



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



STRİKTÜR İLE KOMPLİKE CROHN HASTALIĞINDA PROGNOZ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZNUR AYDIN ATAR

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ALİ İBRAHİM HATEMİ

İSTANBUL-2023

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

STRİKTÜR İLE KOMPLİKE CROHN HASTALIĞINDA PROGNOZ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZNUR AYDIN ATAR

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ALİ İBRAHİM HATEMİ

İSTANBUL-2023

ÖN SÖZ

Asistanlık ve tez sürecimin her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle yanımda olan, mesleki açıdan birikimlerinden yararlanma imkânı bulduğum, hem hekimliği ile hem de eğitimci yönüyle kendime örnek aldığım tez danışman hocam Prof. Dr. Ali İbrahim HATEMİ 'ye,

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

Asistanlık sürecimde birlikte çalışma fırsatı yakaladığım tüm uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitiminin zorlu sürecini destekleri ve arkadaşlıkları ile daha kolay aştığım sevgili eş kıdemlerime,

Bu noktaya gelmemde çok büyük emekleri olan, her zaman yanımda olup desteklerini hissettiğim sevgili aileme,

Birlikte geçirdiğimiz asistanlık süreci de dâhil olmak üzere hayatımın her alanında sonsuz desteği ve sevgisi ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Oğuz Atar'a,

En içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Öznur Aydın Atar

İÇİNDEKİLER

Başlık	Sayfa
SİMGE VE KISALTMALAR	I
ŞEKİLLER DİZİNİ	III
TABLolar DİZİNİ	IV
ETİK KURUL ONAYI	VI
ÖZET (TÜRKÇE)	VII
ÖZET (İNGİLİZCE)	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. CROHN HASTALIĞI	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. HASTA SEÇİMİ	14
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	14
3.3. İSTATİSTİK	15
4. BULGULAR	16
4.1. Grubun Genel Özellikleri	16
4.2. Tanı Yöntemleri	23
4.3. Stenozan Hastalıkta Tanı Yöntemlerinin Karşılaştırılması	25
4.4. Striktür ile İlgili Tedavi Yöntemleri	27
4.5. Stenozan Hastalıkta Medikal Tedavi	29
4.6. Stenozan Hastalık Nedeniyle Cerrahi Tedavi Geçirmiş Hastaların Özellikleri	32
4.7. Post-operatif Nüksü Olan Hastaların Özellikleri	40
4.8. Cerrahi Tedavi Geçirmiş Olan Hastaların Post-op Dönemdeki Yönetimi	42
4.9. Tanı Sırasında Saptanmış Stenoz Vakaları ile Takip Sırasında Saptanmış Stenoz Vakalarının Karşılaştırılması	45
4.10. Prognoz	48

5. TARTIşMA	51
6. SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR	64
8. ÖZGEÇMİř	71
9. İNTİHAL RAPORU	72



SİMGE VE KISALTMALAR

AML	: Akut Myeloid Lösemi
AS	: Ankilozan Spondilit
ASCA	: Anti Saccharomyces Cerevisiae Antikoru
AZA	: Azatiopürin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDAI	: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
CH	: Crohn Hastalığı
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C-reaktif protein
CS	: Kortikosteroid
CTE	: Bilgisayarlı Tomografi
CTF	: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
DM	: Diabetes Mellitus
ECM	: Ekstraselüler Matriks
EX	: Exitus
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HBI	: Harvey Bradshaw İndeksi
HGB	: Hemoglobin
HT	: Hipertansiyon
IFN	: İnterferon
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
İÇV	: İleoçekal Valv
ÜK	: Ülseratif Kolit
BT	: Bilgisayarlı Tomografi

MRE	: Manyetik Rezonans Enterografi
MMP	: Metalloproteinazlar
NSAİİ	: Non-steroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar
OKS	: Oral Kontraseptif
PAA	: Perianal Abse
PAF	: Perianal Fistül
P-ANCA	: Perinükleer Anti Sitoplazmik Antikor
SES-CD	: Crohn Hastalığı için Basit Endoskopik Skor
TBC	: Tüberküloz
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
USG	: Ultrasonografi
ÜK	: Ülseratif Kolit
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: Beyaz Kan Hücresi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Crohn Hastalığında rol oynayan bağırsak immün sistemi ve bunlar üzerine etkili potansiyel terapötik ajanlar.....	6
Şekil 2. Rutgeerts skorlamasındaki lezyonların endoskopik görünümü	9
Şekil 3. Tanı Anında Tespit Edilmiş Striktürlerin Endoskopik İnceleme ile Saptanmış Olan Lokasyonları.....	18
Şekil 4. Striktür Lokasyonu Dağılımı.....	21
Şekil 5. Striktür Semptom Dağılımı.....	22
Şekil 6. Rezeksiyon durumuna göre rektal tutulumun dağılımı.....	35
Şekil 7. Opere Hastaların Striktür Lokasyon Dağılımı.....	37
Şekil 8. Opere Hastaların Striktür Semptomlarının Dağılımı.....	38
Şekil 9. Tanıda Darlık Varlığına Göre Tanı Yaşlarının Dağılımları.....	47

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Montreal Sınıflandırması.....	7
Tablo 2. Demografik Özelliklerin Dağılımları.....	16
Tablo 3. Hastalık Sürelerinin Dağılımları.....	16
Tablo 4. Tutulum Alanlarının ve Hastalıkların Dağılımları.....	17
Tablo 5. Başlangıç Tedavilerinin Dağılımları.....	19
Tablo 6. Stenozan Crohn Hastalığında Klinik ve Laboratuvar Bulguları ile Medikal Tedavi Modaliteleri.....	20
Tablo 7. Komorbidite ve Ekstraintestinal Tutulumların Dağılımları.....	22
Tablo 8. Tanı Yöntemlerinin Dağılımları.....	23
Tablo 9. Tanı Yöntemlerinin Bulguları.....	24
Tablo 10. Endoskopi ve Görüntüleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması.....	25
Tablo 11. Striktür Tanı Sonrası Tedavilerin Dağılımları.....	27
Tablo 12. Striktür Nedeniyle Cerrahi Geçirmiş Hastaların Operasyon Türü ve Pre-op Aldıkları Tedaviler.....	28
Tablo 13. TNF-alfa blokeri Kullanım Durumuna Göre Karşılaştırmalar.....	29
Tablo 14. TNF-alfa blokeri Kullanılan Hastaların Klinik ve Endoskopik Bulguları.....	30
Tablo 15. Medikal Tedavide Kullanılanlara Göre Yanıtsızlık Dağılımı.....	30
Tablo 16. Medikal Tedavide Kullanılanlara Göre Rezeksiyon Dağılımı.....	31
Tablo 17. TNF-alfa blokeri Kullanımına Göre Rezeksiyon Varlığı.....	31
Tablo 18. Balon Dilatasyona İlişkin Dağılımlar.....	32
Tablo 19. Opere Olma Durumuna Göre Karşılaştırmalar.....	33
Tablo 20. Opere Olan Hastalara İlişkin Özellikler.....	36
Tablo 21. Post Operatif Dönemde Uygulanan Medikal Tedaviler.....	39

Tablo 22. Post Operatif Dönemde Striktür Nüksü Görülen ve Görülmeyen Hastaların Karşılaştırılması.....	40
Tablo 23. Post-op Nüks Görülme Durumuna Göre Karşılaştırmalar.....	41
Tablo 24. Cerrahi Tedavi Uygulanmış Olan Hastaların Post-Operatif Dönem Özellikleri.....	42
Tablo 25. Post-op Stenoz Nüksü Olan Hastaların Özellikleri	44
Tablo 26. Tanıda Darlık Varlığına Göre Karşılaştırmalar.....	46
Tablo 27. Alınan Son Tedaviye Göre Dağılım.....	49
Tablo 28. Hastaların Son Endoskopik ve Radyolojik Durumları.....	50

ÖZET

STRIKTÜR İLE KOMPLİKE CROHN HASTALIĞINDA PROGNOZ

Amaç: Crohn Hastalığı (CH) progresif karakterde bir hastalıktır. Hastaların büyük bir çoğunluğu zaman içinde stenoza komplikasyon geliştirir ve bunun sonucunda bir çok hastada cerrahi rezeksiyon gerekebilir. Biz bu çalışmamız ile polikliniğimizde takipli stenoza CH hastalarının semptom, bulgu ve tedavilerini analiz ederek stenoza hastalık açısından kötü prognoz risk faktörleri belirlemeyi, çeşitli tedavi şekilleri ile elde edilen tedavi yanıtını ve nüks oranını saptamayı ve bu hastaların prognozlarına fayda sağlamaya yönelik çalışmalara katkıda bulunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğinde, 1999-2021 tarihleri arasında 1456 CH dosyası açılmıştır. Görüntüleme yöntemleri ile striktür tanısı konan 569 hasta mevcuttu. Takip kriterleri olarak CH tanısının 6 aydan uzun olması, striktür tespiti sonrası hastanın en az 6 ay takibi olması ve toplam poliklinik takibinin 6 aydan uzun olması alındı. Bu kriterlere uygun toplamda 300 hasta dosyası (172E/128K) incelendi. Hastalarının dosyaları geriye dönük olarak taranarak semptomları, laboratuvar ve görüntüleme bulguları, tedavileri ve yanıtları kaydedildi. Elde edilen veriler tanıda darlık mevcut olan/olmayan, rezeksiyon yapılan/yapılmayan, TNF-alfa blokeri tedavisi kullanılan/kullanılmayan, endoskopi ile tanı konulan/kesitsel görüntüleme ile tanı konulan ve post op nüks görülen/görülmeyen hasta grupları arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların %42,7'si (n=128) kadın, %57,3'ü (n=172) erkekti. Tanı yaşları 13 ile 70 yaş arasında değişmekte olup; ortalama tanı yaşı 33 idi. Hastaların semptom başlangıcından tanıya kadar geçen ortalama süre 28 ay olarak hesaplandı. Hastalığın başlangıçtaki karakteri incelendiğinde; %33'ü (n=99) inflamatuvar, %56,7'si (n=170) stenoza, %3,7'si (n=11) penetran, %6,7'si (n=20) stenoza ve penetran karakterdeydi. %13,7'sinde (n=41) perianal hastalık vardı. Hastalık tanısından stenoz gelişimine kadar geçen süre ortalama süre 54 aydı. Hastaların striktür lokasyonları incelendiğinde; %68,6'sı distal ileum ve İÇV, %18,3 sadece kolon, %4,6'sı ileokolon, %6,3'ü sadece üst GİS, %1,3'ü İÇV ve üst GİS, %0,6'sı kolon+üst GİS olduğu görüldü.

Tanı konulma yöntemleri incelendiğinde; %66,7'si (n=192) sadece endoskopi, %16'sı (n=46) sadece görüntüleme, %17,4'ü (n=50) görüntüleme ve endoskopi ile tanı konulduğu görülmüştür. Striktür tanısı sonrası birinci basamak tedavi yöntemi incelendiğinde; %79,6'sı (n=239) medikal, %1,3'ü (n=4) balon dilatasyon, %23'ü (n=69) rezeksiyondur. Hastaların %31,3'ünün birinci basamakta (n=75) anti-tümör nekroz faktör (TNF) kullandıkları görülmüştür. Medikal tedavi alanların %65,6'sı (n=157) medikal tedavi sonrası yanıtıdır. Araştırmaya katılan hastaların %50'sinde (n=150) rezeksiyon gerekli olmuştur. Hastalar striktür tanısından ortalama 28 ay, Crohn tanısından ortalama 48 ay sonra rezeksiyon geçirmiştir. Hastaların pre-operatif (pre-op) dönemde hangi tedavileri aldıkları incelendiğinde; %11,3'ü (n=17) tek başına kortikosteroid, %28'i (n=42) azatiopürin (AZA) ile herhangi bir ajan, %0,7'si (n=1) tek başına TNF-alfa blokeri, %2,7'si (n=4) TNF-alfa blokeri ile herhangi bir ajan, %8'inin (n=12) TNF-alfa blokeri ve AZA veya metotreksat (MTX), %20,7'sinin (n=31) TNF-alfa blokeri, AZA ve CS birlikte aldıkları görülmüştür. %23,3'ünün (n=35) tedavi alamadığı (bu hastaların 33'ü tanı sonrası hemen rezeksiyon olan hastalardır) %5,3'ünün (n=8) ise diğer medikal tedavi ajanlarını kullandığı saptandı. Toplamda pre-op dönemde ilaç kullanmış olan hastaların % 41.7 si (n=48) TNF-alfa blokeri ve %56.7 si (N=85) AZA kullanmıştı. Kullanılan ilaca göre hastalarda tedavi yanıtı ve rezeksiyon oranları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sol kolonda ya da kolonun herhangi bir alanında striktürü olan hastalarda diğer lokasyonlara nazaran rezeksiyon oranı istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (p=0,033; p=0,011; p<0,05). Rezeksiyon olan hastaların endoskopik bulgularında rektal tutulum görülme oranı, rezeksiyon olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksektir (p=0,012; p<0,05). Rezeksiyon olan hastaların eşlik eden penetran hastalık görülme oranı, rezeksiyon olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksektir (p=0,001; p<0,01). Hastaların %32,9'unda (n=49) post-operatif (post-op) stenoz nüksü olduğu görülmüştür. Nüks 3 ile 276 ay sonra gelişmiş olup; ortalama nüks gelişme süresi 60 aydır. Post-op stenoz nüksü oranı post-op dönemde AZA kullanmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksektir (p=0,010; p<0,05). Hastaların %9,3'ünde (n=14) striktürle ilişkili birden çok defa rezeksiyon gerekmiştir ve süreleri 14 ile 136 ay arasında değişmekte olup; ortalama süre 72 aydır.

Sonuç:

Stenozan crohn hastalığında hastaların yarısında cerrahi tedavi gerekmektedir, hastaların yaklaşık üçte birinde postoperatif dönemde stenoz nüksü görülmektedir. Stenoz nedeniyle tekrar opere olma oranı % 9 dur. Operasyon riski kolon darlığı olan hastalarda, rektal tutulumu olanlarda ve eşlik eden penetran hastalığı olanlarda daha fazladır. Post op dönemde AZA tedavisi stenozan hastalık nüksünü anlamlı olarak azaltmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Crohn Hastalığı, striktür, stenoz, rezeksiyon, azatiopürin, TNF-alfa blokeri, post-op nüks



ABSTRACT

PROGNOSIS IN STRICTURE-COMPLICATED CROHN'S DISEASE

Objectives: Crohn's disease (CD) is a progressive disease. The majority of patients develop stenosing complications over time, and as a result, resection may be necessary in many patients. With this study, we aimed to analyze the symptoms, findings, and treatments of patients with follow-up stenotic Crohn's disease in our clinic, to determine the risk factors for poor prognosis in terms of stenotic disease, to determine the treatment response and recurrence rate obtained with various treatment modalities, and to contribute to studies aimed at benefiting the prognosis of these patients.

Methods: At Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Medical Faculty Hospital Gastroenterology Clinic, 1456 CD files were opened between 1999-2021. Of these, there were 569 patients diagnosed with strictures via imaging methods. Follow-up criteria included a CD diagnosis of more than 6 months, at least 6 months of follow-up after stricture detection, and a total clinic follow-up of more than 6 months. A total of 300 patient files (172F/128M) were reviewed according to these criteria. Patient symptoms, laboratory and imaging findings, treatments, and responses were recorded by retrospectively reviewing their files. The data obtained were compared between patient groups with and without stenosis at diagnosis, with and without resection, with and without TNF-alfa blokeri therapy, diagnosed via endoscopy vs. cross-sectional imaging, and those who did or did not experience post-operative recurrence.

Results: 42.7% (n=128) of the patients were female, and 57.3% (n=172) were male. The age of diagnosis ranged from 13 to 70 years old, with a mean age of 33. The average duration from symptom onset to diagnosis was found to be 28 months in patients. When the initial characteristics were examined, 33% (n=99) were inflammatory, 56.7% (n=170) were stenosing, 3.7% (n=11) were penetrating, and 6.7% (n=20) were stenosing and penetrating in nature. 86.3% (n=259) had no perianal disease, while 13.7% (n=41) had perianal disease. The average duration from disease diagnosis to the development of stenosis was 54 months. When

examining the strictures locations of the patients, it was found that 68.6% were in the distal ileum and cecum, 18.3% were only in the colon, 4.6% were in the ileocolonic region, 6.3% were only in the upper GI tract, 1.3% were in the cecum and upper GI tract, and 0.6% were in the colon and upper GI tract. When the diagnosis methods were examined, it was seen that 66.7% (n=192) were diagnosed solely by endoscopy, 16% (n=46) were diagnosed solely by imaging, and 17.4% (n=50) were diagnosed by both imaging and endoscopy. When the first-line treatment method after stricture diagnosis was examined, it was found that 79.6% (n=239) received medical treatment, 1.3% (n=4) underwent balloon dilatation, and 23% (n=69) underwent resection. It was observed that 31.3% of the patients (n=75) used anti-tumor necrosis factor (TNF) in the first-line treatment. Of those who received medical treatment, 65.6% (n=157) were unresponsive to medical treatment. Resection was necessary in 50% of the patients (n=150) who participated in the study. The patients underwent resection an average of 28 months after stricture diagnosis and an average of 48 months after Crohn's diagnosis. When examining the treatments that the patients received during the pre-operative period, it was found that 11.3% (n=17) received corticosteroids alone, 28% (n=42) received azathioprine (AZA) with any agent, 0.7% (n=1) received TNF-alpha blocker alone, 2.7% (n=4) received TNF-alpha blocker with any agent, 8% (n=12) received TNF-alpha blocker and AZA or methotrexate (MTX), and 20.7% (n=31) received TNF-alpha blocker, AZA, and CS together. It was determined that 23.3% (n=35) of patients did not receive treatment (33 of these patients underwent immediate resection after diagnosis), while 5.3% (n=8) used other medical treatment agents. When the treatment response and resection rates in patients were compared according to the drug used, no statistically significant difference was found. Resection rates were significantly higher in patients with strictures in the left colon or any area of the colon compared to other locations ($p=0.033$; $p=0.011$; $p<0.05$). The rate of rectal involvement in endoscopic findings of patients who underwent resection is significantly higher than those who did not undergo resection ($p=0.012$; $p<0.05$). The rate of accompanying penetrating disease in patients who underwent resection is statistically significantly higher than those who did not undergo resection ($p=0.001$; $p<0.01$). Post-operative (post-op) stenosis

recurrence was observed in 32.9% (n=49) of patients. Recurrence occurred between 3 and 276 months, with an average recurrence development time of 60 months. The rate of post-op stenosis recurrence is statistically significantly higher in patients who did not use AZA in the post-op period ($p=0.010$; $p<0.05$). Multiple resections associated with strictures were required in 9.3% (n=14) of patients, and their durations ranged from 14 to 136 months, with an average duration of 72 months.

Conclusions: In patients with stenotic Crohn's disease, surgical treatment is required in half of the patients, and approximately one-third of patients experience stenosis recurrence in the postoperative period. The rate of re-operation due to stenosis is 9%. The risk of surgery is higher in patients with colonic narrowing, rectal involvement, and accompanying penetrating disease. AZA treatment in the postoperative period significantly reduces the recurrence of stenotic disease.

Keywords: Crohn's Disease, stricture, stenosis, resection, azathioprine, TNF-alfa blokeri, post-op recurrence.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) genetik ve çevresel faktörler etkisiyle gastrointestinal traktı etkileyen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) iki ana grubunu oluştururlar [1]. Bu iki hastalığın da özelliklerini taşıyan ve sınıflandırılmayan grup İndetermine Kolit olarak adlandırılır [2].

Crohn Hastalığı ağızdan anüse kadar gastrointestinal traktın herhangi bir bölümünü tutabilen, transmural inflamasyonla seyreden, hastalık seyri boyunca remisyon ve alevlenmeler görülebilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır [3]. Genellikle atlamalı bir tutulum sergiler. En sık tutulum yerleri terminal ileum ve kolondur [4]. Crohn Hastalığı genelde sinsi bir şekilde ortaya çıkar ancak hastalar tutulum yeri ve karakterine göre toksik bir şekilde de gelebilir. En sık görülen belirtiler kanlı/kansız ishal, karın ağrısı, rektal kanama, kilo kaybı, halsizlik ve ateştir [5]. Hastalık seyri boyunca görülen kronik inflamasyon nedeniyle zamanla barsak duvarında fibrozis gelişebilir ve bunun sonucunda hastalık stenoza/penetran bir klinik geliştirebilir. Tanı anında 40 yaş altında olmak, perianal hastalık eşlik etmesi, ilk atakta steroid gereksinimi, sigara öyküsü, endoskopide derin ülser varlığı ve ince barsak tutulumu, NOD2/CARD15 mutasyonu gibi faktörler ileride stenoza hastalık gelişimi için risk faktörlerindendir [6]. Endoskopik yöntemlerde geçilemeyen darlık alanı ve görüntüleme yöntemlerinde tutulu alanda duvar kalınlık artışı, lümende daralma ve proksimalinde preobstruktif genişleme görülmesi striktür olarak kabul edilir [7]. Crohn hastalarının büyük bir çoğunluğu hastalık seyri boyunca cerrahi rezeksiyona giderler ve bu hastaların da büyük çoğunluğunu striktür ile komplike hastalar oluşturur [4]. Cerrahiye gidişi engellemek ve/veya geciktirmek amacıyla medikal ve endoskopik tedaviler hastalık seyri boyunca kullanılabilir. Medikal tedavide sıklıkla steroidler, azatioprin, merkaptopürin gibi immunsupresanlar ve anti tnf ajanlar başta olmak üzere biyolojik ajanlar kullanılır. Cerrahi Ülseratif Kolit için küratif bir tedavi seçeneği olabilirken Crohn Hastalığı için henüz küratif bir tedavi yöntemi yoktur [8].

Biz çalışmamız ile tek merkezli bir kohortta Crohn Hastalığına bağlı striktür geliştirmiş olan hastaların demografik verileri, hastaneye ilk başvurularındaki

semptomları, bulguları, tanı alma süreleri, laboratuvar değerleri, tedavileri ve bunların striktür prognozuna etkileri; striktür gelişme zamanı, striktür tanısı sonrası tedavi yöntemleri ile bu yöntemlerin striktür prognozuna etkileri ve tedavi yöntemleri arasındaki başarı/nüks oranlarını geriye dönük ayrıntılı inceleyerek striktür ile komplike olmuş Crohn hastalarının prognozu ile ilişkili veriler topladık. Elde edilen veriler ile kötü prognoz için risk faktörleri belirlemek, tedavi yöntemleri arasında başarı şansı yüksek / nüks oranı düşük olanları ortaya koymak ve bu hastaların prognozlarına fayda sağlamaya yönelik çalışmalara katkıda bulunmayı amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. CROHN HASTALIĞI

Crohn Hastalığının bugün bildiğimiz anlamıyla tanımının yapılması 1932 yılında B. Crohn ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [9]. Crohn Hastalığı ağızdan anüse kadar gastrointestinal traktın herhangi bir bölümünü tutabilen, transmural inflamasyonla seyreden, hastalık seyri boyunca remisyon ve alevlenmeler görülebilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır [3]. Genellikle atlamalı bir tutulum sergiler. En sık tutulum yerleri terminal ileum ve kolondur. Çoğu hasta başlangıçta inflamatuvar karakter ile prezente olur ancak zamanla hastaların yarısında striktür, fistül, apse gibi komplikasyonlar gelişir ve sıklıkla cerrahi ile sonuçlanır [4].

İnflamatuvar bağırsak hastalığı insidansı farklı bölgeler ve popülasyonlarda büyük farklılıklar gösterir. Bu gruplar arasındaki farklılıkların anlaşılması, olası nedensel faktörlere ilişkin fikir yürütülmesine katkı sağlamaktadır [10]. Toplumların sanayileşmesi ve kentleşmesi, inflamatuvar bağırsak hastalığı için potansiyel çevresel risk faktörleri olarak gösterilen mikrobiyal maruziyet, sanitasyon, meslekler, diyet, yaşam tarzı değişiklikleri, ilaçlar ve çevre kirliliğini de beraberinde getirmektedir [11]. Bunun bir sonucu olarak da inflamatuvar bağırsak hastalıkları kırsal bölgelere kıyasla kentsel bölgelerde daha yaygın olarak görülür [12]. Kanada'da inflamatuvar bağırsak hastalıklarının artan insidans ve prevelansları üzerine yapılan bir çalışmada en yüksek yıllık Crohn insidansı Kuzey Amerika'da yılda 20,2/100.000, Avrupa'da yılda 12,7/100.000, Asya ve Orta Doğu'da yılda 5/100.000 idi. İnflamatuvar bağırsak hastalığı için bildirilen en yüksek prevelans değerleri Avrupa'da, 100.000 kişide 322 ve Kuzey Amerika'da 100.000 kişide 319 idi. Zaman trendi analizlerinde ise Crohn Hastalığı için yapılan çalışmaların %75'i istatistiksel olarak anlamlı bir insidans artışı göstermiştir [13]. Türkiye'de İBH derneğinin 2007 yılına ait verilerinde İBH insidansı 100000'de 4 olarak bildirilmiştir.

Crohn hastalarının %21 kadarı tanı anında striktür ile başvurur [14]. Avrupa'da yapılan bir inflamatuvar barsak hastalığı kohortunda tanı anında %21 hastada striktür mevcuttu ve doğu ve batı Avrupa arasında anlamlı bir fark görülmemiştir [15]. Avustralya'da hastaların %15 ila %17'sinde tanı anında darlık olduğu

bildirilirken, Asya ve Kuzey Amerika'da sırasıyla %10 ve %5'inde tanı sırasında stenoza hastalık vardı [16–18].

