



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**CROHN HASTALIĞI KLİNİK YÖNETİMİNDE ABDOMİNAL
ULTRASONOGRAFİNİN BT ENTEROGRAFİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Betül YİĞİT

İstanbul - 2019



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**CROHN HASTALIğI KLİNİK YÖNETİMİNDE ABDOMİNAL
ULTRASONOGRAFİNİN BT ENTEROGRAFİ İLE KARşILAşTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Betül YİğİT

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Elif YORULMAZ

İstanbul - 2019

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübesiyle her daim beni destekleyen, bu zorlu süreci benim için kolaylaştıran, mesleki anlamda birikimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum tez danışman hocam Doç. Dr. Elif YORULMAZ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hep yanımda hissettiğim, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, sunduğu imkanlarla gelişimimize önemli katkılar sağlayan, davranışlarıyla bizlere örnek olan değerli hocam Prof. Dr. Numan GÖRGÜLÜ'ye,

Bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkılarından dolayı İç Hastalıkları Kliniği eğitim görevlileri, değerli hocalarım; Doç. Dr. Ahmet Engin ATAY, Uzm. Dr. Mürselin GÜNEY'e,

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr Mehmet Şükrü ERTÜRK, Dr. Umut ERDEM, Dr. Uğur YANÇ ve Prof. Dr. Orhan SEZGİN'e,

Maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman her konuda yanımda olan ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan kıymetli arkadaşlarım Dr. Rukiye ÇELİK, Dr. Hatice Nihal TOPKAYA, Dr. Erdem SÜNGER başta olmak üzere asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum, kliniğimizin bütün uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve personeline,

Son olarak beni bugünlere getiren, hayata hazırlanmamda daimi yol göstericilerim olan sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr. Betül YİĞİT

İstanbul, 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
RESİMLER DİZİNİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Etyoloji	3
2.3.1. Genetik.....	3
2.3.2. Çevresel risk faktörleri.....	4
2.3.2.1. Sigara.....	4
2.3.2.2. Diyet.....	4
2.3.2.3. Enfeksiyöz ajanlar	5
2.3.2.4. Diğer faktörler.....	5
2.4. Patoloji.....	6
2.4.1. Makroskopik özellikler	6
2.4.2. Mikroskopik özellikler.....	6
2.5. Klinik bulgular.....	7
2.6. Aktivite	10
2.7. Ekstra-intestinal bulgular.....	12
2.7.1. Kas- iskelet sistemi	12
2.7.2. Deri	12
2.7.3. Göz.....	13
2.7.4. Hepatobiliyer	13
2.7.5. Hematolojik	13
2.7.6. Ürolojik.....	14
2.7.7. Metabolik kemik bozuklukları.....	14
2.8. Ayırıcı Tanı.....	14
2.9. Laboratuvar.....	16

2.10. Endoskopi	17
2.11. Görüntüleme yöntemleri.....	18
2.11.1. Direkt batin grafileri	18
2.11.2. İnce barsak pasaj grafisi.....	18
2.11.3. Enteroklizis	18
2.11.4. Ultrasonografi	19
2.11.5. Konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR):	23
2.11.6. MR Enteroklizis.....	23
2.11.7. MR Enterografi	23
2.11.8. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	24
2.11.9. BT Enteroklizis	24
2.11.10. BT Enterografi	24
2.12. Tedavi	28
2.12.1. Medikal tedavi seçenekleri	28
2.12.1.1. Aminosalisilatlar	28
2.12.1.2. Antibiyotikler	29
2.12.1.3. Kortikosteroidler	29
2.12.1.4. Immunmodülatörler.....	31
2.12.1.4.1. Tiopürinler (Azatioprin/ 6- Merkaptopürin)	31
2.12.1.4.2. Metotreksat	32
2.12.1.4.3. Siklosporin	32
2.12.1.4.4. Takrolimus	33
2.12.1.5. Anti TNF ajanlar	33
2.12.1.6. Diğer biyolojik tedaviler	34
2.12.2. Cerrahi tedavi.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA.....	49
KAYNAKLAR	57
ETİK KURUL KARARI	69

