

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI OLAN
ÇOCUKLARDA MİKRO BESİN EKSİKLİKLERİ**

Dr. Özgün Tutku PARLAR

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI OLAN
ÇOCUKLARDA MİKRO BESİN EKSİKLİKLERİ**

Dr. Özgün Tutku PARLAR

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zarife KULOĞLU**

**ANKARA
2020**

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr Özgün Tutku PARLAR	Sınav tarihi: 07/09/ 2020
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Zarife KULOĞLU	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda mikro besin eksiklikleri	
Tezin Niteliği:	☐ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Aydan KANSU TANCA
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Zarife KULOĞLU
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Zeynep Şıklar
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Tezimi hazırlarken bilgi ve deneyimleri ile yanımda olan, her aşamada beni destekleyen değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Zarife Kuloğlu'na;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi, güler yüzü, anlayışıyla her an yanımda olan ve her konuda bizi destekleyen Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Saadet Arsan'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve uzmanlarına;

Asistanlığım süresince dayanışma içinde birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım, bilim dalımızda görev yapan hemşireler ve yardımcı sağlık personeline;

Asistanlık sürecinde yaşadığım tüm zorluklarda yanımda olan, son 4 yılın güzel geçmesinde sonsuz katkıları olan canım eş kıdemime;

Benim bu günlere ulaşmamda en büyük emeğe sahip olan, her an desteklerini arkamda hissettiğim sevgili annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özgün Tutku PARLAR

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etyoloji ve Patogenez.....	6
2.1.5. Klinik Bulgular.....	11
2.1.6. Tanı ve Laboratuvar Testleri.....	15
2.1.7. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	18
2.1.8. Hastalığın Sınıflandırılması	22
2.1.9. Tedavi.....	25
2.1.10. Komplikasyonlar	26
2.2. ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA MİKRO BESİN EKSİKLİKLERİ	27
2.2.1. Mineraller.....	28
2.2.1.1. Makro Mineraller	29
2.2.1.1.1. Demir Eksikliği	29
2.2.1.1.2. Magnezyum Eksikliği.....	31
2.2.1.1.3. Kalsiyum Eksikliği	32
2.2.1.2. Mikro Mineraller (Eser Elementler).....	33
2.2.1.2.1. Çinko Eksikliği.....	33
2.2.1.2.2. Selenyum Eksikliği.....	34
2.2.1.2.3. Bakır Eksikliği.....	34

2.2.2. Vitaminler	34
2.2.2.1. Yağda Çözünen Vitaminler	35
2.2.2.1.1. A Vitamini Eksikliği	35
2.2.2.1.2. D Vitamini Eksikliği	35
2.2.2.1.3. E Vitamini Eksikliği	38
2.2.2.1.4. K Vitamini Eksikliği	38
2.2.2.2. Suda Çözünen Vitaminler	39
2.2.2.2.1. Tiamin (B1 Vitamini) Eksikliği	40
2.2.2.2.2. Riboflavin (B2 Vitamini) Eksikliği	40
2.2.2.2.3. Niasin (B3 Vitamini) Eksikliği	40
2.2.2.2.4. Piridoksin (B6 Vitamini) Eksikliği	41
2.2.2.2.5. Folat (B9 Vitamini) Eksikliği	41
2.2.2.2.6. Kobalamin (B12 Vitamini) Eksikliği	42
2.2.2.2.7. C Vitamini Eksikliği	43
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	44
3.1. HASTA SEÇİMİ	44
3.2. YÖNTEM	44
3.2.1. Öykü ve Fizik Muayene	44
3.2.2. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi	45
3.2.3. Hastalığın Lokalizasyon ve Davranışının Değerlendirilmesi	45
3.2.4. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	45
3.2.5. Laboratuvar	46
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	48
4. BULGULAR	49
4.1. HASTALARIN TANI ANINDAKİ DEĞERLENDİRMELERİ	49
4.1.1. Demografik Veriler	49
4.1.2. Başvuru Yakınmaları	52
4.1.3. Hastalık Lokalizasyonu ve Aktivitenin Değerlendirilmesi	53
4.1.4. Fizik Muayene Bulguları	54
4.1.5. Laboratuvar İncelemeleri	61
4.1.6. Mikro Besin Eksikliklerinin Değerlendirilmesi	62
4.1.6.1. Mineral ve Eser Element Eksiklikleri	62
4.1.6.2. Vitamin Eksiklikleri	64

4.1.6.3. Kemik Mineral Yoğunluğu	67
4.1.7. Mikro Besin Eksikliği Üzerinde Etkili Olan Faktörler	67
4.1.7.1. Yaş.....	68
4.1.7.2. Cinsiyet	68
4.1.7.3. Semptom Süresi	69
4.1.7.4. Coğrafi Bölge	70
4.1.7.5. Hastalık Tutulum Yeri.....	70
4.1.7.6. Hastalık Aktivitesi.....	72
4.1.7.7. Malnütrisyon	75
5. TARTIŞMA.....	76
5.1. DEMOGRAFİK VERİLERİN YORUMLANMASI	76
5.2. KLİNİK BULGULARIN VE HASTALIK ŞİDDETİNİN YORUMLANMASI.....	79
5.3. HASTALARIN FİZİKSEL BÜYÜME DURUMUNUN YORUMLANMASI	81
5.4. LABORATUVAR BULGULARININ YORUMLANMASI.....	83
5.5. MİKROBESİN EKSİKLİKLERİNİN YORUMLANMASI.....	83
5.5.1. Mineral Eksikliklerinin Yorumlanması.....	83
5.5.2. Vitamin Eksikliklerinin Yorumlanması	86
5.6. KEMİK MİNERALİZASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ	89
5.7. MİKROBESİN EKSİKLİĞİ İLE İLİŞKİLİ OLABİLECEK FAKTÖRLERİN YORUMLANMASI	90
5.7.1. Yaş ve Cinsiyet	90
5.7.2. Semptom Süresi ve Yaşanılan Bölge	91
5.7.3. Hastalık Yaygınlığı ve Hastalık Aktivitesi	92
5.7.4. Malnütrisyon	92
6. SONUÇ	94
ÖZET.....	99
SUMMARY	102
KAYNAKLAR	105

KISALTMALAR

EBH	: Enflamatuvar bağırsak hastalığı
ÜK	: Ülseratif kolit
CH	: Crohn hastalığı
İK	: İndetermine kolit
TNF	: Tümör nekroz faktör
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
MLCK	: Miyozin hafif zincir kinazı
MLC	: Miyozin hafif zinciri
VDR	: D vitamini reseptörü
TCR	: T hücre reseptörü
ICAM	: Hücreler arası yapışma molekülü
TBXA2R	: Tromboksan A2 reseptörü
LTBH4H	: Lökotrien B4 hidroksilaz
TNF-R	: TNF reseptörü
CASP	: Kaspaz
MUC3	: Müsin 3
HGFR	: Hepatosit büyüme faktörü
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü
GNAI2	: İnhibitör guanin nükleotid bağlayıcı protein
MDR	: Çoklu ilaç direnç genini
PGP	: P-glikoprotein
NSAİİ	: Nonsteroid antienflamatuvar ilaç
p-ANCA	: Perinükleer anti nötrofil stoplazmik antikor
ASCA	: Anti <i>saccharomyces cerevisiae</i> antikor
ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
USG	: Ultrasonografi
GİS	: Gastrointestinal sistem
PT	: Protrombin zamanı
INR	: Uluslararası düzeltme oranı

CRP	: C-reaktif protein
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
HBI	: Harvey Bradshaw aktivite indeksi
CDAI	: Crohn Hastalığı aktivite indeksi
SCCAI	: Basit Klinik Kolit aktivite indeksi
PUCAI	: Pediatrik Ülseratif kolit aktivite indeksi
PCDAI	: Pediatrik Crohn hastalığı aktivite indeksi
Hct	: Hematokrit
YGB	: Yaşa göre boy
YGA	: Yaşa göre ağırlık
BGA	: Boya göre ağırlık
BKİ	: Beden kitle indeksi
SD	: Standart deviasyon
SDS	: Standart deviasyonda sapma
Hb	: Hemoglobin
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
DEA	: Demir eksikliği anemisi
ATP	: Adenozin tri fosfat
PTH	: Paratiroid hormon
ALP	: Alkalen fosfataz
RBP	: Retinol bağlayıcı protein
KMD	: Kemik mineral dansitesi
VDBP	: D vitamini bağlayıcı protein
25-OH D	: 25 hidroksi D vitamini
1,25-OH D	: 1,25-dihidroksi-D vitamini
NAD	: Nikotinamid adenindinükleotid
DNA	: Deoksiribonükleik asit
PLP	: Pridoksal fosfat
dTMP	: Deoksi timidin mono fosfat
dUMP	: Deoksi urasil mono fosfat

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa no:

Şekil 2.1. Enflamatuvar bağırsak hastalığı patogeneğinde epitelyal bariyerin rolü	7
Şekil 2.2. Çevresel faktörlerin enflamatuvar bağırsak hastalığındaki yeri	10
Şekil 2.3. Enflamatuvar bağırsak hastalığında tedavi yaklaşımı.....	26
Şekil 4.1. Hastaların tanıya göre dağılımı	49



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa no:

Tablo 2.1.	Enflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkilendirilen genler	9
Tablo 2.2.	Enflamatuvar bağırsak hastalığının lokalizasyona göre klinik bulguları	12
Tablo 2.3.	Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı arasındaki klinik farklar	14
Tablo 2.4.	Enflamatuvar bağırsak hastalığı ile uyumlu klinik bulguları olan hastalarda istenecek tanı testleri	16
Tablo 2.5.	Enflamatuvar bağırsak hastalığında görülebilen histopatolojik bulgular	18
Tablo 2.6.	Pediyatrik ülseratif kolit aktivite indeksi (PUCAİ)	19
Tablo 2.7.	PUCAİ ile hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi	20
Tablo 2.8.	Pediyatrik Crohn hastalığı aktivite indeksi (PCDAİ)	20
Tablo 2.9.	PCDAİ ile hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi	22
Tablo 2.10.	Crohn hastalığı için Paris sınıflaması	24
Tablo 2.11.	Ülseratif kolit için Paris sınıflaması.....	24
Tablo 3.1.	Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi	46
Tablo 3.2.	DSÖ standartlarına göre anemi tanımlaması için hemoglobin alt değerleri	46
Tablo 4.1.	Demografik Özellikler	51
Tablo 4.2.	Kronik hastalığı olan EBH'li çocuklarda (n=29) eşlik eden kronik hastalıkların dağılımı	52
Tablo 4.3.	Hastaların tanı anındaki yakınmaları	53
Tablo 4.4.	Tanıda hastalığın lokalizasyonu ve davranış fenotipi.....	54
Tablo 4.5.	Tanıda hastalık aktivitesi	54
Tablo 4.6.	Antropometrik değerlendirme.....	55
Tablo 4.7.	Tanıda beslenme bozukluklarının değerlendirilmesi.....	56
Tablo 4.8.	Enflamatuvar bağırsak hastalığında hastalık aktivitesi ile beslenme durumu arasındaki ilişki	57
Tablo 4.9.	Ülseratif kolitli hastalarda hastalık aktivitesi ve beslenme durumu arasındaki ilişki.....	58

Tablo 4.10. Crohn hastalığı olan hastalarda hastalık aktivitesi ve beslenme durumu arasındaki ilişki.....	58
Tablo 4.11. İndetermine kolitli hastalarda hastalık aktivitesi ve beslenme durumu arasındaki ilişki.....	59
Tablo 4.12. Fizik muayene bulguları	59
Tablo 4.13. Tanı anında EBH'li hastalarda gözlenen ekstraintestinal hastalıklar.....	60
Tablo 4.14. Tanı anında perianal hastalıklar.....	61
Tablo 4.15. Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı, albümin, ESH ve CRP değerleri	61
Tablo 4.16. Tanı anında anemi, lökositoz, hipoalbuminemi, CRP ve ESH yüksekliği sıklığı.....	62
Tablo 4.17. Hastaların tanı anında mineral ve eser element düzeyleri	64
Tablo 4.18. Hastaların tanı anında mineral ve eser element eksiklikleri	64
Tablo 4.19. Hastaların tanı anında vitamin düzeyleri	66
Tablo 4.20. Hastaların tanı anında vitamin eksiklikleri	66
Tablo 4.21. Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi	67
Tablo 4.22. Tanı yaşı ile mikro besin eksiklikleri arasındaki ilişki	68
Tablo 4.23. Cinsiyet ile mikro besin eksiklikleri arasındaki ilişkisi.....	69
Tablo 4.24. Mikro besin eksikliği ile semptom süresi arasındaki ilişki.....	69
Tablo 4.25. Mikro besin eksikliği saptanan hastaların yaşadıkları coğrafi bölgeler	70
Tablo 4.26. Ülseratif kolitli hastalarda mikro besin eksikliği ile hastalık yaygınlığı arasındaki ilişki.....	71
Tablo 4.27. Crohn hastalığında mikro besin eksikliği ile hastalık yaygınlığı arasındaki ilişki	71
Tablo 4.28. İndetermine kolitli hastalarda mikro besin eksikliği ile İK hastalık yaygınlığı arasındaki ilişki	72
Tablo 4.29. Hastalık aktivitesi ile mikro besin eksiklikleri arasındaki ilişki	73
Tablo 4.30. Ülseratif kolit hastalık aktivitesi ile mikro besin eksiklikleri arasındaki ilişki	73

Tablo 4.31. Crohn hastalığı hastalık aktivitesi ile mikro besin eksiklikleri arasındaki ilişki	74
Tablo 4.32. İndetermine kolit hastalık aktivitesi ile mikro besin eksiklikleri arasındaki ilişki	74
Tablo 4.33. Malnütrisyon varlığı ile mikro besin eksiklikleri ile ilişkisi.....	75



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Enflamatuvar bağırsak hastalığı (EBH) ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki ana hastalıktan oluşur. Ayrım yapılamayan olgular ise indetermine kolit (İK) olarak sınıflandırılmaktadır. Ülseratif kolit; kolonu etkiler ve mukozal tabakanın enflamasyonu ile karakterizedir. Crohn Hastalığı ise ağız boşluğundan anüse kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir bileşenini tutabilir ve transmural enflamasyon ile karakterizedir. Her iki hastalığın birbirinden farklı, belirgin patolojik ve klinik özellikleri olması yanında pek çok ortak özelliği de vardır. Bu nedenle beraber sınıflandırılmışlardır.

Her iki hastalık da gastrointestinal sistemin enflamasyonu ve hasarı ile gider ancak patogenezi tam olarak halen anlaşılamamıştır. Hastalığa genetik olarak yatkın konakçılarda; bağırsak mikroflorasındaki disbiyozisin mukozal hasarı tetiklediği düşünülmektedir.

Enflamatuvar bağırsak hastalığının yaklaşık %25'i çocukluk ve adolesan döneminde ortaya çıkar. Enflamatuvar bağırsak hastalıkları sıklıkla karın ağrısı, ishal, kanlı dışkılama, rektal kanama gibi bulgularla ortaya çıkar. Bazı olgularda ise büyüme geriliği, anemi ya da vitamin, mineral eksikliklerine neden olabilir. Bulgular hastalığın şiddetine, gastrointestinal sistemde etkilenen bölgelere ve hastalığın süresine göre değişkenlik gösterebilir. Hastalığın tanısı; klinik, laboratuvar ve endoskopi-biyopsi bulguları bir arada değerlendirilerek konulur.

Enflamatuvar barsak hastalıkları olan çocuklarda, alımın az olması, kısıtlayıcı diyetler, emilim bozukluğu ve aşırı besin kaybı nedeniyle beslenme yetersizliği sık görülür. Bu nedenle bu hastalarda büyüme geriliği en sık görülen komplikasyonlar arasındadır. Yetersiz beslenmeye ve artmış kayıplara bağlı demir, B12 vitamini, D vitamini, folat, K vitamini, çinko, magnezyum ve selenyum gibi pek çok vitamin ve eser element eksikliği de klinik tabloya eşlik eder.

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında görülen vitamin ve eser element eksiklikleri ile ilgili literatürde yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bunun yanı sıra eksikliği görülen demir, D vitamini gibi pek çok maddenin desteklenmesinin tedavi ve hastalık kontrolü üzerine etkisini de araştıran çalışmalar mevcuttur. Konu birçok

açidan tüm dünyada güncelliğini korumaktadır. Ülkemizde bu konuda yapılmış kapsamlı bir çalışma yoktur.

Bu çalışmada; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda EBH tanısı alan hastalarda, tanı anında mineral, vitamin ve eser element eksikliklerinin sıklığının belirlenmesi ve bunun hastalık aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Enflamatuvar bağırsak hastalığı bağırsak tabakalarını tutan etyoloji ve patogenezi tam olarak anlaşılamamış bir grup hastalıktır. Hastalık remisyon ve alevlenmelerle seyreder. Hastalığın iki ana tipi vardır. Bunlardan biri CH diğeri ise ÜK'dir. Her ikisinin benzer özellikleri olması yanında birbirinden ayıran özellikleri de vardır. CH ağızdan anüse kadar sindirim sisteminin tüm bölge ve katlarını tutabilirken, ÜK kalın bağırsağı ve bağırsağın mukoza tabakasını etkileyen bir hastalıktır. Her iki hastalıkta bağırsaklarda ülserlere neden olur. Bazı durumlarda hastalık tam olarak ayırt edilemez. Bu grup İK olarak tanımlanır (1).

2.1.2. Tarihçe

Hastalığın başlangıcının binlerce yıl öncesine dayandığı tahmin edilse de günümüze ulaşan kayıtlarda ancak birkaç yüzyıl öncesine ait veriler mevcuttur. Bunun en önemli sebebinin günümüzdeki modern tanı ve tedavi araçları bulunmadan önce hastalığın klinik bulgularının bulaşıcı olan enfeksiyöz ishallere karışması olabileceği düşünülmektedir.

Tarihte ilk olarak Hipokrates kronik kanlı ishalden bahsetmiştir. Crohn hastalığı ile ilgili ilk tanımlamayı ise M.S. 9. Yüzyılda Alfred the Great yapmıştır (2). Kronik kanlı dışkılaması olan ilk vaka 1666 yılında Thomas Sydenham tarafından tanımlanmıştır. Morgagni, 1761 yılında 20 yaşındaki bir olgunun otopsisinde mezenterik lenfadenopati, ileum ve proksimal kolonda ülserasyonlar, erozyonlar ile perforasyon tespit etmiştir (2). Sanders ve Combe, ileum ve kolon lezyonları ile karakterize bir hastalıktan 1800'lü yılların başında bahsetmiştir. Samuel Wilks ve Moxon 1859 yılında kolon ve rektumu tutan, tipik bulgusu bağırsak mukozasında ülserler ve kanama olan "Basit ülseratif kolit" hastalığını tanımlamıştır. B.B. Crohn, L. Ginzburg ve G.D. Oppenheimer tarafından 1932 yılında regional ileit hastalığının klinik ve patolojik bulguları tanımlanmıştır (2, 3). Bu tanımlamaların ardından

Avrupa'nın farklı bölgelerinden hastalığın tanı ve tedavisine yönelik çalışmalar artmıştır.

Hastalık geçmişte izole birkaç vaka ile tanımlanmış olsa da kent yaşamı ve sanayileşme ile sıklığı belirgin olarak artmıştır. Modern tıbbın gelişmesi ile birlikte hastalığın özellikleri tanımlanmış ve artan sıklığı ile beraber günümüzde çalışmaların ilgi odağı haline gelmiştir (3).

2.1.3. Epidemiyoloji

Hastalık sıklığının yaş, zaman ve yaşanan coğrafi bölgelere göre değişmesi hastalık patogenezinde çevresel faktörlerin önemini gösterir.

Gelişmekte olan ülkelerden çok az epidemiyolojik veri olmasına rağmen, veriler hastalığın dünyanın farklı bölgelerinde görüldüğünü, insidans ve prevalansının zamanla arttığını, küresel bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır (4, 5). Enflamatuvar bağırsak hastalığı en sık Kuzey Amerika ve Avrupa'da görülmektedir. Bu yüzden EBH prevalansı ile ulusların sanayileşmesinin ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Avrupa genelinde çocuk ve adolesanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ÜK sıklığı 8,3-30 /100.000, CH sıklığı ise 8,2-60/100.000 olarak bulunmuştur (6). Kanada günümüzde bildirilen en yüksek EBH insidans ve prevalansına sahip olup, nüfusunun %0,5'inin EBH'si vardır (7). Türkiye'de de EBH'ye sık rastlanmaktadır; ancak EBH insidansı Kuzey ve Batı Avrupa'ya göre daha düşüktür. Enflamatuvar bağırsak hastalığı genellikle genç yaş grubunda (20 ila 40 yaş) ve erkeklerde görülür. Yıllık ortalama ÜK insidansı ülkemizde 4,4/100.000 iken, CH insidansı 2,2/100.000 bulunmuştur (8). Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerine kıyasla ülkemizde EBH insidansının düşük olmasının genetik özellikler, yaşam tarzı, çevresel faktörler ve hatta iklim ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (8).

Mikroorganizma maruziyeti, sanitasyon, meslekler, diyet, yaşam tarzı, ilaç ve hava kirliliği EBH gelişimi için potansiyel çevresel risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (5). Buna karşın 20. yüzyılın ikinci bölümünde kolonoskopi gibi tıbbi hizmetlere daha fazla erişim EBH insidansının artmasına katkıda bulunmuş olabilir (5, 9). Ayrıca Güney enlemlerine kıyasla kuzey bölgelerinde hem CH hem de ÜK insidans oranları daha yüksektir (10-12). Bu eğilim EBH için risk faktörü olarak daha az güneş

ışığı ve D vitamini maruziyeti ile de ilişkili olabilir (13, 14). Avrupa ve Amerika kaynaklı çalışmalarda görülenlere uyumlu olarak Türkiye'nin Kuzey-Batı bölgesinde CH daha sık görülürken, Türkiye'nin doğusunda ÜK daha sık görülmektedir (8). Hastalar sosyoekonomik durumlarına göre değerlendirildiğinde, Türkiye'de orta sosyoekonomik düzeyi olan hastalarda daha sık görülmektedir (8).

İrk ve etnik kökeni değerlendiren az sayıda çalışma, beyaz ve Yahudi kökenli insanlar arasında EBH'nin daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır (12). Bununla birlikte, Hispanik ve Asyalı insanlarda da EBH insidansının arttığı gösterilmiştir (5). İngiltere'de yapılan bir çalışma Afrika kökenli çocuk hastalar ile beyaz ırktan çocuklar arasında insidans açısından farklılık olmadığını göstermiştir (15).

Daha yüksek sosyoekonomik statüye sahip kişiler arasında daha yüksek insidans oranları saptanmasının sebebi hijyen hipotezi ile açıklanmaktadır. Hijyen hipotezi; evsel hijyendeki iyileşme nedeniyle enfeksiyonlara karşı kalıcı olarak değişen bağışıklık tepkilerinin enflamatuvar birçok hastalığa yatkınlık oluşturabileceğini ileri sürmektedir (16).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada EBH hastalarının büyük bir kısmının kentlerde yaşadığı gösterilmiştir. Crohn hastalarının %78'inin, ÜK'li hastaların ise %75'inin kentlerde yaşadığı bildirilmiştir (8).

Kadın/erkek oranı erişkin hastalarda ÜK çalışmaları için 0,51-1,58 iken, CH için bu oran 0,34-1,65'dir. Bazı çalışmalarda ÜK için cinsiyet açısından farklılık gözlenmezken, bazı çalışmalarda CH'nin yetişkinlerde kadınlarda, çocuklarda ise erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Avrupa ve Kanada'da yapılan çalışmalarda EBH'nin kadınlarda daha sık görüldüğü; ancak bu farkın yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir (5, 9-11) Ülkemizde yapılan bir yetişkin çalışmasında kadın/erkek oranı hem ÜK hem de CH için 1,0/1,3 olarak bulunmuştur (8).

Enflamatuvar bağırsak hastalığı çoğunlukla adolesan ve genç erişkinlik döneminin hastalığıdır. Son yıllarda çocuklarda da sıklığı artmaktadır. Enflamatuvar bağırsak hastalığının neredeyse %25'ine 20 yaş öncesinde sıklıkla adolesan dönemde tanı konulmaktadır (6). Nadir de olsa küçük yaşlarda da ortaya çıkabilir. Hastaların %4'üne 5 yaş altında, %18'ine 10 yaş altında tanı konulduğu saptanmıştır (15, 17). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 20 yaş altındaki bireylerde CH

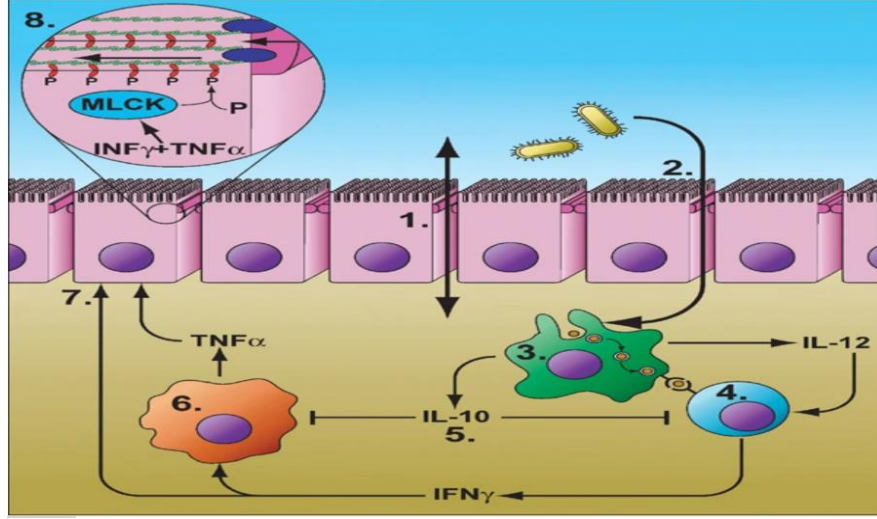
prevalansı 43/100.000, ÜK prevalansı ise 28/100.000 olarak bulunmuştur. Yetişkinlerde; CH prevalansı 201/100.000, ÜK prevalansı ise 238/100.000 saptanmıştır (10). Hastaların tanı yaşı ülkemizde de dünya verileri ile uyumlu olarak 20-30 yaş arasında yoğunlaşmaktadır. Aile öyküsü varlığı ve genetik yatkınlık açısından bakıldığında ülkemizde ailede EBH bulunan vakaların daha genç yaşta tanı aldıkları görülmüştür (8).

2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez

Bağırsağın temel besin maddelerinin emilimi sürecinde, zararsız gıda antijenleri ile bulaşıcı veya toksik ajanlar arasında ayırım yapması gerekir. Bunun için bağırsak etkili bir bariyere, doğuştan ve edinilmiş bir bağışıklık sistemine sahiptir. Bağırsak bunu sağlayabilmek için normal bir mukozal immün sisteme sahip olmalıdır. Mukozal immün sistem bariyer işlevine ek olarak proenflamatuvar, antienflamatuvar ve düzenleyici sitokinler arasında hassas bir denge kurar (18).

Enflamatuvar bağırsak hastalığı patogenezinde en çok kabul gören hipotez; bağırsak mikrobiyotası ile mukozal immün sistem arasındaki etkileşimin genetik olarak yatkın konakçılarda bazı çevresel etmenlerden de etkilenerek bozulmasıdır. Çevresel etmenler ve mikrobiyotadaki bozulma mukozal hasara sebep olmaktadır. Bu hasar sonucunda mukoza geçirgenliği artmaktadır. Antijen ile karşılaşma sonrası başlayan immün yanıtın enflamatuvar hücreleri kontrolsüz uyarması sonucu enflamasyon artarak devam etmektedir. Oluşan bu kontrolsüz enflamasyonun EBH oluşmasına sebep olduğu düşünülmektedir (**Şekil 2.1**) (19).

İntestinal mukozal bariyer sıkı bağlantılar (*Tight junction*) tarafından kontrol edilmektedir. Sıkı bağlantı bölgesinde oluşan bir bozukluk, geçirgenliğin artmasına ve lümendeki antijen uyarısının lamina propriadaki lenfoid immün sistem hücrelerine ulaşmasına neden olmaktadır. Bu hücrelerden salınan enflamatuvar sitokinler [Tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interferon- γ (INF- γ)] daha fazla geçirgenlik artışına sebep olarak enflamasyonun katlanarak artmasına neden olmaktadır. Bunun yanı sıra interleukin (IL) 10, IL12 gibi bazı düzenleyici (*regülatuvar*) sitokinler de enflamasyonun düzenlenmesinde rol almaktadır (18, 20).



Şekil 2.1. Enflamatuvar bağırsak hastalığı patogenezinde epitelyal bariyerin rolü (20)

(1) Travma, enfeksiyon, iskemi ve alta yatan genetik bozukluk nedeniyle mukozal bariyerin bozulması. (2) Lümendeki bakteri ve diğer patojenlerin lamina propriadaki antijen sunucu hücre ile karşılaşması. (3) Antijen sunan hücrelerin MHC sınıf-2 molekülleri ile yardımcı T lenfosit-1 (T helper-1) tepkisini uyarması ve IL-12 salgılaması. (4) Antijen sunucu hücreler tarafından uyarılan T hücrelerin, IFN- γ salgılayarak sitokin salgısını arttırması. (5) Antijen sunucu hücrenin IL10 salgılayarak T hücreleri inhibe etmesi. (6) T hücreleri tarafından salgılanan IFN- γ 'nın makrofaj aktivasyonunu uyarması. (7) Aktive makrofajların TNF- α salgılayarak enflamatuvar reaksiyonu arttırması (8) Sitokinlerin epitelde MLCK'yi aktive ederek MLC fosforilasyonuna, aktomiyozin kasılmasına ve sıkı bağlantı (*tight junction*) açılmasına yol açması.

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi, IFN- γ : İnterferon gama, TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa
MLCK: Miyozin hafif zincir kinazı, MLC: Miyozin hafif zinciri

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarının patogenezinde hücrel immün mekanizmaların etkili olduğu düşünülse de gelişmesine yol açan ilk olaylar belirsizliğini korumaktadır. Hastalıkla ilişkili mutasyonların tanımlanması, bireyleri EBH gelişimine yatkın hale getiren genetik faktörlerin tanımlanmasında önemli bir adımdır. Bununla birlikte, önümüzdeki yıllarda epitelin bariyer işlevini ve epitelin bağışıklık tepkisini kontrol eden proteinlerdeki yeni mutasyonların keşfedilmesi beklenmektedir. T lenfositlerden salgılanan TNF- α ve IFN- γ da bariyer fonksiyon bozukluğuna sebep olabilir. Parasellüler geçirgenliği arttıran sinyal yolları ise hala bilinmemektedir (20).

Hastalığın etyolojisinde tek bir faktörün değil genetik faktörler, bağışıklık yanıtı ve çevresel faktörlerin birkaçının beraber etkili olduğu düşünülmektedir.

Kolit kliniği; hem edinsel ve doğuştan gelen bağışıklık sistemini hem de epitel işlevlerini etkileyen genlerdeki bozukluklara bağlı gelişebilmektedir. Hastalığın

görülme sıklığının etnik gruplarda farklılık göstermesi ve aynı aile bireyleri arasında riskin artmış olması hastalığın genetik bir alt yapısı olduğunu düşündürmektedir (21). Hastalık Mendelyan olmayan bir kalıtım göstermektedir. Enflamatuvar bağırsak hastalığının kalıtsal riskinin değerlendirilmesi amacı ile EBH'ye sahip aileler, çocuklar, akrabalar ve hatta tek yumurta ikizleri üzerine çalışmalar yapılmıştır (22). Ebeveynlerinde EBH bulunan çocukların ilerleyen dönemde EBH geliştirme riski daha fazladır. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan kişilerin birinci derece akrabalarında EBH gelişme riski 3-20 kat artmıştır. Crohn hastalığı olan bir kişinin akrabasında CH gelişme riski ÜK gelişme riskinden daha fazladır; ancak bu kişide ÜK gelişme riski yine de genel popülasyona göre daha yüksektir. Aynı durum ÜK için de geçerlidir. Tüm bu nedenlerden dolayı, EBH gelişimi için ailede EBH bulunması önemli risk faktörlerinden birisidir (23-27). Çocuklarda ailede EBH öyküsü sıklıkla görülür (%26-42) (28). Yapılan çalışmalar, genetik faktörlerin erişkin başlangıçlı EBH'ye kıyasla erken başlangıçlı (pediyatrik) EBH'de daha önemli olduğunu ortaya koymuştur (29).

Kromozom 16q üzerinde bulunan IBD1 bölgesi, CH duyarlılık geni olarak tanımlanan NOD2/CARD15 genini içerir. NOD2/CARD15, periferik kan monositlerinde eksprese edilir ve yapısal olarak mikrobiyal patojenlere karşı konakçı direncine aracılık eden R proteinleri ile ilişkilidir. NOD2/CARD15 polimorfizmi CH ile ilişkili bulunmuştur (30, 31) Heterozigotlarda risk 2-4 kat, homozigotlarda ise risk 20-40 kat artmıştır (21). Enflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkilendirilen diğer gen bölgeleri, 12q kromozomu üzerinde bulunan IBD2 (ÜK'de daha fazla gözlenir) ve ana histo-uyumluluk kompleks bölgesini içeren IBD3'tür. Kromozom 5q üzerindeki kısa bir bölge de CH ile ilişkilendirilmiştir (21) Enflamatuvar bağırsak hastalığı patogenezi ile ilişkilendirilen çeşitli gen bölgeleri **Tablo 2.1**'de verilmiştir.

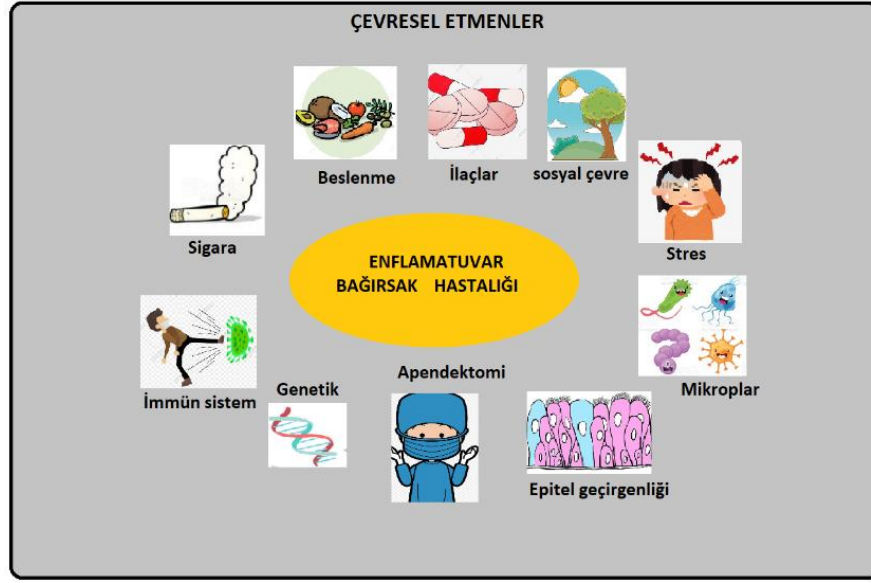
Tablo 2.1. Enflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkilendirilen genler (21)

Gen	Bulunduğu kromozom	Tanı	İlişkili olduğu genler
IBD1	16q12	CH	NOD2
IBD2	12q13	ÜK	VDR, IFN γ
IBD3	6p13	CH, ÜK	MHC1-2, TNF α
IBD4	14q11	CH	TCR α/δ kompleks
IBD5	5q31-33	CH	IL3, IL4, IL5, IL13, CSF 2
IBD6	19p13	CH, ÜK	ICAM 1, C3, TBXA2R, LTB4H
Diğer	1p36	CH, ÜK	TNF-R ailesi, CASP-9
Diğer	7q	CH, ÜK	MUC-3
Diğer	3p	CH, ÜK	HGFR, EGFR, GNAI2

CH: Crohn hastalığı, ÜK: Ülseratif kolit, VDR: D vitamini reseptörü, IFN: interferon, TNF: tümör nekroz faktör, TCR: T hücre reseptörü, IL: interleukin, ICAM: hücreler arası yapışma molekülü 1, TBXA2R: tromboksan A2 reseptörü, LTB4H: lökotrien B4 hidroksilaz, TNF-R: TNF reseptörü, CASP: kaspaz, MUC3: müsin 3, HGFR: hepatosit büyüme faktörü, EGFR: epidermal büyüme faktörü, GNAI2: inhibitör guanin nükleotid bağlayıcı protein.

