



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**CROHN HASTALIĞININ AKTİVASYONU İLE SERUM PAD4
DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ**

Dr. Berk Bahadır Bozkurt

Tıpta Uzmanlık Tezi

İstanbul /2021



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**CROHN HASTALIĞININ AKTİVASYONU İLE SERUM PAD4
DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ**

Dr. Berk Bahadır Bozkurt

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Abdülbaki Kumbasar

Tıpta Uzmanlık Tezi

İstanbul / 2021

TEŞEKKÜR

Dört yıl süren zorlu uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimlerinden ve tecrübelerinden faydalandığım, bize sabırla yol gösteren ve mesleki gelişimimizde büyük emekleri olan başta tez danışmanı hocam Prof. Dr. Abdalbaki Kumbasar olmak üzere, Prof. Dr. Ömür Tabak ve Doç. Dr. Murat Akarsu hocalarıma;

Asistanlık eğitimim boyunca bana manen ve fikren rehberlik yapan bundan sonraki meslek yaşamım için örnek olarak kabul ettiğim çok kıymetli abim Uzm. Dr. Sami Çifçi'ye;

Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen, gastroenteroloji bölümünü bana sevdiren çok değerli ablam ve abim Uzm. Dr. Kader Irak, Uzm. Dr. Mehmet Bayram'a ;

Bu süreçte zorlu çalışma şartlarına göğüs germemde çok emeği olan bütün yandal ve dâhiliye uzmanı abi ve ablarıma, desteklerini çok yakından hissettiğim asistan doktor arkadaşlarıma;

Ve son olarak bugünlere gelmemde büyük emeği olan, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen aileme;

En içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Etyoloji	4
2.4. Patogenez	6
2.5. Klinik prezantasyon	7
2.5.1. İntestinal semptom ve bulgular	7
2.5.2. Ekstraintestinal semptom ve bulgular	8
2.6.Crohn hastalığı sınıflandırılması	11
2.7. Hastalık aktivitesinin belirlenmesi	12
2.8. Tanı	16
2.8.1. Laboratuvar	16
2.8.2. Endoskopi	17

2.8.3. Histopatoloji	17
2.8.4. Görüntüleme yöntemleri.....	18
2.9. Ayırıcı tanı	19
2.10. Tedavi.....	22
2.10.1. Remisyon indüksyonu	22
2.10.2. İdame	24
2.10.3 Perianal fistülizan hastalık.....	24
2.11. Prognoz	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR.....	29
4.1.Klinik bulgular	29
4.2.Çalışma popülasyonundaki laboratuvar verileri	30
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇLAR.....	42
7. KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR

5-ASA : 5-Aminosalisilik asit

AS : Ankilozan spondilit

ASCA : Anti-saccharomyces Cerevisiae Antiody

AZT : Azatioprin

B : Behaviour

BT : Bilgisayarlı tomografi

CDAI : Crohn disease activity index

CDEIS: Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity

CH : Crohn hastalığı

CRP : C-Reaktif protein

CYBH : Cinsel yolla bulaşan hastalıklar

DNA : Deoksiribonükleik asit

EDTA : Ethylenediaminetetraacetic acid

EN : Eritema nodosum

ESR : Erythrocyte sedimentation rate

EZN : Ehrlich-Ziehl-Neelsen

F : Fahrenheit

HLA : Human Leucocyte Antigen

HRP : Horseradish peroxidase

IFN : İnterferon

IL : İnterlökin

İBH : İnflamatuvar barsak hastalığı

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

L : Lokasyon

LIFT : İntersfinkterik fistül traktı ligasyonu

MDP : Muramyl dipeptide

MPV : Ortalama trombosit hacmi

MR : Manyetik rezonans

MTX : Metotreksat

NETs : Ekstraselüler nötrofil tuzaklar

NK : Natural killer hücrelerinin

NSAİD : Non-steroidal anti-inflammatory drugs

PAD4 : Peptidyl arginine deiminase

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu

PG : Pyoderma gangrenozum

PLT : Platelet

PUFA : Poliansatüre fatty acid

RA : Romatoid artrit

RDW : Red Cell Distribution Width

SES-CD : Simple endoscopic score for Crohn's disease

SLE : Sistemik lupus eritamotozus

SpA : Spondiloartropati

TGF- β : Transforming growth factor beta

TH : T helper

TMB : Tetramethylbenzidine

USG : Ultrasonografi

ÜK : Ülseratif kolit

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1:Chron Hastalığının tutulum bölgesine göre semptomları	8
Tablo 2:Montreal sınıflaması.....	12
Tablo 3:CDAİ skorlaması (Crohn disease activity index).....	13
Tablo 4:SES-CD skorlaması.....	15
Tablo 5:Crohn ve Ülseratif Kolit Karşılaştırılması	20
Tablo 6:Crohn hasta grubunun klinik bulguları.....	30
Tablo 7:Crohn hasta ve kontrol grubunda laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	31
Tablo 8:PAD-4 ile klinik-laboratuvar parametler arasındaki ilişkinin incelenmesi	33
Tablo 9:Crohn Hastalığının Montreal sınıflamasına göre klinik-laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	35

ÖZET

Giriş ve amaç: Günümüzde Crohn hastalığı tanısında ve takibinde ileokolonoskopi gibi invazif metodlar kullanılmaktadır. Bizde çalışmamızda birçok inflamatuvar hastalıkta serum düzeylerinde artış saptanan PAD4'ün Crohn hastalığı aktivasyonu ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Method: Çalışmamızda 01/07/2020-01/10/2020 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi gastroenteroloji polikliniğine başvuran, CH tanısı ile takip edilen veya CH ön tanısı ile merkezimize refere edilen aktivite indeksi (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) 150 puanın üzerinde olan aktif crohn hastalarını değerlendirilmeye aldık. Standart kriterlere göre doğrulanmış lüminal CH'ı olan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Aynı gün içinde tam kan sayımı ve biyokimya parametrelerinin çalışılması için kan örnekleri alındı. Kontrol gurubu olarak aynı tarihlerde hastanemiz dahiliye polikliniklerine başvuran benzer yaş gurubunda inflamatuvar, kronik hastalığı veya malignitesi olmayan sağlıklı erişkinler seçildi.

Bulgular: PAD-4, albumin, hemoglobin, lenfosit ve MPV CH'ında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0,05$). CRP, RDW, nötrofil ve PLT CH'ında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Laboratuvar parametreleri ve aktivite indeksleri ile PAD-4 arasında bir korelasyon tespit edilememiştir ($p>0,05$). PAD-4 seviyeleri arasında hastalık davranışı ($p>0,05$) ve lokalizasyonu ($p>0,05$) ile ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Yeni tanı alan hastalar ve tedavi altındaki gruplar karşılaştırıldığında tedavi alan crohn hastalarında serum PAD-4 seviyeleri daha yüksek saptansa da aralarındaki fark anlamlı değildir ($p=0,91$).

Sonuç: Serum PAD-4 seviyelerinin Crohn hastalarında daha düşük olduğu gözlemlendi. Montreal sınıflamasına göre hastalık davranışı ve lokalizasyonunu göstermede PAD-4 düzeyleri anlamlı bir değişkenlik göstermedi. Aktivite indekslerine göre saptanan hastalık şiddeti ile PAD-4 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. PAD4'ün inflamasyondaki rolü düşünüldüğünde crohn hastalarının serum PAD4 düzeylerinin düşük saptanması crohn patogenezinde ki rolü açısından konunun daha fazla çalışmayla doğrulanmaya ihtiyacı olduğunu ortaya koymaktadır.



ABSTRACT

Introduction and Aim: The most common methods used in the diagnosis and follow-up of Crohn's patients are invasive methods such as ileocolonoscopy. In our study, we aimed to examine the relationship between the activation of Crohn's disease and PAD4, which has increased serum levels in many inflammatory diseases.

Method: This study included, patient with active crohn's disease who applied to the gastroenterology outpatient clinic of Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital between 01/07/2020-01/10/2020, was followed up with the diagnosis of CD, and whose CD activity index (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) was above 150 points. All patients with confirmed luminal CD according to standard criteria were included in the study. On the same day, blood samples were taken for the study of complete blood count and biochemistry parameters. As the control group, healthy adults of similar age who applied to the internal medicine outpatient clinics of our hospital without inflammatory, chronic disease or malignancy were selected.

Results: PAD-4, albumin, hemoglobin, lymphocyte and MPV were found to be significantly lower than the control group ($p<0.05$). CRP, RDW, neutrophil and PLT were found to be significantly higher than the control group ($p<0.05$). No correlation was found between laboratory parameters and activity indices and PAD-4 levels ($p>0.05$). There was no statistically significant difference between PAD-4 levels regarding disease behavior ($p>0.05$) and localization ($p>0.05$). When newly diagnosed patients and groups under treatment were compared, serum PAD-4 levels were found to be higher in treated crohn's patients, but the difference between them was not significant ($p=0.91$).

Conclusion: It was observed that serum PAD-4 levels were lower in Crohn's patients. According to the Montreal classification, PAD-4 levels did not show any significant variability in demonstrating disease behavior and localization. There was no significant relationship between the severity of the disease determined by activity indices and PAD-4 levels. Considering the role of PAD4 in inflammation, low serum PAD4 levels in crohn's patients reveal that the subject needs to be confirmed with further studies in terms of its role in crohn's pathogenesis.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Crohn hastalığı immün sistem disregülasyonu sonucu gelişen mukozal aftöz ülserlerin, ilerledikçe transmural ülserlerin gözleendiği, ağızdan anüse tüm gis segmentlerini tutabilen karın ağrısı, diyare hematokezya ile prezente olan aktivasyon ve remisyon dönemleri ile seyreden kronik inflamatuvar bağırsak hastalığıdır.

CH'ı patogenezinin geleneksel görüşü, bağırsak iltihabına, kazanılmış bağışıklık sisteminin hücreleri tarafından aracılık edildiğidir. Kronik inflamasyon, efektör lenfositlerin ve proinflamatuvarların aşırı agresif aktivitesinden veya düzenleyici lenfositlerin ve sitokinlerin birincil başarısızlığından kaynaklanabilir(1).

Son zamanlarda romatoid artrit (RA), ülseratif kolit (ÜK), multiple skleroz, psöriazis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), nörodejeneratif hastalıklar gibi çok çeşitli hastalık ve inflamatuvar durumun patogenezindeki potansiyel rolü nedeniyle; protein sitrülasyonu üzerindeki ilgi artmaktadır. Sitrülasyon proteinlerin tersiyer yapısını değiştirerek hücrel süreçleri etkiler(2). Sitrülin arjininden postranslasyonel modifikasyon yoluyla Peptidil arjinin deaminaz(PAD) enzimleri aracılığıyla sentezlenir.