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Viyana sınıflaması	9
Tablo 2: Montreal Sınıflaması	9
Tablo 3: Harvey-Bradshaw İndeksi (HBI)	10
Tablo 4: Crohn Disease Activity Index (CDAI)	11
Tablo 5: Demografik ve klinik özellikler	38
Tablo 6: Laboratuvar özellikleri	39
Tablo 7: BTE ve USG duvar kalınlık artışı bulgusunun karşılaştırılması	40
Tablo 8: Crohn hastalığında USG’de duvar kalınlık artışı bulgusunun BTE’ye göre tanısal doğruluğu	40
Tablo 9: BTE ve USG mezenter yağlı planlarda inflamasyon bulgusunun karşılaştırılması	41
Tablo 10: Crohn hastalığında USG’de mezenter yağlı planlarda inflamasyon bulgusunun BTE’ye göre tanısal doğruluğu	41
Tablo 11: BTE ve USG lenfadenopati bulgusunun karşılaştırılması	42
Tablo 12: Crohn hastalığında USG’de lenfadenopati varlığının BTE’ye göre tanısal doğruluğu	42
Tablo 13: BTE ve USG komplikasyon bulgusunun karşılaştırılması	42
Tablo 14: Crohn hastalığında USG’de komplikasyon varlığının BTE’ye göre tanısal doğruluğu	43
Tablo 15: USG’nin ve BTE’nin CDAİ skorunu öngörme düzeyi	43
Tablo 16: USG’nin ve BTE’nin HBI skorunu öngörme düzeyi	44
Tablo 17: USG’nin ve BTE’nin SES-CD düzeyini öngörme düzeyi	45
Tablo 18: Limberg skoru ile CDAİ, HBI ve SES-CD skorlamalarının ilişkisi	46
Tablo 19: SMA doppler ölçümleri ile CDAI, HBI ve SES-CD skorlamalarının ilişkisi	46
Tablo 20: CRP düzeyi ile USG bulguları ilişkisi	47
Tablo 21: CRP düzeyi ile BTE bulguları ilişkisi	48

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Sol desenden kolon duvar kalınlık artışı.....	20
Resim 2: Transvers kolon duvar kalınlık artışı ve mezenterik yağlı planlarda inflamasyon	20
Resim 3: SMA renkli doppler incelemesi	21
Resim 4: BT enterografi görüntülemesinde terminal ileumda duvar kalınlık artışı ..	26
Resim 5: BT Enterografi görüntülemesinde fistül görünümü.....	27
Resim 6: BT Enterografi görüntülemesinde psoas absesi.....	27



SİMGELER VE KISALTMALAR

ASCA:	Anti- Saccharomyces cerevisiae antikor
AZA:	Azatioprin
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
BTE:	Bilgisayarlı Tomografi Enterografi
CDAI:	Crohn disease activity index
CH:	Crohn Hastalığı
CMV:	Citomegalovirüs
CRP:	C- reaktif protein
CSA:	Siklosporin
ERCP:	Endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi
GİS:	Gastrointestinal sistem
HBI:	Harvey Bradshaw İndeksi
HLA:	İnsan lökosit antijenleri
İBH:	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
MR:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRCP:	Magnetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
MRE:	Manyetik Rezonans Enterografi
MTX:	Metotreksat
PSK:	Primer Sklerozan Kolanjit
TPMT:	Tiyopürin metil transferaz
SES-CD:	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease

SMA: Superior Mezenterik Arter

USG: Ultrasonografi

ÜK: Ülseratif Kolit

5-ASA: 5- Aminosalisilik Asit

6-MP: 6- Merkaptopürin



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Crohn Hastalığında (CH) abdominal ultrasonografinin (USG) klinik, endoskopik, laboratuvar ve Bilgisayarlı tomografi enterografi (BTE) ile karşılaştırılarak etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine ve gastroenteroloji polikliniğine başvuran, yaşları 17- 64 yıl arasında değişen 79 Crohn hastası dahil edildi. Hastaların klinik aktivitelerinin değerlendirilmesinde Crohn disease activity index (CDAİ) ve Harvey Bradshaw İndeksi (HBI), kolonoskopik görüntülemelerinin skorlanmasında Simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD) skorlaması kullanıldı. Hastalar intestinal USG ile değerlendirilerek sonuçları BT enterografi görüntülemeleriyle karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların USG, power doppler USG ve BTE görüntüleme bulguları ile klinik, endoskopik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: USG ve BTE karşılaştırılmasında USG ve BTE nin barsak duvar kalınlık artışı, mezenter yağlı planlarda infamasyon ve komplikasyon bulguları uyumlu ($p=0,0001$) bulunmuştur. BTE'ye göre USG'nin duvar kalınlık artışı duyarlılık düzeyi % 82, özgüllük düzeyi % 96, mezenter yağlı planlarda inflamasyon bulgusunun duyarlılık düzeyi % 80, özgüllük düzeyi % 94 saptanmıştır. USG ve BTE bulgularının; CDAİ, HBI, SES-CD skorlamaları ve CRP düzeyi ile uyumlu olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda Crohn tanısı olan hastaların değerlendirilmesinde USG'nin de BTE kadar etkin bir tanı aracı olduğu gösterilmiştir. USG birçok avantajı sayesinde acil servise ya da polikliniğe başvuran hastaların değerlendirilmesinde kullanılabilen bir görüntüleme yöntemidir.