Çoklu ilaç direnç geninin (MDR1) kodladığı P-glikoprotein (PGP), substratları hücrenin dışına aktaran enerjiye bağımlı bir akış pompası görevi görür. P-glikoprotein çeşitli ilaçların emilimini düzenlemektedir. Yapılan bir çalışmada MDR1 geninin ekspresyonunun etnisiteye göre değiştiği ve bu durumun enflamatuvar bağırsak hastalığı gelişimindeki etnik farklılığın sebebi olabileceği düşünülmektedir (7, 32).

Enflamatuvar bağırsak hastalığı gelişiminde bağırsak geçirgenliğinin artması etkili olmaktadır. Bir çalışmada EBH olan hastaların akrabalarında bağırsak geçirgenliğine bakıldığında bu kişilerin bir kısmında hasta olmasalar bile bağırsak geçirgenliğinin artmış olduğu saptanmıştır. Crohn hastalığının klinik kanıtı olmayan bu kişilerde, bağırsak geçirgenliği arttıkça CD19⁺B, CD45RO ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (7, 32).



Şekil 2.2. Çevresel faktörlerin enflamatuvar bağırsak hastalığındaki yeri

Çeşitli çevresel faktörler duyarlı bireylerde genlerin ekspresyonunu değiştirir ve bağırsak bağışıklık sisteminin efektör fonksiyonunu modüle eder. Bu kombine eylem, klinik olarak EBH olarak ortaya çıkan, bağırsak mukozası üzerinde uygunsuz ve kalıcı bir enflamatuvar yanıtla sonuçlanır (33).

Epidemiyolojik, klinik ve deneysel kanıtlar, EBH ile sigara, diyet, ilaçlar, coğrafi ve sosyal durum, stres, mikrobiyal ajanlar, bağırsak geçirgenliği ve apendektomi gibi çok sayıda ilgisiz görünen çevresel faktör arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (33) (**Şekil 2.2**). Oral kontraseptif ve nonsteroid antienflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı, gastrointestinal sistem enfeksiyonları, karbonhidrattan zengin beslenme ve antibiyotiklere erken maruziyet EBH gelişimini arttıran risk faktörleri iken, *Helicobacter Pylori* enfeksiyonu, çocuklukta paraziter enfeksiyon geçirmek, anne sütü alımı ve lifli beslenme ise EBH gelişimini azaltan faktörler olarak tanımlanmıştır (34). Crohn hastalığı için bir risk faktörü olan sigara içmenin ÜK için koruyucu bir faktör olduğu gösterilmiştir (33).

Birçok çalışmada kent yaşamının EBH gelişimini arttırdığı gösterilmiştir. Kentsel diyetler yüksek seviyelerde besin içermeyen mikropartiküller (toprak ve toz gibi doğal kirleticiler, gıda katkı maddeleri ve topaklanmayı önleyici maddeler) içerir. Mukozal mononükleer hücreler tarafından alındığında bunlar patojenik bir bağışıklık

tepkisine aracılık edebilir (35). Hava kirliliği de benzer bir mekanizma ile EBH gelişimini tetikleyici çevresel faktörler arasında düşünülmektedir.

Son 10 yılda, bağırsak mikrobiyotasının EBH'nin etyopatogenezindeki rolünü anlamamızda çok büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Daha yeni moleküler ve genetik tanı araçları EBH hastalarında bağırsak mikrobiyotasında belirgin değişiklikler ortaya koymuş ve doğuştan gelen bağışıklık eksikliklerini açıklığa kavuşturmuştur. Diyet, konakçı bağışıklığı ve bağırsak mikrobiyotası gibi çevresel faktörler arasında bir bağlantı kurulmuştur. Bağırsak florasında uyum içinde bulunan bakterilerin immün yanıtın oluşmasında ana role sahip oldukları pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Kolon epitel hücreleri ve mikroplar arasında sürekli bir iletişim ağı vardır. Bu sürekli iletişim normal homeostazın sürdürülebilmesi için elzemdir. Bununla birlikte mikrobiyatanın bozulması; besinlerin temini, ksenobiyotik metabolizması ve patojenik mikroorganizmalardan korunma gibi süreçlere zararlı etkilere sahip olabilir ve bağırsak iltihabına katkıda bulunabilir. Konakçı bağışıklığındaki bozukluk (genetik yatkınlık) ya da çevresel etkenler (diyet, ilaçlar vb.) sonucu bazı bakteri türlerinin aşırı çoğalması (disbiyozis) mikrobiyata ile epitel arasındaki hassas dengenin bozulmasına ve enflamasyona sebep olabilir (36).

2.1.5. Klinik Bulgular

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında klinik belirti ve bulgular tutulum yerine, yaygınlığa ve hastalık şiddetine göre değişir (Tablo2.2).

Tablo 2.2. Enflamatuvar bağırsak hastalığının lokalizasyona göre klinik bulguları

Genel belirtiler	Gastrointestinal	Ekstraintestinal
• Kilo kaybı • Büyüme geriliği • Ateş • Aftöz lezyonlar • Eklem ağrısı /artrit • Letarji • Göğüs ağrısı • Sarılık	• Karın ağrısı • İshal • Kabızlık • Rektal Kanama • Bulantı /kusma • Kanlı dışkılama • Tenesmus • Gece dışkılaması • Anal bölgede yara, abse	• Aftöz stomatit • Eritema nodozum • Piyoderma gangrenozum • Artrit /Ankilozan spondilit • Osteopeni / osteoporoz • Primer sklerozan kolanjit • Otoimmün hepatit • Episklerit/üveit/iritis • Böbrek taşı • Pankreatit • Anemi • Venöz tromboembolizm

Enflamatuvar bağırsak hastalığına benzer diğer klinik tablolar dışlandıktan sonra CH ve ÜK arasında ayırım yapılmalıdır. Öykü ve fizik muayene bu ayırımıda yol gösterici olmakla birlikte, kesin ayırım laboratuvar ve görüntüleme bulgularına dayanılarak yapılır. Belirtilerin başlama zamanı çok önemlidir. Belirtilerin kronikleşmesi EBH'nin diğer bağırsak enflamasyon nedenlerinden ayırt edilmesinde oldukça yol göstericidir.

En sık görülen bulgu dışkı sıklığının artması ve kıvamının azalmasıdır. Bununla birlikte ishal olmazsa olmaz bir bulgu değildir. Hatta bazı hastalar kabızlık yakınması ile başvurabilirler. Gece dışkılaması EBH için önemli uyarıcı belirtilerden biridir (37).

Enflamatuvar bağırsak hastalığında sık görülen bir diğer belirti ise karın ağrısıdır. İleal CH'de genellikle yemekle şiddetlenen sağ alt kadranda ağrısı tipik bir bulgu olup, hastalığın dağılımına göre diğer bölgelerde de ağrı görülebilir. Ülseratif kolitli hastalarda ise, daha çok irritable bağırsak sendromunu akla getiren dışkılama

paterninde değişiklikle birlikte genellikle sol alt kadrana lokalize, bağırsak hareketleri ile rahatlayan kramp şeklinde ağrı görülür. İnatçı, lokalize ağrılar ciddi aktif hastalık dışında  K'de görülmez (37).

Tenesmus proktokolitte görülen bir bulgu olup, rektum tutulumunun sık olması nedeniyle  K'yi akla getirir. Tenesmus ve hematokezyası olan çocuklar prolapsus açısından da sorgulanmalıdır (37). Ülseratif kolitli yetişkinlerin %95'inde rektal tutulum olduğu kaydedilmiştir.  ocuk hastaların ise 1/3'ünde rektal tutulum olmayabilir (38). Rektal kanama,  K'ye göre CH'de daha az görülür. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar bazen sadece fekal gizli kan bulgusu ile başvurabilirler (39). Özellikle sorgulanmazsa, birçok hasta EBH tanısı ortaya çıkmadan yıllar önce ortaya çıkan perianal apse veya anal fissür ataklarından bahsetmeyebilir (37).

Ateş veya kilo kaybı gibi sistemik belirtilerin yanı sıra deri, göz veya eklem bulguları da görülebilir. Ateş CH'de şiddetli enflamasyonun göstergesi olarak sık görülür.  omak parmak  K'ye göre CH'de daha sık görülmekte olup, kronik olarak aktif hastalığın göstergesidir (40, 41).

Mukokutanöz belirtiler hem  K hem CH'de görülür. Her ne kadar ağız yaraları CH'de daha sık görülse de,  K'li hastalarda da genel popülasyona göre daha sık görülür (42). Eritema nodozum, piyoderma gangrenozum ve papulonekrotik deri lezyonları EBH için tipik olsa da patognomonik değildir (37).

Pediyatrik başlangıçlı EBH erişkin dönemde ortaya çıkan gruba göre bazı farklılıklar göstermektedir. En önemli farklılardan biri etkilenen çocukların %10-40'ında tanıda büyüme geriliğinin olmasıdır (43). Bir diğeri; tutlum yerinin farklı olmasıdır. Yetişkinlerde  K esas olarak rektum veya sol kolona sınırlı iken (44, 45), çocuklarda çoğunlukta pankolit şeklinde görülür (46, 47). Çocuklarda karın ağrısı EBH'nin en sık görülen belirtisi iken, yetişkinlerde ise rektal kanama ( K'de) ve ishal (CH'de) daha sık görülen belirtilerdir.

Ülseratif kolit ve CH arasındaki klinik farklılıklar **Tablo 2.3**'te özetlenmiştir (37).

Tablo 2.3. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı arasındaki klinik farklar

	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı
Mukozal lezyonlar	Mikroülserler daha sık Daha büyük ülserler görülebilir Psödopolipler daha sık	Erken hastalıkta yaygın olan aftöz ülserler Bağırsakta kaldırım taşı görünümü
Dağılım	Sürekli ve simetrik dağılım Çekum tutulmamış olsa bile periappendikeal enflamasyon yaygın	Süreksiz ve asimetrik
Rektal tutulum	Tipik olarak rektumu içeren ve proksimal olarak yayılan tutulum	Rektal bölge etkilenmemiş olabilir
İnce bağırsak tutulumu	Pankolitte “geri yıkama” (back- wash) ileit dışında tutulmaz	Genellikle dahil (Crohn hastalığı vakalarının yaklaşık %75'i)
Enflamasyonun derinliği	Mukozal, fulminan hastalık dışında transmural değil	Transmural
Serozal bulgular	Şiddetli kolit veya toksik megakolon hariç görülmez	Sıklıkla görülür
Komplikasyonlar	Perianal bulgular belirgin değildir	Büyük anal deri takıları, fissürleri ve fistül
Darlık	Nadiren mevcut	Genellikle mevcut
Fistül	Nadir, rektovajinal fistül oluşumu dışında mevcut değildir	Perianal, enterokutanöz, rektovajinal, enterovesiküler ve diğer fistüller görülebilir
Granülomlar	Yoktur	Hastaların %15-60'ında bulunur
Histopatoloji	Kript apseleri ve ülserleri tanımlayıcı lezyonlardır	Kript apseleri olabilir
Seroloji	p-ANCA pozitifliği %60-65 ASCA pozitifliği %5	p-ANCA pozitifliği %20-25 ASCA pozitifliği %41-76

*ANCA: Anti nötrofil stoplazmik antikor, ASCA: Anti *saccharomyces cerevisiae* antikor

2.1.6. Tanı ve Laboratuvar Testleri

Enflamatuvar bağırsak hastalığı tanısında patognomonik klinik, endoskopik ya da histopatolojik bulgu yoktur. Öykü, fizik muayene ve tanısal tetkikler (laboratuvar, endoskopi, histopatoloji ve görüntülemeler) beraber değerlendirilerek tanı konulur. Enflamatuvar bağırsak hastalığının 2 ana formu arasında klinik, anatomik, histopatolojik birçok ayırım yapılmıştır (**Tablo 2.3**). Bununla birlikte, altın bir tanı standardı mevcut değildir.

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği [The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)] EBH tanısı için klinisyenlere kolaylık sağlamak amacı ile Porto Kriterlerini oluşturmuştur. Buna göre EBH'yi düşündüren belirtileri olan çocuklar ve ergenler bir çocuk doktoruna yönlendirilmelidir. Tanısal çalışma olarak öncelikle kanlı ishale neden olabilecek enfeksiyöz nedenler dışlanmalı ve uygun laboratuvar tarama testleri yapılmalıdır. Tüm hastalar ileokolonoskopi ve üst gastrointestinal endoskopiye içeren endoskopik değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Endoskopi sırasında, gastrointestinal sistemin her bir segmentinden biyopsi (hassaslı ve/veya normal mukoza) alınmalıdır. Tüm belirti ve bulgular bir arada değerlendirilerek EBH tanısı konulmalı, ÜK ve CH ayrımı yapılmalıdır. Endoskopi ve histopatolojik bulgular kuvvetle ÜK tanısını düşündürmüyorsa ince bağırsağın radyolojik değerlendirmesi yapılmalıdır. Teknik zorluklar nedeniyle eksik ileokolonoskopi yapılması durumunda, CH şüphesi olan hastalarda veya enflamatuvar kolitin türü belirlenemediğinde ileokolonoskopi tekrarlanmalıdır. Bağırsak darlığı varsa radyolojik araştırmalar [baryumlu kalın bağırsak grafisi veya teknesyum işaretli lökosit taraması (sintigrafi)] hastalığın kapsamının belirlenmesinde yardımcı olabilir(48). Enflamatuvar bağırsak hastalığı ile uyumlu klinik bulguları olan hastalarda istenecek tanı testleri **Tablo 2.4**'te verilmiştir.

Tablo 2.4. Enflamatuvar bağırsak hastalığı ile uyumlu klinik bulguları olan hastalarda istenecek tanı testleri

Kan	Dışkı	Görüntüleme
- Tam kan sayımı - Akut faz reaktanları - Karaciğer işlev testleri - Albümin seviyesi - Ca, P, Mg - Demir profili - D vitamini - B12 vitamini, folik asit - A/E vitamini - Çinko - PT/INR - ANCA, ASCA	- Dışkıda gizli kan - Paraziter inceleme - Kültür - Fekal kalprotektin	- Üst GİS endoskopi - Kolonoskopi - Karın USG - Kontrastlı grafiler

PT: protrombin zamanı, INR: Uluslararası düzeltme oranı, ANCA: Anti nötrofil stoplazmik antikor, ASCA: Anti *saccharomyces cerevisiae* antikor, USG: ultrasonografi, GİS: gastrointestinal sistem

Laboratuvar bulguları; bağırsaktaki fonksiyonel bozuklukları ve enfeksiyonları EBH'den ayırmada yararlıdır. Bununla birlikte; lökosit sayısı, C-reaktif protein (CRP) düzeyi ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) EBH dışındaki enflamasyon durumlarında da yüksek olabilir. Bu nedenle CH ve ÜK ayırımında faydalı olmayabilir (37). Bağırsağın emilim işlevinin bozulması sonucu demir, B12, D ve K vitamini, folat, çinko, selenyum, kalsiyum, magnezyum gibi birçok vitamin ve eser elementin eksikliği görülebilir.

Seroloji; CH'nin ÜK'ye karşı ayırıcı tanısında ya da hastalık takibinde yardımcı bir rol oynayabilir (37). Anti- *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA); CH olanların %41-76'sında (49, 50), perinükleer antinötrofil antikorları (pANCA) CH olanların %20-25'inde pozitifdir. Ülseratif kolitli hastaların yaklaşık %5'inin ASCA pozitif olduğu bulunmuştur (51). Bu testlerin özgüllüğü iyi olmasına rağmen, duyarlılığı %60 civarındadır. Bu orta derecede duyarlılık, bu testlerin tarama ve başlangıç tanısında kullanım kapasitesini sınırlasa da, bu tür stratejilerin invaziv

testlerin en az kullanılması gereken çocuklar için yararlı olabileceği ileri sürülmektedir (52).

Son zamanlarda, dışkıdaki lökositlerde fekal kalprotektin (53) ve fekal laktoferrin (54) gibi belirteçlerin EBH ve fonksiyonel bağırsak hastalığı arasında bir ayırım aracı olabileceği üzerine çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Bu testler, EBH'yi fonksiyonel bağırsak bozukluklarından ayırmada oldukça özgündür (55). Bununla birlikte, bu belirteçler enterik enfeksiyonlar (56) NSAİİ kullanımı (57) ve bağırsak neoplazmalarında da yüksek bulunabilir (58). Bu nedenle EBH ayırıcı tanısında her zaman faydalı olmayabilirler.

Görüntüleme yöntemleri hastalık lokalizasyonunun belirlenmesinde CH ve ÜK ayırımının yapılmasında önemli yer tutar. Beraberinde biyopsi de alınabildiği için endoskopik yöntemler sıklıkla kullanılır. Hastalığın komplikasyonlarından darlık, yapışıklık, kanama, perforasyon, fistül ve apse gibi oluşumların saptanması için bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri de kullanılabilir.

Enflamatuvar bağırsak hastalığı şüphesi olan bir çocuğun endoskopik değerlendirmesi sırasında, terminal ileumdan ve kolonun her segmentinden (çekum, artan, enine, inen, sigmoid, rektum) çoklu biyopsilerin alınması önerilmektedir. Her bir konumdan alınan biyopsiler, biyopsinin yeri açıkça etiketlenecek şekilde, ayrı numune kaplarına yerleştirilmelidir. Biyopsilerin alındığı bölgelerde bağırsağın endoskopik görünümü ile ilgili patoloğa bilgi verilmelidir.

Histopatolojik bulgular arasında kript mimarisinde bozulma, bazal lenfoplazmasitoz ve sol kolonda Paneth hücre metaplazisi bulunur. Bu özellikler, çocuklarda hastalığın erken döneminde görülmeyebilir (59). Ülseratif kolitte hem kript atrofisi ve distorsiyonu, bazal plazmositoz, bazal lenfoid agregatları gibi kronik enflamasyon hem de kriptit, kript apsisi gibi aktif enflamasyon bulguları izlenir. Crohn ileitinde; ileoçekal kapağın ülserasyonu ve stenozu, ileumda kaldırım taşı görünümü veya lineer ülserasyonlar, ileal biyopside ise granüloamatöz enflamasyon bulunur (59). Enflamatuvar bağırsak hastalığında görülebilen histopatolojik bulgular **Tablo 2.5'**te özetlenmiştir.

Tablo 2.5. Enflamatuvar bağırsak hastalığında görülebilen histopatolojik bulgular

Bulgu	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı
Kript düzensizliği	Diffüz	Fokal
Kronik enflamasyon	Diffüz	Fokal
Tutulum şekli	Distalde yoğun Mukozal/submukozaya kadar	Değişken/Aralıklı Transmural
Serozit varlığı	Sadece fulminan kolitte	Var
Lenfoid agregat	Mukoza ve submukozada	Transmural/ yaygın
Granülom varlığı	Yok	Var
Akut inflamasyon	Diffüz	Fokal
Kript apseleri	Sık	Nadir
Müsin azalması	Var	Nadir/hafif
Kas hipertrofisi	Yok	Var
Paneth hücre metaplazisi	Var	Nadir

2.1.7. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Mukozal hastalık aktivitesi olarak da adlandırılan enflamasyon, ideal olarak endoskopi ile değerlendirilir; ancak bu inceleme sık değerlendirme için fazla invaziv ve maliyetlidir.

Bu nedenle, ilk olarak erişkinlerde eritrosit ESH, CRP gibi invaziv olmayan çeşitli biyobelirteçler ve klinik belirtiler kullanılarak hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için çeşitli puanlama sistemleri geliştirilmiştir. Harvey Bradshaw aktivite indeksleri (HBI), Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CAI) veya Basit Klinik Kolit Aktivite İndeksi (SCCAI) gibi sistemler sıklıkla hastalık aktivitesini izlemek için kullanılır (5). Dünyada hasta merkezli bakıma odaklanmanın artması, EBH hastalığı aktivitesinin sıkı izlenmesinin ve hastalığın uzun dönem sonuçlarının iyileştirilmesi için de önemli olması bu aktivite indekslerinin önemini arttırmaktadır.

Bu amaçla çocuklarda da çeşitli aktivite hesaplama sistemleri geliştirilmiştir. Ülseratif kolitli çocuk hastalarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için geliştirilen pediatrik ülseratif kolit aktivite indeksi (PUCAI) belirti bazlı bir puanlama sistemi olup karın ağrısı, rektal kanama, dışkı kıvamı, dışkı sıklığı, gece dışkılamasının

olması gibi belirtiler puan verilerek hesaplanır. Puanlama 0-85 arasında değişir (**Tablo 2.6**), PUCAİ değerinin 10'un altında olması remisyon, 10 ila 34 arasında olması hafif hastalık aktivitesi, 35 ve üzerinde olması ağır hastalık aktivitesi olduğunu gösterir (**Tablo 2.7**) (60, 61). Pediatrik ülseratif kolit aktivite indeksinin duyarlılığı ve geçerliliği farklı çalışmalarla kanıtlanmıştır (61-63).

Tablo 2.6. Pediatrik ülseratif kolit aktivite indeksi (PUCAİ)

MADDE	PUAN
1. Karın ağrısı Ağrı yok İhmal edilebilir ağrı Şiddetli ağrı	0 5 10
2. Rektal kanama Kanama yok Az miktarda, dışkı miktarının %50 sinden azında Az miktarda, dışkının tamamında Çok miktarda, dışkının %50 sinden fazlası	0 10 20 30
3. Dışkı kıvamı Şekli Kısmen cıvık Tamamen cıvık	0 5 10
4. Dışkı sayısı (24 saatte) 0-2 3-5 6-8 >8	0 5 10 15
5. Gece uykudan uyandıran dışkılama Yok Var	0 10
6. Aktivitede kısıtlanma derecesi Aktivite kısıtlılığı yok Ara sıra aktivite kısıtlaması var Şiddetli aktivite kısıtlanması var	0 5 10

Tablo 2.7. PUCAİ ile hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

Hastalık aktivitesi	PUCAİ Puanı
<i>Şiddetli aktif hastalık</i>	≥ 65
<i>Orta aktif hastalık</i>	35-64
<i>Hafif aktif hastalık</i>	10-34
<i>İnaktif hastalık</i>	<10

PUCAİ: Pediatrik ülseratif kolit aktivite indeksi

Pediatrik Crohn hastalığı aktivite indeksi (PCDAİ) de PUCAİ gibi CH'nin şiddetini belirlemede ve tedavi takibinde hedeflenen invaziv olmayan bir ölçüm gereci ihtiyacından doğmuştur. Hastaların karın ağrısı, dışkı paterni ve genel iyilik hali gibi klinik belirtilerinin, ateş, artrit, döküntü ve üveit gibi bağırsak dışı belirtilerin varlığı; fizik muayene bulguları ve laboratuvar verileri (hematokrit, ESH ve serum albümini gibi) kullanılarak hesaplanır (**Tablo 2.8**). Artan hastalık şiddeti ile artmış PCDAİ skorları arasında doğru orantı saptanmıştır (64, 65). Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi **Tablo 2.9**'da gösterilmiştir.

Tablo 2.8. Pediatrik Crohn hastalığı aktivite indeksi (PCDAİ)

ÖYKÜ (son 1 hafta içerisinde)	PUAN
1. Karın ağrısı Yok Hafif, aktiviteyi engellemiyor Şiddetli, her gün, uzun süreli ve geceleri de olabilen	0 5 10
2. Dışkı (bir gün içinde) 0-1 cıvık dışkı, kansız >2 az miktarda kanlı, yarı cıvık ya da 2-5 arası cıvık Bariz kanlı ya da ≥ 6 cıvık dışkılama ya da gece ishali	0 5 10
3. Hastanın genel hali İyi, aktivite kısıtlılığı yok Yaşa uygun aktivitelerin sürdürülmesinde ara sıra zorluk Sıklıkla aktivite kısıtlılığı	0 5 10

Tablo 2.8. (Devam) Pediatrik Crohn hastalığı aktivite indeksi (PCDAİ)

LABORATUVAR				
Hct %				
<10 yaş:	11-14 y E:	15-19 y E:	11-19 y K:	
>33	≥35	>37	≥34	0
28-32	30-34	32-36	29-33	2.5
<28	<30	<32	<29	5
ESH (mm/sa)				
<20				0
20-50				2,5
>50				5
Albümin (g/dL)				
≥35				0
3,1-3,4				5
≤3,0				10
MUAYENE				
Vücut ağırlığı				
Kilo alımı var ya da kasıtlı olarak almamış veya kilo vermiş				0
İstemsiz olarak kilo sabit kalmış ya da %1-9 arasında kaybetmiş				5
≥%10 kilo kaybı				10
Boy				
Tanıda:		Takipte:		
<1 YGB z skorunda düşme		Boy SDS≥-1 SD		0
≥1- 2 arasında YGB z skorunda düşme		Boy SDS<-1 SD>-2 SD		5
≥2 YGB z skorunda düşme		Boy SDS≤ -2 SD		10
Karın				
Hassasiyet, kitle yok				0
Hassasiyet ya da kitle var				5
Hassasiyet, istemsiz defans, kitle var				10
Perianal hastalık				
• Tamamen normal ya da belirtisiz deri takısı var				0
• 1-2 ağrısız fistül, sınırlı akıntı var; hassasiyet yok				5
• Aktif fistül, akıntı, hassasiyet ya da apse var				10
Ekstraintestinal bulgular				
(Son bir haftada 3 gün süren ≥38.5 C ateş, belirgin artrit, üveit, eritema nodosum, piyoderma gangrenosum)				
Yok				0
1				5
≥2				10

Hct: Hematokrit. ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, YGB: Yaşa göre boy, SD: Standart Deviasyon SDS: Standart deviasyonda sapma

Tablo 2.9. PCDAİ ile hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

Hastalık aktivitesi	PCDAİ Puanı
<i>Orta-Ağır aktif hastalık</i>	≥ 30
<i>Hafif aktif hastalık</i>	10-30
<i>İnaktif hastalık</i>	<10

PCDAİ: Pediatrik Crohn Hastalığı aktivite indeksi

2.1.8. Hastalığın Sınıflandırılması

Ülseratif kolit ve CH uzun zamandır kabul edildiği şekliyle EBH ana başlığı altında toplanmasına rağmen kendine özgü klinik özellikleri nedeni ile iki ayrı başlık altında incelenmektedir. Hastalığın klinik özelliklerinin çeşitliliği nedeni ile sınıflandırma ihtiyacı oluşmuştur. Hastalık sınıflandırılırken öykü, fizik muayene bulguları, serolojik incelemeler, endoskopi bulguları, histopatolojik inceleme bulguları birlikte değerlendirilir.

Bir sınıflandırma sistemi oluşturmak amacıyla ilk uluslararası çalışma ekibi 1991 yılında Roma'da toplanmıştır. Burada CH; anatomik dağılım, ameliyat öyküsü ve baskın klinik özellikler temel alınarak alt gruplara ayrılmıştır. Ardından 1998 Viyana'daki Dünya Gastroenteroloji Kongresi için uluslararası bir çalışma grubu görevlendirilerek CH'nin klinik sınıflandırılması geliştirilmiştir. Bu sınıflamada tanı yaşı, yeri ve klinik davranışı daha ön plana alınarak klinik kullanım için daha uygulanabilir bir sistem geliştirmek amaçlanmıştır (66). Viyana sınıflandırması başlangıç yaşı, hastalık yeri ve hastalık davranışını baskın fenotipik elementler olarak kabul eder. Viyana sınıflamasından bu yana EBH ile ilgili moleküler ve serolojik belirteçler ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. 2003 yılında, hastalık sınıflandırmasındaki son gelişmeleri özetlemek ve EBH için geliştirilmiş olan klinik, moleküler ve serolojik sınıflandırmanın uygulanabilirliğini incelemek amacıyla yapılan bir çalışma grubu oluşturulmuştur. Çalışma Grubunun görüşleri 2005 Montreal Dünya Gastroenteroloji Kongresinde bildirilmiştir. Montreal sınıflandırmasında, Viyana'da yapılan tanı yaşı, hastalık tutulum yeri ve hastalık davranışı gibi üç ana başlıkta değişiklik yapılmamış olup, alt kategorilerde bazı değişiklikler yapılmıştır (67).

Crohn hastalığının aksine ne Roma ne de Viyana Çalışma Grupları ÜK'nin alt sınıflamasına değinmemiştir. Montreal çalışma grubu ise hastalığın şiddet ve kapsam açısından alt sınıflara ayrılmasını önermiştir. Ülseratif kolitte bir alt grup olarak başlangıç yaşının eklenmesinin yararlı olup olmadığının değerlendirilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (67).

Montreal Çalışma Grubu, “belirsiz (indetermine) kolit” teriminin sadece kolektominin yapıldığı ve patologların tam muayeneden sonra CH veya ÜK kesin tanısını koyamadıkları durumlar için kullanılmasını tavsiye etmiştir. Bunun aksine, “EBH sınıflandırılmamış tip” terimi, ince bağırsak tutulumu olmaksızın, kolonu etkileyen kronik EBH için klinik ve endoskopik bulgulara dair kanıt bulunan ve kesin histopatolojik bulgu, CH ve ÜK lehine kanıt olmayan hastalar için önerilmektedir (67). Montreal çalışma grubunun toplanma amacı klinik, serolojik ve genetik belirteçlerin entegre edilerek bir sınıflandırmanın oluşturulması olmasına rağmen bu konuda ilerleme kaydedilememiştir. Yeni çalışmalardan bazıları göstermiştir ki özellikle genç yaşta tanı alan EBH olgularında birçok genetik polimorfizm ve yatkınlık yaratan genler vardır. Montreal sınıflaması hastalığın çocuklardaki dinamik seyrini dikkate almazken; genetik yatkınlık, büyüme geriliği, hastalığın davranışı ve tanı yaşının etkisi yüzeysel olarak ele alınmıştır. Bu durum pediatrik EBH konusunda Montreal sınıflamasının zayıf kalmasına neden olmuştur. Montreal kriterlerinin pediatrik modifikasyonunu yapmak amacı ile 2009 yılında Paris'te toplanan çalışma gurubu EBH için Paris Sınıflandırmasını oluşturmuştur (**Tablo 2.10/ Tablo 2.11**) (68).

Tablo 2.10. Crohn hastalığı için Paris sınıflaması

Başlangıç yaşı	A1a 0-<10y
	A1b 10-17y
	A2 17-40y
	A3 >40y
Lokasyon	L1 Distal 1/3 ileum ± sınırlı çekal hastalık
	L2 Kolon tutulumu
	L3 İleum ve kolon tutulumu
	L4a Treitz ligamentinin üst ucuna uzanan hastalık
	L4b Treitz ligamentinin üst ucuna uzanan hastalık ve distal 1/3 ileum
Davranış	B1 Darlık yok, Penetrasyon yok
	B2 Darlık (+)
	B3 Penetrasyon (+)
	B2B3 Penetrasyon (+) Darlık (+)
	P Perianal hastalık
Büyüme	G0 Büyüme geriliği yok
	G1 Büyüme geriliği var

Tablo 2.11. Ülseratif kolit için Paris sınıflaması

Kapsam	Anatomi
E1 Proktit	Rektum ile sınırlı tutulum
E2 Sol taraf/distal ÜK	Tutulum splenik fleksura distalinde
E3 Yaygın	Tutulum hepatik fleksuranın distaline uzanır
E4 Pankolit	Tutulum hepatik fleksuranın proksimaline uzanır
Şiddet*	Tanım
S0	Ağır olmayan hastalık
S1	Ağır hastalık

*Ağır hastalık PUCAİ> 65 olarak kabul edilir.

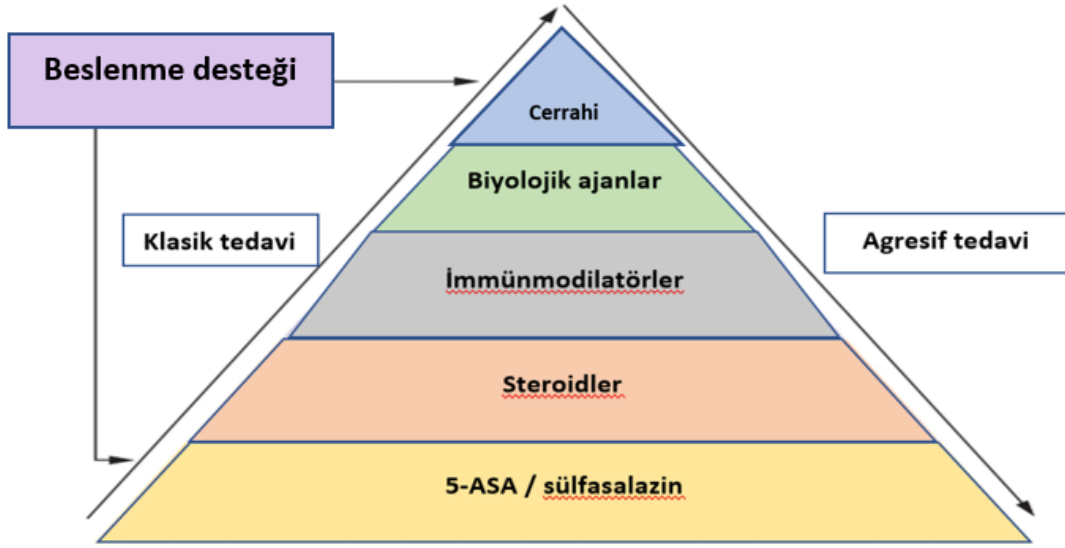
2.1.9. Tedavi

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında tedavi hastalık alevlenmelerini kontrol altına almak, hastanın yaşam kalitesini arttırmak ve komplikasyonları engellemek için önemlidir. Tedavinin amacı en az ilaç ile enflamasyonun baskılanması, klinik ve histopatolojik remisyon sağlanmasıdır (69). Enflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisinde antienflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler, immünmodülatuvar ilaçlar, antibiyotikler, beslenme ve destek tedavileri ayrı ayrı önemli bir yer tutar ve genellikle kombinasyonlar halinde kullanılırlar.

Tedavi seçiminde hastalığın tutulum yeri, yaygınlığı, şiddeti, hastalığın başlangıcından itibaren geçen süre, hastanın yaşı, ek hastalıklar, komplikasyonların varlığı ve daha önce uygulanan tedavilere verdiği yanıt belirleyici olmaktadır.

