



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KAYSERİ VE YÖRESİNDEKİ CROHN HASTALARININ
ÖZELLİKLERİ VE KOMPLİKASYONLARININ
VİSSERAL ADİPOZİTE İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Orkun TURAN

KAYSERİ – 2022



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KAYSERİ VE YÖRESİNDEKİ CROHN HASTALARININ
ÖZELLİKLERİ VE KOMPLİKASYONLARININ
VİSSERAL ADİPOZİTE İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Orkun TURAN

Danışman
Prof. Dr. Şebnem GÜR SOY

KAYSERİ – 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve tavsiyelerinden yararlandığım değerli öğretim üyeleri hocalarıma, tez döneminde ve eğitimim boyunca benden hiçbir zaman desteğini, yardımını esirgemeyen, bana yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Şebnem Gürsoy'a, tezimde emeği geçen sayın Prof. Dr. Ökkeő İbrahim KARAHAN ve Dr. M.Mustafa ETLEÇ'e saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım. Eğitim hayatımda ve bugünlere gelmemde en fazla emeği geçen anneme, babama, kardeőime, hayatıma anlam ve varlıklarıyla mutluluk katan sevgili kızım Duru ve değerli eőim Aslı KAYA TURAN'a minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Orkun TURAN

2022, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Etyoloji.....	4
2.2.1. Çevresel Faktörler.....	4
2.2.2. Genetik Faktörler	6
2.2.3. İmmünolojik Faktörler	7
2.3. Patogenez	7
2.4. Klinik Özellikler	9
2.4.1. Patoloji	9
2.4.2. Tutulum Yeri.....	10
2.4.3. Crohn Klinik Tipleri	10
2.4.3.1. İnflamatuvar Tip	10
2.4.3.2. Penetran Tip	10
2.4.3.3. Stenozan Tip	11
2.4.4.Semptomlar	11
2.4.4.1. Tutulum Yerlerine Göre Semptomlar	12
2.4.4.1.1. Üst GİS Tutulumu.....	12
2.4.4.1.2. Jejunoleit.....	12
2.4.4.1.3. İleit ve İleoçekal Tutulum.....	13
2.4.4.1.4. Crohn Koliti	13
2.4.4.1.5. Perianal Tutulum.....	13
2.5. Komplikasyonlar.....	14
2.6. Visseral Adipozite ve Crohn Hastalığı	15
2.7. Ekstraintestinal Bulgular.....	16
2.7.1. Patogenez	17
2.7.2. Kas İskelet Sistemi Bulguları	17

2.7.3. Göz Bulguları.....	18
2.7.4. Cilt Bulguları	19
2.7.5. Hepatobiliyer Bulgular	19
2.7.6. Genitoüriner Bulgular	20
2.7.7. Tromboembolik Bulgular	20
2.7.8. Kardiyak Bulgular.....	21
2.7.9. Nörolojik Bulgular	21
2.8. Tanı	21
2.8.1. Labarotuvuar Bulguları.....	21
2.8.2. Radyolojik Bulgular.....	22
2.8.3. Endoskopik Bulgular	22
2.8.4. Ayırıcı Tanı.....	23
2.8.5. Aktivite	24
2.8.6. Sınıflandırma	25
2.9. Tedavi	25
2.9.1. Remisyon İndüksiyonu	25
2.9.1.1. Hafif-orta hastalık	25
2.9.1.2. Orta-şiddetli hastalık.....	26
2.9.2. Remisyon İdamesi.....	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
3.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer	29
3.2. Araştırmanın Örneklemi	29
3.3. Dahil Edilme Kriterleri	29
3.4. Etik Kurul Onayı.....	29
3.5. Araştırmanın Yöntemi	30
3.6. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇLAR.....	48
7. KAYNAKÇA.....	51
EKLER	66
ONAY SAYFASI	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	: Amiloid Protein A
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AS	: Ankilozan Spondilit
ASCA	: Anti-Saccharomyces cerevisiae
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CARD	: Caspase activation and recruitment domain
CDAI	: Crohn Disease Activity Index
CH	: Crohn Hastalığı
CRP	: C Reaktif Protein
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DVT	: Derin Ven Trombozu
E.Coli	: Escherichia coli
ECCO	: European Crohn's and Colitis Organisation
EIB	: Ekstraintestinal Bulgular
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HLA	: Human Leucocyte Antigen
IL	: İnterlökin
INF	: İnterferon
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
LTB4	: Lökotrien B4
MHC	: Major histocompatibility complex

MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRNA	: Messenger Ribonükleik Asit
NO	: Nitrik Oksit
NOD	: Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı
NSAİİ	: Non Steroid Antiinflamatuvar İlaç
OKS	: Oral Kontraseptif
P-ANCA	: Perinükleer Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
PG	: Prostaglandin
PMNL	: Polimorf nüveli lökosit
PSK	: Primer Sklerozan Kolanjit
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
TGF	: Transforming growth factor beta
Th	: T helper
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TxA2	: Tromboksan A2
ÜK	: Ülseratif Kolit
VAD	: Visseral Adipoz Doku
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1.	Crohn Hastalık Aktivite İndeksi	24
Tablo 2.	Montreal Sınıflandırması	25
Tablo 3.	Hastaların bazı kronik hastalıkları ve cinsiyete göre dağılımları.....	33
Tablo 4.	Hastaların şikayet semptomları ve cinsiyetler arası dağılımı	33
Tablo 5.	Atak sıklığı ve cerrahi öykünün cinsiyetle ilişkisi	34
Tablo 6.	Hastalarda görülen komplikasyonlar ve cinsiyete göre dağılımı	34
Tablo 7.	Komplikasyonlar ve CDAI değeri ilişkisi.....	35
Tablo 8.	Hastaların VKI değerleri ve komplikasyonlar	35
Tablo 9.	Hastalarda ekstraintestinal bulgular sıklığı.....	36
Tablo 10.	Hastaların tedavide kullandıkları ajanların oranları.....	36
Tablo 11.	Hastaların bazı komplikasyonlara göre visseral adipozite ve subkutan yağ dokusu değerleri.....	37
Tablo 12.	Cinsiyete göre Visseral Adipozite ve Subkutan Yağ Dokusu değerleri	37
Tablo 13.	Visseral adipozitenin cinsiyete ve CDAI ölçümlerine göre değerlendirilmesi.....	38
Tablo 14.	Subkutan yağ dokusunun cinsiyete ve CDAI ölçümlerine göre değerlendirilmesi.....	38
Şekil 1.	İBH’da sitokinlerin etkisi.....	8
Şekil 2.	Crohn hastalığında Th1, Th2 ve Th3’ün aktivitesi.	16

KAYSERİ VE YÖRESİNDEKİ CROHN HASTALARININ ÖZELLİKLERİ VE KOMPLİKASYONLARININ VİSSERAL ADİPOZİTE İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Crohn hastalığı atak ve remisyon dönemleriyle seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Sıklıkla karın ağrısı, kilo kaybı ve ishal şikayetleri olur. En sık terminal ileum tutulumu olmakla beraber gastrointestinal sistemin herhangi bir yerini tutabilir. Tutulum transmural, segmenterdir. Fistül, abse, striktür ve obstrüksiyon gibi komplikasyonlarla karşımıza çıkar. Bu komplikasyonlar mortalite ve morbiditeyi artırdığı için tespiti ve tedavisi hastalığın prognozu açısından önem teşkil etmektedir. Çalışmamızda hastalığın patogenezinde inflamasyonda rol oynayan visseral adipoz dokunun hastalık seyrinde gelişen komplikasyonlar ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Metod: 01.01.2021 ile 01.01.2022 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Ana Bilim Dalı servis ve polikliniğinde takip ve tedavi edilen klinik, endoskopik ve histopatolojik olarak Crohn hastalığı tanısı alan 73 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 52'sinin visseral adipozite ve subkutan yağ dokusu hesaplandı. 21 hastanın sistemde bilgisayarlı tomografi görüntülemesi olmadığı için visseral adipozite ve subkutan yağ dokusu ölçümü yapılamadı. Hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik bilgileri, hastalık süresi, aktivite durumu, komplikasyonları ve tedavileri değerlendirildi. Komplikasyonlarının visseral adipozite, subkutan yağ dokusu, granülom varlığı ile ilişkisi olup olmadığı değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil ettiğimiz 73 hastanın 37'si kadın (%50.7), 36'sı erkektir (%49.3). Hastaların yaş ortalaması 40.78 ± 15.29 olup, kadın hastaların yaş ortalaması 42.13 ± 15.13 . Erkeklerin yaş ortalaması 39.38 ± 15.54 yıldır. Hastaların hastalık süreleri ortalama 5 ± 4.54 yıldır. Kadınlarda hastalık süresi 4.81 ± 4.46 , erkeklerde ise 5.19 ± 4.68 yıldır.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerde granülom görülme sıklığı % 21.9'dur. Hastalarda en sık görülen komplikasyon %27.4 ile fistül olurken, abse sıklığı %26.0 bulunmuştur. Hastalığın tutulum yeri incelendiğinde bir hastanın duodenal (%1.4), 8 hastanın (%11) kolon ve 64 (%87.7) hastanın ise terminal ileum yerleşimli olduğu görüldü. 12 hasta zayıf

(%16.4), 38 hasta normal kiloda (%52.1), 17 hasta fazla kilolu (%23.3) ve 6 hasta ise obez (%8.2) sınıfındadır.

Hastaların 52'sinin bilgisayarlı tomografide (BT) visseral adipozite ve subkutan yağ dokusu değerleri ölçüldü. Visseral adipozite değerleri ortalama $92,33 \pm 50,20$ (min-max: 8,1-193,0) bulundu. Subkutan yağ dokusu ortalama değerleri $165,19 \pm 117,67$ (min-max: 1,48-507,0) olarak bulundu. Penetran komplikasyonları olan hastalarda visseral adipozite ve subkutan yağ dokusu hacmi düşük bulundu. Visseral adipozitenin yaşla beraber arttığı saptandı. İleri yaş hastalarda adipozite hacminin değişmesinin CH prognozunu etkileyebileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar barsak hastalığı, Crohn hastalığı, Visseral adipozite, Komplikasyon

**THE RELATIONSHIP OF CHARACTERISTICS AND COMPLICATIONS OF
CHROHN'S PATIENTS WITH VISCERAL ADIPOSITY IN KAYSERI AND ITS
REGION**

ABSTRACT

Introduction and Objective: Crohn's disease is a chronic inflammatory disease characterized by attacks and remission periods. There are often complaints of abdominal pain, weight loss and diarrhea. Besides the terminal ileum is the most common involvement, it can involve any part of the gastrointestinal tract. Involvement is transmural , segmental . It presents with complications such as fistula, abscess , stricture and obstruction. Since these complications increase mortality and morbidity, detection and treatment are important for the prognosis of the disease. In our study, it was aimed to evaluate the relationship of visceral adipose tissue, which plays a role in inflammation in the pathogenesis of the disease, and complications that develop during the course of the disease.

Patients and Methods: Between 01.01.2021 and 01.01.2022, 73 patients diagnosed with Crohn's disease clinically, endoscopically and histopathologically, who were followed up and treated in the Erciyes University Faculty of Medicine Gastroenterology Department service and outpatient clinic, were included in the study. Visceral adiposity and subcutaneous adipose tissue were calculated in 52 of the patients. Since 21 patients did not have computed tomography imaging in the system, visceral adiposity and subcutaneous adipose tissue measurement could not be performed. The patients were reviewed retrospectively. Demographic information, disease duration, activity status, complications and treatments of the patients were evaluated. It was evaluated whether the complications were associated with visceral adiposity, subcutaneous adipose tissue, and the presence of granuloma or not.

Results: Of the 73 patients included in our study, 37 were female (50.7%) and 36 were male (49.3%). The mean age of the patients was 40.78 ± 15.29 years, and the mean age of the female patients was 42.13 ± 15.13 . The mean age of men was 39.38 ± 15.54 years. The mean disease duration of the patients was 5 ± 4.54 years. The duration of the disease is 4.81 ± 4.46 years in women and 5.19 ± 4.68 years in men.

The incidence of granuloma in all individuals included in the study was 21.9% . The most common complication in patients was fistula with 27.4% , while the frequency of abscess was 26.0%. When the involvement site of the disease was examined, it was seen that one patient was located in the duodenal (1.4%), 8 patients (11%) in the colon, and 64 (87.7%) patients in the terminal ileum . 12 patients were underweight (16.4%), 38 patients were of normal weight (52.1%), 17 patients were overweight (23.3%), and 6 patients were obese (8.2%).

Visceral adiposity and subcutaneous adipose tissue values were measured on computed tomography (CT) in 52 of the patients. The mean values of visceral adiposity were 92.33 ± 50.20 (min-max: 8.1-193.0). The mean values of subcutaneous adipose tissue were 165.19 ± 117.67 (min-max : 1.48-507.0). In patients with penetrating complications, visceral adiposity and subcutaneous adipose tissue volume were found to be low. It was found that visceral adiposity increased with age. It was thought that the change in adiposity volume in elderly patients might affect the prognosis of CD.

Keywords: Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Visceral adiposity ,
Complication

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), kronik seyirli, remisyon ve relaps dönemlerinin birbirini izlediği bir grup inflamatuvar hastalıktır. Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki klinik formu vardır. Nedeni net olarak bilinmeyen birçok antijene veya çevresel faktörlere karşı immün yanıt ile meydana gelmektedir(1).

ÜK ile CH tanısı endoskopik, radyolojik, histopatolojik, laboratuvar testleri, hasta ve aile öyküsü ile ve diğer gastrointestinal hastalıklar dışlanarak konulur. Buna rağmen %10-15 vakada sınıflama yapılamamaktadır. Bu tablo İndetermine kolit olarak adlandırılır(1).

CH ilk defa 1761 yılında Morgagni tarafından tanımlanmış. 1913'te İskoçya'lı cerrah Dalziel tarafından interstisyel jejunit, ileit ve kolitli 9 olgu bildirilmiştir. Ardından New YORK Mount Sinai Hastane'sinden Crohn, Ginzburg ve Oppenheimer ayrı bir klinik ve patolojik olarak benzer olguları çeşitli makalelerde tanımlamışlardır. Hastalığa araştırmacılarından Crohn'un adı verilmiştir(2).

CH ağızdan anüse kadar tüm sindirim kanalını transmural tutabilir. Tutulum olarak en sık terminal ileum tutulumu yapsa da gastrointestinal sistemin (GİS) herhangi bir yerini tutabilir. Sıklıkla karın ağrısı, kilo kaybı ve ishal şikayetleri olur. Hastalığın doğal seyrinde darlık ve fistül gelişimi sık görülen komplikasyonlardır. Ekstraintestinal tutulum görülebilir. Etyoloji net olarak anlaşılamadığı gibi medikal tedavi küratif değildir ancak hastalık aktivitesinin kontrolünde etkilidir(3).

Visseral adipoz doku (VAD) uzun yıllardır immün bir organ olarak kabul edilmiştir. 1990'ların başından bu yana yapılan çalışmalarda mezenterik yağ dokusunun, crohn hastalarında bölgesel hastalık aktivitesinin önemli göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Barsak çevresindeki yağ (fat wrapping) müsküler hipertrofi, fibrozis, transmural inflamasyon, striktür gelişimi ile pozitif ilişkili bulunmuştur(4).

Çalışmamızın amacı niversitemizde Crohn tanısıyla takip edilen hastaların özelliklerini, komplikasyonlarını değerlendirmek, inflamasyonda önemli rol oynayan visseral adipozite ile ilişkisi olup olmadığını ve tedavide prediktif değerini araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

CH yıllık insidansı 3-20/100.000 arasında değişkenlik göstermektedir(5).Türkiye’de ise çok merkezli bir araştırmada CH insidansı 2.2/100.000 bulunmuştur(6). Avrupa’da yıllık insidansı 19.2/100.000’dir. Kuzey Amerika’da 20.2/100.000, Asya ve Orta Doğu’da 5/100.000’dir(7). Avrupa’da en yüksek prevalans 322/100.000 ile Almanya’da bildirilirken, Kuzey Amerika’da 319/100.000 ile Kanada’da tespit edilmiştir(8). 1990’dan beri Güney Amerika, Asya ve Afrika’da hızlı kentleşme, sigara ve diyet alışkanlığı gibi çevresel faktörlere bağlı olarak bazı bölgelerde CH insidansı ve prevalansı artış göstermektedir(9, 10).Kuzey-Orta Amerika, Kanada ve İskandinav ülkeleri gibi kuzey ülkelerinde insidansın Güney ülkeleri, Akdeniz ülkeleri, Afrika ve Avustralya’ya göre daha yüksek olmasının nedeni hava kirliliği, güneş ışığı ve bulaşıcı ajanlarla ilgisi olabilir(6).

CH ırklara ve etnik kökenlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Yahudilerde Yahudi olmayanlara göre daha sık bildirilmiştir. Beyaz ırkta Afrika kökenli Amerikalılara göre daha sık ve yaygın olup Asyalılarda daha düşük insidanslarda görölmektedir(11-13).

Crohn hastalığı kadınlarda, özellikle yüksek insidansa sahip olduğu ülkelerde daha sık görülür(10). İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği epidemiyolojik veri tabanına göre; Türkiye’de kadın erkek oranı Crohn hastalığında 1.24 olarak tespit edilmiştir(14).

Crohn hastalığı herhangi bir yaşta ortaya çıkabildiği gibi en sık 20-30 yaş aralığında görülür. 5. ve 6. dekatlarda ikinci bir pik yapar(15). Türkiye verilerine göre CH için 20-30 ve 40-50 yaş aralıklarında iki pik saptanmıştır(14). Hastalığın ortaya çıktığı genç yaş grubunda genetik yatkınlığın, ileri yaş grubunda ise çevresel faktörlerin ağır bastığı düşünülmektedir(16).

2.2. Etyoloji

İnflamatuvar barsak hastalıklarının etyopatogenezinde çevresel faktörler, bozulmuş immün yanıt ve genetik olarak yatkınlık önemli konumdadır. İnflamatuvar barsak hastalıklarında immün yanıtı tetikleyen mekanizmalar halen bilinmemektedir(17). Kişinin genetik özellikleri, enfeksiyöz ajanlar gibi çevresel faktörlerle ilişkilerini araştıran çalışmalar hastalığın patogenezinin anlaşılmasına ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi katkıda bulunmaktadır(18).

2.2.1. Çevresel Faktörler

İnflamatuvar Barsak Hastalığı patogenezinde birden çok çevresel ve bireysel risk faktörleri ile hastalık ilişkisi gösterilmiştir. Cinsiyet, yaş, obezite, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), diyet, çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonlar, sigara, hijyen, prenatal olaylar, meslek, psikolojik faktörler, viral, bakteriyel veya paraziter enfeksiyonlar, apendektomi bunların arasındadır. Bu faktörler İBH'nın ortaya çıkmasında ve alevlenmesinde rol oynayabilir(17).

Sigara CH riski ile doğrudan ilişkilidir. Sonradan bırakanlar, hiç içmeyenlere göre CH için daha yüksek risk altındadır(19). Nikotinin prostasiklin yapımını azaltarak Crohn hastalığında mikrotrombüse neden olduğu düşünülmektedir. Sigara içen Crohn hastalarının tedavi cevabı içmeyenlere göre daha kötüdür ve bu hastalarda cerrahi müdahale gereksinimi artar. Hastalık sürecinde sigaranın bırakılmaması prognozu kötü etkileyerek süreci uzatır(20).