Crohn Hastalığı için ortalama başlangıç yaşı 30 dur. Hastalığın iki piki vardır. 20-30 yaşlarında ilk pikini yapar sonrasında 50 yaşlarında küçük bir pik daha yapar. Kadın/erkek farkı anlamlı olmamakla birlikte kadınlarda erkeklerden hafifçe daha yüksek oranda görülür [3].

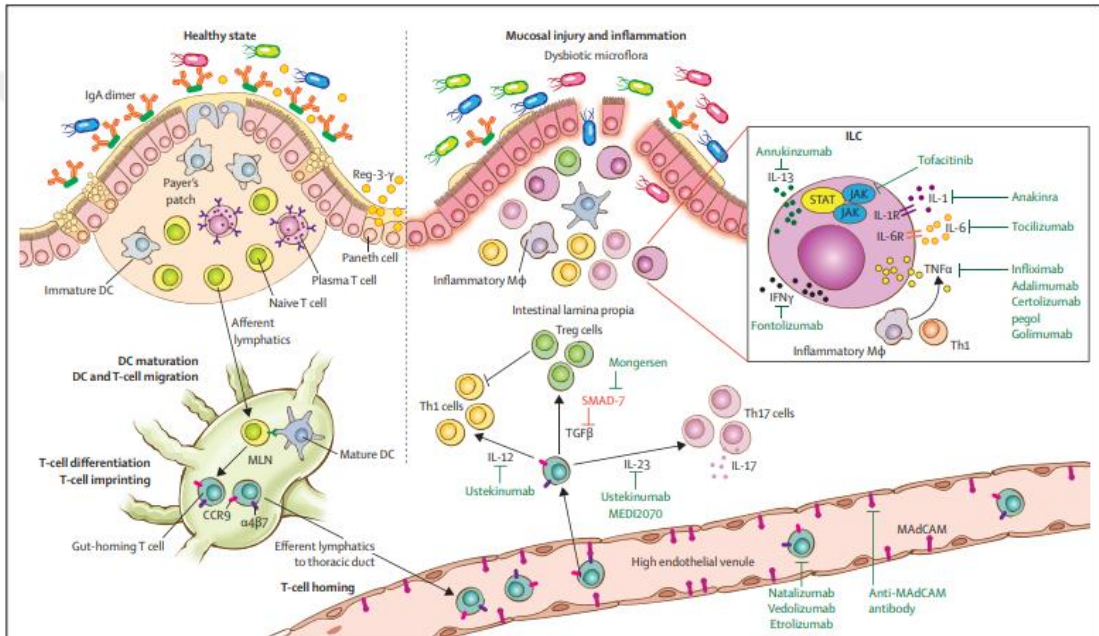
Crohn Hastalığının etyolojisi hala net olarak bilinmemekle birlikte genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin birlikte hastalığın başlaması ve progresyonunda etkili olduğu ve genetik olarak duyarlı bir konakta bağırsak mikrobiyotasına karşı uygunsuz bir bağışıklık tepkisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [19].

Çevresel faktörler içinde en önemlisi sigaradır. Sigara kullanımı CH için önemli bir risk faktörüdür, hastalık nüksetme sıklığını ve ameliyat ihtiyacını artırır ve sigarayı bırakmak hastalığın seyrini iyileştirir [20]. Nikotin vasküler prostasiklin yapımını baskılayarak Crohn Hastalığında en erken görülen lezyon olan mikrotrombüs oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir [21]. Non steroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve oral kontraseptifler (OKS) inflamatuvar barsak hastalığı etyolojisinde etkili olduğu düşünülen iki ana ilaç grubudur [20]. Oral kontraseptif kullanımı ile Crohn Hastalığı arasında nedensel olarak ilişki olduğuna dair direkt bir kanıt olmasa da OKS kullanan kadınlarda Crohn Hastalığı kullanmayan kadınlara göre yaklaşık iki kat daha fazla görülmüştür [22]. NSAİİ'lerin siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu sonucu prostoglandinlerin azaltılması, lökosit göçünün arttırılması ile intestinal bariyeri değiştirerek etkili oldukları ve hastalığın alevlenmesine yol açtıkları düşünülmektedir [23]. Crohn Hastalığı henüz kesin olarak tanımlanmış bir enfeksiyöz etyolojiye sahip değildir. Ancak günümüzde yapılan çalışmalar neticesinde çok sayıda patojenin (Salmonella, Shigella, Campylobacter, Clostridium difficile) mukozal immun sistemin kontrolünün yetersiz kalabildiği bir inflamatuvar yanıtı tetikleyerek inflamatuvar barsak hastalığını başlatabileceği düşünülmektedir [24,25]. Apendektomi de artmış Crohn gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle bu artmış risk 20 yıldan daha uzun bir süre önce apendektomi geçirmiş, perfore apandisit öyküsü olan ve kadın hastalarda daha kötü bir klinik sonuç öngörmektedir [26].

Crohn Hastalığı ile ilişkili olarak bulunan ilk ve en önemli genlerden biri NOD2/CARD15 genidir. Crohn hastalarının yaklaşık %20-30'unun NOD2 geninin anormal bir varyantını taşıdığı ve daha önce yapılan çalışmalarda NOD2 geninde homozigot varyant görülmesinin ileal hastalık, ileal stenoz ve cerrahiye gidişle ilişkili olduğu görülmüştür [27].

İnflamatuvar bağırsak hastalığında temel patofizyolojik mekanizmanın, T helper 1 (Th1) ve T helper 2 (Th2) lenfositlerinin aktivasyonunda bir bozukluk ya da proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-alfa, interferon-gamma (INF-gamma), tromboksan A2 (TxA2), lökotrien B4 (LTB4) ile antiinflamatuvar sitokinler (IL-1ra, TNF bağlayan proteinler, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, PGE2) arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Sitokin dengesi proinflamatuvar Th1 sitokinlerin lehine bozulmuştur. Th1 hücreleri inflamatuvar yanıtta abartılı olarak artar. Th1 hücreleri bu yanıtın devamlılığını sağlayan proinflamatuvar sitokinleri salgılamakta, Th2 hücreleri ise antiinflamatuvar sitokinleri salgılamaktadır. Crohn Hastalığında Th1 lenfositler aktive olur ve IL-2 ile INF-gamma yapımı artar [28]. Fibrozis mukoza, submukoza, muskularis mukoza, muskularis propria ve serozadan oluşan tüm gastrointestinal trakt bölgelerinde görülebilir [29]. Transmural inflamasyon nedeniyle fibrozis barsak duvarının tüm kalınlığını tutabilir. Bu, transmural kalınlaşma ve sertleşme bağırsak lümeninin daralmasına yol açarak darlıklara ve tıkanıklıklara neden olacaktır [30]. Bağırsak mukozasında hasar varlığında mezenkimal hücreler, esas olarak fibroblastlar, dokuda hücre dışı matris biriktirir (ECM) ve üretir, ana bileşenler kollajenler ve fibronektinlerdir [31,32]. TGF- β , fibroblastların toplanmasında, miyofibroblastlara diferansiasyonda ve ekstraselüler matrisin (ECM) uyarılmasında önemli bir rol oynar. TGF- β , yara iyileşmesini destekleyen ancak fibrozu tetikleyen bir anti-inflamatuvar sitokindir. Fibrozisin boyutu, ECM proteinlerinin üretimi ve yıkımı arasındaki dengeye bağlıdır. Biriken ECM genellikle, hepatosit büyüme faktörü (HGF) tarafından indüklenebilen ve metalloproteinazların doku inhibitörü (TIMP'ler) tarafından inhibe edilebilen matris metalloproteinazlar (MMP'ler) tarafından parçalanır. Fibrotik tutulumu olan hastalarda, MMP'ler ve TIMP'ler arasındaki denge, bazı MMP'lerin aşağı regülasyonu ve TIMP'lerin aşırı ekspresyonu ile değişmiş gibi görünmektedir ve bu

nedenle fibrojeniz ve ECM'nin aşırı birikimi görülmektedir [30]. İnflamatuvar süreç ek olarak, diğer faktörler olan cerrahiye bağlı iskemi, ilaçlar (örn. NSAİİ), hatta TNF-alfa blokeri terapi ile tedavi de hastalarda darlık gelişimine katkıda bulunabilir [33–35]. TNF inhibisyonu teorik olarak TGF- β yoluyla fibrojenizi teşvik edebilmesine rağmen, TNF-alfa blokeri döneminde striktür görülmesinde bir artış kaydedilmemiştir. Fibrozis, birçok inflamatuvar yolun bir sonucudur ve ayrıca normal iyileşme sürecinin bir parçası olarak da ortaya çıkar. Crohn Hastalığında bağırsak fibrozunun spesifik olarak nasıl geri döndürülebileceği ise ilaç geliştirmede karşılanmamış bir ihtiyaç alanı olmaya devam etmektedir [36].



Şekil 1. Crohn Hastalığında rol oynayan bağırsak immün sistemi ve bunlar üzerine etkili potansiyel terapötik ajanlar [37]

Crohn Hastalığı inflamatuvar, stenoizan ve fistülizan olmak üzere 3 klinik tipe sahiptir. İlk uluslararası sınıflandırması 1991 yılında Roma'da yapılmıştır. 1998 yılında Dünya Gastroenteroloji Kongresinde ise Viyana sınıflandırması ortaya konmuştur. Viyana sınıflandırması ile hastalık; başlangıç yaşı, tutulum yeri ve klinik davranışına göre sınıflandırılmıştır. 2005 de ise Montreal sınıflandırması ile Viyana sınıflandırmasının ana hatları sabit kalarak her üç başlık için revizyonlar yapıldı. Günümüzde Montreal ve Viyana sınıflandırması klinikte ve bilimsel çalışmalarda yaygın olarak kullanılmakta. Bu sınıflandırmaların en büyük dezavantajı ise hastalığın

değişken doğasıdır. Tanı anında çoğu hasta inflamatuvar karakterde iken hastalığın ilerlemesi ile birlikte hastalar stenoza/penetran karaktere progrese olmaktadır [38].

Tanı Yaşı
16 yaş altı A1
17 ile 40 yaş arası A2
40 yaş üstü A3
Konum
L1 ileal
L2 kolon
L3 ileokolonik
L4 izole üst gastrointestinal hastalık
Davranış
B1 inflamatuvar
B2 stenoza
B3 penetran
P perianal hastalık

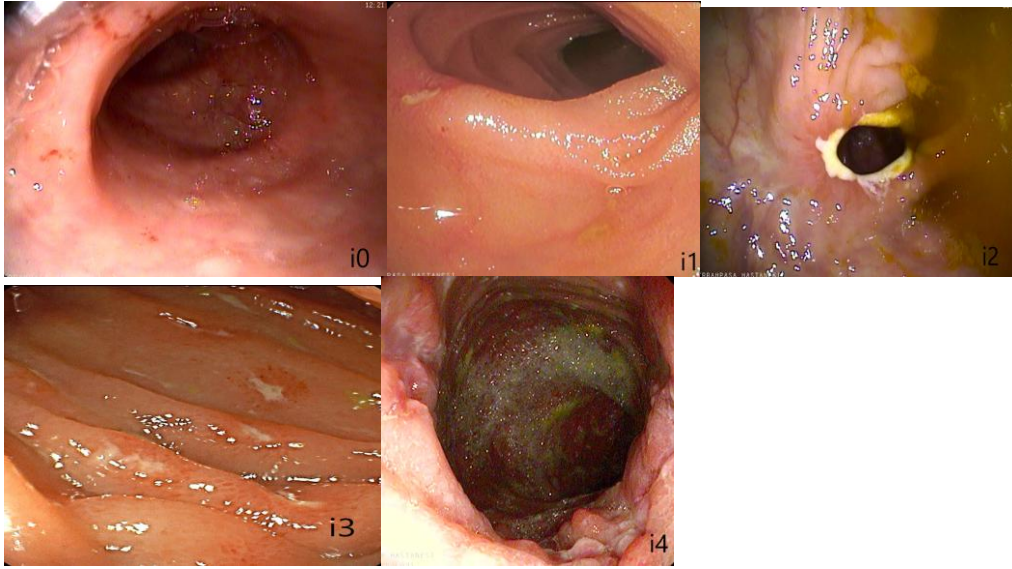
Tablo 1. Montreal Sınıflandırması

Crohn Hastalığı sinsi bir seyir izleyebileceği gibi hastalığın tutulum yeri, karakteri ve şiddetine göre hastalar çeşitli bulgular ile başvurabilirler. En sık yakınmalar ishal (kanlı/mukuslu olabileceği gibi bunlar eşlik etmeyebilir de) ve karın ağrısıdır. Kilo kaybı, bulantı-kusma, halsizlik diğer belirtileri olabilir [37]. Hastalığın tutulum yerine göre ishalin karakteri de değişir. Kolon tutulumlu hastalarda genellikle sık ve az miktarda defekasyon gözlenir. Özellikle rektal tutulumu olanlara tenezm de eşlik edebilir. İnce bağırsak tutulumlu hastalarda ise daha az sıklıkta ancak daha çok miktarda defekasyon beklenir. Hastaların yaklaşık üçte birinde eşlik eden perianal hastalık (perianal fistül ve/veya perianal abse) mevcuttur [39]. Hastalığın daha çok ilealtutulumlu olması nedeniyle karın ağrısı en çok sağ alt kadranda gözlenir. Genellikle yemek sonrası şiddetlenir. Stenoz mevcut olan hastalarda bulantı-kusma eşlik edebilir [40]. Oral alımın azalması, iştahsızlık, bulantı, kusma ve ishal kilo kaybı ve malnutrisyon gelişmesine neden olabilir. İnflamasyon sonucu salınan sitokinler nedeniyle kaşeksi ve ateş görülebilir. Ateş genellikle hastalık aktivitesi ve/veya gelişen enfektif komplikasyonlar ile ilişkilidir. Üşüme ve titremenin olduğu yüksek derecelerde seyreden ateş durumunda enfektif komplikasyon gelişmiş olabileceği düşünülmelidir [41].

Hastaların %50'den fazlasında tanıdan sonraki ilk 10 yıl içinde darlık veya penetran komplikasyonlar gelişir [30]. Striktür, fistül ve apse gibi hastalık komplikasyonları Crohn Hastalığında cerrahi için ana endikasyonlardır ve popülasyona dayalı kohort çalışmaları, teşhisten sonra 10 yıl içinde %40 ila %71 arasında bir kümülatif cerrahi riski tanımlamaktadır [6].

Hastaların %50'ye varan bir kısmında cilt, eklem veya göz ekstraintestinal belirtileri mevcuttur. Eritema nodozum ve pausiartriküler büyük eklem artriti (tip 1) gibi bu belirtilerin bazıları, aktif barsak hastalığı ile ilişkilidir. Aksiyel artropatiler veya primer sklerozan kolanjit gibi diğerleri hastalık aktivitesinden bağımsızdır [37].

Crohn Hastalığının klinik takibinde hastalık aktivasyonunu ortak bir dille değerlendirebilmek adına çeşitli klinik, endoskopik ve histolojik aktivite indeksleri geliştirilmiştir. En çok kabul gören ve kullanılan indeksler Crohn Disease Activity Indeks (CDAI) ve Harvey-Bradshaw Indeksidir (HBI) [42,43]. CDAI'de 0-149 puan arası asemptomatik hastalık, 150-220 puan arası hafif-orta dereceli aktif, 221-450 puan arası orta-ağır aktif ve >450 puan ise ağır-fulminan hastalık aktivitesi olarak kabul edilmektedir [42]. Endoskopik aktivite değerlendirmesinde öne çıkan iki değerlendirme ise SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) ve opere olmuş hastalarda kullanılan Rutgeerts skorudur. SES-CD değerlendirmesi ileokolonik traktı beş bölüm olarak (ileum, sağ kolon, transvers kolon, sol kolon ve rektum) değerlendirir. Bu bölümler için ülserlerin çapı ve kapladıkları alan, hastalıktan etkilenen alan yüzdesi ve stenoz değerlendirilerek bir skor oluşturulur. 0-2 puan arası remisyon, 3-6 puan arası hafif aktivasyon, 7-15 puan arası orta şiddette aktivasyon ve >16 puan ağır aktivasyon ifade eder [44]. Rutgeerts skoru (RS), 1990'ların başında Crohn hastalarında postoperatif nüksü tahmin etmek için geliştirilmiştir [45]. Anastomoz ve neo-terminal ileumda saptanan lezyonların yaygınlığı ve ciddiyetine dayalı olarak beş farklı kategoriyi (i0-i4) kapsar (Şekil2.). Bu skora sisteminin ameliyat sonrası endoskopik nüks ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur. Düşük dereceli mukozal inflamasyonu olan hastalarda (i0 ve i1) 7 yıl içinde semptomatik nüks oranı %9 iken, yüksek dereceli hastalığı olanlarda (i3 ve i4) semptomatik nüks oranı 4 yıllık bir aralıkta neredeyse %100 görülmüştür [46].



Şekil 2. Rutgeerts skorlamasındaki lezyonların endoskopik görünümü [47].

Crohn Hastalığında tek başına tanı koydurucu altın standart bir test bulunmamaktadır. Hastalık fenotipi çok çeşitli olabildiği için tanı koyabilmek de güçtür. İyi alınmış bir anamnez ve fizik muayene ile başlayan tanı sürecinde çeşitli laboratuvar tetkikleri, görüntüleme yöntemleri, endoskopi ve histopatoloji yol göstericidir [48].

Rutin laboratuvar testleri tamamen normal olabilir veya yüksek crp/sedimantasyon değerleri, lökositoz, anemi, elektrolit bozuklukları ve malnutrisyon ilişkili B12 ve D vitamini eksikliği görülebilir. Laboratuvar testleri, hastalık komplikasyonlarını değerlendirmek için tamamlayıcı ve faydalıdır, ancak tek bir laboratuvar testi Crohn tanısını koyamaz. Crohn Hastalığı semptomları olan hastalarda dışkı testi; enfeksiyon gibi nedenlerin dışlanması için dışkı patojenlerini, Clostridium difficile testini içerecek şekilde yapılmalıdır ve fekal kalprotektin gibi bağırsak inflamasyonunu gösterebilecek çalışmaları da içermelidir. Fekal kalprotektin inflamatuvar barsak hastalığını irritabl bağırsak sendromundan ayırt etmede yardımcı bir test olarak kabul edilmektedir [49]. Striktürle komplike olmuş hastalarda striktür inflamatuvar, fibrotik yada mikst karakterde olabilir. Striktür tespit edildiği sırada yüksek crp/sedim varlığı, lökositoz, yüksek fekal kalprotektin gibi aktif hastalık göstergelerinin bulunması striktür karakterinin daha çok inflamatuvar olduğunu düşündürebilir.

Serolojik testlerde ise Crohn Hastalığında %60-70, Ülseratif Kolitte %10-15 ve İBH olmayan popülasyonda %5 civarında Anti-Saccharomyces cerevisiae antikoru (ASCA) pozitifliği saptanır. Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (P-ANCA) ise ÜK'de %60-70, CH'da %5-10 pozitifdir. Yapılan bazı çalışmalarda Crohn hastalarının %55'inde Escherichia coli'nin dış membran porin C proteinine (Omp C)' e karşı antikor gelişimi gösterilmiştir. ASCA pozitifliği olan hastalarda erken dönem komplikasyon görülme ihtimali daha fazladır [50].

İleokolonoskopi Crohn tanısında kullanılan altın standart yöntemdir. Hastalığın tanısında, şiddetinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve displazi taramasında kullanılır. Crohn Hastalığında kolonoskopide normal mukoza arasında inflamasyon görülen mukoza alanları saptanır. Rektum tutulumu nadirdir. Rektumun tutulu olmaması ÜK ile ayırımında önemlidir. En erken endoskopik bulgusu aftöz ülserlerdir. Ülserler sıklıkla birden fazladır [51]. Striktürle komplike Crohn Hastalığında kolonoskopi, enteroskopi, çift balon endoskopi gibi endoskopik yöntemler mukozanın yüzeysel katmanlarındaki değişiklikleri tespit etme ve luminal daralma sonucu aletin geçişinin mümkün olmaması ile darlığın tespitinde çok hassas yöntemlerdir ancak transmural hastalığı ve ekstraintestinal komplikasyonları değerlendirmede yetersiz kalırlar [52].

Gastroskopik ve kolonoskopik değerlendirme ile ince bağırsağın değerlendirilmesi yeterli olmamaktadır. Tüm gastrointestinal trakta ulaşamaması, alınan biyopsilerin yüzeysel kalabilmesi ve fistül/abse gibi komplikasyonların gözden kaçırılabilmesi bunun sebeplerindendir. Bu nedenle ince bağırsak tutulumlu Crohn hastalarının tanısında güçlükler bulunmaktadır. Özellikle bu hastalarda radyolojik görüntüleme yöntemlerinin önemi büyüktür [53]. Hem bilgisayarlı tomografi enterografisi (CTE) hem de manyetik rezonans enterografisi (MRE), bağırsağın duvar, mukoza ve ekstraluminal komplikasyonlarının görüntülenmesini sağlar. CTE ve MRE, Crohn teşhisi ve değerlendirilmesi için daha önce standart kriter olarak kullanılan ince bağırsak baryum çalışmalarının yerini almıştır. CTE ile karşılaştırıldığında, MRE daha pahalıdır ancak daha önemli olarak radyasyona maruz kalmayı önler ve iyotlu kontrast kullanmaz [3]. Striktürle komplike Crohn Hastalığının tespitinde sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemleri CTE, MRE ve

ultrasonografidir (USG). Her üç görüntüleme tekniği de ince bağırsak veya kolonu etkileyen darlıkların değerlendirilmesinde yüksek doğruluğa sahiptir. CTE için duyarlılık %89/özgüllük %99, MRE için duyarlılık %89/özgüllük %94, ultrasonografi için duyarlılık %79 ve özgüllük %92'dir. Ultrason, darlığı tespit etmede tüm ince bağırsak ve kolonu görmek zor olduğundan daha düşük bir duyarlılığa sahiptir. Genel olarak ultrasonografi, rektum hariç terminal ileum ve kolonda lokalize olan hastalık tespiti ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için iyi bir doğruluğa sahip gibi görünmektedir. MRE ise jejunum ve daha proksimal ileumdaki lezyonların tespiti için US ile karşılaştırıldığında daha üstün doğruluğa sahiptir [54]. Kesitsel görüntülemelerde striktür en uygun şekilde üç özelliğin kombinasyonu ile tanımlanmıştır: 1) lokalize lümen daralması 2) duvar kalınlık artışı 3) prestenotik dilatasyon [7]. Şu anda mevcut kesitsel görüntüleme teknikleri ile inflamasyonun fibrozdan ayırt edilmesi hala zorlayıcı bir unsur olmaya devam etmektedir. Striktürlerin ayırt edilmesiyle ilgili olarak, şu anda mevcut olan hiçbir USG tabanlı teknik, bir striktür içindeki inflamasyon ve fibrozis derecesini değerlendirmek adına kesin bir sonuç veremiyor. CTE darlık değerlendirmesi için faydalı olabilir; ancak fibrozis/inflamasyon ayrımında USG veya MRE'ye karşı doğrulukta anlamlı bir üstünlük sağlayamaması ve iyonize radyasyon içermesi nedeniyle cerrahi planlanan ve ek görüntülemeye ihtiyaç duyulmayan semptomatik hastalarda kullanımı daha uygundur. İyonlaştırıcı radyasyon içermeyen MRE, striktür ayrımı için en doğru ve en geniş yaklaşım olabilir. MRE, inflamasyonun derecesini değerlendirmek için mükemmel bir yeteneğe sahipken, fibrozis tespitinde yetersiz kaldığı noktalar mevcuttur. Bütün bunların ışığında bakıldığında MRE, darlıkları teşhis etmek ve fibrotikleri inflamatuvar olanlardan ayırt etmek için tercih edilen tekniktir ancak hiçbir görüntüleme yöntemi, CH'da fibrozun boyutunu güvenilir bir şekilde belirleyemez [53].

Crohn Hastalığı için optimal tedavi yaklaşımı terapötik karar vermede hasta risk sınıflandırmasını, hasta tercihini ve klinik faktörleri birlikte değerlendirmeyi içerir. Hastalığın medikal tedavisi aşırı aktif intestinal immün sistemin baskılanması üzerinden çalışır. Medikal tedavinin indüksiyon ve idame olarak iki aşaması vardır. İndüksiyon tedavisinde genel olarak yüksek doz steroid tedavisi kullanılır. İdame

tedavisi remisyonun devamı ve alevlenmelerin önlenmesi için verilir [55,56]. Uzun vadeli tedavi stratejileri, çeşitli bağışıklık sinyal yollarını hedefler (Şekil 1). Tedavi seçenekleri, azatioprin, 6-merkaptopurin ve metotreksat gibi bağışıklık modülatörlerinin yanı sıra TNF- α , IL-12/23 ve integrin $\alpha 4\beta 7$ 'ye karşı antikorlar gibi biyolojik ilaçları içerir. Herhangi bir biyolojik tedaviye başlamadan önce, hastalar latent tüberküloz ve hepatit B için test edilmelidir. Pozitif test sonuçları, ilaca başlamadan önce uygun tedavi için uzman konsültasyonu gerektirir [55].

