değildir. Crohn hastalığı ve diğer kolitlerde de görülebilir. Çalışmamızda da CH olan bir hastamızda mide mukozasında kript apsesi tespit edilmiştir. Crohn hastalığında ise bozulmuş kript yapısı ve kript apsesi yanında mukozal biyopsilerin ancak %20-%40’ında kazeifikasyon göstermeyen granülom görülür. Nitekim Crohn hastalarımızın hiçbirinde granülom görülmemiştir.

Çocuklarda inflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisi konusunda geçerli bir protokol henüz oluşturulamamıştır. Yetişkinlerden farklı olarak amaç sadece remisyon sağlamak değil aynı zamanda hastaların büyümesini sağlamak ve kemik metabolizmasını engellemek olmalıdır. Günümüzde kullanılan ilaçlar daha çok yetişkinlerle yapılan çalışmalardan esinlenerek tercih edilmektedir. Antiinflamatuvar ilaçlar (5-ASA) ve immünomodülatör ilaçlar tedavinin esasını oluştururlar (3). En çok tercih edilen antiinflamatuvar ilaç aminosalisilik asittir. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın hepsinde tedaviye mesalamin ile başlanmıştır. Kullanılan preperata göre değişmekle birlikte 5-ASA toksisitesi %20-%25 oranında bildirilmiştir (3). Mesalamine bağlı ateş, döküntü, hepatotoksisite, bulantı, kusma, baş ağrısı ve AZA'ya bağlı kemik iliği süpresyonu literatürde bildirilmiş olmasına rağmen hastalarımızın hiçbirinde gözlenmemiştir (162, 163). İnterstisyel nefrit ve kolit alevlenmesi şeklinde de yan etkileri bildirilmiştir. İzlem süresi içinde ÜK tanısı olan bir hastada kolit kliniğinde alevlenme ile birlikte interstisyel nefrit düşündürecek elektrolit dengesizliği, idrar dansitesinde azalma ve poliüri gelişmiştir. Ancak kesin tanı için gerekli olan böbrek biyopsisi yapılamamıştır.

İmmünomodülatör tedaviler arasında, yan etkilerine rağmen, steroid hala dirençli vakalarda tercih edilmektedir. Hastalarımızdan 10'una (%33.3) prednison tedavisi verilmiştir. Büyümeyi ve kemik mineralizasyonunu olumsuz etkilemesi haricinde steroide bağlı psikiyatrik yan etkiler görülebilir (222, 223). Ülseratif koliti olan iki hastamızda depresyon görülmüş olup, bu almakta oldukları steroid tedavisinin yan etkisi olabileceği gibi kronik hastalıklarına da bağlı olabilir.

Azatioprin çocukluk çağı İBH tedavisinde kullanılan diğer bir immünomodülatör ilaçtır. Ülseratif koliti olan hastaların %75'i büyümeyi olumsuz etkileyen steroid bağımlılığından AZA tedavisi ile kurtulmuşlardır (185). Hastalarımızdan dirençli seyreden ve kortikosteroid tedavisi alan 10 hastanın üçünde AZA eklenmesiyle steroid kesilebilmiştir. Medikal tedaviye rağmen dirençli hastalık, intraabdominal apseler, enterovesiküler fistüller, perforasyon, akut fulminan kolit ve dirençli kanama İBH'da cerrahi tedavi endikasyonları olup, 5 yaşın altında tanı alanların %12.2'sinde gerekir (%50). Hastalarımızın %10'una cerrahi tedavi uygulanmıştır.

Çalışmamızda remisyon oranı %62.5 olarak bulunmuştur. Değişik çalışmalarda 2 yılda %50'ye varan relaps oranı bildirilmiştir (14). Hastalarımızda relaps oranı %53.3 olup ortalama 7.5 ± 7.6 ay sonra gerçekleşmiştir. İnflamatuvar bağırsak

hastalığı etiyolojisinde ve hastalık aktivasyonunda bir çok mikroorganizma sorumlu tutulmuştur. Bozulan mukozal bariyerden antijen uyarısı ile otoimmüitenin aktive olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda relapsta etken olarak %73.3 oranında amebik enfestasyon, % 13.3 oranında salmonella enfeksiyonu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak kronik ishal, rektal kanama ve karın ağrısı şikayeti ile gelen hastalarda İBH ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tanı klinikopatolojik korelasyon ile konur. Radyoloji, seroloji ve histoloji tek başına yeterli değildir. Sedimentasyon, CRP ve beta 2 mikroglobülin hastalığın aktivasyonunu gösterebilir. Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor her zaman ÜK ve CH ayırımında etkili değildir. İmmün yetmezlik, primer sklerozan kolanjit gibi bir çok hastalıkla birliktelik gösterebilir. İnflamatuvar bağırsak hastalığında kemik mineralizasyon bozukluğu görülür ve CH'ında osteoporoz daha belirgindir. Çocukluk yaş grubunda tromboz nadirdir. Bilinenin aksine ülseratif kolitli hastalarda da rektum korunabilir. Çocuk Crohn hastalarında kolon tutulumu yetişkinlere göre siktir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı şüphesi olan tüm hastalarda, ÜK olsa dahi, ÖGD ve bütün kolonoskopilerde terminal ileum entübasyonu yapılmalı ve her hastadan hem lezyonlu hem de lezyonsuz bölgelerden biyopsi alınmalıdır. Crohn hastalığının tanısında önemli olan granülom nadir görülürken kript apseleri de ÜK'ye özgül değildir. Tedavide en sık tercih edilen ilaç mesalamin olup steroid tedavisini kısa tutmak için AZA gibi alternatif immünomodulator ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Ülkemiz şartlarında hastalık aktivasyonu etiyolojisinde CMV, "Clostridium difficile" gibi mikroorganizmalar etkisiz bulunurken amebik enfestasyon en sık aktivasyon nedenidir. Çocuklarda İBH'nın etiyolojisi, kliniği ve tedavisi konusunda hasta sayısı çok, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Ocak 1995-Şubat 2003 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Ünitesinde İBH tanısı ile takip edilen 30 hastanın klinik, radyolojik, serolojik bulguları, tedavi ve komplikasyonları değerlendirilmiş olup şu sonuçlar elde edilmiştir.