NonSteroid Antiinflamatuvar ilaçlar prostaglandin üretimini azaltır. Bundan dolayı intestinal epitelyal bariyerde hasar meydana gelir. Bu hasar barsak mikroflorası ile intestinal mukozal savunma sistemi arasındaki etkileşimi olumsuz yönde değiştirir ve mukozal geçirgenlik artar. Geçirgenlik artması sonucunda lökotrien B4 (LTB4) düzeyi

artarak kolonik inflamasyonun şiddetlenmesine neden olmaktadır(21). Nonsteroid Antiinflamatuvar ilaç kullanımı ile İBH'nın akut alevlenmesine neden olabilecek bir ilişki olduğu görülmüştür(22).

Oral kontraseptif (OKS) ilaç kullanan kadınlarda kontrol gruplarına göre yaklaşık iki kat risk artışı görülmesine rağmen bu ilişkiyi açıklayacak net bir kanıt bulunamamıştır(23).

Beslenmenin İBH patogenezinde önemli bir yeri mevcuttur. İşlenmiş, kızartılmış, yüksek şekerli, düşük lifli diyet ile CH riski arasında ilişki bulunmuştur. Buna karşılık lif oranı yüksek yiyecekler, sebze ve meyve tüketiminin CH gelişme riskini azalttığı bildirilmiştir(24). Bu durumun, çözünebilir liflerin barsak mikrobiyotası tarafından kısa zincirli yağ asitlerine metabolize edilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir(25). Yapılan bir çalışmada CH tanılı hastaların anne sütü ile daha az beslendikleri saptanmıştır(26).

Apendektominin ÜK ve CH üzerindeki farklı etkilerini açıklayacak mekanizma bilinmemektedir. En çok kabul gören hipotezlere göre apendektomi sonrası barsağın mukozal immün sistemi etkilenerek ÜK oluşumunu azaltırken CH gelişme riskini artırmaktadır(27).

Stresin duygudurum bileşenlerinin hastalık oluşumundaki mekanizması bilinmese de nöral, endokrin, immün faktörlerin etkileşimine bağlı olarak İBH'nın klinik tablosunun kötüleşmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir(28). Goodhand ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada antidepresan kullanan hastalarda semptomatik nökslerin sayısında azalma bulunmuştur. Bu ilaçların İBH'nin prognozunu olumlu yönde etkilediklerini göstermişlerdir(29). Bununla birlikte başka bir çalışma ise İBH'da stres yönetimi programları da dahil olmak üzere psikiyatrik müdahalelerin hastalığın seyrine anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir(30).

Barsak florası yaşamın ilk iki haftasında oluşur(31). Bu floradaki değişikliklerin İBH'nın ortaya çıkmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, İBH tanısı alan hastaların dışkı mikrobiyotasındaki çeşitliliğin azaldığını ve sağlıklı bireylerle göre farklılaştığı gösterilmiştir(32). Sağlıklı insanların mikrobiyotasında Firmicutes ve *Bacteroidetes filum* türleri baskınken, Crohn hastalığında bu suşların eksikliği ve

enterobakterilerin baskınlığı saptanmıştır(33). CH'da mukoza ile ilişkili *Escherichia coli* (*E.Coli*) artışı ve Firmicutes'te azalma bildirilmiştir(34). Hem kolon hem de ileumda *E. Coli*'de artış olduğuna dair güçlü kanıtlar olması ve bakteriyel deoksiribonükleik asitlerinin (DNA) CH'daki granülomlar içindeki varlığı, *E.Coli*'nin primer patojenik mikroorganizma olabileceğini düşündürmektedir(35). *Mycobacterium paratuberculosis* ve paramiksovirusler de CH ile ilişkilendirilmiş. Bazı CH hastalarının dokularında izole edilmiştir(36-40).

Obezitenin barsak inflamasyonu, geçirgenlikte artış ve barsak mikrobiyotasındaki değişikliklere yol açarak CH riskini artırdığı bildirilmiştir(41). Vücut kitle indeksi (VKİ) >30 olan hastalarda normal aralıkta olanlara göre CH riski daha da artmıştır. Başlangıç VKİ'sindeki her 5kg/m² lik artışa CH riskinde yaklaşık %16'lık artış saptanmıştır. Aynı çalışmada obezite ölçümleri ile ÜK riski arasında ilişki gözlenmemiştir(42).

2.2.2. Genetik Faktörler

Genetik faktörlerin İBH patogenezinde çok önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Ülseratif Kolit ve CH farklı kökenlerdeki toplumlarda insidansının farklı olması buna örnektir. İnflamatuar barsak hastalığı tanılı hastanın 1. derecedeki akrabalarında CH riskinin normale nazaran 4-20 kat daha fazla olması, İBH'nın tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre daha fazla olması, hastalığın tipinin ve yerinin aynı ailede benzerlik göstermesi genetik faktörlerin önemini yansıtır(43). Crohn hastalığı ile ilgili birçok gen saptanmıştır. Onaltıncı kromozomdaki stoplazmik protein olan Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı-2 (NOD2) ve Caspase activation and recruitment domain15'i (CARD15) kodlayan genlerin sorumlu olduğu tespit edilmiştir(44). NOD2 geninde oluşabilen mutasyonlar doğal immüniteyi bozar. Mikrobiyal ajanların subepitelyal alana geçmesine neden olur. Kazanılmış bağışıklık sistemi kontrolsüz şekilde aktive olur ve immün aracılıklı hasarın ortaya çıkmasına neden olur. Crohn hastalığı tanılı hastaların yaklaşık %10-15'inde NOD2/CARD15 mutasyonu saptanmıştır(45-47).

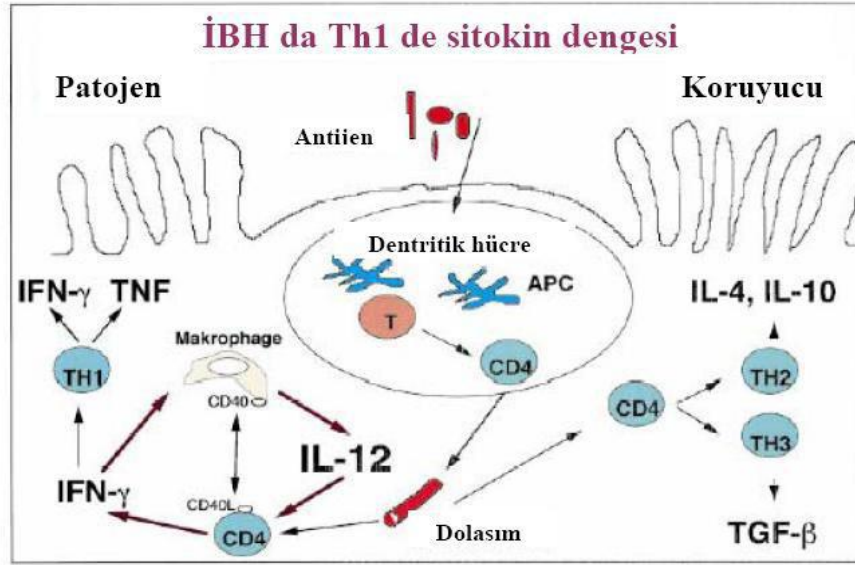
2.2.3. İmmünolojik Faktörler

İntestinal lümendeki mikroorganizmalar nedeniyle oluşabilecek mukozal hasarlar immün sistem tarafından kontrol altındadır. Bu sistemde aksaklık olması halinde kontrolsüz immün cevaba sebep olur. İmmün sistemin mikrobiyal antijenlerinin hücre yüzeyindeki ve sitoplazma içerisindeki NOD proteinlerini tanıması en mühim duraktır. İnflamatuar barsak hastalığında var olabilecek NOD2 mutasyonları nedeniyle doğal immün sistem oluşturan savunma hücrelerin sistemlerinde fonksiyonel bozukluklar tanımlanmıştır. Ayrıca kazanılmış bağışıklıkta da T lenfositleri ve antijen sunan hücreler arasındaki etkileşim bozulmuştur. Ek olarak CH'de apoptozis mekanizması bozulmuştur. Bunlardan dolayı kontrolsüz immün yanıt oluşmaktadır. Bu yanıtla beraber T hücrelerden salınan IL-10 ,TGF-beta ve diğer inhibitör sitokinlerin azalmış üretimi ve proinflamatuvar sitokinlerde artış görülür. İnflamasyon meydana gelir(48).

2.3. Patogenez

Başta barsak mikroflorası olmak üzere çeşitli çevresel faktörlere yanıt olarak mukozal immün sistemin ürettiği pro-inflamatuar ve antiinflamatuvar sitokinler patogenezde rol oynamaktadır. İnflamatuvar cevabı düzenleyen yollarla ilgili düzenleyici çok sayıda genetik faktörler birbirleriyle etkileşim halindedir. Bu etkileşim mukozal immün sisteminin hücrelerinin dış etkenlere karşı nasıl ve ne şiddette cevap oluşturacağını belirler(49). Enfeksiyöz ajanlar ve luminal toksinler mukozal bariyeri geçerek inflamasyonu başlatırlar. Altta yatan nedene bağlı olmaksızın kolonik hasarda organın yanıtı neredeyse aynıdır. Mukozal erozyon ve ülser, goblet hücrelerinin azalması, mukoza ve submukozal ödem, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu İBH'nin akut döneminde görülen ortak bulgulardır(50).

İnflamatuar barsak hastalığında temel patofizyoloji T-helper 1(Th1) ve T-helper 2 (Th2) lenfosit hücrelerinin aktivasyonunda bozukluk ve proinflamatuvar ile antiinflamatuvar sitokinlerin arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Th1 proinflamatuvar sitokinleri, Th2 antiinflamatuvar sitokinleri salgılamaktadır. Sitokin dengesi proinflamatuvar yöne kaymıştır. Crohn hastalığında Th1 lenfositler aktive olur ve IL-2 ile IFN-gama yapımı artar. Ülseratif Kolitte ise Th2 lenfositler aktive olur ve IL-4 ve IL-10 yapımı artar(51).



Şekil 1. İBH’da sitokinlerin etkisi

Sitokinlerin ve diğer proinflamatuvar maddelerin oluşturduğu inflamasyon yayılır ve iltihabi olaylar başlar. İnflamatuvar barsak hastalığında T lenfositlerin aktivasyonu meydana gelir. T lenfositlerin yanında aktif fagositik hücreler, kompleman hücreleri nekroza yol açarlar. Matriks proteini hasar görür, ödem oluşur. Kript hiperplazisi ve villöz atrofi oluşur. Makrofaj ve nötrofiller tarafından yapılan nitrik oksit (NO) de doku hasarı yapar. Prostaglandinler, prostasiklinler, IL-1, TNF-alfa, IFN-gama ve bakteri lipopolisakaritleri NO’yu indükler. Nitrik oksit ise mitokondri fonksiyonlarını durdurur ve DNA sentezini inhibe eder. Bu arada sitokinler ve değiştirici büyüme faktörleri, mezenkim hücre proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırır. Böylece fibrozis oluşur(52, 53).

Terminal ileum ve kolonda bakteri sayısının yüksek olması nedeniyle bakterilerin hastalık oluşumunda önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Hastalığın aktif döneminde monosit ve nötrofil sayısı kanda ve inflamasyonlu dokularda artar. Fagositik polimorf nüveli lökosit (PMNL) hücrelerinden potent proinflamatuvar meditörler salgılanır(54).

Sonuç olarak İBH genetik, enfeksiyöz ve immünolojik faktörlerin tetiklediği kronik inflamatuvar bir hastalıktır.

2.4. Klinik Özellikler

Crohn hastalığı sindirim sisteminin herhangi bir bölümünü tutabilen granümatöz inflamatuvar bir hastalıktır. Asimetrik, fokal ve transmural tutulum yapar(55).

2.4.1. Patoloji

Crohn hastalığındaki intestinal inflamasyon segmenter ve tam kat tutulumu yapar(56). Tutulan segmentlerin arasında sağlam bölgeler bulunabilir (skip areas). Tam kat tutulumu yaptığı için fistüllere çok sık rastlanır. Bu bulgular CH'yi ÜK'den ayıran en önemli özelliktir.

Granülomlar CH'nin belirleyici histopatolojik bulgularındandır. Genelde submukozada, belirli sınırları olan, kazeifikasyon nekrozu olmayan çok çekirdekli dev hücreleri içeren yapılardır. Nonkazeifiye granülomlar CH'nin histolojik açıdan en önemli belirtisi olmakla birlikte cerrahi spesmenlerde yaklaşık %70, endoskopik biyopsilerde %15 görülür(57).

Granülom varlığının iyi ya da kötü prognozla ilişkili olup olmadığını inceleyen ilk yayın yaklaşık 60 yıl önce yayımlanmıştır(58). Literatürde granülomun prognozdaki rolünü inceleyen birkaç çalışma vardır. Ancak sonuçları tartışmalıdır. Anseline ve arkadaşları 24 yıl boyunca 130 hastada ameliyat sonrası nüksü öngörebilecek çeşitli faktörleri incelemiştir. Bu analizde granülom ile nüks olasılığı arasında anlamlı pozitif ilişki saptamışlardır(59).

Ancak başka bazı çalışmalar ise tam tersini öne sürmektedir. Glass ve arkadaşları ile Chambers ve arkadaşları farklı tarihlerde yaptıkları çalışmalarda ise granülomlu hastalarda ameliyat sonrası nüks sıklığının daha az olduğunu ve daha iyi prognoza sahip olduklarını saptamıştır(60, 61).

Karakteristik lezyon olan aftöz ülserler en erken gelişen bulgudur. Aftöz ülser ile beraber akut dönemde en sık karşımıza çıkan bulgular derin ülserler ve simetrik olmayan inflamatuvar bulgulardır. Kronik dönemde segmenter lezyonlar barsakta kısılma ve darlıklara neden olabilir. Derin ülserler nedeniyle mukozada hastalığa özgü kaldırım taşı manzarası oluşur. İnflamatuvar sürecin komşu organlara ilerlemesi veya batın duvarından dışarı ulaşması fistülle sonuçlanır. Ülserler perforasyona yol açarak aynı zamanda abse

oluşumuna da neden olabilir. Abseler crohn hastalarının % 15-20' sinde ve sıklıkla terminal ileumda görülebilir. Fistüller ise mesane, uterus, vajina ve peritona olabilir(62). Crohn hastalığında fistül gelişme riski %20-40 arasındadır.

Crohn hastalığında transmural inflamatuvar olaylar barsak duvarının kalınlaşmasına ve lümenin daralmasına neden olur. İlerleyen dönemde de fibrozis gelişerek ve striktürlere neden olmaktadır(56).

2.4.2. Tutulum Yeri

Crohn hastalığında en sık tutulum yeri terminal ileum ve sağ kolonun beraber tutulduğu ileokolonik bölgedir. İleokolonik tutulumlu CH genellikle intestinal obstrüksiyon ve abse ile prezente olur. Terminal ileit olan hastalarda klinik akut apandisit benzeri bir tablo ile ortaya çıkabilir. Hastaların yaklaşık yarısında ince barsak ve kolon tutulumu birlikte görülmekte iken yaklaşık %30'unda sadece ince barsak tutulumu, %20'sinde ise sadece kolonik tutulum görülmektedir. Ülseratif kolitteki gibi rektumun tutulmasının aksine, kilitli Crohn hastalarının yarısında rektum korunmuştur. Nadir olarak da özefagus ve duodenum tutulumu gözlenir(63).

2.4.3. Crohn Klinik Tipleri

Crohn hastalığı sıklıkla inflamatuvar, penetran ve stenozan olmak üzere 3 ayrı şekilde karşımıza çıkmaktadır(64).

2.4.3.1. İnflamatuvar Tip

CH'deki inflamasyon barsak katlarının tümünü infiltre etmesine rağmen inflamatuvar tip Crohn hastalığında penetrasyon veya obstrüksiyon bulgusuna rastlanmaz. İnflamatuvar tipte ateş, ishal ve karın ağrısı öne çıkan bulgulardır(65).

2.4.3.2. Penetran Tip

Penetran CH'de fistül ve abse sık görülür. İmmün aktivasyon sonucu doku yıkımı, sinüs kanalı oluşumu ve sonuç olarak komşu dokuya penetrasyon gelişmektedir. Böylece iki gastrointestinal sistem segmenti arasında fistüller oluşur. Diğer barsak anslarına, vajene, mesaneye fistülizasyon görülebilir. İleumdan retroperitona açılan fistül psoas kasını

tutarak psoas absesine sebep olabilir, karın ağrısı kalça, uyluk ve diz yoluyla sağ bacakta aşağıya doğru yayılabilir. İnflamasyon çevre doku ve organlara yayılıp orada kapalı kalırsa abse gelişir. Crohn hastalarının yaklaşık %25'inde hastalığın seyrinde bir dönem intraabdominal abse geliştiği saptanmıştır. Belirtiler batında hassasiyet, ağrı ve ateş şeklindedir. Perfore olması halinde peritonit gelişir ve ciddi bir tablo yaratmaktadır(66).

2.4.3.3. Stenozan Tip

Uzun dönemde inflamasyon sonucu gelişen fibrozise bağlı darlık ve obstrüksiyon oluşabilir. Bu tip hastalarda yemek sonrasında ağrı, bulantı, kusma, karın ağrısı görülür(66).

Bu klinik tipler arasında zamanla farklı şiddetlerde geçişler görülebilir. Klinik tipler hiçbir zaman keskin bir sınırla birbirinden ayırt edilmezler. Stenozun görüldüğü segmentte aynı zamanda penetran bir tablo da gözlenebilir(64).

2.4.4. Semptomlar

Crohn hastalığında semptomlar hastalığın yaygınlık derecesi, tuttuğu organa ve şiddetine göre değişiklik gösterir. Karın ağrısı ÜK tanısı olan hastalara göre daha sık görülür. Crohn hastalığında barsaklarda transmural tutulum olduğu için seroza ve peritonda yerleşik olan ağrı reseptörleri uyarılır(65). Karın ağrısı genelde kramp şeklinde görülür. Ağrının yeri ve şekli sıklıkla hastalığın tuttuğu yer ile uyumludur. Genellikle sağ alt kadrana lokalizedir. Postprandiyal segment daralması sonucu şiddetlenir. Obstrüksiyon gelişmesi halinde proksimalindeki segmentin gerilmesiyle ağrı oluşur. Crohn hastalığında seroza inflamasyonundan kaynaklanan visseral ağrı da oluşur(67).

Bir diğer sık görülen semptom ishaldir. Rektum tutulumu varsa sık, miktarı az ve tenezm ile beraber kanlı ve mukuslu ishal görülür. İnce barsak tutulumlarında tenezm eşlik etmez. Miktarı fazla sulu ishal görülür. Crohn hastalığına bağlı ishal genellikle inflamasyonlu barsaktan azalmış sıvı emilimi ve sıvı sekresyonunun fazlalığı sonucu meydana gelir. Bakteri aşırı çoğalması, safra asitine ileumun uzun süre maruz kalması veya ileumun cerrahi olarak rezeke edilmesine bağlı da ishal meydana gelebilmektedir(68).

Crohn hastalığında kanama Ülseratif kolitten daha az görülür. Genellikle gaitada mikroskopik düzeyde saptanır. Distal kolonik tutulumu olan hastalarda makroskopik kanama olabilir(68).

Kilo kaybı sık görülen bulgulardandır. Genellikle malabsorbsiyon ve oral alım azlığı sonucu gelişir ve Ülseratif kolite göre daha belirgindir. Crohn hastalığında ateş inflamasyon bağlı olarak ortaya çıkabileceği gibi abse gibi komplikasyon varlığında da olur(64).