Ülseratif Kolitte sıklıkla kullanılan mesalamin tedavileri Crohn Hastalığının medikal tedavisinde etkisizdir. Ancak yan etki profili açısından güvenilir olması nedeniyle klinikte kullanımına devam edilmektedir [57]. Metotreksat ve tiopürinler (azatioprin ve 6-merkaptopürin) gibi immunomodülatörler, Crohn Hastalığı için idame ilaçları olarak kullanılabilir, ancak tek başlarına biyolojik terapilere veya biyolojik ilaçlarla kombinasyon terapilerine göre daha az etkilidir [58]. Azatioprin yan etki profili nedeniyle dikkatli olunması gereken bir ajandır. Alerjik reaksiyon gelişimi, akut pankreatit, pansitopeni, hepatotoksite ve malignite başlıca istenmeyen yan etkileridir [59]. Enfeksiyöz etkenlerin Crohn Hastalığı ortaya çıkışında ve alevlenmelerinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle remisyonun indüksiyonunda çeşitli antibiyotikler kullanılmaktadır. Antibiyotikler içerisinde en çok tercih edilenleri metranidazol ve siprofloksasindir. Bunun yanı sıra abse, fistül gibi Crohn Hastalığına bağlı gelişen komplikasyonların tedavisinde de kullanılmaktadır [60]. Tümör nekrozis faktör (TNF) intestinal inflamasyonda rolü gösterilmiş bir mediatör olup inflamatuvar barsak hastalığı tanılı hastalarda üretimi artmıştır. Bundan dolayı TNF-alfa blokeri grubu ilaçlar Crohn Hastalığında kullanılmaktadır. Crohn'da kullanılan başlıca TNF-alfa blokeri ajanlar İnfliksimab, Adalimumab ve Certolizumab'dır. TNF-alfa blokeri ajanlar hem remisyon indüksiyonunda hem de idame tedavide kullanılmaktadır. Ayrıca refrakter perianal ve enterokütanöz fistülü olan hastalarda da TNF-alfa blokeri tedaviler etki edebilmektedir. TNF-alfa blokeri ajanlara zaman içerisinde antikor gelişebilir ve buna bağlı etkinlik kaybı görülebilir. Bunun önüne geçebilmek adına TNF-alfa blokeri tedavi immünmodülatör ajanlar ile kombine edilmektedir [61]. Vedolizumab TNF-alfa blokeri tedaviye yanıtız CH'da indüksiyon ve idame tedavisinde kullanılan bir

anti-adezyon molekülüdür [62]. Şu anda fibrostenotik Crohn Hastalığını tedavi etmek için spesifik bir medikal tedavi mevcut değildir. Ancak TNF-alfa blokeri ajanlar da dâhil olmak üzere immünosupresif ilaçların daha erken ve uzun süreli kullanımının cerrahi müdahale ve hastaneye yatış ihtiyacını azaltabileceğine dair veriler ortaya çıkmakta [63].

Cerrahi tedavi ÜK için küratif bir tedavi olabilirken CH için küratif değildir. Ancak hastalık yaşı ilerledikçe görülme ihtimali artan striktür/abse-fistül gibi komplikasyonlar sonucu hastaların birçoğu yaşamlarında en az bir kez bu hastalık ile ilişkili operasyon geçirir. Cerrahi tedavi endikasyonları olarak medikal tedaviye cevapsız hastalık, obstrüksiyon semptomları olan striktüre hastalık, enfeksiyöz komplikasyonlar ile giden fistülizan veya perianal hastalık, displazi varlığı ve kanser sayılabilir. Genellikle operasyon sonrası ilk kolonoskopi 6-12.ayda yapılır [64].

Medikal tedavinin başarısız olduğu seçilmiş striktür ile komplike hastalarda endoskopik balon dilatasyon tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Ana uygulama önerileri kolonoskop ile ulaşılabilen kısa ve izole darlıklar ile rezeksiyon sonrası anastomoz bölgesinde gelişen darlıklardır [65]. Malignite şüphesi olan darlıklarda önerilmez.

Medikal tedavi ve endoskopik balon dilatasyonun başarısızlığından veya gerçekleştirilememesinden sonra etkilenen segmentin cerrahi rezeksiyonu şu anda en sık kullanılan tedavi stratejisidir. Bu yaklaşımla ilgili sorun, çoklu bağırsak rezeksiyonu yapıldığında zamanla gastrointestinal fonksiyon kaybının ve ardından nihayetinde kısa bağırsak sendromunun gelişmesidir. Bu nedenle, rezeksiyon mümkün olduğunca sınırlı olmalıdır. Striktüroplasti, bağırsakları kısaltmadan striktür bölgesini genişletmeye olanak sağlayan bir cerrahi yöntemdir. Bağırsak uzunluğunu korumakta ve anastomoz kaçağı riskini azaltmaktadır [6]. Striktüroplastie uygun olan darlıklar; geniş bir bağırsak uzunluğu boyunca çoklu striktür varlığı, daha önce 100 cm'den fazla rezeksiyon yapılmış olması, kısa barsak sendromu, duodenal striktürler, anastomoz striktürleri ve flegmon ya da septik fistülle komplike olmamış striktürlerdir [66].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğinde, 1999-2021 tarihleri arasında 3522 İBH dosyası açılmıştır. Bu dosyaların ise 1456 adeti (%41) CH tanılı hastalara aittir. Striktür tanımı olarak endoskopik yöntemlerde geçilemeyen darlık alanı; kesitsel yöntemlerde ise duvar kalınlaşması, lümende daralma ve prestenotik dilatasyon birlikteliği görülmesi olarak kabul edilmiştir [7]. Bu kriterleri karşılayan striktür ile komplike 569 hasta mevcuttu. Takip kriterleri olarak CH tanısının 6 aydan uzun olması, striktür tespiti sonrası hastanın en az 6 ay takibi olması ve toplam poliklinik takibinin 6 aydan uzun olması olarak alındı. Striktür ile komplike hastaların %24'ü (141 hasta) bu kriterlere göre takip süreleri yetersiz olduğu için dışlandı. Hastaların %22,4'ü (128 hasta) hasta dosyasındaki verileri çalışma için yetersiz olduğundan dâhil edilmedi. Toplamda 300 hasta dosyası (172E/128K) striktürle ile komplike CH tanısı ile incelendi. Bu çalışma, etik kurul onayının ardından 12 Aralık 2022 – 15 Mart 2023 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.2. Çalışma Protokolü

Hastaların kayıtları, poliklinik dosyaları ve hastane sistemi İSHOP üzerinden geriye dönük olarak taranıp hastaların demografik verileri, hastaneye ilk başvurularındaki semptomları, bulguları, tanı alma süreleri, başlangıç laboratuvar değerleri, başlangıç tedavileri; striktür gelişme zamanı, striktür tanısı sonrası tedavi yöntemleri ve çalışma yapıldığı dönemdeki güncel durumları kaydedildi. Tanı sırasında ve striktür tespit edilme esnasında hastaya uygulanmış tüm görüntüleme yöntemlerinin bulguları değerlendirildi. Hastaların kullandığı tedaviler değerlendirilirken infliximab için 0-2-6. hafta indüksiyon dozlarını, adalimumab için 0-2. hafta indüksiyon dozlarını tamamlayabilen hastalar bu tedavileri alıyor olarak kabul edildi. Azatiopürin ve CS dışı diğer medikal tedaviler için ise minimum 3 ay kullanımı olan hastaların tedavileri dâhil edildi. Elde edilen veriler tanıda darlık mevcut olan/olmayan, rezeksiyon yapılan/yapılmayan, TNF-alfa blokeri tedavisi kullanılan/kullanılmayan, endoskopi ile tanı konulan/kesitsel görüntüleme ile tanı

konulan ve post op nüks görülen/görülmeven hasta grupları arasında karşılaştırıldı. Stenozan hastalık için kötü prognostik faktörlerinin belirlenmesi, tedavi yöntemlerinin arasında başarı şansı yüksek olanları ortaya konulması ve görüntüleme yöntemlerinin birbirlerine üstünlüklerinin belirlenmesi amaçlandı.

3.3. İstatistik

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2020 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metotlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlandı.

Normal dağılım gösteren niceliksel iki grup değerlendirmelerinde Student t-test kullanıldı.

Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre değerlendirmelerinde Mann Whitney-U Test kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test, Fisher's Exact test ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi

4. BULGULAR

4.1. Grubun genel özellikleri

Araştırma Aralık 2022- Mart 2023 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (CTF) Hastanesinde %42,7'si (n=128) kadın, %57,3'ü (n=172) erkek olmak üzere toplam 300 hastayla yapılmıştır. Hastaların yaşları 19 ile 82 arasında değişmekte olup; ortalaması 44,95±14,34'tür. Tablo 2'de hastaların demografik ve bazı klinik bulguları gösterilmiştir.

Tablo 2: Demografik Özelliklerin Dağılımları

		n (%)
Cinsiyet	Kadın	128 (42,7)
	Erkek	172 (57,3)
Yaş	Ort±Ss	44,95±14,34
	Medyan (Min-Maks)	42 (19-82)
Ailede İBH öyküsü	Yok	255 (85,0)
	I. Derece	26 (8,7)
	II. Derece	19 (6,3)
Boy (cm)	Ort±Ss	168,24±9,54
	Medyan (Min-Maks)	168 (144-195)
Kilo (kg)	Ort±Ss	63,07±15,22
	Medyan (Min-Maks)	60 (35-149)
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m ²)	Ort±Ss	22,20±4,45
	Medyan (Min-Maks)	21,2 (14,1-48,1)
Sigara	Hiç içmemiş	105 (35,0)
	Bırakmış	70 (23,3)
	İçiyor	125 (41,7)
Sigara kullanımı (yılda paket sayısı)	Ort±Ss	16,47±16,64
	Medyan (Min-Maks)	10 (1-90)

Tablo 3'de hastaların hastalık ve takip süreleri verilmiştir.

Tablo 3: Hastalık Sürelerinin Dağılımları

Tanı yaşı	Ort±Ss	33,39±12,81
	Medyan (Min-Maks)	31 (13-70)
Hastalık süresi (ay)	Ort±Ss	143,53±78,38
	Medyan (Min-Maks)	137 (11-395)
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (CTF) takip süresi (ay)	Ort±Ss	88,39±65,82
	Medyan (Min-Maks)	74 (6-268)
Semptomdan tanıya kadar geçen süre (ay)	Ort±Ss	28,49±49,49
	Medyan (Min-Maks)	7 (0-360)

Araştırmaya katılan hastaların tanı yaşları 13 ile 70 yaş arasında değişmekte olup; ortalama yaş 33,3 dür. Semptomdan tanıya kadar geçen ortalaması 28,4 aydır.

Tablo 4’de hastalığın tutulum alanına göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4: Tutulum Alanlarının ve Hastalıkların Dağılımları

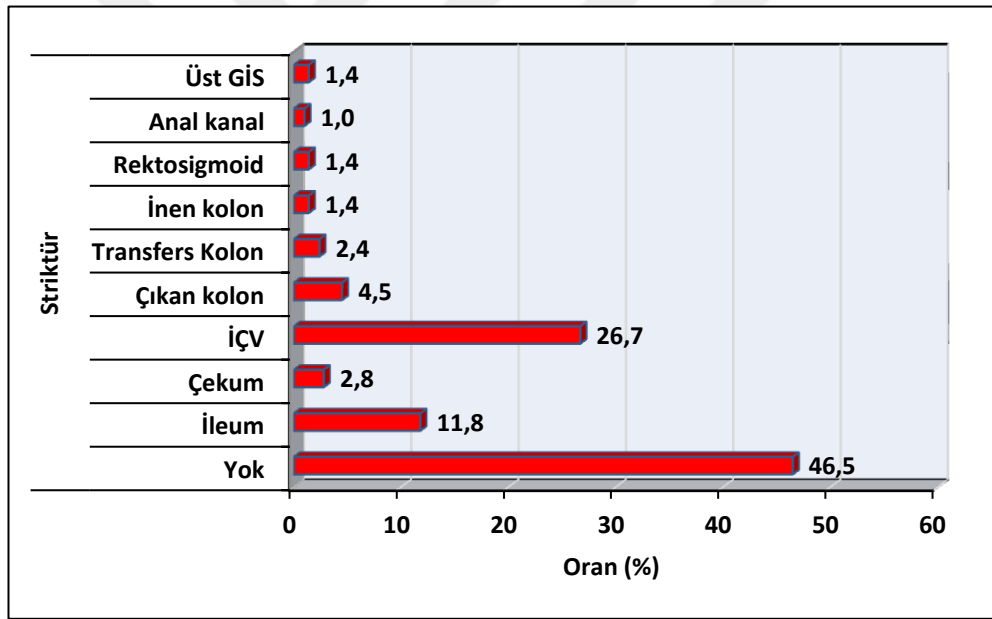
N=300		n (%)
Tutulum yeri	L1	120 (40,0)
	L2	37 (12,3)
	L3	122 (40,7)
	L4	7 (2,3)
	L3+L4	8 (2,7)
	L1+L4	5 (1,7)
	L2+L4	1 (0,3)
Başlangıçtaki karakteri	B1	99 (33,0)
	B2	170 (56,7)
	B3	11 (3,7)
	B2+B3	20 (6,7)
Perianal hastalık		41 (13,7)
Takibi boyunca eşlik eden penetran hastalık		122 (40,7)
Apendektomi		62 (20,7)
Endoskopik incelemede atlamalı tutulum		262 (91,0)
Endoskopik incelemede rektal tutulum		219 (76,0)
Endoskopik incelemede striktür	Yok	134 (46,5)
	İleum	34 (11,8)
	Çekum	8 (2,8)
	İleoçekal valv	77 (26,7)
	Çıkan kolon	13 (4,5)
	Transvers kolon	7 (2,4)
	İnen kolon	4 (1,4)
	Rektosigmoid	4 (1,4)
	Anal kanal	3 (1,0)
	Üst GIS	4 (1,4)

Araştırmaya katılan hastaların tutulum yerleri incelendiğinde; %40 (n=120) terminal ileum (L1), %12,3(n=37) kolon (L2), %40,7 (n=122) terminal ileum ve kolon (L3), %2,3 (n=7) L4, %2,7 (n=8) L3+L4, %1,7 (n=5) L1+L4, %0,3 (n=1) L2+L4 olduğu saptandı. Hastaların başlangıçtaki karakterleri ise %33 (n=99) B1(inflamatuar), %56,7 (n=170) B2 (stenozan) , %3,7 (n=11) B3 (penetran), %6,7 (n=20) B2+B3 şeklindedir. Hastaların %13,7’sinde (n=41) perianal hastalık mevcuttur.

Hastaların %40,7'sinde (n=122) takip boyunca eşlik eden penetran hastalık mevcudiyeti saptandı.

Araştırmaya alınan hastalardan 1 tanesinin endoskopi yapılmadan önce opere olduğu saptanmıştır. Hastaların CH tanısı anındaki endoskopileri incelendiğinde %91'inde (n=262) atlamalı tutulum, %76'sında (n=219) rektal tutulum görülmüştür.

Tanı anında stenoizan hastalık tespit edilen hastaların endoskopik verileri ile tespit edilen striktür lokasyonları Şekil 1 de gösterilmiştir. CH tanısı anında endoskopi ile striktür lokasyonları incelendiğinde hastaların %11,8'inde (n=34) ileum, %2,8'inde (n=8) çekum, %26,7'sinde (n=77) İÇV, %4,5'inde (n=13) çıkan kolon, %2,4'ünde (n=7) transvers kolon, %1,4'ünde (n=4) inen kolon, %1,4'ünde (n=4) rektosigmoid, %1'inde (n=3) anal kanal, %1,4'ünde (n=4) üst GİS olduğu görülmüştür.



Şekil 3: Tanı Anında Tespit Edilmiş Striktürlerin Endoskopik İnceleme İle Saptanmış Olan Lokasyonları

Hastaların CH tanısı anında başlangıç medikal tedavileri Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5: Başlangıç Tedavilerin Dağılımları

		n (%)
Antibiyotik		70 (23,3)
5-ASA/Salazopyrin	5-ASA	168 (56,0)
	Salazopyrin	10 (3,3)
AZA		159 (53,0)
Budenofalk		59 (19,7)
Kortikosteroid		98 (32,7)
Infliximab		17 (5,7)
Adalimumab		11 (3,7)
Certolizumab		2 (0,7)
TNF-alfa blokeri Gerekçesi	Stenozan hastalık	10 (47,6)
	Penetran hastalık	1 (4,8)
	Perianal hastalık	2 (9,5)
	Şiddetli aktivite	1 (4,8)
	Konvansiyonel tedaviye	
	Direnç	1 (4,8)
	Ek romatolojik hastalık	3 (14,3)
	Stenozan+penetran hastalık	3 (14,3)

Araştırmaya katılan hastaların CH tanısı anında başlangıç tedavileri incelendiğinde; %42,1'inin (n=126) CTF'de , %46,8'inin (n=140) dış merkezlerde başlandığı görüldü. 19 hasta (%6,4) tedavi başlanmadan opere olmuştu. 1 hastanın tedavisiz kaldığı, hastaların % 4,3'ünün (n=13) ise başlangıç tedavi durumlarının bilinmediği görülmüştür.

Tablo 6' da hastaların semptomları, striktür lokasyonları ve striktür tanısından önceki son 3 ay içinde aldığı tedaviler gösterilmiştir.

Tablo 6: Stenozan Crohn Hastalığında Klinik Ve Laboratuvar Bulguları İle Medikal Tedavi Modaliteleri

		n (%)
Tanıda darlık	Yok	110 (36,7)
	Var	190 (63,3)
Hastalık tanısından itibaren geçen süre (ay) (n=110) ¹	Ort±Ss	54,36±52,21
	Medyan (Min-Maks)	40 (1-292)
Striktür sayısı	Ort±Ss	1,00±0,50
	Medyan (Min-Maks)	1 (1-3)
Striktür lokasyon ^{2*}	İleum	121 (40,3)
	İÇV	130 (43,3)
	Çekum	14 (4,7)
	Sağ kolon	32 (10,7)
	Sol kolon	24 (8,0)
	Kolon (herhangi bir alan)	55 (18,3)
	Anal kanal	7 (2,3)
	Üst GIS	25 (8,3)
Semptomlar ³	Karın ağrısı	224 (75,2)
	Kilo kaybı	44 (14,8)
	Bulantı/kusma	58 (19,5)
	Konstipasyon	6 (2,0)
	Diare	96 (32,4)
	İleus	5 (1,7)
	Akut batın	7 (2,3)
	Diğer	9 (3,0)
CRP (n=198)	Ort±Ss	36,95±52,28
	Medyan (Min-Maks)	18,6 (0,3-397,4)
WBC (n=206)	Ort±Ss	9110,12±4256,64
	Medyan (Min-Maks)	8100 (11,1-37790)
Fekal Kalprotektin (n=32)	Ort±Ss	59,85±97,56
	Medyan (Min-Maks)	3,5 (3-326,2)
Striktür geliştiğinde son 3 aydır almakta olduğu tedavi ⁴	İlaçsız	21 (19,1)
	Tek başına CS	10 (9,1)
	Tek başına AZA	12 (10,9)
	Tek başına AZA +herhangi bir ajan	23 (20,9)
	Tek başına TNF-alfa blokeri	2 (1,8)
	TNF-alfa blokeri + herhangi bir ajan	6 (5,5)
	TNF-alfa blokeri + AZA veya MTX	12 (10,9)
	Diğer	24 (21,8)
	Striktür gelişmeden önceki dönemde TNF-alfa blokeri kullanımı	28 (9,3)

¹ Tanı anında darlık olan hastalar dışlanmıştır

² Bazı hastalarda multiple striktür lokasyonu mevcuttur

³ Bazı hastalarda birden çok semptom mevcuttur

⁴ Bazı hastalarda birden çok tedavi uygulanmıştır

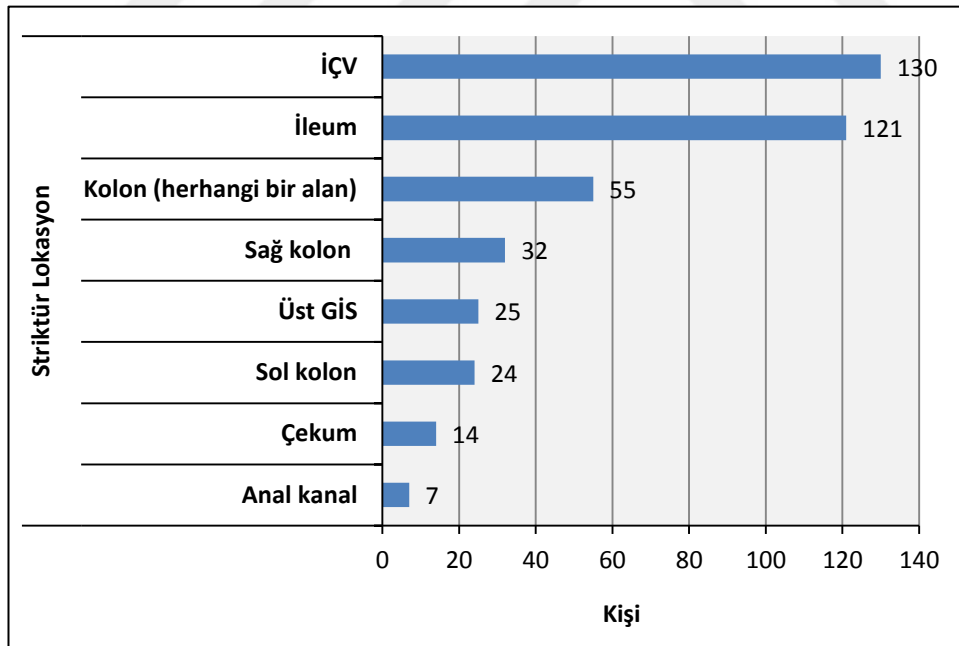
*Striktür lokasyonu endoskopik ve radyolojik yöntemlerin ortak verisidir

Araştırmaya katılan hastaların %63,3'ünde (n=190) tanı anında darlık olduğu görülmüştür.

Hastaların hastalık tanısından striktür oluşumuna kadar geçen süreleri 1 ile 292 ay arasında değişmekte olup; ortalama süre $54,36 \pm 52,21$ aydır.

Hastaların %9,3'ünün (n=28) striktür gelişmeden önceki dönemde TNF-alfa blokeri kullandığı görülmüştür.

Araştırmaya katılan hastaların striktür lokasyonları incelendiğinde; %40,3'ü (n=121) ileum, %43,3'ü (n=130) İÇV, %4,7'si (n=14) çekum, %10,7'si (n=32) sağ kolon, %8'i (n=24) sol kolon, %18,3'ü (n=55) herhangi bir alanda kolon, %2,3'ü (n=7) anal kanal, %8,3'ü (n=25) üst GİS olduğu görülmüştür. Montreal sınıflamasına göre gruplandırıldıklarında ise %68,6'sı distal ileum ve İÇV (L1), %18,3 sadece kolon (L2), %4,6'sı ileokolon (L3), %6,3'ü sadece üst GİS (L4), %1,3'ü İÇV ve üst GİS (L1+L4), %0,6'sı kolon+üst GİS (L2+L4) olduğu görüldü. Şekil 4 de striktür lokasyon dağılımları gösterilmiştir.

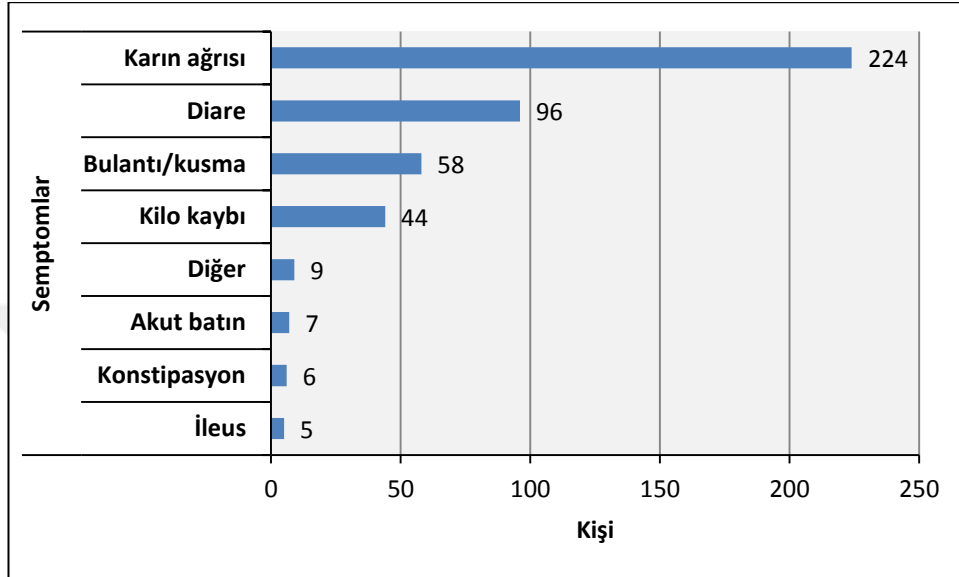


Şekil 4: Striktür Lokasyonu Dağılımı*

*Bazı hastalarda birden çok alanda striktür mevcuttur.

Hastaların striktür sayıları 1 ile 3 arasında değişmekte olup; %84,6'sında 1, %12'sinde 2 ve %3,3'ünde 3 striktür izlendi.