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında klasik tedavi (step-up) ve agresif tedavi (top-down) olmak üzere iki farklı tedavi yaklaşımı vardır (**Şekil 2.3**) (70). Klasik tedavi yaklaşımında daha az güçlü ve yan etkisi daha az olan tedavilerle başlanır, tedavi yanıtı istendiği gibi olmazsa bir üst tedavi basamağına geçilir. Agresif tedavi yaklaşımında ise cerrahi, biyolojik ajanlar gibi daha güçlü ve daha yan etkisi yüksek tedaviler öncelikle uygulanır. Bu tedavi modellerinin her ikisinde de beslenme ve destek tedavileri her aşamada tedaviye eşlik eder. Çocuklarda önerilen tedavi yaklaşımları Şekil 2.3’de özetlenmiştir (70).

Crohn hastalığı olan çocuklarda enteral beslenmenin aktif hastalığın tedavisinde kortikosteroidler kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Diyet tedavisinin büyüme, gelişme ve bağırsak mukoza bütünlüğü üzerine yararları bilinmektedir. Bu nedenle aktif CH’si olan tüm çocuklarda, ilk basamak tedavi olarak enteral beslenme desteği önerilmelidir (71).



Şekil 2.3. Enflamatuvar bağırsak hastalığında tedavi yaklaşımı

2.1.10. Komplikasyonlar

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocukların ve ergenlerin büyük bir kısmında önemli bir morbidite nedeni olan bağırsak komplikasyonları gelişebilir. Bu komplikasyonlar için ana risk faktörleri, darlık ve/veya penetran bir fenotip, yaygın ince bağırsak hastalığı tutulumu ve daha uzun hastalık süresidir.

Komplikasyonlar kanama, perforasyon, fistül oluşumu, apse, toksik megakolon, karsinom, bağırsak tıkanıklığı, peritonit, kanser ve çocuklarda özellikle sık görülen büyüme geriliğidir. Komplikasyon gelişimi ÜK ve CH arasında da farklılık göstermektedir.

Hastalık komplikasyonları bağırsak ve bağırsak dışı komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Bağırsak komplikasyonları arasında kanama en sık görülen komplikasyondur. Perforasyon, bağırsak tıkanıklığı, fistül oluşumu, apse gelişimi gibi komplikasyonlar ise transmural tutulumun yaygın olması nedeni ile CH’de ÜK’ye göre daha sık görülmektedir. Crohn hastalığında en sık perianal ve perirektal fistüller görülmesine rağmen, rektovajinal, enteroenterik, enterovezikal fistüller de gelişebilir (72). Perforasyon sonucu gelişen sepsis, apse ve peritonit ölümcül komplikasyonlardır. Daha çok fulminan kolit, toksik megakolon gibi bağırsak duvarının hassas ve kırılgan olduğu durumlarda ya da endoskopik görüntüleme sırasında gelişir. Ayrıca, bu hastalıklar zemininde gastrointestinal sistemde başta

adenokarsinom olmak üzere kanser gelişme riski artmıştır. Bu nedenle remisyonda olsalar bile EBH'li hastalara aralıklı kolonoskopi yapılması önerilmektedir.

Bağırsak dışı komplikasyonlar arasında çocuklarda en sık büyüme geriliği görülür. Bunun dışında artralji/artrit, sakroileit, miyozit, proksimal kas güçsüzlüğü, osteopeni, eritema nodozum, pyoderma gangrenozum, aftöz lezyonlar, üveit, sklerozan kolanjit, kolelitiazis, pankreatit, nefrolitiazis, tromboflebit, vaskülit, trombozis, pulmoner emboli, portal ven trombozu, nörovasküler pleuroperikardit, anemi (demir, folat, B12 vitamini eksikliği, hemoliz), trombositoz, trombositopeni ve nötropeni gibi pek çok komplikasyon görülebilir.

2.2. ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA MİKRO BESİN EKSİKLİKLERİ

Mukozal hasar sonucu bağırsağın emilim işlevlerinin bozulmasına bağlı ve/veya hastalığa bağlı gelişen iştahsızlık, yetersiz beslenme ve kısıtlayıcı diyetler nedeni ile EBH'li çocuklarda pek çok makro ve mikro besin eksikleri görülebilir. Makro besin eksikliği kilo kaybı, büyümede duraklama ya da geri kalma gibi belirtilerle saptanırken mikro besin eksikliği göz ardı edilmemelidir. Yetersiz alım, GİS kayıpları ve enflamasyona bağlı pek çok mikro besinin kullanımının artmış olması mikro besin eksikliğine neden faktörler arasında sayılabilir.

Vitaminler ve mineraller, vücuttaki çeşitli işlevler için gerekli olan ve insanlar tarafından yeterince sentezlenmedikleri için diyetle alınması gereken doğal bileşiklerdir.

Normalde, gıda içindeki vitamin ve minerallerin %95'inden fazlası proksimal ince bağırsakta, genellikle jejunumun ortasında emilir. Bunun tek istisnası, terminal ileumdan emilen B12 vitamini. Ek olarak, distal ileumda safra asitleri de emilir. Mikro besinlerin büyük bir kısmının ince bağırsaktan emilmesi nedeni ile CH'de ÜK'ye göre daha fazla mikro besin eksikliği görülür (73).

Enflamatuvar bağırsak hastalığında sık görülen mikro besin eksiklikleri; demir eksikliği, A, E, D, K, B12 vitamini eksikliği, folat eksikliği ve çinko eksikliği olarak sıralanabilir. Mikro besin eksiklikleri EBH hastalarının yarısından fazlasında

görülür (74). Enflamatuvar bağırsak hastalığı için kullanılan ilaçlar normal mikro besin emilimini engelleyebilir. Örneğin; glikokortikoidler, kalsiyum, fosfor ve çinko emilimini güçlü bir şekilde baskılar. Ayrıca, C ve D vitaminlerinin metabolizmasını da bozabilir. Sülfasalazin, folat antagonistidir. Kolestiramin, yağda çözünen vitaminlerin emilimini engelleyebilir. Son olarak, uzun süreli parenteral beslenme kullanımı, yeterli miktarlarda eklenmeyen herhangi bir mikro besinin eksikliğine yol açabilir (75).

Mikro besin eksiklikleri, özellikle aktif ince bağırsak hastalığı ve/veya çoklu rezeksiyonları olan EBH hastalarında sık görülür. Mikro besin eksiklikleri; anemi (demir, folat, B12 vitamini) kemik hastalığı (kalsiyum, D vitamini ve muhtemelen K vitamini), tromboza yatkınlık (folat, B6 ve B12 vitaminleri), yara iyileşmesinde gecikme (çinko, A ve C vitaminleri) ve kolorektal kanser riski (folat, kalsiyum ve muhtemelen D vitamini) gibi klinik sorunlara neden olabilir.

Mikro besin eksikliği ile ilişkili fizik muayene bulguları halsizlik solukluk, cilt döküntüleri, eklem ağrıları, saç dökülmesi, kanama bozuklukları gibi özgün olmayan belirtiler olabilir. Bu durum tanı koymayı güçleştirebilir. Mikro besin eksikliğinin sıklığı da göz önüne alınarak EBH olan çocukların büyüme izlemi yapılırken yeterli makro besin alımı ile beraber aralıklı mikro besin eksiklikleri açısından da değerlendirilmeleri gerekir (76).

2.2.1. Mineraller

Mineraller, hücresel yapının oluşturulmasında ve enzimatik süreçlerde kofaktörler ve katalizörler olarak görevli olan inorganik elementlerdir. "Makro" olarak adlandırılan mineraller, kalsiyum, fosfat, sodyum, potasyum, magnezyum ve demir dahil olmak üzere vücutta daha büyük miktarlarda (kilo veya miligram) bulunan minerallerdir. Eser elementler ise "mikro" mineraller olup, vücutta çok küçük miktarlarda (nanogram) bulunur. Eser elementlerden bazıları çinko, bakır ve selenyumdur. Makro mineraller ve eser elementler genellikle demir için ferritin gibi özel taşıyıcı proteinlere bağlanarak, bağırsak mukozası yoluyla pasif ya da aktif taşıma ile emilir ya da kalsiyum gibi D vitamini ile uyarılan kanallar kullanırlar.

2.2.1.1. Makro Mineraller

Makro mineraller; kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, magnezyum ve demirdir. Bunlardan sodyum ve potasyum vücudun sıvı dengesinde önemlidir. Enflamatuvar bağırsak hastalığının şiddetli olduğu, dehidratasyon tablosu ile giden ishallerin olduğu durumlarda akut düzey değişiklikleri görülebilir. Bunların saptandığı anda tedavisinin verilmesi gerekir, eksikliklerinin ciddi sonuçları olabilir. Kalsiyum ve fosfor kemik metabolizmasında önemli yer tutar, akut eksiklikleri nadirdir. Magnezyum ve demir ise kronik malabsorpsiyona bağlı sıklıkla eksikliği görülen makro minerallerdir.

2.2.1.1.1. Demir Eksikliği

Anemi kırmızı kan hücrelerinin sayı ve oksijen taşıma kapasitelerindeki azalma sonucu vücudun fizyolojik ihtiyaçlarını karşılamaması ile sonuçlanan bir durumdur. Dünyada aneminin en sık görülen nedeni demir eksikliğidir. Bunun yanı sıra B12 vitamini eksikliği, folat eksikliği, kronik enflamasyon, ilaçlar, hemoglobin (Hb) sentez bozuklukları, yıkım ve kanama da anemi sebebi olabilir. Gastrointestinal sistem kanamalarının bir sebebi de EBH'dir. Anemi EBH'de görülen en sık ekstraintestinal komplikasyondur.

Anemi tanısı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen haliyle kan hemoglobin düzeyinin düşük olması ile konulur (77). Enflamatuvar bağırsak hastalığında anemi sıklığı %6,2-73,7 arasında olup, daha eski çalışmalarda bildirilen sıklıklar daha yüksektir. Ayrı ayrı bakıldığında CH'de anemi sıklığı ÜK'ye göre daha fazladır (78, 79).

Anemi belirtileri; yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, taşikardi, dispne, bulantı, vertigo, kulak çınlaması, kilo kaybı, motilite bozukluğu, uyuşukluk ve senkop gibi özgün olmayan belirtilerdir. Bunun yanında hastalar belirtisiz veya hafif belirtilere sahip olabilirler. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerde sık görülen kronik yorgunluk halsizlik gibi belirtiler aynı zamanda demir eksikliği anemisinin (DEA) de en sık belirtileridir. Demir eksikliği anemisi hastane yatış süresinin artmasına ve ek sağlık bakım maliyetlerine de sebep olabilir (80). Bunun yanında ağır ve akut vakalarda klinik tabloya dispne ve taşikardi de eklenebilir. Bu belirtiler periferik

dolaşımında hemoglobin seviyelerinin azalması sonucu oluşan hipoksiye bağlı gelişir. Hipoksi aynı zamanda bağırsağa giden kan akımında da olur. Bu durum motilitenin bozulmasına, bulantı, iştahsızlık ve malabsorpsiyonun da ağırlaşmasına neden olabilir (81). Demir, bağırsak lümeninden duodenum ve üst jejunumun enterositlerinin apikal ve bazolateral membranından geçer. Genellikle her gün 1-2 mg emilir ve aynı miktar derideki ve bağırsaktaki epitelden kaybedilir. Demir emiliminin düzenlenmesi ile vücuttaki demir dengesi korunur. Demir transferrine bağlanır ve plazmaya taşınır. Plazmadaki demir, yetişkinlerde esas olarak hemoglobine bağlı olarak bulunan toplam 3,5-5,0 g arasında olan demirin çok küçük bir kısmıdır. Vücuttaki toplam demirin yarıdan fazlası hemoglobine ve 1/3'ünden fazlası hücre içi ferritin ve miyoglobine bağlıdır. Bununla birlikte, vücuttaki her hücrenin işlevi, (mitokondriyal sitokromlar gibi) özgün enzimlerde bulunan az miktardaki demire bağlıdır (82).

Hemoglobin sentezi, eritroid prekürsör hücrelerinde hücre içi demirin bulunmasına bağlıdır. Demir aynı zamanda bağışıklık hücreleri gibi diğer dinamik hücrelerin büyümesi ve işlevi ile de ilişkili birçok enzimin aktif bir bileşenidir. Demir, toksik hidroksil radikallerinin oluşumu ile nötrofil ve makrofajların bağışıklık efektör yollarında da rol oynar. Demir kısıtlaması, B ve yardımcı T lenfositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını etkilerken, aşırı demir yükü, doğal öldürücü hücrelerin işlev bozukluğuna, nötrofil sitotoksitesinin bozulmasına ve CD4⁺ ile CD8⁺ lenfositlerin oranındaki değişikliklere yol açar (83, 84).

Bağırsak mukozasından kanama, EBH'de demir kaybının önemli bir nedeni olmasının yanı sıra kaybedilen demirin emilim ile yerine konulamaması da demir eksikliği sebeplerinden biridir. Kronik enflamasyonda artan demir tüketiminin de bu duruma katkısı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, artan sitokinlerin eritropoetin yanıtını olumsuz yönde etkilemesi sonucu eritroid prekürsör hücre gelişimi baskılanmasının ve eritrosit yaşam süresinin kısılmasının da bu duruma katkısı olabilir (81). Fizyolojik olarak menstruasyon döngüsü nedeni ile kadınlarda doğal olarak bir kan kaybı vardır. Bu nedenle özellikle adolesan yaştaki kızlarda anemi ve demir eksikliği konusunda daha dikkatli olunması gerekir (81).

Enflamatuvar bağırsak hastalığında DEA tipik olarak hafif ya da orta düzeyde olup, düşük serum demir seviyeleri, azalmış toplam demir bağlama kapasitesi, normal ya da artmış serum ferritin seviyeleri ile karakterizedir (85, 86).

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuk ve erişkinlerde DEA %36-76 arasında görülür (78, 80, 85, 87). Çocuklarda yapılan bir çalışmada EBH'li hastaların tanı anında %67,3'ünde anemi saptanmıştır. Bunların %28,9'unda DEA veya kronik hastalık anemisi ile demir eksikliği birlikte bulunurken, hastaların %38,5'inde tek başına kronik hastalık anemisi olduğu saptanmıştır (88).

Demir eksikliği anemisi sıklıkla hipokrom ve mikrositer tiptedir. Tanısı hemoglobin seviyelerinin düşük olması ile konur. Bunun yanında retiküloendotelyal sistemdeki demirin bir göstergesi olan serum ferritin düşüklüğü de demir eksikliği tanısında kullanılabilir. Bununla birlikte ferritin bir akut faz reaktanı olduğu için EBH gibi kronik hastalık durumlarında yanıltıcı olabilir. Ferritin değeri CRP ve ESH gibi akut faz reaktanları ile birlikte değerlendirilmeli, transferrin saturasyonu ve demir bağlama kapasitesi gibi parametrelerle desteklenmelidir.

2.2.1.1.2. Magnezyum Eksikliği

Magnezyum vücutta dördüncü en fazla bulunan katyondur. Çoğu hücreyel reaksiyonda, özellikle adenozin tri fosfat (ATP) içeren enzimatik reaksiyonlarda bir kofaktör olarak temel rol oynar.

Vücut magnezyumunun %50-60'ı, kemikte hidroksapatit kristali içindedir ve kemik hücresi aktivitesinde önemlidir. Kemik hastalığında magnezyum eksikliğinin mekanizmaları net değildir. Magnezyum dengesi kalsiyum homeostazı üzerinde etkilidir. Magnezyum eksikliğinin, paratiroid bezinin işlevlerini bozarak (daha düşük PTH seviyeleri) hipokalsemiye yol açtığı bilinmektedir.

Magnezyum eksikliği, diyet ile alımın az olmasına ya da kronik ishal ve fistülde olduğu gibi artmış kayba veya emilim bozukluğuna bağlı olabilir.

Magnezyum durumu genellikle rastgele serum magnezyum seviyeleri ile değerlendirilir. İshali olan tüm hastalarda magnezyum düzeyi bakılmalı ve düzeyi

düşükse tedavi edilmelidir. Çoğu oral magnezyum formülasyonu ishali şiddetlendirebilir.

Enflamatuvar bağırsak hastalığında erişkinlerde magnezyum eksikliği %13-88 arasında bulunmuştur (75). Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda magnezyum eksikliği %3,4 olarak saptanmıştır (89).

2.2.1.1.3. Kalsiyum Eksikliği

Kalsiyum insan vücudunda en çok bulunan mineraldir. Vücuttaki kalsiyumun %99'u iskelette bulunur. İskelette yaklaşık 1-2 kg kalsiyum depolanmıştır. Hücre dışı kalsiyum sinir iletimi, kas kasılması gibi vücutta önemli yollarda görevlidir. Bu nedenle kalsitonin ve paratiroid hormonu kontrolü altındadır. Serum kalsiyum düzeyleri 2,2-2,6 mmol/L veya 9-10,5 mg/dL arasında tutulmalıdır. D vitamini ayrıca kalsiyum emilimi üzerine etki ederek bu dengenin sağlanmasında görev alır. Bu nedenle kalsiyum eksikliği değerlendirilirken mutlaka D vitamini, parathormon (PTH), kalsitonin ve kemik mineral yoğunluğu dikkate alınmalıdır.

Kalsiyumun bağırsakta emilimi duodenum ve proksimal jejunumda olur. Kalsiyum emilimi büyük ölçüde diyet alımına ve lüminal kalsiyum konsantrasyonuna bağlıdır. Bir diğer kalsiyum emilim yolu ise 1,25-OH D vitamini aracılığı ile kalsiyum kanallarının transkripsiyonunun düzenlenmesi ile oluşan aktif bir hücre içi yoldur. İshal ile bağırsaktan kalsiyum kaybı da olur.

Hipokalsemi ve hipofosfatemi daha çok primer hipoparatiroidi gibi endokrin bozukluklarda görülür. Enflamatuvar bağırsak hastalığında kalsiyum emilimi D vitamini eksikliği ile beraber bozulur. Bu durum sekonder hiperparatiroidi ile sonuçlanır. Kemikten kalsiyum ve fosfor salınımı ile serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri dengede tutulmaya çalışılır. Devam eden kemikten kana mineral geçişi kemikteki mineral yoğunluğunun düşmesine, osteomalazi ve osteoporotik değişikliklere sebep olur.

2.2.1.2. Mikro Mineraller (Eser Elementler)

Vücudumuzda bulunan eser elementler çinko, bakır, krom, manganez, molibden, kobalt, iyot, florür ve selenyumdur. Bu çalışmada vücutta en çok bulunan çinko, selenyum ve bakır üzerinde durulacaktır. Bu mineraller önemli enzimatik reaksiyonlarda rol alırlar. Bu nedenle vücutta çok küçük miktarlarda bulunmalarına rağmen eksiklikleri önemli sonuçlar doğurabilir.

2.2.1.2.1. Çinko Eksikliği

Çinko, alkalen fosfataz (ALP) dahil olmak üzere yaklaşık 100 kadar enzimin kofaktörü olarak işlev görür. Bağışıklık sisteminin bütünlüğü için gereklidir. Çinko eksikliğini değerlendirmek zordur. Çünkü serum çinko seviyeleri çinko eksikliğinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilmez. Sağlıklı bireylerde serum çinko düzeyi için tutarsız veriler mevcuttur. Bu değerler numunenin alındığı günün saatine bağlıdır. Bazı çalışmalar diyet çinko alımı ile plazma veya serum çinko düzeyi arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir (90). Bununla birlikte serum çinko düzeyi, çinko durumunu değerlendirmek için klinik olarak mevcut olan tek değerdir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar çinko eksikliği riski altındadır (91).

Enflamatuvar bağırsak hastalığında çinko eksikliği; yetersiz çinko alımına, GİS'den anormal kayba veya emilim bozukluğuna bağlı ortaya çıkabilir. Örneğin, baklagiller ve tahıldan yüksek bir diyet çinko emilimini azaltabilir. Baklagiller ve tohumlarda bulunan fitatlar çinko emilimini inhibe ederler.

Çinko eksikliği enfeksiyona yatkınlığa, zayıf büyümeye ve yara iyileşmesinde bozulmaya neden olabilir. Çinko eksikliği, EBH'li erişkin hastalarda %15-40 arasında görülür (87, 91). Erişkinlerde yapılan araştırmalarda çinko eksikliği açısından CH ve ÜK'li hastalara arasında farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (87, 91-93). Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda ise çinko eksikliği sıklığı %36 olarak bildirilmiştir ve çinko eksikliği büyüme geriliği ile ilişkili bulunmuştur (94).

2.2.1.2.2. Selenyum Eksikliği

Selenyum, glutatyon peroksidaz ve tioredoksin redüktaz dahil olmak üzere antioksidan işlevi bulunan enzimlerin kofaktörüdür. Selenyumun emilimi tam olarak anlaşılamamıştır. Bugüne kadar, selenyum düzeylerinin hem ÜK hem de CH hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu durumun hastalık aktivitesi ve/veya tutulum yerine göre değişmediği bildirilmiştir (75). Uzun süre total parenteral beslenme alan hastalarda geçmişte selenyum eksikliği saptanmıştır; ancak günümüzde total parenteral beslenmeye rutin olarak eser element konsantreleri (genellikle çinko, bakır, manganez, selenyum ve krom) eklenerek bu durumun önüne geçilmektedir. Selenyum eksikliğin bağırsaktaki enflamasyon ile orantılı olduğu, selenyum takviyesi ile enflamasyon şiddetinin azaldığı gösterilmiştir (74).

2.2.1.2.3. Bakır Eksikliği

Bakır, biyolojik elektron taşınımı ve oksijen taşınımında görevleri olan bir eser elementtir. Karaciğer, kas ve kemikte büyük bakır depoları bulunması nedeniyle eksikliği nadir görülür. Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında bakır durumunu ele alan çok az sayıda çalışma vardır. Remisyonadaki CH hastalarında yapılan bir çalışmada, hastaların %84'ünde serum bakır düzeyinin düşük olduğunu bildirilmişken, başka iki çalışmada ise EBH'li hastalarda bakır eksikliği saptanmamıştır (75).

2.2.2. Vitaminler

Vitaminler suda ve yağda çözünür olarak sınıflandırılan organik bileşiklerdir. Suda çözünür vitaminler bağırsak lümeninde enterosit membranları boyunca difüzyon yoluyla (B3, B6 ve C vitamini gibi yüksüz, düşük moleküler vitaminler) veya taşıyıcıya bağlı aktif taşıma yoluyla kolayca emilir. Suda çözünür vitaminler arasında tiamin (B1), riboflavin (B2), nikotinik asit/niasin (B3), biyotin (B4), pantotenik asit (B5), piridoksin (B6), folat (B9) kobalamin (B12) ve C vitamini (askorbik asit) bulunur. Yağda çözünen vitaminler ise A, D, E ve K vitaminleridir.

2.2.2.1. Yağda Çözünen Vitaminler

2.2.2.1.1. A Vitamini Eksikliği

A vitamini retineoik asit olarak da bilinir. Gözdeki ışık Emilimi ve renkli görme konusundaki rolüne ek olarak, epitel hücreleri için önemli bir hormon benzeri büyüme faktörüdür. Retinoik asit, özellikle yara bölgesindeki makrofaj ve monosit sayısını artırarak ve fibroblastların kolajen üretimini uyarak yara iyileşmesinde önemli bir rol oynar (75).

A vitamini, yağda çözünen bir vitamindir. Bitkisel kaynaklarda bulunan retinol ince bağırsakta safra tuzlarıyla çözüldükten sonra şilomikronlara bağlanır. İnce bağırsak boyunca enterositler tarafından emilir. Başta karaciğer (ana depolama alanı %50-%80'i) olmak üzere, retina ve cilt gibi dokular arasında depolanır. Normal A vitamini metabolizması çinkoya bağlıdır. Çünkü bu mineral, retinolü dolaşım yoluyla taşıyan retinol bağlayıcı proteinin (RBP) sentezi için gereklidir. Ayrıca retinolü aktive eden enzimatik reaksiyonlar için de çinko gereklidir.

Serum retinol konsantrasyonu bir bireyin A vitamini durumunu yansıtır (95). Serum retinol homeostatik olarak kontrol edildiğinden, vücut depoları önemli ölçüde azalana kadar seviyeleri düşmez. Retinolün serum konsantrasyonu, karaciğerdeki RBP sentezi, enfeksiyon, beslenme durumu, çinko ve karotenoid düzeyinden etkilenir (91).

A vitamini eksikliği sıklığı erişkin EBH'de %14-26 oranında bulunmuştur ve hastalık aktivitesi yüksek olanlarda daha fazla görülür (87, 96). Crohn hastalığı ve ÜK arasında A vitamini eksikliği açısından fark olmadığı gösterilmiştir (91, 92). Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda ise A vitamini eksikliği sıklığı %16 bulunmuştur (96).

2.2.2.1.2. D Vitamini Eksikliği

D vitamini, deride 7-dehidrokolesterolün ultraviyole ışık etkisi ile foto redüksiyonu sonucu endojen olarak üretilir. Yeni oluşan D vitamini dolaşıma girer ve D-bağlayıcı protein (VDBP) ile bağlanarak karaciğere taşınır. Daha sonra karaciğerde 25-hidroksilasyona uğrayarak 25-hidroksivitamin-D vitaminine (25-OH D) dönüşür.

Karaciğerde oluşan 25-OH D vitamini böbreğe gider. Böbrekte 1- α hidroksilasyondan sonra aktif metaboliti olan 1,25-dihidroksi-D vitaminine (1,25-OH D) dönüşür. D vitamini üretimi plazma kalsiyum seviyesine göre düzenlenir (98).

D vitamini esas olarak kalsiyum homeostazında, dolayısıyla kemik oluşumunda ve kalsiyum emiliminde düzenleyici olarak işlev görür. D vitamini, kemik metabolizması yanı sıra bağışıklık, kas, sinir, GİS ve kardiyovasküler sistem üzerinde de etkilidir. Epitel hücre bütünlüğünü düzenler. Eksikliği bağırsak bariyerinde işlev bozukluğuna, mukozal hasara ve enfeksiyöz ajanlara yatkınlığa yol açar (97). Ayrıca, düzenleyici (*regulatuvar*) ve antienflamatuvar etkileri vardır (98). Bağırsak mikrobiyomu ile mukozal ve sistemik bağışıklık sistemi aktivitelerini etkiler (98). Günümüzde D vitamininin pek çok kronik hastalığın (otoimmün, diyabet, malignite, nörodejeneratif hastalıklar vb.) patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir. Enflamatuvar bağırsak hastalığının patofizyolojisinde de D vitamini eksikliğinin rolü tartışılmaktadır. Epidemiyolojik veriler, güneşe maruz kalmanın D vitamini sentezi için etkili olduğunu ve yüksek enlemlili ülkelerde EBH insidansının arttığını göstermektedir (13, 14). Mevcut verilere göre D vitamininin, EBH hastalarında enflamasyon ve hastalık seyrinin şiddetini etkilemesinin mümkün olduğu düşünülmektedir (99). D vitamini eksikliğinin EBH gelişimindeki rolü ve tedavide alabileceği rol ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

D vitamini eksikliği; malabsorpsiyon, azalmış alım veya güneş ışığına yetersiz maruziyetten kaynaklanabilir. Kanser gelişimi ile ilgili kaygılar nedeniyle güneş ışınlarına maruziyetten kaçınılması, güneş koruyucu krem kullanımı, mevsimsel ve coğrafik nedenlerle güneş ışığına maruziyetin azlığı D vitamini eksikliğinin temel sebepleridir. D vitamini eksikliği genel toplumda olduğu gibi EBH'li hastalarda da sık görülen bir mikro besin eksikliğidir. Ayrıca, ince bağırsak rezeksiyonu geçiren Crohn hastaları D vitamini eksikliği açısından yüksek risk altındadır. Malabsorbsiyon ve D vitamini eksikliği sonucu intestinal kalsiyum emilimi bozulur. Kalsiyum dengesinin sağlanması amacı ile PTH salgısı artar. Parathormonun görevi kemikten kalsiyumun serbest kalmasını sağlamak ve serum kalsiyum düzeyini dengede tutmaktır. Uzun süren PTH yüksekliği kemikte kalsiyumun azalmasına yol açar. Sonuç olarak kemik mineral yoğunluğunun azalmasına ve hassas bir kemik yapısının oluşmasına neden olur. Hastalarda kemik mineralizasyonunun bozulduğu serum kalsiyum, fosfor, 25-

OH D vitamini, PTH düzeyi ve kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümü ile gösterilebilir. D vitamini durumunun en iyi göstergesi ise serum 25-OH D vitamindir, çünkü hem diyet alımını hem de cildin maruz kaldığı güneş ışığı miktarını yakından yansıtır. Çoğu referans laboratuvarı 37,5-50 nmol/L (15-20 ng/mL) arasında değişen sınırlar belirtmektedir, ancak bu alt sınır, görünüşte “normal” bireylerde yapılan deneylere dayanmaktadır.

Enflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı alan erişkin hastalarda D vitamini eksikliği sıklığının %16-95 arasında görüldüğü bildirilmiştir (92, 99). Daha önce yapılan bir dizi çalışma, EBH tanısı konan çocuklarda toplam 25-OH D serum seviyelerinin EBH olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda D vitamini eksikliği prevalansının %34,6 olduğu, ÜK ve CH arasında bu açıdan fark olmadığı bildirilmiştir (100). Hastalık aktivitesi ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişkiye dair çalışma sonuçları çelişkilidir. Crohn hastalarında koyu renkli bir cilt, kış mevsimi, D vitamini takviyesi eksikliği, hastalığın erken evresi, daha şiddetli hastalık ve üst gastrointestinal sistem tutulumu ile D vitamini eksikliği arasında ilişkili olduğu gösterilmiştir (100, 101).

Kemik kaybı gelişme riski EBH’li hastalarda genel topluma göre daha yüksektir. Özellikle kronik enflamasyon, kemik mineral yoğunluğunda bir azalmaya neden olur. Bu da osteopeni ve osteoporozu yol açar. Kemik kaybının ve osteoporozun başlıca komplikasyonu, özellikle travmatik olmayan kırıklar olmak üzere, artmış kırık riskidir. Son zamanlarda bazı sitokinlerin kemik metabolizması üzerinde etkisi olabileceği gösterilmiştir. İnterlökin 1 β (IL-1 β), IL-6 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin kemik oluşumunu ve kalsiyum emilimini etkilediği, bu sitokin artışının kemik kaybına yol açtığı ileri sürülmektedir. Enflamatuvar sitokinlerin, EBH’li kişilerde bağırsakta yüksek konsantrasyonda bulunduğu, özellikle IL-6’nın aktif hastalığı olan hastalarda sistemik dolaşımda da yüksek seviyelerde bulunduğu bildirilmiştir (102). Bu hastalarda kemik kütlesi kaybı için diğer risk faktörleri D vitamini eksikliği, yetersiz beslenme, fiziksel hareketsizlik, üç aydan uzun süre kortikosteroid kullanımı ve sigara içmedir (103). Düşük VKİ, düşük KMD ve kırık için iyi belgelenmiş bir risk faktörüdür (104).

Kesitsel çalışmalarda EBH'li hastalarda bildirilen KMD düşüklüğü prevalansı oldukça değişkendir. Enflamatuvar bağırsak hastalığında KMD düşüklüğü %30-75 arasında bildirilmiştir (105, 106). Osteopeni ve osteoporoz prevalansı, çalışma popülasyonuna, lokasyonuna ve tasarımına bağlı olarak önemli ölçüde değişir, ancak sırasıyla % 22- 77 ve % 17- 41 arasında görülür(107). Osteoporoz, CH'de ÜK'ye göre daha sık görülmektedir (106, 108). Erişkin EBH hastalarının kemik metabolizma bozukluklarının incelendiği bir çalışmada CH'li hastalarının sadece %8'inin, ÜK'li hastalarının ise %15'inin KMD'lerinin normal olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, osteopeni sıklığının CH'li hastalarda %55, ÜK'li hastalarda %67, osteoporoz sıklığının ise CH'li hastalarda %37, ÜK'li hastalarda %18 olduğu, PTH ve 25-OH D düzeyinin CH, ÜK ve kontrol grubu arasında farklı olmadığı saptanmıştır (105).

2.2.3.1.3. E Vitamini Eksikliği

E vitamini, esas olarak lipit peroksidasyonunun yayılmasını önleyen zincir kırıcı bir antioksidan olarak işlev gördüğü düşünülen yağda çözünen bir vitamindir. Yara iyileşmesinde ve dokuların korunmasında çok önemlidir.

Diyette en çok bitkisel yağlarda bulunur. Plazmadaki α -tokoferol düzeyi ölçülerek E vitamini durumunu değerlendirilir. E vitamini çok sayıda gıdada bulunur; bu nedenle eksikliği nadirdir ve sadece emilim bozukluğu olan bireylerde görülür (91).

E vitamini eksikliği; erişkin EBH'li hastaların %6-63'ünde (87, 92), EBH'li çocuklarında ise %16 'sında görülmektedir (96). Çalışmalarda hastalık aktivitesi ile E vitamini eksikliği arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Kontrollü bir çalışmada E vitamini eksikliği açısından CH, ÜK arasında farklılık saptanmamıştır (91, 96). Bazı çalışmalarda ise E vitamini eksikliğinin ÜK'li hastalara kıyasla CH'li hastalarda daha sık görüldüğü saptanmıştır (109).

2.2.2.1.4. K Vitamini Eksikliği

K vitamini vücutta çeşitli enzimlere kofaktör görevi yapar. Sıklıkla karboksilasyonda görevlidir. Pıhtılaşma, kemik mineral yoğunluğunun korunması ve

vasküler kalsifikasyona karşı korunma gibi biyolojik yollarda görev alır. K vitamini eksikliğinde pıhtılaşma faktörlerinin (F2, F7, F9, F10) üretimi bozulur. Bunun sonucunda pıhtılaşma süresinde uzama, klinik olarak kanamaya yatkınlık ve kanamaların uzun sürmesi gibi bulgular ortaya çıkar. K vitaminin serum değerinin ölçülemediği durumlarda protrombin zamanı/ uluslararası düzeltme (PT/INR) oranı ölçümü K vitamini düzeyi hakkında doğrudan bilgi verebilir.

K vitamini yenidoğanlarda fizyolojik olarak daha az bulunur. Bunun yanında, K vitamini eksikliğinin en sık sebepleri kronik karaciğer hastalığı, hemodiyaliz ve K vitamini antagonistlerinin kullanımıdır. K vitamini eksikliği ayrıca EBH gibi emilim bozukluğu olan kronik gastrointestinal hastalıklarda da görülebilir (93). Enflamatuvar bağırsak hastalığında K vitamini eksikliğinin nedeni tam anlaşılmamış olsa da EBH’de kullanılan tedavilerden, yetersiz beslenmeden ve/veya malabsorpsiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir.

K vitamini eksikliği yetişkin EBH hastalarında daha iyi bilinmesine rağmen, çocuklarda sıklığı tam olarak bilinmemektedir. K vitamini eksikliği CH’de ÜK’ye göre daha sık görülür (93). Bir çalışmada K vitamini eksikliği sıklığı CH’de %54, ÜK’de ise %43,7 bulunmuştur. K vitamini eksikliği, CH aktivitesi daha yüksek olan hastalarda, daha düşük KMD z skorları olan ve infliksimab ile tedavi edilmeyen CH’li çocuklarda daha sık görülmektedir (110). Protrombin antijen testini K vitamini durumunun göstergesi olarak kullanan başka bir çalışmada ise EBH olan erişkinlerin %31’inde K vitamini eksikliği saptanmıştır (111). K vitamini eksikliği sıklığı infliksimab alan CH’li çocuklarda %28,6, biyolojik tedavi almayan CH’li çocuklarda ise %61,2 olarak bildirilmiştir (110).