Bulantı ve kusma intestinal striktürlerin parsiyel,kısmi ya da tam obstrüksiyon sonucu ortaya çıkabilir(69). Tenezm ise rektum tutulumu olduğunda görülür. Rektum tutulumu nadir olduğundan bu semptom da nadir görülür(56).

2.4.4.1. Tutulum Yerlerine Göre Semptomlar

2.4.4.1.1. Üst GİS Tutulumu

Özefagus tutulumu nadirdir, CH olan hastaların sadece %0.2 sinde bildirilmiştir(70). Özefagus tutulumu içerisinde aftöz ülserler, stenoz ve psödopolipler vardır. Bu hastalarda disfaji, odinofaji ve göğüs ağrısı gibi semptomlar vardır.

Gastroduodenal tutulum özefagus tutulumuna göre daha yaygındır. Hastaların büyük çoğunluğunda izole proksimal GİS tutulumundan ziyade beraberinde ince barsak ve kolon tutulumu da vardır(71). Duodenal tutulum genellikle distal tutulumla göre daha iyi seyredir(72). En yaygın yerleşim yeri genellikle antrumun proksimali veya duodenal bulbustur(73). Karın ağrısı, kilo kaybı, bulantı ve kusma yaygın semptomlar arasındayken bazı hastalarda hematemez de görülebilir. Karın ağrısı genellikle epigastrik bölgede olur ve peptik ülser hastalığı ile karışabilir. Duodenal tutulumla giden CH stenoz, fistülizasyon veya biliyer tıkanıklığa neden olabilir(74).

2.4.4.1.2. Jejunoleit

Diffüz jejunoleit ince bağırsağın birden çok bölümünü etkileyen ciddi bir hastalık biçimidir. Nadir olsa da ciddi morbiditeye neden olabilir. Genellikle kilo kaybı, malnütrisyon ve obstrüksiyon başvuru şikayetleridir. Medikal tedaviye iyi yanıt vermezler. Çoğunlukla cerrahi girişim gerekebilir. Hastalığın yaygın tutulumu nedeniyle

kısa barsak sendromu riski mevcuttur. Yaygın Crohn jejunoleiti olan hastalarla ilgili yapılan çalışmalarda %30-50 arasında mortalite oranı bildirilmiştir(75).

2.4.4.1.3. İleit ve İleoçekal Tutulum

Crohn hastalığında terminal ileum ve sağ kolonun beraber etkilendiği ileokolonik bölge en sık tutulum yeridir. İleokolonik tutulumlu CH çoğu zaman abse, inflamatuvar kitle ve obstrüksiyon ile kendini gösterir. Kanlı ishal, kilo kaybı, ateş, sağ alt kadran ağrısı gibi semptomlar olur. Ağrı çoğu zaman postprandiyal olur ve kramp tarzındadır. Ağrıya bulantı, kusma, batın distansiyonu eşlik edebilir. Terminal ileit klinik olarak akut apandisit benzer. Tanısal laparotomilerde terminal ileit tanısı konulabilir(76).

2.4.4.1.4. Crohn Koliti

Crohn hastalığı tanılı hastaların yaklaşık %15'inde hastalık kolona sınırlıdır. Crohn hastalığının transmural inflamasyon, striktür ve fistülizasyon gibi klasik özelliklerinin çoğu kolitte daha seyrek görülür. Bazı vakalarda submukoza ve muskularis propriada inflamatuvar değişiklikler olmadan yüzeysel mukozal tutulum gösterebilir(77). Bu yüzden Ülseratif kolitten ayrımı güçtür. Çünkü klinik olarak tenezm, ishal, rektal kanama gibi bulgular benzerdir. Ancak perianal bulgular Ülseratif kolitten çok daha sıktır. Rektum Ülseratif kolitte daima tutulurken Crohn hastalığında korunmuş olabilir(78).

2.4.4.1.5. Perianal Tutulum

Perianal tutulum Crohn hastalarının 1/4'ünde hastalığın seyri sırasında görülebilir. Genelde kolon tutulumuyla beraberdir. Hastalarda perianal deri lezyonları (anal skin tag, hemoroid), anal kanal lezyonları (fissürler, ülserler, anorektal darlıklar), perianal fistüller ve abseler, rektovajinal fistüller ve kanser dahil çeşitli perianal bulgular ortaya çıkabilir. Crohn hastalarında perianal fistüller, enfekte olan anal bezlerden, rektum veya anal kanaldaki fissür veya ülserlerin penetrasyonu sonucu oluşabilir(79). Perianal bulguların olduğu hastalarda nadir olarak anal sfinkter ve perine bölgesi ileri derecede deformasyona uğramış olabilir(69).

2.5. Komplikasyonlar

Crohn hastalığında Ülseratif kolite göre daha fazla komplikasyon görülmektedir. Bu nedenle CH tanısı alan hastaların yaşam kalitesi daha kötüdür(80). Komplikasyonlardan dolayı cerrahi girişim ihtiyacı olabilir(81). Sık görülen komplikasyonlar abse, fistül, obstrüksiyon, perforasyon ve perianal hastalıktır. Fistüller inflamasyonun komşu organ duvarına ilerlemesi veya karın duvarından dışarıya ulaşması sonucu oluşmaktadır. Crohn hastalığında hayat boyunca fistül gelişme riski %20-40 arasında değişmektedir. Çoğunlukla eksternal fistüller (cilt veya perianal bölgede) görülmektedir. Bazı fistüller inflamatuvar aktivitenin kontrol altında alınması sonucu kendiliğinden kapanabilir. İnternal fistüller (enterovezikal, enteroenterik) genellikle cerrahi girişim ihtiyacı duyar. Fistülün klinik bulguları tutulum yerine göre değişiklik gösterir. Perianal fistül kolon tutulumu olan hastalarda daha sık görülür(64).

Crohn hastalarının %15-20'sinde abse görülür. Batında hassasiyet, ateş ve karın ağrısı ile peritonite neden olur. Abse gelişmiş hastalarda abse drenajı yapılmalı ve geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanmalıdır(56).

Fissür, fistül, abse ve stenoz perianal komplikasyonları oluşturur. Perianal tutulum anal mukozal glandların tutulması ile oluşur. Gland kanalı tıkanığında abse oluşur. Absenin sürekli tekrar eden enfeksiyonu nedeniyle fistül traktı oluşur(82). Perianal hastalığın tedavisindeki amaç sfinkterin korunmasıdır. Tedavi edilmediği takdirde sfinkter fonksiyonu bozulur ve inkontinans gelişebilir(56).

Crohn hastalarında obstrüksiyon en sık ince barsakta olmak üzere sık görülen komplikasyonlardan biridir. Cerrahi girişim ihtiyacı duyulan en sık komplikasyondur. Obstrüksiyon akut inflamasyona bağlı mukozal kalınlaşma, yapışıklıklar veya önceden olan inflamasyonlara bağlı skar oluşumuyla oluşan fibrozis nedeniyle meydana gelmektedir(83).

Kolon kanseri gelişme riski CH'de normal popülasyona göre artmıştır. Hastalarda risk ÜK'ye göre az da olsa kolonoskopik takip yapılmalıdır.

2.6. Visseral Adipozite ve Crohn Hastalığı

Visseral adipoz doku ile CH arasında ilişkinin ilk olarak 1937 de Burril Bernard Crohn tarafından tanımlanmasından bu yana VAD CH'a özgü bir bulgu olarak tanımlanmıştır(84).

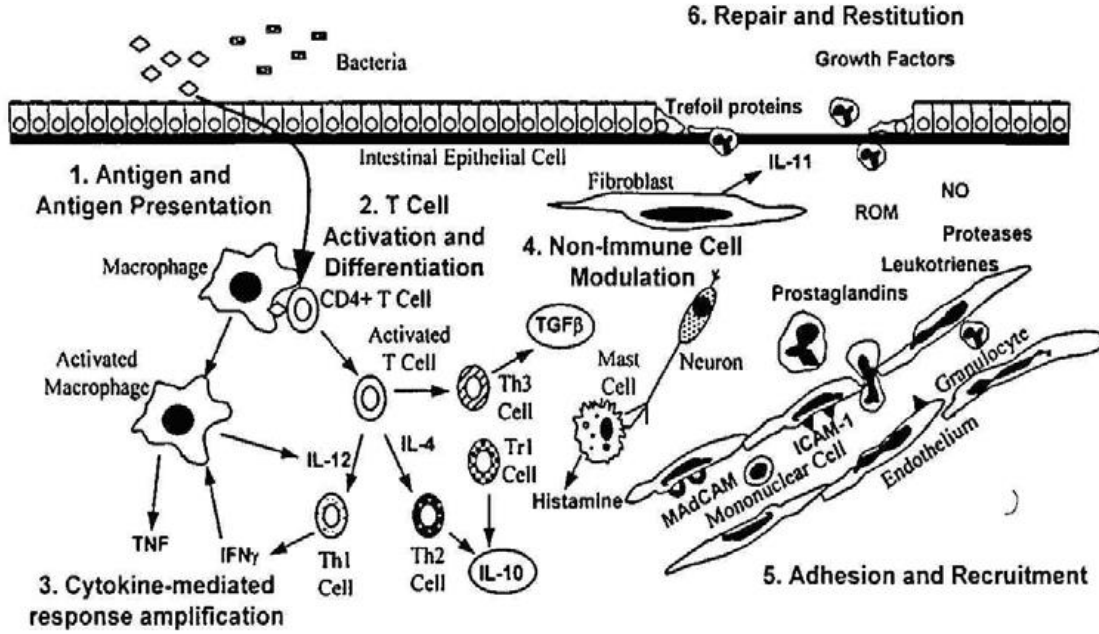
İnce barsak rezeksiyonu yapılan 225 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada Crohn hastalarının %53'ünden fazlasında barsak çevresinde yağ dokusu tespit edilmişken, istestinal iskemi, meckel divertikülüti, karsinom, lenfoma, radyasyon enterokoliti gibi sebeplerle rezeksiyon yapılanlarda barsak çevresinde yağ dokusu görülmemiş ve barsak çevresinin %50'den fazlasını çevreleyen yağ dokusunun CH için spesifik olduğu sonucuna varılmıştır(4).

Visseral adipoz dokusu (VAD) histolojik olarak makrofaj ve lenfosit perivasküler infiltrasyonu ile pozitif ilişkili inflamatuvar dokudur. Metabolik olarak aktif olduğuna, çeşitli hormon, sitokinlerin önemli bir kaynağı olduğuna ve inflamasyona katkıda bulunduğuna dair çalışmalar mevcuttur.

Visseral adipoz doku, olgun adipositler, pre-adipositler, endotelial hücreler, fibroblastlar, makrofajlar ve lenfositlerden oluşur. Adipositler makrofaj gibi hareket eden immün cevabı düzenler, pre-adipositler ise direkt fagositik fonksiyona sahiptir. Adipositler pre-adipositlere dönüşerek bakteriyel fagositoz yapma özelliğini kazanır. Böylece mikrobiyal tablonun kontrolünde ve bağışıklık sisteminde rol oynar. Ayrıca potent proinflamatuvar mediatörler salgılayarak inflamasyona katkıda bulunurlar.

Visseral adipoz dokuda adipositler tarafından salgılanan mediatörler adipokin adını alır. Aralarında inflamasyonda en çok rol alanları tümör nekrozis faktör-a (TNF-a), Leptin, Adinopektin ve IL-6 bulunur. Visseral adipoz doku tarafından üretilen bu proinflamatuvar mediatörlerin CH'de sistemik inflamasyonda aktif bir rol oynadığı gösterilmiştir(85). Leptin, adiposit ve pre-adiposit ekspresyonunu düzenleyen iştah kesici bir proinflamatuvar dır ve Th1 üzerinden TNF-a salınımına neden olur. TNF-a proinflamatuvar mediatör olarak inflamasyonda rol oynamaktadır. Adinopektin ise proinflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe ederek antiinflamatuvar rol oynamaktadır. Th2 üzerinden IL-10 salınarak Leptin aracılı TNF-a salınımını engeller. Visseral adipoz doku hacmi arttıkça

Leptin miktarı artarken Adinopektin miktarı azalmaktadır. Ayrıca VAD hacmi arttıkça TNF-a ve IL-6 düzeyleri orantılı olarak artmaktadır ve inflamasyon artmaktadır(4).



Şekil 2. Th1 tarafından salınan IFN- γ aracılığı ile makrofajlar uyarılır ve başta TNF- α olmak üzere diğer inflamatuvar sitokinlerin salınımı artar. Th2 ve Th3 tarafından salınan IL-10 ile Th3 tarafından salınan TGF- β etkisiyle inflamasyon baskılanır.

Crohn hastalığında TH1'in aktivitesi artmış, TH2 ve TH3'ün aktivitesi ise azalmıştır.

Subkutan yağ dokusu ile karşılaştırıldığında ise VAD'da daha yüksek bir leptin mRNA rolü vardır. Visseral adipoz doku 3 kat daha fazla interlökin-6 (IL-6) salgılar. Bu da TNF-a'yı indükleyebilir ve sonuç olarak barsak inflamasyonunun artmasına neden olabilir(41).

Aktif CH hastalarında (striktür veya fistül varlığında) visseral – subkutan yağ oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Visseral yağ hacmi yüksek olan kadınlarda ise barsak geçirgenliğinin arttığına dair veriler bulunmaktadır. Tüm bunlara dayanarak VAD'ın CH'da önemli bir patofizyolojik rol oynadığı düşünülmektedir(86).

2.7. Ekstraintestinal Bulgular

İnflamatuvar barsak hastalıkları primer olarak gastrointestinal sistemi tutsa da buna ilave olarak eklem, kemik, göz, cilt, hepatobiliyer, akciğer ve böbrek gibi diğer organları da etkileyebilir.

İBH'li hastaların %21-36'sında ekstraintestinal bulgular oluşur(87). Hastaların bir kısmında GİS semptomları belirginleşmeden ekstraintestinal belirtileri başlayabilir. Kas iskelet sistemi tutulumları en sık görülen ekstraintestinal bulgulardır(88). Aksiyel ve periferik eklem tutulumları yanı sıra cilt, göz, karaciğer, arteriyel ve venöz tromboemboli, kemik ve böbrek hastalıkları diğer ekstraintestinal bulgular arasında yer alır.

Crohn hastalığında kolon tutulumu olduğunda ekstraintestinal belirtiler daha sık görülür(89). Genel olarak ekstraintestinal bulgular inflamatuvar hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir(90). Ekstraintestinal bulguların tedavi edilmesi İBH olan hastaların yaşam kalitesinin artırmak için gereklidir(91).

2.7.1. Patogenez

İnflamatuvar barsak hastalıklarının ekstraintestinal bulgularının patogenezi net olarak anlaşılammış olmakla birlikte immünolojik mekanizmaların ekstraintestinal bulguların birçok kısmından sorumlu olduğu düşünülmektedir. İBH'nın diğer otoimmün hastalıklarla birlikte sık görülmesi hastalığın otoimmün temelli gelişim gösterdiği görüşünü desteklemektedir(88). Sonuç olarak EİB'lerin patogenezinde intestinal alan dışı organlara yönelik otoantikorların oluşması anormal otoantijenik ekspresyon, bazı mikrobiyal antijenlerle moleküler benzerlik ve genetik yükün rol oynadığı düşünülmektedir(92). CH tanısı olan hastalarda ekstraintestinal bulgular daha çok HLA-A2, HLA-DR1 ve HLA-DQw5 olan hastalarda gözlenir(93).

2.7.2. Kas İskelet Sistemi Bulguları

CH'da en sık görülen ekstraintestinal sistem semptomları eklem bulgularıdır. Hastaların yaklaşık %20'sinde görülür(94). Eklem bulgularının patogenezinde çeşitli faktörler rol oynar. Barsak sinoviyal aks hipotezi en önemlilerindendir. Bu hipoteze göre genetik olarak yatkın bireylerde inflamasyonu başlatmak için tetikleyici olan hem konakçı ve hem çevresel faktörler vardır. Bu faktörler barsaktaki Th1 ve Th17 lenfositlerinin uyarılıp sinoviyal dokuya yönelmesine neden olur. Barsaktaki yolağa benzer şekilde antikora bağlı hücre aracılı sitotoksikite ve kompleman aracılı hücre yıkımı da eklem hasarına neden olabilir(95). Eklem bulguları hem periferik hem aksiyel artropatiyi kapsayabilir. İBH ilişkili periferik artropati genellikle tekrarlayan bir yapıya sahiptir. Tipik olarak

bilek, diz, kalça gibi büyük eklemlerde ortaya çıkar. Oligoartiküler (dört veya daha az eklem tutulumu) ve asimetriktir. Nadiren poliartiküler (beş veya daha fazla) eklem tutulumu da görülebilir. Poliartiküler tipte simetrik küçük eklemler tutulur. Poliartiküler tutulumun seyri barsak hastalığının aktivitesinden bağımsız olabilir. Oligoartiküler tutulum ise hastalık aktivitesi ile genellikle ilişkilidir(96). Artralji için asetaminofen tedavisi kullanılabilir. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ise hastalığın alevlenmesine neden olabileceği için kullanılmaması önerilmektedir(97).

Aksiyel artropati; hastaların %20 sinde sakroileit, %3-10 arasında bir prevalans ile hem HLA-B27 pozitif hem de negatif ankilozan spondiliti (AS) içerir. Crohn hastalarının %5-22'sinde aksiyel artropati gözlenir. Periferik artropatinin aksine aksiyel tutulumun gelişimi ve terapötik remisyonu sıklıkla primer hastalığın durumundan bağımsızdır(91). Ankilozan spondilit sırt ağrısı, postür düzleşmesi ve sabah tutukluğu ile ortaya çıkar. İnflamatuar barsak hastalığı ilişkili AS kadınlarda sık görülür. İnflamatuar barsak hastalığıyla ilişkisi olmayan AS tanılı hastalarda ise erkeklerde daha yüksek oranda ortaya çıkar. Periferik artropatinin aksine AS ilerleyicidir, sekel bırakabilir. İnflamatuar barsak hastalığı ilişkili ankilozan spondilitte medikal tedavi sonuçları iyi olmamakla beraber infliksimab(Anti TNF-a) iyi bir seçenektir(98). Sakroileit AS ile beraber görülmekle beraber tek başına da izlenebilir. İnflamatuar barsak hastalığı tanılı hastaların yaklaşık %20 sinde semptom olmadan bile radyografik olarak sakroileit saptanmıştır(99).

Osteoporoz, osteopeni, düşük kemik mineral dansitesi de ekstraintestinal bulgular arasında yer almaktadır(100). İBH'li hastalarda kemik kırığı kontrol grubuna göre daha çok görülmektedir(101). Osteoporoz patogeneğinde vitamin D eksikliği, kalsiyum eksikliği, sigara kullanımı, kronik steroid tedavisi ve hastalık aktivitesi rol oynamaktadır(97).

2.7.3. Göz Bulguları

İBH tanısı alan hastaların yaklaşık %2-5'inde göz bulguları olabilir. Klinik olarak anterior üveit, episkleriti sklerit ve konjoktivit şeklinde karşımıza çıkar. İleokolit veya kolitli hastalarda daha siktir. Kolon mukozasındaki bir antijene karşı oluşan immün kompleksin bunun nedeni olduğu düşünülmektedir(102).

Episklerit CH'da ÜK'ya göre daha az görülür. Siliyer damarların ve episkleral dokunun inflamasyonu ile hastalar kızarıklık, gözde yanma şikayetleriyle başvururlar. İnflamasyon atakları ve aktif barsak hastalığı ile ilişkili olma eğilimindedir.