Günümüzde CH'ı tanısında ve hastalık aktivitesi belirlenmesinde ileokolonoskopik değerlendirme altın standarttır. Ancak, şiddetli hastalık varlığı, stenotik lezyonların bulunması veya teknik zorluklar sebebiyle her zaman işlemi tamamlamanın mümkün olmaması, invazif bir işlem olması kullanımını kısıtlayabilmektedir. Bu durum araştırmacıları tanıda ve hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde alternatif olabilecek görüntüleme yöntemleri veya biyomarkerları araştırmaya yöneltmiştir(3). Bizde çalışmamızda CH'ında kolonoskopik

olarak saptanmış hastalık aktivasyonu ile serum PAD4 düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Crohn hastalığı bildiğimiz anlamıyla ilk kez 1932 yılında Bernard Burrill Chron, L. Ginzburg, G. Oppenheimer'ın Journal of the American Medical Association (JAMA)'da yayınladıkları makalede reyonel ileit olarak tanımlanmıştır (4). Bu günkü tanımıyla crohn hastalığı gasrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü tutabilen non-kazeifiye granülomlar oluşturan makrofajların agregasyonu ile karakterize inflamatuvar bir barsak hastalığıdır. Gastrointestinal sistemin herhangi bir noktasında izlenebilmekle beraber en yaygın ve en erken tutulum bölgesi terminal ileumdur. Hastalık immünkompetan kişilerde artmış IL-12/IL-23 ve IFN- γ /IL-17 aktivite düzeyleri ile ilişkilidir. Crohn hastalığının lezyonları atlamalı ve transmuraldır (5).

CH klinik olarak üç alt tipe ayrılır. Bunlar penetran, sitriktürel ve inflamatuvar tiptir. Sitriktürel tip lümende darlığın veya pre-stenotik genişlemenin penetran hastalık düşündürecek bulgu olmadan radyolojik, endoskopik veya cerrahi muayene ile gösterilmesi ile tanı alır. Penetran tip intraabdominal veya perianal fistül, inflamatuvar kitle veya abselerin görüldüğü tiptir. İnflamatuvar tip ise penetran veya sitriktürel bulguların izlenmediği tiptir(6)(7).

2.2. Epidemiyoloji

Crohn hastalığı özellikle batı dünyasında önemli bir mortalite ve morbidite sebebiyken artan endüstrileşme ile dünyanın geri kalanında da vaka sayıları yükselmektedir. Hastalık başlangıç yaşı olarak 1.pikini 15-30 yaş arasında, 2. pikini 60-80 yaş arasında yapar. Chron hastalığı görülme sıklığı Yahudilerde 2-4 kat artmıştır (3). Hastalığın insidansı en yüksek Kuzey Amerika'da 6,3-23,82/ 100000, prevalansı 96,3-318,5/ 100000 olarak saptanmaktadır. Doğu Asya'da ise hastalık insidansı 0,06-3,2/ 100000, prevalans 1,05-18,6/ 100000 olarak izlenmektedir (8). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise crohn hastalığı insidansı 2,2/ 100000 olarak bulunmuştur (9).

Chron hastalığı bölgesel farklılıklar göstermekle beraber kadınlarda daha sık izlenmektedir. Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda kadın erkek oranı 1,2-1,4 arasında, Kuzey Avrupa'da yapılan çalışmalarda ise benzer şekilde 1,1-1,4 arasında saptanmıştır. Bununla birlikte tersine Asya'da bu oran Çin'de 0,7/ 1, Japonya'da ise 0,45/1 olarak bulunmuştur (10). Ülkemizde ise Asya'ya benzer şekilde 1,3 'dür.

2.3. Etyoloji

Crohn hastalığının gelişimine yol açan nedenler kesin olarak bilinmemekle beraber genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin de etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir(11).

İkiz çalışmaları ve ailesel kümelenme çalışmaları hastalığın herediter komponentine işaret etmektedir. CH teşhis edilmiş bireylerde yaklaşık %2-14 arası aile öyküsü rapor edilirken, birinci derece yakınlarında CH saptanmış bireylerde hastalığın gelişme riski %5

olarak bulunmuştur. Monozigot ikizlerde CH konkordansı %20-50, aynı ortamda büyütülen dizigotik ikizlerde ise % 10 saptamıştır (12).

İBH ile ilişkili olduğu düşünülen ilk lokuslar kromozom 16 üzerinde tanımlanmıştır. Bunlardan özellikle NOD2 ve ATG16L1'in CH ile ilişkili olduğu saptanmış. NOD2 lokusunu heterozigot olarak taşıyan bireylerde hastalık riskinin 2-4 kat arttığı belirlenmiştir. Homozigot olan taşıyıcılarda ise bu oranın 20-40 katına kadar çıktığı gözlemlenmiştir (13).

Sigara kullanımı CH'ına yakalanma riskini iki katına kadar arttırmaktadır(14).Hastalık aktifleşmesinde %56-85, cerrahi müdahale gereksiniminde ise %54-68 artışa sebep olduğu gösterilmiştir(15). Sigara kullanımı ayrıca striktür gelişimi riskini ve immünsüpresif ilaç kullanımı ihtiyacını arttırmaktadır(16).

CH riskini arttıran faktörler arasında ilaçlardan Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçları, oral kontraseptifleri ve antibiyotikleri sayabiliriz. NSAİİ kullanımı CH gelişme riskini arttırmasının yanısıra kullanıcıların yaklaşık üçte birinde relapsları da tetikleyebilmektedir. NSAİİ'lar bu yan etkilerini siklooksijenaz enziminin non spesifik inhibisyonu sonucu, gis mukozası üzerinde koruyucu etkileri olan prostoglandinlerin sentezini engelleyerek yaparlar Erken yaşlarda, özellikle yaşamın ilk yılında bir veya daha fazla antibiyotik kullanım öyküsü olan çocuklarda inflamatuvar barsak hastalığı riski 2.9 kat yüksek saptanmıştır. Bu ilişki crohn hastalığında ülseratif kolite göre çok daha güçlüdür (%66/%33) (13). Ayrıca yapılan meta analiz çalışmalarında oral kontraseptif kullanımının crohn hastalığı gelişme riskini %24 arttırdığı gösterilmiştir(17).

Beslenme alışkanlıkları da CH gelişimi ile yakından ilgilidir. Yeni crohn tanısı almış çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda lif içeriği zengin olan sebze ve meyve gibi besinlerden fakir beslendikleri izlenmiş. Bu durumun liflerin metabolizması sonucu oluşan kısa zincirli

yağ asitlerinin, inflamasyonu baskılayıcı etkisinden yoksun kalınmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (13). Lipidlerden n-6 poliansatüre yağ asitlerinin (omega 6 PUFA) artmış tüketimi crohn hastalığı gelişim riskini arttırmaktadır(18). Ayrıca yüksek D vitamini düzeylerinin crohn gelişimi riskini azalttığı gözlenmiştir(13).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalardan elde bazı ipuçları değişmiş konak mikrobiyotasında ki mikroorganizma çeşitliliğinde azalmanın İBH gelişiminde rolü olabileceğine işaret etmektedir. Özellikle erken yaşta hayvan antijenleriyle temas etme, geniş bir ailede yaşama, anne sütü alma gibi mikrobiyota çeşitliliğini arttıran faktörlerin CH gelişme riskini azalttığı saptanmıştır. CH ile en çok ilişkisi olabileceği düşünülen mikroorganizmalar adheran-invazif echerichia coli ve clostridium difficile olarak bulunmuştur (13).

Apendektomi geçirmiş hastalarda CH riski artmaktayken 10 yaşın altında apendektomi olan çocuklarda bu risk düşmektedir (19).

2.4. Patogenez

Crohn hastalığı patogenezi, kontrol edilemeyen bir bağışıklık tepkisinin neden olduğu doku inflamasyonuna bağlı olarak gelişir. Normal barsakta lenfoid doku antijenlerle uyarıldıktan sonra aktifleşir sonrasında antiinflamatuvar mekanizmalar aracılığıyla inflamasyon baskılanır. Chron hastalarında bu denge sağlanamamaktadır. Bu artmış inflamatuvar yanıtla ilgili yapılan genetik çalışmalarda ilk olarak proinflamatuvar bir sitokin olan IL-23'ün reseptörünü kodlayan genlerde polimorfizm saptanmıştır. Ayrıca bakteriyel muramyl dipeptideleri (MDP) tanıyan reseptörleri kodlayan NOD2 (CARD 15) geni mutasyonları da kontrolsüz inflamatuvar yanıtı açmaktadır. Bu gendeki mutasyonlar sonucu bakteriyel

klirensin azalır.Ayrıca IL-10 üretiminin de baskılanmasına yol açarak kronik inflamasyona sebep olurlar .

Normalde mukozal immün sistem oral olarak alınan antijenlere karşı T hücrelerinde anergi gelişimi, delesyon ve IL-10,TGF- β gibi antiinflamatuvar sitokinlerin sekresyonu ile oral tolerans geliştirir. Genetik predispozisyon varlığında İBH'ında lamina propriada CD4 hücreleri aktive olarak farklılaşırlar. TH1 hücreleri TGF- β salgılayarak granülamatöz inflamasyonu uyarırken makrofajları da aktive ederler. TH2 aktivasyonu ve NK hücrelerinin yüzeysel inflamasyona sebep olduğu düşünülürken, TH17'nin ise nötrofil göçünden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bunun sonucunda inflamasyon, mukozal hasar ve ülserler gelişir (20).

2.5. Klinik prezantasyon

2.5.1. İntestinal semptom ve bulgular

CH'ında klinik özellikler hastalığın tutulum yerine göre değişiklik göstermekle beraber kronik ishal, karın ağrısı ve kilo kaybı triadı hastalık için oldukça tipiktir(21).Özellikle karın ağrısı hastalık transmural tutulum göstererek seroza ve peritonda yer alan ağrı reseptörlerini de sıklıkla uyardığı için en sık karşılaşılan bulgudur. Ağrı sıklıkla yemeklerden sonra ortaya çıkar ve sağ alt kadranda lokalizedir. Genellikle darlıklara bağlı olarak gelişir bu yüzden kramp şeklinde izlenir. Ağrıya kusma ve distansiyon eşlik edebilir CH'ında semptomlar lokalizasyona göre değişiklik gösterebilir (22,23).

Tablo 1:Chron Hastalığının tutulum bölgesine göre semptomları

Lokasyon	Semptom	Notlar	Sıklık
İleum ve kolon	Diyare Kramplar Karın ağrısı Kilo kaybı	En sık tutulum şeklidir.	% 35
Kolon	Diyare Kramplar Karın ağrısı Kilo kaybı	Atlamalı lezyonlar ve artralji kolonik tutulumda daha sık gözlenir.	% 32
İnce bağırsak	Diyare Kramp karın ağrısı Kilo kaybı	Fistül ve apseler eşlik edebilir.	% 28
Gastroduodenal tutulum	Anareksi Kilo kaybı Mide bulantısı Kusma	Daha nadir bir formdur. Obstrüksiyonlara sebep olabilir.	% 5

2.5.2. Ekstraintestinal semptom ve bulgular

İnflamatuar barsak hastalıkları ile ilgili artropatiler spondiloartritler gurubu ile ilişkilidir. Semptomların baskınlığına göre SpA periferel veya aksiyel olmak üzere ikiye ayrılır. Sakroileitin radyolojik kanıtları hem CH hem de ülseratif kolitte hastaların %20-

50'sinde izlenirken, sindesmofitlerle giden ilerleyici ankilozan spondilit %1-10 oranında saptanır. İBH'ı ve AS'i olan hastaların %25-75'inde HLA-B27 pozitifliği saptanmıştır. İBH'ında periferik artrit genellikle asimetrik ve oligoartikülerdir ve CH'da daha sıktır. Kolon tutulumu olan CH da periferik artrit riskini arttırmaktadır (24).