Crohn hastalarında K vitamini durumuna bakıldığında, sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, CH’deki kemik rezorpsiyon hızı K vitamini durumu ile ters orantılıdır. Crohn hastalığı ile ilişkili osteopeni için de K vitamini eksikliğinin başka bir etiyolojik faktör olabileceği düşünülmektedir (112).

2.2.2.2. Suda Çözünen Vitaminler

Suda çözünen vitaminler; tiamin (B1), riboflavin (B2), nikotinik asit/niasin (B3), biyotin, pantotenik asit, piridoksin, kobalamin (B12), folat ve C vitaminidir

(askorbik asit). Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında sıklıkla B12 ve folat eksikliği görülür. B12 vitamini ve folat benzer kimyasal yollarda görev alan vitaminlerdir. B12 vitamini dışındaki tüm suda çözünen vitaminler proksimal ince bağırsaktan kolayca emilir. Ayrıca, suda çözünen vitaminlerin bir kısmı öncül maddelerden vücudumuzda da üretilmektedir.

2.2.2.2.1. Tiamin (B1 Vitamini) Eksikliği

B1 vitamini (tiamin), vücutta şeker ve amino asitlerin katabolizmasında görevlidir. Tiaminin ciddi eksikliğinde periferik nöropati ve kardiyomiyopati gelişebilen beriberi hastalığı oluşur. Tiamin yumurta, et, ekmek, fındık gibi gıdalarda bulunur. Tiaminin emilimi; jejunumda, vücut depolarına ve tiaminin lümenal konsantrasyonuna bağlı olarak değişen derecelerde aktif ve pasif taşıma ile olmaktadır. Tiamin eksikliğinin CH hastalarında kontrollere kıyasla daha sık olduğunu gösteren iki küçük çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada remisyondaki hasta grubunun % 32'sinde tiamin eksikliği saptanmıştır (113, 114).

2.2.2.2.2. Riboflavin (B2 Vitamini) Eksikliği

B2 vitamini (riboflavin) yağ asidi oksidasyonu, glutatyonun yıkımı ve pirüvat dekarboksilasyonu da dahil olmak üzere birçok önemli reaksiyonda görev alır. Emilimi, jejunumda sodyum bağımlı aktif taşıma ile yapılır. Riboflavin eksikliği oral (ağısal keilit, çatlak dudaklar) ve oküler (fotofobi) belirtilerle kendini gösterebilir. Riboflavin eksikliği EBH'de nadir görülür. 1983 yılında yapılan bir çalışmada, erişkin Crohn hastalarında kontrol grubuna göre riboflavin düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (114).

2.2.2.2.3. Niasin (B3 Vitamini) Eksikliği

B3 vitamini (niasin) nikotinamid adenin dinükleotidin (NAD) öncüsüdür. Deoksiribo nükleik asit (DNA) onarımı ve adrenal steroid hormonlarının üretiminde rol oynar. Niasinin emilimi esas olarak jejunumda olur. Niasin tavuk eti, sığır eti, balık, tahıl, fındık, süt ve yumurtada bulunur. Hafif eksiklik dermatolojik ve psikiyatrik

belirtilere sebep olurken, şiddetli eksiklik Pellagra hastalığına (ishal, dermatit ve demans) neden olabilir. Yapılan bir çalışmada plazma B3 vitamini seviyelerinin remisyondaki CH hastalarının %77'sinde düşük olduğu saptanmıştır (103).

2.2.2.2.4. Piridoksin (B6 Vitamini) Eksikliği

B6 vitamininin (piridoksin) aktif formu piridoksal fosfattır (PLP). B6 vitamini gıdalarda (etler, tam tahıllar, muzlar, fındıklar) bulunur. Piridoksin, jejunum ve ileumda pasif difüzyonla emilir. B6 vitamini eksikliği tanısı, serum PLP seviyesinin 10 nmol/L altında olması ile konulur. B6 vitamini eksikliğinin klasik belirtileri seboroik dermatit benzeri döküntü, atrofik glossit ve nöropatidir. B6 vitamini eksiklikleri diğer B vitaminlerinden daha az görülür. Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında kullanılan kortikosteroidler piridoksin Emilimini bozabilir. Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında B6 vitamini eksikliği konusunda çalışma azdır. Erişkin EBH'de B6 vitamini eksikliği oranları %10-13 olarak bulunmuştur (114).

2.2.2.2.5. Folat (B9 Vitamini) Eksikliği

Folat, DNA sentezi de dahil olmak üzere bir dizi karmaşık biyokimyasal reaksiyona katılan B vitaminlerinden biridir. Eksikliğinde deoksi timidin mono fosfatın (dTMP) deoksi urasil mono fosfata (dUMP) dönüşümü ve metilasyonun önemli bir parçası olan s-Adenozil Methionin oluşumu bozulur. Bunun sonucunda DNA sentezi ve metilasyonu bozulur. Sonuç olarak; kanserlere yatkınlık olabilir. Aynı sebeple bazı nörolojik belirtiler ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, folat eksikliğinin ana bulgusu makrositer anemidir (115).

Folat ince bağırsaktan emilir. Eksikliği; yetersiz beslenme, malabsorpsiyon ve ilaç etkileşimlerinden (sülfasalazin, metotreksat) kaynaklanabilir. Folat depoları sadece 1-2 ay dayandığı için, klinik bulgular B12 vitamini eksikliğine göre daha erken ortaya çıkar (81).

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında da benzer mekanizmalar ile folat eksikliği gelişebilir (115, 116). Bazı çalışmalar yetişkin Crohn hastalarında folat Emiliminin anormal olabileceğini göstermiştir (117). Enflamatuvar bağırsak

hastalığında yetersiz besin alımı sıklığı yüksektir. Bu nedenle folat alımı da azalmıştır (87). Folat eksikliğinin CH'de ÜK'ye göre daha sık görüldüğünü gösteren çalışmalar vardır (118). Çocuklarda yapılan bir çalışmada, yeni tanı alan EBH'li çocuklarda serum folat düzeylerinin kontrol grubundan düşük olmadığı, ÜK'li ve CH'li çocuklar arasında folat eksikliği açısından farklılık bulunmadığı saptanmıştır (119).

B12 vitamini ve folat eksikliğinde tipik olarak megaloblastik anemi gelişir; ancak EBH'li çocuklarda DEA ve kronik hastalık anemisi sık görüldüğü için makrositoz görülme oranı beklenenden daha düşüktür. Enflamatuvar bağırsak hastalığında makrositik anemi sıklığı %4,3-26,6 arasında iken (120, 121), folat eksikliği %26-59 arasındadır. Folat eksikliği olan hastaların %67'sinin eritrositlerinde megaloblastik değişiklikler saptanmıştır (116).

2.2.2.2.6. Kobalamin (B12 Vitamini) Eksikliği

B12 vitamini (kobalamin) DNA sentezi de dahil olmak üzere bir dizi karmaşık biyokimyasal reaksiyona katılan vitamin ve koenzimdir. B12 vitamini DNA sentezi ve metilasyonda anahtar rol oynar. Eksikliğinde bazı kanserlere yatkınlık oluşabileceği gibi, metiyoninin metilasyonunun bozulması sonucu oluşan homosistein yüksekliği kardiyovasküler hastalıklarda risk artışına da sebep olur (122).

B12 vitamini için günlük gereksinim 1–3 µg'dır. Vücutta yaklaşık 5 mg B12 vitamini bulunur. Bu nedenle B12 vitamini eksikliğinin klinik bulguları (eğer yeterli miktarda folat varsa) geç ortaya çıkar. Midede intrinsik faktöre bağlı olan B12 vitamini öncelikle terminal ileumda emilir. Kronik ileal enflamasyon veya rezeksiyon, özellikle CH'de, B12 eksikliğine ve klinik belirtilere neden olabilir (79). Vücuttaki B12 vitamin miktarının en iyi göstergesi serum vitamin düzeyinin ölçümüdür.

B12 vitamin eksikliği, CH'de ÜK'ye göre daha sık gözlenir (118). Enflamatuvar bağırsak hastalığında (ince bağırsak tutulumu nedeni ile özellikle CH'de) B12 vitamini eksikliği nedenleri; ileal hastalık veya rezeksiyon, fistüller, ince bağırsak bakteriyel aşırı çoğalması, azalmış alım, artan fizyolojik gereksinimler, protein kaybettiren enteropati ve karaciğer işlev bozukluğu olarak sayılabilir (74). B12 vitamini eksikliği ileal rezeksiyonun derecesi ile ilişkilidir, ancak B12 vitamini eksikliği nadiren anemiye neden olur (78). Kırk iki makale ve toplam 3732 hastanın

dahil olduğu kapsamlı bir sistematik derlemede, ileal rezeksiyonu (veya <30 cm rezeksiyon) olmayan hastalarda B12 vitamini eksikliğinin genel popölasyondan daha sık olmadığını gösterilmiştir (123). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışma yeni EBH tanısı alan ocuklarda B12 vitamini ve folat eksikliklerinin nadir olduğunu bildirmiştir. Hatta EBH'li çocuklarda yetişkinlere göre serum folat seviyelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (91).

B12 vitamini eksikliğinin klinik bulguları, makrositer anemi ve ağır eksiklikte ortaya çıkan bazı nörolojik bulgulardır. Enflamatuvar bağırsak hastalığında DEA sıklığı nedeni ile makrositer anemi kliniği nadiren görölür. Enflamatuvar bağırsak hastalığında makrositik anemi sıklığı %4,3-26,6 arasındadır (120, 121). Bir çalışmada ise EBH olan hastalarda B12 vitamin eksikliği prevalansı %22,2 bulunmuştur (118).

2.2.2.2.7. C Vitamini Eksikliği

Askorbik asit olarak da bilinen C vitamini önemli bir antioksidandır ve kolajen sentezi başta olmak üzere birçok enzimatik reaksiyonda kofaktör görevi görür. Yara iyileşmesi, anjiyogenez ve nötrofil aktivitesinin düzenlemesinde görev alır. Ciddi eksikliğinde diş eti kanaması, hemartrozlar ve zayıf yara iyileşmesi ile karakterize olan skorbüt oluşur. C vitamini jejunumda hem aktif hem de pasif taşıma ile emilir. Enflamatuvar bağırsak hastalığında C vitamini eksikliği yaygın olsa da şiddeti düşüktür. Ayrıca ÜK ve CH olan hastalarda sıklık açısından fark yoktur. Düşük C vitamini alımı, C vitamini eksikliğinin altında yatan en önemli mekanizmadır (75).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma EBH tanısı alan çocuklarda tanı anında saptanan mikro besin eksikliklerinin sıklığını ve ilişkili olduğu faktörleri araştırmak amacı ile yapılan geriye dönük tanımlayıcı bir araştırmadır.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu araştırmanın örneklemini Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniğinde 2000-2020 yılları arasında EBH tanısı almış, 0-18 yaş arası ve tanı anında en az bir mikro besin değerine bakılmış olan hastalar oluşturmuştur. Porto kriterlerine göre EBH tanısı konulan hastalar çalışmaya alınmıştır (124). Histopatolojik incelemesi yapılmamış, 18 yaşından büyük ve tanı anında mikro besin değerlerinden en az birine bakılmamış olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Her bir hastanın demografik verileri, tanı anındaki belirti ve bulguları, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri, endoskopi bulguları, hastalığın yaygınlığı, hastalık aktivitesi ve sınıflaması standart bir form dahilinde geriye dönük olarak hastane kayıt sistemi üzerinden taranarak kaydedilmiştir. Hastanın tanı anındaki bu verileri istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Araştırma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından 06.12.2019 tarihinde İ5-258-19 no'lu karar ile onaylanmıştır.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Öykü ve Fizik Muayene

Hastaların başvuru anında ateş, karın ağrısı, kilo kaybı, ishal, rektal kanama, kusma, halsizlik, ekstraintestinal ve perianal hastalık belirti ve bulguları ile tanı anındaki boy (cm), ağırlık (kg) ölçümleri kaydedilmiştir.

3.2.2. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Hastaların antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) standartları kullanılmıştır (125). Beş yaş altındaki çocuklar için WHO Anthro programı kullanılarak yaşa göre ağırlık (YGA), yaşa göre boy (YGB), boya göre ağırlık (BGA) ve beden kitle indeksi (BKİ) z skorları hesaplanmıştır. Beş yaş üstü çocuklarda ise WHO Anthro Plus programı kullanılarak YGA (<10 yaş), YGB ve BKİ z skorları hesaplanmıştır (126).

Yaşa göre boy z skorunun <-2 olması boy kısalığı olarak tanımlanmıştır. İki yaş altındaki çocuklarda BGA z skorunun, 2 yaş üzerindeki çocuklarda ise BKİ z skorunun <-2 olması zayıflık olarak kabul edilmiştir. BKİ z skorunun +1 ve +2 arasında olması fazla kilolu, $\geq +2$ olması ise şişman (obez) olarak tanımlanmıştır.

İki yaş altı çocuklarda BGA z skorunun, 2 yaş üstü çocuklarda ise BKİ z skorunun -2 ile -1 arasında olması ise malnütrisyon riski olarak tanımlanmıştır. Boy kısalığı ve/veya zayıflık olması ise malnütrisyon olarak tanımlanmıştır.

3.2.3. Hastalığın Lokalizasyon ve Davranışının Değerlendirilmesi

Hastalığın intestinal sistem boyunca tutulum yeri, fenotipi ve davranışı Paris Sınıflamasına göre değerlendirilmiştir (**Tablo 2.10/Tablo 2.11** bkz. sayfa 24) (68).

3.2.4. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için ÜK olan hastalarda PUCAİ (**Tablo 2.6**, bkz sayfa 19), CH olanlar için PCDAİ (**Tablo 2.8**, bkz sayfa 22-23) kullanılmıştır. İndetermine kolit tanılı hastaların aktivite indeksi ÜK'li hastalar gibi değerlendirilmiştir (127). Hastalar aldıkları puanlara göre inaktif, hafif aktif, orta/ağır aktif olarak sınıflandırılmıştır (**Tablo 3.1**).

Tablo 3.1. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

	PUCAİ	PCDAİ
Orta/ağır hastalık	>35	>30
Hafif hastalık	11-35	11-30
İnaktif hastalık	≤10	≤10

3.2.5. Laboratuvar

Hastaların başvuruda tam kan sayımı, ESH, CRP, serum albümin, Ca, P, Mg, ALP, 25-OH D vitamini, PTH, KMD z skorları, ferritin, demir profili, çinko, folat, B12, A ve E vitamini, PT ve INR değerleri kayıt edilmiştir.

Anemi tanımlaması DSÖ kriterlerine göre yapılmıştır (77) (**Tablo 3.2**). Ortalama eritrosit hacminin (MCV) 70-85 fL aralığında olması normal kabul edilmiştir. Eritrosit dağılım genişliğinin (RDW) 11,5-16 arası normal olarak değerlendirilmiştir. Beyaz küre (BK) sayısının $>15.000/\text{mm}^3$ olması lökositoz, $<4.000/\text{mm}^3$ olması ise lökopeni olarak tanımlanmıştır. Trombosit sayısının $<150.000/\text{mm}^3$ olması trombositopeni, $>450.000/\text{mm}^3$ olması ise trombositoz olarak kabul edilmiştir.

Albümin düzeyinin $<3,5$ g/dL olması hipoalbuminemi olarak kabul edilmiştir. Akut faz reaktanlarından ESH'nin >20 mm/sa olması, CRP değerinin ise >10 mg/dL olması yüksek olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 3.2. DSÖ standartlarına göre anemi tanımlaması için hemoglobin alt değerleri (77)

Yaş/Cinsiyet	Hemoglobin (g/dL)
6-59 ay	11
5-11 yaş	11,5
12-14 yaş	12
>15 yaş hamile olmayan kadın	12
Hamile kadın	11
>15 yaş erkek	13

Demir eksikliği; aktif hastalığı olmayan hastalarda (CRP<10 mg/dL) serum ferritin düzeyinin <30 µg/L, enflamasyon varlığında (CRP>10 mg/dL) ise ferritin düzeyinin <100 µg/L olması olarak kabul edilmiştir (80). Serum çinko düzeyinin 70 mcg/mL'nin altında olması çinko eksikliği olarak tanımlanmıştır.

Plazma kalsiyum düzeyinin 8,5-10,5 mg/dL, plazma fosfor düzeyinin 3-5 mg/dL, plazma magnezyum düzeyinin 1,5 -2,5 mg/dL, alkalen fosfataz düzeyinin 50–300 U/L olması normal kabul edilmiştir. Serum total kalsiyum düzeyi serum albümin düzeyi ile beraber değerlendirilmiştir. Hipoalbuminemi varlığında aşağıdaki denklem kullanılarak düzeltilmiş kalsiyum düzeyi hesaplanmıştır. Bu formülde kalsiyum mg/dL cinsinden, albümin g/dL cinsinden kullanılmıştır.

$$\text{Düzeltilmiş kalsiyum} = \text{Ölçülen total (Ca)} + [0,8 \times (4,0 - (\text{albümin}))]$$

Serum B12 vitaminin düzeyinin 200 pg/mL altında olması B12 vitamini eksikliği, folat düzeyinin 3 ng/mL altında olması ise folat eksikliği olarak değerlendirilmiştir (128).

A vitamini eksikliği 6 yaş altındaki çocuklarda serum A vitamini düzeyinin <20 µg/L olması, 6 yaş üstündeki çocuklar için ise <26 µg/L olması olarak tanımlanmıştır (129).

25OH-D vitamini düzeyinin 30 nmol/L (12 ng/mL) altında olması D vitamini eksikliği, 30-50 nmol/L (12-20 ng/mL) arasında olması D vitamini yetersizliği, 50 nmol/L (20 ng/mL) üzerinde olması ise normal olarak kabul edilmiştir (130).

E vitamini eksikliği ise serum E vitamini düzeyinin 6 yaş altındaki çocuklarda <3 mg/L, 6-12 yaş arasındaki çocuklarda <4,3 mg/L, 12 yaş üzerindeki çocuklarda ise <5,6 mg/dL olması olarak tanımlanmıştır (129).

K vitamini eksikliği INR düzeyi ile değerlendirilmiştir. Normal INR düzeyi <1,1 kabul edilmiş, INR'nin uzaması K vitamini eksikliği olarak yorumlanmıştır (131).

Kemik mineral dansitometresi Hologic Discovery QDR series cihazı ile dual enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA) yöntemi ile g/cm² olarak ölçülmüştür. Yaşa ve cinsiyete göre z skorları, DSÖ referansları kullanılarak Türkiye Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma derneğinin geliştirdiği Child Metrics uygulaması ile hesaplanmıştır

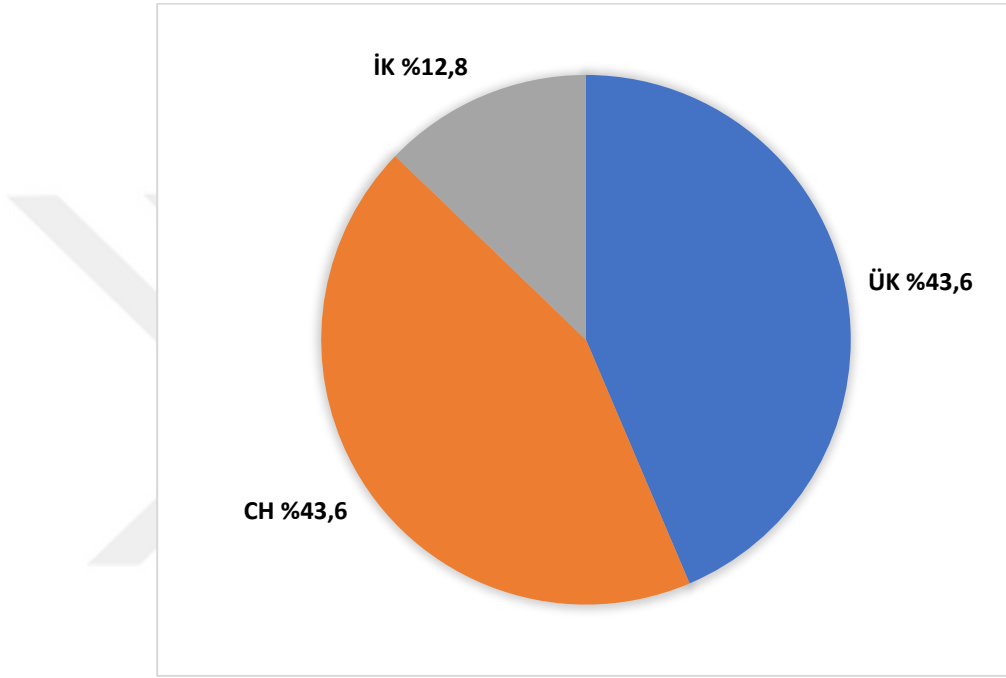
(132, 133). Hesaplanan z skoru -1 ile -2 arasında ise osteopeni, -2'den küçük ise osteoporoz olarak yorumlanmıştır. Serum paratiroid hormon seviyesinin 10-70 pg/mL arasında olması normal kabul edilmiştir.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS 11.5 programından faydalanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanılmıştır. Nicel değişken bakımından iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student-t testi, sağlanmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanılarak bakılmıştır. Nicel değişken bakımından ikiden fazla kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa One Way ANOVA testi, sağlanmıyorsa Kruskal Wallis testi kullanılarak bakılmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde ise Ki-kare ve Fisher-exact testleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır. Dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve minimum-maximum değerleri verilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Porto kriterlerine göre EBH tanısı almış toplam 110 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 110 hastanın 48'ine (%43,6) ÜK, 48'ine CH (%43,6) ve 14'üne İK (%12,8) tanısı konulmuştur (**Şekil 4.1**).



Şekil 4.1. Hastaların tanıya göre dağılımı

4.1. HASTALARIN TANI ANINDAKİ DEĞERLENDİRMELERİ

4.1.1. Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri **Tablo 4.1**'de özetlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 100 EBH'li çocuğun tanı anındaki ortalama yaşı 10 yıl (0,83 yaş-18 yaş) olarak bulunmuştur. Tanı yaşı açısından hasta grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p=0,255$). Tanı anında 29 hasta (%26,4) 5 yaş altında, 46 hasta (%41,8) 5-12 yaş arasında, 35 hasta (%31,8) ise 12 yaşından büyüktü. Tanı anında CH'li hastaların yaşının ÜK'li ve İK'li hastalara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha küçük olduğu saptanmıştır ($p=0,034$) (Tablo 4.1).

Hastaların %48,2'si (n=53) kız, %51,8'i (n=57) erkek idi. Erkek/kız oranı hem ÜK hem de CH hasta grubunda 1,1 olarak bulunmuştur. Hasta grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,989$).

Çalışmaya dahil edilen EBH'li 110 hastanın sadece 6'sı (%5,5) kırsal alanda yaşamakta idi. Diğerleri kentte yaşayan hastalar idi. Hasta grupları arasında yaşadıkları yer açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,602$).

Hastaların yaşadığı coğrafik bölgelerin dağılımına bakıldığında 76'sı (%69,2) İç Anadolu bölgesinde, 10'u (%9,1) Güney Doğu Anadolu bölgesinde, 9'u (%8,2) Karadeniz bölgesinde, 4'ü (%3,6) Doğu Anadolu bölgesinde, 4'ü (%3,6) Marmara bölgesinde, 4'ü (%3,6) Ege bölgesinde, 3'ü (%2,7) ise Akdeniz bölgesinde yaşamaktaydı. Hasta grupları arasında yaşadıkları coğrafik bölgeler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,957$).

Hastaların tanı öncesindeki semptom süresi 1 ile 132 ay (11 yıl) arasında değişmekte olup, ortalama 5 ay idi. Semptom süresi ÜK'li hastalarda ortalama 4 ay, CH'li hastalarda 6,5 ay, İK'li hastalarda ise 8 ay idi. Semptom süresi İK'li hastalarda diğer iki gruba göre daha uzun olmasına rağmen istatistiksel açıdan arada anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,055$).

Çalışmaya alınan 110 hastanın %24,1'inde (n=26) ailede akrabalık öyküsü mevcuttu. Ülseratif kolitli hastaların 8'inde (%30,8), CH'li hastaların 15'inde (%50,7), İK'li hastaların ise 3'ünde (%11,5) ailede akrabalık öyküsü vardı. Ailede akrabalık öyküsü varlığı açısından tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,587$).

Hastaların 17'sinin (%15,6) annesinde, 12'sinin (%11,2) babasında ve 6'sının (%5,5) ise ebeveynleri dışındaki aile bireylerinde EBH öyküsü vardı. Ailede EBH öyküsü açısından tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (annede EBH öyküsü açısından $p=0,380$, babada EBH öyküsü açısından $p=0,908$, ebeveynler dışındaki aile bireylerinde EBH öyküsü açısından $p=0,628$).

Hastaların %26,4'ünde (n=29) EBH dışında başka bir kronik hastalık mevcuttu. Kronik hastalık sıklığı ÜK'li çocuklarda %24,1 (n=7), CH'li çocuklarda %62,1 (n=18), İK'li çocuklarda %13,8 (n=4) olup, CH'li çocuklarda diğer hasta

gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,038$). Enflamatuvar bağırsak hastalığına ek olarak başka bir kronik hastalığı bulunan çocukların eşlik eden kronik hastalıkları detaylı olarak **Tablo 4.2**'de verilmiştir. En sık eşlik eden kronik hastalık ailevi akdeniz ateşi olup, kronik hastalığı olan EBH'li çocukların %27'sinde görülmüştür.

Tablo 4.1. Demografik Özellikler

Demografik veriler	EBH	ÜK	CH	İK	p değeri
Tanı yaşı *	10,0 (0,8-18,0)	11,0 (0,91-18,0)	9,0 (0,8-18,0)	9,5 (1,1-17,0)	0,255 ^b
Yaş grupları n(%)					
≤5	29 (26,4)	6 (20,7)	17 (58,6)	6 (20,7)	0,034^d
5-12	46 (41,8)	25 (54,3)	18 (39,2)	3 (6,5)	
≥12	35 (31,8)	17 (48,6)	13 (37,1)	5 (14,3)	
Cinsiyet n (%)					
Kız	53 (48,2)	23 (43,4)	23 (43,4)	7 (13,2)	0,989 ^c
Erkek	57 (51,8)	25 (43,9)	25 (43,9)	7 (13,2)	
Yaşadığı Yer n (%)					
Kent	103 (94,5)	46 (44,7)	44 (42,7)	13 (12,6)	0,602 ^d
Kır	6 (5,5)	2 (33,3)	4 (66,7)	0 (0,0)	
Bölge n (%)					
Marmara	4 (3,6)	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0,957 ^d
Ege	4 (3,6)	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	
Akdeniz	3 (2,7)	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)	
Karadeniz	9 (8,2)	3 (33,3)	5 (55,6)	1 (11,1)	
İç Anadolu	76 (69,2)	32 (42,1)	32 (42,1)	12 (15,8)	
Güney Doğu	10 (9,1)	4 (40,0)	5 (50,0)	1 (10,0)	
Doğu Anadolu	4 (3,6)	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0,0)	
Semptom süresi (ay)*	5,00 (1,0-132,0)	4,00 (1,0-110,0)	6,50 (1,0-132,0)	8,00 (1,0-48,0)	0,055 ^b
Akrabalık n (%)	26 (24,1)	8 (30,8)	15 (57,7)	3 (11,5)	0,587 ^d
Annede EBH öyküsü n (%)	17 (15,6)	8 (47,1)	5 (29,4)	4 (23,5)	0,380 ^d
Babada EBH öyküsü n (%)	12 (11,2)	6 (50,0)	5 (41,7)	1 (8,3)	0,908 ^d
Ailede (anne/baba dışında) EBH öyküsü n (%)	6 (5,5)	3 (50,0)	3 (50,0)	0 (0,0)	0,628 ^d
Eşlik eden kronik hastalık n (%)	29 (26,4)	7 (24,1)	18 (62,1)	4 (13,8)	0,038^c

a: One Way ANOVA testi, b:Kruskal Wallis testi, c:Ki-kare testi, d:Fisher-exact testi

*Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Tablo 4.2. Kronik hastalığı olan EBH'li çocuklarda (n=29) eşlik eden kronik hastalıkların dağılımı

	EBH n (%)	CH n (%)	ÜK n (%)	İK n (%)
Ailevi akdeniz ateşi	8 (27)	4 (22)	2 (28)	2 (50)
İmmün yetmezlikler	7 (24)	6 (33)	1 (14)	-
Konjenital kalp hastalığı	3 (10)	2 (11)	1 (14)	-
Kronik akciğer hastalığı	3 (10)	2 (11)	1 (14)	-
Otoimmün hepatit/pankreatit	2 (6)	1 (5,5)	1 (14)	-
Epilepsi	2 (6)	-	-	2 (50)
Kanama bozuklukları	2 (6)	2 (11)	-	-
Akalazya	1 (3)	1 (5,5)	-	-
Ailesel adenomatöz polipozis	1 (3)	1 (5,5)	-	-
GİS konjenital anomalisi	1 (3)	1 (5,5)	-	-
Metabolik hastalıklar	1 (3)	1 (5,5)	-	-
Psöriazis	1 (3)	-	-	1 (25)
Akut romatizmal ateş	1 (3)	-	1 (14)	-
Tiroid nodülü	1 (3)	-	-	1 (25)
Atopik dermatit	1 (3)	1 (5,5)	-	-
Alerjik rinit	1 (3)	1 (5,5)	-	-

4.1.2. Başvuru Yakınmaları

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda tanı anında en sık görülen belirtiler sırasıyla ishal (%80), karın ağrısı (%61,8), kanlı dışkılama (%45,5), kilo kaybı (%43,6), tenesmus (%29,1), ateş (%28,2), gece dışkılaması (%26,4), halsizlik (%16,4), perianal hastalık (%8,2), oral aft (%7,3), rektal kanama (%5,5) ve eklem ağrısı (%5,5) idi (**Tablo 4.3**). Tanı alt gruplarına göre tanı anında görülen yakınmalar karşılaştırıldığında, kanlı dışkılama ÜK'li çocuklarda daha fazla görülürken ($p<0,001$), kilo kaybı ($p<0,001$), ateş ($p=0,005$), halsizlik ($p=0,018$), karın ağrısı ($p=0,031$) ve perianal hastalıklar ($p=0,022$) ise CH'li çocuklarda daha fazla görülmüştür (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3. Hastaların tanı anındaki yakınmaları

	EBH	ÜK	CH	İK	p değeri
İshal n (%)	88 (80,0)	35 (39,8)	40 (45,5)	13 (14,7)	0,193 ^a
Karın ağrısı n (%)	68 (61,8)	26 (38,2)	29 (42,6)	13 (19,2)	0,031^a
Kanlı dışkılama n (%)	50 (45,5)	35 (70,0)	10 (20,0)	5 (10,0)	<0,001^a
Kilo kaybı n (%)	48 (43,6)	13 (27,1)	31 (64,6)	4 (8,3)	<0,001^a
Tenesmus n (%)	32 (29,1)	18 (56,2)	9 (28,2)	5 (15,6)	0,109 ^a
Ateş n (%)	31 (28,2)	7 (22,6)	21 (67,7)	3 (9,7)	0,005^a
Gece dışkılama n (%)	29 (26,4)	14 (48,3)	14 (48,3)	1 (3,4)	0,217 ^a
Halsizlik n(%)	18 (16,4)	5 (27,8)	13 (72,2)	0 (0,0)	0,018^a
Perianal hastalık n (%)	9 (8,2)	1 (11,1)	8 (88,9)	0 (0,0)	0,022^b
Oral aft n (%)	8 (7,3)	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)	0,169 ^d
Rektal kanama n (%)	6 (5,5)	5 (83,3)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,077 ^d
Eklem ağrısı n (%)	6 (5,5)	1 (16,7)	3 (50,0)	2 (33,3)	0,147 ^d

a: Ki-kare testi, b:Fisher-exact testi

4.1.3. Hastalık Lokalizasyonu ve Aktivitenin Değerlendirilmesi

Paris sınıflamasına göre ÜK'li çocukların 12'sinde (%24,5) pankolit (E4), 20'sinde (%40,8) yaygın tutulum (E3), 11'inde (%22,4) sol kolon tutulumu (E2), 6'sında (%12,3) ise proktit (E1) saptanmıştır. Crohn hastalığı olan 2 hastanın ayrıntılı endoskopi raporuna, 4 hastanın ise hastalık fenotip bilgisine dosya bilgilerinin eksik olması nedeni ile ulaşılamamıştır. Verilerine ulaşılan 46 Crohn hastasının 14'ünde (%30,4) iliokolonik (L3), 14'ünde (%30,4) kolonik (L2), 11'inde (%23,9) distal ileum ve/veya sınırlı çekal hastalık (L1), 7'sinde (%15,3) ise proksimal üst GİS tutulumu (L4a) mevcuttu. Crohn hastalığı fenotipi hastaların 40'ında (%90,8) darlık ve penetrasyon bulunmayan tip idi. Hastaların 1'inde (%2,3) darlık olan, 2'sinde (%4,6) penetrasyon olan, 1'inde ise (%2,3) ise hem darlık hem penetrasyon olan fenotip gözlemlendi (Tablo 4.13.). İndetermine kolit tanısı alan hastaların 3'ünde (%21) pankolit (E4), 3'ünde (%21) yaygın tutulum (E3), 7'sinde (%50) sol kolon tutulumu (E2), 1'inde ise proktit (E1) saptanmıştır (**Tablo 4.4**).

Tablo 4.4. Tanıda hastalığın lokalizasyonu ve davranış fenotipi

ÜK		CH				İK	
(n=48)		(n=46)		(n=44)		(n=14)	
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)
E1	6 (12,3)	L1	11 (23,9)	B1	40 (90,8)	E1	1 (7)
E2	10 (22,4)	L2	14 (30,4)	B2	1 (2,3)	E2	7 (50)
E3	20 (40,8)	L3	14 (30,4)	B3	2 (4,6)	E3	3 (21)
E4	12 (24,5)	L4a	7 (15,3)	B2B3	1 (2,3)	E4	3 (21)
		L4b	-				

Tanı anında çalışmaya dahil edilen hastaların aktivite indeksleri **Tablo 4.5'**de verilmiştir. Crohn hastalığı olan 3 hastanın tanı anındaki verilerine ulaşamadığından aktivite indeksi hesaplanamamıştır. Buna göre tanı anında CH'li hastaların %55,6'sında orta/ağır hastalık, %44,4'ünde hafif hastalık saptanmıştır. Ülseratif kolitli hastalarının ise %52,1'inde orta/ağır hastalık, %47,9'unda ise hafif hastalık saptanmıştır. İndetermine kolit tanısı alan hastaların ise %28,5'inde orta ağır hastalık, %71,5'inde hafif hastalık gözlenmiştir (Tablo 4.5.). Hasta grupları arasında hastalık aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,186).

Tablo 4.5. Tanıda hastalık aktivitesi

	EBH (n=107)	CH (n=45)	ÜK (n=48)	İK (n=14)	p değeri
Hastalık aktivite indeksi *	-	37,16±17,59 ^a	41,04±23,46 ^b	29,3±11 ^b	-
İnaktif n (%)	-	-	-	-	0,186
Hafif n (%)	53 (49,6)	20(44,4)	23 (47,9)	10 (%71,5)	
Orta/ağır n (%)	54 (50,4)	25 (55,6)	25 (52,1)	4 (%28,5)	

a: PCDAİ b: PUCAİ

*Veriler ortalama ±SD olarak verilmiştir.