Sklerit gözün daha derin tabakalarını etkilediğinden tedavi edilmediği takdirde kalıcı görme kaybı gelişebilir.

Üveit görme bulanıklığı, baş ağrısı, fotofobi ve konjoktivit semptomlarıyla kendini gösterir. Anti TNF-Alfa grubu ilaçlar refrakter üveit tedavisinde kullanılabilir(103).

2.7.4. Cilt Bulguları

İnflamatuvar barsak hastalıklarında ağızda aftöz lezyonlar, pyoderma gangrenosum ve eritema nodosum sık görülen cilt bulgularıdır. Eritema nodosum hastalık aktivitesi ile ilişkili olup primer hastalığın tedavisi ile düzelir(104).

Aftöz lezyonlar Crohn hastalarının %20-30'unda görülebilen ve hastalık aktivitesi ile ilişki bir bulgudur.

Eritema nodosum kolların ve bacakların ekstansör yüzlerinde ağrılı, cilten kabarık eritemli papüllerden oluşan bir döküntüdür. Crohn hastalarının %6-15'inde görülür. Kadınlarda daha sıktır. Spontan olarak %25'i iyileşebilir(105).

Pyoderma gangrenosum eritema nodosuma göre daha az görülür. Pyoderma gangrenosum tanısı alan hastalarda altta yatan İBH olabilir ve bu açıdan ileri tetkik edilmeleri gerekebilir. Hastalık aktivitesinden bağımsız gelişebilir. Kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler(106).

2.7.5. Hepatobiliyer Bulgular

Crohn hastalığında hepatobiliyer bulgular; küçük safra yollarını içine alan safra yolları inflamasyonu, siroz, amiloidoz, safra yolları karsinomu, yağlı karaciğer, hepatit ve kolelitiazistir(107).

Primer sklerozan kolanjit (PSK) safra yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Bu hastalarda İBH özellikle araştırılmalıdır. Primer sklerozan kolanjitin batı toplumundaki

prevalansı 6-8/100.000'dir. Bu hastaların %70-75'inde İBH ile birlikteliği mevcuttur. İnflamatuvar barsak hastalığıyla beraber olan PSK hastalarının %15'inde de CH bulunur. Kolektomi veya barsak hastalığının medikal tedavisi sklerozan kolanjit tedavisinde fayda sağlamamaktadır. Uzun dönemde PSK'nın eşlik ettiği İBH tanılı hastaların %10-15'inde kolanjiokarsinom gelişimi gözlemlendiği bildirilmiştir(107).

Crohn hastalığında safra taşı görülme sıklığı %13-34 arasında değişmektedir. Hastaların %25'inde safra tuzlarının inflamasyonlu duodenum ve terminal ileumdan emilim bozukluğu nedeniyle safra kesesi taşları gelişir.

Karaciğer fonksiyon testleri bozuklukları şiddetli İBH atakları nedeniyle malnütrisyon, sepsis, yağlı karaciğer hastalarında yaygındır. Bu durum hastalık aktivitesi ile ilişkili olup remisyon sağlandığında normale döner(108).

2.7.6. Genitoüriner Bulgular

İnflamatuvar barsak hastalığında nefrolitiazis oranı %1-25 oranında görülmektedir(109). Safra taşlarının emilim bozukluğuna bağlı ürik asit ve oksalat taşları yaygındır. Crohn hastalığında enterovezikal fistüller tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuna neden olabilir(110). İnflamasyonun retroperitoneal bölgeye yayılması ile üreterler tıkanarak hidronefroza yol açabilir(111). Crohn hastalığında nadir bir komplikasyon olarak kronik inflamasyona bağlı renal amiloidoz (AA-Amiloidoz) görülür(112). İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda interstisyel nefritli vakalar bildirilmiş olup intestisyel nefritin ekstraintestinal bir bulgu mu yoksa ilaç yan etkisi mi olduğu ayırımı yapmak güçtür(113).

2.7.7. Tromboembolik Bulgular

İnflamatuvar barsak hastalığında arteriyel ve venöz tromboz riski artmıştır(114). İnflamatuvar barsak hastalığı tanılı hastalarda %1-2 oranında tromboembolik komplikasyonlar saptanmıştır(115). Atak döneminde derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboemboli (PTE) görülebilir(116). Derin ven trombozu ve PTE önemli bir mortalite nedenidir. Uzun süreli immobilizasyon, hastane yatışı, sepsis, cerrahi veya invaziv girişimler gibi risk faktörleri İBH'da tromboembolik komplikasyonlara yatkınlık yapar. Kalıtsal trombofilinin İBH ile ilişkisi olduğuna dair tutarlı bir kanıt yoktur.

2.7.8. Kardiyak Bulgular

Aktif İBH olan hastalarla ilgili perikardit, perimyokardit birkaç vaka raporu şeklinde tanımlanmıştır. Salisilatlar potansiyel suçlu olduğu için ilaç toksisitesinin dışlamak zor olabilir. Kanada'da yapılan bir çalışmada perikardit gelişme riski hem CH hem de ÜK tanılı hastaları sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuştur(117).

2.7.9. Nörolojik Bulgular

İnflamatuvar barsak hastalığında psikiyatrik ve nörolojik komplikasyonlar %2.7 oranında bildirilmiştir. İnflamatuvar barsak hastalığıyla Multiple skleroz gibi otoimmün nörolojik hastalıklar arasında ilişki olabileceği uzun süredir düşünülmektedir(118). Ayrıca optik nörit, periferik nöropatiler ve subklinik sensörinöral işitme kaybı gibi İBH'da görülen nöropatlere ilişkin raporlar mevcuttur(119-121).

2.8. Tanı

Crohn hastalığında hastalığın yaygınlığı, aktivitesini ve komplikasyonlarını belirlemek için ayrıntılı anamnez alınmalı, sistemik fizik muayene yapılmalıdır. Perianal bölgenin anal striktür fistül ve abse açısından muayene edilmesi önemlidir. Dışkı tetkikleri, biyokimyasal testler, alt ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve histopatolojik değerlendirme gereklidir. Tanı için en değerli yöntem endoskopik girişimde alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesidir. Ekstraintestineal bulguların değerlendirilmesinde radyolojik incelemeler yapılabilir.

2.8.1. Laboratuvar Bulguları

Crohn hastalığında laboratuvar bulguları hastalığa spesifik değildir. Hastalığın aktif döneminde inflamatuvar olayı yansıtan yüksek C-reaktif protein (CRP), yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), hipoalbüminemi, lökositöz görülebilir(122).

CRP inflamasyon durumlarında artışa geçen akut faz reaktanıdır. Yarılanma süresi 48 saat olduğu için inflamasyonun takibinde değerli bir göstergedir. Ancak CRP düzeyi inflamasyonun derecesini, şiddetini tam olarak göstermez. Bu nedenle sadece CRP ile hastalık şiddeti değerlendirilmemelidir(123). İnflamatuvar barsak hastalığında ESH akut faz cevabının plazma proteinlerinde oluşturduğu değişime bağlı olarak artar. İlk 24

saatten sonra tekrarlanan ESH ölçümleri akut faz cevabının güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Negatif akut faz reaktanı olarak hipoalbuminemi şiddetli hastalıkta görülebilir.

Fekal kalprotektin gaitada tespit edilebilen bir proteindir. Kalprotektin barsaktaki inflamasyonu gösterir. İnflamatuvar barsak hastalığında yüksek, irritabl barsak sendromunda düşüktür. İBH'li hastaların %99'unda yüksek düzeyde bulunduğu için tanıda önemli bir belirteçtir(124).

Anti-Saccharomyces cerevisiae antikor (ASCA) CH'da %39-69 arasında saptanmıştır(125).

2.8.2. Radyolojik Bulgular

MR enterografinin en önemli endikasyonu Crohn hastalığıdır. Endoskopi ile ulaşılamayan ince barsak segmentleri hakkında bilgi vermektedir(126). Crohn hastalığının intestinal tutulumu ve ektramural komplikasyonlarını gösterilmesinde tanısal doğruluğu en iyi görüntüleme yöntemleri MR/BT Enteroklizis veya MR/BT Enterografi kabul görmüştür(127).

Crohn hastalığında barsak dışı alanları da değerlendirme imkanı sunan BT'nin mukozal değişiklikleri erken döneminde göstermesi konusunda yetersiz kalabileceği akılda tutulmalıdır(128).

2.8.3. Endoskopik Bulgular

Endoskopik incelemeler tanı, ayırıcı tanı, tutulum yaygınlığı, aktivite, displazi, kanser gelişiminin saptanmasında en değerli yöntemdir. Ek olarak biyopsi, polipektomi, striktürlerin dilatasyonu gibi tedavi amacıyla da kullanılmaktadır. Endoskopi CH ve ÜK ayırıcı tanısında da kullanılmaktadır. Crohn hastalığında ayırıcı bulgular hastalık bölgelerinin segmenter olması, normal mukoza alanlarının da hastalıklı segmentler arasında görülmesi, kaldırım taşı manzarasının olması, rektumun korunması, rektal tutulum var ise diffüz yaygın inflamasyonun olmamasıdır(129). Lümenin daraldığı durumlarda lezyonun proksimaline geçmek mümkün olmamaktadır. Tümörden ayırt

edebilmek için lezyondan çok sayıda biyopsi almak ve patolojik inceleme yapmak gerekir.

Crohn hastalığında gastroduodenal tutulum olabileceği için üst GİS endoskopisi de yapılmalıdır.

İnce barsakta standart endoskopi ile ulaşılması zor bölgelerdeki tutulum için kapsül endoskopi kullanılır(130).

2.8.4. Ayırıcı Tanı

ÜK, CH ve İndetermine kolit tanılarının hepsi İBH tanımı içerisinde yer alır. Kesin tanı koymak için spesifik test yoktur. Bu nedenle klinik, endoskopik, radyolojik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilmelidir.

CH'nin ilk belirti ve semptomları spesifik olmadığından dolayı genellikle İrritabl Barsak Sendromu (İBS) ve diğer hastalıklarla karışabilir. Bu nedenle tanı gecikebilir. Silvio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CH'nin %75'ine yaklaşık 24 ayda teşhis konulabilmiştir(131). CH tanısı olan hastaların yaklaşık %20-30'unda tanı anında komplikasyonları (striktür,abse ve fistül) vardır(132).

Crohn hastalığını ishale neden olan enfeksiyöz ajanlar taklit edebilir. Özellikle Esheria Coli, Campylobacter, ve Shigella, Yersinia bakterileri bunlardandır. CH'daki ishal enfektif ishallerle göre daha uzun sürmesiyle ayrılır. CH ataklarında enfeksiyon ve gastrointestinal semptomların diğer nedenlerini dışlamak önemlidir(133).

ÜK, apandisit, İBS ve çölyak hastalığı CH ile karışabilen hastalıklardandır. CH'nin kolon tutulumu ÜK ile karışabilir. Daha az kanama olması, perianal hastalık, fokal veya segmental tutulum, rektumun korunması, ince barsak tutulumu CH lehine bulgulardır(134).

Gaita kalprotektin testi Crohn hastalığını İBS ve diğer taklit eden hastalıklardan ayırt etmede yardımcı olmaktadır.

2.8.5. Aktivite

CH tanısı olan hastaların tedavi yeterliliğinin belirti ve bulgularla takibi skorlama sistemleriyle yapılır. En sık kullanılanı Crohn Hastalığı Aktivite İndeksidir(CDAI) (135) (Tablo 1).

Tablo 1. Crohn Hastalık Aktivite İndeksi

Değişkenler	Ağırlık Katsayısı
7 gün boyunca her bir gün sulu veya yumuşak dışkılama sayısı	X 2
7 gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arasında değerlendirilmesi gerekmektedir)	X 5
7 gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0=İyi, 4=Çok kötü)	X 7
Komplikasyon varlığı	X 20
İshal için opiat veya loperamid alımı	X 30
Abdominal kitle varlığı (0:Yok, 2:Şüpheli, 5:Kesin)	X 10
Hematokrit: E <%47, K <%42	X 6
Hasta kilosundaki standart sapma	X 1

CDAI'ya göre hastalık aktivitesi 4 grupta değerlendirilir.

Asemptomatik remisyon (CDAI<150): Spontan, medikal ya da cerrahi tedavi sonrasında asemptomatik seyretmektedir. Fakat kortikosteroid tedavisi altındaki asemptomatik hastalar remisyonda kabul edilmemektedir.

Hafif-Orta şiddette Crohn Hastalığı (CDAI: 150-220): Ayaktan tedavi ve oral diyeti tolere ediyor olup dehidratasyon, toksisite bulgusu, obstrüksiyon, kitle gibi bulguları olmayan ve kilo kaybı %10'dan az olan hastalardır.

Orta şiddette Crohn Hastalığı (CDAI:220-450): Hafif-orta şiddette tedaviye yanıtızsız, anemi, bulantı-kusma, kilo kaybı, karın ağrısı, ateş gibi toksisite bulguları olan hastalardır.

Ciddi-fulminan hastalık (CDAI>450): Steroid ve biyolojik ajanlara rağmen semptomatik seyreden ayaktan hastalar veya ateş, kusma, obstrüksiyon bulgularının olduğu, peritonit bulguları olan, kaşeksi eşlik eden veya abse saptanan hastalardır.

2.8.6. Sınıflandırma

CH 2005 yılında kabul edilen Montreal sınıflandırmasına göre değerlendirilir. Tanı yaşı, tutulum yeri, hastalığın tipi dikkate alınarak sınıflandırılır (Tablo 2).

Tablo 2. Montreal Sınıflandırması

Montreal Sınıflandırması		
Tanı yaşı	A1	≤16 yaş
	A2	17-40 yaş
	A3	≥40 yaş
Tutulum yeri	L1	T.ileum
	L2	Kolon
	L3	İleokolonik
	L4	Üst GİS (sadece)
	L4+	Üst GİS +diğer tutulum yerleri
Hastalığın tipi	B1	İnflamatuvar
	B2	Stenozan
	B3	Penetran
	P	Perianal hastalık

2.9. Tedavi

Crohn hastalığında tedavi belirlenirken hasta odaklı uygulamalar yapılmalıdır. Hastalık şiddeti, lokalizasyonu, komplikasyon varlığı, hastanın tedaviye uyumu ve cevabı, tedaviye bağlı yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. Sigara içen hastalarda sigarayı bırakması önerilmelidir. CDAI’de puanlanan klinik semptomlar altta yatan inflamasyonu göstermek için güvenilir bir ölçü değildir. Endoskopik değerlendirme ile mukozal hastalık görüntülenmeli, endoskopinin ulaşması zor olan kısımlarda ise non-invaziv kesitsel görüntüleme, serolojik ve fekal bazı belirteçlerden yararlanılmalıdır(136).

Hastalığın tedavisi remisyon indüksiyonu ve idamesi olarak sınıflandırılır ve hastalık aktivitesine göre düzenlenir.

2.9.1. Remisyon İndüksiyonu

2.9.1.1. Hafif-orta hastalık

Hafif-orta hastalık grubunda 5-aminosalisilat (5-ASA) kullanımı yaygın olmasına rağmen remisyonun indüksiyonunda kullanımı önerilmemektedir. Tek başına 5-ASA kullanımı klinik remisyon indüklemeye plaseboya göre hiçbir faydası saptanmadığı

bildirilmiştir. Bu grupta meselamin ve sülfasalazin kullanılmaktadır. Meselazin ve sülfasalazin ile yapılan çalışmalarda hafif-orta şiddetteki CH'de orta düzeyde etkili bulunmuştur(137).

Remisyon indüksiyonu için tedaviye kısa süreli steroidler eklenebilir. Günümüzde en sık kullanılanları budesonid ve prednizolondur. Randomize çift kör bir çalışmada budesonid hafif-orta şiddetteki hastalıkta remisyon indüklemesinde tedavi etkinliği prednizolon ile aynı etki gözlenlenmiş ve meselaminden daha etkili olduğu görülmüştür. Budesonid özellikle ileum veya çıkan kolona sınırlı tutulum gösteren hafif-orta şiddetteki hastalarda remisyon indüksiyonunda önerilmektedir ve ECCO güçlü öneri şeklinde sunmaktadır(138).

Antibiyotik tedavisi (siprofloksasin, metronidazol, azitromisin, rifaksimisin) enfeksiyon ile komplike hale gelmiş hastalık halinde (abse, perianal fistülizasyon, bakteri aşırı çoğalması) kullanılmalıdır. Tek başına kullanımı indüksiyon tedavisinde etkinliği kanıtlanmamıştır.

2.9.1.2. Orta-şiddetli hastalık

Aktif, orta-şiddetli hastalık grubunda klinik yanıt ve remisyonun indüksiyonu için sistemik kortikosteroidlerin kullanımı önerilmektedir. Steroidler hızlı etki başlangıcına sahip ajanlar nedeni ile remisyon indüksiyonunda etkiliyken remisyonun idamesinde etkileri bulunmamaktadır.

Prednizolon hafif, orta ve şiddetli kolonik Crohn hastalığında remisyon indüklemesinde etkilidir. Tedaviye 40mg ile başlanarak haftalık dozu hastalığın şiddetine ve hastanın tolerasyonuna göre azaltılmalıdır. Aktif hastalıkta 8 haftalık sistemik steroid tedavisinin remisyona sokmada çok etkili olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Yan etki profili geniş olduğundan dolayı 8-12 haftalık bir süre boyunca haftalık doz azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. Ayrıca perianal CH'da steroidlerin etkisi gösterilmemiştir(137).

Orta-şiddetli hastalıkta kullanılan bir diğer ilaç grubu ise immünsüpresiflerdir. Bunlar içerisinde tiyopürinler, metotreksat ve monoklonal antikorlar bulunmaktadır.

Tiyopürin grubunun remisyon indüksiyonunda monoterapi olarak kullanılması önerilmemektedir. Tiyopürin grubunun yapılan çalışmalar remisyon indüksiyonunda plaseboya göre üstünlüğü saptanmamıştır(139).

Metotreksat tiyopürinlere göre daha yavaş etki başlangıcına sahiptir. Remisyon indüksiyonunda metotreksat monoterapisinin plasebo ile karşılaştıran hiçbir çalışma bulunamadığı için konsensus indüksiyon tedavisinde metotreksat için herhangi öneride bulunmamıştır(137).

Tümör nekrozis alfa inhibitörlerinin (inflksimab, adalimumab,certolizumab) konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen orta-şiddetli hastalıkta remisyon indüksiyonunda kullanılması güçlü şekilde önerilmektedir. Hızlı etkili ve güçlü antiinflamatuvar özelliği olan ajanlardır. Tiyopürin grubuyla kombine kullanılabilir. İnflksimab, konvansiyonel tedaviye dirençli orta-şiddetli CH tedavisinde fistülü olan hastalarda etkili olabilmektedir. İnflksimab ve azatioprin kombinasyonu tedaviye dirençli vakalarda remisyon sağlanması açısından güçlü şekilde önerilmektedir(140). Adalimumab fistülizan CH'da etkinlik ve mukozal iyileşme oranları açısından diğer anti-TNF alfa ajanlar ile benzer etkinliğe sahiptir(141).

Konvansiyonel tedaviye ve/veya Anti-TNF tedavisine yetersiz yanıt veren orta-şiddetli Crohn hastalığında remisyon indüksiyonu için vedolizumab ve ustekinumab güçlü şekilde önerilmektedir(137).

Vedolizumab $\alpha 4\beta 7$ integrine bağlanan monoklonal antikordur. Anti-TNF kullanmamış veya kullanmış ancak fayda görmemiş hastalarda kullanılmaktadır. Vedolizumab'ın ise CH'da yavaş etki ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak yapılan bir meta-analizde anti-TNF alfa refrakter hastalarda iki infüzyon sonrası %60 oranında etkili bulunmuştur(142).