Hastaların semptomları incelendiğinde; %75,2'sinin (n=224) karın ağrısı, %14,8'inin (n=44) kilo kaybı, %19,5'inin (n=58) bulantı-kusma, %2'sinin (n=6) konstipasyon, %32,4'ünün (n=96) diare, %1,7'sinin (n=5) ileus, %2,3'ünün (n=7) akut batın, %3'ünün (n=9) diğer semptomları olduğu görülmüştür. Semptom dağılımı şekil 5 de gösterilmiştir.



Şekil 5: Striktür Semptom Dağılımı

Tablo 7' de eşlik eden hastalıklar ve ekstraintestinal tutulum paternleri gösterilmiştir.

Tablo 7: Komorbidite ve Ekstraintestinal Tutulumların Dağılımları

		n (%)
•Komorbidite	Hipertansiyon (HT)	20 (6,7)
	Diabetes Mellitus (DM)	6 (2,0)
	Tromboz	7 (2,3)
	Ek romatolojik hastalıkları	36 (12,0)
	Depresyon	5 (1,7)
	Geçirilmiş akciğer tüberkülozu	6 (2,0)
	Diğer	39 (13,0)
•Ekstraintestinal Tutulum	Artrit/artralji	105 (35,0)
	Osteoporoz	36 (12,0)
	Spondiloartrit	43 (14,3)
	Oral aft	9 (3,0)
	Eritema nodosum	6 (2,0)
	Üveit	5 (1,7)
	Episklerit/sklerit	2 (0,7)
	Nefrolitiazis	3 (1,0)
	Pyoderma gangrenosum	1 (0,3)

4.2. Tanı Yöntemleri

Stenozan hastalıkta kullanılan tanı yöntemleri Tablo 8’de tanı yöntemlerinden elde edilen ana bulgular Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 8: Tanı Yöntemlerinin Dağılımları

		n (%)
•Tanı yöntemleri	Endoskopi	242 (80,7)
	BT	54 (18,0)
	MR Entero	18 (6,0)
	Operasyon	17 (5,7)
	Pasaj Grafisi	11 (3,7)
	Enteroklizis	21 (7,0)
Tanı konulma	Sadece endoskopi	192 (66,7)
	Sadece görüntüleme	46 (16,0)
	Görüntüleme + endoskopi	50 (17,4)

•Birden fazla seçenek görülmüştür.

Araştırmaya katılan hastaların tanı yöntemleri incelendiğinde; %80,7’sinin (n=242) endoskopi, %18’inin (n=54) BT, %6’sının (n=18) MR enterografi, %5,7’sinin (n=17) operasyon, %3,7’sinin (n=11) pasaj grafisi, %7’sinin (n=21) enteroklizis olduğu görülmüştür.

Hastaların tanı konulma yöntemleri incelendiğinde; %66,7’si (n=192) sadece endoskopi, %16’sı (n=46) sadece görüntüleme, %17,4’ü (n=50) görüntüleme ve endoskopi ile tanı konulduğu görülmüştür.

Tablo 9: Tanı Yöntemlerinin Bulguları

		n (%)
Tanıda Endoskopik Bulgular (n=242)		
Atlamalı tutulum	Yok	8 (3,3)
	Var	234 (96,6)
Rektal tutulum	Yok	43 (17,7)
	Var	199 (82,2)
Striktür	İleum	53 (21,9)
	Çekum	10 (4,13)
	İÇV	124 (51,2)
	Çıkan kolon	19 (7,85)
	T. kolon	8 (3,3)
	İnen kolon	11 (4,54)
	Rektosigmoid	6 (2,47)
	Anal kanal	7 (2,89)
	Üst GIS	4 (1,65)
Tanı MR (n=18)		
Duvarda kontrast tutulumu	Yok	12 (66,6)
	İleum	4 (22,2)
	İÇV	1 (5,5)
	Üst GIS	2 (11,1)
Mezenterde;	Yoğunluk artışı	7 (38,8)
	Lenf nodu	3 (16,6)
Penetran hastalık	Yok	15 (83,3)
	İleum	3 (16,6)
Tanı BT (n=54)		
Duvarda kontrast tutulumu	Yok	46 (85,1)
	İleum	6 (11,1)
	Çıkan kolon	1 (1,8)
	Üst GIS	1 (1,8)
Mezenterde ¹	Yoğunluk artışı	24 (44,4)
	Lenf nodları	18 (33,3)
Penetran hastalık ¹	Yok	50 (92,5)
	İleum	3 (5,5)
	Çıkan kolon	1 (1,8)
Tanı Operasyon² (n=17)		
Duvar kalınlık artışı¹	Yok	11 (64,7)
	İÇV	2 (11,8)
	Üst GIS	4 (23,5)
Creeping fat	Yok	12 (70,6)
	Var	5 (1,7)
Penetran hastalık¹	Yok	13 (76,5)
	İleum	2 (11,8)
	Çıkan kolon	1 (5,9)
	Rektosigmoid	1 (5,9)
	Üst GIS	1 (5,9)

¹ Birden fazla seçenek görülmüştür

² Cerrahi piyesin makroskopik bulguları

4.3. Stenozan Hastalıkta Tanı Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Tablo 10'da tanı yöntemleri endoskopik ve radyolojik yöntemler olarak 2 gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır.

Tablo 10: Endoskopi ve Görüntüleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması

		Tanı Konulma		p
		Sadece endoskopi (n=192)	Sadece görüntüleme (n=46)	
Cinsiyet	Kadın	84 (43,8)	23 (50,0)	^a 0,444
	Erkek	108 (56,3)	23 (50,0)	
Tanı yaşı	<i>Ort±Ss</i>	32,59±12,64	35,50±13,06	^b 0,165
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	30 (14-70)	33 (14-65)	
•Striktür lokasyon	İleum	42 (21,9)	32 (69,6)	^a 0,001**
	İÇV	102 (53,1)	4 (8,7)	^a 0,001**
	Çekum	9 (4,7)	1 (2,2)	^d 0,692
	Sağ kolon	20 (10,4)	2 (4,3)	^d 0,265
	Sol kolon	13 (6,8)	6 (13,0)	^d 0,220
	Kolon (herhangi biri)	33 (17,2)	7 (15,2)	^a 0,748
	Anal kanal	5 (2,6)	0 (0)	^d 0,586
	Üst GİS	2 (1,0)	11 (23,9)	^d 0,001**
CTF takip süresi (ay)	<i>Ort±Ss</i>	91,92±64,86	88,76±72,1	^b 0,772
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	83,5 (6-268)	69,5 (7-229)	
Tutulum yeri	L1	76 (39,6)	16 (34,8)	^e 0,186
	L2	27 (14,1)	5 (10,9)	
	L3	81 (42,2)	19 (41,3)	
	L4	1 (0,5)	2 (4,3)	
	L3+L4	3 (1,6)	2 (4,3)	
	L1+L4	3 (1,6)	2 (4,3)	
	L2+L4	1 (0,5)	0 (0)	
•Semptomlar	Karın ağrısı	131 (68,9)	39 (84,8)	^a 0,032*
	Kilo kaybı	27 (14,2)	5 (10,9)	^a 0,553
	Bulantı/kusma	30 (15,8)	14 (30,4)	^a 0,022*
	Semptomlar/konstipasyon	3 (1,6)	1 (2,2)	^d 0,582
	Diare	69 (36,5)	10 (21,7)	^a 0,057
	Akut batın	1 (0,5)	2 (4,3)	^d 0,098
	Diğer	8 (4,2)	1 (2,2)	^d 1,000
Sigara	Hiç içmemiş	71 (37,0)	11 (23,9)	^a 0,094
	Bırakmış/içiyor	121 (63,0)	35 (76,1)	

^aPearson Chi-Square Test

^bStudent-t Test

^dFisher Exact Test^eFisher Freeman Halton Test *p<0,05

Sadece endoskopi ile tanı konulan hastaların striktür lokasyonları ileum ve üst GİS olma oranı, sadece görüntüleme ile tanı konulananlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptanmıştır (p=0,001; p=0,001; p<0,01).

Sadece endoskopi ile tanı konulan hastaların striktür lokasyonları İÇV olma oranı, sadece görüntüleme ile tanı konulananlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Ancak endoskopi ile ileoçekal valvde darlık görülen 124 hastanın sadece %13,7'sinde (n=17) kesitsel görüntüleme yöntemleri darlık ile uyumluydu.

Sadece endoskopi ile tanı konulan hastalarda karın ağrısı, bulantı-kusma semptomları görülme oranı, sadece görüntüleme ile tanı konulanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptanmıştır ($p=0,032$; $p=0,022$; $p<0,05$).

Tablo 10 Devam: Endoskopi ve Görüntüleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması

		Tanı Konulma		<i>p</i>
		Sadece endoskopi (n=192)	Sadece görüntüleme (n=46)	
•Yöntem	Medikal	176 (91,7)	31 (67,4)	^a 0,001**
	Rezeksiyon	24 (12,5)	19 (41,3)	^a 0,001**
Post-op nüks	Yok	52 (64,2)	21 (72,4)	^a 0,497
	Var	29 (35,8)	8 (27,6)	

^aPearson Chi-Square Test

^dFisher Exact Test

** $p<0,01$

Sadece endoskopi ile tanı konulan hastalarda cerrahi rezeksiyona kıyasla medikal tedavi uygulanma oranı, sadece görüntüleme ile tanı konulanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Takipte darlık gelişen 110 hastadan, 46 tanesinde kolonoskopide ileuma girişin yapılamadığı bu bölgede stenoz olduğu rapor edilmiştir. Bu hastaların radyolojik incelemelerinde 24 hastada radyolojik inceleme olduğu görülmüş ve 2 hastanın BT incelemesinde terminal ileumda darlık olduğu raporlanmıştır. Bu 2 hastadan 1 inde MR enterografi de çekilmiş ve bu inceleme de tanıyı desteklemiştir. Radyolojik olarak darlık tarif edilen bu iki hastada operasyon gerekmemiştir. Bunun yanında endoskopik olarak darlık tarif edilen 46 hastanın 16'sı (%35) darlık nedeniyle opere olmuştur. Opere edilen 16 hastanın 7 tanesinde radyolojik görüntüleme mevcuttur.

Kolon darlıkları açısından takipte 19 hastada kolonoskop ile geçilemeyen darlık tarif edilmiştir. Bu hastaların 11 tanesinde radyolojik inceleme mevcuttur ve 5 tanesinde radyolojik olarak aynı lokasyonda darlık tarif edilmiştir. Radyolojik olarak darlık tarif edilen 4 hasta opere olmuştur. Endoskopik olarak darlık tarif edilen 17 hasta opere edilmiştir. Kolon darlığı nedeniyle opere edilen hastaların 9 tanesinde radyolojik inceleme mevcuttur.

4.4. Striktür İle İlgili Tedavi Yöntemleri

Striktür nedeniyle tedavi verilen hastaların birinci basamak tedavileri incelendiğinde % 79,6'sında (n=239) medikal tedavi, %1,3'ünde (n=4) balon dilatasyonu ve %23'ünde (n=69) cerrahi rezeksiyon uygulandığı saptanmıştır. Tedavi yöntemlerinin dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Striktür Tanı Sonrası Tedavilerin Dağılımları

		n (%)
•Birinci Basamak Yöntem	Medikal	239 (79,6)
	Balon Dilatasyonu	4 (1,3)
	Rezeksiyon	69 (23,0)
Medikal tedavide uygulananlar (n=239)	Tek başına kortikosteroid*	30 (12,5)
	Tek başına AZA	16 (6,6)
	AZA + herhangi bir ajan	93 (38,9)
	Tek başına TNF-alfa blokeri	19 (7,94)
	TNF-alfa blokeri + herhangi bir ajan	11 (4,6)
	TNF-alfa blokeri ve AZA veya MTX	28 (11,7)
	TNF-alfa blokeri + AZA + CS	18 (7,5)
	Diğer	24 (10)
TNF-alfa blokeri kullanma	Yok	164 (68,6)
	Var	75 (31,3)
Medikal tedaviye yanıtızlık ve zamanı (ay)	Yok	72 (31,4)
	Var	157 (68,6)
	Ort±Ss	36,64±30,97
	Medyan (Min-Maks)	25 (2-172)

*Cs mono: oral budesonid alan hastalar da dâhil olmak üzere •Birden fazla seçenek görülmüştür

Hastalara uygulanan medikal tedaviler incelendiğinde; %12,5'inde (n=30) tek başına CS, %6,6'sında (n=16) tek başına AZA, %38,9'unda (n=93) AZA ve herhangi bir ajan, %7,9'unda (n=19) tek başına TNF-alfa blokeri, %4,6'sında (n=11) TNF-alfa blokeri + herhangi bir ajan, %11,7'sinde (n=28) TNF-alfa blokeri ile AZA veya MTX, %7,5'inde (n=18) TNF-alfa blokeri + AZA + CS, %10'unda (n=24) diğer ilaçları kullandıkları görülmüştür. Toplamda hastaların %31,7'sinin (n=75) TNF-alfa blokeri, %64,7'sinin AZA kullandıkları görülmüştür. Hastaların %65,6'sının (n=157) medikal tedavi sonrası yanıtız olduğu görülmüştür. Yanıtızlık görülme süresi 2 ile 172 ay arasında değişmekte olup; ortalama süre 36,64±30,97 aydır.

Birinci basamak tedavide balon dilatasyonu uygulanmış 4 hastadan 1 tanesi opere olmuştur, 1 hastada dilatasyon ile striktür açısından remisyon sağlanmıştır, 2 hastada striktür açısından remisyon sağlanamamıştır ve 3 hastanın da medikal tedavisi devam etmektedir.

Tablo 12’de striktür nedeniyle cerrahi geçirmiş olan hastaların operasyon türü ve pre-op aldığı tedaviler gösterilmiştir

Tablo 12: Striktür Nedeniyle Cerrahi Geçirmiş Olan Hastaların Operasyon Türü Ve Pre-op Aldığı Tedaviler

		n (%)
Rezeksiyon	Yok	150 (50,0)
	Var	150 (50,0)
Striktür tanısından rezeksiyona kadar geçen süre (ay)	Ort±Ss	28,09±36,21
	Medyan (Min-Maks)	12 (1-190)
Crohn hastalığı tanısından rezeksiyona kadar geçen süre (ay)	Ort±Ss	48,80±48,55
	Medyan (Min-Maks)	32 (1-225)
•Operasyon türü	İleoçekal rezeksiyon	70 (46,1)
	Sağ hemikolektomi	37 (24,3)
	Segmenter ib rezeksiyonu	41 (26,9)
	Segmenter kolon rezeksiyonu	9 (5,9)
	Subtotal kolektomi	5 (3,3)
	Sol hemikolektomi	2 (1,3)
	İleostomi	7 (4,6)
	Striktüroplasti	2 (1,3)
Pre-op dönemde kullanılan medikal tedaviler	İlaçsız	35 (23,3)
	Tek başına kortikosteroid	17 (11,3)
	AZA+herhangi bir ajan	42 (28)
	Tek başına TNF-alfa blokeri	1 (0,7)
	TNF-alfa blokeri+herhangi bir ajan	4 (2,7)
	TNF-alfa blokeri+AZA veya MTX	12 (8,0)
	TNF-alfa blokeri+AZA+CS	31 (20,7)
	Diğer	8 (5,3)
•Bazı hastalarda birden çok girişim şekli uygulanmıştır.		

Araştırmaya katılan hastaların %50’sinin (n=150) rezeksiyon uygulandığı görülmüştür. Hastaların striktür tanısından ortalama 28,09±36,21 ay sonra; CH tanısından ortalama 48,80±48,55 ay sonra opere olduğu görülmüştür.

Hastaların pre-op dönemde aldığı tedaviler incelendiğinde; %23,3’ü (n=35) ilaçsız, %11,3’ü (n=17) tek başına CS, %28’i (n=42) AZA+herhangi bir ajan, %0,7’si (n=1) tek başına TNF-alfa blokeri, %2,7’si (n=4) tek başına TNF-alfa blokeri+herhangi bir ajan, %8’inin (n=12) TNF-alfa blokeri+AZA veya MTX, %20,7’sinin (n=31) TNF-alfa blokeri+AZA+CS, %5,3’ünün (n=8) diğer ilaçları aldıkları görülmüştür.

Araştırmaya katılan hastaların rezeksiyon alanları incelendiğinde; %46,1’i (n=70) ileoçekal rezeksiyon, %24,3’ü (n=37) sağ hemikolektomi, %26,9’u (n=41) segmenter ince bağırsak (ib) rezeksiyonu, %5,9’u (n=9) segmenter kolon rezeksiyonu, %3,3’ü (n=5) subtotal kolektomi, %1,3’ü (n=2) sol hemikolektomi, %4,6’sı (n=7) ileostomi, %1,3’ü (n=2) striktüroplasti olduğu görülmüştür.

4.5. Stenozan Hastalıkta Medikal Tedavi

Tedavilerinde TNF-alfa blokeri kullanan ve kullanmayan hastaların karşılaştırılması Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13: TNF-alfa blokeri Kullanım Durumuna Göre Karşılaştırmalar

		TNF-alfa blokeri Kullanımı		p
		Yok (n=172)	Var (n=75)	
Cinsiyet	Kadın	66 (38,4)	38 (50,7)	^a 0,072
	Erkek	106 (61,6)	37 (49,3)	
Tanı yaşı	<i>Ort±Ss</i>	33,10±12,52	32,89±13,38	^b 0,908
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	31 (14-70)	30 (14-65)	
•Striktür lokasyon	İleum	64 (37,2)	29 (38,7)	^a 0,828
	İçv	84 (48,8)	36 (48,0)	^a 0,904
	Çekum	5 (2,9)	6 (8,0)	^a 0,074
	Sağ kolon	19 (11,0)	6 (8,0)	^a 0,465
	Sol kolon	12 (7,0)	6 (8,0)	^a 0,776
	Kolon (herhangi biri)	31 (18,0)	12 (16,0)	^a 0,700
	Anal kanal	4 (2,3)	3 (4,0)	^d 0,437
	Üst GİS	14 (8,1)	3 (4,0)	^a 0,237
•Tanı yöntemleri	Endoskopi	152 (88,4)	64 (85,3)	^a 0,507
	BT	34 (19,8)	13 (17,3)	^a 0,654
	MR Entero	6 (3,5)	8 (10,7)	^d 0,065
	Pasaj Grafisi	4 (2,3)	1 (1,3)	^d 1,000
	Enteroklizis	12 (7,0)	1 (1,3)	^d 0,117
CTF takip süresi (ay)	<i>Ort±Ss</i>	86,83±64,51	73,37±50,07	^b 0,078
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	69,5 (6-252)	68 (8-205)	
Tutulum yeri	L1	70 (40,7)	28 (37,3)	^e 0,927
	L2	19 (11,0)	9 (12,0)	
	L3	74 (43,0)	34 (45,3)	
	L4	1 (0,6)	0 (0)	
	L3+L4	6 (3,5)	2 (2,7)	
	L1+L4	2 (1,2)	2 (2,7)	
	L2+L4	70 (40,7)	28 (37,3)	
•Semptomlar	Karın ağrısı	129 (75,4)	52 (70,3)	^a 0,398
	Kilo kaybı	26 (15,2)	9 (12,2)	^a 0,532
	Bulantı/kusma	33 (19,3)	12 (16,2)	^a 0,567
	Semptomlar/konstipasyon	2 (1,2)	4 (5,4)	^d 0,070
	Diare	68 (40,0)	17 (23,0)	^a 0,010*
	İleus	1 (0,6)	0 (0)	^d 1,000
	Akut batin	3 (1,8)	3 (4,1)	^d 0,370
	Diğer	4 (2,3)	4 (5,4)	^a 0,248
Sigara	Hiç içmemiş	63 (36,6)	24 (32,0)	^a 0,484
	Bırakmış/içiyor	109 (63,4)	51 (68,0)	

^aPearson Chi-Square Test

^bStudent-t Test

^dFisher Exact Test^eFisher Freeman Halton Test

*p<0,05

TNF kullanan hastalarda diare semptomu görülme oranı, TNF kullanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptanmıştır ($p=0,010$; $p<0,05$). Tablo 14’de TNF kullanan ve kullanmayan hastaların klinik endoskopik bulguları karşılaştırılmıştır.

Tablo 14: TNF-alfa blokeri Kullanılan Hastaların Klinik ve Endoskopik Bulguları

				TNF-alfa blokeri Kullanımı		p
				Yok (n=172)	Var (n=75)	
Tanıda Endoskopik bulgular	Yok			8 (4,8)	5 (7,4)	^a 0,530
Skip lezyon	Var			158 (95,2)	63 (92,6)	
Tanıda Endoskopik bulgular	Yok			31 (18,7)	13 (19,1)	^a 0,937
Rektal tutulum	Var			135 (81,3)	55 (80,9)	
Apendektomi	Yok			142 (82,6)	59 (78,7)	^a 0,470
	Var			30 (17,4)	16 (21,3)	
• Tedavi Yöntemi	Medikal			164 (95,3)	75 (100)	^a 0,110
	Balon Dilatasyon			7 (4,06)	3 (4,0)	^d 1,000
	Rezeksiyon			67 (38,9)	30 (40,0)	^a 0,877
Post-op nüks	Yok			48 (71,6)	23 (76,7)	^a 0,606
	Var			19 (28,4)	7 (23,3)	
Medikal Tedavi Altında Var				49 (31,0)	23 (32,4)	^a 0,835
Girişim Olmadan Darlıkta Yok						
Düzelme				109 (69,0)	48 (67,6)	

^aPearson Chi-Square Test

^dFisher Exact Test

** $p<0,01$

TNF-alfa blokeri kullanan ve kullanmayan hastalar arasında girişim olmadan darlıkta düzelme oranı arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 15’de medikal tedavi sonrası striktürün devam etmesi, diğer bir ifade ile medikal tedaviye striktür yanıtı olma durumunun ilaçlara göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 15: Medikal Tedavide Kullanılanlara Göre Striktürde Tedaviye Yanıtsızlık Dağılımı

	Yanıtsızlık		p
	Yok	Var	
Medikal Tedavide Kullanılanlar			
İlaçsız	1 (14,3)	6 (85,7)	^a 0,419
CS mono	8 (30,8)	18 (69,2)	
AZA mono	3 (18,8)	13 (81,3)	
AZA+ herhangi	31 (36,5)	54 (63,5)	
TNF mono	9 (52,9)	8 (47,1)	
TNF + herhangi	3 (30,0)	7 (70,0)	
TNF + AZA/MTX	7 (25,0)	21 (75,0)	
TNF + AZA + CS	4 (23,5)	13 (76,5)	

^aPearson Chi-Square Test

Kullanılan ilaca göre striktürde yanıt görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 16’da medikal tedavi uygulanmış olan hastaların cerrahi rezeksiyon dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 16: Medikal Tedavide Kullanılanlara Göre Rezeksiyon Dağılımı

	Rezeksiyon		p
	Yok	Var	
Medikal Tedavide Kullanılanlar			
İlaçsız	3 (37,5)	5 (62,5)	^a 0,307
CS mono	13 (43,3)	17 (56,7)	
AZA mono	10 (62,5)	6 (37,5)	
AZA+ herhangi	63 (67,7)	30 (32,3)	
TNF mono	14 (73,7)	5 (26,3)	
TNF + herhangi	6 (54,5)	5 (45,5)	
TNF + AZA/MTX	16 (57,1)	12 (42,9)	
TNF + AZA + CS	10 (55,6)	8 (44,4)	
Diğer	14 (58,3)	10 (41,7)	

^aPearson Chi-Square Test

Kullandıkları ilaçlara göre rezeksiyon geçirme oranları incelendiğinde; ilaç kullanmayanların %62,5’inde; tek başına CS kullananların %56,7’sinde; tek başına AZA kullananların %37,5’inde; AZA + herhangi bir ajan kullananların %32,3’ünde; tek başına anti-TNF kullananların %26,3’ünde; anti-TNF + herhangi bir ajan kullananların %45,5’inde; anti-TNF + AZA veya MTX kullananların %42,9’unda; anti-TNF + AZA + CS kullananların %44,4’ünde rezeksiyon uygulandığı görülmüştür. Kullanılan ilaca göre hastalarda rezeksiyon görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Hastaların TNF-alfa blokeri kullanımına göre rezeksiyon varlığı Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. TNF-alfa blokeri Kullanımına Göre Rezeksiyon Varlığı

	Rezeksiyon var	Rezeksiyon yok	p
TNF kullanımı olan ¹	48	45	0.7
TNF kullanmamış olan	102	105	

¹pre-op dönemde mono ya da herhangi bir kombinasyon şeklinde. 30 IFX, 21 ADA, 6 Certolizumab Pegol almış hasta bulunmaktadır, bazı hastalarda birden fazla TNF blokeri kullanılmıştır.

Takip süresi boyunca toplamda 16 hastaya balon dilatasyonu uygulanmıştır. Balon dilatasyona ilişkin dağılımlar Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18: Balon Dilatasyona İlişkin Dağılımlar*

Balon dilatasyona kadar geçen hastalık süresi (n=16)	<i>Ort±Ss</i>	47,19±54,14
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	20,5 (0-192)
Balon dilatasyona kadar geçen striktür süresi (n=16)	<i>Ort±Ss</i>	25,94±33,75
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	13 (0-119)
Balon dilatasyon sonrası yanıtızlık (ay) (n=9)	<i>Ort±Ss</i>	21,56±9,59
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	24 (6-34)

•Birden fazla nüks görülmüştür.