4.1.4. Fizik Muayene Bulguları

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocukların tanı anındaki antropometrik verileri tablo 4.6'da verilmiştir. Tanı anında ortanca ağırlık persentil değeri 13,9 (0,01-

99,9) olup, CH'li hastalarda diğer hasta gruplarına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p=0,006$). Hastaların ortanca boy persentil değeri 24,95 (0,02-99,00) olup, hasta grupları arasında boy persentilleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Tanı anında ortanca YGA z skoru -1,38 (-9,19-4,33) olup, CH'li hastalarda diğer hasta gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p=0,016$). Hastaların YGB z skoru ortalama $-0,89\pm 1,62$ olup, hasta grupları arasında YGB z skoru açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Tanı anında EBH'li hastaların BKİ ortalama $16,80\pm 3,69$ olup, CH'li hastalarda diğer gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p=0,011$). Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda BKİ indeksi persentili ortanca 14,6 (0,00-99,7), BKİ z skoru ise ortanca -1,07 (-6,50-2,78) bulunmuştur. Crohn hastalarında hem BKİ z skoru hem de BKİ persentili diğer hasta gruplarına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p=0,003$) (**Tablo 4.6**).

Tablo 4.6. Antropometrik değerlendirme

Antropometri	EBH (n=110)	ÜK (n=48)	CH (n=48)	İK (n=14)	p değeri
VA persentil	13,9 (0,0-99,9)	15,1 (0,0-99,9)	2,9 (0,0-90,8)	47,3 (1,5-97,1)	0,006^b
Boy persentil	25,0 (0,0-99,0)	29,9 (0,6-97,0)	17,1 (0,0-98,0)	32,0 (2,9-99,0)	0,271 ^b
YGA z skor	-1,1 (-9,2-4,3)	-1,0 (-3,5-4,3)	-1,8 (-9,2-1,3)	-0,1 (-2,6-1,5)	0,016^b
YGB z skor *	-0,9 $\pm$ 1,7	-0,6 $\pm$ 1,1	-1,2 $\pm$ 2,1	-0,7 $\pm$ 1,3	0,139 ^a
BGA z skor	-1,2 (-6,5-1,2)	-1,2 (-2,9-1,2)	-1,5 (-6,5-1,0)	0,4 (-0,1-1,0)	0,011^b
BKİ *	16,8 $\pm$ 3,7	17,7 $\pm$ 4,0	15,6 $\pm$ 3,2	17,8 $\pm$ 3,0	0,009^a
BKİ persentil	14,6 (0,0-99,7)	19,9 (0,0-99,7)	6,9 (0,0-94,0)	53,0 (0,6-77,3)	0,003^b
BKİ z skor	-1,1 (-6,5-2,8)	-0,9 (-3,3-2,8)	-1,5 (-6,5-1,6)	0,1 (-2,5-0,8)	0,003^b

a: One Way ANOVA testi, b:Kruskal Wallis testi

* Veriler ortalama $\pm$ SD olarak verildi. Diğer veriler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Tanı anında EBH'li 110 hastanın %31,8'inin (n=35) vücut ağırlığı, %24,5'inin ise (n=27) boyu 3 persentilin altında idi. Beden kitle indeksi persentili ise hastaların %26,2'sinde (n=28) 5'in altında bulunmuştur. Vücut ağırlığı persentili 3'ün altında ve BKİ persentili 5'in altında olan hasta sayısı CH'li hasta grubunda diğer hasta gruplarına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p<0,001, p=0,041).

Tanı anında EBH'li çocukların %20,6'sında (n=22) boy kısalığı saptanmıştır. Hastaların %20,9'unun (n=23) zayıf, %7,3'ünün (n=8) fazla kilolu ve %0,9'unun (n=1) ise şişman olduğu gözlenmiştir. Hasta grupları arasında boy kısalığı, zayıflık, fazla kilolu olma ve şişmanlık açısından istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen 110 EBH'li hastanın 57'sinde (%52) beslenme sorunu olduğu gözlenmiştir. Malnütrisyon EBH'li hastaların %22'sinde (n=24), malnütrisyon riski ise %30,3'ünde (n=33) saptanmıştır. Malnütrisyon varlığı açısından hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmazken, malnütrisyon riski CH'li hastalarda diğer gruplara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,022) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Tanıda beslenme bozukluklarının değerlendirilmesi

	EBH (n=110)	ÜK (n=48)	CH (n=48)	İK (n=14)	p değeri
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
VA persentil <3p	35 (31,8)	7 (20,0)	25 (71,4)	3 (8,6)	<0,001^a
Boy persentili <3p	27 (24,5)	7 (25,9)	17 (63,0)	3 (11,1)	0,058 ^a
BKİ persentil <5p	28 (26,2)	8 (28,6)	18 (64,3)	2 (7,1)	0,041^a
Boy kısalığı	22 (20,6)	5 (22,7)	15 (68,2)	2 (9,1)	0,033 ^a
Zayıf	23 (20,9)	7 (30,4)	14 (60,9)	2 (8,7)	0,173 ^a
Fazla Kilolu	8 (7,3)	6 (75,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0,237 ^b
Şişman	1(0,9)	1 (2,0)	-	-	-
Malnütrisyon riski	33 (30,3)	14 (42,4)	19 (57,6)	0 (0,0)	0,022^a
Malnütrisyon varlığı	24 (22,0)	7 (29,2)	14 (58,3)	3 (12,5)	0,225 ^a

a: Ki-kare testi, b:Fisher-exact testi

Enflamatuvar bağırsak hastalığında hastalık aktivitesinin beslenme durumu üzerindeki etkisine bakıldığında; şiddetli hastalık aktivitesi ile tanı anında malnütrisyon ve zayıflık durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmıştır. Orta/ağır hastalığı olanlarda malnütrisyon ve zayıflığın daha sık görüldüğü gözlenmiştir ($p<0,001$). Bununla birlikte; hastalık aktivitesi ile boy kısalığı, fazla kiloluluk, şişmanlık ve malnütrisyon riski açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (**Tablo 4.8**).

Ülseratif kolit ve İK tanısı olan hastalarda hastalık aktivitesi ile beslenme durumu arasında bir ilişki yokken, CH'li hastalarda orta/ağır hastalığı olanlarda zayıflık ve malnütrisyon istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla gözlenmiştir ($p<0,001$) (**Tablo 4.9-11**).

Tablo 4.8. Enflamatuvar bağırsak hastalığında hastalık aktivitesi ile beslenme durumu arasındaki ilişki

	Hafif (n=53)	Orta/ağır (n=54)	p değeri
	n (%)	n (%)	
Boy kısalığı	8/22 (36,4)	14 /22(63,6)	0,150 ^a
Zayıf	3/22 (13,6)	19/22 (86,4)	<0,001^a
Fazla Kilolu	6/8 (75,0)	2/8 (25,0)	0,161 ^b
Şişman	1/1 (100,0)	0/1 (0,0)	0,495 ^b
Malnütrisyon riski	17/35 (51,5)	16/35 (48,5)	0,834 ^a
Malnütrisyon varlığı	4/23 (17,4)	19/23 (82,6)	<0,001^a

a: Ki-kare testi, b:Fisher-exact testi

Tablo 4.9. Ülseratif kolitli hastalarda hastalık aktivitesi ve beslenme durumu arasındaki ilişki

	Hafif (n=23)	Orta/ağır (n=25)	p değeri
	n (%)	n (%)	
Boy kısalığı	3/6 (50,0)	3/6 (50,0)	1,000 ^a
Zayıf	1/7 (14,3)	6/7 (85,7)	0,099 ^a
Fazla Kilolu	4/6 (66,7)	2/6 (33,3)	0,407 ^a
Şişman	1/1 (100,0)	0/1 (0,0)	0,479 ^a
Malnütrisyon riski	6/14 (42,9)	8/14 (57,1)	0,653 ^a
Malnütrisyon varlığı	1/7 (14,3)	6/7 (85,7)	0,099 ^b

a: Fisher-exact testi

Tablo 4.10. Crohn hastalığı olan hastalarda hastalık aktivitesi ve beslenme durumu arasındaki ilişki

	Hafif (n=20)	Orta/Hafif (n=25)	p değeri
	n (%)	n (%)	
Boy kısalığı	3/14 (21,4)	11/14 (78,6)	0,067 ^a
Zayıf	0/13 (0,0)	13/13 (100,0)	<0,001^a
Fazla Kilolu	2/2 (100,0)	0/2 (0,0)	0,217 ^a
Şişman	-	-	-
Malnütrisyon riski	10/18 (52,6)	8/18 (42,1)	0,167 ^a
Malnütrisyon varlığı	0/13 (0,0)	13/13 (100,0)	<0,001^a

a: Fisher-exact testi

Tablo 4.11. İndetermine kolitli hastalarda hastalık aktivitesi ve beslenme durumu arasındaki ilişki

	Hafif (n=10)	Orta/ağır (n=4)	p değeri
	n (%)	n (%)	
Boy kısalığı	2/2 (100,0)	0/2 (0,0)	1,000 ^a
Zayıf	2/2 (100,0)	0/2 (0,0)	1,000 ^a
Fazla Kilolu	-	-	-
Şişman	-	-	-
Malnütrisyon riski	-	-	-
Malnütrisyon varlığı	3/3 (100,0)	0/3 (0,0)	0,528 ^a

Tanı anında hastaların büyük kısmının fizik muayenesi normaldi. Hastaların tanı anındaki fizik muayene bulguları **Tablo 4.12**'de verilmiştir. En sık görülen fizik muayene bulgusu oral aft (%7,3) ve solukluk (%7,3) idi.

Tablo 4.12. Fizik muayene bulguları

Bulgu	EBH (n:110)	ÜK (n=48)	CH (n=48)	İK (n=14)
Oral aft	8 (%7,3)	1 (%2)	6 (%12)	1 (%7)
Solukluk	8 (%7,3)	4 (%8)	4 (%8)	-
Saç dökülmesi	1 (%0,9)	-	1 (%2)	-
Dismorfik yüz	1 (%0,9)	-	1 (%2)	-
Lenfadenopati	2 (%1,8)	1 (%2)	1 (%2)	-
Kardiyak üfürüm	5 (%4,5)	5 (%10)	3 (%6)	-
Hepatomegali	5 (%4,5)	2 (%4)	3 (%6)	-
Artrit	4 (%3,6)	-	4 (%8)	-
Çomak parmak	4 (%3,6)	1 (%2)	3 (%6)	-
O bain deformitesi	1 (%0,9)	-	1 (%2)	-
Ödem	1 (%0,9)	-	1 (%2)	-
Eritema nodozum	1 (%0,9)	1 (%2)	-	-
Atopik dermatit	1 (%0,9)	-	1 (%2)	-
Purpura	2 (%1,8)	1 (%2)	1 (%2)	-

Ekstraintestinal bulgular hastaların %12,7'sinde (n=14) gözlenmiştir. En sık görülen ekstraintestinal bulgu oral aft olup, ekstraintestinal tutulumu olan 14 hastanın 8'inde (%66) görülmüştür. Artrit hastaların %33'ünde, hepatobiliyer hastalık ise %16,5'inde gözlenmiştir. Ekstraintestinal bulgular CH'li hastalarda diğer hasta gruplarına göre daha fazla görülmesine rağmen örneklem küçüklüğü nedeni ile istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Çalışma grubumuzda görülen ekstraintestinal bulgular Tablo 4.13'de verilmiştir.

Tablo 4.13. Tanı anında EBH'li hastalarda gözlenen ekstraintestinal hastalıklar

	EBH (n=110)	ÜK (n=48)	CH (n=48)	İK (n=14)
Oral aft	8 (%7,3)	1 (%2)	6 (%12)	1 (%7)
Artrit	4 (%3,6)	-	4 (%8)	-
Hepatobiliyer hastalık	2 (%1,8)	1 (%2)	1 (%2)	-

Perianal hastalık bulgusu hastaların %20'sinde (n=22) saptanmış olup, CH'li hastaların 16'sında (%72,7), ÜK'li hastaların 4'ünde (%18,1), İK'li hastaların 2'sinde (%9) gözlenmiştir (Tablo 4.14). Çalışmamızda gözlenen perianal hastalıklar sırasıyla anal fissür (%54,5; 12/22), deri kıvrımı (%36,3; 8/22), fistül (%4,5; 1/22) ve apse (%4,5; 1/22) idi. Anal fissür toplam 12 (%10,9) hastada görülmüştür. Bu hastaların 10'unda (%83,3) CH mevcuttu. Deri kıvrımı toplam 8 (%10,9) hastada gözlenmiş olup, bu hastaların 3'ü (%6) ÜK, 4'ü (%8) CH, 1'i ise İK tanısı almıştır. Fistül ve apse CH tanısı olan 1'er hastada saptanmıştır (Tablo 4.14). Örneklem büyüklüğünün yeterli olmaması nedeni ile istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Tablo 4.14. Tanı anında perianal hastalıklar

	EBH (n=110)	ÜK (n=48)	CH (n=48)	İK (n=14)
Perianal hastalık	22 (%20)	4(%8)	16(%33,3)	2 (%14)
<i>Deri kıvrımı</i>	8 (%7,27)	3(%6)	4 (%8)	1 (%7)
<i>Anal fissür</i>	12 (%10,9)	1(%2)	10 (%20)	1 (%7)
<i>Fistül</i>	1 (%0,9)	-	1 (%2)	-
<i>Apse</i>	1 (%0,9)	-	1 (%2)	-

4.1.5. Laboratuvar İncelemeleri

Hastaların tanı anındaki hemogram, CRP, ESH ve albümin değerleri Tablo 4.16.'da verilmiştir. Crohn hastalarında ÜK'li ve İK'li hastalara göre serum albümin düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı ($p=0,020$) düzeyde düşük saptanmıştır. Benzer şekilde Hb ve MCV düzeyi CH'li hastalarda ÜK'li ve İK'li hastalarda göre daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Crohn hastalarında akut faz reaktanları daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel açıdan diğer hasta gruplarına göre anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı, albümin, ESH ve CRP değerleri

	EBH (n=110)	ÜK (n=48)	CH (n=48)	İK (n=14)	p değeri
Hb (g/dL) *	11,3±2,2	11,5±2,2	10,8±2,1	12,3±2,2	0,071 ^a
MCV (fl) *	76,1±9,2	77,9±7,5	74,0±10,1	77,3±10,6	0,099 ^a
RDW (%)	15,8 (12,5-34,2)	14,7 (12,5-34,2)	17,2 (12,9-28,0)	15,3 (12,6-27,5)	0,100 ^b
BK (x10⁹/L)*	3413,4±1099,1	3451,2±894,5	3260,7±1267,4	4225,2±736,9	0,127 ^a
Trombosit (x10⁹/L)	435 (131-978)	435 (204-830)	466 (131-978)	370,5 (231-545)	0,094 ^b
Albumin (g/dL)	3,8 (1,6-45,4)	3,9 (2,0-41,7)	3,7 (1,6-45,4)	4,0 (3,3-4,5)	0,020^b
ESH (mm/sa)	30,0 (1,8-124)	24,5 (2,0-81,0)	34,0 (1,8-124,0)	36,0 (4,0-74,0)	0,279 ^b
CRP (mg/dL)	4,3 (0,0-665,0)	1,75 (0,0-665,0)	9,5 (0,0-179,0)	4,0 (1,0-68,8)	0,076 ^b

a: One way ANOVA testi, b: Kruskal Wallis H testi

* Veriler ortalama ± SD olarak verildi. Diğer veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Hastalarda tanı anında en sık görülen laboratuvar bozuklukları anemi (%58,2), lökositoz (%15,5), hipoalbuminemi (%32,7), ESH (%61,8) ve CRP yüksekliği (%37,2) idi. Bu bozuklukların hepsi CH'li hastalarda daha sık görülmesine rağmen hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (**Tablo 4.16**). Enflamatuvar bağırsak hastalarının %62,8'inde CRP, %38,2'sinde ESH, %67,3'ünde ise serum albümin düzeyi normal bulunmuştur.

Tablo 4.16. Tanı anında anemi, lökositoz, hipoalbuminemi, CRP ve ESH yüksekliği sıklığı

	EBH (n=110)	ÜK (n=48)	CH (n=48)	İK (n=14)	p değeri
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Anemi	64 (58,2)	28 (58,3)	31 (64,6)	5 (35,7)	0,156 ^a
Lökositoz	17 (15,5)	7(14,6)	10 (20,8)	0	0,161 ^a
Hipoalbuminemi	36 (32,7)	13 (27,2)	20 (41,7)	3 (21,4)	0,197 ^a
CRP yüksekliği	41 (37,2)	15 (31,2)	23 (47,9)	3 (21,4)	0,102 ^a
ESH yüksekliği	68 (61,8)	27 (56,2)	31 (64,6)	10 (71,4)	0,513 ^a

a: Ki-kare testi b:Fisher exact testi

4.1.6. Mikro Besin Eksikliklerinin Değerlendirilmesi

4.1.6.1. Mineral ve Eser Element Eksiklikleri

Hastaların tanı anındaki mineral ve eser element düzeyleri Tablo 4.17'de, tanı anında görülen mineral ve eser element eksiklikleri ise Tablo 4.18'de verilmiştir.

Serum kalsiyum düzeyi çalışmaya dahil edilen EBH'li hastaların 105'inde ölçülmüş idi. Bu hastalarda serum kalsiyum düzeyi ortalanca 9,4 mg/dL (6,1-10,7 mg/dL) olarak saptanmıştır. Serum kalsiyum düzeyi açısından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hipokalsemi toplam 20 (%19) hastada gözlenmiştir; ancak bu hastaların albümin düzeyi düşük olduğu için, düzeltilmiş kalsiyum düzeyi hesaplandığında hastalarımızın hiçbirinde hipokalsemi olmadığı belirlenmiştir.

Serum fosfor düzeyi çalışmaya dahil edilen EBH'li hastaların 103'ünde ölçülmüştür. Bu hastalarda serum fosfor düzeyi ortalama $4,6 \pm 0,9$ mg/dL olarak saptanmıştır. Serum fosfor düzeyi açısından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hipofosfatemisi 2'si ÜK'li 1'i CH'li olmak üzere toplam 3 hastada gözlenmiştir. Hastaların hiçbirisinde hiperfosfatemisi saptanmamıştır.

Serum magnezyum düzeyi çalışmaya dahil edilen EBH'li hastaların 91'inde ölçülmüştür. Bu çocukların serum magnezyum düzeyi ortalama $2,1$ mg/dL ($1,3-20,8$ mg/dL) olarak saptanmıştır. Serum magnezyum düzeyi açısından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hipomagnezemi sadece CH'si olan bir hastada gözlemlendi. Hipermağnezemi hastaların hiçbirisinde saptanmamıştır.

Serum çinko düzeyi çalışmaya dahil edilen EBH'li hastaların 71'inde ölçülmüştür. Bu hastalarda serum çinko düzeyi ortalama 72 mcg/mL ($4-215$ mcg/mL) olarak saptanmıştır. Serum çinko düzeyi CH'li hastalarda daha düşük saptanmasına rağmen, tanı grupları arasında çinko düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çinko eksikliği toplam 35 (%49,3) hastada gözlenmiştir. Bu hastaların 16'sının ÜK, 18'inin CH, 1'inin ise İK hastası olduğu belirlenmiştir.

Serum ferritin düzeyi çalışmaya dahil edilen hastaların 95'inde ölçülmüştür. Bu hastaların serum ferritin düzeyi ortalama 15 ng/mL ($1,7-308,0$ ng/mL) olarak saptanmıştır. Tanı grupları arasında ferritin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hipoferritinemi toplam 80 (%86,4) hastada saptanmıştır. Bu hastaların 35'i (%79,5) CH, 36'sı (%87,8) ÜK, 9'u (%90) İK tanısına sahip olup, hipoferritinemi açısından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.17. Hastaların tanı anında mineral ve eser element düzeyleri

	EBH	ÜK	CH	İK	p değeri
Ca (mg/dL)	9,4 (6,1-10,7)	9,4 (8,0-10,7)	9,2 (6,1-10,6)	9,6 (8,8-10,6)	0,103 ^b
P (mg/dL) *	4,6±0,9	4,53±0,8	4,6±0,9	5,2 ±0,6	0,059 ^a
Mg (mg/dL)	2,1 (1,3-20,8)	2,09 (1,70-2,7)	2,1 (1,3-20,8)	2,1 (1,8-2,2)	0,813 ^b
Çinko (mcg/mL)	72,0 (4,0-215,0)	74,0 (5,2-215,0)	66,0 (4,0-180,0)	97,0 (52,0-123,0)	0,478 ^b
Ferritin (ng/mL)	15,0 (1,7-308,0)	12,0 (1,8-102,0)	15,0 (1,7-308,0)	14,5 (3,0-131,0)	0,373 ^b

a: One Way ANOVA testi, b: Kruskall Wallis testi

* Veriler ortalama ± SD olarak verildi. Diğer veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Tablo 4.18. Hastaların tanı anında mineral ve eser element eksiklikleri

	EBH n (%)	ÜK n (%)	CH n (%)	İK n (%)	p değeri
Hipokalsemi	0/105 (0,0)	0/50 (0,0)	0/50 (0,0)	0/5(0,0)	-
Hipofosfatemi	3/103 (2,9)	2/46 (4,3)	1/48 (2,1)	0/9 (0,0)	0,719 ^d
Hipomagnezemi	1 /91(1,1)	0/42 (0,0)	1/38 (2,6)	0/11 (0,0)	1,000 ^d
Çinko eksikliği	35 /71 (49,3)	16/33 (48,5)	18/34 (52,9)	1/4 (25,0)	0,693 ^d
Hipoferritinemi	80/95 (86,4)	36/41 (87,8)	35/44 (79,5)	9/10 (90,0)	0,504 ^c

c: Ki-kare testi, d:Fisher-exact testi

4.1.6.2.Vitamin Eksiklikleri

Hastaların tanı anındaki vitamin düzeyleri Tablo 4.19’da, tanı anında görülen vitamin eksiklikleri ise Tablo 4.20’e verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 110 EBH’li çocuğun 85’inde B12 vitamin düzeyine, 82’sinde de folat düzeyine bakılmıştır.

Bu hastalarda serum B12 vitamin düzeyi ortanca 350 pg/mL (58-1938 pg/mL) olarak saptanmıştır. Serum B12 vitamin düzeyi ÜK’li çocuklarda ortanca 280 pg/mL (58-1000 pg/mL), CH’li çocuklarda 436 pg/mL (64-1938 pg/mL), İK’li çocuklarda ise 318 pg/mL (114-418 pg/mL) olarak gözlenmiştir. Ülseratif kolitli çocukların serum B12 vitamini düzeyi diğer hasta gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur

($p=0,013$). B12 vitamin eksikliği toplam 12 (%14,1) hastada gözlenmiştir; bu hastaların 4'ünde ÜK, 6'sında CH, 2'sinde ise İK olduğu belirlenmiştir. Hasta grupları arasında B12 vitamini eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hastalarda serum folat düzeyi ortalama 8,7 ng/mL (1,20-27,00 ng/mL) olarak bulunmuştur. Serum folat düzeyi açısından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Folat eksikliği sadece 3 hastada gözlenmiştir. Bu hastaların hepsinde CH mevcuttu. Hasta sayısı az olduğu için hasta grupları arasında folat eksikliği açısından karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmaya dahil edilen 110 EBH'li çocuğun 22'sinde A vitamini, 93'ünde D vitamini, 24'ünde E vitamini düzeyine bakılmış idi. K vitamini düzeyi INR değeri ile dolaylı olarak değerlendirilmiş olup, 58 hastanın INR değeri mevcuttu.

Hastalarda serum A vitamini düzeyi ortalama 335,6 µg/L (81-837 µg/L) idi. Serum A vitamini düzeyi ÜK'li çocuklarda ortalama 447,9 µg/L (334,2-837,4 µg/L), CH'li çocuklarda 253,8 µg/L (81-496,2 µg/L), İK'li çocuklarda ise 414,5 µg/L (414,5-414,5 µg/L) olarak saptanmıştır. Crohn hastalarının serum A vitamini düzeyi diğer hasta gruplarına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p=0,019$). A vitamini düzeyine bakılan EBH'li hastaların hiçbirinde A vitamini eksikliği gözlenmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların serum 25OH-D vitamini ortalama 17,7 µg/L (2-67 µg/L) olarak bulunmuştur. Serum 25OH-D vitamini düzeyi açısından hasta grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Toplam 93 hastanın 60'ında (%64) D vitamini düzeyinin düşük olduğu görülmüştür. Hastaların 33'ünde (%35,5) D vitamini yetersizliği, 27'sinde ise (%29) D vitamini eksikliği saptanmıştır. D vitamini eksikliği ve yetersizliği açısından hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda serum E vitamini düzeyi ortalama 9,3 mg/L (0,5-25,7 mg/L) bulunmuştur. Serum E vitamini düzeyi açısından hasta grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. E vitamini eksikliği sadece bir CH'li hastada gözlenmiştir. Hasta sayısı yetersiz olduğu için gruplar arasında karşılaştırma yapılamamıştır.

INR değerine bakılmış olan 58 hastanın 19'unun (%32,7) INR düzeyi yüksek olduğu görülmüştür. Tanı alt grupları arasında INR değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.19. Hastaların tanı anında vitamin düzeyleri

	EBH (n=110)	ÜK (n=48)	CH (n=48)	İK (n=14)	p değeri
B12 vitamini (pg/mL)	350 (58-1938)	280 (58-1000)	436,5 (64,00-1938)	318,5 (114-418)	0,013^b
Folat (ng/mL)	8,7 (1,2-27,0)	9,0 (3,7-25,6)	7,7 (1,2-27,0)	8,8 (6,6-12,0)	0,338 ^b
A vitamini (µg/L)	335,6 (81,0-837,5)	447,9 (334,3-837,5)	253,82 (81,0-496,2)	414,5 (414,5-414,5)	0,019^b
25-OH D vitamini (µg/L)	17,7 (2,0-67,0)	16,9 (3,8-67,0)	18,9 (4,5-57,7)	16,0 (2,0-25,9)	0,476 ^b
E vitamini (mg/L)	9,3 (0,5-25,7)	9,12 (6,2-16,9)	9,58 (0,5-25,7)	10,3 (10,3-10,3)	0,909 ^b
INR	1,0 (0,8-1,9)	1,1 (0,9-1,5)	1,04 (0,8-1,9)	1,0 (0,9-1,2)	0,111 ^b

b: Kruskal Wallis testi

*Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Tablo 4.20. Hastaların tanı anında vitamin eksiklikleri

	EBH (n=110)	ÜK (n=48)	CH (n=48)	İK (n=14)	p değeri
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
B12 vitamini eksikliği	12/85 (14,1)	4/39 (10,3)	6/40 (15,0)	2/6 (33,3)	0,312 ^c
Folat eksikliği	3/82 (3,7)	0/39 (0,0)	3/38 (7,9)	0/5 (0,0)	0,269 ^d
A vitamini eksikliği	0/22 (0,0)	0/13 (0,0)	0/7 (0,0)	0/2 (0,0)	-
25 OH D vitamini Yetersizlik Eksiklik	33/93 (35,5) 27/93 (29,0)	19/44 (43,1) 13/44 (29,5)	12/42 (28,5) 12/42 (28,5)	2/7 (28,5) 2/7 (28,5)	0,547 ^d
E vitamini eksikliği	1/24 (4,2)	0/5 (0,0)	1/18 (5,6)	0/1 (0,0)	1,000 ^d
K vitamini eksikliği *	19/58 (32,7)	8/25 (32,1)	9/23 (39)	2/10 (20)	0,682 ^c

c: Ki-kare testi, d:Fisher-exact testi

*INR ile değerlendirmiştir.

4.1.6.3. Kemik Mineral Yoğunluğu

Kemik mineral dansitometresi 5 yaş üzerindeki hastalara bakılmış idi. Çalışmaya dahil edilen 110 EBH'li hastanın 81'i 5 yaş üzerinde idi. Bu hastaların 63'üne (%77,7) KMD yapılmıştı. Kemik mineral dansitometresi ölçülen 63 hastanın 14'ünün (%22) verilerine ulaşılarak z skorları hesaplanabilmiştir. Bu hastaların KMD z skoru ortanca -1,3[-2,2-(-0,6)] olup; 5 hastada osteopeni, 3 hastada ise osteoporoz saptanmıştır (**Tablo 4.21**).

Parathormon düzeyi 80 hastada bakılmış idi. Parathormon düzeyi EBH'li hastalarda ortanca 31,1 pg/mL(1-357 pg/mL) olarak saptanmıştır. Ülseratif kolitli hastalarda 33,3 pg/mL (12,2-357,0 pg/mL), CH'li hastalarda 33,7 pg/mL (1-263 pg/mL), İK'li hastalarda ise 18,2 pg/mL (17,5-38,7 pg/mL) bulunmuştur. Parathormon düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Toplam 8 (%10) hastada hiperparatiroidi gözlenmiştir. Hiperparatiroidi görülme sıklığı ÜK'li çocuklarda CH'li çocuklara göre daha fazla olmasına rağmen arada istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 4.21. Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi

	EBH (n=110)	CH (n=48)	ÜK (n=48)	İK (n=14)	p
KMD z skor	-1,3 [-2,2-(-0,6)]	-1,3 [-2,2-(-0,6)]	-1,5 [-3,0-(0,4)]	0,4 [0,4-(0,4)]	0,237 ^b
Osteoporoz	3/14 (21,4)	1/3 (33,3)	2/3 (66,7)	0 (0,0)	0,654 ^d
Osteopeni	5/14 (35,7)	3/5 (60,0)	2/5 (40,0)	0 (0,0)	1,000 ^d

b: Kruskal Wallis testi d:Fisher-exact testi

*Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

4.1.7. Mikro Besin Eksikliği Üzerinde Etkili Olan Faktörler

Hipokalsemi hipofosfatemi, hipomagnezemi, folat, A ve E vitamini eksikliği az sayıda hastada görüldüğü için analize dahil edilmemiştir.

4.1.7.1. Yaş

Tanı yaşı ile mikro besin eksiklikleri arasındaki ilişki Tablo 4.22’de verilmiştir. Demir eksikliği, çinko eksikliği ve K vitamini eksikliği açısından yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

B12 vitamini eksikliği saptanan toplam 12 hastanın 9’u (%75) 12 yaşından büyüktü. Yaş grupları arasında B12 vitamini eksikliği açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmış olup, B12 vitamin eksikliği 12 yaş üzerindeki hastalarda daha fazla görülmüştür ($p=0,005$).

D vitamini düzeyi bakılmış olan toplam 93 hastanın 60’ında D vitamini düzeyi normalin altında bulunmuştur. Bu hastaların 25’i(%25,9) 5 yaş altında, 40’ı (%43) 5-12 yaş arasında, 28’i (%30) ise 12 yaşından büyüktü. D vitamini eksikliği 12 yaş üzerindeki hastalarda diğer yaş gruplarına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır ($p=0,010$).

Tablo 4.22. Tanı yaşı ile mikro besin eksiklikleri arasındaki ilişki

	Tanı yaşı			p değeri
	≤5 yaş (n=29)	5-12 yaş (n=46)	≥12 yaş (n=35)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Çinko eksikliği	7/16 (43,8)	18/30 (60)	10/25 (40)	0,296 ^a
Hipoferritinemi	21/26 (80,8)	36/40 (90)	23/29 (79,3)	0,403 ^b
B12 vitamini Eksikliği	1/19 (5,3)	2/38 (5,3)	9/28 (32,1)	0,005^b
D Vitamini				
Yetersizliği	10/25 (40,0)	15/40 (37,5)	8/28 (28,5)	0,010^b
Eksikliği	1/25 (4,0)	13/40 (32,5)	13/28 (46,4)	
K vitamini eksikliği*	4/16 (25)	6/27 (22,2)	9/17 (52,9)	0,566 ^a

a:Ki-kare testi, b:Fisher-exact testi

*INR ile değerlendirilmiştir.

4.1.7.2. Cinsiyet

Cinsiyet ile mikro besin eksiklikleri arasındaki ilişki Tablo 4.23’te verilmiştir. Mikro besin eksiklikleri ile cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 4.23. Cinsiyet ile mikro besin eksiklikleri arasındaki ilişkisi

	Kız (n=53)	Erkek (n=57)	p değeri
	n (%)	n (%)	
Çinko eksikliği	18/37 (48,6)	17/34 (50,0)	0,909 ^c
Hipoferritinemi	40 /47 (85,1)	40 /48(83,3)	0,813 ^c
B12 vitamini eksikliği	5/42 (11,9)	7/43 (16,3)	0,563 ^c
25 OH D vitamini			
Yetersizliği	19/47 (40,4)	14/46 (30,4)	0,277
Eksikliği	15 /47 (31,9)	12/46 (26,0)	
K vitamini Eksikliği*	7/27 (25,9)	12/33 (36,4)	0,387 ^c

c: Ki-kare testi, d:Fisher-exact testi

* INR ile değerlendirilmiştir.

4.1.7.3. Semptom Süresi

Semptom süresi ile mikro besin eksiklikleri arasındaki ilişki Tablo 4.24'te verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 110 EBH'li hastanın 102'sinin semptom süresi bilinmekte idi. Bu hastaların 61'i (%59,8) 6 aydan kısa, 9'u (%8,8) 6-12 ay arasında ve 32'si (%31,4) 1 yıldan daha uzun semptom süresine sahipti. Mikro besin eksikliği ile semptom süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.24. Mikro besin eksikliği ile semptom süresi arasındaki ilişki

	Semptom süresi			p değeri
	≤6 ay (n=61)	6-12 ay (n=9)	≥12 ay (n=32)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Çinko eksikliği	21/41 (51,2)	2/4 (50,0)	11/21 (52,4)	1,000 ^f
Hipoferritinem	45/52 (86,5)	5/7 (71,4)	22/28 (78,6)	0,328 ^f
B12 vitamini eksikliği	7/50 (14,0)	0 (0,0)	4/22 (18,2)	0,603 ^f
25 OH D vitamini				
Yetersizliği	23/54 (42,5)	1/9 (11,1)	8/23 (34,7)	0,239 ^f
Eksikliği	16/54 (29,6)	2/9 (22,2)	6/23 (26,0)	
K vitamini Eksikliği*	10/35 (28,5)	1/5 (20)	8/21 (38)	0,805 ^f

f: Fisher-exact testi

*INR ile değerlendirilmiştir.

4.1.7.4. Coğrafi Bölge

Hastalarımızın büyük bölümünü İç Anadolu bölgesinde yaşamakta olan çocuklar (n=76) oluşturmaktaydı. Diğer bölgelerde yaşayan çocuk sayısı az olduğu için bölgeler arasında karşılaştırma yapılamamıştır. Mikro besin eksikliği saptanan hastaların yaşadıkları coğrafi bölgeler **Tablo 4.25**'de verilmiştir.

Tablo 4.25. Mikro besin eksikliği saptanan hastaların yaşadıkları coğrafi bölgeler

	Bölge						
	Marmara (n=4)	Ege (n=4)	Akdeniz (n=3)	Karadeniz (n=9)	İç Anadolu (n=76)	Güney Doğu (n=10)	Doğu Anadolu (n=4)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Çinko eksikliği	3/3 (100,0)	3/4 (75,0)	2/2 (100,0)	4/7 (57,1)	19/44 (43,2)	4/9 (44,4)	0 (0,0)
Hipoferritine mi	4/4 (100,0)	4/4 (100,0)	1/2 (50,0)	8/9 (88,9)	54/65 (83,1)	7/9 (77,8)	2/2 (100)
B12 vitamini eksikliği	0 (0,0)	0 (0,0)	1/2 (50,0)	1/9 (11,1)	9/56 (16,1)	1/9 (11,1)	0 (0,0)
25 OH D vitamini							1/3 (33,3)
Yetersizliği	2/4 (50,0)	1/4 (25,0)	2/3 (66,6)	0 (0,0)	20/61 (32,7)	7/10 (70,0)	1/3 (33,3)
Eksikliği	1/4 (25,0)	1/4 (25,0)	0/3 (0,0)	2/8 (25,0)	20/61 (32,7)	2/10 (20,0)	
K vitamini Eksikliği*	1/2 (50)	0/2 (0,0)	0/2 (0,0)	2/7 (28,6)	14/40 (20)	2/6 (33,3)	0/2 (0,0)

*INR ile değerlendirilmiştir.