Ustekinumab IL 12-23 antikorudur. Anti-TNF naif hastalarda ve Anti-TNF ilaçlara rağmen refrakter Crohn hastalığında başarılı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Kullanım oranı gittikçe artmaktadır. Bu konuda güçlü öneriler mevcuttur.

2.9.2. Remisyon İdamesi

Konvansiyonel tedaviler arasında remisyon idamesi için oral 5-ASA ve kortikosteroidlerin kullanılması önerilmemektedir. İdame tedavide 5-ASA grubunun değerlendirildiği 6 çalışmalık bir meta-analiz sonuçlarına göre meselazinin plaseboya üstünlüğü görülmediği bildirilmiştir(139).

Steroidle bağımlı Crohn hastalığı olan hasta grubunda remisyon idamesi için tiyopürinler güçlü şekilde önerilmektedir. Prednizolon ile remisyona sokulan hastada azatioprin gibi immünmodülatör kullanımı nüks riskini azaltmaktadır. İdame tedavide monoterapi olarak kullanım önerisi güçlüdür. Tedavi kesildiğinde nüks riski yüksek olduğundan dolayı tiyopürinler ile uzun süreli remisyonunda olan hastalar için ilacın kesilmemesi, devam edilmesi önerilmektedir.

Anti-TNF ajanlar ile remisyon sağlanan hastalarda idame tedavisi için aynı ajanlarla devam edilmesi güçlü şekilde önerilmektedir. Ayrıca vedolizumab veya ustekinumab ile remisyon sağlanan hastalarda da aynı ajanın idame tedavide kullanılması önerilmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer

Bu araştırmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1 Ocak 2021- 1 Ocak 2022 tarihleri arasında Gastroenteroloji servis ve polikliniğinde takip edilen Crohn hastalığı tanısı olan hastalar dahil edilmiştir.

3.2. Araştırmanın Örneklemi

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji servis ve polikliniğine 1 Ocak 2021- 1 Ocak 2022 tarihleri arasında başvuran Crohn hastalığı tanısı olan 73 hasta araştırmanın örneklemini oluşturmaktadır.

3.3. Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaş üzeri
2. Crohn hastalığı tanısı olanlar
3. Erciyes Üniversitesi Gastroenteroloji servis veya polikliniğine başvuranlar

3.4. Etik Kurul Onayı

Çalışmamıza, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23 Şubat 2022 tarih 2022/187 numaralı kararı ile onay alındıktan sonra başlanmıştır.

3.5. Araştırmanın Yöntemi

01.01.2021 ile 01.01.2022 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı servis ve polikliniğinde takip ve tedavi edilen histopatolojik Crohn hastalığı tanısı olan hastaların çalışmaya alınması planlandı. Klinik, endoskopik ve/veya histopatolojik olarak Crohn Hastalığı tanısı olan 18-90 yaş grubu vakalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan vakaların demografik bilgileri, bilinen hastalık süresi, hastalık aktivite durumu, semptom ve atak sayıları, ekstraintestinal bulguları, hastalığa bağlı komplikasyonları, ek hastalıkları ve aldığı tedavileri, hastalığın endoskopik ve histopatolojik bulguları (özellikle granülom varlığı), visseral adipozite değerlerini içeren hasta takip formu oluşturuldu, hastane bilgi yönetim sistemi ve Gastroenteroloji bilim dalının her hasta için tanısından itibaren düzenlenen dosyaları retrospektif olarak incelenerek dolduruldu.

Radyoloji Anabilim Dalı'nda bir öğretim üyemiz ile birlikte abdomen tomografileri olan hastaların Aquarius Intuition Edition Versiyon 4.4.7 programı kullanılarak visseral adipozite değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların kontrastlı tomografi tetkikleri üzerinde L3-L4 intervertebral disk seviyesinde visseral adipoz doku ölçümü yapıldı. Belirtilen seviyede cm^2 cinsinden visseral adipoz doku ve subkutan yağ dokusu ölçüldü. Standart sapma hesaplamalarına göre elde edilen değerlerin komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. Karşılaştırmalar sonucunda visseral adipozitenin komplikasyonlar ile ilişkisi değerlendirildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışma için elde edilen veriler SPSS 22 programı kullanılarak kaydedilmiş ve analizleri bu programda yapılmıştır. Araştırma verileri ve analizlerinde tanımlayıcı istatistikler için frekans, yüzde, ortalama değer, standart sapma, en yüksek ve en düşük değerler kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna bakmak için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Nicel verilerin istatistiksel analizi için normal dağılım gösteren değerler için Unpaired t Testi kullanılmıştır. Katagorik verilerin istatistiksel analizi için Pearson Ki kare testi ve dört gözlü tablolarda beşin altındaki değerler için Fisher's Exact Testi uygulanmış. Değişkenler arasındaki ilişkiyi göstermek için Pearson

Korelasyon katsayısı kullanılmıştır. İstatistiksel olarak farkın önemliliği $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil ettiğimiz toplamda yetmiş üç hastanın 37'si kadın (%50.7), 36'sı erkektir (%49.3). Tüm hastaların yaş ortalaması 40.78 ± 15.29 olup (min-max: 18-81), kadın hastaların yaş ortalaması 42.13 ± 15.13 (min-max:18-81) iken erkeklerin yaş ortalaması 39.38 ± 15.54 (min-max:19-77) yıldır.

Tanı alma yaşı sadece 3 hastada 18 yaş ve altındadır. Hastaların hastalık süreleri ortalama 5 ± 4.54 (min-max:1-25) yıldır. Hastalık süresi açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$), kadınlarda hastalık süresi 4.81 ± 4.46 , erkeklerde ise 5.19 ± 4.68 yıldır.

Tüm hastalar için sigara kullanma oranı %43.8 (n:32), herhangi bir kronik hastalığı olanların oranı ise %31.5'dir (n:23). Hastaların ikisinde kronik böbrek yetmezliği ve malignite mevcuttu ve kronik hastalık varlığı kadın erkek arasında eşit dağılmaktaydı. Tablo 3'de hastaların sigara kullanma durumları ile mevcut hastalıklarının cinsiyete göre oranları verilmiştir. Hipertansiyon anlamlı olarak kadınlarda yüksek bulunurken sigara kullanma oranları ise erkeklerde yüksektir. İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da herhangi bir kronik hastalığın varlığı, karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) bozukluğunun olması ve Diyabetes mellitus kadınlarda daha yüksek sıklıkta görülmüştür. Karaciğer fonksiyon testlerindeki yüksekliğinin nedeni araştırıldığında 6 hastanın 3'ünün VKİ yüksek olup obezite ve hepatosteatoz açısından poliklinik takibinde olduğu görüldü. Diğer 3 hasta ise KCFT yüksekliğini açıklayabilecek başka bir sebep bulunamayarak ekstraintestinal bulgu olarak değerlendirildi.

Tablo 3. Hastaların bazı kronik hastalıkları ve cinsiyete göre dağılımları

Sağlık sorunu varlığı	Tüm hastalar n/(%)	Cinsiyet		p
		Kadın n/(%)	Erkek n/(%)	
Herhangi bir kronik hastalık varlığı	23/73 (%31.5)	14/37(%37.8)	9/36 (%25.0)	0,238**
Hipertansiyon	10/73 (%13.7)	8/37 (%21.6)	2/36 (5.6)	0,046**
KCFT bozukluğu	6/73 (%8.2)	4/37 (%10.8)	2/36 (%5.6)	0,674*
Diabetes Mellitus	3/73 (%4.1)	2/37 (%5.4)	1/36 (%2.8)	1,000*
Kronik böbrek yetmezliği	2/73 (%2.7)	1/37 (%2.7)	1/36 (%2.8)	1,000*
Malignite	2/73 (%2.7)	1/37 (%2.7)	1/36 (%2.8)	1,000*
Sigara kullanma durumu	32/73 (%43.8)	12/37 (%32.4)	20/36 (%55.6)	0,047**

* Fisher's Exact Test ** Pearson Chi-square,

En sık görülen semptom %56.2 ile karın ağrısı olmuş, kilo kaybı yaşayan hastaların oranı ise %30.1 olarak bulunmuştur. Hastaların en az tarifledikleri şikayetleri ise bulantı-kusma olmuştur. Hastalarda görülen semptomlar Tablo 4'de verilmiştir. Semptomların görülme sıklığının cinsiyetler arasındaki oranlarına bakıldığında kilo kaybı anlamlı olarak erkeklerde yüksek bulunmuştur. İstatistiksel olarak cinsiyetler arasında anlamlı bir fark olmasa da karın ağrısı erkeklerde biraz daha fazla iken kanama şikayeti kadınlarda daha sıklıkta bulunmuştur.

Tablo 4. Hastaların şikayet semptomları ve cinsiyetler arası dağılımı

Hastaların tarifledikleri şikayetleri-septomlar	Tüm hastalar n/(%)	Cinsiyet		p
		Kadın n/(%)	Erkek n/(%)	
Karın ağrısı	41/73 (%56.2)	17/37 (%45.9)	24/36 (%66.7)	0,074*
Kilo kaybı	22/73 (%30.1)	3/37 (%8.1)	19/36 (%52.8)	<0,001*
İshal	19/73 (%26.0)	11/37 (%29.7)	8/36 (%22.2)	0,465*
Kanama	10/73 (%13.7)	7/37 (%18.9)	3/36 (%8.3)	0,308**
Halsizlik	10/73 (%13.7)	5/37 (%13.5)	5/36 (%13.9)	0,963*
Bulantı kusma	5/73 (%6.8)	2/37 (%5.4)	3/36 (%8.3)	0,674**

* Pearson Chi-square, ** Fisher's Exact Test

Atak sıklığı açısından değerlendirildiğinde tüm hastaların %84.9'u yılda birden az atak geçirirken kadınların büyük çoğunluğu yılda birden az atak geçirmiş ve erkeklerin yaklaşık dördte biri yılda birden fazla atak geçirmiştir.

Hastaların %64.4'ünde (47 hasta) cerrahi operasyon öyküsü mevcuttu. Hastaların 25'i (%53.2) kadın ve 22'si (%46.8) ise erkektir. Operasyon öyküsü olan hastaların 27'si (%57.4) CH dışında herhangi bir GİS cerrahisi (sıklıkla apendektomi), 20'si (%42.6) GİS

dışı bir ameliyat olmuştur. Ayrıca GİS cerrahisi erkeklerde daha sık iken kadınlarda GİS dışı cerrahi oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 5. Atak sıklığı ve cerrahi öykünün cinsiyetle ilişkisi

Atak sıklığı ve cerrahi operasyon	Tüm hastalar n/(%)	Cinsiyet		p	
		Kadın n/(%)	Erkek n/(%)		
Atak sıklığı	Yılda 1 veya daha az	62/73 (%84.9)	34/37 (%91.9)	28/36 (%77.8)	0,092*
	Yılda 1'den fazla	11/73 (%15.1)	3/37 (%8.1)	8/36 (%22.2)	
Cerrahi öykü	Evet	47/73(%64.4)	25/37 (%67.6)	22/36 (%61.1)	0,565*
	Operasyon türü (n:47)	GİS cerrahisi	27/47 (%57.4)	11/25 (%44.0)	
	GİS dışı cerrahi	20/47(%42.6)	14/25 (%56.0)	6/22 (%27.3)	

* Pearson Chi-square

Hastalarda en sık görülen komplikasyon %27.4 ile fistül olurken, abse sıklığı %26.0 olmuştur. Hastalarda görülen komplikasyonlar ve cinsiyete göre dağılımı tablo 6'da verilmiştir. Komplikasyonlar açısından cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkek hastalarda anlamlı olarak fistül yüksek bulunmuştur ($p<0,05$), abse erkeklerde istatistiksel olarak sınırdaki yüksek iken ($p:0,053$), istatistiksel olarak anlamlı olmasa da obstrüksiyon yine erkeklerde yüksek bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 6. Hastalarda görülen komplikasyonlar ve cinsiyete göre dağılımı

Komplikasyonlar	Tüm hastalar n/(%)	Cinsiyet		p
		Kadın n/(%)	Erkek n/(%)	
Fistül	20/73 (%27.4))	6/37 (%16.2)	14/36 (%38.9)	0,030*
Abse	19/73 (%26.0)	6/37 (%16.2)	13/36 (%36.1)	0,053*
Obstrüksiyon	11/73 (%15.1)	4/37 (%10.8)	7/36 (%19.4)	0,303*
Perforasyon	3/73 (%4.1)	1/37 (%2.7)	2/36 (%5.6)	0,615**
Striktür	2/73 (%2.7)	1/37 (%2.7)	1/36 (%2.8)	0,1000**

* Pearson Chi-square, ** Fisher's Exact Test

CDAI değerleri 59 hastada <150 , 13 hastada 150-220 iken sadece bir hastada 221-450 arasındaydı. CDAI düzeyine göre hastalar 150'nin altında ve 150 ve üzerinde olmak üzere iki grupta birleştirilerek komplikasyon varlığı ile CDAI düzeyi arasındaki ilişkiye bakılmış ve 150'nin altında olan grupta fistül ve abse sıklığı anlamlı yüksek bulunmuştur. Obstrüksiyon sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yine CDAI değeri 150'nin altında olanlarda yüksektir. (Tablo 7).

Tablo 7. Komplikasyonlar ve CDAI değeri ilişkisi

Komplikasyonlar	CDAI		p
	<150 n/(%)	>150 n/(%)	
Fistül	18/59 (%30.5)	2/14 (%14.2)	0,006*
Abse	17/59 (%28.8)	2/14 (%14.2)	<0,001*
Obstrüksiyon	10/59 (%16.9)	1/14 (%7.1)	0,679**
Perforasyon	3/59 (%5)	1/14 (%7.1)	0,477**
Striktür	2/59 (%3.4)	0/14 (%0.0)	1,000**

* Pearson Chi-square, ** Fisher's Exact Test

Hastalığın tutulum yeri incelendiğinde bir hastanın duodenal (%1.4), 8 hastanın (%11) kolon ve 64 (%87.7) hastanın ise terminal ileum yerleşimli olduğu gözlemlendi. Tutulum yeri ile komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tüm hastaların VKI değerleri 23.51 ± 4.72 ve bu değer kadınlarda 23.64 ± 4.98 iken erkeklerde 23.38 ± 4.51 bulundu.

Hastaların VKI değerleri zayıf (<18.5), normal ($18.5-24.9$), fazla kilolu ($25-29.9$) ve obez (≥ 30) olmak üzere 4 gruba kategorize edildiğinde 12 hasta zayıf (%16.4), 38 hasta normal kiloda (%52.1), 17 hasta fazla kilolu (%23.3) ve 6 hasta ise obez (%8.2) sınıfındadır. Hastaların VKI ortalama değerleri ile komplikasyonlar tablo 8'de verilmiştir.

Fistülü olan hastalarda VKI istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$).

Absesi olan hastalarda ise VKI istatistiksel olarak sınırdan anlamlıydı ($p:0,069$).

Obstrüksiyon, perforasyon ve striktür varlığı ile VKI değerleri arasında bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 8. Hastaların VKI değerleri ve komplikasyonlar

Komplikasyonlar		VKI değeri	p
		Ort	
Fistül	Var	21.69	0,042
	Yok	24.20	
Abse	Var	21.82	0,069
	Yok	24.11	
Obstrüksiyon	Var	22.45	0,423
	Yok	23.70	

Unpaired t Testi

Hastaların yapılan muayene ve tetkik sonuçları ile elde edilen bulgularında ekstraintestinal bulgu olarak göz ve hematolojik tutulum hiç gözlenmezken bir hastada (%1.4) cilt bulgusu 3 hastada (%4.1) hepatobilier bulgu ve 24 (%32.9) hastada kas-iskelet bulgusu mevcuttur (tablo 9). Kas-iskelet tutulumu olan 24 hastanın 15'inde (%62.5) artralji-artrit, 8'inde (%33.3) ankliozan spondilit ve 1'inde (%4.2) sakroileit tespit edilmiş olup cinsiyetler arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Hastaların diğer ekstraintestinal bulguları cinsiyete göre değerlendirilmiş cilt bulgusu sadece erkeklerde ve hepatobilier bulgular ise sadece kadınlarda görülmüştür (tablo 9).

Tablo 9. Hastalarda ekstraintestinal bulgular sıklığı

Ekstraintestinal bulgular	Tüm hastalar	n - %		p
		Kadın	Erkek	
Cilt tutulum	1/73 (%1.4)	0/37 (%0.0)	1/36 (%2.8)	0,493*
Hepatobilier tutulum	3/73 (%4.1)	3/37 (%8.1)	0/36 (%0.0)	0,240*
Kas-iskelet tutulumu	24/73 (%32.9)	13/37(35.1)	11/36 (%30.6)	0,677**

*Fisher's Exact Test **Pearson Ki Kare Test

Tedavide tüm hastaların en sık kullandığı ajan %84.9 ile meselazın iken %52.1 hasta azatioprin, %35.6 hasta Anti-TNF kullanmaktadır. Tablo 10'da hastaların tedavi için kullandıkları ajanların oranları verilmiştir.

Tablo 10. Hastaların tedavide kullandıkları ajanların oranları

Kullanılan ilaç	Tüm hastalar	p
	n/(%)	
Meselazın	62/73 (%84.9)	0,113*
Azatioprin	38/73 (%52.1)	0,014*
Anti-TNF	26/73 (%35.6)	0,565*
Kortikosteroid	8/73 (%11.0)	0,152**
Sülfasalazın	5/73 (%6.8)	0,358**

* Pearson Chi-square, ** Fisher's Exact Test

Azatioprin kullanımını anlamlı olarak erkeklerde yüksek bulunmuştur. İstatistiksel olarak cinsiyetler arasında anlamlı bir fark olmasa da meselazın ve kortikosteroid kullanımı erkeklerde daha sık iken sülfasalazın kullanımını kadınlar arasında göreceli olarak daha yaygındır. Anti-TNF kullanım oranları ise her iki cinsiyet açısından benzerdir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 52'sinin visseral adipozite değerleri hesaplandı ve ortalama $92,33 \pm 50,20$ (min-max:8,1-193,0) ve erkek hastalarda 81.17, kadın hastalarda

106.41 bulundu (tablo 11). Fistülü olan hastalarda visseral adipozite ortalama 77.55, absesi olan hastalarda ortalama 77.73, obstrüksiyonu olan hastalarda 100.95 olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da fistülü ve absesi olan hastalarda visseral adipozite değerleri daha düşük iken obstrüksiyonu olan hastalarda bir miktar daha yüksektir.

Subkutan yağ dokusu hesaplanan 52 hastanın ortalama değerleri 165,19±117,67 (min-max: 1,48-507,0) olarak bulunmuştur. Kadın hastalarda 245.26, erkek hastalarda 101.67 olarak hesaplandı (tablo 12). Subkutan yağ dokusu kadınlarda erkeklere göre yüksek bulundu. Fistülü olan hastalarda 113.39, absesi olan hastalarda ortalama 118.01, obstrüksiyonu olan hastalarda 167.69 olarak bulundu. Subkutan yağ dokusu fistülü ve absesi olan hastalarda anlamlı olarak düşük bulunurken obstrüksiyon ile ilişkisi bulunmamıştır (Tablo 11).