CH'ında en sık bildirilen göz bulguları kuru göz, blefarit, episklerit veya anterior üveittir. Sklerit ve posterior üveit çok daha nadirdir (% 1'den daha azında ortaya çıkar). Ancak tedavi edilmeden bırakıldığında kalıcı görsel kusurlara sebep olacak şekilde ilerleyebilir.

CH'ının oral tutulumunda derin ülserler, psödopolipler, dudak ve yanak bölgesinde şişlikler gelişebilir. Oral tutulum genellikle uzamış seyir ve perineal hastalıkla ilişkilidir. CH'ı ayrıca metastatik olarak nasil mukozayı da tutabilir(24).

Eritema nodosum 1-5 cm çapında ciltten kabarık, hassas, kırmızı veya mor deri altı nodüllerdir. Yaygın olarak ekstremitelerin ekstansör yüzeylerini etkiler. Özellikle de ön tibial alanlar tutulur. Genellikle CH aktifleştiği zamanlarda sistemik semptomlarla ilişkili olarak ortaya çıkar. EN prevalansı erişkinlerde %1,9'dur (24)(25). Pyoderma gangrenosumun çeşitli subtipleri mevcuttur. En sık görülen tip klasik ülseratif tip PG'dur ve vakaların %85'i bu tiptir. Klasik tip İlk olarak ağrılı eritem şeklinde ortaya çıkar. Sonrasında hızla progrese olarak kabarık veya nekrotik ülsera dönüşür. Diğer alt tipler büllöz, vejetatif, püstüler, peristomal and yüzeyel granümatöz varyanttır (26).

Hepatik, pankreatik ve biliyer sistemlerde CH'dan etkilenmektedir. Primer sklerozan kolanjit İBH'a özgü en yaygın karaciğer hastalığıdır. Bazı coğrafi bölgelerde İBD hastalarının % 4-5'ine kadar etkileyebilir. Genellikle karaciğer fonksyon testlerinin normal sınırlarda gözlendiği biliyer sistemde darlıklarla karakterize hastalıktır. ÜK birlikteliği daha sık olmakla birlikte CH'nda daha az sıklıkla izlenmektedir. Non-alkolik steatohepatit sıklığı da CH'nda

artmış olarak saptanmaktadır. Karaciğerde nadir olarak granümatöz hepatit, hepatik amiloidoz(%0,7) da izlenebilmektedir. CH da sağlıklı bireylere göre safra taşı gelişimi %26 olarak saptanmıştır [RR= 1.8]. Ayrıca otoimmünite, safra taşları, ductus anomalileri, parankimal kalsifikasyon gibi sebeplerle akut ve kronik pankreatit sıklığı da artmıştır (24,27).

Düşük kemik kütlesi ve osteoporoz İBH'lı kişilerde hem erkeklerde hem de kadınlarda oldukça yaygındır (% 20-50) .CH da osteoporoz ve osteopeni riskini arttıran faktörler arasında kronik inflamasyon, kortikosteroid tedavisi, yaygın ince bağırsak hastalığı veya rezeksiyonu, yaş, sigara, düşük fiziksel aktivite ve beslenme yetersizlikleri ön plana çıkmaktadır (24).

İBH'ında solunum semptomlarının yokluğunda bile sıklıkla solunum fonksiyon testlerinde anormallikler izlenebilir. Bazı çalışmalar İBH hastalarında % 20-55 arasında latent interstisyel pulmoner tutulum saptandığını bildirmektedir. İBH'ında izlenen solunum sistemi anomalileri arasında bronşiyal aşırı duyarlılık, ventilasyon kusurları, balgam veya bronkoalveolar lavaj örneklerinde lenfositöz sayılabilir (24).

CH'ında böbrek yetmezliği prevalansının% 2 olduğu bildirilmiştir. Bu oran hastanede yatırılarak takip edilen hastalarda %15'e kadar yükselmektedir. CH'larında böbrek yetmezliği riski rezeke edilen ince barsak uzunluğu hastalık süresi, yaş ve böbrek taşı öyküsü ile yakından ilişkilidir. İBH'lı bireyler, özellikle crohn hastaları, nefrolitiazise eğilimlidir. Bu hastalarda ürik asit ve kalsiyum oksalat taşları sık görülür. Sekonder amiloidoz, İBH'nın nadir fakat ciddi bir komplikasyonudur. Erkek cinsiyet, ileoklonik veya perianal tutulumu olan hastalar amiloidoz için daha yüksek risk altındadır. Ayrıca Crohn hastalığında Granümatöz interstisyel nefrit dahil olmak üzere tubulointerstisyel nefrit ve IgA nefropatisi de rapor edilmiştir (24).

Meta analiz çalışmalarında hem CH, hem de ÜK için serebrovasküler olay riskinde artış saptanmıştır (OR,1.18). Ayrıca iskemik kalp hastalığı riskinde de %19 a varan artışlar izlenmiştir(OR,1.19) Ancak periferik arterlerde tromboemboli açısından bir risk artışı saptanmamıştır (28).

2.6.Crohn hastalığı sınıflandırılması

İnflamatuvar barsak hastalıkları dünya genelinde geniş klinik çeşitlilik gösteren önemli morbidite ve mortalite sebebi hastalıklardır. Bu geniş klinik çeşitlilik dolayısıyla hastalıkları sınıflama ihtiyacı ortaya çıkmıştır. İlk kez 1991 yılında CH'ı için, hastalığın anatomik tutulum bölgesi, ameliyat öyküsü ve hastalık tipini değerlendiren bir sınıflama şeması geliştirildi. 1998 yılında Viyana'daki Dünya Gastroenteroloji Kongresinde kriterler revize edilerek yaş, anatomik tutulum ve hastalık tipini baz alan Viyana sınıflaması geliştirildi. 2005 yılında Dünya Gastroenteroloji Kongresinde kriterler korunarak yaş sınırları modifiye edilmiş; üst gis tutulumu olmak şartıyla diğer bir anatomik bölgede tutulum olması ve perianal tutulum için sınıflamada özel yer ayrılmıştır (29,30).

Tablo 2:Montreal sınıflaması

TaParametreler	Montreal Sınıflaması	
Tanı yaşı	A1	≤16 yaş
	A2	17-40 yaş arası
	A3	≥40 yaş
Tutulum yeri	L1	Terminal ileum
	L2	Kolon
	L3	İleokolon
	L4	Üst GİS
	L4+	Üst GİS + (L1,L2,L3'den biri)
Hastalık tipi	B1	İnflamatuvar (non-striktürel) ²
	B2	Sitriktürel
	B3	Penetran
	P	Perianal hastalık

2.7. Hastalık aktivitesinin belirlenmesi

Araştırmacılar CH'ını değerlendirirken hastalığın ciddiyetini tespit etmek ve tedavi başarısını değerlendirebilmek için hastalık aktivitesini gösteren standardize indeksler geliştirme ihtiyacı duymuşlardır (31). 1970'lerde National Cooperative Crohn's Disease çalışmasının planlayıcıları bu indekslerden biri ve en sık kullanılanı Crohn Disease Activity Index'i geliştirmişlerdir. CDAİ hesaplanırken 8 parametre kullanılır. 150 puan ve üzeri aktif hastalık, 450 puan ve üzeri ise şiddetli hastalık olarak değerlendirilir (32).

Tablo 3:CDAİ skorlaması (Crohn disease activity index)

Kriterler	Değerlendirme
Son bir haftadaki sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	(x2)
Son bir haftadaki karın ağrısının derecelendirilmesi	(x5) Yok = 0 Hafif =1 Orta =2 Ciddi =3
Son bir haftadaki genel iyilik halinin derecelendirilmesi	(x7) Genelde iyi =0 Ortalamanın altında =1 Kötü =2 Çok kötü =3 Berbat =4
Crohn hastalığı ile ilgili semptom veya bulgular (Her bir bulgu 20 puan)	1.Artrit veya artralji 2.Cilt veya oral lezyonlar (PG veya EN) 3.İrit veya Üveit 4.Anal fisür, fistül veya perirektal apse 5.Bağırsak ile ilişkili diğer fistüller (Enterevezikal fistül) 6.Son bir hafta içinde 37,7 C (100 F)
Lomotil veya opiyat benzeri antidiyareik kullanmış olmak	Hayır = 0 Evet =30
Abdominal kitle	Yok = 0 Şüpheli veya doluluk hissi =20 Var =50
Hematokrit (Erkek =47 / Kadın =42)	(Normal hemotokrit - Ölçülen hemotokrit) x 6
Vücut ağırlığı	100 x (1 – Hastanın ağırlığı /Standart ağırlık)

CDAİ değerlendirilirken kullanılan bir haftalık dışkılama sayısı ve vücut ağırlığındaki değişkenlikler sonuçları etkilemekteydi. Bu sebeple Harvey ve Bradshaw CDAİ'ni modifiye ederek vücut ağırlığını, hematokriti, lomotil ve narkotik kullanımını değerlendirme dışı bırakıp, günlük sulu dışkılama sayısını dikkate alarak Harvey-Bradshaw indeksi geliştirdiler. Bu indekse göre 4 ve altında puan alan hastalar remisyonda kabul edilirler (31)(32).

CH'nın yönetimi büyük oranda hastalığın şiddeti ve lokalizasyonuna bağlıdır. Ama kolonoskopik olarak hastalığı skorlamak oldukça zordur. Bu amaçla ilk olarak Fransız bir grup klinisyen CH Endoskopik şiddet indeksi (CDEIS)'i geliştirmiştir. CDEIS özellikle tedavi sonlandırma ve remisyon kararı verilirken klinisyenlere çok yardımcı oldu. Ama pratik ve kullanıcı dostu olmaması sebebiyle CH basitleştirilmiş aktivite skoru (SES-CD) geliştirildi.

SES-CD dört kriteri baz alır. Ülserin boyutu, ülserle kaplı yüzeyin oranı, diğer lezyonlar dahil etkilenen yüzeyin oranı, darlık. Her parametre 0 ile 3 arasında puan alır(33).

Tablo 4:SES-CD skorlaması

Değişken	0	1	2	3
Ülser boyutu	Yok	Aftöz ülserler (0,1 ila 0,5 cm)	Büyük ülserler (0,5 ila 2 cm)	Çok büyük ülserler (>2 cm)
Ülsere alan oranı	Yok	<10 %	10-30 %	>30 %
Tutulmuş alan oranı	Hiç etkilenmemiş	<50 %	50-75 %	>75 %
Darlık sayısı ve durumu	Yok	Bir adet, endoskopla geçilebiliyor	Çok sayıda endoskopla geçilebiliyor	Endoskopla geçilemiyor

2.8. Tanı

Chron hastalığı oldukça sinsi ve nonspesifik semptomlarla başlayabilir. Tanı öncelikle iyi bir anamnezle başlar. Anamnezde özellikle kilo kaybı, kanlı ishal, gece uyanmaları ve aile öyküsüne dikkat edilmelidir. Laboratuvarında akut faz reaktanlarında artış, demir ve vitamin eksiklikleri İBH şüphesini arttırır. Hastalığın teşhisi temelde bu semptom ve laboratuvar testlerine ek olarak endoskopik ve radyolojik bulguların eklenmesiyle konur patolojik olarak doğrulanır (34).