*Balon dilatasyon uygulanan tüm hastaların dağılımları

Araştırmaya katılan olguların balon dilatasyona kadar geçen hastalık süreleri ortalama 47,19±54,14 ay; striktür süreleri ortalama 25,94±33,75 ay; yanıtızlık görölme süreleri ise 21,56±9,59 ay olduğu görülmüştür. 3 hastanın balon dilatasyonu öncesi TNF-alfa blokeri ve 7 hastanın da AZA aldığı görüldü. 5 hastanın balon dilatasyon sonrası araştırma zamanına kadar remisyonda kaldığı görüldü. Balon dilatasyonu sonrasında 6 hasta (% 37.5) opere edilmiştir.

4.6 Stenozan Hastalık Nedeniyle Cerrahi Tedavi Geçirmiş Hastaların Özellikleri

Tablo 19’da operasyon geçirmiş hastaların klinik bulgularının operasyon geçirmeyenler ile karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo 19: Opere Olma Durumuna Göre Karşılaştırmalar

		Rezeksiyon		p
		Yok (n=150)	Var (n=150)	
Cinsiyet	Kadın	63 (42,0)	65 (43,3)	^c 0,815
	Erkek	87 (58,0)	85 (56,7)	
Tanı yaşı	Ort±Ss	34,33±13,53	32,45±12,02	^b 0,203
	Medyan (Min-Maks)	32 (14-70)	30 (13-65)	
Başlangıçta striktür	Yok	56 (37,3)	54 (36)	^c 0,811
	Var	94 (62,6)	96 (64)	
Striktür tanısından sonra rezeksiyon görülme süresi (ay)	Ort±Ss	-	28,09±36,21	-
	Medyan (Min-Maks)	-	12 (1-190)	
Crohn tanısından sonra rezeksiyon görülme süresi (ay)	Ort±Ss	-	48,80±48,55	-
	Medyan (Min-Maks)	-	32 (1-225)	
Toplam Hastalık süresi (yıl)	Ort±Ss	10.39±6.34	12.79±6.75	0.002*
	Medyan	10	13	
Semptomdan tanıya kadar geçen süre	Ort±Ss	30,01±53,11	26,96±45,7	^c 0,816
	Medyan (Min-Maks)	7 (0-360)	7 (0-240)	
•Striktür lokasyon	İleum	58 (38,7)	63 (42,0)	^a 0,556
	İÇV	72 (48,0)	58 (38,7)	^a 0,103
	Çekum	9 (6,0)	5 (3,3)	^a 0,274
	Sağ kolon	12 (8,0)	20 (13,3)	^a 0,135
	Sol kolon	7 (4,7)	17 (11,3)	^a 0,033*
	Kolon (herhangi biri)	19 (12,7)	36 (24,0)	^a 0,011*
	Anal kanal	5 (3,3)	2 (1,3)	^d 0,448
	Üst GIS	13 (8,7)	12 (8,0)	^a 0,835
•Tanı yöntemleri	Endoskopi	134 (89,3)	108 (72,0)	^a 0,001**
	BT	29 (19,3)	25 (16,7)	^a 0,548
	MR Entero	8 (5,3)	10 (6,7)	^a 0,627
	Pasaj Grafisi	2 (1,3)	9 (6,0)	^a 0,032*
	Enteroklizis	4 (2,7)	17 (11,4)	^a 0,003**
CTF takip süresi (ay)	Ort±Ss	76,56±56,75	100,22±72,04	^b 0,002**
	Medyan (Min-Maks)	63,5 (6-252)	98,5 (6-268)	
Tutulum yeri	L1	53 (35,3)	67 (44,7)	^c 0,067
	L2	17 (11,3)	20 (13,3)	
	L3	70 (46,7)	52 (34,7)	
	L4	1 (0,7)	6 (4,0)	
	L3+L4	6 (4,0)	2 (1,3)	
	L1+L4	3 (2,0)	2 (1,3)	
	L2+L4	0 (0)	1 (0,7)	
B1/B2/B3	B1	49 (32,7)	50 (33,3)	^c 0,451
	B2	87 (58,0)	83 (55,3)	
	B3	7 (4,7)	4 (2,7)	
	B2+B3	7 (4,7)	13 (8,7)	
P0/P1	P0	125 (83,3)	134 (89,3)	^a 0,130
	P1	25 (16,7)	16 (10,7)	
•Semptomlar	Karın ağrısı	100 (67,6)	124 (82,7)	^a 0,003**
	Kilo kaybı	20 (13,5)	24 (16)	^a 0,545
	Bulantı/kusma	23 (15,5)	35 (23,3)	^a 0,089
	Semptomlar/konstipasyon	3 (2,0)	3 (2,0)	^d 1,000
	Diare	63 (42,6)	33 (22,3)	^a 0,001**
	İleus	0 (0)	5 (3,3)	^d 0,060
	Akut batın	2 (1,4)	5 (3,3)	^d 0,448
	Diğer	5 (3,4)	4 (2,7)	^d 0,749
Sigara	Hiç içmemiş	50 (33,3)	55 (36,7)	^a 0,545
	Bırakmış/içiyor	100 (66,7)	95 (63,3)	

^aPearson Chi-Square Test^bStudent-t Test^cMann Whitney-U Test^dFisher Exact Test^eFisher Freeman Halton Test

**p<0,01

*p<0,05

Rezeksiyon olan hastaların striktür lokasyonları sol kolon ve herhangi bir kolon olma oranı, rezeksiyon olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (p=0,033; p=0,011; p<0,05).

Rezeksiyon olan hastaların toplam hastalık süreleri rezeksiyon olmayan hastalardan anlamlı olarak uzun bulunmuştur.

Rezeksiyon olan hastalarda karın ağrısı semptomu görülme oranı, rezeksiyon olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (p=0,003; p<0,01).

Tablo 19 Devam: Opere Olma Durumuna Göre Karşılaştırmalar

		Rezeksiyon		p
		Yok (n=150)	Var (n=150)	
Tanıda Rektal tutulum	Yok	32 (22,5)	14 (11,0)	^a 0,012*
	Var	110 (77,5)	113 (89,0)	
Eşlik eden penetran hastalık	Var	41 (27,3)	81 (54,0)	^a 0,001**
Tanıda CS ihtiyacı	Budenofalk	34 (22,7)	25 (16,7)	^a 0,191
	Kortikosteroid	50 (33,3)	48 (32,0)	
Pre-op AZA	Var	-	85 (56,7)	-
Pre-op TNF	Var	-	48 (32,0)	-
P-ANCA	Negatif	33 (89,2)	27 (100)	^d 0,090
	Pozitif	4 (10,8)	0 (0)	
ASCA	Negatif	7 (20,6)	5 (25,0)	^d 0,092
	Pozitif	27 (79,4)	15 (75,0)	
Mortalite	Var	2 (1,3)	3 (2,0)	^d 1,000

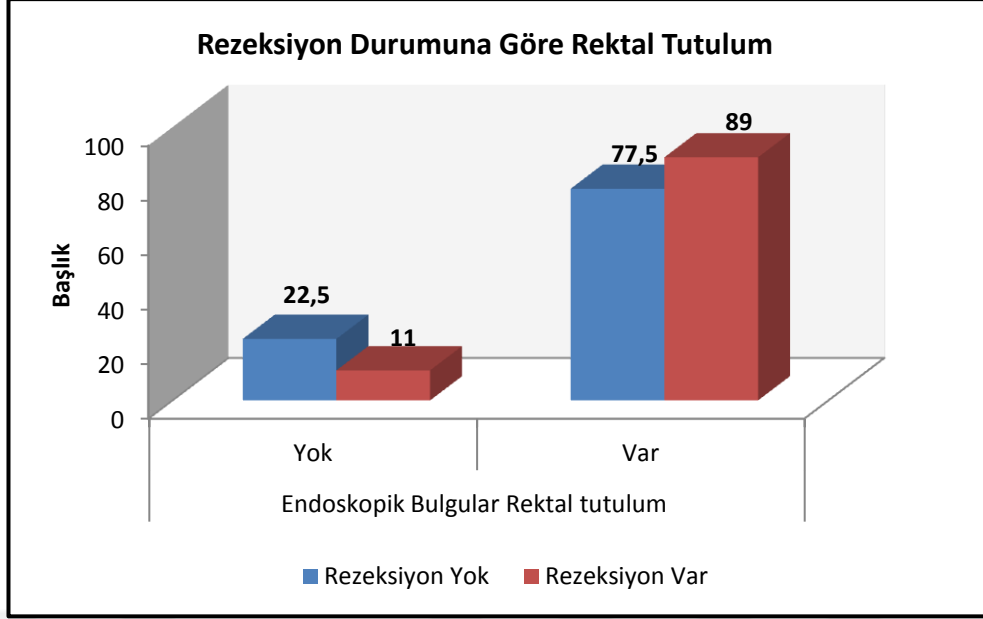
^aPearson Chi-Square Test

^dFisher Exact Test

*p<0,05

Rezeksiyon olan hastaların endoskopik bulgularında rektal tutulum görülme oranı, rezeksiyon olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (p=0,012; p<0,05).

Opere olan hastaların %32'sinin pre-op dönemde TNF-alfa blokeri, %56,7'sinin ise AZA kullandığı görüldü.



Şekil 6: Rezeksiyon durumuna göre rektal tutulumun dağılımı

Rezeksiyon olan hastaların eşlik eden penetran hastalık görülme oranı, rezeksiyon olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Operasyon geçiren hastalar geçirmeyenlerle karşılaştırıldıklarında CS kullanma oranları, P-ANCA, ASCA pozitiflikleri ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 20’de opere olan hastaların klinik özellikleri, tanı yöntemleri ile ilgili bilgiler gösterilmektedir.

Tablo 20: Opere Olan Hastalara İlişkin Özellikler (N=150)

		n (%)
Cinsiyet	Kadın	65 (43,3)
	Erkek	85 (56,7)
Tanı yaşı	Ort±Ss	32,45±12,02
	Medyan (Min-Maks)	30 (13-65)
Başlangıçta striktür	Yok	54 (36)
	Var	96 (64)
Striktür tanısından sonra rezeksiyon görülme süresi (ay)	Ort±Ss	28,09±36,21
	Medyan (Min-Maks)	12 (1-190)
Crohn tanısından sonra rezeksiyon görülme süresi (ay)	Ort±Ss	48,80±48,55
	Medyan (Min-Maks)	32 (1-225)
Semptomdan tanıya kadar geçen süre	Ort±Ss	26,96±45,70
	Medyan (Min-Maks)	7 (0-240)
•Striktür lokasyon	İleum	63 (42,0)
	İÇV	58 (38,7)
	Çekum	5 (3,3)
	Sağ kolon	20 (13,3)
	Sol kolon	17 (11,3)
	Kolon (herhangi biri)	36 (24,0)
	Anal kanal	2 (1,3)
	Üst GIS	12 (8,0)
•Tanı yöntemleri	Endoskopi	108 (72,0)
	BT	25 (16,7)
	MR Entero	10 (6,7)
	Operasyon	17 (11,3)
	Pasaj Grafisi	9 (6,0)
	Enteroklizis	17 (11,4)
CTF takip süresi (ay)	Ort±Ss	100,22±72,04
	Medyan (Min-Maks)	98,5 (6-268)
Tutulum yeri	L1	67 (44,7)
	L2	20 (13,3)
	L3	52 (34,7)
	L4	6 (4,0)
	L3+L4	2 (1,3)
	L1+L4	2 (1,3)
	L2+L4	1 (0,7)
Başlangıçtaki Karakter	B1	50 (33,3)
	B2	83 (55,3)
	B3	4 (2,7)
	B2+B3	13 (8,7)
P0/P1	P0	134 (89,3)
	P1	16 (10,7)
•Semptomlar	Karın ağrısı	124 (82,7)
	Kilo kaybı	24 (16)
	Bulantı/kusma	35 (23,3)
	Semptomlar/konstipasyon	3 (2,0)
	Diare	33 (22,3)
	İleus	5 (3,3)
	Akut batın	5 (3,3)
	Diğer	4 (2,7)
Sigara	Hiç içmemiş	55 (36,7)
	Bırakmış/içiyor	95 (63,3)

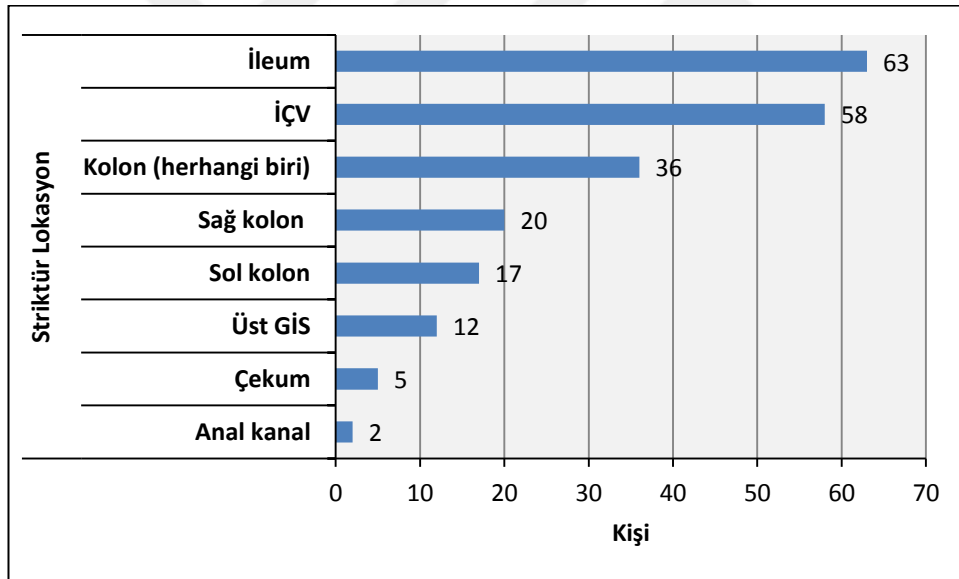
Opere olan hastaların %43,3'ü (n=65) kadın, %56,7'si (n=85) erkek olduğu görülmüştür.

Hastaların tanı yaşları 13 ile 65 yaş arasında değişmekte olup; ortalama yaş $32,45 \pm 12,02$ 'dir.

Hastaların %64'ünde (n=96) tanı anında striktür olduğu görülmüştür.

Hastaların striktür tanısından sonra rezeksiyon görülme süreleri ortalama $28,09 \pm 36,21$ ay, Crohn tanısından sonra rezeksiyon görülme süreleri ortalama $48,80 \pm 48,55$ ay, semptomdan tanıya kadar geçen süreleri ortalama $26,96 \pm 45,70$ 'dir.

Hastaların striktür lokasyonları incelendiğinde; %42'sinin (n=63) İleum, %38,7'sinin (n=58) İÇV, %3,3'ünün (n=5) Çekum, %13,3'ünün (n=20) sağ kolon, %11,3'ünün (n=17) sol kolon, %24'ünün (n=36) herhangi bir kolon, %1,3'ünün (n=2) Anal kanal, %8'inin (n=12) üst GİS olduğu görülmüştür.



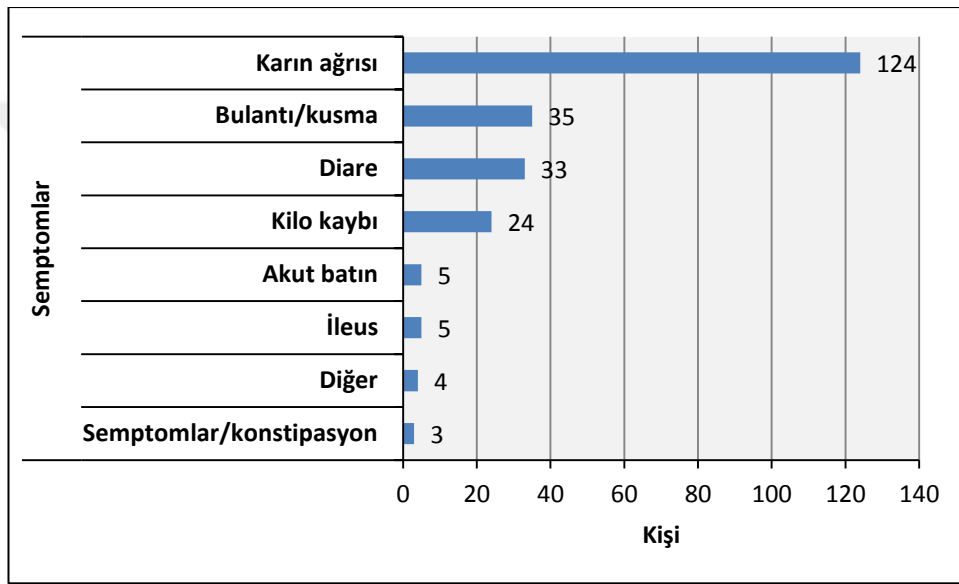
Şekil 7: Opere Hastaların Striktür Lokasyon Dağılımı

Hastaların tanı yöntemleri incelendiğinde; %72'sinin (n=108) Endoskopi, %16,7'sinin (n=25) BT, %6,7'sinin (n=10) MR Entero, %11,3'ünün (n=17) operasyon, %6'sının (n=9) Pasaj Grafisi, %11,4'ünün (n=17) Enteroklizis olduğu görülmüştür.

Hastaların tutulum yerleri incelendiğinde; %44,7'sinin (n=67) L1, %13,3'ünün (n=20) L2, %34,7'sinin (n=52) L3, %4'ünün (n=6) L4, %1,3'ünün (n=2) L3+L4, %1,3'ünün (n=2) L1+L4, %0,7'sinin (n=1) L2+L4 olduğu görülmüştür.

Hastaların semptomları incelendiğinde; %82,7'sinin (n=124) karın ağrısı, %16'sı (n=24) kilo kaybı, %23,3'ünde (n=35) bulantı/kusma, %2'sinde (n=3) semptomlar/konstipasyon, %22,3'ünde (n=33) diare, %3,3'ünün (n=5) ileus, %3,3'ünün (n=5) akut batın, %2,7'sinin (n=4) diğer semptomları olduğu görülmüştür.

Hastaların %63,3'ünün (n=95) sigarayı bırakmış ya da hala içtiği görülmüştür.



Şekil 8: Opere Hastaların Striktür Semptomlarının Dağılımı

Tablo 21'de opere edilmiş olan hastalara post operatif dönemde uygulanan medikal tedaviler gösterilmiştir.

Tablo 21: Post Operatif Dönemde Uygulanan Medikal Tedaviler (N=150)

		n (%)
Post-op hemen tedavi başladı mı?	Hayır	60 (40)
	Evet	90 (60)
	İlaçsız	56 (38,4)
	CS mono	12 (8,2)
	AZA mono	36 (24,7)
	AZA + herhangi biri	9 (6,2)
	TNF mono	3 (2,1)
	TNF + herhangi	9 (6,2)
	TNF + AZA/MTX	1 (0,7)
	TNF + AZA + CS	20 (13,7)
Post-op nüks	Yok	100 (67,6)
	Var	48 (32,4)
Pre-op AZA	Yok	65 (43,3)
	Var	85 (56,7)
Pre-op TNF	Yok	102 (68,0)
	Var	48 (32,0)
Mortalite	Yok	147 (98)
	Var	3 (2)

Hastaların %60'ına (n=90) ameliyattan hemen sonra medikal tedavi başlandığı görülmüştür. Hastaların %56,7'sinin (n=85) pre-op AZA, %32'sinin (n=48) pre-op anti-TNF kullanımı olduğu görülmüştür.

Opere olan hastaların %32,4'ü (n=48) post-op nüks etmiştir.

3 hastanın (%2) ex olduğu saptanmıştır. Hastalardan biri post-op yara yeri enfeksiyonu sonrası sepsis nedeniyle ex olmuştur. Bir hastanın AML ve bir hastanın da akciğer ca nedeniyle ex olduğu görülmüştür.

4.7. Post-operatif Nüksü Olan Hastaların Özellikleri

Tablo 22’de post operatif dönemde striktür nüksü görülen ve görülmeyen hastalar karşılaştırılmıştır.

Tablo 22: Post Operatif Dönemde Striktür Nüksü Görülen Ve Görülmeyen Hastaların Karşılaştırılması

		Post-op nüks		p
		Yok (n=100)	Var (n=49)	
Cinsiyet	Kadın	44 (44,0)	19 (38,8)	^a 0,544
	Erkek	56 (56,0)	30 (61,2)	
Tanı yaşı	Ort±Ss	31,83±12,36	33,35±11,67	^b 0,149
	Medyan (Min-Maks)	29 (13-65)	31 (14-62)	
•Striktür lokasyon	İleum	43 (43,0)	20 (40,8)	^a 0,800
	İçv	39 (39,0)	18 (36,7)	^a 0,789
	Çekum	3 (3,0)	2 (4,1)	^d 0,664
	Sağ kolon	14 (14,0)	6 (12,2)	^a 0,768
	Sol kolon	12 (12,0)	5 (10,2)	^a 0,746
	Kolon (herhangi biri)	25 (25,0)	11 (22,4)	^a 0,733
	Anal kanal	1 (1,0)	1 (2,0)	^d 0,551
	Üst GİS	10 (10,0)	2 (4,1)	^d 0,338
Multipl striktür	Yok	78 (78,0)	44 (89,8)	^a 0,079
	Var	22 (22,0)	5 (10,2)	
Hastalık süresi	Ort±Ss	138,01±79,81	197,9±59,55	^b 0,815
	Medyan (Min-Maks)	124,5 (11-395)	192 (61-307)	
Tutulum yeri	L1	48 (48,0)	19 (38,8)	^e 0,853
	L2	12 (12,0)	8 (16,3)	
	L3	33 (33,0)	18 (36,7)	
	L4	4 (4,0)	2 (4,1)	
	L3+L4	1 (1,0)	1 (2,0)	
	L1+L4	1 (1,0)	1 (2,0)	
	L2+L4	1 (1,0)	0 (0)	
Sigara	Hiç içmemiş	39 (39,0)	16 (32,7)	^a 0,451
	Bırakmış/içiyor	61 (61,0)	33 (67,3)	

^aPearson Chi-Square Test

^bStudent-t Test

^dFisher Exact Test^eFisher Freeman Halton Test

Post-op striktür nüksü riski açısından nüks eden ve etmeyen hastaların karşılaştırılmasında hastaların cinsiyetleri, tanı yaşları, striktür lokasyonları, çoklu striktür durumları, hastalık süreleri, tutulum yerleri ve sigara kullanımları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

Tablo 23’de post operatif dönemde nüks eden ve etmeyen hastaların pre ve post operatif dönem tedavilerinde kullanılan medikal tedaviler gösterilmiştir.

Tablo 23: Post-op Nüks Görülme Durumuna Göre Karşılaştırmalar

		Post op nüks		p
		Yok (n=100)	Var (n=49)	
Pre-op neler aldı	İlaçsız	22 (22,0)	13 (27,1)	^e 0,112
	Tek başına CS	14 (14,0)	3 (6,3)	
	AZA+herhangi bir ajan	25 (25,0)	17 (35,4)	
	Tek başına anti-TNF	0 (0)	1 (2,1)	
	Anti-TNF+herhangi bir ajan	2 (2,0)	2 (4,2)	
	Anti-TNF+AZA veya MTX	10 (10,0)	1 (2,1)	
	Anti- TNF+AZA+CS	23 (23,0)	7 (14,6)	
	Diğer	4 (4,0)	4 (8,3)	
Post-op TNF-alfa blokeri	Yok	27 (47,4)	21 (56,8)	^a 0,374
	Var	30 (52,6)	16 (43,2)	
Post-op nüks sonrası anti-TNF doz artırımı	Yok	54 (94,7)	36 (94,7)	^d 1,000
	Var	3 (5,3)	2 (5,3)	
Post-op AZA	Yok	54 (55,1)	37 (77,1)	^a 0,010*
	Var	44 (44,9)	11 (22,9)	
Post-op Steroid ihtiyacı	Yok	88 (89,8)	45 (93,8)	^d 0,546
	Var	10 (10,2)	3 (6,3)	
Pre-op AZA	Yok	42 (42,0)	23 (47,9)	^a 0,497
	Var	58 (58,0)	25 (52,1)	
Pre-op TNF	Yok	65 (65,0)	37 (77,1)	^a 0,137
	Var	35 (35,0)	11 (22,9)	
Pre-op Steroid	Yok	63 (63,0)	38 (79,2)	^a 0,060
	Var	37 (37,0)	10 (20,8)	
Post-op Kolonoskopi Rutgeerts	İ0	36 (52,2)	11 (45,8)	^e 0,020*
	İ1	8 (11,6)	2 (8,3)	
	İ2	13 (18,8)	2 (8,3)	
	İ3	8 (11,6)	1 (4,2)	
	İ4	4 (5,8)	8 (33,3)	
Striktürle ilişkili Çoklu Rezeksiyon	Yok	100 (100,0)	35 (71,4)	0,001**
	Var	0 (0)	14 (28,6)	

^aPearson Chi-Square Test

^dFisher Exact Test

^eFisher Freeman Halton Test

Post-op nüks varlığına göre hastaların pre-op aldıkları tedaviler ve post-op aldıkları tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir.

Post-op nüks görülmeyen hastaların post-op AZA kullanma oranı, post-op nüks görülenlerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (p=0,010; p<0,05).