Anahtar kelimler: Crohn hastalığı, USG, Doppler USG, BTE

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the efficacy of abdominal ultrasonography (USG) in Crohn's disease (CD) by comparing it with clinical, endoscopic, laboratory and computed tomography enterography (CTE).

Materials and Methods: The study included 79 Crohn's patients aged between 17-64 years, who were admitted to the emergency department of the Health Sciences University Bağcılar Training and Research Hospital and gastroenterology outpatient clinic. Crohn's disease activity index (CDAI) and Harvey Bradshaw Index (HBI) were used to evaluate the clinical activities of the patients, and Simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD) scoring was used for scoring the colonoscopic images. Patients were evaluated with intestinal USG and the results were compared with CT enterography imaging. In addition, the relationship between USG, power doppler USG and CTE imaging findings and clinical, endoscopic and laboratory parameters of the patients were examined.

Results: In the comparison of USG and CTE; USG and CTE increased intestinal wall thickness, In the mesenteric fat plan, the findings of infamation and complications were found to be consistent ($p = 0.0001$). According to CTE, USG increased wall thickness; The sensitivity level was 82%, the specificity was 96%, the sensitivity of the finding of inflammation was 80%, and the specificity was 94%. USG and CTE findings; CDAI, HBI, SES-CD scores and CRP levels.

Conclusion: In this study, USG was shown to be as effective as CTE in the evaluation of patients with Crohn's disease..Because of its many advantages, USG is a useful imaging modality in the evaluation of patients presenting to the emergency department or outpatient clinic.

Key words: Crohn's disease, USG, Doppler USG

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Crohn hastalığı ince bağırsak ve terminal ileum başta olmak üzere tüm gastrointestinal sistemi (GİS) tutabilen, relaps ve remisyonlar ile seyreden inflamatuvar bir hastalıktır. Farklı yaş gruplarında görülmekle birlikte genç erişkinlerde pik yapar ve erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülür (1). Crohn hastalığı çeşitli komplikasyonlar ile seyreden, önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilen bir durum olup, hastalığın erken tanısı, uygun takibi ve tedavisi önem arz eder. Ancak tanısı ve takibi geliştirilen görüntüleme yöntemlerine rağmen zordur. İleokolonoskopi hastalık tanısında altın standart yöntem kabul edilmektedir fakat invaziv olması, ince bağırsakların endoskopik olarak eksplorasyona izin vermemesi, ekstraintestinal patolojileri göstermemesi gibi nedenlerle yetersiz kaldığı durumlar mevcuttur (2). Kesitsel görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi enterografi (BTE) hem lümen içi hem lümen dışı patolojileri göstermedeki üstünlüğü sebebiyle ince barsak hastalıkları tanısında kullanılan birincil tanı yöntemi haline gelmiştir. Lezyonun transmural yayılımını, intraperitoneal- ekstraintestinal komplikasyonları ve İV kontrast madde kullanımı ile vasküler patolojileri gösterebilme imkanı non invaziv ve pratik olan bu tekniği günümüzde oldukça popüler kılmıştır. Ancak alınan X ışını dozu BTE'nin dezavantajıdır. Radyasyon dozu hasta popülasyonu genellikle genç erişkinlerin oluşturduğu inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) gibi durumlarda özellikle önemlidir. Bu nedenle tanısal görüntü kalitesinden ödün vermeden radyasyon dozunun azaltılması için yeni ve daha pratik tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır (3-5). Ultrason non invaziv, kolay ulaşılabilir, ucuz, iyonize radyasyon içermeyen, hasta başında uygulanabilen bir görüntüleme yöntemidir. İntestinal ve ekstraintestinal lezyonların, bağırsak duvar kalınlaşmasının ve bağırsak tabakalarının değerlendirilmesinde, mezenter çevresi inflamasyonun gösterilmesinde ve stenoz, dilatasyon, abse, fistül gibi lezyonların saptanmasında kullanılabilir (6-10).