2.8.1. Laboratuvar

CH'ında laboratuvarında anemi oldukça sık izlenir. En sık nedeni intestinal kanamalara bağlı demir eksikliği anemisi ve ikinci sıklıkla kronik hastalık anemisi. Ayrıca folik asit eksikliği ve B12 eksikliği de görülebilir. Folik asit eksikliği B12'ye göre biraz daha sık izlenmektedir (35). Ayrıca inflamasyona bağlı reaktif trombositoz gelişir. Artmış platelet seviyeleri hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir(36).

C-Reaktif Protein akut faz yanıtında en önemli biyobelirteçlerden biridir. Enfeksiyonlar, neoplaziler, doku nekrozu, doğum gibi çok çeşitli sebeplerle artabilmektedir. Bununla birlikte akut faz cevabı olarak hızla üretilmesi, kısa yarı ömürlü olması ve CH aktivasyonu ile güçlü ilişkisinin olması CRP'i önemli bir belirteç haline getirmektedir (37). Artış ve azalış hızı CRP'e göre daha yavaş olmakla birlikte Eritrosit sedimentasyon(ESR) hızı da CH alevlenmesi için değerli bir markerdir (38).

İBH için bir diğer önemli gösterge ise fekal kalprotektin ölçümüdür. Kalprotektin ağırlıklı olarak nötrofillerde, daha az ölçüde monositlerde ve reaktif makrofajlarda üretilen S100 ailesine ait kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. CH'ında gaitada artmış kalprotektin

değerleri saptanırken relapsları gösterme açısından da anlamlı olduğu tespit edilmiştir (39)(40).

Araştırmacıların İBH'da serolojik belirteçlere karşı olan ilgisi de artmaktadır. Saccharomyces cerevisiae'ye karşı gelişen antikorlar(ASCA) CH'ında yüksek spesifikliğe sahiptir. Crohn hastalarında ASCA pozitifliği sensitivitesi %55-65, spesifitesi ise %80-95 arasında saptanmaktadır (41).

2.8.2. Endoskopi

Endoskopik yöntemler İBH'larının ilk tanısında, ayırımında, hastalığın yaygınlığını saptamada, displazileri, tedaviye yanıtı değerlendirmede ve gerektiğinde tedavide kullanılan yöntemlerdir. Kolonosopi ve ileoskopi rektum, kolon ve terminal ileumun direk olarak gözlemlenebilmesini ve buralardan biyopsi alınabilmesine olanak tanır. Kolonoskopik görüntülemeye görmeyi beklediğimiz en erken bulgular aftöz ülserlerdir. Bunun dışında atlamalı tutulum olması ve kaldırım taşı görünümü CH için tipiktir (42). Kaldırım taşı lezyonu düzensiz, şişmiş mukoza ve submukoza alanlarının lineer ülserlerle ayrılması sonucunda gelişen görünümdür (44). CH'ında rektum çoğunlukla korunmuş olarak gözlenir. Bunlara ek olarak kolonoskopi ile fistül ağzlarını da saptayabiliriz (43). Ayrıca endoskopik yöntemlerden yararlanarak hastalık aktivitesini gösteren SES-CD gibi skorlama sistemleri geliştirilmiştir (33). Kolonoskopinin relatif kontrendikasyonları toksik megakolon ve ciddi kolit varlığıdır(43).

2.8.3. Histopatoloji

CH tanısı koymaya yardımcı olması için çok çeşitli mikroskopik özellikler tanımlanmıştır. En karakteristik bulgu fokal yani süreksiz kronik inflamasyon odaklarının

varlığıdır. Patolojik preparatlarda lamina propria da plazma hücresi ve lenfositlerde artış izlenir (44).

Kript düzensizlikleri de CH'ında sık gözlenen durumlardandır. İnflamasyonun olup olmamasından bağımsız olarak tespit edilebilirler. Kript düzensizlikleri kriptlerin %10'undan fazlasında anormallikler saptanmasıdır. Kript düzensizliği olarak tanımlanan lezyonlar arasında kript distorsiyonu (paralel olmayan kriptlerin varlığı, değişken çaplı veya kistik olarak genişlemiş kriptler), kript dallanması ve kript kısalması sayılabilir (45).

CH'ında ki granülom, epiteloid histiyositlerin (monosit/makrofaj hücreleri) bir araya gelmesiyle oluşur. Kazeifikasyon ve nekroz beklenmez (44).

2.8.4. Görüntüleme yöntemleri

Günümüz pratiğinde baryumlu grafi crohn hastalığı için daha çok geleneksel öneme sahip bir görüntüleme olarak değerlendirilmektedir. Lümende ki ülserleri, asimetric tutulumu, fistülleri, fissürleri, darlıkları görüntüleyebilmemizi sağlar (46).

Bağırsak ultrasonografisi hastalar tarafından iyi tolere edilen, non-invaziv ve düşük maliyetli bir görüntüleme yöntemidir. Bağırsak duvarı kalınlığı 3 mm'den büyük olduğunda duyarlılığı %88 ve özgüllüğü %93'e ulaşmaktadır (47). CH'ında USG endikasyonları arasında hastaların erken değerlendirilmesi, Crohn hastalığının yeri ve yayılımının değerlendirilmesi, kronik inflamatuvar kolitlerden ayırımında, intraabdominal komplikasyonların teşhisi (Stenoz ve bağırsak tıkanıklığı, iç ve dış fistül, karın içi apseler, perforasyon ve toksik megakolon) CH aktivitesinin değerlendirilmesi, ameliyat sonrası takip ve Crohn hastalığı nüksünün tahmini sayılabilir(48).

Bilgisayarlı tomografi geçtiğimiz on yılda CH hastalığı teşhisinde kayda değer başarı elde etmesi yanısıra fistül traktlarını, apseleri ve diğer ekstraintestinal bulguları gösterme

konusundaki etkinliği ile ilk tercih edilen noninvazif yöntem haline gelmiştir (49). Ama CH'nin relapslarla giden kronik karakteri tekrarlayan görüntüleme ihtiyacı doğurarak iyonize radyasyon maruziyetini arttırmıştır. Bu sebeple MR enterografi radyasyon riski olmayan iyi bir alternatif haline almıştır(50). Tanıdaki etkinlikleri karşılaştırıldığında meta analiz çalışmalarında CH'ı tanısında BT enterografinin sensitivitesi %83,spesifitesi %88;BT enteroklizisin sensitivitesi %77 spesifitesi %100 olarak saptanmıştır. MR enteroklizisde sensitivite %83, spesifite %93 saptanırken; MR enterografi sensitivitesi %86, spesifitesi %87 olarak bulunmuştur(51).

2.9. Ayırıcı tanı

İBH'ları klinik olarak relaps ve remisyon dönemleri ile seyreder. İBH klinikte tipik olarak karın ağrısı, ishal, rektal kanama, kilo kaybı, ateş gibi sistemik semptomlarla ortaya çıkar. Yorgunluk, mide bulantısı veya kusma ve ekstraintestinal bulgular eşlik edebilir. Benzer bulgular ile seyreden bu hastalıkların ayırıcı tanısını yapmak gerekir. CH terminal ileum ve kolon başta olmak üzere gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü tam kat tutabilirken, ÜK rektum ve kolonu yüzeysel(mukoza ve sumukozada sınırlı) olarak tutar. CH atlamalı tutulum yapar, kaldırım taşı görünümü saptanır. ÜK tutulumu süreklidir ve psödopolipler izlenir. CH'ında hastalar ön planda karın ağrısı şikayeti ile başvururken, ÜK'de baskın bulgu rektal kanamadır(22). Histolojik olarak CH'ında kript distorsyonları ve kazifiye olmayan granülomlar izlenirken, ÜK'te bazal plazmositoz tipiktir(52).

Tablo 5: Crohn ve Ülseratif Kolit Karşılaştırılması

	Crohn	Ülseratif colit
Tutulum yeri	Gastrointestinal kanalın herhangi bir yeri. (Özellikle terminal ileum)	Rektumdan başlayan sürekli lezyonlar. (Genellikle sadece kolon)
Tutulum	Transmural	Mukoza ve Submukoza.
Kolonoskopi bulguları	Atlamalı lezyonlar Kaldırım taşı görünümü Ülserler Strüktür	Psödopolipler Sürekli inflamasyon alanları.
Anemi	+	++
Karın ağrısı	++	+
Rektal kanama	+	++
Kolon kanseri riski	++	++++

Bağırsak tüberkülozu alt karın ağrısı, kilo kaybı ve ishal gibi semptomlarla kendini gösterir. Özellikle endemik bölgelerdeki hastalarda veya endemik bölgelere seyahat eden ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde CH ile karışabilir. Hastalık kontamine besinlerin yenilmesiyle bulaşabileceği gibi enfekte bireyde hematojen yolla veya komşuluk yoluyla da bağırsağa ulaşabilir. Kolonoskopi ve BT enterografinin kombine kullanımı CH, barsak tüberkülozu ayrımını kolaylaştırır. Patoloji preparatlarında crohn hastalığında kazeifikasyon gözlenmezken, barsak tüberkülozunda kazeifiye granülomlar izlenir. Ayrıca TBC’da EZN boyama ile basiller gösterilebilir veya biyopsiyle elde edilen spesmenlerde PCR yöntemiyle saptanabilir.

Birçok diğerk enfeksiyöz ajan da crohn hastalığının ayırıcı tanısına girer. Yersinia enterokolitika ishal, ateş, sağ alt kadrana ağrısı yanı sıra ekstraintestinal olarak reaktif artrit , EN'a sebep olabilir. Ayrıca kolonoskopide terminal ileumda ülserler gözlenebilir. Aktinomyces israeli abdominal kitleler ve abselere yol açarak CH ile karışabilir. Kesin tanı kültürde üretilerek veya sülfür granüllerinin histolojik olarak gösterilmesi ile konur. Klamidya, gonore, herpes simpleks, sifilizii CYBH'lar anorektal ağrı, tenesmus gibi semptomlar ve rektal ülserlerle İBH ayırıcı tanısına girebilirler. Dissemine histoplazmoz enfeksiyonu gastrointestinal kanalda özellikle ileum ve kolonda ülserlere sebep olabilir. Entamoeba histolitica'ya bağlı gelişen amebiyasis karın ağrısı, ateş ve kanlı ishal ile seyrederek İBH'ları ile karışabilir. Helminlerden strongloides enfeksiyonları karın ağrısı diyare, malabsorbsyona, shistosoma ise abdominal semptomlar , ülser ve granüloamatöz inflamasyona yol açarak endemik bölgelerde ayırıcı tanıya girerler.

İskemik kolit, kan akımında akut olarak düşüş olduğu durumlarda ortaya çıkar. İskemi en fazla splenik fleksura ve rektosigmoid bileşke gibi duyarlı bölgelerde mukozal hasara yol açar. Diğerk inflamatuvar veya enfeksiyöz durumların aksine, iskemik kolitte semptomlar saatler içinde kendini gösterir. İskemik kolitte semptomlar karın ağrısı, artmış barsak hareketleri ve rektal kanamadır. BT'de duvar kalınlaşması ve parmak izi bulgusu izlenebilir. Kolonoskopide ise tek lineer ülser veya sağlam dokuyu iskemik alandan ayıran demarkasyon hattı izlenebilir.