1. Hastaların % 63.3'ü erkek olup erkek/ kız oranı 1.7 idi. Tanı yaşları 2-16 yıl arasında değişiyordu. İzlem süreleri 1-90 ay (ortalama 25.5 ± 23.8) arasındaydı.
2. Hastaların %36.7'si İK, %33.3'ü ÜK, %30'u CH tanısı almıştı.
3. Hastaların hiçbirinin ailesinde İBH öyküsü tespit edilmedi.
4. Sırasıyla ishal, rektal kanama ve karın ağrısı en sık başvuru şikayetleri idi. Ülseratif kolit hastalarının en sık şikayeti kanlı gayta (%100) iken CH olanların en sık şikayetinin kronik ishal (%66.7) olduğu görüldü.
5. Hastaların %20'sinde görülen büyüme geriliği sıklığı üç grup arasında değişmemekteydi.
6. Hastaların %52.4'ünde çinko eksikliği görülürken ancak %23.3'ünde malnütrisyon tespit edildi. Malnütrisyon oranı gruplar arasında değişiklik göstermedi.
7. Hastalarımızın %13.3'ünde ekstraintestinal bulgu tespit edilmiş olup en sık artralji (%6.7), artritis (%3.3) ve piyoderma gangrenozum (%3.3) izlendi.
8. İnflamatuvar bağırsak hastalığı hastaların %20'sinde eşlik eden başka hastalıklarla birlikte görüldü: Bir hastada frajil X sendromu, hiperimmünglobülin M sendromu ve herediter sferositoz gibi 3 hastalıkla, bir hastada sklerozan kolanjit ve otoimmün hepatitle birlikte, bir hastada glikojen depo hastalığı tip Ib ve nefrokalsinozisle birlikte görülürken birer hastada, disgamaglobülinemi, nefrolitiazis ve veziko ureteral reflüye eşlik ediyordu.
9. Birer hastada anti gliadin IgG, anti-endomisyum IgA ve doku transglutaminaz IgA pozitifliği tespit edilmiş olmasına rağmen bu hastalar dahil ÖGD'si yapıp ince bağırsak biyopsisi alınan hastaların hiçbirinde histopatolojik olarak çölyak hastalığı bulguları görülmedi.
10. Hastaların hiçbirinde hepatit A veya B enfeksiyonu görülmedi.

11. Hastalarımızın KMD'si ile ilgili olarak Z skorunda kontrol grubuna göre belirgin azalma gözlemlendi. Osteopeni %17.4, osteoporoz %56.3 oranında gözlemlendi. Crohn hastalığında kemik mineralizasyonunun ÜK ve İK'e göre daha bozuk olduğu saptandı.
12. Hastalarımızda en çok rektum (%73.3) ve sigmoid (%73.3) tutulumu görülmüştür. Crohn hastalığı olan hastalarımızda kolon tutulumu sık (%88.9) iken ülseratif koliti olan hastalarımızın %30'unda rektumun makroskopik olarak korunduğu gözlemlendi.
13. Perianal hastalığın (rektal darlık, perianal apse ve perianal ülserasyon) nadir olduğu görüldü. Nadir komplikasyon olarak intraabdominal apse ve karaciğerde apse birer hastada gözlemlendi.
14. Protein C, S ve ATIII aktiviteleri, bakılan hastaların, sırasıyla %39.1, %21.7 ve %4.5'inde azalmış görüldü, 2 hastada lipoprotein a artışı ve 1 hastada vitamin B₁₂ eksikliği saptandı ancak hastaların hiçbirinde tromboz gözlenmedi. Hastaların %10.5'inde hiperhomosisteinemi saptanmış olup serum homosistein seviyesinin yaş ile doğru orantılı arttığı gözlemlendi.
15. Sedimentasyon ve CRP hastalık aktivitesi ile pozitif korelasyon gösterdi. Ayrıca serum beta 2 mikroglobülin düzeyi bakılan hastaların %52.4'ünde hastalığın klinik olarak aktif olduğu dönemde yüksek bulundu. "Angiotensin converting enzim" seviyesinin ise İBH'da, hastalığın aktivitesiyle değişmediği gözlemlendi.
16. Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor pozitifliği ÜK'de %50, CH'da %11.1 olarak bulunup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
17. Bakılan hastaların 1'inde ANA, 1'inde ASMA pozitifliği saptanırken hiçbirinde otoimmün belirleyici olarak, anti-DNA, LKM antikor pozitifliği saptanmadı.
18. Abdominal USG birer hastada İBH'nın komplikasyonu olarak gelişmiş olan intraabdominal apse ve karaciğer apsesinin tanısında faydalı oldu. Abdominal USG'de en belirgin bulgu bağırsak duvarında ödem ve kalınlaşma olarak bulundu.
19. Baryumlu pasaj grafileri hastalığın tanısında ve yayılım alanını göstermede faydalı oldu. En sık bağırsak duvarında ödem (%30.7) görüldü. Ancak ÖMD'si normal olan 2 hastanın ve kolon grafisi normal olan 3 hastanın