4.1.7.5. Hastalık Tutulum Yeri

Hastalık tutulumunun yaygınlığı ile mikro besin eksiklikleri arasındaki ilişki Tablo 4.26'da verilmiştir. Mikro besin eksikliği ile EBH'nın yaygınlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 4.26. Ülseratif kolitli hastalarda mikro besin eksikliği ile hastalık yaygınlığı arasındaki ilişki

	E1 (n=6)	E2 (n=10)	E3 (n=20)	E4 (n=12)	p değeri
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Çinko eksikliği	1/4 (25)	6/8 (75,0)	9/15 (60,0)	1/7 (14,3)	0,065 ^b
Hipoferritinemi	4/4 (100)	9/11 (81,8)	16/17 (94,1)	7/10 (70,0)	0,375 ^b
B12 vitamini eksikliği	1/4 (25)	0 (0,0)	2/15 (13,3)	1/11 (9,1)	0,460 ^b
25 OH D vitamini					
Yetersizliği	1/4 (25,0)	5/9 (55,5)	10/20 (50,0)	3/12 (25,0)	0,569 ^b
Eksikliği	1/4 (25,0)	2/9 (22,2)	4/20 (20,0)	6/12 (50,0)	
K vitamini eksikliği†	1/3 (33,3)	3/4 (75)	3/7 (42,8)	1/5 (20)	0,239 ^b

b:Fisher-exact testi

*IINR ile değerlendirilmiştir.

Tablo 4.27. Crohn hastalığında mikro besin eksikliği ile hastalık yaygınlığı arasındaki ilişki

	L1 (n=11)	L2 (n=14)	L3 (n=14)	L4a (n=7)	p değeri
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Çinko eksikliği	4/5 (80,0)	6/10 (60)	5/10 (50,0)	1/5 (20,0)	0,503 ^b
Hipoferritinemi	11/11 (100)	9/13 (69,2)	8/11 (72,7)	4/5 (80,0)	0,281 ^b
B12 vitamini eksikliği	2/7 (28,6)	1/12 (8,3)	3/12 (25,0)	0 (0,0)	0,636 ^b
25 OH D vitamini					
Yetersizliği	1/9 (11,1)	2/12 (16,6)	3/12 (25,0)	5/6 (83,3)	0,034 ^b
Eksikliği	6/9 (66,6)	2/12 (16,6)	3/12 (25,0)	1/6 (16,6)	
K vitamini Eksikliği*	0/2 (0,0)	3/7 (42,9)	3/10 (30,0)	2/4 (50,0)	0,794 ^b

b:Fisher-exact testi

* INR ile değerlendirilmiştir.

Tablo 4.28. İndetermine kolitli hastalarda mikro besin eksikliği ile İK hastalık yaygınlığı arasındaki ilişki

	E1 (n=1)	E2 (n=7)	E3 (n=3)	E4 (n=3)	p değeri
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Çinko eksikliği	-	1/3 (33,3)	0 (0,0)	-	1,000 ^b
Hipoferritinemi	1/1 (100,0)	3/4 (75,0)	2 (100,0)	3/3 (100,0)	1,000 ^b
B12 vitamini eksikliği	-	0/2 (0,0)	2/3 (66,7)	-	0,400 ^b
25 OH D vitamini					
Yetersizliği	-	1/3 (33,3)	0/2 (0,0)	1/2 (50,0)	0,771 ^b
Eksikliği	-	1/3 (33,3)	0/2 (0,0)	1/2 (50,0)	
K vitamini eksikliği *	1/1 (100,0)	1/5 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,444 ^b

b:Fisher-exact testi

* INR ile değerlendirilmiştir.

4.1.7.6. Hastalık Aktivitesi

Çalışmaya dahil edilen 110 EBH'li hastanın 53'ü (%48,1) hafif, 54'ü (%51,9) ise orta/ağır hastalığa sahipti. Çinko eksikliği; orta/ağır hastalığı olan EBH'li hastalarda hafif hastalığı olanlara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla görülmüştür ($p<0,001$) (**Tablo 4.29**).

Çinko eksikliği bulunan 17 Crohn hastasının 13'ünde (%76,4) orta/ağır hastalık olmasına rağmen, çinko eksikliği ile hastalık aktivitesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,128$). Çinko eksikliği orta/ağır hastalığı olan ÜK'li çocuklarda hafif hastalığı olanlara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla görülmüştür ($p<0,001$). Tanı alt gruplarında, diğer mikro besin eksiklikleri ile hastalık aktivitesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır. (**Tablo 4.30-32**).

Tablo 4.29. Hastalık aktivitesi ile mikro besin eksiklikleri arasındaki ilişki

	Enflamatuvar bağırsak hastalığının şiddeti		
	Hafif (n=53)	Orta/ağır (n=54)	p değeri
	n (%)	n (%)	
Çinko eksikliği	6/28 (21,4)	28/41 (68,3)	<0,001 ^a
Hipoferritinemi	38/42 (90,5)	40/50 (80,0)	0,163 ^a
B12 vitamini eksikliği	8/35 (22,9)	4/47 (8,5)	0,069 ^a
25 OH D vitamini			
Yetersizliği	15/47 (31,9)	15/48 (31,2)	0,902 ^a
Eksikliği	12/47 (25,5)	15/48 (31,2)	
K vitamini eksikliği *	10/29 (34,5)	9/29 (31,0)	0,780 ^a

a:Ki-kare testi

* INR ile değerlendirilmiştir.

Tablo 4.30. Ülseratif kolit hastalık aktivitesi ile mikro besin eksiklikleri arasındaki ilişki

	Hastalık aktivitesi		
	Hafif (n=23)	Orta/ağır (n=25)	p değeri
	n (%)	n (%)	
Çinko eksikliği	1/14 (7,1)	4/19 (21,1)	<0,001 ^c
Hipoferritinemi	14/16 (87,5)	22/25 (88,0)	1,000 ^d
B12 vitamini eksikliği	2/17 (11,8)	2/22 (9,1)	1,000 ^d
25 OH D vitaminini			
Yetersizliği	5/19 (26,3)	8/25 (32,0)	0,916 ^d
Eksikliği	8/19 (42,1)	10/25 (40,0)	
K vitamini eksikliği *	6/13 (46,2)	2/11 (18,2)	0,211 ^d

c:Ki-kare testi, d:Fisher-exact testi

* INR ile değerlendirilmiştir.

Tablo 4.31. Crohn hastalığı hastalık aktivitesi ile mikro besin eksiklikleri arasındaki ilişki

	Hastalık aktivitesi		
	Hafif (n=20)	Orta/ağır (n=25)	p değeri
	n (%)	n (%)	
Çinko Eksikliği	4/11 (36,4)	13/21 (61,9)	0,169 ^a
Hipoferritinemi	17/18 (94,4)	16/23 (69,6)	0,059 ^b
25 OH D vitamini			
Yetersizliği	5/18 (27,8)	5/21 (23,8)	0,847 ^b
Eksikliği	6/18 (33,3)	6/21 (28,5)	
B12 vitamini eksikliği	4/14 (28,6)	2/23 (8,7)	0,173 ^b
K vitamini eksikliği *	2/9 (22,2)	7/15 (46,7)	0,389 ^b

a:Ki-kare testi, b:Fisher-exact testi

*INR ile değerlendirilmiştir.

Tablo 4.32. İndeterminate kolit hastalık aktivitesi ile mikro besin eksiklikleri arasındaki ilişki

	Hastalık aktivitesi		
	Hafif (n=10)	Orta/ağır (n=4)	p değeri
	n (%)	n (%)	
Çinko eksikliği	1/3 (33,3)	0/1 (0,0)	1,000 ^a
Hipoferritinemi	7/8 (87,5)	2/2 (100,0)	1,000 ^a
B12 vitaminieksikliği	2/4 (50,0)	0/2 (0,0)	0,467 ^a
25OH D			
Yetersizliği	2/5 (40,0)	0/2 (0,0)	1,000 ^a
Eksikliği	1/5 (20,0)	1/2 (50,0)	
K vitamini eksikliği *	2/7 (28,6)	0/3 (0,0)	1,000 ^a

a:Fisher-exact testi

*INR ile değerlendirilmiştir.

4.1.7.7. Malnütrisyon

Malnütrisyonla mikro besin eksiklikleri arasındaki ilişki **Tablo 4.33**'te verilmiştir. Çinko eksikliği malnütrisyonu olan çocuklarda malnütrisyonu olmayanlara göre daha fazla bulunmasına rağmen arada istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Ferritin düşüklüğü, B12 ve D vitamini eksikliği ise malnütrisyonu olmayan çocuklarda malnütrisyonu olanlara göre daha sık görülmesine rağmen arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4.33. Malnütrisyon varlığı ile mikro besin eksiklikleri ile ilişkisi

	Malnütrisyon var (n=23)	Malnütrisyon yok (n=87)	p değeri
	n (%)	n (%)	
Çinko eksikliği	13/19 (68,4)	22/52 (42,3)	0,051 ^a
Hipoferritinemi	17/23 (73,9)	63/72 (87,5)	0,185 ^b
B12 vitamini eksikliği	2/22 (9,1)	10/63 (15,9)	0,723 ^b
25OH D			
Yetersizliği	6/21 (28,6)	21/72 (29,2)	0,676 ^b
Eksikliği	6/21 (28,6)	27/72 (37,5)	
K vitamini eksikliği *	5/16 (31,2)	14/44 (31,8)	0,967 ^a

a:Ki-kare testi, b:Fisher-exact testi

*INR ile değerlendirilmiştir.

5. TARTIŞMA

Enflamatuvar bağırsak hastalıkları patogenezi tam olarak bilinmeyen; genetik duyarlılığı olan kişilerde çevresel tetikleyicilerin etkisi ile bağırsak mukozasında oluşan kontrolsüz enflamasyonu sonucu ortaya çıkan bir grup hastalıktır. Günümüzde kabul edilmiş 3 tipi vardır. Bunlar CH, ÜK ve İK'dir.

5.1. DEMOGRAFİK VERİLERİN YORUMLANMASI

Dünya genelinde EBH görülme sıklığına bakıldığında hastalığın Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde Ortadoğu ülkelerine göre daha sık görüldüğü birçok çalışmada saptanmıştır. Avrupa genelinde çocuk ve adolesanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ÜK sıklığı 8,3-30/100.000, CH sıklığı 8,2-60/100.000 olarak bildirilmiştir (6). Ülkemizde ise Ortadoğu ülkeleri ile benzer olarak yıllık ortalama ÜK insidansı 4,4/100.000 iken, CH insidansı ise 2,2/100.000 bulunmuştur (8).

Amerika ve Avrupa'da yapılan çalışmaların büyük kısmında çocuk ve adolesanlarda CH, ÜK'ye göre daha sık görülmektedir (134). Ülkemizde yapılan, çok merkezli, 127 EBH'li çocuğun dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %70'inde ÜK, %22'sinde ise CH olduğu saptanmıştır (135). Çalışmamızda ÜK ve CH sıklığı benzer bulunmuş olup, hastalarımızın %43,6'sı ÜK, %43,6'sı CH ve %12,8'i İK tanısı almıştır. Hastalarımızın büyük bir kısmı İç Anadolu bölgesinden olup bu farklılığın coğrafik bölgeden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Enflamatuvar bağırsak hastalarına genellikle genç yaş grubunda (20 ila 40 yaş) tanı konulsa da her yaş grubunda görülür. Son yıllarda çocuklarda da görülme sıklığı artmaktadır. Enflamatuvar bağırsak hastalığının neredeyse %25'ine 20 yaş öncesinde sıklıkla adolesan döneminde tanı konulmaktadır (6). İngiltere'de 16 yaş altındaki EBH tanısı alan hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların ortalama yaşı 12,6 yıl (0,35-16) olup, %4'üne 5 yaş altında, %18'ine ise 10 yaş altında tanı konulduğu saptanmıştır (15). Amerika'dan yapılan bir çalışmada EBH'li çocukların ortalama tanı yaşının 8,7 yıl olduğu, hastaların %6'sının 5 yaş altında tanı aldığı bildirilmiştir (17). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise ortalama tanı yaşı 11,6±4,1 yıl olup, hastaların %11,8'i 5 yaş altında tanı almıştır (135). Çalışmamıza dahil edilen hastaların tanı anındaki ortalama

yaşı 10 yıl (0,83 yaş-18 yaş) olup, literatür bilgileri ile uyumludur. Aynı bir alt grup olabileceği düşünülen, gelişiminde çevresel faktörlere kıyasla daha çok genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülen erken başlangıçlı EBH'li hasta sayısı çalışmamızda diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda saptanmıştır (136). Çalışmamızda tanı anında hastaların %26,4'ünün 5 yaş altında olduğu gözlenmiştir. Bu hastaların daha erken yaşta tanı alması ülkemizde sağlık hizmetlerine erişimin daha kolay olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda CH'li hastaların ortalama tanı alma yaşı ortalama 9 yaş olup, ÜK'li ve İK'li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Literatür bilgileri ile karşılaştırıldığında çalışmamızda CH'li hastaların daha erken yaşta tanı aldığı saptanmıştır (15, 17). Bu durumda, CH'li hastaların daha ağır belirti ve bulgulara sahip olduğu için hastaneye daha erken başvurmuş olmaları ya da aynı sebeple daha erken dönemde gastroenteroloji bölümüne yönlendirilmiş olmalarının etkili olabileceği düşünülmüştür.

Ülkemizde daha önce yapılan bir çalışmada EBH'li hastaların büyük bir kısmının kentlerde yaşadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda bu çalışma ile uyumlu olarak hastaların %94,5'inin kentlerde yaşadığı saptanmıştır (8). Birçok çalışmada güney enlemlerine kıyasla kuzey bölgelerinde hem CH hem de ÜK insidans oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (10-12). Çalışmamızda hastaların yaşadığı coğrafik bölgelerin dağılımına bakıldığında hastaların 76'sı (%69,2) İç Anadolu bölgesinde yaşamakta olup, hasta grupları arasında yaşadıkları coğrafik bölgeler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun nedeninin hastanemizin İç Anadolu bölgesinde kent merkezinde bulunan 3. basamak bir sağlık kuruluşu olması ve çalışmanın tek merkez ile sınırlı olması olabileceği düşünülmüştür.

Kadın/erkek oranı erişkin hastalar için ÜK'li vakalarda 0,51-1,58 iken, CH'li vakalarda bu oran 0,34-1,65 olarak saptanmıştır. Bazı çalışmalarda ÜK'li hastalarda cinsiyet dağılımı açısından farklılık gözlenmezken, CH'li hasta grubunda yetişkinlerde kadınlarda, çocuklarda ise erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Avrupa ve Kanada'da yapılan çalışmalarda EBH'nin kadınlarda daha sık görüldüğü; ancak bu farkın yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir (5, 9-11). Ülkemizde yapılan bir yetişkin çalışmasında kadın/erkek oranı hem ÜK hem de CH için 1,0/1,3 olarak bulunmuştur

(8). Bizim çalışmamızda ise hastaların %48,2'si (n=53) kız, %51,8'i (n=57) erkek olup, erkek/kız oranı literatür ile uyumlu olarak hem ÜK hem de CH hasta grubunda 1,1 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hasta grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

Enflamatuvar bağırsak hastalığının genetik olarak yatkın bireylerde ortaya çıktığı görüşü hastaların aile bireylerinde artmış EBH sıklığı ile desteklenmektedir. Pek çok genetik kökenli hastalık akraba evliliğinin yüksek olduğu popülasyonlarda daha yüksek oranlarda gözlenmektedir. Buna karşın EBH sıklığı akraba evliliğinin daha az görüldüğü Avrupa ve Kuzey Amerika toplumlarında daha yüksektir. Bu durum hastalığın genetik bir alt yapısı olsa da çevresel faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamıza dahil edilen 110 EBH'li çocuğun %24,1'inde (n=26) ailede akrabalık öyküsü saptanmıştır. Ülkemizde yapılan 2016 yılı Türkiye Aile Yapısı Araştırması sonuçlarına göre akraba evliliği oranı %23 olup, çalışmamızda EBH'li çocukların ailelerinde gözlenen akraba evliliği sıklığı ülke geneli ile benzer bulunmuştur (137). Çalışmamızda ÜK'li hastaların 8'inde (%30,8), CH'li hastaların 15'inde (%50,7), İK'li hastaların ise 3'ünde (%11,5) ailede akrabalık öyküsü olup, ÜK'li ve CH'li hastaların ailelerinde akrabalık öyküsü sıklığının toplumun genelinden daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Anne ve babanın her ikisinde de EBH bulunması durumunda çocuklarında EBH gelişme riskinin %30-40 olduğu bildirilmiştir (138, 139). Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocukların %29'unda herhangi bir aile bireyinde EBH olduğu gösterilmiştir (136). Crohn hastalığında ÜK'ye göre ailede EBH varlığı daha sık görülmektedir (139). Literatür bilgileri ile uyumlu olarak çalışmamıza dahil edilen hastaların %32,3'ünde ailede EBH öyküsü olduğu saptanmıştır. Hastalarımızın %15,6'sının annesinde, %11,2'sinin babasında ve %5,5'inin ise ebeveynleri dışındaki aile bireylerinde EBH öyküsü mevcuttu. Ailede EBH öyküsü açısından tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Erişkinlerde yapılan bir çalışmada semptomların ortaya çıkışından tanıya kadar geçen sürenin ortalama 11 ay (1 ay-9 yıl) olduğu, semptom süresinin vakaların %60'ında 6 aydan daha kısa, %19'unda 6-12 ay arasında, %21'inde ise 1 yıldan daha uzun olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada ÜK'li hastalara kıyasla CH'li hastalarda

semptom süresinin daha uzun olduğu gözlenmiştir (46).Ülkemizde yapılan EBH'li çocukların dahil edildiği bir çalışmada tüm EBH'li hastalarda semptom süresi ortalama 7,2 ay olup, bu süre CH'li hastalarda 8,7 ay, ÜK'li hastalarda ise 6,2 ay olarak saptanmıştır (135). Çalışmamızda tanı alıncaya kadar geçen sürenin diğer çalışmalar ile benzer olduğu gözlenmiştir. Hastalarımızın tanı öncesindeki semptom süresi ortalama 5 ay (1 ay-11 yıl) olup, ÜK'li hastalarda bu sürenin ortalama 4 ay, CH'li hastalarda 6,5 ay, İK'li hastalarda ise 8 ay olduğu bulunmuştur. Semptom süresi İK'li hastalarda diğer iki hasta grubuna göre daha uzun olmasına rağmen istatistiksel açıdan arada anlamlı fark saptanmamıştır. Ülseratif kolitli hastaların semptom süresinin görece daha kısa olmasının nedeninin temel başvuru bulgularının kanama olması ve bu nedenle daha erken dönemde hastaneye başvurmaları olabileceği düşünülmüştür.

Enflamatuvar bağırsak hastalığı varlığında çölyak hastalığı, epilepsi, juvenil idiyopatik artrit ve tip 1 diyabet sıklığı topluma göre artmıştır (140). Ailevi akdeniz ateşi ile EBH birlikteliğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (141). Çalışmamıza dahil edilen 110 EBH'li çocuğun %26,4'ünde EBH dışında başka bir kronik hastalık mevcut olup, ek kronik hastalık CH'li çocuklarda diğer hasta gruplarına göre sık görülmüştür. Çalışmamızda EBH'ye ek olarak en sık görülen kronik hastalık ailevi akdeniz ateşi olup, kronik hastalığı olanların %27'sinde gözlenmiştir. Ailevi akdeniz ateşinin eşlik ettiği 8 EBH'li hastanın 4'ünde CH, 2'sinde ÜK ve 2'sinde ise İK tanısı mevcuttu. Bu sonuç literatür bilgileri ile uyumludur.

5.2. KLİNİK BULGULARIN VE HASTALIK ŞİDDETİNİN YORUMLANMASI

Hastalarımızda başvuru anında ishal, karın ağrısı, tenesmus, rektal kanama, gece dışkılaması, ateş, büyüme geriliği ve eklem ağrısı gibi daha önce pek çok çalışmada bildirilmiş olan klasik EBH belirtileri gözlenmiştir. Literatürde en sık görülen bulgu ishal ve karın ağrısı olup, hastalarımızın %80'inde ishal, %61,8'inde karın ağrısı görülmüştür (37). Çocuklarda karın ağrısı ve ishal tüm tanı gruplarında sık görülürken, ateş ve kilo kaybı gibi sistemik bulgular CH'de, kanlı dışkılama ve tenesmus gibi rektal tutulumu düşündürülen bulgular ise ÜK'de daha sık gözlenmektedir (40, 41). Literatür bilgileri ile uyumlu olarak çalışmamızda ÜK'li

hastalarda kanlı dışkılama daha sık görülürken; kilo kaybı, ateş, halsizlik, karın ağrısı ve perianal hastalıklar ise CH'li hastalarda daha sık görülmüştür.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çok merkezli bir çalışmada ekstraintestinal hastalık sıklığı tanıda EBH'li çocukların %6'sında mevcut olup, bunların %26'sının artrit, %21'inin oral aft olduğu gösterilmiştir (142). İsviçre'den yapılan bir çalışmada ise EBH'li çocukların %16,7'sinde ekstraintestinal hastalık olduğu bildirilmiştir (143). Çalışmamızda ekstraintestinal hastalık sıklığı tanı anında hastaların %12,7'sinde mevcut olup, literatür bilgileri ile uyumludur. Ekstraintestinal bulguların %66'sını oral aft, %33'ünü artrit, %16,5'ini ise hepatobiliyer hastalık oluşturmaktadır. Her ne kadar ağız yaraları CH'de daha sık görülse de, ÜK'li hastalarda da genel popülasyona göre daha sık görülmektedir (42). Hasta sayımız az olduğu için istatistiksel analiz yapılamamakla birlikte, oral aft gözlenen 8 hastanın 7'si, artrit gözlenen 4 hastanın hepsi Crohn hastası idi.

Perianal hastalık bulgusu (deri kıvrımı, fissür, abse ve fistül) tanı anında hastalarımızın %20'sinde saptanmıştır. Perianal hastalık sıklığı Avrupa'dan 18 ülke ve 44 merkezin katıldığı EUROKIDS veritabanındaki verilere benzer (%28-%20) bulunmuştur (144). Çalışmamızda en sık görülen perianal hastalık bulgusunun anal fissür olduğu saptanmıştır. Literatür ile uyumlu olarak perianal bulgu gözlenen hastaların büyük bir kısmını CH'li hastalar (16/22) oluşturmuştur.

Crohn hastalığı tipik olarak terminal ileumu tutsa da ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistem etkilenebilir. Ülseratif kolitli hastaların ise hemen hepsinde kalın bağırsağın son kısmı ve rektum tutulumu gözlenir (44, 45). Pediatrik başlangıçlı EBH'nin birçok farklı özelliğinden birisi de tutulum yerlerinin erişkinlerden farklı olmasıdır. Ülseratif kolitli çocuklarda genellikle pankolit görülürken, CH'li hastalarda erişkinlerdeki tutulumu benzer şekilde iliokolonik tutulum görülmektedir (46, 47). EUROKIDS veritabanı verilerine göre CH'li çocukların %53'ünde iliokolonik tutulum, ÜK'li çocukların %69'unda pankolit görülmektedir (145, 146). Çalışmamızda pankolit ve iliokolonik tutulum literatürde bildirilenlerden daha az sıklıkta gözlenmiştir. Bununla birlikte, Hindistan'dan yapılan bir çalışmada ÜK'li hastaların %75'inde yaygın/pankolit, CH'li hastaların %74'ünde kolonik/ilikolonik tutulum olduğu bildirilmiştir (147). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ÜK'li

çocukların %65,3'ünde yaygın tutulum/pankolit, CH'li hastaların ise %60,8'inde kolonik/iliokolonik tutulum olduğu görülmüştür.

Crohn hastalığı fenotipine bakıldığında 44 hastada darlık ya da penetrasyon yokken 4 hastada (%8) darlık ve/veya penetrasyon saptanmıştır. Benzer çalışmalarda enflamatuvar tipte hasta sayısı fazla olmakla birlikte, darlık ve/veya penetrasyon saptanan hasta sayısı bizim çalışmamıza göre daha fazla sıklıkta bulunmuştur. Bu farklılığın genetik ya da etnik faktörlere bağlı olabileceği düşünülmüştür (148).

Çalışmamızda hastalık şiddeti PUCAİ ve PCDAİ kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaklaşık yarısında hafif, yarısında ise orta/ağır hastalık olduğu saptanmıştır. Daha önce yapılmış çalışmalara benzer şekilde, çalışmamızda CH'li ve ÜK'li hastaların yaklaşık yarısında tanı anında orta/ağır hastalık olduğu gözlenmiştir (148). İndetermine kolit tanısı alan hastalarda ise diğer hasta gruplarından farklı olarak hastaların büyük kısmında (%71,5) hafif hastalık olduğu saptanmıştır; ancak hasta grupları arasında hastalık aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun nedeninin indetermine kolit tanısı alan hasta sayısının az olması olabileceği düşünülmüştür.

5.3. HASTALARIN FİZİKSEL BÜYÜME DURUMUNUN YORUMLANMASI

Büyüme geriliği EBH'li hastaların %10-40'ında görülen en önemli bağırsak dışı komplikasyonlardan biridir (43). Büyüme geriliği kronik inflamasyona bağlı oluşan hipermetabolik durum, iştahsızlık, besin alımının azalması, emilim bozukluğu, sindirim bozukluğu ve intestinal kayıplar ile ilişkilidir.

Çalışmalar yeni tanı alan CH'li hastaların %55-63'ünün, ÜK'li hastaların ise %23'ünün başvuru sırasında önemli kilo kaybı veya kilo alımında yavaşlaması olduğunu göstermektedir (149). Kugathan ve arkadaşlarının yeni tanı almış 783 çocuk hastada yaptığı bir çalışmada CH'li çocukların %22-24'ünde, ÜK'li çocukların ise %7-9'unda BKİ'nin %5'ten düşük olduğu bildirilmiştir (149). Fransa'dan yapılan bir çalışmada tanı anında 261 CH'li çocuğun %9,5'inde boy kısalığı, %32'sinde ise zayıflık saptanmıştır (150). Suudi Arabistan'dan yapılan 374 EBH hastasının dahil edildiği bir çalışmada malnütrisyon sıklığı CH'li çocuklarda %39, ÜK'li çocuklarda

ise %25 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada zayıflık sıklığı ise EBH'li çocuklarda %31, CH'li çocuklarda %35, ÜK'li çocuklarda ise %24 bulunmuştur (151).

Enflamatuvar bağırsak hastalığı genellikle kilo kaybı ve malnütrisyon ile ilişkilendirilse de tüm dünyada obezite sıklığı da artmakta olan bir sağlık problemi olup, EBH'li çocuklar da bu durumdan etkilenmektedir. Suudi Arabistan'dan yapılan bir çalışmada EBH'li çocukların %16'sının, CH'li çocukların %15'inin, ÜK'li çocukların ise %20'sinin aşırı kilolu olduğu saptanmıştır (151). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışma EBH'li çocukların %23,6'sının şişman olduğunu göstermiştir (152). Aynı ülkeden yapılan başka bir çalışmada ise CH'li çocukların %10'unun ve ÜK'li çocukların %20-30'unun tanı anında şişman veya fazla kilolu olduğu bildirilmiştir (149).

Çalışmamızda boy kısalığı hastaların %20,6'sında, zayıflık %20,9'unda saptanırken fazla kiloluluk %7,3'ünde, şişmanlık ise %0,9'unda saptanmıştır. Batı toplumlarına kıyasla Akdeniz tipi beslenmenin ülkemizde yaygın olması fazla kiloluluk ve şişmanlığın çalışmamızda daha az görülmesinin sebebi olabilir. Çalışmaya dahil edilen 110 EBH'li hastanın %30,3'ünde malnütrisyon riski olduğu, %22'sinde ise malnütrisyon gelişmiş olduğu belirlenmiştir. Malnütrisyon görülme sıklığı açısından gruplar arasında fark saptanmazken malnütrisyon riski CH'li hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Birçok çalışmada EBH'li çocuklarda büyüme geriliği değerlendirilmiş olsa da hastalık aktivitesi ile büyüme geriliği ilişkisini araştıran literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Bir çalışmada CH ile yağsız vücut kitlesinin ters orantılı olduğu, CH hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda hastanın vücut ağırlığı etkilenmemiş olsa bile yağsız vücut kitlesinin etkilenebileceği gösterilmiştir (153).

Çalışmamızda tanı anında şiddetli hastalık aktivitesi olanlarda malnütrisyon ve zayıflığın daha sık olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte; hastalık aktivitesi ile boy kısalığı, fazla kiloluluk, şişmanlık ve malnütrisyon riski açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Ülseratif kolit ve İK tanısı olan hastalarda hastalık aktivitesi ile beslenme durumu arasında bir ilişki yokken, CH'li hastalarda orta/ağır hastalığı olanlarda zayıflık ve malnütrisyon sıklığının istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir.

5.4. LABORATUVAR BULGULARININ YORUMLANMASI

Çalışmamızda CH'li hastalarda ÜK'li ve İK'li hastalara göre serum albümin düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı düşük saptanırken, diğer değerler açısından hasta grupları arasında fark saptanmamıştır. Kanada'dan yapılan 526 EBH'li hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %32'sinin Hb düzeyinin, %50'sinin trombosit sayısının, %60'ının albümin düzeyinin ve %26'sının ESH düzeyinin normal olduğu gösterilmiştir (154). Çalışmamızda EBH'li hastaların %62,8'inde CRP, %38,2'sinde ESH, %67,3'ünde ise serum albümin düzeyi normal bulunmuştur. Bu nedenle akut faz reaktanı değerlerinin normal olması EBH tanısını dışlamamalıdır.

Daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak hastalarımızda en sık görülen laboratuvar bozuklukları anemi (%58,2), lökositoz (%15,5), hipoalbuminemi(%32,7), ESH (%61,8) ve CRP yüksekliği (%37,2) idi (155). Bu bozuklukların hepsi CH'de daha sık görülmesine rağmen literatür ile uyumlu olarak hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (135).

5.5. MİKROBESİN EKSİKLİKLERİNİN YORUMLANMASI

Enflamatuvar bağırsak hastalığında yetersiz alıma, GİS kayıplarına ve enflamasyona bağlı pek çok mikro besinin eksikliği görülmektedir. Mikro besinler mineraller ve vitaminler olarak iki başlıkta incelenmektedir. Enflamatuvar bağırsak hastalığında sık görülen mikro besin eksiklikleri; demir eksikliği, A, D, E, K ve B12 vitamini eksikliği, folat eksikliği, çinko eksikliği, olarak sıralanabilir. Mikro besin eksiklikleri EBH hastalarının yarısından fazlasında görülür (74). Mikro besinlerin hemen hepsi ince bağırsaktan emilmektedir. Bu nedenle CH'de ÜK'ye göre daha fazla mikro besin eksikliği görülür (73).

5.5.1. Mineral Eksikliklerinin Yorumlanması

Enflamatuvar bağırsak hastalığında en sık görülen mineral ve eser element eksiklikleri demir, kalsiyum, fosfor, magnezyum ve çinko olarak sıralanabilir. Bunlar arasında en sık görülen eksiklik demir eksikliğidir ve klinik olarak kendini anemi ile gösterir. Demir eksikliği ve anemi gelişiminde mukozal hasara bağlı demir kaybı, bu

kayıpların yeterince karşılanamaması, kronik enflamasyona bağlı artan demir tüketimi, proenflamatuvar sitokinlerin eritroid prekürsör hücre gelişimini baskılaması ve eritrosit yaşam süresinin kısalmasının neden olduğu düşünülmektedir (81). Enflamatuvar bağırsak hastalığında anemi sıklığı %6,2-73,7 arasında olup, CH'de anemi sıklığı ÜK'ye göre daha fazladır (78, 79). Çocuklarda yapılan bir çalışmada EBH'li hastaların tanı anında %67,3'ünde anemi saptanmıştır. Bunların %28,9'unda DEA veya kronik hastalık anemisi ile demir eksikliği birlikte bulunurken, hastaların %38,5'inde tek başına kronik hastalık anemisi saptanmıştır (88). Çalışmamızda daha önceki çalışmalara benzer şekilde hastalarımızın %58,2'sinde anemi saptanmıştır. Demir eksikliği çalışmamızda ferritin düzeyi ile değerlendirilmiş olup, ferritin düzeyi ölçülmüş olan hastaların %84,2'sinde demir eksikliği saptanmıştır. Demir eksikliği açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır.

Magnezyum düzeyi EBH'li çocuklarda nadiren rapor edilmiştir. Magnezyum eksikliği; EBH'li çocuklarda nadir görülen bir mineral eksikliği olup, diyet ile alımın az olmasına, artmış kayıplara ve emilim bozukluğuna bağlı ortaya çıkar (89). Hipomagnezemi, ayrıca tedavide kullanılan takrolimus, siklosporin gibi kalsinörin inhibitörlerinin idrarla magnezyum atılımını arttırmasına bağlı gelişebilir (156). Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan erişkinlerin %13-88'inde magnezyum düzeyinin düşük olduğu bildirilmiştir (157). Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda magnezyum eksikliği %3,4 olarak saptanmıştır (89). Çalışmamızda serum magnezyum düzeyi ortanca 2,1 mg/dL (1,3-20,8 mg/dL) hesaplanmış olup, serum magnezyum düzeyi açısından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hipomagnezemi sadece CH'si olan bir hastada (%1,1) gözlenmiştir.

Kalsiyum emilimi, esas olarak ince bağırsağın proksimal kısmından olmakta ve emilimi D vitamini ile kontrol edilmektedir. Hastalığın doğası nedeni ile CH'li hastalarda görülmesi beklenen bir durumdur. Enflamatuvar bağırsak hastalığında D vitamini eksikliği sıklıkla görülmesine rağmen, hipokalsemi ve hipofosfatemi sık rastlanan bulgular değildir. Kemik metabolizmasını değerlendiren bir çalışmada serum kalsiyum düzeyleri ÜK'li hastalarda ortalama $8,97 \pm 0,32$ mg/dL, CH'li hastalarda $8,97 \pm 0,34$ mg/dL olarak bulunmuştur (105). Başka bir çalışmada da EBH'li erişkin hastalarda osteoporoz varlığına rağmen serum fosfor ve düzeltilmiş kalsiyum

seviyelerinin normal sınırlarda olduğu gösterilmiştir (106). Çalışmamızda hastaların serum kalsiyum düzeyi diğer çalışmalar ile benzer olarak ortanca 9,4 mg/dL (6,1-10,7 mg/dL) olarak saptanmıştır. Hipokalsemi hastaların %19'unda gözlenmiş; ancak düzeltilmiş kalsiyum düzeyi hesaplandığında hastaların hiçbirinde hipokalsemi olmadığı belirlenmiştir. Kalsiyumun yanı sıra fosfor da kemik metabolizması için önemli minerallerden birisidir. Uzun süreli fosfat eksikliği kemik demineralizasyonuna yol açarak rikets ya da osteopeni/osteoporoza yol açabilir. Bağırsak enflamasyonunun fosfor emilimi üzerindeki etkisi konusunda çok az bilgi mevcut olup, serum fosfor düzeyinin aktif mineral transportundaki ufak değişiklikleri yansıtmadığı bilinmektedir (158). Literatürde EBH'li çocuklarda fosfor eksikliği ile ilgili veri kısıtlıdır. Çalışmamızda serum fosfor düzeyine bakıldığında ortalama $4,6 \pm 0,9$ mg/dL olarak saptanmıştır. Hipofosfatemisi 2'si ÜK'li 1'i CH'li olmak üzere toplam 3 hastada görülmüştür.