Behçet hastalığı her boydaki arter ve veni tutabilen bir vaskülitir. Gastrointestinal tutulum ve artrit sebebi de olabilmektedir. GİS'te özellikle ileumu tutması ve ülserlere sebep olmasıyla CH ayırıcı tanısına girebilir.

Ayrıca NSAİD ve mikofenolat mofetil ilaca bağlı enterit ve kolit sebebi olabilirler(53).

2.10. Tedavi

CH'ı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık üçte biri sitriktür, abse, fistül gibi komplikasyonlarla presente olur. Tanı alanların %50'sinde on yıl içinde cerrahi müdahale gereksinimi gelişebilir. Henüz küratif bir tedavi mevcut olmamakla birlikte medikal tedavide mesalazin (5-ASA), lokal olarak aktif steroidler, sistemik steroidler, tiopürinler, metotreksat ve biyolojik tedaviler (anti-tümör nekroz faktörü alfa, anti-integrinler ve anti-interlökin.) kullanılabilir (54). Tiyopürinler etkilerini 6-thioguanine dönüşerek gösterirler. Bir folik asit antagonisti olan MTX DNA sentezini bozarak interlökin-1 sentezini azaltarak T hücre fonksiyonlarında baskılanmaya sebep olur. İnfliksımab, adalimumab ve certolizumab TNF alfa'ya karşı geliştirilen monoklonal antikordur. Natalizumab alfa-4-integrinlere karşı geliştirilen selektif bir adhezyon molekülü inhibitörüdür. Vedolizumab alfa-4-beta-7 integrini selektif olarak inhibe eder. İntegrin inhibitörleri inflamatuvar hücrelerin barsaklara geçişine engel olarak etki gösterirler (55). Ustekinumab IL-12 ve -23'ü inhibe eden anti-p40 antikordur. Uygun tedavi seçimi hastalık yeri, hastalık aktivitesi ve şiddeti, tedaviye yanıt ve komplikasyon varlığı gibi birçok faktöre bağlıdır.

CH yönetiminde medikal tedaviye ek olarak sigaranın bırakılması, nutrisyonel eksikliklerin giderilmesi, ilaç yan etkilerinin takibi, aşılama, osteoporoz ve güneşten korunma gibi bazı ek önlemleri de almak gerekir.

CH tedavisi üç ana başlık altında sınıflanır: remisyon indüksiyonu, idame, perianal fistülizan hastalık tedavisi.

2.10.1. Remisyon indüksiyonu

Klinik olarak remisyon indüksiyonu sağlamak için kullanılan ilaçlardan budesonid özellikle SES-CD ≤ 6 ve endoskopik olarak hafif lezyonların varlığında oldukça etkili

bulunmuştur. 5 aminosalisilik asit derivelerinin ise remisyon indüksiyonunda tedavi edici etkileri saptanamamıştır. Sistemik steroidler orta ve şiddetli crohnda etkilidirler ama yan etkileri kullanımlarını sınırlar. Ayrıca uzun dönem kullanımları relaps gelişimini engellemez. Tiyopürinlerin etki başlangıcı yavaş olduğundan (8-12 hafta) tek başına remisyon indüklemeye etkili değildirler. Tedavinin başlangıcında steroidlerle birlikte kullanılırlar. Metotreksat steroid kombinasyonu düşük etkinliğe sahip olması ve yan etkilerinin fazla olması sebebiyle sadece diğer tıbbi tedaviler ve cerrahinin endike olmadığı durumlarda değerlendirilebilir.

Orta-şiddetli CH'ı olan hastalar (CDAI >220 veya SES-CD >6) geleneksel tedavilere (steroidler ve/veya tiyopürinler) yanıt olmadığında veya yetersiz olduğunda monoklonal antikorlar kullanılabilir. Biyolojik ajanlar arasında, anti-TNF alfa inhibitörleri (infiximab, adalimumab ve certolizumab pegol), ustekinumab veya vedolizumab sayılabilir. İnfiximabın tiyopürinlerle kombinasyonu steroidsiz remisyon sağlamak için tek başına infiximabtan veya tek başına tiyopürinden daha etkilidir. Adalimumab için ise tiyopürinlerle kombinasyon tedavisinin tek başına adalimumaba karşı etkinliği saptanamamıştır. Kombinasyon tedavileri güvenlik açısından özellikle kısa süreli kullanımlarda yüksek risk teşkil etmemektedirler. Bununla birlikte daha uzun süreli kullanımlarında anti-TNF monoterapisine kıyasla daha yüksek lenfoma ve ciddi enfeksiyon riski taşımaktadırlar. Anti-TNF tedavilerle remisyon sağlanamadığında vedolizumab ve ustekinumab tedavide tercih edilebilecek diğer ajanlardır. CH remisyon indüksiyonunda kullanılan Metronidazol, siprofloksasin ve anti-mikobakteriyel ajanların plaseboya karşı üstünlüğü gösterilememiştir. CH'ında antibiyotiklerin septik komplikasyonlarda kullanımı önerilmektedir (53).

2.10.2. İdame

CH'ında immünoşupresanlar ve biyolojik ajanlar remisyonun idamesinde en etkili tedavilerdir. Aminosalisilatlar ve steroidler ise etkinlik eksikliği ve uzun vadeli kullanımları sonucu oluşan yan etkileri sebebiyle önerilmez. Tiopürinler ve MTX gibi immünoşupresif ajanlar kullanılırken ilaç seçimi hastanın bireysel özellikleri, tercihleri, güvenlik profili ve ilaç bulunabilirliği göz önünde bulundurularak yapılır. Birçok gözlemsel çalışmada tiopürinlerle tedavi edilen hastalarda lenfoma ve cilt kanseri riskinde artış olduğu bildirilmiştir. Klinisyen tedaviyi uygularken artmış yan etki riski ile ilaç kesilmesine bağlı relaps riskini dengelemelidir.

Biyolojik ajanların kullanımı ile ilgili olarak remisyon indüksiyonu bu ajanlarla sağlanan CH'larında idamede aynı ajanın kullanılması önerilir (53).

2.10.3 Perianal fistülizan hastalık

Perianal fistülün tıbbi tedavisinde antibiyotikler veya tiopürinler ile monoterapinin yeri yoktur. En güvenilir kanıtlar, infliksimabın ilk tercih olarak kullanılmasını desteklemektedir. İnfliksimaba dirençli veya tolere edemeyen hastalarda alternatif ajan olarak öncelikle adalimumab tercih edilir. Anti-TNF alfa inhibitörleri ile birlikte siprofiloksasin kullanımının perianal fistül tedavisinde etkinliği arttırdığı düşünülmektedir. Mevcut kanıtlar klinik uygulamalarda ustekinumab ve vedolizumab kullanımını desteklemek için çok sınırlıdır. Ustekinumab veya vedolizumab ancak anti-TNF'lerin etkisiz veya kontrendike olduğu hastalarda düşünülür. İmmünoşupresif tedaviler uygulanırken septik komplikasyonlar geliştiğinde tedavi stoplanmalıdır. Kompleks perianal fistül varlığında LIFT (intersfinkterik fistül traktı ligasyonu) ve kök hücre temelli tedaviler gibi yaklaşımlarda tedavide

kullanılmaktadır. Otolog adipoz doku kaynaklı kök hücreler, CH ve kompleks perianal fistülü olan hastalar için iyi tolere edilebilir ve güvenli bir seçenek olarak görülmektedir (53)(55).

2.11. Prognoz

CH 'ında genellikle semptomlar kronik ve aralıklıdır, ancak hastalığın seyri kişiden kişiye değişkenlik gösterebilir. Bazı hastalarda sürekli, ilerleyici ve aktif bir hastalık seyri olabilirken, hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde ilk başvurudan sonra uzun süreli remisyona yaşanır. CH darlık, fistül veya apse gibi komplikasyonlara yol açabilir. Bazı kohort çalışmaları CH'ı olan bireylerde bağırsak komplikasyonları geliştirme riskinin tanıdan 20 yıl sonra yüzde 50 olduğunu ve ileal tutulumun komplikasyonların başlamasına kadar daha kısa bir zaman aralığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Günümüzde medikal tedavideki ilerlemeler sayesinde hastalarda cerrahi rezeksiyon oranları düşmektedir. Bununla birlikte obstrüksiyon, apse, perforasyon veya dirençli hastalık gibi durumlarda sıklıkla cerrahi müdahale gereksinimi ortaya çıkar. CH için 10 yıllık cerrahi rezeksiyon riski yaklaşık yüzde 50'dir.

CH'ında nüks ve ciltte skuamöz hücreli karsinom, ince bağırsaklarda adenokarsinom, duodenal neoplazi, testis kanseri ve lösemi insidansındaki artışlar rapor edilmiş olsa da ilişkinin gücü yeterince net değildir. CH'ında hematolojik malignite riski de daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca tiopurin tedavisi alan hastalarda lenfoproliferatif hastalıkların gelişme sıklığı artmıştır.

CH'ında genel popülasyona kıyasla genel mortalite bir miktar artmıştır. 35 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizinde, standardize mortalite oranı 1,38 olarak saptanmıştır(56).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma tek merkezli kesitsel prospektif olarak düzenlenmiştir. 01/07/2020-01/10/2020 tarihleri arasında gastroenteroloji polikliniğine başvuran, CH tanısı ile takip edilen ve CH'ı aktivite indeksi (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) nin 150 puanın üzerinde olan aktif crohn hastaları ve CH ön tanısı ile merkezimize refere edilen hastalar değerlendirilmeye alındı. Standart kriterlere göre doğrulanmış lüminal CH'ı olan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi.

Endoskopilerde gastroenterologlar tarafından Fujinon Video Colonoscope EC-580RD-L kolonoskopi cihazı kullanıldı.

Hastalık tutulum yeri (L1, ileal; L2, kolonik; L3, ileokolonik; L4, izole üst gis tutulumu) ve davranışını (B1, non-striktürel, non-penetrant; B2, striktürel; B3, penetrant; p, perianal hastalık) tanımlamak için montreal sınıflaması kullanıldı.

Hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için SES-CD (simplified endoscopic score for Crohn's disease,) ve CDAI kullanılmıştır. CDAI skoru endoskopi günü elektronik ortamda tekrar hesaplanarak kaydedildi. Aynı gün analiz için hastalardan kan örnekleme yapıldı. Hastaların mevcut tedavileri ve ek hastalıkları hastane online datasından ve hasta dosyalarından sorgulanarak kayıt altına alındı.

Çalışmamıza 18 yaşın altında olan, remisyonunda crohn hastalığı, malignite tanısı olan hastalar dahil edilmedi.