- endoskopik incelemelerinde hastalık düşündürecek patolojik görünüme rastlandı.
20. Çalışmamızda İBH şüphesi olan bütün hastalara kolonoskopi ile birlikte ÖGD yapılmasının gerekliliği görüldü: ÜK'si olup da ÖGD'si yapılmış olan hastaların %50'sinde üst gastrointestinal sistemde patolojiye rastlandı.
 21. Kolonoskopi ve ÖGD yapılan tüm hastaların lezyonlu ve lezyonsuz bölgelerinden biyopsilerin alınması gerektiği görüldü: ÖGD'si normal görünen hastaların %25'inde ve kolonoskopisi normal görünen hastaların %40'nda mikroskopik olarak patolojik bulgu saptandı.
 22. Kolonda histopatolojik olarak en çok lamina propria lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu (%76.6) görüldü. Kript apsesi CH'da da görülürken hastalarımızın hiçbirinde granülom oluşumu görülmedi.
 23. Hastalarımız için birinci basamak tedavi olarak en sık mesalamin tedavisi tercih edildi. Bu tedavinin yan etkisi bir hastada (interstisyel nefrit) görüldü. Tedaviye dirençli hastalarda oral steroid tedavisi eklenmiş olup bu tedaviye de dirençli olan veya steroidin kesilemediği hastalarda oral AZA tedavisi uygulandı. Hastaların %10'nuna cerrahi tedavi uygulandı.
 24. Çalışmamızda remisyon tedavi başlangıcından sonra ortalama 4.3 ± 5.4 ay sonra %62.5 oranında gözlemlendi.
 25. Remisyona giren hastaların %53.3'ünde ortalama 7.5 ± 7.6 ay sonra relaps gözlemlenmiş olup ortalama relaps sayısı 1.87 ± 0.1 olarak bulundu. En sık relaps etkeni olarak (%73.3) amebik enfestasyon tespit edildi.
 26. Çocuklarda İBH konusunda özellikle tedavi alanında çalışmalar azdır. İBH'nın etiyolojisi, kliniği, prognozu ve tedavisi ile ilgili kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Loftus EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2002; 31: 1-20.
2. Farrell RJ, LaMont T. Microbial factors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2002; 31: 41-62.
3. Griffiths AM, Buller HB. Inflammatory Bowel Disease." *Pediatric Gastrointestinal Disease*" (Ed. Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB) da, 3. baskı, B.C. Decker Inc. Canada, 2000 s. 613-652.
4. Ahmad J, Slivka A. Hepatobiliary disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2002; 31: 329-345.
5. Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E ve ark. Association of celiac disease with connective tissue diseases and autoimmune diseases of the digestive tract. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 358-363.
6. Biancone L, Pavia M, Del Vecchio Blanco G ve ark. Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7: 287-294.
7. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ ve ark. Neutrophil cytoplasmic antibodies: a link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1385-1391.
8. Su CG, Thomas AJ, Lichtenstein GR. *Gastroenterol Clin N Am* 2002; 31: 307-327.
9. Koutroubakis IE, Malliaraki N, Vardas E ve ark. Increased levels of lipoprotein (a) in Crohn's disease: a relation to thrombosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1415-1419.
10. Lee SD, Cohen RD. Endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2002; 31:119-132.
11. Chong SK, Blackshaw AJ, Boyle S, Williams CB, Walker-Smith JA. Histological diagnosis of chronic inflammatory bowel disease in childhood. *Gut* 1985; 26: 55-59.
12. Harboe ZB, Paerregaard A, Hansen BF ve ark. Crohn disease in early childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 224-225.
13. Buller H, Chin S, Kirschner B ve ark. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric

Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 Suppl 2: 151-158.

14. Hyams JS. Crohn's disease. "Pediatric Gastrointestinal Disease" (ed. Wyllie R ve Hyams SJ) da, 2. baskı, W.B. Saunders Company. Philadelphia-Pennsylvania, 1999, s.401-418.

15. Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1999; 28: 255-281

16. Dady IM, Thomas AG, Miller V, Kelsey AJ. Inflammatory bowel disease in infancy: an increasing problem? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 569-576.

17. Cuffari C, Darbari A. İnflammatory bowel disease in the pediatric and adolescent patient. *Gastroenterol Clin N Am* 2002; 31: 275-293.

18. Limon J, Taylor DS, Haight M, West DC. Crohn's disease and acute lymphoblastic leukemia in a two-year-old child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 99-101.

19. Kutukculer N, Yagci RV, Aydogdu S, Aksu G, Genc B. Chronic inflammatory bowel disease in a patient with common variable immunodeficiency. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 88-90.

20. Cottone M, Marrone C, Casa A ve ark. Familial occurrence of inflammatory bowel disease in celiac disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 321-323.

21. Kumar PJ, O'Donoghue DP, Gibson J, Stansfeld A, Dawson AM. The existence of inflammatory bowel lesions in gluten-sensitive enteropathy. *Postgrad Med J* 1979; 55: 753-756.

22. Barta Z, Csipo I, Szabo GG, Szegedi G. Seroreactivity against *Saccharomyces cerevisiae* in patients with Crohn's disease and celiac disease. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2308-2312.