Visseral adipozite ve subkutan yağ dokusu ile komplikasyonlar arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve sonuçlar tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Hastaların bazı komplikasyonlara göre visseral adipozite ve subkutan yağ dokusu değerleri

Komplikasyonlar		Visseral adipozite		p	Subkutan yağ dokusu		p
		Ort	Sdt.		Ort	Sdt.	
Fistül	Var	77,55	(44,79)	0,108	113,39	(95,04)	0,014
	Yok	100,85	(51,80)				
Abse	Var	77,73	(53,53)	0,145	118,01	(98,29)	0,043
	Yok	99,43	(47,68)				
Obstrüksiyon	Var	100,95	(49,64)	0,507	167,69	(114,82)	0,938
	Yok	90,02	(50,71)				
Toplam (n:52)		92,33	(50,20)		165,19	(117,67)	

Unpaired t Testi

Tablo 12. Cinsiyete göre Visseral Adipozite ve Subkutan Yağ Dokusu değerleri

Cinsiyet/VAD-SKY	Kadın (n:23)	Erkek (n:29)	p
Visseral Adipozite Ort.	106.41	81.17	0,071
Subkutan yağ dokusu Ort.	245.26	101.67	<0,001

Hastalık süresi ile visseral adipozite (p:0,375) ve subkutan yağ dokusu ölçümleri (p:0,283) arasında korelasyona rastlanmamıştır (pearson correlation).

Hastaların yaşı ile hastalık süreleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Visseral adipozitenin de yaşla beraber artarak pozitif bir korelasyon oluşturduğu bulundu (p<0,001).

Subkutan yağ dokusu ile yaş arasında herhangi bir korelasyon mevcut değildi.

VKI değerleri ile de visseral adipozite (p:0,042) arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu.

VKI ile subkutan yağ dokusu (p:0,069) arasında daha düşük olmakla birlikte pozitif korelasyon bulundu.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerde granülom görülme sıklığı % 21.9'dur (n:16). Hastalardaki granülom varlığı ile komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>0,05).

Hastalarda granülom varlığı ile visseral adipozite ile subkutan yağ dokusu değerlerine bakılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05)

Tablo 13. Visseral adipozitenin cinsiyete ve CDAI ölçümlerine göre değerlendirilmesi

Visseral Adipozite Ort. BT ölçüm Değerleri/CDAI	CDAI <150	CDAI>150	p
Kadın (n:23)	109,48 (n:19)	91,8 (n:4)	0,537
Erkek (n:29)	88,78 (n:22)	57,27 (n:7)	0,132
Tüm hastalar (n:52)	98,37	69,82	0,094

Unpaired t test

Tablo 14. Subkutan yağ dokusunun cinsiyete ve CDAI ölçümlerine göre değerlendirilmesi

Subkutan Yağ Dokusu Ort. BT ölçüm Değerleri/CDAI	CDAI <150	CDAI>150	p
Kadın (n:23)	257,84 (n:19)	185,55 (n:4)	0,198
Erkek (n:29)	107,87 (n:22)	82,21 (n:7)	0,514
Tüm hastalar (n:52)	177,37	119,78	0,151

Unpaired t test

Hastaların aktivitesi ile visseral adipozite ve subkutan yağ dokusu arasındaki ilişki araştırıldı ve her iki cinste de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. CDAI değeri 150'nin üstünde olanlarda visseral adipozite değerleri daha düşük bulundu.(Tablo 14) Yine aynı grupta subkutan yağ dokusu da düşük bulunmuştur.(Tablo 14)

5. TARTIŞMA

Crohn hastalığı ilk olarak terminal ileumda akut, subakut ve kronik nekrotizan, skar bırakarak iyileşme gösteren inflamasyon bulgusu olarak tanımlandı. Sonraki yıllarda klinik prezentasyonu ve inflamasyon bulgusu saptanan hastalar CH olarak isimlendirildi ve inflamatuvar, penetran ve stenozan olmak üzere üç gruba ayrıldı(64).

Hastalık ilk pikini 15-25 yaş arasında, 2. pikini ise 55-65 yaşlar arasında yapmaktadır. Ülkemizde Tozun ve arkadaşlarının yaptıkları çok merkezli bir çalışmada İBH olanlarda 20-30 ve 60-70 yaşlarda iki pik gösteren bir yaş dağılımı saptanmıştır(6).

Martinez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 452 İBH olgusunun retrospektif olarak değerlendirilmiş ve CH olguları en sık ortaya çıktığı yaş aralığı 20-39 yaş arasında görülmüş ve 60-70 yaş arasında belirgin bir artış görülmemiştir(143).

Lopez ve arkadaşlarının 2003-2005 yılları arasında takip edilen 69 İBH tanılı vakanın değerlendirdiği prospektif bir araştırmada hastalığın erkeklerde ve kadınlarda 35-44 yaşları arasında tanı aldığı saptanmıştır(144).

Bizim çalışmamızda tüm hastaların yaş ortalaması 40 (18-81) olarak saptanmıştır. Kadınlarda ortalama 42, erkeklerde ise 39 yaş olarak bulundu. Literatürdeki diğer çalışmalara benzer sonuçlar elde edildi. Hastalığın genç yaşta görülme sıklığının artması genetik yatkınlıkla beraber çevresel faktörlerin rol aldığı düşünülebilir.

Literatürde; CH'nın kadın ve erkeklerde görülme sıklığı ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Ülkemizde Ozin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada CH için erkek/kadın oranı 1.6/1 olarak bulunurken başka bir derlemede ise kadın/erkek oranı 2/1 olarak saptanmıştır(145, 146). 500 İBH tanılı hasta grubuyla yapılan bir retrospektif araştırmada ise erkek/kadın oranı 0.9/1 olarak bulunmuştur(147). Araştırmamıza dahil ettiğimiz yetmiş üç hastanın 37'si kadın (%50.7), 36'sı erkektir (%49.3). Kadın/erkek oranı 1.02/1 saptanmıştır.

İntestinal komplikasyon riskini ve gelişimini anlamlı olarak artıran bir diğer faktör sigaradır.

Sigara ile CH ilişkisi ilk defa Somerville ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Sekseniki CH tanılı hastalarda yaptıkları araştırmada kontrol grubuna göre daha fazla sigara içen olduğu görülmüştür(148).

Sigara içenlerde ileum tutulumunun anlamlı olarak fazla olduğu, hospitalizasyon ve cerrahi işlem ihtimalinin artmış olduğu gösterilmiştir. Sigara içenlerde klinik, cerrahi, endoskopik rekürrens daha fazla olduğu bilinmektedir. İlaçların etkisini azalttığı ve remiyon süresini kısalttıkları gösterilmiştir(149).

Sigaranın hangi mekanizmayla komplikasyon gelişimini arttırdığı net olarak bilinmemekle beraber intestinal bölgede birçok değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir. Humoral, hücrel ve intestinal immün sistem yapısında değişiklik yaparak etki gösterdiği düşünülmektedir. Sigara içenlerde immünglobülin A düzeyinde azalma olmakta, CD8 T hücrelerini artırarak CD4/CD8 oranını azaltmakta ve immünsüpresif etki yapmaktadır. Hücrelerin fagositik fonksiyonlarına etki ederek bakteriyostatik ve bakterisidal etkilerini azaltmaktadır(149). Araştırmamızda yetmiş üç hastanın 32'si (%43.8) sigara kullanmaktadır. Erkeklerde daha fazla sigara kullanımı olduğu saptanmıştır (%62.5). Sigara içenlerin ise %72'sinde ise CH komplikasyonu gelişmiştir. Bu sonuç sigara kullanımı ile komplikasyonların ilişkili olduğunu göstermek açısından önemlidir. Çalışmalarda da aktif sigara kullanan hastalarda intestinal komplikasyon gelişme oranının anlamlı olarak yüksek bulunduğu çalışmalara benzerdir.

Çalışmamızda atak sıklığı açısından tüm hastaların %84.9'u yılda birden az atak geçirirken kadınların büyük çoğunluğu yılda birden az atak geçirmiş ve erkeklerin neredeyse dörtte biri yılda birden fazla atak geçirmiştir. Mevcut sonucun nedeni olarak ön planda sigara ve ek çevresel nedenler olduğu düşünüldü.

Hamarat ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları bir araştırmada tanı aldığı anda CH'a eşlik eden sistemik hastalıklar değerlendirilmiş, %24 oranında sistemik hastalık ile birliktelik saptanmış. Bu hastalıklar Behçet hastalığı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hipotiroidi olarak gözlenmiş(150). Ülkemizde Özdiil ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise 105 tane CH tanılı hasta incelenmiş. 26 hastada (%24.8) ek sistemik hastalık saptanmış.

Çalışmamızda ise herhangi bir kronik hastalığı olanların oranı %31.5 (n:23) saptandı. Hastalarımızın ikisinde kronik böbrek yetmezliği ve malignite tanısı mevcuttu ve kadın/erkek oranı eşit dağılmaktaydı. Kronik hastalık tanısı olan hastaların 10'unda hipertansiyon, 6'sında KCFT bozukluğu ve 3'ünde diyabetes mellitus mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı çıkmaya da herhangi bir kronik hastalık varlığı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, KCFT bozukluğu kadınlarda daha yüksek sıklıkta görüldü. KCFT yüksekliğinin nedeni araştırıldığında 6 hastanın 3'ünün VKİ yüksek olup obezite ve hepatosteatoz tanılarını aldığı görüldü. Diğer 3 hastada ise KCFT yüksekliğini açıklayabilecek başka bir sebep bulunamayıp ekstraintestinal bulgu olarak değerlendirildi. Çalışmamızda kronik sistemik hastalık ve CH birlikteliği oranı diğer çalışmalara benzer sonuç vermiştir. Ancak eşlik eden hastalığın farklı olması ise hasta grubunun heterojenitesiyle ilgili olduğu düşünüldü.

Crohn hastalığında karın ağrısı, kilo kaybı, ishal ön planda olan semptomlardır. Hastalığın tutulum yerine, lokalizasyonuna göre klinik bulgular değişkenlik göstermektedir.

CH'de terminal ileum tutulumu olan hastalarda sağ alt kadranda ağrısı, yaygın kolik tarzda karın ağrısı gözlenirken kolon tutulumu olan hastalarda ise ishal ve karın ağrısı ön planda saptanmıştır. Rektal tutulum nadir olsa da bu hastalarda tenezzüm olur.

Karın ağrısı en sık görülen semptom iken kilo kaybı, ishal, rektal kanama, ateş sıklıkla eşlik edebilir(65). Uzakdoğu'da yapılan 3100 İBH tanılı hasta grubuyla yapılan bir

çalışmada en sık görülen semptom %67 oranında karın ağrısı ve %48 oranında kanlı ishal iken Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise Crohn hastalarında %81.4 oranında karın ağrısı ile birlikte kilo kaybı, diyare, ateş görülmüştür(151). Bizim çalışmamızda en sık görülen semptom %56.2 ile karın ağrısı olmuş, kilo kaybı yaşayan hastaların oranı ise %30.1 olarak bulunmuştur. İshal tarifleyen hasta %26, kanama %13.7 saptanmıştır. En az tarifledikleri şikayetleri ise bulantı-kusma olmuştur.

Semptomların görülme sıklığının cinsiyetler arasındaki oranlarına bakıldığında kilo kaybı anlamlı olarak erkek hastalarda yüksek bulunmuştur. İstatistiksel olarak cinsiyetler arasında anlamlı bir fark olmasa da yılda birden fazla atak sıklığı erkeklerde biraz daha fazla bulunmuştur. Çalışmamızda sigara içen erkek hastaların sayısının fazla olması dikkate alınarak kilo kaybı ve atak sayısının erkek hastalarda fazla olması sigara ile ilişkili olabileceği gibi çevresel şartlar, sosyoekonomik düzey ve tedavi uyumsuzluğu ile de ilgili olabilir. Araştırmamızda saptanan semptom sıklığı literatürdeki diğer çalışmalarla paralel olarak bulunmuştur.

Crohn hastalarının tutulum yerleriyle ilgili birçok farklı ülkede birden çok çalışma yapılmıştır. Amerika’da yapılan bir çalışmada ileum (%45.1), kolon (%32), ileokolon (%18.6) üst GİS tutulumu (%0.3) olarak saptanmıştır(132). İngiltere’de yapılan çalışmada ise ileum ve kolon tutulumu birbirine yakın bulunmuştur(152). Norveç’te kolon %48.5, ileum %27, ileokolon %22.7 ve üst GİS tutulumu %1.8, Çin’de %44 ileokolon, %29 terminal ileum, %27 oranında kolon tutulumu bildirilmiştir(153, 154). Ülkemizde 330 CH tanılı hasta grubuyla yapılan bir çalışmada 120 (%36.3) hastada ileum, 42 (%12.7) hastada kolon, 156 (%47.2) hastada ileokolon, 2 (%0.7) hastada üst gastrointestinal tutulum saptanmıştır(155). Bizim çalışmamızda bir hastada üst GİS (%1.4), 8 hastada kolon (%11,2) ve 64 hastada (%87.7) ise terminal ileum tutulumu bulduk. Terminal ileum tutulumu yukarıda sözü geçen çalışmalardan daha yüksek orandaydı. Bu durum klasik literatür bilgileri ile uyumludur.

CH intestinal bulguların yanı sıra EİB’lerle karşımıza çıkabilir. Literatürde farklı oranlarda EİB görüldüğü bildirilmiştir. Örneğin; Veloso’nun yaptığı çalışmada inflamatuvar barsak hastalıklarında EİB yaklaşık %21-36 iken Kelvin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise CH’nin %15’inde ekstraintestinal bulgu saptanmıştır(132, 156). Hollanda’da yapılan 1100 İBH tanılı hasta grubunun araştırıldığı bir çalışmada olguların

%17'sinde ekstraintestinal bulgu saptanmıştır(157). Bernstein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %36'sında en az bir ekstraintestinal bulgu saptanırken,(158) Çin'de yapılan 452 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir araştırmada olguların %19'unda birden fazla ekstraintestinal bulgu saptanmış olup en sık artralji-artrit, oral ülser ve deri lezyonlarına rastlanmıştır(153, 158). 500 hasta grubuyla yapılan başka bir araştırmada ise en sık artralji-artrit, oral aft ve sakroileit görülmüştür(159). Çalışmamızda hastaların %38'inde ekstraintestinal bulgu saptandı. Bulgular arasında göz ve hematolojik tutulumu hiç rastlanmazken, bir hastada deri bulgusu, üç hastada hepatobilier tutulum görülmüştür. Hastaların 24'ünde (%32.9) kas-iskelet sistem bulgusu mevcuttur. Bu grupta 15 hastada (%62.5) artralji-artrit, 8 hastada (%33.3) ankilozan spondilit ve bir hastada (%4.2) sakroileit tespit edilmiş. Kas-iskelet sistem tutulumunun literatürle uyumlu olarak yüksek bulunmasına rağmen göz ve hematolojik bulgusu olan hasta saptanmaması ise hasta sayımızın az olmasından kaynaklandığını düşündürdü.

Kadınlar ve erkekler arasında CH klinik ve patolojik seyrindeki farklılıklar hakkında az sayıda çalışma ve bilgi vardır. Wagtmants ve arkadaşlarının yaptığı ekstraintestinal bulguların cinsiyete göre ayrı ayrı incelendiği çalışmada kadın hastalarda ekstraintestinal bulgular daha sık görülmüştür(160). Çalışmamızda cinsiyetler arasında EİB sıklığı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

CH doğal seyrinde yaşam kalitesini ciddi anlamda düşüren komplikasyonlar gelişebilmektedir. Yaklaşık olarak her üç hastanın ikisinde komplikasyon bildirilmiştir(161). Cosnes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 646 Crohn hastasının %60'ında intestinal komplikasyon görülmüştür(162). Ülkemizde Özdil ve arkadaşlarının çalışmada CH'da %32 oranında komplikasyon geliştiğini göstermişler. Kayar ve arkadaşlarının yaptığı başka çalışmada 262 hastanın tanı anında 113'ünde (%43.1) komplikasyon geliştiği görülmüştür(155). Bizim çalışmamızda ise 37 hastada (%50.6) komplikasyon varlığı saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalarla paralel olarak değerlendirilmiştir.

CH transmural inflamasyon ile karakterize olduğundan dolayı GİS komşuluğu olan tüm yapılara fistülize olma eğilimi mevcuttur. Bu nedenle fistül görülme oranı diğer komplikasyonlara göre daha fazladır ve fistül görülme oranı %20-40 olarak gözlenmiştir(163, 164). Çalışmamızda en sık görülen komplikasyon %27.4 ile fistül

olmuştur. Abse %26, ileus %15.1 görülmüştür. Literatür ile uyumlu şekilde penetran, fistülizan komplikasyonlar stenoza, obstrüktif komplikasyonlardan daha sıktır. Mazor ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CH'nin komplikasyonları erkek cinsiyette anlamlı şekilde daha sık görülmüştür. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde erkeklerde fistül gelişme oranı anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Abse gelişmesi erkeklerde istatistiksel olarak sınırdan yüksek iken istatistiksel olarak anlamlı olmasa da obstrüksiyon yine erkek cinsiyette yüksek bulunmuştur. Mevcut sonuçların erkeklerde sigara içmenin yüksek olması ile ilişkilendirilebilir. Erkek hastalarda sigara içme oranının yüksek olduğu ve sigaranın CH'de inflamasyonu tetikleyerek ve atak sıklığını artırarak komplikasyona yol açtığı düşünüldü.

CH tanılı hastalarda klinik durumu ve tedavi etkilerini izlemek amacıyla CDAI skorlama sistemi kullanılır. Skorlama sistemine göre 4 grupta incelenir. Asemptomatik remisyon (<150), hafif-orta şiddetli hastalık (150-220), orta şiddette hastalık (220-450), ciddi fulminan hastalık (>450). Ancak yapılan çalışmalarda CDAI skorlama sistemi barsakta gelişen mukozal değişiklikleri yeterince yansıtamadığı ve tedavi izlemi için yetersiz olduğu gösterilmektedir(165). Ülkemizde 2020 yılında yapılan bir çalışmada klinik olarak remisyondaki asemptomatik (CDAI<150) olan hastaların kolonoskopi ile saptanan gerçek hastalık aktivitesi ile ilişkisi araştırılmış, skoru 150'den düşük olan hastaların %58'inde kolonoskopilerinde aktif mukoza lezyonları saptanmış(166). Bizim çalışmamızda hastalarımız CDAI skoruna göre 150'nin altında ve üzerinde olmak üzere iki gruba ayrıldı. 150'nin altında 59 hasta, üzerinde ise 14 hasta mevcuttu. CDAI ve komplikasyon varlığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde CDAI skoru 150'nin altında olan grupta anlamlı olarak fistül ve abse sıklığı yüksek bulunmuştur. Obstrüksiyon sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yine CDAI skoru 150'nin altında olanlarla yüksektir. Her ne kadar skorlamaya göre remisyonda olduğu düşünülse de hastalarımızın endoskopik iyileşmeyi, mukozal iyileşmeyi göstermediği düşünüldü. ECCO önerilerine göre remisyon demek için endoskopik iyileşmeyi de göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Bundan dolayı skorlama sistemine göre atak döneminde olmasalar bile komplikasyon varlığı mevcut.