Tam kan sayımı ve biyokimya parametreleri, Kanuni Sultan Süleyman Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışıldı. Hastaların tam kan sayımı için; kan örnekleri Ethylenediaminetetraasetik asit (EDTA) 'lı tüpe alındı ve örneklerin hematoloji analizi,

(Sysmex XN-900, Japan) marka cihazında, biyokimya parametreleri; jelli tüpe alınan kan örneklerinin 3500 rpm'de 10 dk oda ısısında santrifüj edilmesiyle elde edilen serumla, SF-8200 (Roche Cobas 8000, Amerika) marka cihazında analiz edildi. Numunenin bir kısmı hemen ayrılarak -80°C'de depolandı.

PAD-4 düzeyi, hastaların -80°C'de depolanmış serum örneklerinden, Kanuni Sultan Süleyman Hastanesi Merkez Laboratuvarında elisa yöntemi ile (Addcare ELISA 200, P.R. China) marka cihazında (SinoGeneClon Biotech, Hangzhou, China) elisa kiti kullanılarak kantitatif olarak belirlendi.

Plate kaplamak için saflaştırılmış PADI4 antikoru kullanılır, solid fazlı antikor oluşur, ardından kuyucuklara PADI4 eklenir, PADI4 antikoru antikor-antijen-enzim-antikor kompleksi oluşturmak için işaretli HRP ile birleştirilir, tamamen yıkandıktan sonra TMB substrat solüsyonu eklenir. TMB substratı HRP enzimle katalizlendiğinde mavi renge dönüşür, stop solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırılır ve renk değişimi 450 nm dalga boyunda ölçülür. Numunelerdeki PADI4 konsantrasyonu daha sonra numunelerin optik dansitesi standart eğri ile karşılaştırılarak belirlenir.

Veriler SPSS programı kullanılarak hesaplandı. (Statistical Package for the Social Sciences v22, SPSS, Inc, Chicago IL, USA). Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, normal dağılıma uygun olan veriler aritmetik ortalama ve standart sapmalarıyla, normal dağılıma uygun olmayan veriler ortanca (minimum-maksimum) değerleriyle verilmiştir. Bağımsız gruplar arasında devamlı

değişkenler kruskal Wallis testi ve Mann-whitney U testi ile analiz edilmiştir. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizinde Pearson ki-kare (χ^2) testi kullanılmıştır. Veriler normal dağılmadığında non parametrik spearman koreleasyon testi kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 72 CH ve 57 sağlıklı kontrol olmak üzere 129 kişi dahil edildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması $31,36 \pm 6,97$, CH yaş ortalaması $36,19 \pm 11,87$ olarak saptanmıştır. Kontrol ve CH grubunda cinsiyet dağılımı sırasıyla şu şekilde tespit edildi; %47,4 erkek (n=27) ve %52,6 (n=30) kadın; %76,4 (n=55) erkek ve %23,6 (n=17) kadın olup cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptandı (**p=0,001**).

4.1.Klinik bulgular

CH hasta grubunda yeni tanı alan ve tedavisiz hasta sayısı 42 (%58,3) ve tanısı en az bir ayı geçmiş ve tedavi alan hasta sayısı 30 (%41,7) olarak tespit edildi. Tedavi alan grupta median hastalık süresi 3 (1-20) ay'dı. Montreal sınıflamasına göre hastalık tipi ve tutulum yeri oranları ve bazı demografik veriler tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: Crohn hasta grubunun klinik bulguları

		n
Demografik özellikler	Yaş (yıl)	36,19±11,87
	Cinsiyet, Erkek/Kadın (yüzde)	55/17 (%76,4/%23,6)
	Hastalık süresi, median, (ay)	3 (1-20)
Tutulum yeri	L1 (ileal)	13 (18,1)
	L2 (kolonik)	23 (31,9)
	L3 (ileokolonik)	36 (50)
	L4 (izole üst GİS)	0 (0)
Hastalık tipi	B1 (nonsitrikürel, nonpenetran)	37 (51,4)
	B2 (sitrikürel)	16 (22,2)
	B3 (penetran)	19 (26,4)
	Perianal tutulum	4 (5,6)
Tedavi	Azatioprin	17 (23,6)
	Anti-TNF alfa + azatioprin	10 (13,9)
	Kortikosteroid + azatioprin	1 (1,4)
	Anti TNF alfa	2 (2,8)

Vakaların %5,6 (n=4) perianal hastalık mevcuttu. Hastaların %88,9 (n=64) herhangi bir romatolojik hastalık yokken, %11,1 (n=8)'inde ek bir romatolojik hastalık mevcuttu. Tedavi alan hastaların 17'si (%56,6) sadece AZT, 10'u (%7,1)'i AZT ve TNF, 1 hasta AZT ve steroid (%3,3) ve 2 (%6,7) hasta sadece anti-TNF alıyordu.

4.2. Çalışma popülasyonundaki laboratuvar verileri

Tablo 7'de control ve CH grubunda PAD-4 ve bazı laboratuvar parametreleri arasındaki karşılaştırma özetlenmiştir.

Tablo 7: Crohn hasta ve kontrol grubunda laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=57)	CD (n=72)	p
PAD-4	2,21 (0,96-29,08)	1,29 (0,91-31,73)	<0,001
Albumin	40,00 (33,00-45,00)	36 (24,00-42,00)	<0,001
CRP	0,05 (0,09-5,16)	26,50 (0,31-248,0)	<0,001
HB	14,30 (11,00-16,80)	12,70 (4,90-16,60)	<0,001
RDW	12,60 (11,80-17,30)	14,60 (12,20-25,50)	<0,001
MPV	10,20 (4,51-12,20)	9,45 (7,50-11,90)	<0,001
PLT	264 (164-369)	345 (39,80-791)	<0,001
NEU	3,55 (1,95-8,71)	5,00 (1,01-9,70)	0,001
Lym	2,40 (1,10-4,70)	1,80 (0,40-3,80)	<0,001
WBC	6,63 (4,06-11,90)	9,00 (3,50-20,10)	<0,001

Mann-whitney U test kullanılmıştır. P değeri 0,05'den küçük istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Analize göre PAD-4, albumin, hemoglobin, lenfosit ve MPV CH'ında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0,05$). CRP, RDW, nötrofil ve PLT CH'ında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 8'de PAD-4 ile bazı laboratuvar parametleri, SES-CD ve CDAİ arasındaki korelasyon analizi özetlenmiştir.



Tablo 8:PAD-4 ile klinik-laboratuar parametler arasındaki ilişkinin incelenmesi

	r	p
CDAİ score	-0,069	0,563
SES-CD score	0,005	0,969
Hastalık süresi, ay	0,085	0,477
Albumin	-0,105	0,818
CRP	0,017	0,885
HB	-0,092	0,443
RBC	-0,057	0,637
RDW	0,012	0,919
MPV	-0,076	0,526
PLT	0,012	0,919
WBC	0,119	0,318
NEU	0,147	0,217
Lym	-0,209	0,078

Spearman koreleasyon analizi kullanılmıştır. P değeri 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Laboratuar parametreleri ve aktivite indeksleri ile PAD-4 arasında bir korelasyon tespit edilememiştir ($p>0,05$).

Tablo 9'da montreal klasifikasyonuna göre gruplar arasında serum PAD-4, CRP, albumin düzeyleri ve SES-CD ve CDAI skorları karşılaştırması özetlenmiştir.



Tablo 9: Crohn Hastalığının Montreal sınıflamasına göre klinik-laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	PAD-4		CRP		Albumin		CDAİ		SES-CD	
	Median (min-max)	p	Median (min-max)	P	Median (min-max)	P	Median (min-max)	P	Median (min-max)	P
B1	1,30 (0,93-9,60)	0,494	21,70 (0,31-217)	0,162	36,0 (25,0-42,0)	0,027	210 (150-490)	0,027	7 (4-12)	0,032
B2	1,28 (0,93-24,97)		28,50 (1,00-152)		34,5 (28,0-38,0)		250 (180-460)		9,5 (7-12)	
B3	1,36 (0,91-31,73)		39,00 (3,00-248)		33,0 (24,0-40,0)		310 (180-580)		10(5-12)	
L1	1,38 (0,93-3,73)	0,905	12,00 (0,60-72,0)	0,010	38,0 (34,0-40,0)	0,011	190 (166-420)	0,092	6 (4-10)	0,001
L2	1,24 (0,93-21,45)		45,00 (1,0-217)		34,0 (25,0-38,0)		246 (160-490)		8,0 (4-12)	
L3	1,31 (0,91-31,73)		26,00 (0,31-248)		36,0 (24,0-42,0)		260 (150-580)		10 (5-12)	
Kruskal wallis testi kullanılmıştır. P değeri 0,05'den küçük istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.										

Serum PAD-4 seviyeleri arasında hastalık davranışına ve lokalizasyonuna göre yapılan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Hastalık davranışına göre yapılan karşılaştırmada Albumin, SES-CD, CDAİ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Hastalık lokalizasyonuna göre yapılan analizde serum CRP, albumin seviyeleri, CDAİ ve SES-CD skoru gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).

Yeni tanı alan ve tedavi altındaki hastaların serum PAD-4 seviyeleri arasındaki karşılaştırma yapılmıştır. Yeni tanı alanlarda ve tedavi altındaki gruplarda median (min-max) PAD-4 düzeyleri sırasıyla şu şekilde tespit edilmiştir: 1,29 (0,93-17,04); 1,31(1,31-31,73). Bu analize göre tedavi alan crohn hastlarında serum PAD-4 seviyeleri daha yüksek olsada aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,91$).

5. TARTIŞMA

Sitrüline proteinler başlangıçta RA sinoviyumu için spesifik olarak kabul edilirken RA dışı inflamatuvar hastalıklarda da izlendi. Sitrüline proteinlerin spondiloartropatiler, psoriatik artrit, reaktif artrit, sistemik lupus eritematozus, kronik tonsilit, polimiyozit gibi hastalıklarda da gösterilmesi bu sitrülinasyon sürecinin hastalık temelli değil inflamasyon temelli olduğunu ortaya koymaktadır. Bu sitrülinasyon işlemi kalsiyum bağımlı PAD enzimleri tarafından katalizlenmektedir (57).

PAD enzimlerinin bir başka etkisi ise NETs (nötrofil ekstraselüler traps) oluşumudur. NET'ler dekonpanse kromatin, DNA ve antimikrobiyal peptitler içeren ağ benzeri yapılardır. NET oluşumu için gerekli olan başlıca biyokimyasal olaylardan ikisi reaktif oksijen radikallerinin oluşumu ve kromatin dekonpansasyonudur. Nötrofiller çeşitli uyarılarla aktive olduğunda PAD-4 histon proteinlerinin sitrülinasyonunu sağlar ve bu fenomeni dekonpanse kromatinin ve nötrofil elastaz, miyeloperoksidaz gibi enzimlerin ekzositozu takip eder. Bütün bunların sonucunda NET'in fibröz ağı meydana gelir. NET'lerin varlığı romatoid artrit küçük damar vaskülitleri, sistemik lupus eritematozus gibi birçok otoimmün ve inflamatuvar hastalıkta izlenmiştir.