23. Thjodleifsson B, Sigthorsson G, Cariglia N ve ark. Subclinical intestinal inflammation: an inherited abnormality in Crohn's disease relatives? *Gastroenterology* 2003; 124: 1728-1737.

24. Cavanaugh JA. IBD International Genetics Consortium: international cooperation making sense of complex disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 190-3.

25. Cavanaugh J; IBD International Genetics Consortium. International collaboration provides convincing linkage replication in complex disease through analysis of a

large pooled data set: Crohn disease and chromosome 16. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1165-1171.

26. Ohmen JD, Yang HY, Yamamoto KK ve ark. Susceptibility locus for inflammatory bowel disease on chromosome 16 has a role in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1679-1683.

27. Yang H, Plevy SE, Taylor K ve ark. Linkage of Crohn's disease to the major histocompatibility complex region is detected by multiple non-parametric analyses. *Gut* 1999; 44: 519-526.

28. Ma Y, Ohmen JD, Li Z ve ark. A genome-wide search identifies potential new susceptibility loci for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 271-278.

29. Sun L, Roesler J, Rösen-Wolff A ve ark. CARD15 genotype and Phenotype analysis in 55 pediatric patients with Crohn disease from Saxony, Germany. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 492-497.

30. Lee JCW, Lennard-Jones JE. Inflammatory Bowel Disease in 67 families each with three or more affected first degree relatives. *Gastroenterology* 1996; 111: 587-596.

31. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H ve ark. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38: 738-741.

32. Reif S, Lavy A, Keter D ve ark. Appendectomy is more frequent but not a risk factor in Crohn's disease while being protective in ulcerative colitis: a comparison of surgical procedures in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 829-832.

33. Selby WS, Griffin S, Abraham N, Solomon MJ. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis but does not affect its course. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2834-2838.

34. Sartor RB. Enteric microflora in IBD: Pathogens or commensals? *Inflamm Bowel Dis* 1997; 3: 230-235.

35. Wells CL, van de Westerlo EM, Jechorek RP ve ark. *Bacteroides fragilis* enterotoxin modulates epithelial permeability and bacterial internalization by HT-29 enterocytes. *Gastroenterology* 1996; 110: 1429-1437.

36. Klapproth JM, Donnenberg MS, Abraham JM, James SP. Products of enteropathogenic *E. coli* inhibit lymphokine production by gastrointestinal lymphocytes. *Infect Immun* 1995; 63: 2248-2254.

37. Roediger WE, Duncan A, Kapaniris O, Millard S. Reducing sulfur compounds of the colon impair colonocyte nutrition: Implications for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993; 104: 802-809.
38. Pitcher MC, Cummings JH. Hydrogen sulphide: a bacterial toxin in ulcerative colitis? *Gut* 1996; 39: 1-4.
39. Bonner GF, Walczak M, Kitchen L, Bayona M. Tolerance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1946-1948.
40. Cummings JH. Short chain fatty acids in the human colon. *Gut* 1981; 22: 763-779.
41. Sandborn WJ. Are short-chain fatty acid enemas effective for left-sided ulcerative colitis? *Gastroenterology* 1998; 114: 218-219.
42. Hilsden RJ, Meddings JB, Sutherland LR. Intestinal permeability changes in response to acetylsalicylic acid in relatives of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110: 1395-1403.
43. Katz KD, Hollander D, Vadheim CM ve ark. Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their healthy relatives. *Gastroenterology* 1989; 97: 927-931.
44. Soderholm JD, Olaison G, Peterson KH ve ark. Augmented increase in tight junction permeability, by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut* 2002; 50: 307-313.
45. Trnka YM, Lamont JT. *Clostridium difficile* colitis. *Adv Intern Med* 1984; 29: 85-107.
46. Trnka YM, Lamont JT. Association of *Clostridium difficile* toxin with symptomatic relapse of chronic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1981; 80: 693-696.
47. Rolny P, Jarnerot G, Mollby R. Occurrence of *Clostridium difficile* toxin in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 61-64.
48. Berk T, Gordon SJ, Choi HY, Cooper HS. Cytomegalovirus infection of the colon: a possible role in exacerbations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 355-360.
49. Klauber E, Briski LE, Khatib R. Cytomegalovirus colitis in the immunocompetent host: an overview. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 559-564.

50. Harper PH, Lee EC, Kettlewell MG, Bennett MK, Jewell DP. Role of the faecal stream in the maintenance of Crohn's colitis. *Gut* 1985; 26: 279-284.
51. Summers RW, Elliott DE, Qadir K ve ark. *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2034-2041.
52. Krishnan A, Korzenik JR. Inflammatory bowel disease and environmental influences. *Gastroenterol Clin N Am* 2002; 31: 21-40.
53. Graham TO, Kandil HM. Nutritional factors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2002; 31: 203-218.
54. Ruemmele FM, Seidman EG, Lentze MJ. Regulation of intestinal epithelial cell apoptosis and the pathogenesis of inflammatory bowel disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 254-260.
55. Parlak E, Ülker A, Alkim C ve ark. The course of colonic disease in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Turk J Gastroenterol* 2002; 13: 134-138.
56. Hyams JS, Davis P, Grancher K ve ark. Clinical outcome of ulcerative colitis in children. *J Pediatr* 1996; 129: 81-88.
57. Fujiya M, Saitoh Y, Nomura M ve ark. Minute findings by magnifying colonoscopy are useful for the evaluation of ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 535-542.
58. Mamula P, Telega GW, Markowitz JE ve ark. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2005-2010.
59. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 95: 1423-1527.
60. Kelts DG, Grand RJ, Shen G ve ark. Nutritional basis of growth failure in children and adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979; 76: 720-727.
61. Murch SH, Lamkin VA, Savage MO, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Serum concentrations of tumour necrosis factor alpha in childhood chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1991; 32: 913-917.
62. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS ve ark. Development of validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 439-447.

63. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine* 1979; 55: 410-412.
64. Hyams JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 7-21.
65. Orchard TR, Jewell DP, Wordsworth WE. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387-391.
66. Crone J, Huber WD, Resch R, Ponhold W, Granditsch G. Hypertrophic osteoarthropathy in untreated ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 213-215.
67. Boot AM, Bouquet J, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1998; 42: 188-194.
68. Gokhale R, Favus M, Carrison T ve ark. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 114: 902-911.
69. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C ve ark. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40: 228-233.
70. Ghosh S, Cowen S, Hannan WJ, Ferguson A. Low bone mineral density in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis, at diagnosis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1031-1039.
71. Sylvester FA. Cracking the risk of fractures in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 113-114.
72. Hyams JS, Wyzga N, Kreutzer DL, Justinich CJ, Gronowicz GA. Alterations in bone metabolism in children with inflammatory bowel disease: an in vitro study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 289-295.
73. Batres LA, Mamula P, Baldassano RN. Resolution of severe pyoderma gangrenosum with infliximab in a child with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 558-560.
74. Hackzell-Bradley M, Hedblad MA, Stephansson EA. Metastatic Crohn's disease. Report of 3 cases with special reference to histopathologic findings. *Arch Dermatol* 1996; 132: 928-932.

75. Lehrnbecher T, Kontny HU, Jeschke R. Metastatic Crohn's disease in a 9-year-old boy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 321-323.
76. Pashankar D, Prendiville J, Israel DM. Vitiligo and Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 227-229.
77. Markowitz RL, Ment LR, Gryboski JD. Cerebral thromboembolic disease in pediatric and adult inflammatory bowel disease: case report and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 413-420.
78. Kjeldsen J, Lassen JF, Brandslund I, Schaffalitzky de Muckadell OB. Markers of coagulation and fibrinolysis as measures of disease activity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 637-643.
79. Bridger S, Evans N, Parker A, Cairns SR. Multiple cerebral venous thromboses in a child with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 533-536.
80. Liebman HA, Kashani N, Sutherland D, McGehee W, Kam AL. The factor V Leiden mutation increases the risk of venous thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 830-834.
81. Novacek G, Miehsler W, Kapiotis S ve ark. Thromboembolism and resistance to activated protein C in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 685-690.
82. Koutroubakis IE, Dilaveraki E, Vlachonikolis IG ve ark. Hyperhomocysteinemia in Greek patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2347-2351.
83. Nakano E, Taylor CJ, Chada L, McGaw J, Powers HJ. Hyperhomocystinemia in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 586-590.
84. Saibeni S, Cattaneo M, Vecchi M ve ark. Low vitamin B₆ levels, a risk for thrombosis, in inflammatory bowel disease: Role of inflammation and correlation with acute phase reactants. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 112-117.
85. Thompson JF, Lewis JD, Bousvaros A. Inflammatory bowel disease associated with immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 582-587.

86. Wilschanski M, Chait P, Wade JA ve ark. Blendis LM, Moroz SP, Scully L, Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 1995; 22: 1415–1422.
87. Broome U, Glaumann H, Hellers G, Nilsson B, Sorstad J, Hultcrantz R. Liver disease in ulcerative colitis: an epidemiological and follow up study in the county of Stockholm. *Gut* 1994; 35: 84–89.
88. Broome U, Lofberg R, Veress B, Eriksson LS. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995; 22: 1404–1408.
89. Labowitz J, Finklestein S, Rabinovitz M. Postinfantile giant cell hepatitis complicating ulcerative colitis: a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1274–1277.
90. Koulentaki M, Koutroubakis IE, Petinaki E ve ark. Ulcerative colitis associated with primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1953–1956.
91. Keljo DJ, Sugerman KS. Pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 108–122.
92. Clark JH, Fitzgerald JF, Bergstein JM. Nephrolithiasis in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 829–834.
93. Takemura T, Okada M, Yagi K, Kuwajima H, Yanagida H. An adolescent with IgA nephropathy and Crohn disease: pathogenetic implications. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 863–866.
94. Mahajan L, Klein A, Wyllie R ve ark. Atlantoaxial subluxation and pericarditis in a child with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3190–3191.
95. Mahadeva R, Walsh G, Flower CD, Shneerson JM. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000; 15: 41–48.
96. McKee AL, Rajapaksa A, Kalish PE, Pitchumoni CS. Severe interstitial pulmonary fibrosis in a patient with chronic ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 86–89.
97. Spira A, Grossman R, Balter M. Large airway disease associated with inflammatory bowel disease. *Chest* 1998; 113: 1723–1726.
98. Vandenplas O, Casel S, Delos M ve ark. Granulomatous bronchiolitis associated with Crohn's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1676–1679.