Granülom varlığının iyi ya da kötü prognozla ilişkili olup olmadığı tartışmalıdır, çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Anseline ve arkadaşları 24 yıl boyunca 130 hastada ameliyat

sonrası nüksü öngörebilecek çeşitli faktörleri incelemiş, granülom ile nüks olasılığı arasında anlamlı pozitif ilişki saptamışlardır(59). Glass ve arkadaşları ile Chambers ve arkadaşları farklı tarihlerde yaptıkları çalışmalarda ise granülomlu hastalarda ameliyat sonrası nüks sıklığının daha az olduğunu ve daha iyi prognoza sahip olduklarını saptamışlardır(60, 61). Bizim çalışmamızda ise 16 (%21.9) hastamızda granülom varlığı mevcuttu. Ancak granülom varlığı ile komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Literatürde VKİ ile CH görülme riski arasında ilişki olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar vardır. Vücut kitle indeksi (VKİ) >30 olan hastalarda, normal aralıkta olanlara göre CH riskinin arttığı bildirilmiş, başlangıç VKİ'sindeki her 5kg/m²'lik artışa CH riskinde yaklaşık %16'lık artış saptanmıştır(42). VKİ yüksek olan hastalarda komplikasyonlar ile ilişki açısından bazı çalışmalar yapılmıştır. Hass ve arkadaşlarının 2006'da yaptığı bir araştırmada VKİ 25'in altı ile 25 ve üzerinde olmak üzere hastaları iki gruba ayırmışlar. VKİ 25 ve üzeri olan hasta grubunda diğer gruba göre ilk cerrahi müdahale gerektiren komplikasyon gelişmesi daha kısa sürede olduğuna ve daha agresif tedavi gerektiğini bildirmişlerdir(167). Patricia ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada 846 CH tanısı olan hasta grubunun VKİ ve komplikasyonları arasındaki ilişki değerlendirilmiş, önceki çalışmadan farklı olarak VKİ>30 olan hasta grubunda perianal hastalık ve striktür gelişmesi ile ilgili bir korelasyon saptanmamış ve obez hastaların VKİ<25 altında grup ile kıyaslandığında ise obezite daha düşük penetran komplikasyon riski ile ilişkilendirilmiştir(168). Çalışma hastalarında VKİ>30 olan grupta Anti-TNF tedavisi önceden almış veya hala almakta olan hasta sayısı fazla olup diğer çalışmadan farklı sonucu erken dönemde başlanılan Anti-TNF tedavinin kilo artışı etkisine ve komplikasyon gelişmesine koruyucu etkisine bağlamışlar. Bizim çalışmamızda Patricia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde fistülü olan hastalarda VKİ değerleri düşük bulunmuştur(p<0,05). Abse gelişmiş hastalarda da istatistiksel olarak sınırdan anlamlı düşük tespit edilmiştir(p:0,069). Ancak obstrüksiyon, perforasyon ve striktür varlığı ile VKİ değerleri arasında bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Kimberley ve arkadaşlarının 2017'de yaptıkları çalışmada 482 Crohn hastasının visseral adipoz doku hacmi ölçülmüş, VAD hacmi yüksek olanlarda CH penetran komplikasyonlarıyla korelasyon gösterdiğini, striktür veya perianal hastalık ile ilgili ilişki

görülmediğini bildirerek VAD'ın fazla olması uzun dönemde CH progresyonunu olumsuz etkilediğini öne sürmüşlerdir. Tanı anında VAD hacmi yüksek olan hastaların fistül oluşma riskinin diğerlerine göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir(169).

Büning ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada CH tanılı sadece 31 kadın hasta grubunda VAD hacmi ile komplikasyonlar arasındaki ilişki değerlendirilmiş, VAD hacmi yüksek olan hastalarda striktür ve fistül komplikasyonları diğer gruba göre daha fazla gelişmiş olarak saptanmıştır(170).

Araştırmamızda 52 hastanın BT ile VAD hacmi ve subkutan yağ doku hacmi hesaplandı. Visseral adipozite ve subkutan yağ dokusu hacmi ile komplikasyonlar arasındaki ilişki değerlendirildi. Kraft ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya benzer şekilde visseral adipozite hacminin düşük olduğu hastalarda fistül ve absenin daha fazla olduğu görüldü.

Crohn hastalığı komplikasyonları ile arasındaki ilişki değerlendirildiğinde subkutan yağ dokusu fistül ve absesi olan hastalarda anlamlı olarak düşük bulundu. Obstrüksiyon ile ilişki bulunmadı. Ayrıca kadın hastalarda subkutan yağ dokusu erkek hastalara göre yüksek saptanmıştır. Bu hastaların hepsinin vücut kitle indeksi yüksek olup subkutan yağ dokusunun yüksek değerlerde olması hastaların fazla kilolu veya obez olması ile ilişkilendirildi.

Bulduğumuz sonuçların diğer çalışmalardan farklı çıkmasında öncelikli olarak hastalarımızın başvuruda gecikmesinin, tedavi düzensizliğinin, komplikasyonun geliştiği ana kadar kilo kaybı, malnütrisyon bulgularının ilerlediği düşünüldü. Mevcut çalışmalar yurtdışı kaynaklı olduğu için genetik farklılığın da rolünün olduğu düşünüldü. Ayrıca diğer yapılan çalışmalarda hastaların visseral adipozite hacminin aktif hastalık döneminde hesaplandığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamıza aldığımız hastaların bir bölümü remisyondaydı. Aktif hastalık döneminde artış gösteren inflamasyon ve komplikasyon gelişme riski nedeniyle ölçülen visseral adipozite değeri ile komplikasyonlar arasındaki ilişki farklı sonuçlanmış olabilir.

Visseral adipozite ve subkutan yağ dokusunun Crohn hastalığının klinik ve histopatolojik özellikleri ile ilişkisi değerlendirildi. Visseral adipoz doku ve subkutan yağ doku

hacminin granülom varlığı, CDAI değerleri, hastalık süresi ve yaş ile korelasyonu olup olmadığına bakıldı.

Granülom varlığı ve hastalık süresi ile bir korelasyon saptanmadı.

CDAI değerleri ile visseral adipozite ve subkutan yağ dokusu değerlerine bakıldığından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da CDAI>150 olanlarda visseral adipozite ve subkutan yağ dokusu daha düşük bulundu. Ancak CDAI skoru 150 üzerinde olan hasta sayımız az olduğundan ve skoru 450 üzerinden üzerinde hastamız olmadığından dolayı genelleme yapmak mümkün olmamaktadır. Atak dönemlerinde oral alım azlığı ve kilo kaybından dolayı visseral adipoz dokuda ve subkutan yağ dokusunda azalma olabileceği ve bu yüzden düşük olarak bulunduğu düşünüldü.

Visseral adipozite değeri ile hastaların yaşları arasında pozitif korelasyon saptandı. Yaş arttıkça VAD hacminde artış gözlemlendi. Subkutan yağ dokusu ile yaş arasında herhangi bir korelasyon mevcut değildi.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza 01.01.2021 ile 01.01.2022 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Ana Bilim Dalı servis ve polikliniğinde takip ve tedavi edilen hastalar alındı. Klinik, endoskopik ve/veya histopatolojik olarak Crohn Hastalığı tanısı olan 73 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların incelenmesi retrospektif olarak yapıldı. Retrospektif olması nedeniyle çalışmanın sonuçlarının eksik veya hatalı kayıtlar nedeniyle etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kayseri ve yöresindeki Crohn hastalarının özellikleri ve komplikasyonlarının visseral adipozite ile ilişkisini değerlendirdiğimiz çalışmada aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz toplamda yetmiş üç hastanın 37'si kadın (%50.7), 36'sı erkektir (%49.3). Tüm hastaların yaş ortalaması 40.78 ± 15.29 olup (min-max:18-81) kadın hastaların yaş ortalaması 42.13 ± 15.13 (min-max:18-81) iken erkeklerin yaş ortalaması 39.38 ± 15.54 (min-max:19-77) yıldır.

Tanı alma yaşı sadece 3 hastada 18 yaş ve altındadır. Hastaların hastalık süreleri ortalama 5 ± 4.54 (min-max:1-25) yıldır.

Cinsiyetler arasında hastalık süresi açısından anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$), kadınlarda hastalık süresi 4.81 ± 4.46 , erkeklerde ise 5.19 ± 4.68 yıldır.

Tüm hastalar için sigara kullanma oranı %43.8 (n:32) dir. Erkek hastalarda sigara içme oranı kadın hastalara göre daha yüksek bulundu. Erkek hastalarda komplikasyon ve atak sıklığının da fazla olması sigara kullanımı ile ilişkilendirildi.

En sık görülen semptom %56.2 ile karın ağrısı saptandı. Kilo kaybı yaşayan hastaların oranı ise %30.1 olarak bulundu. Hastaların en az tarifledikleri şikayetleri ise bulantı-kusma oldu. Semptomların görülme sıklığının cinsiyetler arasındaki oranları değerlendirildiğinde kilo kaybı anlamlı olarak erkeklerde daha yüksek bulundu. Karın ağrısı ve yılda birden fazla atak sıklığı erkeklerde biraz daha fazla iken kanama şikayeti kadınlarda daha sıklıkta bulundu.

Hastalarımızda literatür ile uyumlu olarak en çok terminal ileum tutulumu olduğu görüldü(n:64).

Hastalarda en sık görülen komplikasyon %27.4 ile fistül olarak bulundu. Abse sıklığı %26.0 saptandı. Komplikasyonlar açısından hastalar cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkek hastalarda anlamlı olarak fistül yüksek bulundu. Abse erkeklerde istatistiksel olarak sınırdan yüksek bulundu.

Tüm hastalarda granülom varlığı sıklığı %21.9'dur (n:16). Hastalardaki granülom varlığı ile komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Hastaların CDAI değerlerine bakıldığında 150'nin altında olan grupta anlamlı olarak fistül ve abse sıklığı yüksek bulundu.

Fistülü olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde VKİ değerleri düşük iken sınırdan anlamlı olarak VKİ değerleri absesi olan hastalarda düşük bulundu.

Obstrüksiyon, perforasyon ve striktür varlığı ile VKİ değerleri arasında bir ilişki bulunmadı.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 52'sinin visseral adipozite değerleri hesaplanabildi ve ortalama $92,33 \pm 50,20$ (min-max:8,1-193,0) bulundu. Subkutan yağ dokusu hesaplanan 52 hastanın ortalama değerleri $165,19 \pm 117,67$ (min-max: 1,48-507,0) olarak bulundu.

Visseral adipozite ve subkutan yağ dokusu ile komplikasyonlar arasındaki ilişki değerlendirildi. Anlamlı olarak değerlendirilmese de fistül ve absesi olan hastalarda visseral adipozite değerleri daha düşük saptandı. Subkutan yağ dokusu fistül ve absesi olan hastalarda anlamlı olarak düşük bulunurken obstrüksiyon ile ilişkisi bulunmadı.

Visseral adipozite değeri ile hastaların yaşları arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Subkutan yağ dokusu ile yaş arasında herhangi bir korelasyon mevcut değildi.

Çalışmamızın tek bir üniversitede yapılmış olmasından ötürü bulgularımızın bütün CH için genellenebilmesi mümkün değildir. Visseral adipozite ve CH komplikasyonlarıyla ilgili çok az çalışma mevcuttur. Daha net aydınlatılabilmesi açısından prospektif çalışmalara ve daha çok sayıda hasta grubuna ihtiyaç mevcuttur.

7. KAYNAKÇA

1. Riegler G, Arimoli A, Esposito P, Iorio R, Carratù R. Clinical evolution in an outpatient series with indeterminate colitis. *Diseases of the colon and rectum*. 1997;40(4):437-9.
2. Kornbluth A, Salomon P, Sachar D. Crohn's disease. *Gastrointestinal Disease*, Chap63. WB Saunders, Philadelphia; 1993.
3. Kew M, Feldman M, Friedman L, Brandt L. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 2006.
4. Fink C, Karagiannides I, Bakirtzi K, Pothoulakis CJ. Adipose tissue and inflammatory bowel disease pathogenesis. 2012;18(8):1550-7.
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. 2012;142(1):46-54. e42.
6. Tozun NJ. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. 2009;43(1):51-7.
7. M'koma AE. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. 2013;6:CGast. S12731.
8. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. 2017;390(10114):2769-78.
9. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. 2013;62(4):630-49.
10. Loftus Jr EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. 2004;126(6):1504-17.
11. Peppercorn MA, Cheifetz AS. Definition, epidemiology, and risk factors in inflammatory bowel disease. 2015.

12. Kılıç Z, Uysal S, Nadir IJGG. İnflamatuvar barsak hastalıklarında etyopatogenez. 2007;11:34-9.
13. Mayberry JF, Judd D, Smart H, Rhodes J, Calcra B, Morris JSJD. Crohn's disease in Jewish people—an epidemiological study in south-east Wales. 1986;35(4):237-40.
14. Dağlı Ü, Group IS, editors. Epidemiology and genetics of inflammatory bowel disease in Turkey. Falk Symposium.
15. Swaroop PPJCigm. Inflammatory bowel diseases in the elderly. 2007;23(4):809-21.
16. Kildebo S, Nordgaard K, Aronsen O, Breckan R, Burhol P, Jorde RJSjog. The incidence of ulcerative colitis in Northern Norway from 1983 to 1986. 1990;25(9):890-6.
17. Kirsner JJBG. Overview of etiology, pathogenesis, and epidemiology of inflammatory bowel disease. 1995:1293-325.
18. Ardizzone S, Bollani S, Manzionna GJEjog, hepatology. Inflammatory bowel disease approaching the 3rd millennium: pathogenesis and therapeutic implications? 1999;11(1):27-32.
19. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CSJTAjog. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. 2012;107(9):1399.
20. Rubin DT, Hanauer SBJEjog, hepatology. Smoking and inflammatory bowel disease. 2000;12(8):855-62.
21. Berg DJ, Zhang J, Weinstock JV, Ismail HF, Earle KA, Alila H, et al. Rapid development of colitis in NSAID-treated Il-10-deficient mice. 2002;123(5):1527-42.
22. Bonner GF, Fakhri A, Vennamaneni SRJIbd. A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. 2004;10(6):751-7.
23. Godet P, May G, Sutherland LJG. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. 1995;37(5):668-73.

24. Ko Y, Butcher R, Leong RWJWjogW. Epidemiological studies of migration and environmental risk factors in the inflammatory bowel diseases. 2014;20(5):1238.
25. Galvez J, Rodríguez-Cabezas ME, Zarzuelo AJMn, research f. Effects of dietary fiber on inflammatory bowel disease. 2005;49(6):601-8.
26. Koletzko S, Sherman P, Corey M, Griffiths A, Smith CJBMMJ. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. 1989;298(6688):1617.
27. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik JJOjotACoG, et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. 2008;103(11):2925-31.
28. Hart A, Kamm MJAp, therapeutics. Mechanisms of initiation and perpetuation of gut inflammation by stress. 2002;16(12):2017-28.
29. Goodhand JR, Wahed M, Rampton DSJErrog, hepatology. Management of stress in inflammatory bowel disease: a therapeutic option? 2009;3(6):661-79.
30. Timmer A, Preiss JC, Motschall E, Ruecker G, Jantschek G, Moser GJCDoSR. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. 2011(2).
31. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. 2005;308(5728):1635-8.
32. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. 2011;60(5):631-7.
33. Martinez C, Antolin M, Santos J, Torrejon A, Casellas F, Borrueal N, et al. Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission. 2008;103(3):643-8.
34. Martinez-Medina M, Aldeguer X, Gonzalez-Huix F, Acero D, Garcia-Gil JLJIbd. Abnormal microbiota composition in the ileocolonic mucosa of Crohn's disease patients as revealed by polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis. 2006;12(12):1136-45.
35. Ryan P, Kelly RG, Lee G, Collins JK, O'sullivan GC, O'connell J, et al. Bacterial DNA within granulomas of patients with Crohn's disease—detection by laser capture microdissection and PCR. 2004;99(8):1539-43.

36. Hermon-Taylor JJG. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. 2001;49(6):755-7.
37. Wakefield AJ, Ekbom A, Dhillon AP, Pittilo RM, Pounder REJG. Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection. 1995;108(3):911-6.
38. Thompson N, Pounder R, Wakefield A, Montgomery SJTL. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? 1995;345(8957):1071-4.
39. Lisby G, Andersen J, Engbaek K, Binder VJSjog. *Mycobacterium paratuberculosis* in intestinal tissue from patients with Crohn's disease demonstrated by a nested primer polymerase chain reaction. 1994;29(10):923-9.
40. Lavy A, Broide E, Reif S, Keter D, Niv Y, Odes S, et al. Measles is more prevalent in Crohn's disease patients. A multicentre Israeli study. 2001;33(6):472-6.
41. Van Der Sloot KW, Joshi AD, Bellavance DR, Gilpin KK, Stewart KO, Lochhead P, et al. Visceral adiposity, genetic susceptibility, and risk of complications among individuals with Crohn's disease. 2017;23(1):82-8.
42. Chan SS, Chen Y, Casey K, Olen O, Ludvigsson JF, Carbonnel F, et al. Obesity is associated with increased risk of Crohn's disease, but not ulcerative colitis: a pooled analysis of five prospective cohort studies. 2022;20(5):1048-58.
43. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Floderus-Myrhed BJG. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. 1988;29(7):990-6.
44. Lesage S, Zouali H, Cézard J-P, Colombel J-F, Belaiche J, Almer S, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. 2002;70(4):845-57.
45. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJ, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. 2002;122(4):867-74.
46. Hugot J-P, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. 1996;379(6568):821-3.

47. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. 2001;411(6837):603-6.
48. Scaldaferrri F, Fiocchi CJ. Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis. 2007;8(4):171-8.
49. Zhang Y-Z, Li Y-Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. 2014;20(1):91.
50. Grisham MB. Oxidants and free radicals in inflammatory bowel disease. 1994;344(8926):859-61.
51. Williams J, Hughes L, Hallett MB. Toxic oxygen metabolite production by circulating phagocytic cells in inflammatory bowel disease. 1990;31(2):187-93.
52. Mullin GE, Lazenby AJ, Harris ML, Bayless TM, James SP. Increased interleukin-2 messenger RNA in the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1992;102(5):1620-7.
53. Caradonna L, Amati L, Lella P, Jirillo E, Caccavo DJ. Phagocytosis, killing, lymphocyte-mediated antibacterial activity, serum autoantibodies, and plasma endotoxins in inflammatory bowel disease. 2000;95(6):1495-502.
54. Guslandi M. Probiotics for chronic intestinal disorders. 2003;98(3):520.
55. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease: relationship between the clinical pattern and prognosis. 1985;88(6):1818-25.
56. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease E-book: pathophysiology, diagnosis, management: Elsevier health sciences*; 2020.
57. Okada M, Maeda K, Yao T, Iwashita A, Nomiya Y, Kitahara K. Minute lesions of the rectum and sigmoid colon in patients with Crohn's disease. 1991;37(3):319-24.
58. Antonius JI, Gump FE, Lattes R, Lepore MJ. A study of certain microscopic features in regional enteritis, and their possible prognostic significance. 1960;38(6):889-905.

59. Anseline P, Wlodarczyk J, Murugasut RJJoBS. Presence of granulomas is associated with recurrence after surgery for Crohn's disease: experience of a surgical unit. 1997;84(1):78-82.
60. Glass R, Baker WJG. Role of the granuloma in recurrent Crohn's disease. 1976;17(1):75-7.
61. Chambers T, Morson BJG. The granuloma in Crohn's disease. 1979;20(4):269-74.
62. WE SJGL, Ausiello D . Cecil Textbook of Medicine. 22th Ed. Ankara: Güneş Kitabevi. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (Çeviri: Şeker G, Özmen MM). 2006;9.
63. Munkholm PJDmb. Crohn's disease--occurrence, course and prognosis. An epidemiologic cohort-study. 1997;44(3):287-302.
64. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Gastroenterology PPCotACoGJOjotACo, ACG. Management of Crohn's disease in adults. 2009;104(2):465-83.
65. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder VJSjog. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. 1995;30(7):699-706.
66. Sands BEJRMJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease and overview of pathogenesis. 2009;92(3):73.
67. Schwartz DA, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. 2002;122(4):875-80.
68. Fordtran JS. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management: Saunders; 1998.
69. Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). 2005;41(1):49-55.
70. Decker GAG, Loftus Jr EV, Pasha TM, Tremaine WJ, Sandborn WJJlbd. Crohn's disease of the esophagus: clinical features and outcomes. 2001;7(2):113-9.
71. Wagtmans M, Verspaget H, Lamers C, Van Hogezaand RJAJoG. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease. 1997;92(9).