Literatürde PAD4 ile ilgili bilgilerimiz ağırlıklı olarak (RA) üzerine yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Umeda ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmalarında RA hastaları ile sağlıklı erişkinler, SLE ve sistemik skleroz hastalarının serum PAD-4 düzeyleri karşılaştırılmış. RA hastalarında PAD4 seviyeleri 111,9 U/ml (n=104), SLE'de 30.4 U/ml (n=36), SS hastalarında (n=37) 81.9 U/ml ve sağlıklı erişkinlerde(n=40) 46.6 U/ml olarak saptanmıştır. PAD4 için cut off değeri 104,7 U/ml olarak hesaplanmış. Bu değer göz

önünde bulundurulduğunda serum PAD4'ün hastalık özgüllüğü RA hastaları için sağlıklı kontrol ve hastalık kontrolleri ile karşılaştırıldığında %88.5 olarak saptanmıştır (58).

Makrygiannakis ve arkadaşları çalışmalarında sitrülünasyonun diğer inflamatuvar süreçler içindeki yerini incelemişler. Bu amaçla 19 RA hastası, 5 polimiyozit, 10 İBH (3 ÜK,7 CH), 4 kronik tonsilit hastası ve kontrol gurupları değerlendirilmiş ve doku örnekleri alınmış. RA hastalarında, polimiyozitli hastalarda ve kronik tonsilitlilerde ki biyopsi örneklerinde %100 oranında sitrülünlenmiş proteinler saptanmış ve kontrol gurupları ile aralarında anlamlı derecede fark saptanmıştır. İBH hastalarından makroskopik olarak etkilenmiş dokulardan alınan örneklerin %70 'inde sitrülünlenmiş proteinler saptanırken, makroskopik olarak etkilenmemiş doku örneklerinin de %40'ında sitrülüne proteinler izlenmiş. Araştırmacılar İBH'da gözlenen sağlıklı dokudaki sitrülünlenmenin histolojik sınıflama ile makroskopik sınıflama arasındaki ayrıma bağlı olması, intestinal dokunun sağladığı doğal bariyer sebebiyle inflamasyon sürecinin subklinik olarak gerçekleşmiş olması ihtimali üzerinde durmuşlar. Sitrülünizasyon sürecinin hastalığa özgü olmadığını göstermişler (59).

Sitrülünasyon ve NET oluşumunun inflamasyon ve otoimmünite üzerindeki etkileri gözleri İBH'a çevirmişir. Zhang ve arkadaşları TNBS ile kolit gelişimini sağladıkları farelerde NET oluşumu inhibisyonunun inflamasyon üzerine etkilerini incelemişler. Kolit gelişen farelerde bir PAD inhibitörü olan klor amidine intraperitoneal olarak uygulandığında serumda TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17A, IFN- γ gibi inflamatuvar sitokinlerde azalma gözlenmiş. Ayrıca CDAİ skorlarında da görece olarak daha düşüklük saptanmıştır(60).

El hafez ve arkadaşları ÜK hastalarında kolon biopsilerinde PAD4 ekspresyonu düzeyini ölçüp, sonuçları hastalık aktivitesi ile karşılaştırmışlar. Hastaların %95.2' sinde dokularda PAD4 ekspresyonu saptanmış, hastaların %54,'inde biyopsilerde orta ve güçlü

PAD4 seviyeleri gösterilmiş. Ayrıca histolojik olarak hastalık aktivitesi ile PAD4 düzeyleri arasında da anlamlı farklılık saptanmış. Yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde ise daha proksimalde tutulum gösteren ÜK varlığında PAD4 düzeylerinde anlamlı derecede artış gözlenmiş (61).

Sitrülinasyon ve NETosis sürecinin çok çeşitli inflamatuvar hastalıkların ve kolitlerin patogenezinde rolü olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Ancak CH'ı ile ilgili veriler hem kısıtlı hem de tartışmalıdır. Angelidou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda ilk olarak ÜK ve CH hastalarında kolondan ve terminal ileumdan biyopsi örnekleri alınmış. ÜK'den alınan örneklerde artmış NET formasyonu izlenirken, CH ve kontrol gurubunda bu artış izlenmemiş. İkincil olarak Aktif ÜK ve CH hastalarının periferik kan örneklerindeki nötrofiller izole edilmiş. ÜK hastalarına ait nötrofillerde chron hastalarına ve kontrol gurubuna göre anlamlı derecede yüksek miktarda NET salınımı olmuş. Aktif CH'ı olan bireyler ile sağlıklı deneklerden elde edilen nötrofillerde ise NET salınımı açısından bir fark saptanmamış (62).

Gottlieb ve arkadaşları ise 2018 yılında pediatrik yaş gurubunda ki İBH hastalarının biyopsi spesmenlerinde NET varlığını araştırmışlar. ÜK tanılı 6 hasta, CH tanılı 6 hasta ve sağlıklı hastaya ait doku örneklerini retrospektif olarak incelemişler. Hem ÜK hem de CH hastalarında NET yapısını oluşturan hücre dışı DNA, kromatin ve histonlar izlendi. Kontrol gurubunda ise NET varlığına dair kanıt bulunamadı (63).

Dinallo ve arkadaşlarının pediatrik yaş gurubunda yaptıkları çalışmalarında ise 9 ÜK, 9 CH hastası ve kontrol grubu değerlendirmeye alınmış, alt gis endoskopisi yapıp doku örnekleri alınan deneklerde NET ilişkili proteinlerin varlığı ve PAD4 ekspresyonu karşılaştırılmış. Doku örneklerinden alınan numunelerin Western-blot yöntemiyle yapılan analizinde PAD4/ β -actin oranı ÜK hastalarında anlamlı derecede yüksek saptanırken, CH ve kontrol gurubunda bir farklılık izlenmemiştir. Çalışmada ayrıca NET ilişkili proteinler olarak

kabul edilen myeloperoksidaz, nötrofil elastaz miktarları da ÜK hastalarında kontrol gurubuna göre yüksek saptanmıştır. Doku örneklerinde CH'ında PAD4 düzeylerinin düşük saptanması bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir (64).

Dragoni ve arkadaşlarının 2020 yılında ki çalışmalarında ileal sitriktür sebebiyle rezeksiyonu yapılmış patoloji spesmenlerinde PAD2 ve PAD4 varlığını değerlendirmişler. İnflame ileum, fibrotik ileum ve normal ileum dokusundan biyopsi örnekleri almışlar. Her iki enzim ekspresyonunda da artış olmakla birlikte PAD4 mRNA ekspresyonu CH'ında inflame dokuda, fibrotik ve sağlam dokuya göre anlamlı derecede artmış olarak saptanmış.

Literatür incelendiğinde doku örnekleri üzerinde yapılan çalışmalarda sonuçlar arasında farklılıklar izlenmektedir. Periferik kanda PAD4 düzeylerinin ölçümü ile ilgili ise veri bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda 72'si aktif CH, 57'si sağlıklı erişkin olmak üzere 129 kişiyi değerlendirmeye aldık. Hastalardan ve sağlıklı erişkinlerden oluşan kontrol gurubunun kan örnekleri alınarak serum PAD4 düzeyleri ELİSA yöntemiyle kantitatif olarak ölçüldü. Serum PAD4 düzeyleri CH hastalarında(1,29) sağlıklı erişkinlere(2,21) göre anlamlı derecede düşük saptandı($p<0,001$). Bu sonuçlar örnek alınan doku farklı olmakla beraber Angelidou ve arkadaşlarının CH'ında terminal ileum doku örneklemede NET varlığını inceledikleri çalışmaları ile Dinallo ve arkadaşlarının pediatrik yaş gurubunda netozis ve PAD4 düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarla benzerlikler göstermektedir. 2019 yılında İtalya' da yapılan bu çalışmada ÜK'de kolon biopsilerinde NET salınımını kontrol eden PAD4 ile NET ilişkili proteinlerin ve sitrülünlenmiş proteinlerin inflame kolonda arttığı gösterilmiştir. Ayrıca ÜK hastalarının periferik kanından izole edilen nötrofillerin, LPS ve TNF- α 'ya gelişmiş NET oluşumuyla yanıt verdiklerini belirlemişler. Chron hastalarında da kolon mukozasında TNF- α 'nın aşırı üretimi olmasına rağmen PAD4 içeriği açısından kontrol gurubu ile anlamlı fark izlenmemiştir. Bu durumun ÜK hastalarının mukozasındaki

nötrofillerin periferel akümülyasyonuna bağlı olabileceği düşünölmektedir. Ama daha net bir yanıt için PAD4'ün hücelere özğü bir düzenlemesinin olup olmadığı ve nötrofiller harici hücelerde hangi işlevleri yerine getirdiğine dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyumluktedir (64).



6. SONUÇLAR

CH'ı ciddi bir mortalite, morbidite ve maliyet sebebi olması dolayısıyla üzerinde durulması gereken bir sağlık problemidir. Son yıllarda biyolojik ajanların başarısı göz önünde bulundurulduğunda tanı ve tedavide kullanılacak moleküler hedeflerin önemi giderek artmaktadır. Bizde çalışmamızda birçok inflamatuvar hastalıkta aktivitesi arttığı gibi ÜK patogenezinde de rolü olduğu gösterilen PAD-4 enzimini crohn hastalarında inceledik.

Çalışmamızda 01/07/2020-01/10/2020 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi gastroenteroloji polikliniğine başvuran crohn hastalarını değerlendirdik. Analize göre PAD-4, albumin, hemoglobin, lenfosit ve MPV CH'ında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanırken aktivite indeksleri ile PAD4 arasında bir korelasyon tespit edilemedi. Yeni tanı alanlarda ve tedavi altındaki karşılaştırıldığında crohn hastalarında serum PAD-4 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı görülmedi.

Çalışmamızı limitasyonları açısından değerlendirirsek serum PAD4 seviyeleri ile ilgili elde ettiğimiz verileri biyopsi örnekleriyle karşılaştıramadık. Ayrıca doku örneklerinde PAD4 aktivitesi daha net gösterilmiş olan ÜK hastalarında periferik kanda PAD4 düzeyleri çalışılarak crohn hastalarıyla karşılaştırılabilirdi.