Nüks görülen hastaların striktürle ilişkili çoklu rezeksiyon olma oranı, nüks görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

4.8. Cerrahi Tedavi Geçirmiş Olan Hastaların Post Operatif Dönemdeki Yönetimi

Tablo 24’de post-op dönemde kullanılan tedaviler özetlenmiştir

Tablo 24: Cerrahi Tedavi Uygulanmış Olan Hastaların Post Operatif Dönem Özellikleri

Post-op hemen başlanan tedavi	CS mono	12 (13,3)
	AZA mono	36 (40)
	AZA+herhangi	9 (10)
	TNF mono	3 (3,3)
	TNF+AZA/MTX	9 (10)
	TNF+AZA+CS	1 (1,1)
	Diğer	20 (22,2)
Post-op erken tedavi kaçınıcı başlanan ay	1.ay	51 (56,0)
	2.ay	12 (13,2)
	3.ay	18 (19,8)
	4.ay	7 (7,7)
	5.ay	1 (1,1)
	6.ay	2 (2,2)
Post-op 3.ay kolonoskopi	Yok	84 (53,8)
	Anastomoz aktif hastalık	17 (10,9)
	Farklı lokasyon aktif hastalık	24 (15,4)
	Remisyon	25 (16,1)
	Stenozan	4 (2,6)
Post-op 3.ay Fekal Kalprotektin	Ort±Ss	24,91±74,27
	>150 olan hasta sayısı/total bakılan hasta	12/22 (54,5)
Post-op 3.ay BT	Yok	136 (93,8)
	Aktif hastalık	2 (1,4)
	Remisyon	6 (4,1)
	Penetran	1 (0,7)
Post-op 6.ay kolonoskopi	Yok	85 (54,5)
	Anastomoz aktif hastalık	25 (16,1)
	Farklı lokasyon aktif hastalık	26 (16,6)
	Remisyon	21 (13,5)
	Stenozan	4 (2,6)
Post-op 6.ay Fekal Kalprotektin	Ort±Ss	18,08±64,88
	>150 olan hasta sayısı/total bakılan hasta	8/16 (50)
Post-op 6.ay BT	Yok	132 (91,7)
	Aktif hastalık	5 (3,5)
	Remisyon	4 (2,8)
	Penetran	3 (2,1)
•Post-op 1.yıl kolonoskopi	Yok	67 (48,5)
	Anastomoz aktif hastalık	22 (15,9)
	Farklı lokasyon aktif hastalık	38 (27,5)
	Remisyon	22 (13,6)
	Stenozan	7 (4,3)
Post-op 1.yıl Fekal Kalprotektin	Ort±Ss	47,40±155,75
	>150 olan hasta sayısı/total bakılan hasta	16/27 (59,2)
Post-op 1.yıl BT	Yok	126 (91,3)
	Remisyon	7 (5,1)
	Stenozan	1 (0,7)
	Penetran	4 (2,9)

Hastaların post-op tedavi durumları incelendiğinde hastaların %60'ına (n=90) erken dönemde tedavi başlandığı görüldü. Hastaların post-op hemen başlanan tedavileri incelendiğinde; %13,3'ü (n=12) tek başına CS, %40'ı (n=36) tek başına AZA, %10'u (n=9) AZA + herhangi bir ajan, %3,3'ü (n=3) tek başına TNF-alfa blokeri, %10'u (n=9) TNF-alfa blokeri +AZA veya MTX, %1,1'inin (n=1) TNF-alfa blokeri +AZA+CS, %22,2'sinin (n=20) diğer ilaçları aldıkları görülmüştür. Toplamda %61,1'inde AZA, %14,4'ünde TNF-alfa blokeri başlanmıştır.

Araştırmaya katılan hastaların post-op tedaviye kaçınıcı ayda başladıkları incelendiğinde; %56'sı (n=51) 1.ay, %13,2'si (n=12) 2.ay, %19,8'i (n=18) 3.ay, %7,7'si (n=7) 4.ay, %1,1'i (n=1) 5.ay, %2,2'si (n=2) 6.aydır.

Hastaların post-op 3.ay kolonoskopi sonuçları incelendiğinde; %10,9'u (n=17) anastomoz aktif hastalık, %15,4'ü (n=24) farklı lokasyon aktif hastalık, %16,1'i (n=25) remisyon, %2,6'sının (n=4) stenoza hastalıkları olduğu görülmüştür. Stenoza hastalıklarının tamamı anastomozdaydı.

Hastaların post-op 3.ay fekal kalprotektin değerleri >150 olan hasta sayısı bakılmış olan hastaların %54,5'tur.

Hastaların post-op 6.ay kolonoskopi sonuçları incelendiğinde; %16,1'i (n=25) anastomoz aktif hastalık, %16,6'sı (n=26) farklı lokasyon aktif hastalık, %13,5'i (n=21) remisyon, %2,6'sının (n=4) stenoza hastalıkları olduğu görülmüştür. Stenoza hastalıklarının tamamı anastomozdaydı.

Hastaların post-op 6.ay fekal kalprotektin değerleri >150 olan hasta sayısı bakılmış olan hastaların %50'sidir.

Araştırmaya katılan hastaların post-op 1.yıl kolonoskopi sonuçları incelendiğinde; %15,9'u (n=22) anastomoz aktif hastalık, %27,5'i (n=38) farklı lokasyon aktif hastalık, %13,6'sı (n=22) remisyon, %4,3'ünün (n=7) stenoza, %0,6'sının (n=1) penetran hastalıkları olduğu görülmüştür. Toplam %48,3'ünde endoskopik hastalık nüksü mevcuttur. Stenoza hastalıklarının 5'i anastomoz bölgesinde iken 2'si farklı lokasyondaydı.

Hastaların post-op 1.yıl fekal kalprotektin değerleri >150 olan hasta sayısı bakılmış olan hastaların %59,2'sidir.

Tablo 25’de post-op stenoz nüksü olan hastaların özellikleri gösterilmiştir

Tablo 25: Post-op Stenoz Nüksü Olan Hastaların Özellikleri

		n (%)
Post-op nüks	Yok	100 (67,1)
	Var	49 (32,9)
Post-op nüks süresi (ay)	<i>Ort±Ss</i>	60,14±59,64
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	47 (3-276)
•Nüks görüntüleme	Yok	1 (2,1)
	Endoskopi	39 (79,6)
	BT	6 (12,2)
	MR Enterografi	1 (2,1)
	Enteroklizis	2 (4,1)
Nüks sonrası medikal tedavi revizyonu	Yok	55 (36,7)
	Var	95 (63,3)
Nüks sonrası anti-TNF doz artırımı	Yok	90 (94,7)
	Var	5 (5,3)
Nüks Sonrası Başlanan Medikal Tedavi	Tek başına CS	8 (8,4)
	Tek başına AZA	18 (18,9)
	AZA + herhangi bir ajan	15 (15,8)
	Tek başına TNF-alfa blokeri	18 (18,9)
	TNF-alfa blokeri + herhangi bir ajan	6 (6,3)
	TNF-alfa blokeri + AZA veya MTX	20 (21,1)
	TNF-alfa blokeri + AZA + CS	2 (2,1)
	Diğer	6 (6,3)
TNF-alfa blokeri kullananlar	Yok	49 (51,5)
	Var	46 (48,4)
Striktürle ilişkili çoklu rezeksiyon varlığı ve zamanı (ay)	Yok	136 (90,7)
	Var	14 (9,3)
	<i>Ort±Ss</i>	72,70±43,05
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	77 (14-136)
•Çoklu rezeksiyon nedeni	Anastomoz darlığı	9 (69,2)
	Farklı bölgede darlık	5 (38,5)
•Çoklu rezeksiyon bölgesi	Segmenter İB rezeksiyonu	7 (53,8)
	Segmenter kolon rezeksiyonu	3 (23,1)
	Subtotal kolektomi	2 (15,4)
	Ostomi	5 (38,5)
•Striktür dışı nedenlerden dolayı operasyon türü	Yok	223 (74,3)
	Rezeksiyon	22 (7,3)
	Ostomi Kapatılması	25 (8,3)
	Seton/fistülektomi	28 (9,3)
	Ostomi	9 (3,0)
•Striktür dışı nedenlerden dolayı operasyon nedeni	Penetran hastalık	26 (35,6)
	Perianal hastalık	33 (45,2)
	Ostomi kapatılması	26 (35,6)
	Malignite şüphesi	1 (1,3)
	Dirençli hastalık	2 (2,7)

Hastaların %32,9’unda (n=49) post-op nüks olduğu görülmüştür. Nüks süreleri 3 ile 276 ay sonra olup; ortalama süre 60,14±59,64 aydır.

Hastaların %63,3’ünde (n=95) nüks sonrası medikal tedavi değişikliği var olduğu, %5,3’ünün (n=5) nüks sonrası TNF doz artırımı yapıldığı görülmüştür.

Hastaların %63,3'ünde (n=95) nüks sonrası medikal tedavi değişikliği yapılmış olduğu saptanmıştır. Hastalara medikal tedavi değişikliği ile başlanılanlar incelendiğinde; %8,4'ünün (n=8) tek başına CS , %18,9'unun (n=18) tek başına AZA, %15,8'inin (n=15) AZA + herhangi bir ajan, %18,9'unun (n=18) tek başına TNF-alfa blokeri, %6,3'ünün (n=6) TNF-alfa blokeri + herhangi bir ajan, %21,1'inin (n=20) TNF-alfa blokeri + AZA veya MTX, %6,3'ünün (n=2) TNF-alfa blokeri + AZA + CS, %6,3'ünün (n=6) diğer ilaçları kullandıkları görülmüştür.

Hastaların %48,4'üne (n=46) post-op dönemde TNF-alfa blokeri başlandığı görülmüştür. %5,3'ünün (n=5) nüks sonrası TNF doz artırımı yapıldığı görülmüştür.

Hastaların %9,3'ünde (n=14) striktürle ilişkili tekrarlayan rezeksiyon var olduğu görülmüştür ve süreleri 14 ile 136 ay arasında değişmekte olup; ortalama süre $72,70 \pm 43,05$ aydır.

Araştırmaya katılan hastaların tekrarlayan rezeksiyon nedeni incelendiğinde; %69,2'si (n=9) anastomoz darlığı, %38,5'i (n=5) farklı bölgelerde darlık geliştiği görülmüştür.

Hastaların çoklu rezeksiyon bölgeleri incelendiğinde; %53,8'i (n=7) segmenter İB rezeksiyonu, %23,1'inin (n=3) segmenter kolon rezeksiyonu, %15,4'ünün (n=2) subtotal kolektomi, %38,5'inin (n=5) ostomi olduğu görülmüştür.

Hastaların striktür dışı nedenlerden dolayı operasyon nedenleri incelendiğinde; %35,6'sının (n=26) penetran hastalık, %45,2'sinin (n=33) perianal hastalık, %35,6'sının (n=26) ostomi kapatılması, %1,3'ünün (n=1) malignite şüphesi, %2,7'sinin (n=2) dirençli hastalık nedenleri olduğu görülmüştür.

Hastaların striktür dışı nedenlerden dolayı operasyon türleri incelendiğinde; %7,3'ü (n=22) rezeksiyon, %8,3'ünün (n=25) fermatür, %9,3'ünün (n=28) seton/fistülektomi, %3'ünün (n=9) ostomi olduğu görülmüştür.

4.9. Tanı Sırasında Saptanmış Stenoz Vakaları İle Takip Sırasında Saptanmış Stenoz Vakalarının Karşılaştırılması

Takip sırasında stenoz gelişenler ile tanı sırasında stenozu olan hastaların karşılaştırması Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26: Tanıda Darlık Varlığına Göre Karşılaştırmalar

		Tanıda darlık		p
		Yok (n=110)	Var (n=190)	
Cinsiyet	Kadın	47 (42,7)	81 (42,6)	^a 1,000
	Erkek	63 (57,3)	109 (57,4)	
Tanı yaşı	Ort±Ss	30,51±12,08	35,06±12,96	^b 0,003**
	Medyan (Min-Maks)	27,5 (14-65)	33 (13-70)	
Semptomdan tanıya kadar geçen süre	Ort±Ss	21,99±37,00	32,25±55,19	^c 0,206
	Medyan (Min-Maks)	6 (0-180)	8 (0-360)	
•Striktür lokasyon	İleum	40 (36,4)	81 (42,6)	^a 0,286
	İÇV	46 (41,8)	84 (44,2)	^a 0,687
	Çekum	3 (2,7)	11 (5,8)	^a 0,226
	Sağ kolon	9 (8,2)	23 (12,1)	^a 0,289
	Sol kolon	13 (11,8)	11 (5,8)	^a 0,064
	Kolon (herhangi biri)	21 (19,1)	34 (17,9)	^a 0,796
	Anal kanal	4 (3,6)	3 (1,6)	^d 0,265
	Üst GIS	7 (6,4)	18 (9,5)	^a 0,348
•Tanı yöntemleri	Endoskopi	90 (81,8)	152 (80)	^a 0,701
	BT	15 (13,6)	39 (20,5)	^a 0,134
	MR Entero	9 (8,2)	9 (4,7)	^a 0,226
	Operasyon	2 (1,8)	15 (7,9)	^a 0,028*
	Pasaj Grafisi	5 (4,5)	6 (3,2)	^d 0,539
	Enteroklizis	4 (3,7)	17 (8,9)	^a 0,086
Multipl Striktür	Yok	99 (90,0)	155 (81,6)	^a 0,051
	Var	11 (10,0)	35 (18,4)	
Striktür sayısı	Ort±Ss	1,13±0,41	1,22±0,50	^c 0,056
	Medyan (Min-Maks)	1 (1-3)	1 (1-3)	
CTF takip süresi (ay)	Ort±Ss	103,94±62,56	79,39±66,14	^b 0,002**
	Medyan (Min-Maks)	102 (6-268)	55 (6-258)	
Tutulum yeri	L1	37 (33,6)	83 (43,7)	^e 0,059
	L2	21 (19,1)	16 (8,4)	
	L3	47 (42,7)	75 (39,5)	
	L4	1 (0,9)	6 (3,2)	
	L3+L4	1 (0,9)	7 (3,7)	
	L1+L4	3 (2,7)	2 (1,1)	
	L2+L4	0 (0)	1 (0,5)	
•Semptomlar	Karın ağrısı	70 (64,8)	154 (81,1)	^a 0,002**
	Kilo kaybı	7 (6,5)	37 (19,5)	^a 0,002**
	Bulantı/kusma	18 (16,7)	40 (21,1)	^a 0,358
	Semptomlar/konstipasyon	0 (0)	6 (3,2)	^d 0,090
	Diare	19 (17,6)	77 (41,0)	^a 0,001**
	İleus	0 (0)	5 (2,6)	^d 0,163
	Akut batın	2 (1,9)	5 (2,6)	^d 1,000
	Diğer	5 (4,6)	4 (2,1)	^a 0,293
Sigara	Hiç içmemiş	39 (35,5)	66 (34,7)	^a 0,900
	Bırakmış/içiyor	71 (64,5)	124 (65,3)	

^aPearson Chi-Square Test

^bStudent-t Test

^cMann Whitney-U Test

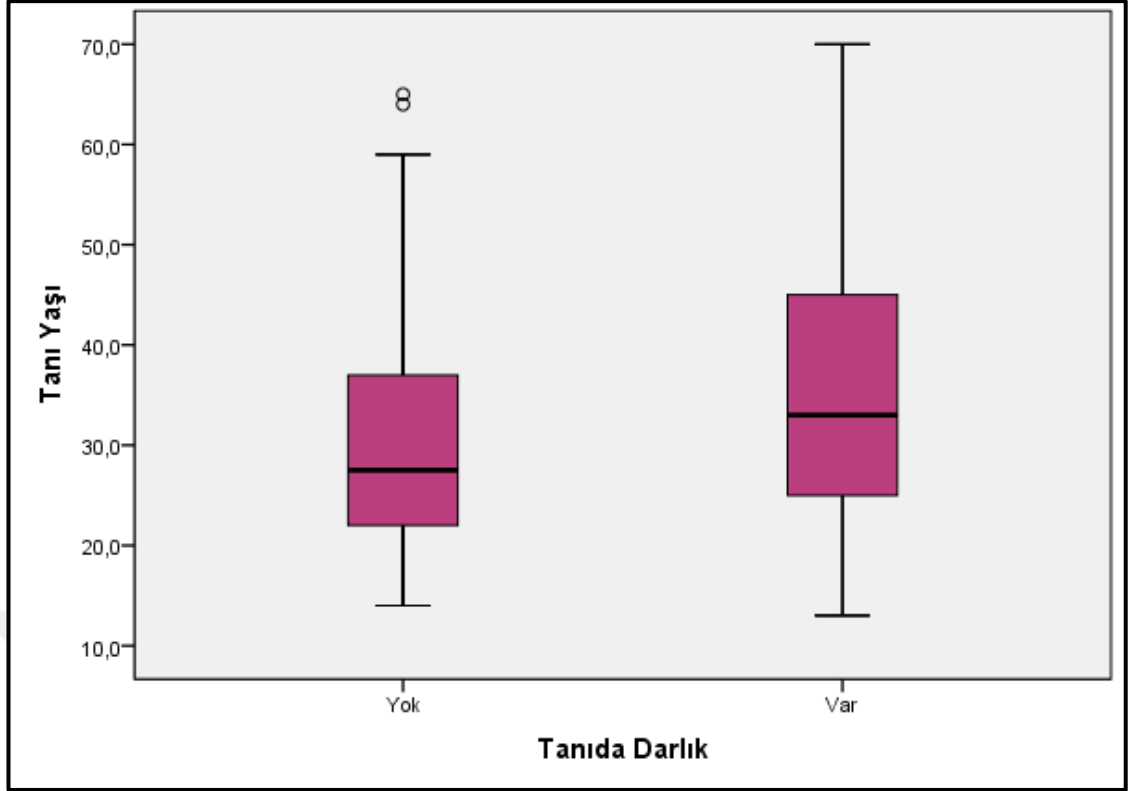
^dFisher Exact Test

^eFisher Freeman Halton Test

**p<0,01

*p<0,05

Tanıda darlık görülen hastaların tanı yaşları, darlık görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (p=0,003; p<0,01).



Şekil 9: Tanıda darlık varlığına göre tanı yaşlarının dağılımı

Tanıda darlık varlığına göre hastaların striktür lokasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tanıda darlık görülen hastaların darlık tanı yönteminin operasyon olma oranı, darlık görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,028$).

Tanı sırasında darlığı olan hastalar ile olmayanlar karşılaştırıldığında çoklu striktür görülme oranı ve striktür sayıları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

Tanıda darlık görülen hastaların CTF takip süreleri, darlık görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$).

Tanıda darlık olan hastalarda karın ağrısı, kilo kaybı, diare semptomları görülme oranı, tanıda darlık olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,002$; $p=0,002$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Tanıda darlık varlığına göre hastaların sigara kullanma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 26 Devam: Tanıda Darlık Varlığına Göre Karşılaştırmalar

		Tanıda darlık		p
		Yok (n=110)	Var (n=190)	
Eşlik eden perianal hastalık	MR bulgularında	11 (45,8)	1 (3,3)	^a 0,001**
Eşlik eden penetran hastalık	Yok	60 (54,5)	118 (62,1)	^a 0,223
	Var	50 (45,5)	72 (37,9)	
Apendektomi	Yok	94 (85,5)	144 (75,8)	^a 0,054
	Var	16 (14,5)	46 (24,2)	
•Tedavi Yöntemi	Medikal	93 (84,5)	154 (81,1)	^a 0,445
	Balon Dilatasyon	1 (0,9)	3 (1,6)	^d 1,000
	Rezeksiyon	22 (20,0)	48 (25,3)	^e 0,290

^aPearson Chi-Square Test ^dFisher Exact Test ^eFisher Freeman Halton Test *p<0,05

Tanıda darlık olmayan hastaların MR bulgularında perianal hastalık saptanma oranı istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha fazla bulundu. (p=0,001; p<0,01).

4.10 Prognoz

Çalışmanın gerçekleştirildiği tarihteki güncel duruma göre tablo 21 de gösterildiği gibi hastaların %88'i (n=73) 5-ASA, %8,4'ü (7) SZP, %70,6'sının (n=24) budenofalk, %26,5'i (n=9) prednol, %90,3'ü (n=186) AZA, %9,7'si (n=20) MTX kullandıkları görülmüştür. Biyolojik ajanlar içinden ise araştırmaya katılan hastaların %29,3'ü (n=88) infliximab, %14,3'ü (n=43) adalimumab, %1,7'si (n=5) vedolizumab, %2'si (n=6) ustekinumab, %2,7'si (n=8) certolizumab, kullandıkları görülmüştür. (Tablo 24)

Hastaların biyolojik ajan gerekçeleri incelendiğinde; %43,3'ü (n=58) stenoza, %3,7'si (n=5) penetran, %14,2'si (n=19) perianal, %6,7'si (n=9) şiddetli luminal hastalık aktivitesi, %26,1'i (n=35) konvansiyonel tedaviye dirençli luminal hastalık, %2,2'si (n=3) ek romatolojik hastalıkları, %3,7'si (n=5) stenoza + penetran hastalık olduğu görülmüştür.

Tablo 27: Alınan Son Tedaviye Göre Dağılım

Güncel tedavi		n (%)
5-ASA/Salazopyrin	5-ASA	73 (88,0)
	Salazopyrin	7 (8,4)
Budenofalk/Prednol	Budenofalk	24 (70,6)
	Prednol	9 (26,5)
AZA/MTX	AZA	186 (90,3)
	MTX	20 (9,7)
Infliximab	Yok	212 (70,7)
	Var	88 (29,3)
Adalimumab	Yok	257 (85,7)
	Var	43 (14,3)
Vedolizumab	Yok	295 (98,3)
	Var	5 (1,7)
Ustekinumab	Yok	294 (98,0)
	Var	6 (2,0)
Certolizumab	Yok	292 (97,3)
	Var	8 (2,7)
Biyolojik ajan gerekçesi	Stenozan hastalık	58 (43,3)
	Penetran hastalık	5 (3,7)
	Perianal hastalık	19 (14,2)
	Şiddetli hastalık	9 (6,7)
	Dirençli hastalık	35 (26,1)
	Ek romatolojik hastalık	3 (2,2)
	Stenozan + Penetran	5 (3,7)

Hastaların son endoskopik ve radyolojik durumları Tablo 28’de gösterilmiştir. Araştırmaya katılan hastaların %65,3’ünün (n=196) güncel endoskopileri vardı. Hastaların %77’sinde (n=151) atlamalı tutulum, %90,3’ünün (n=177) rektal tutulum görülmüştür.

Hastaların güncel endoskopileri incelendiğinde hastaların %80,1’inde stenoz görülmüdü.

Hastaların güncel BT sonuçları incelendiğinde; %13’ü (n=39) aktif hastalık, %9’u (n=27) remisyon, %6,4’ü (n=19) stenozan, %3,3’ü (n=10) penetran, %1’i (n=3) stenozan + penetran olduğu görülmüştür.

Hastaların güncel MR sonuçları incelendiğinde; %2,7’si (n=8) aktif hastalık, %8,4’ü (n=25) remisyon, %2,7’si (n=8) stenozan, %2,3’ü (n=7) penetran, %9,4’ü (n=28) perianal hastalık, %0,3’ü (n=1) penetran + perianal hastalıklar olduğu görülmüştür.

Hastaların %74,7’sinde (n=224) klinik remisyon var olduğu saptanmıştır.

Tablo 28: Hastaların Son Endoskopik ve Radyolojik Durumları

		n (%)
Güncel Endoskopi	Var	196 (65,3)
Skip Lezyon	Var	151 (77,0)
Rektal Tutulum	Var	177 (90,3)
Güncel Endoskopide Stenoz	Var	39 (19,8)
Güncel BT	Yok	201 (67,2)
	Aktif hastalık	39 (13,0)
	Remisyon	27 (9,0)
	Stenozan	19 (6,4)
	Penetran	10 (3,3)
	Stenozan+penetran	3 (1,0)
Güncel MR	Yok	222 (74,2)
	Aktif hastalık	8 (2,7)
	Remisyon	25 (8,4)
	Stenozan	8 (2,7)
	Penetran	7 (2,3)
	Perianal hastalık	28 (9,4)
	Penetran + Perianal	1 (0,3)
Klinik Remisyon	Yok	72 (24,0)
	Var	224 (74,7)
	Bilinmiyor	4 (1,3)
Takibi Süresince Davranış Paterni Değişimi	Yok	51 (18,4)
	Var	226 (81,6)
Son Davranış Paterni	Stenotik	81 (29,3)
	Penetran	13 (4,7)
	İnflamatuvar	91 (33)
	Remisyon	50 (18,1)
	Perianal+stenotik	16 (5,8)
	Perianal+penetran	6 (2,2)
	İnflamatuvar+perianal	14 (5,1)
	Perianal	5 (1,8)
Ex	Yok	295 (98,3)
	Var	5 (1,7)

Hastaların %81,6'sının (n=226) takibi süresince davranış paterni değiştiği görülmüştür. Son davranış paterni sonuçları incelendiğinde; %4,7'sinin (n=13) penetran, %29,3'ü (n=81) stenotik, %33'ü (n=91) inflamatuvar, %18,1'i (n=50) remisyon, %5,8'i (n=16) perianal+stenotik, %2,2'si (n=6) perianal+penetran, %5,1'i (n=14) inflamatuvar+perianal, %1,8'i (n=5) perianal olduğu görülmüştür.

Hastaların %1,7'sinin (n=5) ex olduğu görülmüştür. Ex olan hastaların mortalite sebepleri incelendiğinde 2 hastanın akut myeloid lösemi (AML), 1 hastanın akciğer kanseri (ca), 1 hastanın rezeksiyon operasyonu sonrası yara yeri enfeksiyonuna bağlı sepsis nedeniyle ex olduğu görüldü. 1 hastanın mortalite sebebi ise mevcut veri kaynaklarında bulunamadı. Ex olan iki AML hastasının medikal geçmişi incelendiğinde azatiopürin kullanımı saptanmadı. 1 hastada ise infliximab kullanımı mevcuttu.