72. Nugent FW, Roy MAJAJoG. Duodenal Crohn's disease: an analysis of 89 cases. 1989;84(3).
73. Yamamoto T, Allan R, Keighley MJSjog. An audit of gastroduodenal Crohn disease: clinicopathologic features and management. 1999;34(10):1019-24.
74. Poggioli G, Stocchi L, Laureti S, Selleri S, Marra C, Salone M, et al. Duodenal involvement of Crohn's disease. 1997;40(2):179-83.
75. Cooke W, Swan CJQAIJoM. Diffuse jejuno-ileitis of Crohn's disease. 1974;43(4):583-601.
76. Demir N, Erzin YJGG. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Klinik Belirtiler. 2014;18(4).
77. Morpurgo E, Petras R, Kimberling J, Ziegler C, Galandiuk SJDotc, rectum. Characterization and clinical behavior of Crohn's disease initially presenting predominantly as colitis. 2003;46(7):918-24.
78. Yantiss R, Odze RJH. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. 2006;48(2):116-32.
79. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SBJG. AGA technical review on perianal Crohn's disease. 2003;125(5):1508-30.
80. Caprilli R, Gassull MA, Escher J, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. 2006;55(suppl 1):i36-i58.
81. Etienney I, Bouhnik Y, Gendre J-P, Lémann M, Cosnes J, Matuchansky C, et al. Crohn's disease over 20 years after diagnosis in a referral population. 2004;28(12):1233-9.
82. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley Jr MLJG. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. 1979;77(4):914-20.
83. Yamada T, Alpers DH, Kalloo AN, Kaplowitz N, Owyang C, Powell DW. Textbook of gastroenterology: John Wiley & Sons; 2011.
84. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GDJJotAMA. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. 1932;99(16):1323-9.

85. Desreumaux P, Ernst O, Geboes K, Gambiez L, Berrebi D, Müller-Alouf H, et al. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. 1999;117(1):73-81.
86. Subramanian VJIBD. Visceral adipose tissue in Crohn's disease: Satan or samaritan? 2012;18(9):1795-6.
87. Thompson NP, Fleming DM, Charlton J, Pounder RE, Wakefield AJEjog, hepatology. Patients consulting with Crohn's disease in primary care in England and Wales. 1998;10(12):1007-12.
88. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. 2016;10(3):239-54.
89. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. 2017;11(1):3-25.
90. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel J-F, Sandborn WJIbd. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. 2011;17(1):471-8.
91. Barrie A, Regueiro MJIBd. Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. 2007;13(11):1424-9.
92. Das KMJDD, sciences. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease (new insights into autoimmune pathogenesis). 1999;44(1):1-13.
93. Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, Louis E, Fanning G, Targan S, et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. 1997;112(6):1845-53.
94. Gravallese EM, Kantrowitz FGJAJog. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. 1988;83(7).
95. Sheth T, Pitchumoni CS, Das KMJJocg. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease: a revisit in search of immunopathophysiological mechanisms. 2014;48(4):308-17.

96. Orchard T, Wordsworth B, Jewell DJG. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. 1998;42(3):387-91.
97. Rodríguez-Reyna TS, Martínez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JKJWjogW. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. 2009;15(44):5517.
98. Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, De Keyser F, Mielants HJTL. Crohn's disease associated with spondyloarthritis: effect of TNF- α blockade with infliximab on articular symptoms. 2000;356(9244):1821-2.
99. Brewerton D, Nicholls A, Caffrey M, Walters D, James DJTL. HL-A 27 and arthropathies associated with ulcerative colitis and psoriasis. 1974;303(7864):956-8.
100. Bourikas LA, Papadakis KAJIbd. Musculoskeletal manifestations of inflammatory bowel disease. 2009;15(12):1915-24.
101. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BNJAoim. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. 2000;133(10):795-9.
102. Baiocco PJ, David Gorman B, Korelitz BIJDd, sciences. Uveitis occurring after colectomy and ileal-rectal sleeve anastomosis for ulcerative colitis. 1984;29(6):570-2.
103. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, Lauer AK, Kurz DE, Pickard TD, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. 2005;123(7):903-12.
104. Thornton J, Teague R, Low-Beer T, Read AJG. Pyoderma gangrenosum and ulcerative colitis. 1980;21(3):247-8.
105. Orchard TR, Chua C, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DPJG. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. 2002;123(3):714-8.
106. Kimble RM, Tickler AK, Nicholls VS, Cleghorn GJJopg, nutrition. Successful topical tacrolimus (FK506) therapy in a child with pyoderma gangrenosum. 2002;34(5):555-7.

107. Osmanoğlu N, Tekin F, ÖZÜTEMİZ Ö, Ersöz G, Tekeşin OJTJoG. The prevalence of inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. 2005;16(4):240-1.
108. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KRJWjogW. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. 2006;12(30):4819.
109. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, McCarthy JTJTAjog. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. 1998;93(4):504-14.
110. Greenstein AJ, Sachar DB, Tzakis A, Sher L, Heimann T, Aufses Jr AHJTAjos. Course of enterovesical fistulas in Crohn's disease. 1984;147(6):788-92.
111. Present DH, Rabinowitz JG, Banks PA, Janowitz HDJNEJoM. Obstructive hydronephrosis: A frequent but seldom recognized complication of granulomatous disease of the bowel. 1969;280(10):523-8.
112. Verbanck J, Lameire N, Praet M, Ringoir S, Elevation A, Barbier FJACB. Renal amyloidosis as complication of Crohn's disease. 1979;34(1):6-13.
113. Archimandritis A, Weetch MJBMMJ. Kidney granuloma in Crohn's disease. 1993;307(6903):540.
114. Aadland E, Øegaard O, Røseth A, Try KJSjog. Free protein S deficiency in patients with chronic inflammatory bowel disease. 1992;27(11):957-60.
115. TALBOT RW, HEPPELL J, DOZOIS RR, BEART Jr RW, editors. Vascular complications of inflammatory bowel disease. Mayo Clinic Proceedings; 1986: Elsevier.
116. Yassinger S, Adelman R, Cantor D, Halsted CH, Bolt RJJG. Association of inflammatory bowel disease and large vascular lesions. 1976;71(5):844-6.
117. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JFJG. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. 2005;129(3):827-36.
118. Lossos A, River Y, Eliakim A, Steiner IJN. Neurologic aspects of inflammatory bowel disease. 1995;45(3):416-21.
119. Sedwick L, Klingele TG, Burde RM, Behrens MMJJocn-o. Optic neuritis in inflammatory bowel disease. 1984;4(1):3-6.

120. Nemni R, Fazio R, Corbo M, Sessa M, Comi G, Canal NJN. Peripheral neuropathy associated with Crohn's disease. 1987;37(8):1414-.
121. Bachmeyer C, Leclerc-Landgraf N, Laurette F, Coutarel P, Cadranel J-F, Médioni J, et al. Acute autoimmune sensorineural hearing loss associated with Crohn's disease. 1998;93(12):2565-7.
122. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. 2004;10(5):661-5.
123. Florin TH, Paterson EW, Fowler EV, Radford-Smith GL. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. 2006;41(3):306-11.
124. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. 2015;110(3):444-54.
125. Reumaux D, Sendid B, Poulain D, Duthilleul P, Dewit O, Colombel J-F, et al. Serological markers in inflammatory bowel diseases. 2003;17(1):19-35.
126. Leyendecker JR, Bloomfeld RS, DiSantis DJ, Waters GS, Mott R, Bechtold RE. MR enterography in the management of patients with Crohn disease. 2009;29(6):1827-46.
127. Dignass A, Van Assche G, Lindsay J, Lémann M, Söderholm J, Colombel J, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. 2010;4(1):28-62.
128. Sailer J, Peloschek P, Schober E, Schima W, Reinisch W, Vogelsang H, et al. Diagnostic value of CT enteroclysis compared with conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. 2005;185(6):1575-81.
129. Modigliani R, Mary J-Y, Simon J-F, Cortot A, Soule J-C, Gendre J-P, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease: evolution on prednisolone. 1990;98(4):811-8.
130. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. 2005;100(11):2407-18.

131. Danese S, Fiorino G, Mary J-Y, Lakatos PL, D'haens G, Moja L, et al. Development of red flags index for early referral of adults with symptoms and signs suggestive of Crohn's disease: an IOIBD initiative. 2015;9(8):601-6.
132. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus Jr EVJG. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. 2010;139(4):1147-55.
133. Feuerstein JD, Cheifetz AS, editors. Crohn disease: epidemiology, diagnosis, and management. Mayo Clinic Proceedings; 2017: Elsevier.
134. Melmed GY, Elashoff R, Chen GC, Nastaskin I, Papadakis KA, Vasiliauskas EA, et al. Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study. 2007;5(5):602-8.
135. Best WR, Bectel JM, Singleton JW, Kern Jr FJG. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. 1976;70(3):439-44.
136. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. 2019;13(2):144-64K.
137. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. 2020;14(1):4-22.
138. Podolsky DKJNEJM. Inflammatory bowel disease.(First of two parts). 1991;325:928-37.
139. Summers RW, Switz DM, Sessions Jr JT, Bectel JM, Best WR, Kern Jr F, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. 1979;77(4):847-69.
140. Farrell R, Peppercorn MJW, MA: Wolters Kluwer. Updated January. Overview of the medical management of severe or refractory Crohn disease in adults. 2016;14.
141. Penner RM, Fedorak RJUW, MA: UpToDate. Adalimumab for treatment of Crohn's disease in adults. 2015.
142. Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L, Hather G, Demuth D, Mosli M, et al. Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. 2018;53(9):1048-64.

143. Martinez-Salmeron J, Rodrigo M, De Teresa J, Nogueras F, García-Montero M, De Sola C, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Province of Granada, Spain: a retrospective study from 1979 to 1988. 1993;34(9):1207-9.
144. Lopez-Serrano P, Perez-Calle J, Carrera-Alonso E, Pérez-Fernández T, Rodríguez-Caravaca G, Boixeda-de-Miguel D, et al. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. 2009;101(11):768-72.
145. Ozin Y, Kilic M, Nadir I, Cakal B, Disibeyaz S, Arhan M, et al. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkey. 2009;18(2):157-62.
146. Baumgart DCJDÄI. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. 2009;106(8):123.
147. Vahedi H, Merat S, Momtahn S, Olfati G, KAZAZI A, Tabrizian T, et al. Epidemiologic characteristics of 500 patients with inflammatory bowel disease in Iran studied from 2004 through 2007. 2009.
148. Somerville KW, Logan R, Edmond M, Langman MJB MJ. Smoking and Crohn's disease. 1984;289(6450):954-6.
149. Birrenbach T, Böcker U JIbd. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. 2004;10(6):848-59.
150. Hamarat H. ESOGÜ Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde inflamatuvar barsak hastalığı tanısı ile takip edilen hastaların retrospektif değerlendirilmesi. 2010.
151. Wang Y, Ouyang Q, gastroenterology ACIWGJJ, hepatology. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. 2007;22(9):1450-5.
152. Smith BR, Arnott ID, Drummond HE, Nimmo ER, Satsangi J JIbd. Disease location, anti-Saccharomyces cerevisiae antibody, and NOD2/CARD15 genotype influence the progression of disease behavior in Crohn's disease. 2004;10(5):521-8.
153. Jiang L, Xia B, Li J, Ye M, Yan W, Deng C, et al. Retrospective survey of 452 patients with inflammatory bowel disease in Wuhan city, central China. 2006;12(3):212-7.
154. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. 2007;5(12):1430-8.

155. Kayar Y, Baran B, Ormeci AÇ, Akyüz F, Demir K, Beşiktaş F, et al. Yeni Yazılar.
156. Veloso FTJWjogW. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? 2011;17(22):2702.
157. Hadithi M, Cazemier M, Meijer GA, Bloemena E, Felt-Bersma RJ, Mulder CJ, et al. Retrospective analysis of old-age colitis in the Dutch inflammatory bowel disease population. 2008;14(20):3183.
158. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu NJTAjog. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. 2001;96(4):1116-22.
159. Skrzydło-Radomska B, Radwan P, Radwan-Kwiątek KJAoA, Medicine E. Retrospective analysis of hospital admissions of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease from semi-rural and rural regions in the Department of Gastroenterology in Lublin between 2000-2006. 2008;15(2).
160. Wagtmans M, Verspaget H, Lamers C, Van Hogezaand RJTAjog. Gender-related differences in the clinical course of Crohn's disease. 2001;96(5):1541-6.
161. Louis E, Belaiche J, Reenaers CJWJoGW. Do clinical factors help to predict disease course in inflammatory bowel disease? 2010;16(21):2600.
162. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. 2002;8(4):244-50.
163. Levy C, Tremaine WJJIbd. Management of internal fistulas in Crohn's disease. 2002;8(2):106-11.
164. Kırat H, Remzi FJTKJGS. Surgical Treatment in Inflammatory Bowel Disease. 2009;2:98-107.
165. Xiang J-Y, Ouyang Q, Li G-D, Xiao N-PJWjogW. Clinical value of fecal calprotectin in determining disease activity of ulcerative colitis. 2008;14(1):53.
166. Hasanova G, Barutçuoğlu B, Ünal NG, Ak G, Özütemiz Ö. Klinik Remisyonda olan Crohn Hastalarında Hastalık Aktivitesinin Erken Öngörüsü.
167. Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD, Lichtenstein GRJCG, Hepatology. The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn's disease. 2006;4(4):482-8.

168. Pringle PL, Stewart KO, Peloquin JM, Sturgeon HC, Nguyen D, Sauk J, et al. Body mass index, genetic susceptibility, and risk of complications among individuals with Crohn's disease. 2015;21(10):2304-10.
169. Van Der Sloot KW, Joshi AD, Bellavance DR, Gilpin KK, Stewart KO, Lochhead P, et al. Visceral Adiposity, Genetic Susceptibility, and Risk of Complications Among Individuals with Crohn's Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(1):82-8.
170. Büning C, von Kraft C, Hermsdorf M, Gentz E, Wirth EK, Valentini L, et al. Visceral adipose tissue in patients with Crohn's disease correlates with disease activity, inflammatory markers, and outcome. 2015;21(11):2590-7.



EKLER

İSİM ,SOYİSİM :

TC NO/DOSYA NO :

CROHN HASTALIĞI TANISI OLAN HASTALARIN TAKİP FORMU

- 1) YAŞ: 1) 18-30 yaş 2) 30-65 yaş 3) 65 yaş üzeri
- 2) CİNSİYET 1) KADIN 2) ERKEK
- 3) SİĞARA KULLANIMI : 1)VAR ... YIL/AY 2) YOK
- 4) ALKOL KULLANIMI:1)VAR ... YIL/AY 2) YOK
- 5) EK KRONİK HASTALIK : 1)HT 2) DM 3)KAH 4)KBY 5) KKY
- 6)KOAHA/ASTİM 7) MALİGNİTE 8)KC FONKSİYON TESTLERİNDE BOZUKLUK
- 9)TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞU 10)DİĞER
- 6) VKİ: 1)15-20 2)20-25 3)25-30 4)30-35 5) 35 üzeri
- 7) TANI ALMA YAŞI:..... 1)18 yaş altı 2) 18 yaş üzeri
- 8)TEDAVİSİ:1)KORTİKOSTEROİD 2)MESALAZİN 3)AZATİOPÜRİN
- 4)SALAZOPYRİN 5)ANTİ-TNF 6) DİĞER 6) YOK
- 9) GEÇİRİLMİŞ OPERASYON: 1)VAR 2)YOK
- 10) ATAK SAYISI:/YIL 1)1 VEYA DAHA AZ 2) 2 VEYA DAHA FAZLA
- 11) GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLARI: 1)BULANTI 2)KUSMA
- 3) İSHAL/GÜN 4)KARIN AĞRISI
- 5)ATEŞ 6)KİLO KAYBI 7)REKTAL KANAMA
- 8) KABIZLIK 9)İŞTAHSIZLIK 10)HALSİZLİK 11)DİĞER
- 12)DIŞKILAMA SAYISI:..... 1) 0-3 /GÜN 2)4-6/GÜN 3) 6 ÜZERİ/GÜN

13)EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR:

- 1) Göz:a)Üveit, b)İridosiklit c)Episklerit d)Diğer
- 2)Dermatoloji: a)Aftöz Lezyon b)Eritema Nodosum c)Pyoderma Gangrenozum d)Aftöz Stomatit e)Diğer

3)Hepatobilier: a)Primer Sklerozan Kolanjit b)Pankreatit c)Diğer

4)Kas ve İskelet sistemi:a)Artralji b)Artrit c)Ankilozan Spondilit d)Diğer

5)Hematolojik: a)Tromboembolizm

14) KOMPLİKASYONLAR :

- 1)YOK 2)APSE 3)FİSTÜL 4)BAĞIRSAK OBSTRÜKSİYONU
5)PERFORASYON 6)DİĞER

15) CROHN HASTALIĞI AKTİVİTE İNDEKSİ (CDAI)

Klinik veya Laboratuvar Değişkenleri	Faktör Ağırlık Katsayısı
Yedi gün boyunca her bir gün sulu veya yumuşak dışkılama sayısı	x2
Yedi gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arasında değerlendirilecek)	x5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0=İyi, 4=Çok kötü)	x7
Komplikasyon varlığı	x20
İshal nedeni ile loperamid veya opiat alımı	x30
Abdominal kütle varlığı (0=Yok, 2=Şüpheli, 5=Kesin)	x10
Hematokrit (Erkek için <%47, kadın için <%42)	x6
Hasta kilosundaki standart sapma	x1

Asemptomatik remisyon (CDAI <150), Hafif-orta şiddette Crohn Hst. (CDAI 150-220), Orta şiddette Crohn hastalığı (CDAI 220-450), Ciddi-fulminan hastalık (CDAI >450) (Maksimum skor: 600)

16)RADYOLOJİK BULGULAR :

Visseral Adipozite: cm2

Subkutan yağ dokusu: cm2

17) PATOLOJİK BULGULAR

1)Granülom varlığı 2)Diğer

18) HASTALIĞIN LOKALİZASYONU

1)Mide 2)Duodenum 3)Terminal İleum 4)Kolon

19) LABORATUVAR BULGULARI

1)CRP 2)HEMOGLOBİN 3)MCV
4)WBC 5)TROMBOSİT SAYISI 6)DEMİR 7)DEMİR BAĞLAMA
8)AST 9)ALT 10)GGT 11)ALP
12)TOTAL PROTEİN 13)ALBÜMİN 14)KALSİYUM
15)FOSFOR 16)SODYUM 17)MAGNEZYUM 18)POTASYUM
19)B12 20)TSH 21)T4 22)T3

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Orkun TURAN'a ait “**KAYSERİ VE YÖRESİNDEKİ CROHN HASTALARININ ÖZELLİKLERİ VE KOMPLİKASYONLARININ VİSSERAL ADİPOZİTE İLE İLİŞKİSİ**” adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilimdalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:../../2022

JÜRİ

İmza

Başkan:

.....

Üye :

.....

Üye :

.....