Bütün bu veriler ışığında çalışmamızda inflamasyon ve netozis açısından önemli bir enzim olan PAD4 düzeylerinin serum örnekleri değerlendirmeye alındığında CH'ı etyopatogenezinde anlamlı bir rolü saptanamamıştır. Bu sonuç mevcut literatür bilgisi ile benzer olmakla beraber konu üzerinde daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Bamias, G., Nyce, M. R., De La Rue, S. A., & Cominelli, F. (2005). New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Annals of internal medicine*, 143(12), 895-904.
2. Mohanan, S., Cherrington, B. D., Horibata, S., McElwee, J. L., Thompson, P. R., & Coonrod, S. A. (2012). Potential role of peptidylarginine deiminase enzymes and protein citrullination in cancer pathogenesis. *Biochemistry research international*, 2012.
3. García-Bosch, O., Ordás, I., Aceituno, M., Rodríguez, S., Ramírez, A. M., Gallego, M., ... & Panes, J. (2016). Comparison of diagnostic accuracy and impact of magnetic resonance imaging and colonoscopy for the management of Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 10(6), 663-669.
4. Ellis, H. (2012). Burrill Bernard Crohn. *Journal of perioperative practice*, 22(6), 207-207.
5. Strober, W., Fuss, I., & Mannon, P. (2007). The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *The Journal of clinical investigation*, 117(3), 514-521.
6. Gasche, C., Scholmerich, J., Brynskov, J., D'Haens, G., Hanauer, S. B., Irvine, J. E., ... & Sutherland, L. R. (2000). A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflammatory bowel diseases*, 6(1), 8-15.
7. Friedman,Blumberg.İnflamatory bowel disease ,Fauci,Braunwald ,Kasper,Hauser,Longo,Jameson,Loscalzo,(editors in-chef) Harrison's principle of internal medicine. 17th edition Mc Graw Hall 1886-1887

8. Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., ... & Kaplan, G. G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*, 390(10114), 2769-2778.
9. Tozun, N., Atug, O., Imeryuz, N., Hamzaoglu, H. O., Tiftikci, A., Parlak, E., ... & Turkish IBD Study Group. (2009). Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *Journal of clinical gastroenterology*, 43(1), 51-57.
10. Brant, S. R., & Nguyen, G. C. (2008). Is there a gender difference in the prevalence of Crohn's disease or ulcerative colitis?. *Inflammatory bowel diseases*, 14(suppl_2), S2-S3.
11. Lichtenstein. İnflamatuar Barsak Hastalıkları. Goldman, Schafer. Goldman's Cecil Medicine. 24th Edition. 2015. syf. 913-21.
12. Halme, L., Paavola-Sakki, P., Turunen, U., Lappalainen, M., Färkkilä, M., & Kontula, K. (2006). Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, 12(23), 3668.
13. Ananthkrishnan, A. N. (2015). Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 12(4), 205-217.
14. Lindberg, E., Tysk, C., Andersson, K., & Järnerot, G. (1988). Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut*, 29(3), 352-357.
15. To, N., Gracie, D. J., & Ford, A. C. (2016). Systematic review with meta-analysis: the adverse effects of tobacco smoking on the natural history of Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 43(5), 549-561.

16. Nunes, T., Etchevers, M. J., Domènech, E., García-Sánchez, V., Ber, Y., Peñalva, M., ... & Tobacco-Eneida Study Group of GETECCU. (2013). Smoking does influence disease behaviour and impacts the need for therapy in Crohn' s disease in the biologic era. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 38(7), 752-760.
17. Ortizo, R., Lee, S. Y., Nguyen, E. T., Jamal, M. M., Bechtold, M. M., & Nguyen, D. L. (2017). Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 29(9), 1064-1070.
18. Shoda, R., Matsueda, K., Yamato, S., & Umeda, N. (1996). Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan. *The American journal of clinical nutrition*, 63(5), 741-745.
19. Andersson, R. E., Olaison, G., Tysk, C., & Ekbom, A. (2003). Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 124(1), 40-46.
20. De Souza, H. S., & Fiocchi, C. (2016). Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 13(1), 13-27.
21. Kalla, R., Ventham, N. T., Satsangi, J., & Arnott, I. D. (2014). Crohn's disease. *Bmj*, 349.
22. Veauthier, B., & Hornecker, J. R. (2018). Crohn's disease: Diagnosis and management. *American family physician*, 98(11), 661-669.
23. Bağırsak, D. H. E. Y. İ. (2014). Hastalıklarında Klinik Belirtiler. *Güncel Gastroenterology*, 4, 423-39.

24. Harbord, M., Annese, V., Vavricka, S. R., Allez, M., Barreiro-de Acosta, M., Boberg, K. M., ... & Carbonnel, F. (2016). The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 10(3), 239-254.
25. Bernstein, C. N., Blanchard, J. F., Rawsthorne, P., & Yu, N. (2001). The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*, 96(4), 1116-1122.
26. George, C., Deroide, F., & Rustin, M. (2019). Pyoderma gangrenosum—a guide to diagnosis and management. *Clinical Medicine*, 19(3), 224.
27. Lapidus, A., Bångstad, M., Åström, M., & Muhrbeck, O. (1999). The prevalence of gallstone disease in a defined cohort of patients with Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*, 94(5), 1261-1266.
28. Singh, S., Singh, H., Loftus Jr, E. V., & Pardi, D. S. (2014). Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(3), 382-393.
29. Silverberg, M. S., Satsangi, J., Ahmad, T., Arnott, I. D., Bernstein, C. N., Brant, S. R., ... & Warren, B. F. (2005). Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian journal of gastroenterology*, 19(Suppl A), 5A-36A.
30. Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S., & Colombel, J. (2006). The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 55(6), 749-753.

31. Ünal, H. Ü. (2012) . Crohn hastalığında tedaviye güncel bakış . Güncel Gastroenteroloji,16(1), 11-25.
32. Best, W. R. (2006). Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflammatory bowel diseases*, 12(4), 304-310.
33. Daperno, M., D'Haens, G., Van Assche, G., Baert, F., Bulois, P., Maunoury, V., ... & Rutgeerts, P. (2004). Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointestinal endoscopy*, 60(4), 505-512.
34. Feuerstein, J. D., & Cheifetz, A. S. (2017, July). Crohn disease: epidemiology, diagnosis, and management. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 92, No. 7, pp. 1088-1103). Elsevier.
35. Kulnigg, S., & Gasche, C. (2006). Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 24(11-12), 1507-1523.
36. Danese, S. (2004). Motte Cd Cde L, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol*, 99(5), 938-45.
37. Vermeire, S., Van Assche, G., & Rutgeerts, P. (2004). C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 10(5), 661-665.
38. Liu, S., Ren, J., Wu, X., Ren, H., Yan, D., Wang, G., ... & Han, G. (2013). Preliminary case-control study to evaluate diagnostic values of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in differentiating active Crohn's disease from intestinal lymphoma, intestinal tuberculosis and Behcet's syndrome. *The American journal of the medical sciences*, 346(6), 467-472.
39. Konikoff, M. R., & Denson, L. A. (2006). Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 12(6), 524-534.

40. Gisbert, J. P., Bermejo, F., Pérez-Calle, J. L., Taxonera, C., Vera, I., McNicholl, A. G., ... & Maté, J. (2009). Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflammatory bowel diseases*, 15(8), 1190-1198.
41. Vermeire, S., Joossens, S., Peeters, M., Monsuur, F., Marien, G., Bossuyt, X., ... & Rutgeerts, P. (2001). Comparative study of ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody) assays in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 120(4), 827-833.
42. Shergill, A. K., Lightdale, J. R., Bruining, D. H., Acosta, R. D., Chandrasekhara, V., Chathadi, K. V., ... & DeWitt, J. M. (2015). The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal endoscopy*, 81(5), 1101-1121.
43. Pera, A., Bellando, P., Caldera, D., Ponti, V., Astegiano, M., Barletti, C., ... & Verme, G. (1987). Colonoscopy in inflammatory bowel disease: diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology*, 92(1), 181-185.
44. Magro, F., Langner, C., Driessen, A., Ensari, A., Geboes, K., Mantzaris, G. J., ... & European Society of Pathology (ESP) and the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). (2013). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 7(10), 827-851.
45. Tanaka, M., Riddell, R. H., Saito, H., Soma, Y., Hidaka, H., & Kudo, H. (1999). Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 34(1), 55-67.
46. Wills, J. S., Lobis, I. F., & Denstman, F. J. (1997). Crohn disease: state of the art. *Radiology*, 202(3), 597-610.

47. Fraquelli, M., Colli, A., Casazza, G., Paggi, S., Colucci, A., Massironi, S., ... & Conte, D. (2005). Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology*, 236(1), 95-101.
48. Maconi, G., Radice, E., Greco, S., & Porro, G. B. (2006). Bowel ultrasound in Crohn's disease. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 20(1), 93-112.
49. Raman, S. P., Horton, K. M., & Fishman, E. K. (2013). Computed tomography of Crohn's disease: The role of three dimensional technique. *World journal of radiology*, 5(5), 193.
50. Lee, S. S., Kim, A. Y., Yang, S. K., Chung, J. W., Kim, S. Y., Park, S. H., & Ha, H. K. (2009). Crohn disease of the small bowel: comparison of CT enterography, MR enterography, and small-bowel follow-through as diagnostic techniques. *Radiology*, 251(3), 751-761.
51. Liu, W., Liu, J., Xiao, W., & Luo, G. (2017). A diagnostic accuracy meta-analysis of CT and MRI for the evaluation of small bowel Crohn disease. *Academic radiology*, 24(10), 1216-1225.
52. Gecse, K. B., & Vermeire, S. (2018). Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 3(9), 644-653.
53. Torres, J., Bonovas, S., Doherty, G., Kucharzik, T., Gisbert, J. P., Raine, T., ... & Fiorino, G. (2020). ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 14(1), 4-22.
54. KONDUK, B. T., & GÜLŞEN, M. T. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında İmmünesüpresif Tedaviye Ne Zaman Başlanır?.

55. Adamina, M., Bonovas, S., Raine, T., Spinelli, A., Warusavitarne, J., Armuzzi, A., ... & Zmora, O. (2020). ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: surgical treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 14(2), 155-168.
56. Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of Crohn disease in adults [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 22 haziran 2021].
<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults>
57. Valesini, G., Gerardi, M. C., Iannuccelli, C., Pacucci, V. A., Pendolino, M., & Shoenfeld, Y. (2015). Citrullination and autoimmunity. *Autoimmunity reviews*, 14(6), 490-497.
58. Umeda, N., Matsumoto, I., Kawaguchi, H., Kurashima, Y., Kondo, Y., Tsuboi, H., ... & Sumida, T. (2016). Prevalence of soluble peptidylarginine deiminase 4 (PAD4) and anti-PAD4 antibodies in autoimmune diseases. *Clinical rheumatology*, 35(5), 1181-1188.
59. Makrygiannakis, D., af Klint, E., Lundberg, I. E., Löfberg, R., Ulfgren, A. K., Klareskog, L., & Catrina, A. I. (2006). Citrullination is an inflammation-dependent process. *Annals of the rheumatic diseases*, 65(9), 1219-1222.
60. Zhang, T., Mei, Y., Dong, W., Wang, J., Huang, F., & Wu, J. (2020). Evaluation of protein arginine deiminase-4 inhibitor in TNBS-induced colitis in mice. *International immunopharmacology*, 84, 106583
61. Abd El Hafez, A., Mohamed, A. S., Shehta, A., & HAEAS, S. (2020). Neutrophil extracellular traps-associated protein peptidyl arginine deaminase 4 immunohistochemical expression in ulcerative colitis and its association with the prognostic predictors. *Pathology, Research and Practice*, 216(10), 153102-153102.

62. Angelidou, I., Chrysanthopoulou, A., Mitsios, A., Arelaki, S., Arampatzioglou, A., Kambas, K., ... & Skendros, P. (2018). REDD1/autophagy pathway is associated with neutrophil-driven IL-1 β inflammatory response in active ulcerative colitis. *The Journal of Immunology*, 200(12), 3950-3961.
63. Gottlieb, Y., Elhasid, R., Berger-Achituv, S., Brazowski, E., Yerushalmy-Feler, A., & Cohen, S. (2018). Neutrophil extracellular traps in pediatric inflammatory bowel disease. *Pathology international*, 68(9), 517-523.
- 64- Dinallo, V., Marafini, I., Di Fusco, D., Laudisi, F., Franzè, E., Di Grazia, A., ... & Monteleone, G. (2019). Neutrophil extracellular traps sustain inflammatory signals in ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 13(6), 772-784.