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar çinko eksikliği riski altındadır (91). Serum çinko düzeyi EBH'li hastalarda kontrollere kıyasla daha düşük bulunmuştur. Çinko eksikliği hem ÜK'li hem CH'li hastalarda görülmesine rağmen özellikle CRP düzeyi yüksek ve albümin düzeyi düşük CH'li hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (159). Çinko eksikliğinin enflamasyon ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır. Yetersiz çinko alımı, GİS'den anormal çinko kaybı ve emilim bozukluğu çinko eksikliğine neden olabilir. Ayrıca enflamasyonun kendisi de idrarla çinko atılımı arttırabilir (160). Yapılan çalışmalarda çinko eksikliği, EBH'li erişkin hastalarda %15-40 arasında, çocuklarda ise %36 olarak saptanmıştır. Çinko eksikliği açısından tanı grupları arasında farklılık saptanmamış olup, çinko eksikliği ile büyüme geriliği arasında ilişki bulunmuştur (87, 91-94). Çalışmamızda serum çinko düzeyi CH'li hastalarda daha düşük saptanmasına rağmen, literatür ile uyumlu olarak tanı grupları arasında çinko düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çinko eksikliği hastaların %49,3'ünde gözlenmiş olup, literatürde bildirilen oranlardan yüksek bulunmuştur. Çinko eksikliği ülkemizde önemli bir sorun olup, özellikle tahıllı gıdalarla beslenen bölgelerde çinko eksikliği sık görülmektedir (161). Ülkemizde İç Anadolu bölgesinden 1063 sağlıklı çocukta yapılan bir çalışmada çinko eksikliği %27,8 görülmüştür (162).

5.5.2. Vitamin Eksikliklerinin Yorumlanması

Vitaminler vücudumuzda çeşitli enzimatik yollarda görev yapan, D vitamini dışında vücutta üretimi mümkün olmayan organik moleküllerdir. Vitaminler suda ve yağda çözünen vitaminler olarak ikiye ayrılmaktadır. Çalışmamızda yağda çözünen vitaminler (A,D,E,K vitaminleri) ve suda çözünen vitaminlerden folat (B9) ve kobalamin (B12) değerlendirilmiştir. K vitamini düzeyi INR düzeyi ile dolaylı olarak değerlendirilmiştir.

A vitamini görme işlevi yanı sıra yara iyileşmesi için de elzem olan bir vitamindir. Esas olarak proksimal ince bağırsaktan emilir, enterosit içinde doğrudan retinoik asite dönüştürülür. Yaygın ince bağırsak tutulumu olan EBH'li hastalarda A vitamini eksikliği gelişme riski yüksektir. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada A vitamini eksikliği kontrol grubuna kıyasla Crohn hastalarında anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (%29'a karşın %12; $p<0,005$) (163). A vitamini eksikliği erişkin EBH'li hastalarda %14-26 oranında, çocuklarda ise %16 oranında görülür (87, 96). A vitamini eksikliği hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunurken, CH ve ÜK arasında A vitamini eksikliği açısından farklılık saptanmamıştır (87, 91, 92, 96). Çalışmamıza dahil edilen 110 hastanın sadece 22'sinde A vitamini düzeyi bakılmıştı. Bu hastaların serum A vitamini düzeyi ortalama 335,6 µg/L (81-837 µg/L) olup, CH'li hastalarda A vitamini düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bununla birlikte önceki çalışmalardan farklı olarak hastalarımızın hiçbirinde A vitamini eksikliği gözlenmemiştir. Bunun nedeninin A vitamini düzeyi bakılmış olan hasta sayısının az olması olabileceği düşünülmektedir.

Ülkemizde sağlıklı çocuklardaki D vitamini eksikliği prevalansı %33,5 olup, D vitamini eksikliği ciddi bir toplum sağlığı problemidir (164). D vitamini yetersizliği/eksikliği EBH'li çocuklarda sık görülen bir problemdir. Bu durumun bağırsak hasarına ikincil emilimin bozulması, kronik enflamasyon ve güneşe maruziyetin az olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı alan hastalarda D vitamini eksikliği sıklığının %16-95 arasında olduğu bildirilmiştir (92, 99). D vitamini eksikliği sıklığının çalışmalar arasında bu kadar farklılık göstermesi D vitamini eksikliğini tanımlamada kullanılan 25-OH D vitamini düzeylerinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. D vitamini

eksikliğinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi kesin değildir. Erişkin EBH'li hastaların kemik metabolizmasının incelendiği bir çalışmada CH'li hastaların %27'sinde, ÜK'li hastaların %15'inde ciddi D vitamini eksikliği saptanmış olup, D vitamini düzeyinin CH'li hastalarda daha düşük olduğu gösterilmiştir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda ise D vitamini eksikliği sıklığının %34,6 olduğu, ÜK ve CH arasında bu açıdan fark olmadığı gösterilmiştir (100). Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda D vitamini eksikliği sıklığının (25-OH D düzeyi <15 ng/mL) %6-36 arasında olduğu bildirilmiştir (101, 165, 166). Çalışmamızda hastaların serum 25OH-D vitamini düzeyi ortalama 17,7 µg/L (2-67 µg/L) olarak saptanmıştır. Hastaların %64'ünde D vitamini düzeyi normalin altında bulunmuş olup bu oran ülkemizde sağlıklı çocuklarda bildirilen sıklığın yaklaşık 2 katı kadar yüksektir (164). Çalışmamızda D vitamini düzeyi düşük olan hastaların, yaklaşık yarısında D vitamini yetersizliği, yarısında ise D vitamini eksikliği saptanmış olup, literatür bilgileri ile uyumludur. Diğer çalışmalara benzer şekilde D vitamini açısından tanı grupları arasında anlamlı fark bulunmadı.

E vitamini eksikliği EBH'li hastalarda sık görülen bir bulgu değildir. Klinik olarak aşikar E vitamini eksikliği ise nadirdir. Enflamatuvar bağırsak hastalığında E vitamini eksikliği yağ emilim bozukluğuna ve/veya alım azlığına bağlı gelişebilir. Enflamatuvar bağırsak hastalığında E vitamini eksikliği erişkinlerde %6-63 oranında, çocuklarda ise %16 oranında bulunmuştur. Hastalık aktivitesi ile E vitamini eksikliği arasında ilişki varken, CH ve ÜK arasında E vitamini eksikliği görülme sıklığı açısından fark olmadığı bildirilmiştir (87, 91, 92, 96). Bununla birlikte başka bir çalışmada ise CH'de E vitamini eksikliğinin ÜK'ye göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (109). Çalışmamıza dahil edilen 110 hastanın sadece 22'sine E vitamini düzeyi bakılmış idi. Çalışmamızda EBH'li çocuklarda serum E vitamini düzeyi ortalama 9,3 mg/L (0,5-25,7 mg/L) saptanmış olup, serum E vitamini düzeyi açısından hasta grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. E vitamini eksikliği ise sadece bir CH'li hastada (%4,5) görülmüştür. Çalışmamızda E vitamini eksikliği sıklığının düşük olma sebebinin E vitamini düzeyi bakılan hasta sayısının az olması olabileceği düşünülmektedir.

K vitamini doğrudan besinlerle alınabileceği gibi barsak mikro florası tarafından bağırsakta da üretilmektedir. K vitamini koagülasyon faktörlerinin

yapımında elzem olması yanı sıra kemik metabolizması için de önemli bir kofaktördür. Ayrıca, K vitamini immün sinyalizasyon ve enflamasyondan da etkilenir. Enflamatuvar bağırsak hastalığında düşük K vitamini düzeylerinin proenflamatuvar bir sitokin olan IL-6 düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (167, 168). Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda iştahsızlığa ya da diyet kısıtlamalarına bağlı alımın az olması, özellikle terminal ileal hastalığa ya da rezeksiyonlara bağlı yağ ve safra tuzu malabsorbsiyonu, tedavi amaçlı kullanılan antibiyotikler ve disbiyozis K vitamini eksikliği gelişimine yol açabilir. K vitamini eksikliğin EBH'li hastaların %31'inde görüldüğü bildirilmiştir (111). K vitamini eksikliği erişkin CH'li hastaların %25'inde görülürken, ÜK'li hastaların ise sadece %4'ünde saptanmıştır (93). K vitamini eksikliği ağır hastalığı olan ve infliksimab ile tedavi edilmeyen CH'li çocuklarda daha sık görülmektedir. Ayrıca, bu hastalarda K vitamini eksikliği ile düşük KMD z skorları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (93, 110). Çalışmamızda tanı anında 58 hastanın INR değerine bakılmış idi. Literatür ile uyumlu olarak hastaların %32,7'sinde K vitamini eksikliği saptanmıştır; ancak literatürden farklı olarak CH ve ÜK arasında K vitamini eksikliği açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

Kronik ileal enflamasyon veya rezeksiyon, gastrit ve bakteriyel aşırı çoğalma özellikle CH'de olmak üzere EBH'li hastalarda B12 vitamini eksikliğin önemli bir nedenidir (79). Erişkin ve çocuk EBH'li hastalarda B12 vitamin eksikliği sıklığı yaklaşık %20 olup, ince bağırsak tutulumu nedeni ile CH'de ÜK'ye göre daha fazla gözlenir (118, 169, 170). Çalışmamızda B12 vitamini düzeyi ortalanca 350 pg/mL (58-1938 pg/mL) olup, serum B12 vitamini düzeyi ÜK'li çocuklarda CH'li çocuklara göre daha düşük saptanmıştır. B12 vitamini eksikliği EBH'li hastaların %14'ünde görülmüş olup, bu hastaların büyük kısmını CH'li hastalar (%50) oluşturmakta idi. Bununla birlikte, tanı grupları arasında B12 vitamini eksikliği açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Enflamatuvar bağırsak hastalığında folat eksikliği yetersiz alıma veya tedavide kullanılan ASA bileşiklerine bağlı gelişebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda EBH'li hastalarda folat eksikliği sıklığı %26-59 arasında bildirilmiştir; ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda yeni tanı alan EBH'li hastalarda folat düzeyinin kontrol grubuna benzer olduğu gösterilmiştir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda folat eksikliğin CH'de ÜK'ye göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (116, 118). Çocuklarda yapılan

bir çalışmada, yeni tanı alan EBH'li çocuklarda serum folat düzeylerinin kontrol grubundan düşük olmadığı, ÜK'li ve CH'li çocuklar arasında folat eksikliği açısından farklılık bulunmadığı saptanmıştır (119). Çalışmamızda serum folat düzeyine bakılan 82 hastanın serum folat düzeyi ortalama 8,7 ng/mL (1,20-27,00 ng/mL) olup, serum folat düzeyi açısından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Folat eksikliği sadece CH'li 3 hastada (%3,7) gözlenmiştir. Hasta sayısı az olduğu için hasta grupları arasında folat eksikliği açısından istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

5.6. KEMİK MİNERALİZASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Enflamatuvar bağırsak hastalığında kemik mineralizasyonun bozulduğu bilinmektedir, ancak nedeni tam olarak bilinmemektedir. Malabsorpsiyona bağlı D vitamini eksikliği ve hipokalsemi osteoporoz ve osteomalazinin nedenlerinden biridir. Ayrıca, kullanılan tedaviler de kemik metabolizmasında bozukluğa neden olabilir. Erişkin EBH'li hastalarda osteoporoz ve osteomalazi sıklıkla saptansa da çocuklarda bu konuda az sayıda çalışma yapılmıştır. Kemik mineralizasyonu sıklıkla kemik mineral dansitometresi ölçümü ile takip edilir. Bunun yanında hastaların D vitamini, kalsiyum, fosfor, PTH değerleri de kemik mineralizasyonunun değerlendirilmesi için göz önünde bulundurulmalıdır.

Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda erişkin EBH'li hastalarda KMD düşüklüğü %30-75 arasında bildirilmiştir (105, 106). Osteoporoz, CH'de ÜK'ye göre daha sık görülmektedir (106, 108). Erişkin EBH hastalarının kemik metabolizma bozukluklarının incelendiği bir başka çalışmada CH'li hastalarının sadece %8'inin, ÜK'li hastalarının ise %15'inin KMD'lerinin normal olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, osteopeni sıklığının CH'li hastalarda %55, ÜK'li hastalarda %67, osteoporoz sıklığının ise CH'li hastalarda %37, ÜK'li hastalarda %18 olduğu, PTH ve 25-OH D düzeyinin CH, ÜK ve kontrol grubu arasında farklı olmadığı saptanmıştır (105). Çalışmamızda D vitamini düzeyi düşüklüğü hastaların %64'ünde görülürken, hipokalsemi hastaların hiçbirinde görülmemiştir. Hipofosfatemi sadece 3 hastada, hiperparatiroidi ise PTH düzeyi bakılan 80 hastanın 8'inde (%10) gözlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 110 hastanın sadece 14'ünün (%12,7) KMD verilerine

ulaşılabilmektedir. Bu hastaların KMD z skoru ortanca -1,3[-2,2-(-0,6)] olup; hastaların %57'sinde kemik mineral yoğunluğunda düşüklük saptanmıştır. Hastaların %35'inde (n=5) osteopeni, %21'inde (n=3) ise osteoporoz saptanmıştır. Çalışmamızda KMD verilerine ulaşılan hasta sayısının az olması nedeni ile gruplar arası karşılaştırma yapılamamıştır; ancak kemik demineralizasyon sıklığı literatür ile uyumludur.

5.7. MİKROBESİN EKSİKLİĞİ İLE İLİŞKİLİ OLABİLECEK FAKTÖRLERİN YORUMLANMASI

Mikrobesin eksiklikleri EBH'li hastalarda sıktır ve hastalığın seyrini olumsuz etkiler. Çalışmamızda mikrobesein eksikliği üzerinde etkili olabilecek yaş, cinsiyet, semptom süresi, yaşadığı coğrafik bölge, hastalık yaygınlığı, hastalık aktivitesi ve malnütrisyon varlığı gibi faktörler detaylı incelenmiştir. Hipokalsemi hipofosfatemi, hipomagnezemi, folat, A ve E vitamini eksikliği az sayıda hastada görüldüğü için analize dahil edilmemiştir.

5.7.1. Yaş ve Cinsiyet

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda demir eksikliği, çinko eksikliği ve B12 vitamini eksikliğinin yaşla ilişkisi belirsizdir. K vitamini eksikliği ile yaş arasında ilişki olduğu gösterilmemiştir (110). Çalışmamızda demir, çinko ve K vitamini eksikliği açısından yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. B12 vitamini eksikliği saptanan hastalarımızın %75'i 12 yaşından büyük olup, B12 vitamin eksikliği 12 yaş üzerindeki hastalarda daha fazla görülmüştür ($p=0,005$). Bu yaş grubunda ebeveyn denetiminden uzak beslenme, abur cubur tüketiminin fazla olması B12 vitamini eksikliğine neden olmuş olabilir. Bir diğer neden de büyük yaş grubundaki çocukların beslenme içeriğine ebeveynlerin dikkat etmemesi olabilir.

Ülkemizde sağlıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği 7 yaş altındaki çocukların %27,7'sinde, 7 yaş üzerindeki çocukların ise %34'ünde görülmüştür. D vitamini eksikliği 7 yaş üzerindeki çocuklarda daha fazla görülmesine rağmen, yaş ile D vitamini eksikliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (164). Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda D vitamini

eksikliğinin yaşa göre farklılık göstermediği saptanmıştır (89, 171). Çalışmamızda D vitamini eksikliği 12 yaş üzerindeki hastalarda diğer yaş gruplarına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,010$). Küçük çocuklarda D vitamini eksikliğinin daha az görülmesinde Sağlık Bakanlığı tarafından 2 yaş altındaki çocuklara rutin olarak uygulanan D vitamini profilaksisinin etkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, beslenme üzerinde ebeveyn denetiminin 5 yaş altında daha etkili olmasının da bu duruma katkısı olabilir. Bir diğer neden de bu yaş grubunun oyunlar nedeni ile 5 yaş altı grubun güneşe maruziyetlerinin daha fazla olması olabilir; ancak çalışmanın doğası nedeni ile hastaların ayrıntılı beslenme öyküsü ve egzersiz verilerine ulaşamadığı için bu konuda kesin yorum yapmak güçtür.

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında mikro besin eksikliği ile cinsiyet arasındaki ilişki hakkında sınırlı sayıda veri mevcuttur. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda kadın cinsiyette D vitamini eksikliği, selenyum eksikliği ve çinko eksikliğinin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. (172). EBH'li çocuklarda D vitamini eksikliği ile cinsiyet arasında ilişki saptanmazken, demir eksikliğinin kızlarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır (88, 89, 171). Çalışmamızda da mikro besin eksiklikleri ile cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamıştır.

5.7.2. Semptom Süresi ve Yaşanılan Bölge

Daha önce yapılan çalışmalarda EBH'li hastalarda tanı öncesi semptom süresi ile mikro besin eksikliği arasında ilişkiye değinilmemiştir. Çalışmamızda mikro besin eksikliği ile semptom süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Birçok çalışmada Güney enlemlerine göre kuzey bölgelerde hem CH hem de ÜK'nin daha sık olduğu saptanmıştır (10-12). Çalışmamızda hastaların yaşadığı coğrafik bölgelerin dağılımına bakıldığında 76'sı (%69,2) İç Anadolu bölgesinde yaşamakta olup, diğer bölgelerden başvuran hasta sayıları az olduğu için mikro besin eksiklikleri açısından bölgeler arasında istatistiksel kıyaslama yapılamamıştır. Tüm coğrafi bölgelerde en sık görülen mikro besin eksikliklerinin demir, D vitamini ve çinko eksikliği olduğu gözlenmiştir.

5.7.3. Hastalık Yaygınlığı ve Hastalık Aktivitesi

Erişkin EBH'li hastalarda mikrobesein eksikliği sıklığı hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (76). Çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada demir ve çinko eksikliği CRP ve albümin seviyesi ile ilişkili bulunsada, hastalık aktivitesi ile mikro besin eksiklikleri arasında ilişki saptanmamıştır (89). Çalışmamızda mikro besin eksikliği ile EBH'nin yaygınlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun nedeni hastalarımızın büyük kısmında hastalık tutulumunun yaygın düzeyde olmuş olması olabilir.

Çalışmamıza dahil edilen 110 EBH'li hastanın 53'ü (%48,1) hafif, 54'ü (%51,9) ise orta/ağır hastalığa sahipti. Çinko eksikliği dışında mikro besin eksikleri ile hastalık aktivitesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda EBH'li çocuklarda çinko eksikliği orta/ağır hastalık aktivitesi olanlarda hafif hastalığı olanlara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Çocuklarda yapılan bir çalışmada CRP ve serum albümin düzeyi ile çinko eksikliği arasında ilişki bulunmuş olmasına rağmen, hastalık aktivitesi ile çinko eksikliği arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (89). Çalışmamızda Crohn hastalığında çinko eksikliği ile hastalık aktivitesi arasında ilişki saptanmazken, ÜK'de ilişki olduğu gözlenmiştir. Orta/ağır olan ÜK'li hastalarda çinko eksikliği hafif hastalığı olanlara kıyasla daha fazla görülmüştür ($p<0,001$). Çinko emiliminin kalın bağırsaktan da olduğu fare kalın bağırsağı kullanılarak deneysel çalışmalarda gösterilmiş olmasına rağmen kolonik çinko emiliminin insanlarda fizyolojik önemi bilinmemektedir (173). Çinko emiliminde rol oynayan ZIP4 taşıyıcılarının kalın bağırsakta da bulunduğu gösterilmiştir (174). Kesin bir yorumda bulunmak için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

5.7.4. Malnütrisyon

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda malnütrisyon varlığında mikro besin eksikliklerinin daha sık görülebileceği varsayılmaktadır. Çalışmamızda malnütrisyonu bulunan çocuklarda çinko eksikliği daha sık görülmesine rağmen mikro besin eksiklikleri ile malnütrisyon arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Aksine demir, B12 vitamini eksikliği ve D vitamini düşüklüğü olması

istatistiksel olarak anlamlı olmasa da malnütrisyonu olmayan çocuklarda malnütrisyonu olan çocuklara kıyasla daha sık görülmüştür. Bu nedenle EBH'li çocuklarda malnütrisyon gelişmemiş olsa dahi mikro besin eksikliklerinin görülebileceği unutulmamalıdır.

Enflamatuvar barsak hastalığı olan çocuklarda mikro besin eksiklikleri en sık görülen komplikasyonlar arasında gösterilmektedir. Literatürde EBH'de büyüme geriliği ve beslenme eksiklikleri ile ilgili pek çok çalışma bulunmakta ve her geçen gün yeni bir çalışma eklenmektedir. Buna karşın EBH'li çocuklarda mikro besin eksiklikleri genellikle tek tek ele alınmış olup mikro besin eksikliklerini bir bütün olarak ele alma, yaş, cinsiyet, hastalık yaygınlığı, hastalık aktivitesi ve malnütrisyon gibi faktörlerle ilişkisini ortaya koyma konusunda literatürde bir açık mevcuttur. Bu çalışma ile EBH'li çocuklarda tanı anında mikro besin eksikliği sıklığı ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi sağlanarak literatürdeki bu açık kapatılmaya çalışılmıştır. Çalışmamızın güçlü yanları tüm laboratuvar ölçümlerinin tek merkezde yapılmış olmasıdır. Çalışmamızın kısıtlı yanları ise çalışmanın retrospektif doğası gereği hastalara ait bazı verilere (örn. KMD z skorları) ulaşamaması, hastaların beslenme ve egzersiz öykülerinin bilinmemesi, mikro besin eksiklikleri açısından önemli olan vitamin ve mineral takviyeleri kullanıp kullanmadıkları gibi bilgilerin alınamaması sayılabilir. Bir diğer kısıtlılık ise tüm mikro besin eksikliklerinin değerlendirilememesi ve hastaların verilerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılamamış olmasıdır. Ayrıca hastaların tetkikleri yapıldığı sırada açlık/tokluk durumları ve tetkikler değerlendirilirken laboratuvar sürecindeki standardizasyon koşulları bilinmemektedir. Tüm bu kısıtlılıklara rağmen bu çalışmada EBH'de büyüme geriliği ve mikro besin eksikliğinin sık görüldüğü, en sık görülen mikro besin eksiklerinin demir, çinko ve D vitamini eksikliği olduğu, büyüme geriliği olmayan hastalarda da mikro besin eksikliği görülebileceği gösterilmiştir.

6. SONUÇ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda enflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı alan ve tanı anında en az bir mikro besin değerine bakılmış olan 110 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Her bir hastanın tanı anındaki demografik verileri, belirti ve bulguları, fizik incelemeleri ve laboratuvar bulguları standart bir form oluşturularak dosya bilgilerinden kayıt edilmiştir. Hastaların kayıt edilen bulguları istatistiksel analiz edilmiş olup, hastalarda görülen tanı anındaki mikro besin eksikliği sıklığı ve buna etki eden faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

1. Çalışmaya dahil edilen 110 EBH'li hastanın 48'i (%43,6) ÜK, 48'i (%43,6) CH ve 14'ü (%12,8) İK tanısı almıştır.
2. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 10 yıl (0,83 yaş-18 yaş) bulunmuştur. Tanı anında 29 hasta (%26,4) 5 yaş altında, 46 hasta 5-12 yaş arasında, 35 hasta ise (%31,8) 12 yaşından büyük saptanmıştır. Tanı yaşı açısından hasta grupları arasında anlamlı bir fark bulunmazken yaş grupları dağılımında CH'li hastaların yaşının ÜK'li ve İK'li hastalara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha küçük olduğu saptanmıştır ($p=0,034$).
3. Yüz on hastanın 53'ü (%48,2) kız, 57'si (%51,8) erkek olup, erkek/kız oranı hem ÜK hem de CH hasta grubunda 1,1, İK grubunda ise 1 olarak bulunmuştur. Hasta grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,989$).
4. Hastaların sadece 6'sı (%5,5) kırsal alanda, 104'ü (%94,5) kentte yaşamakta olup, hasta grupları arasında yaşadıkları yer açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,602$).
5. Hastaların yaşadığı coğrafik bölgelerin dağılımına bakıldığında 76'sı (%69,2) İç Anadolu bölgesinde yaşamakta olup, hasta grupları arasında yaşadıkları coğrafik bölgeler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,957$).
6. Hastaların tanı öncesindeki semptom süresi 1 ay ile 132 ay (11 yıl) arasında değişmekte olup, ortalama 5 aydır. Semptom süresi İK'li

hastalarda diğer iki gruba göre daha uzun olmasına rağmen, hasta grupları arasında tanı öncesi semptom süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,055$).

7. Akraba evliliği öyküsü hastaların %24,1'inde ($n=26$) mevcut olup, Türkiye ortalaması ile benzerdir. Ülseratif kolitli ve CH'li hastalarda ailede akrabalık öyküsü ülke ortalamasına göre daha yüksek, İK'li hastalarda ise daha düşük saptanmıştır. Ailede akrabalık öyküsü açısından tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,587$).
8. Ailede EBH öyküsü hastaların 35'inde (%32,3) mevcut olup, ailede EBH öyküsü açısından tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.
9. Hastaların %26,4'ünde ($n=29$) EBH dışında başka bir kronik hastalık mevcut olup, ek kronik hastalık sıklığı CH'li çocuklarda diğer hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,038$). Enflamatuvar bağırsak hastalığına en sık eşlik eden kronik hastalık ailevi akdeniz ateşi olup, kronik hastalığı olanların %27'sinde görülmüştür.
10. Tanı anında en sık görülen belirtiler sırasıyla ishal (%80), karın ağrısı (%61,8), kanlı dışkılama (%45,5) ve kilo kaybı olup, ÜK'li çocuklarda kanlı dışkılama ($p<0,001$), CH'li çocuklarda ise kilo kaybı ($p<0,001$), ateş ($p=0,005$), halsizlik ($p=0,018$), karın ağrısı ($p=0,031$) ve perianal hastalıklar ($p=0,022$) daha fazla görülmüştür.
11. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ÜK'li çocukların %65,3'ünde yaygın tutulum/pankolit, CH'li hastaların ise %60,8'inde kolonik/iliokolonik tutulum görülmüştür.
12. Crohn hastalığı fenotipine bakıldığında 44 hastada (%91) darlık ya da penetrasyon yokken, 4 hastada (%8) darlık ve/veya penetrasyon saptanmıştır.
13. Tanı anında CH'li hastaların %55,6'sında orta/ağır hastalık, %44,4'ünde hafif hastalık saptanmıştır. Ülseratif kolitli ve CH'li hastalarının yaklaşık yarısında orta/ağır hastalık, yarısında ise orta hafif hastalık saptanırken, İK tanısı alan hastaların %71,5'inde hafif hastalık gözlenmiştir. İndetermine

kolit tanılı hasta sayısı az olduğundan hasta grupları arasında hastalık aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

14. Tanı anında boy kısalığı hastaların %20,6'sında, zayıflık %20,9'unda saptanırken fazla kiloluluk %7,3'ünde, şişmanlık ise %0,9'unda saptanmıştır. Hasta grupları arasında boy kısalığı, zayıflık, fazla kilolu olma ve şişmanlık açısından istatistiksel olarak farklılık gözlenmemiştir.
15. Çalışmaya dahil edilen 110 EBH'li hastanın %30,3'ünde malnütrisyon riski olduğu, %22'sinde ise malnütrisyon gelişmiş olduğu belirlenmiştir. Malnütrisyon görülme sıklığı açısından gruplar arasında fark saptanmazken, malnütrisyon riski sıklığı CH'li hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,022$).
16. Orta/ağır hastalığı olanlarda malnütrisyon ve zayıflığın daha sık görüldüğü gözlenmiştir ($p<0,001$). Bununla birlikte; hastalık aktivitesi ile boy kısalığı, fazla kiloluluk, şişmanlık ve malnütrisyon riski açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.
17. Ülseratif kolit ve İK tanısı olan hastalarda hastalık aktivitesi ile beslenme durumu arasında bir ilişki yokken, CH'li hastalarda orta/ağır hastalığı olanlarda zayıflık ve malnütrisyon istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla gözlenmiştir ($p<0,001$).
18. Ekstraintestinal hastalık hastaların 14'ünde (%12,7) gözlenmiştir. En sık görülen ekstraintestinal hastalık olan oral aft olup, toplam 8 (%7,3) hastada görülmüştür.
19. Perianal hastalık hastaların 22'sinde (%20) saptanmıştır. En sık görülen perianal hastalık olan anal fissür olup, toplam 12 (%10,9) hastada gözlenmiştir.
20. Crohn hastalarında ÜK'li ve İK'li hastalara göre serum albümin düzeyi düşük saptanmıştır ($p=0,020$). Hemogloblin, MCV düzeyi, ESH ve CRP düzeyleri açısından tanı grupları arasında istatistiksel açıdan fark görülmemiştir.
21. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda tanı anında en sık görülen laboratuvar bozukluklarının anemi (%58,2), lökositoz (%15,5), hipoalbuminemi (%32,7), ESH (%61,8) ve CRP yüksekliği (%37,2)

olduğu görülmüştür. Bu bozuklukların hepsi CH'de daha sık görülmesine rağmen, hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.

22. Hipofosfatemisi 2'si ÜK'li 1'i CH'li olmak üzere sadece 3 hastada, hipomagnezemi sadece CH'li bir hastada gözlenirken, hipokalsemi hastaların hiçbirinde saptanmamıştır.
23. Demir eksikliği 80 hastada (%86), çinko eksikliği 35 hastada (%49,3) gözlenmiş olup, çinko ve demir eksikliği açısından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.
24. B12 vitamini eksikliği toplam 12 (%14,1) hastada gözlenmiştir. B12 vitamini düzeyi ÜK'li çocuklarda diğer hasta gruplarına göre düşük saptansa da ($p=0,013$), B12 vitamini eksikliği açısından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
25. Folat eksikliği sadece 3 CH'li hastada gözlenmiş olup, folat düzeyleri açısından hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.
26. A vitamini düzeyi CH'li hastalarda diğer hasta gruplarına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p=0,019$); ancak EBH'li hastaların hiçbirinde A vitamini eksikliği gözlenmemiştir.
27. 25-OH D vitamini düzeyi ölçülmüş olan 93 hastanın 60'ında (%64,5) D vitamini düzeyi normalin altında bulunmuştur. Hastaların 27'sinde (%29) D vitamini eksikliği, 33'ünde ise (%35,4) D vitamini yetersizliği saptanmıştır. 25-OH D vitamini düzeyi ve D vitamini eksikliği açısından hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmemiştir.
28. E vitamini eksikliği sadece bir CH'li hastada mevcut olup, E vitamini düzeyi açısından hasta grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.
29. K vitamini eksikliği INR değeri ile değerlendirilmiştir. INR değerine bakılmış olan 58 hastanın 19'unun (%32,7) INR düzeyi yüksek bulunmuştur. Tanı alt grupları arasında K vitamini eksikliği açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

30. Toplam 14 hastanın (%22) KMD verilerine ulaşılmıştır. Bu hastaların KMD z skoru ortanca -1,3[-2,2-(-0,6)] saptanmış olup, 5 hastada osteopeni, 3 hastada ise osteoporoz olduğu belirlenmiştir.
31. Hiperparatiroidi parathormon düzeyine bakılan 80 hastanın 8'inde (%10) gözlenmiştir. Parathormon düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Hiperparatiroidi görülme sıklığı ÜK'li çocuklarda CH'li çocuklara göre daha fazla olmasına rağmen arada istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.
32. Demir eksikliği, çinko eksikliği ve K vitamini eksikliği açısından yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. B12 vitamin eksikliği ($p=0,005$) ve D vitamini eksikliği($p=0,010$) 12 yaş üzerindeki hastalarda daha fazla görülmüştür.
33. Mikro besin eksiklikleri ile cinsiyet, semptom süresi ve hastalık yaygınlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır.
34. Demir, D vitamini, B12 vitamini ve K vitamini eksikliği ile hastalık aktivitesi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmazken çinko eksikliği şiddetli hastalık aktivitesi olanlarda daha fazla gözlenmiştir ($p<0,001$).
35. Tanı alt gruplarında çinko eksikliği ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiye bakıldığında CH'li ve İK'li hastalarda çinko eksikliği ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ülseratif kolitli hastalarda ise orta/ağır hastalığı olanlarda hafif hastalığı olanlara göre çinko eksikliği istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık görülmüştür ($p<0,001$).
36. Mikro besin eksikliği ile malnütrisyon varlığı arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

ÖZET

Enflamatuvar Bağırsak Hastalığı Olan Çocuklarda Mikro Besin Eksiklikleri

Amaç: Enflamatuvar barsak hastalıkları (EBH) olan çocuklarda alımın az olması, kısıtlayıcı diyetler, kullanılan tedaviler, emilim bozukluğu ve gastrointestinal sistemden besin kaybı nedeniyle beslenme yetersizliği ve mikro besin eksiklikleri sık görülen komplikasyonlar arasındadır. Bu çalışmada EBH'li çocuklarda tanı anında mikro besin eksikliği sıklığının ve mikro besin eksikliği ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: 2000-2020 yılları arasında Porto kriterlerine göre EBH tanısı almış, 0-18 yaş arasında ve tanı anında en az bir mikro besin değerine bakılmış olan hastaların dosyaları geriye dönük taranmış ve tanı anındaki demografik, klinik, laboratuvar, endoskopi bulguları, hastalığın yaygınlığı, aktivitesi ve sınıflaması standart bir form dahilinde hastane kayıt sisteminden kaydedilmiştir. Antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesinde Dünya Sağlık Örgütü standartları kullanılmıştır. Boy kısalığı ve/veya zayıflık olması malnütrisyon olarak tanımlanmıştır. Boy kısalığı yaşa göre boy (YGB) z skorunun <-2 olması, zayıflık iki yaş altındaki çocuklarda boya göre ağırlık (BGA) z skorunun, 2 yaş üzerindeki çocuklarda ise beden kitle indeksi (BKİ) z skorunun <-2 olması, fazla kiloluluk BKİ z skorunun $+1$ ve $+2$ arasında olması, şişmanlık BKİ z skorunun $\geq+2$ olması olarak tanımlanmıştır. Malnütrisyon riski iki yaş altı çocuklarda BGA z skorunun, 2 yaş üstü çocuklarda ise BKİ z skorunun -2 ile -1 arasında olması olarak tanımlanmıştır. Hastalık lokalizasyonu, fenotipi ve davranışı Paris Sınıflamasına göre sınıflandırılmıştır. Hastalık aktivitesi ÜK ve İK'li hastalarda pediatrik ülseratif kolit aktivite indeksi, Crohn hastalarında ise pediatrik Crohn hastalığı aktivite indeksi kullanılarak değerlendirilmiş ve inaktif, hafif ve orta/ağır olarak sınıflandırılmıştır. Demir eksikliği ferritin düzeyine göre CRP değeri ile birlikte, K vitamini düzeyi ise INR düzeyi kullanılarak değerlendirilmiştir. P değerinin 0,05 altında olması istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir. Dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve minimum-maximum değerleri verilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 48'i (%43,6) ÜK, 48'i (%43,6) CH ve 14'ü (%12,8) İK tanısı alan ve semptom süresi ortalama 5 ay (1-132 ay) olan toplam 110 hasta [ortalama yaşı 10 yıl (0,83-18 yıl), 57 erkek] dahil edilmiştir. Akraba evliliği öyküsü hastaların %24'ünde, ailede EBH öyküsü ise %32'sinde saptanmıştır. Ek kronik hastalık öyküsü EBH'li hastaların %26,4'ünde gözlenmiş olup, en sık eşlik eden hastalığın ailevi akdeniz ateşi (%27) olduğu gözlenmiştir. Ek kronik hastalık CH'li çocuklarda diğer hasta gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0,038$). Tanı anında Paris sınıflamasına göre ÜK'li çocukların %65,3'ünde yaygın tutulum/pankolit, CH'li hastaların ise %60,8'inde kolonik/iliokolonik tutulum görülmüştür. Darlık ve/veya penetrasyon CH'li hastaların sadece 4'ünde (%9,2) saptanmıştır. Tanı anında CH'li ve ÜK'li hastaların yarısında orta/ağır hastalık, yarısında ise hafif hastalık, İK'li hastaların ise %28,5'inde orta/ağır hastalık, %71,5'inde hafif hastalık gözlenmiştir. Ekstraintestinal hastalık hastaların 14'ünde (%12,7), perianal hastalık ise 22'sinde (%20) gözlenmiştir.