5.TARTIŞMA

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde 1999-2021 yılları arasında açılmış İBH dosyaları arasında bulunan 300 stenozaan CH hastası ile yapılmıştır. Hastaların median takip süreleri 74 aydır.

Hastaların %42,7'si (n=128) kadın, %57,3'ü (n=172) erkekti. E/K oranı 1.3/1 olarak bulundu. Yaşları 19 ile 82 arasında değişmekte olup; ortalaması 45 olarak hesaplandı. Hastaların tanı yaşları ise 13 ile 70 yaş arasında değişmekte olup; ortalama tanı yaşı 33 idi. Crohn Hastalığı için ortalama tanı yaşı 30 dur. Hastalık 20-30 yaşlarında ilk pikini yapar sonrasında 50 yaşlarında küçük bir pik daha yapar. Kadın/erkek farkı anlamlı olmamakla birlikte kadınlarda erkeklerden hafifçe daha yüksek oranda görülür [3]. Bernstein ve arkadaşlarının 2006 yılında Kanada'da yaptığı bir epidemiyoloji çalışmasında tanı için pik yaş 20-29 yaş arası olduğu ve E/K oranının ise 1/1.3 ile kadınlarda hafifçe daha yüksek olduğu görülmüştür [67]. 2008 yılında Yang ve arkadaşlarının Güney Kore'de yaptığı epidemiyoloji çalışmasında ise E/K oranı 2.8/1 olarak erkeklerde daha yüksek bulunmuştur. Literatüre bakıldığında genel olarak Batı toplumlarında kadın hâkimiyeti görülürken Doğu toplumlarında ise erkek hâkimiyeti gösterilmiştir [68]. Bizim çalışmamızda CH tanı yaşı literatürle uyumlu bulunmuştur. E/K oranı da Doğu popülasyonu ile uyumlu şekilde erkeklerde daha yüksek oranda görüldü.

Çalışmamızda medyan hastalık süresi 137 aydır. Semptomdan tanıya kadar geçen sürelerine bakıldığında ise 0 ile 360 ay arasında değişmekte olup; ortalama süre 28 ay, median süre ise 7 aydır. Banerjee ve arkadaşlarının 2017 yılında Hindistan'da 720 CH hastası ile yaptıkları çalışmada medyan hastalık süresi 108 ay, semptomdan tanıya kadar geçen ortalama süre ise 25,78 ay olarak bulunmuştur [69]. Literatür ile karşılaştırıldığında hastalarımızın hastalık süreleri daha uzun olup semptomdan tanıya kadar geçen sürelerinin benzer olduğu görüldü.

Çalışmamızda CH tanısından itibaren striktür gelişimine kadar geçen süre 1 ile 292 ay arasında değişmekte olup; ortalama süre 54 ay ve medyan süre ise 40 aydır. 2001 yılında Louis ve arkadaşlarının Belçika'da 297 hasta ile yaptıkları çalışmada striktür gelişimine kadar geçen medyan süre 66 ay (4-120 ay) olarak bulunmuştur.

Literatür ile karşılaştırıldığında bizim hastalarımızda daha kısa süre içinde striktür geliştiği dikkat çekmektedir [70].

Araştırmaya katılan hastaların CH tutulum lokasyonları incelendiğinde; %40'ı L1, %12,3'ü L2, %40,7'si L3, %2,3'ü L4 olduğu görülmüştür. 2017 yılında Çin'de 2283 hasta ile yapılan bir çalışmada lokasyonların %30,3 L1, %31,2 L2, %35,4 L3, %2,2 L4 şeklinde olduğu görülmüştür [71]. 2007 yılında Norveç'te 200 hasta ile yapılan bir çalışmada ise %27 L1, %45 L2, %26 L3, %2 L4 şeklinde dağılmıştır [72]. Literatürle karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda kolon (L2) tutulumunun daha az iken ileum (L1) ve ileokolonik (L3) tutulumun ise daha fazla olması dikkat çekmektedir. Üst gis tutulum oranı ise benzer oranlarda görülmüştür. Lokasyon farkının bizim çalışmamızda başlangıçta stenoza karakterde olan hastaların çoğunlukta olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Çalışmamızda hastaların başlangıçtaki karakterleri incelendiğinde; %33'ü inflamatuvar (B1), %56,7'si stenoza (B2), %3,7'si penetran (B3), %6,7'si B2+B3 olduğu görülmüştür. Hastaların %13,7'sinde perianal hastalık mevcuttur. Çin'de yapılmış olan çalışmada hastaların %44,1'i B1, %29'u B2 ve %19,2'si B3 karakterinde saptanmıştır [71]. Norveç'te yapılmış olan çalışmada ise hastaların %60,5'u B1, %27,5'u B2, %12'si ise B3 karakterindeydi [72]. 2021 yılında yapılan bir meta analizde tanı anında perianal hastalık oranı ise ortalama %11,5 olarak bulunmuştur [73]. Tanı anındaki perianal hastalık oranı literatür ile benzerdir. Çalışmanın stenoza hastalık konusunda retrospektif bir inceleme olması nedeniyle hastalığın doğal gidişi konusunda yorum yapılması mümkün değildir. Çalışmanın gerçekleştirildiği hastane tersiyer bir merkezdir bu nedenle hastaların % 76,5'luk kısmı dış merkezde tanı konularak yönlendirilmiş hastalar olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda tanıda darlık görülen hastaların tanı yaşları, darlık görülmeyenlerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,003$; $p<0,01$). Tanıda darlık varlığına göre hastaların semptomdan tanıya kadar geçen süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da tanıda darlık görülen hastaların semptomdan tanıya kadar geçen sürelerinin yaklaşık 1 yıl daha uzun görülmüştür. 2017 yılında Hindistan'da yapılmış olan bir çalışmada da tanıda görülen gecikmenin stenoza komplikasyon gelişme oranını arttırdığı

gösterilmiştir [69]. 2022’de yapılan bir meta-analizde de gecikmiş tanının stenoza hastalık gelişme oranını arttırdığı gösterilmiştir [74].

CH’da klinik tablo hastalığın lokalizasyonuna, inflamasyonun şiddetine ve hastalık davranışına bağlıdır [37]. Çalışmamızda tanı sırasında darlık olan hastalarda karın ağrısı, kilo kaybı, diare semptomları görülme oranı, tanıda darlık olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,002$; $p=0,002$; $p=0,001$; $p<0,01$). Literatürde de bu üç semptomun CH’da en yaygın görülen üç semptom olduğu gösterilmiştir [37]. Bu sonuçlar ile tanıda darlıkla gelen hastalarımızın daha semptomatik olduğu görülmüştür. Ancak stenoza hastalıkta sıklıkla görülmesi beklenen bulantı-kusma gibi obstruktif semptomlarda tanıda darlık olan ve olmayan hastalarda anlamlı fark saptanmamıştır.

Striktürle komplike CH çoğunlukla intestinal fibrozis sonucu gelişir [75]. Çalışmamızda tanıda darlık görülmeyen hastaların endoskopik bulgularında skip lezyon var olma oranı, darlık görülenlerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,036$; $p<0,05$). Endoskopide skip lezyonlar mukozal inflamasyonun dolaylı bir göstergesi olup tanıda darlık ile başvuran hastalarda inflamatuvar fenotipin değil fibroz ile karakterize stenoza tipin ön plana çıktığı için böyle bir bulgu saptandığı düşünüldü.

Çalışmamızda hastaların %40,7’sinde takipleri boyunca eşlik eden penetran hastalık (perianal hastalık dışı) geliştiği görüldü. CH seyri boyunca stenoza ve penetran komplikasyonlar sıklıkla birlikte görülebilmektedir. Penetran komplikasyonların, intestinal inflamasyon ve lümen daralması varlığında artan intralümenal basınç sonucu geliştiği varsayılmaktadır. 2017 yılında Amerika’da 45 çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada penetran hastalık tespit edilen hastaların %98’inde stenoza hastalık da eşlik etmekteydi [76]. 2000 yılında Avusturya’da yapılan bir çalışmada ise penetran hastalık nedeniyle opere olan hastaların %96,3’ünde eşlik eden stenoza hastalık tespit edilmiştir [77]. Bu çalışmalar stenoza hastalığın penetran hastalık gelişiminde güçlü bir etken olduğu hipotezini desteklemektedir.

Apendektominin bağırsak mikroflorasını değiştirerek İBH gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir ancak bununla ilgili tartışmalı sonuçlar vardır.

Literatüre bakıldığında bu riskin özellikle apendektomi sonrası altı ayda en yüksek olduğu görülmüştür. Bu da sebebin aslında hastaların CH semptomlarının apandisit ile karıştırılması ve bundan dolayı apendektomi yapılmış olabileceğini düşündürmektedir [78]. Her iki durumda da daha önce apendektomi geçirmiş olmanın normal popülasyona göre CH gelişim riskini arttırdığı gösterilmiştir [79]. Bizim çalışmamızda hastaların %20,7'sinde tanı öncesinde apendektomi olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda endoskopi ve kesitsel görüntüleme sonuçlarının uyumsuz olabileceği görüldü. Sadece endoskopi ile tanı konulan hastaların striktür lokasyonları İÇV olma oranı, sadece görüntüleme ile tanı konulnlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Endoskopi ile İÇV'de darlık görülen 124 hastanın sadece %13,7'sinde ($n=17$) kesitsel görüntüleme yöntemlerinde darlık bulgusu tanımlanıyordu. Bu hastaların büyük kısmında endoskopide İÇV'nin geçilememesinin nedeninin mukozal inflamasyon ve ödeme bağlı olduğu düşünöldü. Bu hastaların opere olma oranlarının % 15 civarında olması da bu savı destekler niteliktedir, muhtemelen inflamatuvar darlık medikal tedaviye daha iyi yanıt vermekte ve daha az operasyon gerektirmektedir.

Sadece endoskopi ile tanı konulan hastaların striktür lokasyonları ileum ve üst GİS olma oranı, sadece görüntüleme ile tanı konulanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$). Gastroskopik ve kolonoskopik değerlendirme ile tüm ince bağırsağın değerlendirilmesi yeterli olmadığı için bu doğal bir bulgudur. Tüm gastrointestinal traktın incelenebilmesi ve fistül/abse gibi penetran komplikasyonların gözden kaçmaması için stenoza hastalıkta radyolojik görüntüleme yöntemlerinin önemi büyüktür [53].

Sadece endoskopi ile tanı konulan hastaların tedavi yöntemi medikal olma oranı, sadece görüntüleme ile tanı konulanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek ve rezeksiyon olma oranı anlamlı seviyede düşük saptanmıştır ($p=0,001$). Bunun sebebi olarak endoskopi ile tanı alan hastalarımızın çoğunun striktür lokasyonunun İÇV olması (%53,1) ve çalışmamızda İÇV tutulumlu hastalarımızın içinde rezeksiyona giden hastaların oranının daha az olması olduğu düşünöldü.

Sadece endoskopi ile tanı konulan hastalarda karın ağrısı, bulantı-kusma semptomları görülme oranı, sadece görüntüleme ile tanı konulanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptanmıştır ($p=0,032$; $p=0,022$; $p<0,05$). Görüntüleme ile tanı konulan hastaların striktür lokalizasyonları ileum ve üst GIS olma oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bulantı kusma ve karın ağrısı ince bağırsak darlıklarında kolon darlıklarına nazaran daha sık görülen bulgulardır [80]. Bunun sonucu olarak sadece görüntüleme ile tanı konulan hastalarımızda anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldüğü düşünülmüştür.

CH tedavisinde tedavi indüksiyon ve idame olarak 2 fazda düzenlenir. İndüksiyon tedavisinde genel olarak steroidler tercih edilirken idame tedavi seçenekleri arasında azatioprin, 6-merkaptopurin ve metotreksat gibi immun modülatörlerin yanı sıra TNF- α , IL-12/23 ve integrin $\alpha 4\beta 7$ 'ye karşı antikorlar gibi biyolojik ilaçlar yer alır. ÜK'de sıklıkla kullanılan mesalamin tedavilerinin ise CH'da anlamlı bir yanıtı neden olmadığı birçok çalışmada gösterilmiştir ancak yan etki profili güvenli olduğundan bir tedavi seçeneği olarak kalmaya devam etmektedir [55]. Çalışmamızda hastalara CH tanı anında başlanan tedavilere bakıldığında %56'sının 5-ASA, %53'ünün AZA, %32,7'sinin kortikosteroid, %23,3'ünün antibiyotik, %19,7'sinin budenofalk, %5,7'sinin infliximab, %3,7'sinin adalimumab, %3,3'ünün SZP, %0,7'sinin certolizumab kullandıkları görülmüştür. Tanı anında immunmodülatör ve TNF-alfa blokeri kullanım oranlarının yüksek olmasında tanı anında stenoza komplikasyon ile başvuran hasta oranının yüksek olmasının etkili olduğu düşünüldü.

Striktürler lokasyon olarak anastomoz ve de novo olarak 2 ye ayrılır. De novo striktürler en sık ileumda ve ileokolonda görülür [6]. Literatüre bakıldığında 2003 yılında 150 hasta ile yapılan bir çalışmada stenoza hastalık en çok ileum ve ileokolonda görülmüştür [81]. Bizim çalışmamızda hastaların striktür lokasyonları incelendiğinde; %40,3'ü ileum, %43,3'ü İÇV, %4,7'si çekum, %10,7'si sağ kolon, %8'i sol kolon, %18,3'ü herhangi bir alanda kolon, %2,3'ü anal kanal, %8,3'ü üst GIS olduğu görülmüştür. Literatürle uyumlu olarak ileum ve ileokolon hâkimiyeti vardır. Hastaların striktür sayıları 1 ile 3 arasında değişmekte olup %84,6'sında 1, %12'sinde 2 ve %3,3'ünde 3 striktür izlendi. 2000 yılında Viyana'da yapılmış olan çalışmada

hastaların %61,9'unda 1, %19'unda 2 ve %7,1'inde 3 striktür alanı izlenmiştir [77]. Bizim çalışmamıza göre multipl striktür görülme oranının daha yüksek olma nedeninin sözü geçen çalışmanın sadece opere olmuş hastalarla yapılmış olması olabileceği düşünüldü.

Araştırmaya katılan hastaların striktür tanısı sonrası birinci basamak tedavi yöntemleri incelendiğinde; %79,6'sı medikal, %1,3'ü balon dilatasyon, %23'ü rezeksiyon olduğu görülmüştür. Medikal tedavi yöntemleri inflamatuvar striktürler üzerinde etkili olabilirken fibrotik striktürler üzerinde etkili olmadığı bilinmektedir [30]. Günümüzde intestinal fibrozisi geri çevirmede etkili bir tedavi henüz bulunamamıştır [82]. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastalarımızın yüzde yetmişe yakın büyük bir kısmının medikal tedavi sonrası yanıtı olmadığı görülmüştür. Hastalara medikal tedavide uygulananlar incelendiğinde; %12,5'i tek başına CS, %6,6'sı tek başına AZA, %38,9'u AZA + herhangi bir ajan, %7,9'u tek başına anti-TNF, %4,6'sı anti-TNF + herhangi bir ajan, %11,7'si anti-TNF + AZA veya MTX, %7,5'i anti-TNF + AZA + CS, %10'u diğer ilaçlar olduğu görülmüştür. Totale bakıldığında hastalarımızın %31,7'si TNF-alfa blokeri, %64,7'si AZA kullanmaktaydı. Çalışmamızda kullanılan ilaca göre hastalarda yanıt görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her bir medikal tedavi için yanıtızlık oranı yanıt görülme oranından daha fazla bulunmuştur. Kullanılan ilaca göre hastalarda rezeksiyon görülme oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da TNF-alfa blokeri ve AZA tedavilerinin rezeksiyona gitme oranlarının önemli oranda daha az olduğu saptanmıştır. Tek başına TNF-alfa blokeri alan hastalar için bakıldığında bu hastaların %73,7'sinde, AZA ve herhangi bir ajan alan hastalar için ise %67,7'sinde takipleri süresince cerrahi rezeksiyon olmadığı görüldü. 2008 yılında İtalya'da 15'i stenoza 20 CH hastası ile yapılan bir TNF-alfa blokeri çalışmasında hiçbir hastanın stenoza semptomlarında ilerleme görülmemiş veya yeni bir stenoz gelişimi izlenmemiştir. Hastaların %58'inde ise remisyon izlenmiştir [83]. Bizim çalışmamızda ise TNF-alfa blokeri altında remisyon oranı %32,4 olup TNF-alfa blokeri dışı medikal tedavi altındaki hastalar ile karşılaştırıldığında remisyon oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p:0,835$). 2010 yılında

Amerika’da 306 hasta ile yapılan bir çalışmada 5-asa, AZA, kortikosteroid, antibiyotikler veya herhangi bir medikal tedavinin ilerde komplikasyon gelişmesi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Hatta tanı anında 5-asa başlanmış olan hastaların diğerlerine göre komplikasyon geliştirme riskinin 2 kat fazla olduğu görülmüştür [84]. 2005 yılında Fransa’da yapılan bir çalışmada yıllar içinde immunsupresanların tedavide kullanımının artmasına rağmen komplikasyon gelişmesi ve rezeksiyona gitme oranları arasında yüzdesel olarak düşüş görülse de istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir [85]. 2011 yılında yine Fransa’da yapılan bir çalışmada ise AZA ve TNF-alfa blokeri kullanımının daha az komplikasyon gelişimi ve daha az rezeksiyon oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [86]. Literatürdeki bu bilgiler ve bizim çalışmamızın sonuçları ışığında CH’nın stenoza bir fenotipe ilerleme riskinin mevcut terapiler tarafından yalnızca minimal düzeyde değiştirilebildiği söylenebilir [87]. Literatürdeki kanıtlar göstermektedir ki inflamasyon fibrozisin başlaması için gerekli olsa da progresyonu için inflamasyonun devamı şart değildir. Burada fibrozisi düzenleyen mekanizmalar inflamasyonu düzenleyenlerden farklı görünmektedir. Bu, striktürlerin neden aktif inflamasyonun remisyonundan yıllar sonra bile ortaya çıkabileceğini açıklayabilir [75].

Aynı zamanda TNF-alfa blokerlerinin fibrozisi tetikleyerek striktür gelişmesine neden olabileceklerine dair vaka bildirimleri olsa da [88] yapılan çalışmaların çoğunda böyle bir etki gösterilememiştir. 2002 yılında Kuzey Amerika, Avrupa ve İsrail’de yapılan çok merkezli bir çalışmada TNF-alfa blokeri tedavisinin remisyon sürelerini uzattığı ve striktür görülme oranını arttırmadığı gösterilmiştir. [89]. Bizim çalışmamızda tanı öncesinde TNF-alfa blokeri kullanım oranı ise %9,3 bulunmuştur.

CH hastalarının %80 kadarında 10 yıllık bir süre içinde en az bir cerrahi rezeksiyon gerekir ve bunların büyük çoğunluğunu da stenoza hastalar oluşturur [6]. Bizim çalışmamızda araştırmaya katılan stenoza Crohn hastaların %50’sinin rezeksiyon olduğu görülmüştür. Hastalara striktür tanısından ortalama 28 ay, Crohn tanısından ortalama 48 ay sonra rezeksiyon yapılmıştır. 2012 yılında Ankara’da yapılan bir çalışmada tanı ve ameliyat arasındaki süre ortalama $57,3 \pm 61,9$ ay bulunmuştur [90]. 2020 yılında İngiltere’de yapılan bir çalışmada ise CH tanısından operasyona kadar geçen süre ortalama ise 10,2 yıl olarak bulunmuştur [91]. Her iki

çalışma ile karşılaştırıldığında bizim hastalarımızda ortalama rezeksiyona gitme süresi daha kısa bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların %76,7'si rezeksiyon öncesi medikal tedavi almıştır. Hastaların pre-op aldığı tedaviler incelendiğinde; %11,3'ü tek başına CS, %28'i AZA+herhangi bir ajan, %0,7'si tek başına anti-TNF, %2,7'si anti-TNF+herhangi bir ajan, %8'inin anti-TNF+AZA veya MTX, %20,7'sinin anti-TNF+AZA+CS, %5,3'ünün diğer ilaçları aldıkları görülmüştür. AZA ve TNF-alfa blokeri kullanımında total oranlara bakıldığında ise %56,7'si AZA, %32,1'i TNF-alfa blokeri almaktaydı. Ankara'da yapılmış olan çalışmada bu oranlar AZA için %52,2 iken TNF-alfa blokeri için %8,7 idi [90]. İngiltere'de yapılan çalışmada ise AZA için %38 iken TNF-alfa blokeri için %11 bulunmuştur. Kortikosteroid kullanımı karşılaştırıldığında ise diğer çalışmalarda bu oranlar sırasıyla %58,7 ve %40 olup bizim çalışmamızda totalde %32 olarak bulundu [90][91]. Literatür ile karşılaştırıldığında AZA ve TNF-alfa blokeri kullanımının bizim çalışmamızda özellikle TNF-alfa blokeri kolunda belirgin olarak daha yüksek iken CS kullanımının ise daha düşük olduğu görülmüştür.

Çalışmamıza katılan hastaların rezeksiyon alanları incelendiğinde; %46,1'i ileoçekal rezeksiyon, %24,3'ü sağ hemikolektomi, %26,9'u segmenter ib rezeksiyonu, %5,9'u segmenter kolon rezeksiyonu, %3,3'ü subtotal kolektomi, %1,3'ü sol hemikolektomi, %4,6'sı ileostomi, %1,3'ü striktüroplasti alanlarında oldukları görülmüştür. Ankara'da yapılmış olan çalışmada ileoçekal rezeksiyon/sağ hemikolektomi oranı %45,5, ileoçekal rezeksiyon+Striktüroplasti oranı %4,3, segmenter ince barsak rezeksiyonu %21,7, segmenter kolon rezeksiyonu %2,1, total kolektomi %6,5 olduğu görülmüştür [90]. 2009 yılında Amerika'da yapılmış olan bir çalışmada ise hastaların %49'una ileoçekal, %11'ine segmenter ib rezeksiyonu yapılmıştı [92]. Genel olarak CH'a bağlı rezeksiyonlarda en sık ileoçekal rezeksiyon/sağ hemikolektomi ve ince barsak rezeksiyonu yapıldığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda da sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda rezeksiyon olan hastaların striktür lokasyonlarının sol kolon ve kolonun herhangi bir yerinde olma sıklığı daha fazladır ($p=0,033$; $p=0,011$; $p<0,05$). Norveç'te yapılmış olan IBSEN çalışmasında ileal lokalizasyondaki hastaların rezeksiyon riski daha yüksek bulunmuştur [72]. 2000 yılında İsveç'te yapılmış bir çalışmada ileoçekal ve ileokolonik tutulum rezeksiyon için risk faktörü olarak

gösterilmiştir [93]. Literatüre bakıldığında da genel anlamda ileal ve ileokolonik hastalık rezeksiyon için risk faktörü olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak ileal ve ileokolonik hastalık için opere olma/olmama oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken kolonik tutulumu sahip hastaların rezeke olma oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Rezeksiyon olan hastaların tanı yöntemlerinin endoskopi olma oranı, rezeksiyon olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Bunun sebebi olarak endoskopi ile tanı alan hastalarımızın çoğunun striktür lokasyonunun İÇV olması (%53,1) ve İÇV tutulumlu hastalarımızın içinde rezeksiyona giden hastaların oranının daha az olması olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda rezeksiyon olan hastalarda karın ağrısı semptomu görülme oranı, rezeksiyon olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,003$; $p<0,01$). Literatüre de bakıldığında inatçı karın ağrısı semptomunun tek başına operasyon endikasyonu olabildiği görülmüştür. Nyugen ve arkadaşlarının Amerika’da yapmış olduğu çalışmada hastaların %16’sının inatçı karın ağrısı nedeniyle opere edildiği görülmüştür [92]. Başka bir çalışmada ise inatçı karın ağrısının rezeksiyonlar içindeki oranının %79 olduğu gösterilmiştir [94] Çalışmamızda rezeksiyon olan hastalarda diare semptomu görülme oranı, rezeksiyon olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Diare semptomu ön planda aktif mukozal inflamasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. İnflamatuvar striktürler üzerinde ise medikal tedavi yöntemleri başarılı olabildiğinden [30] bu hastaların rezeksiyona giden hastalar arasında oranlarının anlamlı olarak düşük bulunduğu düşünülebilir.

Araştırmamız sonucunda rezeksiyon olan hastaların endoskopik bulgularında rektal tutulum görülme oranı, rezeksiyon olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,012$; $p<0,05$). Literatüre bakıldığında da çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak CH’da rektal tutulumun kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [37] [95].

Çalışmamızda rezeksiyon olan hastaların eşlik eden penetran hastalık görülme oranı, rezeksiyon olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Penetran hastalığın CH’da rezeksiyon riskini

arttırdığı ve CH seyrinde görülen operasyon endikasyonlarından biri olduğu bilinmektedir [84] . 2012 yılında Amerika’da yapılan bir çalışmada da yine penetran hastalığın tek başına rezeksiyon riskini arttıran faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir [18].