99. Campos FG, Waitzberg DL, Teixeira MG ve ark. Inflammatory bowel diseases: principles of nutritional therapy. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2002; 57: 187-198.
100. Seidman E, LeLeiko N, Ament M ve ark. Nutritional issues in paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 424-438.
101. Han PB, Burke A, Baldassano RN ve ark. Nutrition and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 423-443.
102. Griffiths AM, Drobnies A, Soldin SJ, Hamilton JR. Enteric protein loss measured by fecal alpha-1-antitrypsin clearance in the assessment of Crohn's disease activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 907-910.
103. Azcue M, Rashid M, Griffiths A, Pencharz PB. Energy expenditure and body composition in children with Crohn's disease: effect of enteral nutrition and prednisone treatment. *Gut* 1997; 41: 203-207.
104. Bousvaros A, Zurakowski D, Duggan C ve ark. Vitamins A and E serum levels in children and young adults with inflammatory bowel disease: effect of disease activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 129-135.
105. Harries AD, Heatley RV. Nutritional disturbances in Crohn's disease. *Postgrad Med J* 1983; 59: 690-697.
106. Hendricks KM, Walker WA. Zinc deficiency in inflammatory bowel disease. *Nutr Rev* 1988; 46: 40-46.
107. Savage MO, Beattie RM, Camacho-Hubner C, Walker-Smith JA, Sanderson IR. Growth in Crohn's disease. *Acta Paediatr* 1999; 88: 89-92.
108. Ferry GD, Büller HA. Mechanism of growth retardation, drug therapy, and nutritional support in pediatric inflammatory bowel disease: A workshop sponsored by the North American and European societies for pediatric gastroenterology and nutrition. *Inflammatory Bowel Disease* 1995; 1: 313-330.
109. Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, MacMillan JH, Sherman PM. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut* 1993; 34: 939-943.
110. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology* 1993; 105: 681-691.
111. Alemzadeh N, Rekers-Mombarg LTM, Mearin ML ve ark. Adult height in patients with early onset of Crohn's disease. *Gut* 2002; 51: 26-29.

112. Vakil N, Sparberg M. Steroid-related osteonecrosis in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 62-67.
113. Cohen M. Controversies in pediatric Crohn's disease: perianal disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4: 203-227.
114. Palder SB, Shandling B, Bilik R, Griffiths AM, Sherman P. Perianal complications of pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 513-515.
115. Bernstein LH and others: Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology* 1980; 79: 357-365.
116. Saadah OI, Oliver MR, Bines JE, Stokes KB, Cameron DJ. Anorectal strictures and genital Crohn disease: An unusual clinical association. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 403-406.
117. Corrigan G, Stevens PE. Review article: interstitial nephritis associated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1-6.
118. Sugita A, Sachar DB, Bodian C ve ark. Colorectal cancer in ulcerative colitis. Influence of anatomical extent and age at onset on colitis-cancer interval. *Gut* 1991; 32: 167-169.
119. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH ve ark. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 841-847.
120. Sharan R, Schoen RE. Cancer in inflammatory bowel disease: An evidence-based analysis and guide for physicians and patients. *Gastroenterol Clin N Am* 2002; 31: 237-265.
121. Cottone M, Pietrosi G, Martorana G ve ark. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 773-775.
122. Pfau P, Kochman ML, Furth EE, Lichtenstein GR. Cytomegalovirus colitis complicating ulcerative colitis in the steroid-naive patient. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 895-899.
123. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: A prospective multicentre study. *Gut* 1989; 30: 983-989.

124. Landi B, Anh TN, Cortot A ve ark. Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1992; 102: 1647-1653.
125. Shoenut JP, Semelka RC, Magro CM ve ark. Comparison of magnetic resonance imaging and endoscopy in distinguishing the type and severity of inflammatory bowel disease, *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 31- 35.
126. Byrne MF, Power DG, Keeling AN ve ark. Combined terminal ileoscopy and biopsy is superior to small bowel follow-through in detecting terminal ileal pathology. *Diges Liver Dis* 2004; 36: 147- 152.
127. Schraut WH. The surgical management of Crohn's disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2002; 31: 255- 263.
128. Olaison G, Smedh K, Sjodahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut* 1992; 33: 331- 335.
129. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G ve ark. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984; 25: 665- 672.
130. Friedman S, Rubin PH, Bodian C ve ark. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 820-826.
131. Nugent FW, Haggitt RC, Gilpin PA. Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991;100: 1241-1248.
132. Abdullah BA, Gupta SK, Croffie JM ve ark. The role of esophagogastroduodenoscopy in the initial evaluation of childhood inflammatory bowel disease: a 7-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 636-640.
133. Scotiniotis I, Rubesin SE, Ginsberg GG. Imaging modalities in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 391-421.
134. Durno CA, Sherman P, Williams T ve ark. Magnetic resonance imaging to distinguish the type and severity of pediatric inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 170-174.
135. Hizawa K, Iida M, Kohrogi N ve ark. Crohn disease: early recognition and progress of aphthous lesions. *Radiology* 1994; 190: 451-454.