Hastalarda en sık görülen belirtiler sırasıyla ishal (%80), karın ağrısı (%61,8) ve kanlı dışkılama (%45,5) olup, hasta alt gruplarına göre tanı anında görülen yakınmalar karşılaştırıldığında kanlı dışkılama ÜK'li çocuklarda daha fazla görülürken ($p<0,001$), kilo kaybı ($p<0,001$), ateş ($p=0,005$), halsizlik ($p=0,018$), karın ağrısı ($p=0,031$) ve perianal hastalıklar ($p=0,022$) CH'li çocuklarda daha fazla görülmüştür. Tanı anında boy kısalığı hastaların %20,6'sında, zayıflık %20,9'unda saptanırken fazla kiloluluk %7,3'ünde, şişmanlık ise %0,9'unda saptanmıştır. Hastaların %30,3'ünde malnütrisyon riski olduğu, %22'sinde ise malnütrisyon gelişmiş olduğu belirlenmiştir. Malnütrisyon görülme sıklığı açısından gruplar arasında fark saptanmazken, malnütrisyon riski CH'li hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,022$). Orta/ağır hastalığı olanlarda malnütrisyon ve zayıflığın daha sık görüldüğü gözlenmiştir ($p<0,001$).

Hastalarda tanı anında en sık görülen laboratuvar bulguları anemi (%58,2), lökositoz (%15,5), hipoalbuminemi (%32,7), ESH (%61,8) ve CRP yüksekliğidir (%37,2). Crohn hastalarında ÜK'li ve İK'li hastalara göre serum albümin düzeyi daha düşük bulunmuştur ($p=0,020$). Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda gözlenen mikro besin eksikleri sırasıyla; demir eksikliği (%86,4), D vitamini eksikliği/yetersizliği (%64), çinko eksikliği (%49,3), K vitamini eksikliği (%32,7),

B12 vitamini eksikliği (%14,1), E vitamini eksikliği (%4,2), folat eksikliği (%3,7), hipofosfatemi (%2,9) ve hipomagnezemi (%1,1). Hipokalsemi ve A vitamini eksikliği hastaların hiçbirinde görülmemiştir. B12 vitamini düzeyi ÜK'li hastalarda ($p=0,013$), A vitamini ise düzeyi CH'li hastalarda ($p=0,019$) anlamlı olarak daha düşük bulunmuş olmasına rağmen, mikro besin eksiklikleri açısından tanı grupları arasında fark bulunmamıştır. KMD z skoru hastaların %12,7'sinde hesaplanabilmiş olup, bunların %35'inde osteopeni, %21,4'ünde ise osteoporoz saptanmıştır. Mikro besin eksiklikleri ile cinsiyet, semptom süresi, hastalık yaygınlığı ve malnütrisyon varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamıştır. B12 ve D vitamini eksikliğinin yaş ile ilişkili olduğu, her iki eksikliğin de 12 yaş üzerindeki çocuklarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır ($p=0,005$ ve $p=0,010$). Çinko eksikliğinin ise hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu, orta/ağır hastalığı olanlarda hafif hastalığı olanlara kıyasla daha fazla görüldüğü gözlenmiştir ($p<0,001$).

Sonuç: Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda en sık görülen mikro besin eksiklikleri demir, D vitamini ve çinko eksikliği olup, hastaların yarısından fazlasında görüldüğü belirlenmiştir. Çalışmamızda B12 ve D vitamini eksikliğinin yaş ile, çinko eksikliğinin ise hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Malnütrisyon gelişmemiş olsa dahi bu hastalarda mikro besin eksikliklerinin görülebileceği unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Enflamatuvar bağırsak hastalığı, Crohn hastalığı, Ülseratif kolit, Mikro besin eksikliği

SUMMARY

Micronutrient Deficiencies in Children with Inflammatory Bowel Disease

Objective: Nutritional impairment and micronutrient deficiencies are common complications in children with inflammatory bowel diseases (IBD) due to low intake, restrictive diets, treatments, malabsorption, and nutrient loss from the gastrointestinal system. In this study, we aimed to determine the frequency of micronutrient deficiency and the factors associated with micronutrient deficiency at the time of diagnosis in children with IBD.

Method: Medical records of patients (<18 years) diagnosed with IBD according to Porto criteria between 2000 and 2020 who had at least one micronutrient analysis result at the time of diagnosis were analyzed retrospectively. Data were collected through standard form including demographic, disease localisation, behavior and activity, clinical type and characteristics, biochemical markers, acute phase reactants, and micronutrient levels at the time of diagnosis. Anthropometric measurements were evaluated by World Health Organization (WHO) standards. Children with short stature and/or thinness were considered malnourished. Short stature was defined as height for age z score less than -2. Thinness was defined as weight for height (<2 years)/body mass index (BMI) (>2 years) z scores less than -2. Overweight was defined as BMI z score between +1 and +2, and obesity as BMI z score more than +2. Disease location, behaviour and severity of the disease were classified according to Paris classification. Disease activity was evaluated using pediatric ulcerative colitis activity index in patients with ulcerative colitis (UC) and indeterminate colitis (IC), and pediatric Crohn's disease activity index in patients with Crohn's disease (CD) and classified as inactive, mild, moderate/severe. Iron deficiency was evaluated together with ferritin level and CRP value, and vitamin K level was evaluated using INR level. A p value below 0.05 was considered statistically significant. Mean and standard deviation are given for variables with normal distribution, median and minimum-maximum values are given for variables that are not normally distributed.

Results: A total of 110 patients [median age 10 years (0.83-18 years), 57 male] were enrolled. Of the 110 patients, 48 (43.6%) were UC, 48 (43.6%) were CD and 14

(12.8%) were IC. The median duration of symptoms was 5 months (1-132 months). The consanguinity and IBD in family history were found in 24% and 32% of the patients, respectively. A history of chronic disease other than IBD was observed in 26.4% of patients, and was more common in CD than the other groups ($p=0.038$). Familial mediterranean fever was the most common disease associated with IBD with 27%. According to the Paris classification, at the time of diagnosis 65.3% of the children with UC had diffuse involvement/pancolitis, and 60.8% of the patients with CD had colonic/iliocolonic involvement. Stenosis and/or penetration were detected in only 4 (9.2%) of the patients with CD. Half of the patients with UC and CD had mild disease and half had moderate/severe disease, however, mild and moderate/severe disease were observed in 71.5% and 28% of patients with IC, respectively. At diagnosis, extraintestinal and perianal diseases were present in 14 (12.7%) and 22 (20%) of the patients. The most common symptoms were diarrhea (80%), abdominal pain (61.8%) and bloody stool (45.5%), respectively. While the bloody stool was more common in children with UC ($p < 0.001$) than other groups, weight loss ($p < 0.001$), fever ($p=0.005$), weakness ($p=0.018$), abdominal pain ($p=0.031$) and perianal diseases ($p=0.022$) were more common in children with CD compared to other groups. The frequency of short stature, thinness, overweight and obesity were 20.6%, 20.9%, 7.3% and 0.9%, respectively. In the children with IBD, malnutrition was observed in 22% whereas malnutrition risk was observed in 30%. While there was no difference between the groups in terms of malnutrition frequency, the frequency of malnutrition risk was found to be significantly higher in children with CD than other groups ($p=0.022$). Malnutrition and thinness were more common in patients with moderate/severe disease compared to mild disease ($p < 0.001$). The most common laboratory findings were anemia (58.2%), leukocytosis (15.5%), hypoalbuminemia (32.7%), and elevated ESR (61.8%) and CRP (37.2%). Serum albumin levels of patients with CD were found to be significantly lower than other groups ($p=0.020$). At diagnosis, micronutrient deficiencies in patients with IBD were as follows: iron deficiency (86.4%), vitamin D deficiency/insufficiency (64%), zinc deficiency (49.3%), vitamin K deficiency (32.7%), vitamin B12 deficiency (14.1%), vitamin E deficiency (4.2%), folate deficiency (3.7%), hypophosphatemia (2.9%) and hypomagnesemia (1.1%). Hypocalcemia and vitamin A deficiency were not seen in

any of the patients. Although the vitamin B12 level was found to be lower in patients with UC ($p=0.013$) and vitamin A level in patients with CD ($p=0.019$) compared to other groups, there was no difference between the groups in terms of micronutrient deficiencies. The BMD z score could be calculated in 12.7% of the patients, 35% of them had osteopenia and 21.4% osteoporosis. No relationship was found between micronutrient deficiencies and gender, symptom duration, disease extent, and malnutrition. However, it was determined that B12 and vitamin D deficiencies were associated with age and were more common in children older than 12 years of age ($p=0.005$ and $p=0.010$, respectively) while zinc deficiency was associated with disease severity ($p<0.001$).

Conclusion: The most common micronutrient deficiencies in our study were iron, vitamin D and zinc deficiency, and were seen in about half of the patients with IBD. Vitamin D and B12 deficiencies were found to be associated with age whereas zinc deficiency was associated with disease severity. It should be kept in mind that micronutrient deficiencies may be seen even in well-nourished children with IBD.

Keywords: Inflammatory bowel disease, Crohn's, Ulcerative colitis, Micronutrient deficiency

KAYNAKLAR

1. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Gearry R, Goh K-L, Hamid S, Khan AG, Khalif I, Siew C. World Gastroenterology Organisation global guidelines inflammatory bowel disease: Update August 2015. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2016;50(10):803-18.
2. A. Ö. inlamatuvar bağırsak hastalığının tarihi. *Güncel Gastroenteroloji*. 2013;17:279-93.
3. Kirsner JB. The historical basis of the idiopathic inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*. 1995;1(1):2-26.
4. Loftus CG, Loftus Jr EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton III LJ, Sandborn wj. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–2000. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2007;13(3):254-61.
5. Molodecky NA, Soon S, 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(1):46-54. e42.
6. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1999;28(2):445-58.
7. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, Fedorak R, Israel D, Blanchard JF. The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Canada: A population-based study. *American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(7):1559-68.
8. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, Dağı U, Ulker A, Hulagu S, Akpınar H. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2009;43(1):51-7.

9. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *American Journal of Epidemiology*. 1999;149(10):916-24.
10. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, Finkelstein JA. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(12):1424-29.
11. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, Van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39(5):690-17.
12. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology*. 1991;100(1):143-49.
13. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;142(3):482-29.
14. Nerich V, Jantchou P, Boutron-Ruault MC, Monnet E, Weill A, Vanbockstael V, Auleley G-R, Balaire C, Dubost P, Rican S. Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011;33(8):940-45.
15. Sawczenko A, Sandhu B, Logan R, Jenkins H, Taylor C, Mian S, Lynn R. Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *The Lancet*. 2001;357(9262):1093-94.
16. Weiss ST. Eat dirt—the hygiene hypothesis and allergic diseases. *New England Journal Medicine* 2002; 347:930-931
17. Abramson O, Durant M, Mow W, Finley A, Kodali P, Wong A, Tavares V, McCroskey E, Liu L, Lewis JD. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *The Journal of Pediatrics*. 2010;157(2):233-39

18. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2005;2(9):416-22.
19. Fasano A. Leaky gut and autoimmune diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2012;42(1):71-8.
20. Clayburgh DR, Shen L, Turner JR. A porous defense: the leaky epithelial barrier in intestinal disease. *Laboratory Investigation*. 2004;84(3):282-91.
21. Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2003;124(2):521-36.
22. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ*. 1996;312(7023):95-6.
23. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, Van Gossum A, Gower-Rousseau C, Bélaïche J, Fiasse R, Dupas J-L, Lerebours E, Piotte S. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology*. 2001;120(4):816-89.
24. Monsen U, Broström O, Nordenvall B, Sörstad J, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1987;22(2):214-18.
25. Monsen U, Bernell O, Johansson C, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1991;26(3):302-6.
26. Yang H, McElree C, Roth M, Shanahan F, Targan S, Rotter J. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut*. 1993;34(4):517-24.
27. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewell D. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut*. 1996;38(5):738-41.
28. Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ, Gold DM, Kessler BH, Levine JJ. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2003;37(5):609-13.

29. Sun L, Roesler J, Rösen-Wolff A, Winkler U, Koch R, Thürigen A, Henker J. CARD15 genotype and phenotype analysis in 55 pediatric patients with Crohn disease from Saxony, Germany. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2003;37(4):492-97.
30. Hugot J-P, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard J-P, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):599-603.
31. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duer RH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):603-6.
32. Ameyaw M-M, Regateiro F, Li T, Liu X, Tariq M, Mobarek A, Thornton N, Folayan GO, Githang'a J, Ofori D, Price-Evans D, McLeod H. MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2001;11(3):217-21.
33. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmunity Reviews*. 2004;3(5):394-400.
34. Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clinical Epidemiology*. 2013;5:237.
35. Mahmud N, Weir DG. The urban diet and Crohn's disease: is there a relationship? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2001;13(2):93-5.
36. Hold GL, Smith M, Grange C, Watt ER, El-Omar EM, Mukhopadhyaya I. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(5):1192.
37. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1518-32.
38. Glickman JN, Odze RD. Does rectal sparing ever occur in ulcerative colitis? *Inflammatory Bowel Diseases*. 2008;14(suppl_2):S166-S7.
39. Sakata T, Niwa Y, Goto H, Hirooka Y, Hayakawa T, Ohmiya N, Kobayashi S. Asymptomatic inflammatory bowel disease with special reference to ulcerative

- colitis in apparently healthy persons. *The American Journal of Gastroenterology*. 2001;96(3):735-39.
40. Perry P, Evans G, Davies J. Regional ileitis, ulcerative colitis, and clubbed fingers. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1972;15(4):278-79.
 41. Fielding J, Cooke W. Finger clubbing and regional enteritis. *Gut*. 1971;12(6):442-24.
 42. Farquharson A, Ajagbe O, Brown R. Differential diagnosis of severe recurrent oral ulceration. *Dentistry Today*. 2002;21(3):74.
 43. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EB. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology*. 1993;105(3):681-91.
 44. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 1993;38(6):1137-46.
 45. Rubin G, Hungin A, Kelly P, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2000;14(12):1553-39.
 46. Sawczenko A, Sandhu B. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Archives of Disease in Childhood*. 2003;88(11):995-1000.
 47. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikinen J, Telega G, Khan F, Weisdorf S, San Pablo JR, Perrault J, Park R. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *The Journal of Pediatrics*. 2003;143(4):525-31.
 48. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology H, Nutrition. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for diagnosis-The Porto Criteria. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2005;41(1):1-7.

49. Main J, McKenzie H, Yeaman GR, Kerr MA, Robson D, Pennington CR, Parratt D. Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (bakers' yeast) in Crohn's disease. *British Medical Journal*. 1988;297(6656):1105.
50. Vermeire S, Joossens S, Peeters M, Monsuur F, Marien G, Bossuyt X, Groenen P, Vilientinck R, Rutgeerts P. Comparative study of ASCA (Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody) assays in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001;120(4):827-33.
51. Quinton J, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut*. 1998;42(6):788-91.
52. Dubinsky MC, Ofman JJ, Urman M, Targan SR, Seidman EG. Clinical utility of serodiagnostic testing in suspected pediatric inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2001;96(3):758-65.
53. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Golden BE. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2001;32(2):171-77.
54. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lysterly D, Cammilleri M, Hanauer SB. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003;98(6):1309-14.
55. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology*. 2002;123(2):450-60.
56. Greenberg DE, Jiang Z-D, Steffen R, Verenker MP, DuPont HL. Markers of inflammation in bacterial diarrhea among travelers, with a focus on enteroaggregative *Escherichia coli* pathogenicity. *The Journal of Infectious Diseases*. 2002;185(7):944-49.

57. Tibble J, Sigthorsson G, Foster R, Scott D, Fagerhol M, Roseth A, Bjarnason I. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut*. 1999;45(3):362-66.
58. Tibble J, Sigthorsson G, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M, Bjarnason I. Faecal calprotectin and faecal occult blood tests in the diagnosis of colorectal carcinoma and adenoma. *Gut*. 2001;49(3):402-8.
59. Differentiating Ulcerative Colitis from Crohn Disease in Children and Young Adults: Report of a Working Group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2007;44(5):653-74.
60. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, De Bruijne J, Uusoue K, Walters TD, Zachos M, Mamula P, Beaton DE. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007;133(2):423-32.
61. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, Dias JA, Bronsky J, Braegger CP, Cuccihara S. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;55(3):340-61.
62. Turner D, Seow CH, Greenberg GR, Griffiths AM, Silverberg MS, Steinhart AH. A systematic prospective comparison of noninvasive disease activity indices in ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7(10):1081-88.
63. Turner D, Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Mack DR, Evans J, Pfefferkorn M, Rosh J, Kay M, Crandall W, Keljo D, Otley AR, Kugathasan S, Hemker MO, Langton C, Mamula P, Bousvaros A, LeLeiko N, Griffiths AM. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009;15(8):1218-23.
64. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, Griffiths AM, Katz AJ, Grand RJ, Boyle JT. Development and validation of a

- pediatric Crohn's disease activity index. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1991;12(4):439-47.
65. Otley A, Loonen H, Parekh N, Corey M, Sherman PM, Griffiths AM. Assessing activity of pediatric Crohn's disease: which index to use? *Gastroenterology*. 1999;116(3):527-31.
 66. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2005;19(Suppl A):5A-36A.
 67. Satsangi J, Silverberg M, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-53.
 68. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, Fell J, Ruemmele FM, Walters T, Sherlock M. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011;17(6):1314-21.
 69. Diefenbach KA, Breuer CK. Pediatric inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2006;12(20):3204.
 70. Aloï M, Nuti F, Stronati L, Cucchiara S. Advances in the medical management of paediatric IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2014;11(2):99-108.
 71. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian TJ, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2000;31(1):8-15.
 72. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, Ferry GD, Gold BD, Cohen SA, Winter HS, Baldassano RN, Abramson O, Smith T. Incidence of stricturing and penetrating complications of Crohn's disease diagnosed in pediatric patients. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2010;16(4):638-44.

73. Mullin GE. Micronutrients and inflammatory bowel disease. *Nutrition in Clinical Practice*. 2012;27(1):136-47.
74. Weisshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2015;18(6):576-81.
75. Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012;18(10):1961-81.
76. Massironi S, Rossi RE, Cavalcoli FA, Della Valle S, Fraquelli M, Conte D. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: therapeutic approaches. *Clinical Nutrition*. 2013;32(6):904-10.
77. Organization WH. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. World Health Organization; 2011.
78. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2006;24(11-12):1507-23.
79. Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, Bergamaschi G, Koutroubakis I, Morena F, Moum B. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014;20(5):936-45.
80. Akpınar H, Çetiner M, Keshav S, Örmeci N, Törüner M. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease and gastrointestinal bleeding: iron deficiency anemia working group consensus report. *Turk J Gastroenterol*. 2017;28(2):81-97.
81. Gasche C, Lomer M, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004;53(8):1190-97.
82. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2000;6(2):142-50.

83. Seligman PA, Kovar J, Gelfand EW. Lymphocyte proliferation is controlled by both iron availability and regulation of iron uptake pathways. *Pathobiology*. 1992;60(1):19-26.
84. De Sousa M. Immune cell functions in iron overload. *Clinical and Experimental Immunology*. 1989;75(1):1.
85. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2010;7(11):599.
86. Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2009;25(2):122-28.
87. Vagianos K, Bector S, McConnell J, Bernstein CN. Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2007;31(4):311-19.
88. Aljomah G, Baker SS, Schmidt K, Alkhouri R, Kozielski R, Zhu L, Baker RD. Anemia in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018;67(3):351-55.
89. Ehrlich S, Mark AG, Rinawi F, Shamir R, Assa A. Micronutrient deficiencies in children with inflammatory bowel diseases. *Nutrition in Clinical Practice*. 2020;35(2):315-22.
90. Rothbaum RJ, Maur P, Farrell M. Serum alkaline phosphatase and zinc undernutrition in infants with chronic diarrhea. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1982;35(3):595-98.
91. Alkhouri RH, Hashmi H, Baker RD, Gelfond D, Baker SS. Vitamin and mineral status in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013;56(1):89-92.
92. Santucci NR, Alkhouri RH, Baker RD, Baker SS. Vitamin and zinc status pretreatment and posttreatment in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014;59(4):455-67.

93. Kuwabara A, Tanaka K, Tsugawa N, Nakase H, Tsuji H, Shide K, Kamao M, Chiba T, Inagaki N, Okano T. High prevalence of vitamin K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease. *Osteoporosis International*. 2009;20(6):935-42.
94. Nishi Y, Lifshitz F, Bayne M, Daum F, Silverberg M, Aiges H. Zinc status and its relation to growth retardation in children with chronic inflammatory bowel disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1980;33(12):2613-21.
95. Catignani G, Bieri J. Simultaneous determination of retinol and alpha-tocopherol in serum or plasma by liquid chromatography. *Clinical Chemistry*. 1983;29(4):708-12.
96. Bousvaros A, Zurakowski D, Duggan C, Law T, Rifai N, Goldberg NE, Leichtner AM. Vitamins A and E serum levels in children and young adults with inflammatory bowel disease: effect of disease activity. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1998;26(2):129-35.
97. Cantorna MT, McDaniel K, Bora S, Chen J, James J. Vitamin D, immune regulation, the microbiota, and inflammatory bowel disease. *Experimental Biology and Medicine*. 2014;239(11):1524-30.
98. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular biology*. 2005;97(1-2):93-101.
99. Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014;39(2):125-36.
100. Pappa HM, Gordon CM, Saslowsky TM, Zholudev A, Horr B, Shih M-C, Grand RJ. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2006;118(5):1950-61.
101. Sentongo TA, Semaio EJ, Stettler N, Piccoli DA, Stallings VA, Zemel BS. Vitamin D status in children, adolescents, and young adults with Crohn disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2002;76(5):1077-81.

102. Hyams JS, Wyzga N, Kreutzer DL, Justinich CJ, Gronowicz GA. Alterations in bone metabolism in children with inflammatory bowel disease: an in vitro study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1997;24(3):289-95.
103. Jahnsen J, Falch J, Mowinckel P, Aadland E. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2002;37(2):192-99.
104. Azzopardi N, Ellul P. Risk factors for osteoporosis in Crohn's disease: Infliximab, corticosteroids, body mass index, and age of onset. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2013;19(6):1173-78.
105. Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi Porro G. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Internal Medicine*. 2000;247(1):63-70.
106. Compston J, Judd D, Crawley E, Evans W, Evans C, Church H, Reid EM, Rhodes J. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1987;28(4):410-15.
107. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *The American Journal of Medicine*. 2009;122(7):599-604.
108. Jahnsen J, Falch J, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut*. 1997;40(3):313-19.
109. Fabisiak N, Fabisiak A, Watala C, Fichna J. Fat-soluble vitamin deficiencies and inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2017;51(10):878-89.
110. Nowak JK, Grzybowska-Chlebowczyk U, Landowski P, Szaflarska-Poplawska A, Klineciewicz B, Adamczak D, Banasiewicz T, Plawski A, Walkowiak J. Prevalence and correlates of vitamin K deficiency in children with inflammatory bowel disease. *Scientific Reports*. 2014;4:4768.

111. Krasinski SD, Russell R, Furie B, Kruger S, Jacques P, Furie B. The prevalence of vitamin K deficiency in chronic gastrointestinal disorders. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1985;41(3):639-43.
112. Duggan P, O'brien M, Kiely M, McCarthy J, Shanahan F, Cashman KD. Vitamin K status in patients with Crohn's disease and relationship to bone turnover. *American Journal of Gastroenterology*. 2004;99(11):2178-85.
113. Filippi J, Al-Jaouni R, Wiroth J-B, Hébuterne X, Schneider SM. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2006;12(3):185-91.
114. Kuroki F, Lida M, Tominaga M, Matsumoto T, Hirakawa K, Sugiyama S, Fujishima M. Multiple vitamin status in Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*. 1993;38(9):1614-18.
115. Fenech M, Aitken C, Rinaldi J. Folate, vitamin B12, homocysteine status and DNA damage in young Australian adults. *Carcinogenesis*. 1998;19(7):1163-71.
116. Elsborg L, Larsen L. Folate deficiency in chronic inflammatory bowel diseases. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1979;14(8):1019-24.
117. Steger GG, Mader RM, Vogelsang H, Schöfl R, Lochs H, Ferenci P. Folate absorption in Crohn's disease. *Digestion*. 1994;55(4):234-38.
118. Yakut M, Üstün Y, Kabaçam G, Soykan I. Serum vitamin B12 and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *European Journal of Internal Medicine*. 2010;21(4):320-23.
119. Heyman MB, Garnett EA, Shaikh N, Huen K, Jose FA, Harmatz P, Winter HS, Baldassano RN, Cohen SA, Gold BD. Folate concentrations in pediatric patients with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;89(2):545-50.
120. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World Journal of Gastroenterology*. 2003;9(10):2300.

121. Hoffbrand A, Stewart J, Booth C, Mollin D. Folate deficiency in Crohn's disease: incidence, pathogenesis, and treatment. *British Medical Journal*. 1968;2(5597):71.
122. Oldenburg B, Van Tuyl BA, van der Griend R, Fijnheer R, van Berge Henegouwen GP. Risk factors for thromboembolic complications in inflammatory bowel disease: the role of hyperhomocysteinaemia. *Digestive Diseases and Sciences*. 2005;50(2):235-40.
123. Battat R, Kopylov U, Szilagyi A, Saxena A, Rosenblatt DS, Warner M, Bessissow T, Seidman E, Bitton A. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014;20(6):1120-28.
124. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, De Ridder L, Kolho K-L, Veres G, Russel RK, Paerregard A. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014;58(6):795-806.
125. Group WMGRS. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway: 1992) Supplement. 2006;450:76.
126. World Health Organization, WHO anthro survey analyzer and other tools, Erişim tarihi: 25.08.2020. Erişim adresi: <https://www.who.int/childgrowth/software/en/>.
127. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, De Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP. Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: ambulatory care—an evidence-based guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018;67(2):257-91.
128. Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;94(2):666S-72S.
129. Hasanoğlu E, Bideci A (2010) Çocukluk çağı laboratuvar referans değerleri. *Temel Pediatri. Türkiye Milli Pediatri Derneği*.

130. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Hormone Research in Paediatrics*. 2016;85(2):83-106.
131. Mayo Clinic Patient Care and Health Information, Protrombin time test, Erişim tarihi: 25.08.2020. Erişim adresi: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/prothrombin-time/about/pac-20384661#:~:text=In%20healthy%20people%20an%20INR> itlol.
132. Ellis KJ, Shypailo RJ, Hardin DS, Perez MD, Motil KJ, Wong WW, Abrams SA. Z score prediction model for assessment of bone mineral content in pediatric diseases. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001;16(9):1658-64.
133. Çocuk endokrinoloji ve diyabet derneği, Childs metrics, Erişim tarihi: 25.08.2020. Erişim adresi: <https://www.ceddcozum.com/>.
134. Kim SC, Ferry GD. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients: clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1550-60.
135. Cakir M, Unal F, Dinler G, Baran M, Yuksekkaya HA, Tumgor G, Kasirga E, Kalaycı AG, Aydogdu S. Inflammatory bowel disease in Turkish children. *World Journal of Pediatrics*. 2015;11(4):331-37.
136. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, Winter HS, Fain P, King C, Smith T. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *The Journal of Pediatrics*. 2005;146(1):35-40.
137. AİLE ÇVSHB Müdürlüğü AVTHG. Türkiye aile yapısı araştırması, 2016. 2019.
138. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Färkkilä M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*:2006;12(23):3668.
139. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*. 1998;115(1):182-205.

140. Virta LJ, Kolho K-L. The risk of contracting pediatric inflammatory bowel disease in children with celiac disease, epilepsy, juvenile arthritis and type 1 diabetes—a nationwide study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013;7(1):53-7.
141. Uslu N, Yüce A, Demir H, Saltik-Temizel IN, Usta Y, Yilmaz E, Beşbaş N, Gürakan F, Özen H, Özen S. The association of inflammatory bowel disease and Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in Turkish children. *Digestive Diseases and Sciences*. 2010;55(12):3488-94.
142. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, Kirschner BS, Cohen SA, Gold BD, Abramson O. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009;15(1):63-8.
143. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease—epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2019;13(4):307-17.
144. De Bie CI, Buderus S, Sandhu BK, De Ridder L, Paerregaard A, Veres G, Dias JA, Escher JC. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;54(3):374-80.
145. De Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JM, Escher JC, EUROKIDS Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2013;19(2):378-85.
146. Levine A, de Bie CI, Turner D, Cucchiara S, Sladek M, Murphy MS, Escher JC, EUROKIDS Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2013;19(2):370-77.
147. Poddar U, Yachha SK, Srivastava A, Kumari N. Pediatric inflammatory bowel disease: Is it really uncommon in Asian children? *JGH Open*. 2018.
148. Müller KE, Lakatos PL, Kovacs JB, Arato A, Varkonyi A, Nemes E, Tarnok A, Toth G, Papp M, Solyom E. Baseline characteristics and disease phenotype in

- inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016;62(1):50-5.
149. Kugathasan S, Nebel J, Skelton JA, Markowitz J, Keljo D, Rosh J, LeLeiko N, Mack D, Griffiths A, Bausvaros A. Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. *The Journal of pediatrics*. 2007;151(5):523-27.
150. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B, Lerebours E, Savoye G, Salomez JL, Cortot A. Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(8):1893-900.
151. El Mouzan MI, Al Edreesi MH, Al-Hussaini AA, Saadah OI, Al Qourain AA, Al Mofarreh MA, Al Saleem KA. Nutritional status of children with inflammatory bowel disease in Saudi Arabia. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(5):1854.
152. Long MD, Crandall WV, Leibowitz IH, Duffy L, Del Rosario F, Kim SC, Integlia MJ, Grunow J, Coletti RB. Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011;17(10):2162-68.
153. Wiskin AE, Wootton SA, Hunt TM, Cornelius VR, Afzal NA, Jackson AA, Beattie RM. Body composition in childhood inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*. 2011;30(1):112-15.
154. Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths A, Bousvaros A, Evans C, Kugathasan S, Otley A, Pfefferkorn M. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2007;119(6):1113-19.
155. Beattie R, Walker-Smith J, Murch S. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Archives of Disease in Childhood*. 1995;73(4):354-45.
156. DeLegge MH, Bousueros A. Micronutrient Deficiency in Inflammatory Bowel Disease-White Paper.

157. Galland L. Magnesium and inflammatory bowel disease. *Magnesium*. 1988;7(2):78-83.
158. Kilby K, Mathias H, Boisvenue L, Heisler C, Jones JL. Micronutrient Absorption and Related Outcomes in People with Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Nutrients*. 2019;11(6):1388.
159. Siva S, Rubin DT, Gulotta G, Wroblewski K, Pekow J. Zinc deficiency is associated with poor clinical outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2017;23(1):152-57.
160. Melichar B, Jandik P, Tichy M, Malir F, Mergancova J, Voboril Z. Urinary zinc excretion and acute phase response in cancer patients. *The Clinical Investigator*. 1994;72(12):1012-14.
161. Çakmak İ, Kalaycı M, Ekiz H, Braun H, Kılınç Y, Yılmaz A. Zinc deficiency as a practical problem in plant and human nutrition in Turkey: a NATO-science for stability project. *Field Crops Research*. 1999;60(1-2):175-88.
162. Tümer L, editor vitamin a and zinc deficiency in school-aged children in a developing country, turkey. *Pediatric Research*; 2010: Nature Publishing Group 75 Varick St, 9th Flr, New York, Ny 10013-1917 USA.
163. Soares-Mota M, Silva TA, Gomes LM, Pinto MA, Mendonça LM, Farias MLF, Nunes T, Ramalho A, Zaltman C. High prevalence of vitamin A deficiency in Crohn's disease patients according to serum retinol levels and the relative dose-response test. *World Journal of Gastroenterology*: 2015;21(5):1614.
164. Oden Akman A, Tumer L, Hasanoglu A, Ilhan M, Caycı B. Frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatrics International*. 2011;53(6):968-73.
165. Pappa HM, Grand RJ, Gordon CM. Report on the vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2006;12(12):1162-74.
166. Pappa HM, Langereis EJ, Grand RJ, Gordon CM. Prevalence and risk factors for hypovitaminosis D in young patients with inflammatory bowel disease: a

- retrospective study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011;53(4):361.
167. Shea MK, Dallal GE, Dawson-Hughes B, Ordovas JM, O'Donnell CJ, Gundberg CM, Peterson JW, Booth SL. Vitamin K, circulating cytokines, and bone mineral density in older men and women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;88(2):356-63.
 168. Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, Kleinschek MA, Owyang A, Mattson J, Blumenschein W. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *The Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(5):1310-16.
 169. Seidman E, LeLeiko N, Ament M, Berman W, Caplan D, Evans J, Kocoshis S, Lake A, Motil K, Sutphen J. Nutritional issues in pediatric inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1991;12(4):424-48.
 170. Headstrom PD, Rulyak SJ, Lee SD. Prevalence of and risk factors for vitamin B12 deficiency in patients with Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2008;14(2):217-23.
 171. El-Matary W, Sikora S, Spady D. Bone mineral density, vitamin D, and disease activity in children newly diagnosed with inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011;56(3):825-29.
 172. Han YM, Yoon H, Lim S, Sung M-K, Shin CM, Park YS, Kim N, Lee DH, Kim JS. Risk factors for vitamin D, zinc, and selenium deficiencies in Korean patients with inflammatory bowel disease. *Gut and Liver*. 2017;11(3):363.
 173. Sørensen J, Andersen O, Nielsen J. An in vivo study of the gastrointestinal absorption site for zinc chloride in mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 1998;12(1):16-22.
 174. Yang J, Zhang Y, Cui X, Yao W, Yu X, Cen P, Hodges S, Fisher W, Burunicardi F, Chen C. Gene profile identifies zinc transporters differentially expressed in normal human organs and human pancreatic cancer. *Current Molecular Medicine*. 2013;13(3):401-9.