Rezeksiyon tedavisi CH hastaları için küratif değildir ve hastaların büyük çoğunluğu çeşitli zamanlarda nüks ederler [96]. Bizim çalışmamızda hastaların %32,9’unda post-op stenozan hastalık nüksü olduğu görülmüştür. Ortalama nüks süresi ise 60 aydır. 2019 yılında İngiltere’de yapılan bir çalışmada ortalama 60 aydaki nüks stenoz oranı %38,6 olarak bulunmuştur [91]. Bizim çalışmamızda da bu orana yakın olmakla birlikte nüks stenozan hastalık oranı daha az bulunmuştur. Hastaların post-op 1.yıl kolonoskopi sonuçları incelendiğinde; toplam %48,3’ünde endoskopik hastalık nüksü görülmüştür. Bunların %15,9’u anastomoz aktif hastalık, %27,5’i farklı lokasyon aktif hastalık, %13,6’sı remisyon, %4,3’ü stenozan (%71,4’lük kısmı anastomozda), %0,6’sı penetran hastalıktır. 2010 yılında yapılan Crohn hastalığının teşhisi ve tedavisine ilişkin ikinci Avrupa kanıta dayalı Konsensus (ECCO)’unda rezeksiyon sonrası hastaların endoskopik takibinden elde edilen veriler, post-op tedavi olmadığında ameliyat sonrası nüks oranının %65-90 civarında olduğunu göstermiştir [97]. Bizim çalışmamızda bu oranın önemli oranda düşük olduğu görülmüştür. Bunun sebebi olarak hastalarımızın büyük çoğunluğuna post-op erken dönemde tedavi başlanması düşünüldü.

Çalışmamızda rezeke olan hastaların %60’ına post op erken dönemde tedavi başlandığı görülmüştür. Bu tedavilerin %61,1’i AZA tedavisi ve %14,4’ü TNF-alfa blokeri idi. Hastaların post-op erken tedaviye kaçınıcı ayda başladıkları incelendiğinde; %56’sı 1.ay, %13,2’si 2.ay, %19,8’i 3.ay, %7,7’si 4.ay, %1,1’i 5.ay, %2,2’si 6.aydır. Hastaların yarısından fazlasına rezeksiyon sonrası 1.ayda tedavi başlandığı görülmüştür. Hastalara nüks sonrası başlanan tedaviler incelendiğinde; hastaların toplamda %48,4’ünün anti TNF, %62,1’inin AZA kullandıkları görülmüştür. İngiltere’de yapılmış olan çalışmada post-op erken dönemde hastaların %42’sine immunsupresan, %18’ine ise TNF-alfa blokeri başlandığı görülmüştür. Revizyonla ise %13’üne immunsupresan başlanırken %33’üne TNF-alfa blokeri başlandığı

görülmüştür [91]. Bizim çalışmamızda hem immunsupresan hem TNF-alfa blokeri tedavi başlanma oranları daha yüksektir.

İstatistik değerlendirmeler sonucunda bu tedaviler arasında post op nüks riskini anlamlı olarak azaltan tek tedavinin AZA tedavisi olduğu bulunmuştur ($p=0,010$; $p<0,05$). Literatüre bakıldığında da thiopürin türevlerinin post op nüksün engellenmesinde diğer tedavilere üstün olduğu gösterilmiştir [97] [93]. 2004 yılında İtalya'da yapılan bir çalışmada azatioprinin post-op nüks riskini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir [98].

Hastalarımızın %9,3'ünde striktürle ilişkili çoklu rezeksiyon var olduğu görülmüştür. Reoperasyon süreleri 14 ile 136 ay arasında değişmekte olup; ortalama süre $72,70\pm43,05$ aydır. Ankara'da yapılmış olan çalışmada striktür nedeni ile opere olan hastaların ikinci bir operasyon geçirme oranları %32,6 olarak bulunmuştur [90]. İngiltere'de yapılan çalışmada ise re-operasyon oranı %22,3 bulunmuştur ve bu oran ortalama 60 aylık takip süresi içindedir. Bu çalışma ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda stenoz nedeni ile re-operasyon geçirme oranı önemli oranda düşük bulunmuştur. Hastaların çoklu rezeksiyon nedeni incelendiğinde; %69,2'sinin anastomoz darlığı, %38,5'inin farklı bölgede darlık nedeniyle olduğu görülmüştür.

Çalışmamızdaki hastaların re-operasyon geçirme oranları ve 1.yıl endoskopik nüks oranları literatür ile karşılaştırıldığında daha düşüktür. Bunun sebebi olarak hastalarımızın büyük çoğunluğuna post-op erken dönemde tedavi başlanması ve yine hastalarımızın yarısından fazlasında post-op rekürrens çalışmalarının çoğunda etkinliği kanıtlanmış bir tedavi olan AZA tedavisinin kullanılıyor olması düşünülebilir.

Rutgeerts skoru (RS), 1990'ların başında Crohn hastalarında postoperatif nüksü tahmin etmek için geliştirilmiştir [99]. Bu skora sisteminin ameliyat sonrası endoskopik nüks ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur. Düşük dereceli mukozal inflamasyonu olan hastalarda (i0 ve i1) 7 yıl içinde semptomatik nüks oranı %9 iken, yüksek dereceli hastalığı olanlarda (i3 ve i4) semptomatik nüks oranı 4 yıllık bir aralıkta neredeyse %100 görülmüştür [46]. 2016 yılında İngiltere'de yapılan bir çalışmada Rutgeerts i4 lezyonlar anastomoz striktürü nedeniyle re-operasyon açısından risk faktörü olarak bulunmuştur [100]. Bizim çalışmamızda da Rutgeerts

skoru i4 olanların post op nüks stenoz geliştirme oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,020$).

Bu çalışmayla stenozaan CH hastalarımızın demografik verilerini, kullanılan farklı tedavi yöntemlerini ve stenozaan hastalık açısından prognozlarını değerlendirdik. Çalışmamız retrospektif çalışmaların bilinen ve engellenemez dezavantajlarına sahipti. Her ne kadar poliklinik dosyalarımızda sistem sorgulama, semptom sorgulama ve muayene bulguları kısmı bulunsa da bunların doldurulması standardize değildi. Görüntüleme yöntemlerinde de standardizasyon yoktu. Tanı yılı çok önce olan veya başka yerde tanı alıp bizim hastanemizde takip olmak için sonradan başvuran hastalarda tanı zamanına dair verilerin büyük kısmında eksiklikler vardı. Değerlendirmeler sadece stenozaan karakterdeki hastalar arasında yapılmış olup stenozaan hastalık olmayan bir hastalıklı kontrol grubu yoktu. İlerleyen süreçte komplikasyon gelişmemiş bir kontrol grubu dahil edilmesi ile bu konuda daha detaylı araştırmalar yapılabilir.

6.SONUÇ

Çalışmamızda tanı anında darlık ile başvuran hastaların tanı yaşlarının daha büyük ve semptomdan tanıya kadar geçen sürelerinin daha uzun olması nedeniyle bu hastaların tanıda gecikme yaşanan hastalar olduğu düşünülebilir. Takibimizdeki stenoza Crohn hastalarının %80'e yakın bir kısmı dış merkezlerde tanı aldıktan sonra yönlendirilen hastalardır. Merkezimiz tersiyer bir sağlık kuruluşu olduğundan komplike hastaların bir süre sonra takip ve tedavi için merkezimize yönlendiriliyor olmasının da tanı anında stenoza hastalıkta bu yüksek orana sebep olmuş olabileceği düşünüldü.

Rezeksiyona gitme oranları arasında da anlamlı bir fark olmasa da AZA ve TNF-alfa blokeri tedavileri alan hastaların rezeksiyona gitme oranlarının sayısal olarak daha az olduğu görüldü. Hastaların pre-op tedavileri içinde AZA ve özellikle TNF-alfa blokeri kullanım oranının literatür ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bunun yanında kortikosteroid tedavi kullanım oranının ise daha düşük olduğu saptandı.

Hastalarımızın striktür gelişme ve rezeksiyona gitme süreleri literatür ile karşılaştırıldığında daha kısa bulundu. Bu durum striktür tanısında yaşanan gecikmeden kaynaklanabileceği gibi pre-op dönemdeki TNF-alfa blokeri kullanımı ile de ilişkili olabilir. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda stenoza hastalığa eşlik eden penetran hastalık olmasının ve rektal tutulumun rezeksiyona gitme riskini arttırdığı gösterildi. Eşlik eden penetran hastalığın yoğun inflamatuvar aktiviteye işaret edebileceğini dolayısıyla medikal tedavi yanıtsızlığını artırabileceğini buna bağlı olarak cerrahi tedavi ihtimalini artırabileceği düşünüldü.

Hastalarımızın post-op dönemde hem mukozal hem de stenoza hastalık nüksü ek olarak re-operasyon oranlarının literatür ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu saptandı. Post-op dönemde hastaların yaklaşık yarısına erken medikal tedavi başlandığı ve bu hastaların büyük bölümünde AZA ve TNF-alfa blokeri tedavilerinin tercih edildiği görüldü. AZA tedavisinin post-op nüks riskini anlamlı olarak azalttığı gösterildi. Hastalarımızda görülen düşük nüks ve re-operasyon oranlarının erken ve etkin post-op medikal tedavi yönetimiyle ilişkili olabileceği düşünüldü.

7.KAYNAKLAR

- [1] Baumgart DC, Carding SR. Series Gastroenterology 1 Inflammatory bowel disease : cause and immunobiology. *Lancet* 2007;369:1627–40.
- [2] Geboes K, Colombel JF, Greenstein A, Jewell DP, Sandborn WJ, Vatn MH, et al. Indeterminate colitis: A review of the concept - What's in a name? *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:850–7. <https://doi.org/10.1002/ibd.20361>.
- [3] Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1088–103. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.04.010>.
- [4] Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* (London, England) 2017;389:1741–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31711-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1).
- [5] Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2018;98:661–9.
- [6] Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, Sandborn WJ. Crohn's disease complicated by strictures: A systematic review. *Gut* 2013;62:1072–84. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304353>.
- [7] Rieder F, Bettenworth D, Ma C, Parker CE, Lee A, Nelson SA, et al. disease 2019;48:347–57. <https://doi.org/10.1111/apt.14853>.An.
- [8] D'Haens G, Rutgeerts P. Postoperative recurrence of Crohn's disease: Pathophysiology and prevention. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:295–303. <https://doi.org/10.1097/00054725-199911000-00010>.
- [9] Oppenheimer GD. Regional Enteritis : Historical Perspective Colorectal Carcinomas in Adenomas n.d.;90:1310–1.
- [10] Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:255–81. [https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(05\)70056-X](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(05)70056-X).
- [11] Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2010;6:339–46.
- [12] Fonager K, Sørensen HT, Olsen Jø. Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the National Registry of Patients, 1981-1992. *Int J Epidemiol* 1997;26:1003–8. <https://doi.org/10.1093/ije/26.5.1003>.
- [13] Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54.e42. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>.
- [14] Mak JWY, Ng SC. Epidemiology of fibrostenosing inflammatory bowel disease. *J Dig Dis* 2020;21:332–5. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12853>.
- [15] Burisch J, Kiudelis G, Kupcinkas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a

- European population-based inception cohort: An Epi-IBD study. *Gut* 2019;68:423–33. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315568>.
- [16] Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 2013;145:158-165.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.007>.
- [17] Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Turk N, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. Initial disease course and treatment in an inflammatory bowel disease inception cohort in Europe: The ECCO-EpiCom cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:36–46. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000436277.13917.c4>.
- [18] Coates DR, Chin JM, Chung STL. 基因的改变 NIH Public Access. *Bone* 2011;23:1–7. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.298.SURGERY>.
- [19] Khalili H, Håkansson N, Chan SS, Chen Y, Lochhead P, Ludvigsson JF, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: Results from two large prospective cohort studies. *Gut* 2020;69:1637–44. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319505>.
- [20] Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: The role of environmental factors. *Autoimmun Rev* 2004;3:394–400. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2004.03.002>.
- [21] Wakefield AJ, Sawyerr AM, Hudson M, Dhillon AP, Pounder RE. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1991;36:1147–50. <https://doi.org/10.1007/BF01297463>.
- [22] Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37:668–73. <https://doi.org/10.1136/gut.37.5.668>.
- [23] Berg DJ, Zhang J, Weinstock J V, Ismail HF, Earle KA, Alila H, et al. IL-10 – Deficient Mice 2002;1527–42. <https://doi.org/10.1053/gast.rostaglandins>.
- [24] Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut* 2011;60:631–7. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.223263>.
- [25] Li Y, De Haar C, Peppelenbosch MP, Van Der Woude CJ. New insights into the role of STAT3 in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1177–83. <https://doi.org/10.1002/ibd.21884>.
- [26] Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124:40–6. <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50021>.
- [27] Wang MH, Picco MF. Crohn's Disease: Genetics Update. *Gastroenterol Clin North Am* 2017;46:449–61. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.002>.
- [28] Williams G, Hughes LE, Hallett MB. Toxic oxygen metabolite production by circulating phagocytic cells in inflammatory bowel disease 1990;187–93.
- [29] Assche G Van, Geboes K, Rutgeerts P. Medical Therapy for Crohn ' s Disease

Strictures 2004;10:55–60.

- [30] Services L, Local S, District H, Hospital C, Services L, Local S, et al. Crohn ' s Disease associated Strictures Title page n.d. <https://doi.org/10.1111/jgh.14119>.
- [31] Rieder F, Fiocchi C. Intestinal fibrosis in inflammatory bowel disease - Current knowledge and future perspectives. *J Crohn's Colitis* 2008;2:279–90. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2008.05.009>.
- [32] Pucilowska JB, Williams KL, Lund PK. Fibrogenesis IV. Fibrosis and inflammatory bowel disease: Cellular mediators and animal models. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:653–9. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2000.279.4.g653>.
- [33] Toy LS, Scherl EJ, Kornbluth A, Marion JF, Greenstein AJ, Agus S, et al. Complete bowel obstruction following initial response to infliximab therapy for crohn's disease: A series of a newly described complication. *Gastroenterology* 2000;118:A569. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(00\)84412-1](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(00)84412-1).
- [34] Davis B, Rivadeneira DE. Complications of Colorectal Anastomoses: Leaks, Strictures, and Bleeding. *Surg Clin North Am* 2013;93:61–87. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2012.09.014>.
- [35] Klein M, Linnemann D, Rosenberg J. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced colopathy. *BMJ Case Rep* 2011;2–5. <https://doi.org/10.1136/bcr.10.2010.3436>.
- [36] Keihanian S, Moss AC. Crohn's disease stricture evaluation and management. *Tech Gastrointest Endosc* 2016;18:136–44. <https://doi.org/10.1016/j.tgie.2016.08.004>.
- [37] Torres J, Mehandru S, Colombel J, Peyrin-biroulet L. Crohn ' s disease 2016;6736:1–15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31711-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1).
- [38] Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month* 2018;64:20–57. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001>.
- [39] Gearry RB, Ph D, Frizelle FA, Sci MM. The Spectrum of Perianal Crohn's Disease in a Population-Based Cohort n.d.:773–7. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31825228b0>.
- [40] Sands BE. From Symptom to Diagnosis : Clinical Distinctions Among Various Forms of Intestinal Inflammation 2004:1518–32. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.02.072>.
- [41] Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn ' s Disease in Adults 2001;96.
- [42] Liu JK, Lichtenstein GR, Endoscopy G. Crohn ' s Disease Activity Index 2018.
- [43] Harvey RF, Bradshaw JM. Methods and Devices Reviews of Books The Diabetic Pregnancy ' Simple ' index n.d.:514.
- [44] Hart L. IBD scoring systems n.d.
- [45] Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G. Predictability of the Postoperative Course of Crohn ' s Disease 1990.
- [46] Chongthammakun V, Fialho A, Fialho A, Lopez R, Shen B. Correlation of the

Rutgeerts score and recurrence of Crohn ' s disease in patients with end ileostomy 2017;5:271–6. <https://doi.org/10.1093/gastro/gow043>.

- [47] İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesi Arşivi
- [48] Assche G Van, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn ' s disease : Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2010;4:7–27. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.12.003>.
- [49] Lichtenstein GR, Loft E V, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Methodologist MG, et al. ACG Clinical Guideline : Management of Crohn ' s Disease in Adults 2018:1–37. <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27>.
- [50] Zholudev A, Zurakowski D, Ph D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic Testing with ANCA , ASCA , and Anti-OmpC in Children and Young Adults with Crohn ' s Disease and Ulcerative Colitis : Diagnostic Value and Correlation with Disease Phenotype 2004:2235–41. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.40369.x>.
- [51] Diagnosis C. Endoscopy in Inflammatory Bowel Diseases 2004:1561–73. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.03.023>.
- [52] Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, Sandborn WJ, Clinic C, Foundation CC, et al. HHS Public Access 2016;62:1072–84. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304353.Crohn>.
- [53] Bettenworth D, Bokemeyer A, Baker M, Mao R, Parker CE, Nguyen T, et al. Assessment of Crohn ' s disease-associated small bowel strictures and fibrosis on cross-sectional imaging : a systematic review 2019:1115–26. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-318081>.
- [54] Bouzas R, Chaparro M, Garcı V. Systematic review : the use of ultrasonography , computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis , assessment of activity and abdominal complications of Crohn ' s disease 2011:125–45. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04710.x>.
- [55] Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease 2022;325:69–80. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.18936.Management>.
- [56] Feld LD, Rubin DT, Feld AD. View from the Hill Legal Risks and Considerations Associated with Inflammatory Bowel Disease : A Primer. *Am J Gastroenterol* 2018:7–9. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0204-7>.
- [57] Wc L, Wang Y, Jk M, Hanauer S, Wc L, Wang Y, et al. Aminosaliclates for induction of remission or response in Crohn's disease (Review) 2016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008870.pub2.www.cochranlibrary.com>.
- [58] Ild GARYW, Utherland LLS, Teinhart AHIS, Reenberg GORG. Methotrexate for the treatment of crohn's disease b 1995:292–7.
- [59] Prefontaine E, Jk M, Lr S. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn ' s disease (Review) 2010.
- [60] Dignass A, Assche G Van, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The

second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn ' s disease : Current management. *J Crohn's Colitis* 2010;4:28–62.
<https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.12.002>.

- [61] Sandborn WJ, Colombel JF. Disease : Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials 2008:644–53. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.03.014>.
- [62] Colombel J, Sandborn WJ, Assche G Van, Ph D, Axler J, Kim H, et al. new england journal 2013:699–710. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215734>.
- [63] Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, Haens GRD, Schreiber S. CLINICAL – ALIMENTARY TRACT Effects of Adalimumab Therapy on Incidence of Hospitalization and Surgery in Crohn ' s Disease : Results From the CHARM Study 2008:1493–9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.07.069>.
- [64] Yamamoto T, Watanabe T. Surgery for luminal Crohn ' s disease 2014;20:78–90. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.78>.
- [65] Froehlich F, Pittet V. Maintenance of Surgically Induced Remission of Crohn ' s Disease 2008:130–5. <https://doi.org/10.1159/000111027>.
- [66] Roy P, Kumar D. P. Roy and D. Kumar 2004:1428–37. <https://doi.org/10.1002/bjs.4804>.
- [67] Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1559–68. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00603.x>.
- [68] District K, Study AK, Park JB, Park E, Kim KJ, Moon G. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in the Songpa- 2008;14:542–9. <https://doi.org/10.1002/ibd.20310>.
- [69] Pal RBP. Risk factors for diagnostic delay in Crohn ' s disease and their impact on long-term complications : how do they differ in a tuberculosis endemic region ? 2018. <https://doi.org/10.1111/apt.14617>.
- [70] Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Nasr FA, Yafi E, et al. Behaviour of Crohn ' s disease according to the Vienna classification : changing pattern over the course of the disease 2001:777–82.
- [71] Li X, Song P, Li J, Tao Y, Li G, Li X, et al. The Disease Burden and Clinical Characteristics of Inflammatory Bowel Disease in the Chinese Population : A Systematic Review and Meta-Analysis n.d.:1–12. <https://doi.org/10.3390/ijerph14030238>.
- [72] Henriksen M, Jahnsen JØR, Lygren I, Aadland E, Schulz TOM, Vatn MH, et al. Clinical course in Crohn ' s disease : Results of a five-year population- based follow-up study (the IBSEN study) 2007:602–10. <https://doi.org/10.1080/00365520601076124>.
- [73] Tsai L, Mccurdy JD, Ma C. Epidemiology and Natural History of Perianal Crohn ' s Disease : A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Cohorts 2022:1477–84.
- [74] Jayasooriya N, Baillie S, Blackwell J, Bottle A, Petersen I, Creese H, et al. Systematic review with meta- - analysis : Time to diagnosis and the impact of delayed diagnosis

- on clinical outcomes in inflammatory bowel disease 2023:635–52.
<https://doi.org/10.1111/apt.17370>.
- [75] Pak W, Chan W, Leong RWL. Crohn ' s disease associated strictures 2018;1:998–1008. <https://doi.org/10.1111/jgh.14119>.
 - [76] Orscheln ES, Dillman JR, Towbin AJ, Denson LA, Trout AT. Penetrating Crohn disease : does it occur in the absence of stricturing disease ? *Abdom Radiol* 2017. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1398-7>.
 - [77] Oberhuber G, Stangl PC, Vogelsang H, Schober E, Herbst F. Significant association of strictures and internal fistula formation in Crohn ' s disease 2000:293–7.
 - [78] Fantodji C, Jantchou P, Parent E. Appendectomy and risk for inflammatory bowel disease : effect of age and time post appendectomy – a cohort study 2022:1–8. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2022-000925>.
 - [79] Chen D, Ma J, Ben Q, Lu L, Wan X. Prior Appendectomy and the Onset and Course of Crohn ' s Disease in Chinese Patients 2019;2019. <https://doi.org/10.1155/2019/8463926>.
 - [80] 7a35b2ecad24565e23bb70588dc9f9d8bab80c91 @ www.ncbi.nlm.nih.gov n.d.
 - [81] Freeman HJ. Natural History and Clinical Behavior of Crohn ' s Disease Extending Beyond Two Decades 2003;37:216–9.
 - [82] Rieder F. Toward an antifibrotic therapy for inflammatory bowel disease 2016. <https://doi.org/10.1177/2050640616660000>.
 - [83] Pallotta N, Barberani F, Hassan NA, Guagnozzi D, Vincoli G, Pallotta N, et al. Effect of infliximab on small bowel stenoses in patients with Crohn ' s disease 2008;14:1885–90.
 - [84] Loftus E V. Risk Factors Associated With Progression to Intestinal Complications of Crohn ' s Disease in a Population-Based Cohort. *YGAST* 2010;139:1147–55. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.070>.
 - [85] Disease IB. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery 2005:237–41. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.045294>.
 - [86] Peyrin-biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn ' s disease 2011:1–8. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.227884>.
 - [87] Sleiman J, Ouali S El, Qazi T, Cohen B, Steele SR, Baker E, et al. perspectives and challenges 2022:1–23. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1854732>.Prevention.
 - [88] Chiba M, Tanaka Y, Ono I. Early intestinal obstruction after infliximab therapy in Crohn ' s disease 2019;9:1–8.
 - [89] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn ' s disease : the ACCENT I randomised trial 2002;359:1541–9.

- [90] Ara VE, Hastanes T, Ako M, Dal YAN, Tez U, Dani ATEZ, et al. REZEKSİYON YAPILAN STRİKTÜRİZAN VE NON PERİANAL 2012.
- [91] Landerholm K, Reali C, Mortensen NJ, Travis SPL, Guy RJ, George BD. Short- and long-term outcomes of strictureplasty for obstructive Crohn's disease. *Color Dis* 2020;22:1159–68. <https://doi.org/10.1111/codi.15013>.
- [92] Sabnis AA, Bonaccorso ÆA, Tabrizian P, Salky ÆB. Laparoscopic resection for Crohn ' s disease : an experience with 335 cases 2009:2380–4. <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0362-1>.
- [93] Bernell O, Lapidus A. Risk Factors for Surgery and Postoperative Recurrence in Crohn ' s Disease 2000;231:38–45.
- [94] Agrez M V, Valente RM, Pierce W, Melton LJ 3rd, van Heerden JA, Beart RWJ. Surgical history of Crohn's disease in a well-defined population. *Mayo Clin Proc* 1982;57:747–52.
- [95] Peyrin-biroulet CZL. Treatment Decisions Made Easy : Do We Have the Disease Markers We Need ? Clinical Risk Factors for Complicated Disease : How Reliable Are They ? 2012;30:67–72. <https://doi.org/10.1159/000342608>.
- [96] Savarino E, Dulbecco P, Bodini G, Assandri L, Savarino V. Prevention of postoperative recurrence of Crohn ' s disease by Adalimumab : a case series n.d.:468–70. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283500849>.
- [97] Assche G Van, Dignass A, Reinisch W, Woude CJ Van Der, Sturm A, Vos M De, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn ' s disease : Special situations. *J Crohn's Colitis* 2010;4:63–101. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.09.009>.
- [98] Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, Russo A, Radice E, Colombo E, et al. Azathioprine and Mesalamine for Prevention of Relapse After Conservative Surgery for Crohn's Disease 2004:730–40. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.06.051>.
- [99] Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G. Predictability of the Postoperative Course of Crohn ' s Disease. *Gastroenterology* 1990;99:956–63. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(90\)90613-6](https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)90613-6).
- [100] Sheng N, Man W, Choi CH, Saunders B. Endoscopic Dilatation of Crohn ' s Anastomotic Strictures is Effective in the Long Term , and Escalation of Medical Therapy Improves Outcomes in the Biologic Era 2016:1–7. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw072>.