136. Johnson CD, Toledano AY, Herman BA ve ark. Computerized tomographic colonography: performance evaluation in a retrospective multicenter setting. *Gastroenterology* 2003; 125: 688-695.
137. Biancone L, Fiori R, Tosti C ve ark. Virtual colonoscopy compared with conventional colonoscopy for stricturing postoperative recurrence in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 343-350.
138. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I ve ark. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003; 349: 2191-2200.
139. Laghi A, Borrelli O, Paolantonio P ve ark. Contrast enhanced magnetic resonance imaging of the terminal ileum in children with Crohn's disease. *Gut* 2003; 52: 393-397.
140. Molnar T, Papos M, Gyulai C ve ark. Clinical value of technetium-99m-HMPAO-labeled leukocyte scintigraphy and spiral computed tomography in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1517-1521.
141. Maconi G, Carsana L, Fociani P ve ark. Small bowel stenosis in Crohn's disease: clinical, biochemical and ultrasonographic evaluation of histological features. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 749-756.
142. Parente F, Maconi G, Bollani S ve ark. Bowel ultrasound in assessment of Crohn's disease and detection of related small bowel strictures: a prospective comparative study versus x ray and intraoperative findings. *Gut* 2002; 50: 490-495.
143. Harms HK, Blomer R, Bertele-Harms RM ve ark. A paediatric Crohn's disease activity index (PCDAI). Is it useful? *Acta Paediatr Suppl* 1994; 83: 22-6.
144. Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, Greenwood D, Weisdorf- Schindele. Role of serology and routine laboratory tests in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 325-329.
145. Winter HS, Landers CJ, Winkelstein A, Vidrich A, Targan SR. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in children with ulcerative colitis. *J Pediatr* 1994; 125: 707-711.
146. Cambridge G, Rampton DS, Stevens TR ve ark. Anti-neutrophil antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut* 1992; 33: 668-674.

147. Desir B, Amre DK, Lu SE, Ohman-Strickland P ve ark. Utility of serum antibodies in determining clinical course in pediatric Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 139-146
148. Peeters M, Joossens S, Vermeire S ve ark. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 730-734.
149. Sendid B, Quinton JF, Charrier G ve ark. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies in familial Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1306-1310.
150. Kaditis AG, Perrault J, Sandborn WJ ve ark. Antineutrophil cytoplasmic antibody subtypes in children and adolescents after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 386-392.
151. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, Sutherland LR, Shanahan F. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1590-1596.
152. Sandborn WJ, Landers CJ, Tremaine WJ, Targan SR. Antineutrophil cytoplasmic antibody correlates with chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 740-747.
153. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D ve ark. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut* 1998; 42: 788-791.
154. Kayataş M, Dökmeci A, Parlak E. The relationship of the clinical and laboratory parameters with the presence of p- ANCA in cases with ulcerative colitis. *Turk J Gastroenterol* 1999; 10: 60-65.
155. Matsuda T, Suzuki J, Furuya K, Masutani M, Kawakami Y. Serum angiotensin I-converting enzyme is reduced in Crohn's disease and ulcerative colitis irrespective of genotype. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2705-2710.
156. Nunez-Gornes JF, Tewksbury DA. Serum angiotensin- converting-enzyme in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1981; 75: 384-385.
157. Zissis M, Afroudakis A, Galanopoulos G ve ark. Beta 2 microglobulin: is it a reliable marker of activity in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2177-2183.
158. Ljung T, Beijer E, Herulf M ve ark. Increased rectal nitric oxide in children with active inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 302-306.

159. Costa F, Mumolo MG, Bellini M ve ark. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 642-647.
160. Saito H, Fukuda Y, Katsuragi K ve ark. Isolation of peptides useful for differential diagnosis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 2003; 52: 535-540.
161. Laursen LS. Disposition of 5-aminosalicylic acid by olsalazine and three mesalazine preparations in patients with ulcerative colitis: comparison of intraluminal colonic concentrations, serum values and urinary excretion. *Gut* 1990; 31: 1271-1276.
162. Austin CA, Cann PA, Jones TH, Holdsworth CD. Exacerbation of diarrhea and pain in patients treated with 5-aminosalicylic acid for ulcerative colitis. *Lancet* 1984; 1: 917-918.
163. Iofel E, Chawla A, Daum F, Markowitz J. Mesalamine intolerance mimics symptoms of active inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 73-76.
164. Birnie GG, McLeod T, Watkinson G. Incidence of sulphasalazine induced male infertility. *Gut* 1981; 22: 452-455.
165. Franklin JL, Rosenberg IH. Impaired folic acid absorption in inflammatory bowel disease: effects of salicylazosulfapyridine, *Gastroenterology* 1973; 64: 517-523.
166. Logan RF, van Staa TP. Sulphasalazine and mesalazine, serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut* 2003; 52: 1530.
167. Sachedina B, Saibil F, Cohen LB, Whitley J. Acute pancreatitis due to 5-aminosalicylate. *Ann Intern Med* 1989; 110: 490-492.
168. Brattsand R, Linden M: Cytokine modulation by glucocorticoids: mechanisms and actions in cellular studies. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 81-92.
169. Hyams J, Carey DE. Corticosteroids and growth. *J Pediatr* 1988; 113: 249-254.
170. Compston JE. Management of bone disease in patients on long term glucocorticoid therapy. *Gut* 1999; 44: 770-772.
171. Brattsand R. Overview of newer glucocorticosteroid preparations for inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 1990; 4: 407-414.

172. Weiss B, Bujanover Y. A comparison of budesonide and prednisone for the treatment of active pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 248-252.
173. Marshall JK, Irvine EJ. Putting rectal 5-aminosalicylic acid in its place: the role in distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1628-1636.
174. Baldassano R, Braegger CP, Escher JC ve ark. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 833-838.
175. Lindgren S, Lofberg R, Bergholm L ve ark. Effect of budesonide enema on remission and relapse rate in distal ulcerative colitis and proctitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 705-710.
176. Lemann M, Galian A, Rutgeerts P ve ark. Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 557-562.
177. Rockwell S, Irvin CG, Neaderland MH. Inhibition of delayed hypersensitivity by metronidazole and misonidazole. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 701-706.
178. Yoshimura T, Kurita C, Usami E ve ark. Immunomodulatory action of levofloxacin on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells. *Chemotherapy* 1996; 42: 459-464.
179. Sutherland L, Singleton J, Sessions J ve ark. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991; 32: 1071-1075.
180. Jakobovits J, Schuster MM. Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 533-540.
181. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K ve ark. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995; 108: 1617-1621.
182. Leiper K, Morris AI, Rhodes JM. Open label trial of oral clarithromycin in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 801-6.
183. Duffy LN, Daum F, Fisher SE ve ark. Peripheral neuropathy in Crohn's disease patients treated with metronidazole. *Gastroenterology* 1985; 88: 681-684.
184. Sood A, Midha V, Sood N, Avasthi G. Azathioprine versus sulfasalazine in maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *Indian J Gastroenterol* 2003; 22: 79-81.

185. Kader HA, Mascarenhas MR, Piccoli DA, Stouffer NO, Baldassano RN. Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 54-58.
186. Gupta P, Gokhale R, Kirschner BS. 6-mercaptopurine metabolite levels in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 450-454.
187. Mahadevan U, Tremaine WJ, Johnson T ve ark. Intravenous azathioprine in severe ulcerative colitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3463-3468.
188. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 423-433.
189. Kirschner B. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 813-821.
190. Deutsch DE, Olson AD, Kraker S, Dickinson CJ. Overwhelming varicella pneumonia with Crohn's disease treated with 6-mercaptopurine, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 351-353.
191. Hawthorne AB. Methotrexate: a useful alternative in Crohn's disease? *Gut* 2001; 49: 9-10.
192. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K ve ark. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1323-1329.
193. Present DH, Lichtiger S. Efficacy of cyclosporine in treatment of fistula of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 374-380.
194. Treem WR, Hyams JS. Cyclosporine therapy for gastrointestinal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 270-278.
195. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993; 34: 1081-1085.
196. Casson DH, Eltumi M, Tomlin S, Walker-Smith JA, Murch SH. Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perineal Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 436-440.

197. Ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut* 2002; 50: 206-211.
198. Mamula P, Markowitz JE, Brown KA, Hurd LB, Piccoli DA, Baldassano RN. Infliximab as a novel therapy for pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 307-311.
199. Kugathasan S, Miranda A, Nocton J, Drolet BA, Raasch C, Binion DG. Dermatologic manifestation of Crohn disease in children: Respons to infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 150-154.
200. Kugathasan S. Prolonged duration of response to infliximab in early pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33 Suppl 1: S40-3.
201. Ali Y, Shah S. Infliximab-induced systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 2002; 137: 625-626.
202. Sandborn WJ, Targan SR. Biologic therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1592-608.
203. Dotan I, Hallak A, Arber N ve ark. Low-dose low-molecular weight heparin (enoxaparin) is effective as adjuvant treatment in active ulcerative colitis: an open trial. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2239-2244.
204. Vaughan D, Drumm B. Treatment of fistulas with granulocyte colony-stimulating factor in a patient with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 21; 340: 239-240.
205. Sandborn WJ. Nicotine therapy for ulcerative colitis: a review of rationale, mechanisms, and results. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1161-1171.
206. Torkvist L, Thorlacius H, Sjoqvist U ve ark. Low molecular weight heparin as adjuvant therapy in active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1323-1328.
207. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M ve ark. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1557-1560.
208. Graham TO, Kandil HM. Nutritional factors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 203-218.
209. Cong Y, Konrad A, Iqbal N, Elson CO. Probiotics and immune regulation of inflammatory bowel diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2003; 2: 145-154.

210. Fukushima Y, Kawata Y, Hara H, Terada A, Mitsuoka T. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children. *Int J Food Microbiol* 1998; 42: 39-44.
 211. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F ve ark. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1103-1108.
 212. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002; 51: 405-409.
 213. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl Med* 2002; 347: 417-429.
 214. Steelman J, Zeitler P. Osteoporosis in pediatrics. *Pediatr Rev* 2001; 22: 56-61.
 215. Baldassano RN, Han PD, Jeshion WC ve ark. Pediatric Crohn's disease: risk factors for postoperative recurrence. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2169-2176.
 216. Doko M, Zjadic-Rotkvic V, Zovak M ve ark. Glycogen storage disease Ib and Crohn colitis in a young woman. *Endocrine* 2001; 16: 69-71.
 217. Saltik IN, Özen H, Gurakan F, Yüce A, Koçak N. Frequency of thrombophilic abnormalities in Turkish children with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2395.
 218. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocystinemia. *Hematology* 2003 (Am Soc Hematol educ program): 62-81.
 219. Conrad K, Schmechta H, Klafki A ve ark. Serological differentiation of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 129-135.
 220. Gürakan F, Koçak N, Özen H, Yüce A. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Turkish Children with inflammatory bowel disease. *Falk Symposium No 119: Immunosuppression in inflammatory bowel disease-Standards-new developments-future trends, October 3-4, 2000, Freiburg, Germany, P,27.*
 221. Rajwal SR, Puntis JW, McClean P ve ark. Endoscopic rectal sparing in children with untreated ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 66-69.
 222. Elsehety A, Bertorini TE. Neurologic and neuropsychiatric complications of Crohn's disease. *South Med J* 1997; 90: 606-610.
 223. Perantie DC, Brown ES. Corticosteroids, immune suppression, and psychosis. *Curr Psychiatry Rep* 2002;4: 171-176.
-