Çalışmamızda Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisi ve gastroenteroloji polikliniğine başvuran Crohn hastalarında intestinal USG ile BTE'yi karşılaştırarak USG'nin Crohn hastalığındaki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Crohn Hastalığı ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemi (GIS) tutulabilen, ancak çoğunlukla ince barsaklarda ve özellikle de terminal ileumda tutulum gösteren, nedeni bilinmeyen ve relapslarla seyreden inflamatuvar hastalıktır (11). CH, intestinal tutulumun yanı sıra ekstraintestinal bulgulara da yol açabilen ve diğer inflamatuvar/otoimmün hastalıkların eşlik edebildiği sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (12). Barsak duvarında atlamalı (patchy) tarzda transmural inflamasyonla karakterizedir. İnce barsaklarda arada normal barsak segmentlerinin olduğu multipl lezyonlar (skip lezyon) veya tüm kolon ve ince barsak segmentlerinin tutulumu görülebilir. Tutulum yerine göre (ileal, ileokolonik, kolonik ve üst GIS) veya hastalık paternine göre (inflamatuvar, striktüran, penetran) sınıflanmaktadır. Tutulan barsak segmenti daralarak kalınlaşmakta ve eşlik eden mukozal derin ülserler ve fissürler kaldırım taşı görünümü vermektedir. Kronik inflamasyona bağlı olarak tekrarlayan cerrahi girişimler gerektiren stenoz, abse ve fistül gibi lokal komplikasyonlar gelişebilmekte, ayrıca malabsorbsiyona bağlı olarak, metabolizma için gerekli kalori sağlayan besin maddelerinin, vitamin ve eser elementlerin eksikliği sonucu çeşitli semptom ve bulgular ortaya çıkabilmektedir (13). Tüm bunların sonucu olarak, CH yaşam kalitesini bozan ciddi bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.1. Tarihçe

CH ilk olarak 1761 yılında histopatolojik olarak Morgagni tarafından tanımlanmış, 1913 yılında İskoçyalı cerrah Dalziel tarafından interstisyel jejunit, ileit ve kolit tablosu olan 9 olgu bildirilmiştir. Arkasından New York Mount Sinai Hastanesinden Crohn, Ginzburg ve Oppenheimer ayrı bir klinik ve patolojik antite olarak benzer bulguları yeniden çeşitli makalelerde tanımlamışlardır. Hastalığın adı bu araştırmacılarından birisinin adı olan Crohn olarak tanınmıştır (14).

2.2. Epidemiyoloji

İnflamatuvar barsak hastalığının insidansı değişik coğrafi bölgelerde farklılıklar gösterir. Kuzey Amerika’da CH insidansı 3.1- 14.6/100.000, prevelansı 26-199/100.000, Avrupa’da insidansı 0.7- 9.8/100.000, prevelansı 8.3- 214/100.000, Asya ve Orta Doğu’da insidansı 0,4-5,0/100.000, prevelansı ise 0,88-67,9/100.000’dir.

Crohn Hastalığının insidansı ilk tanımlandığı yıllardan itibaren giderek artış göstermektedir (15). 15- 30 yaş arasında pik yapar, 60- 80 yaş arasında ise ikinci bir pik oluşur. Erkek / kadın oranı 1.1- 1.8 /1 olup ABD, Avrupa ve Güney Afrika'daki Yahudilerde 2-4 kat artmıştır. İBH prevelansı yüksek sosyoekonomik düzeye sahip olan ve kentsel yerleşmenin görüldüğü bölgelerde artmıştır (16).

2.3. Etyoloji

İnflamatuvar barsak hastalığı için tetikleyici faktör bilinmemekle beraber genetik yatkınlık, immün disregülasyon ve çevresel antijenlerin hastalığı aktive etmesi olası majör etkenlerdir. Muhtemel açıklama antijenlere karşı intestinal epitel permeabilitenin artması ile beraber innate immün sistem mikrobial ajanları ortadan kaldırmada yetersiz kalır ve sonuç olarak kontrolsüz aktif adaptif immün yanıtın ortaya çıkar (17).

2.3.1. Genetik

İnflamatuvar barsak hastalığı tanısı olan hastalarının yaklaşık %5- 20'sinde aile hikayesi mevcuttur. Birinci derece akrabalarda İBH için 10- 15 kat artmış risk vardır. Crohn hastalığı gelişim riski tek yumurta ikizlerinde %50, kardeşlerde %0-3 ve birinci derece akrabalarda %5- 10 oranındadır. Ancak İBH için pozitif aile öyküsü olan hastaların %20'sinde hastalık tipi uyumsuzdur (bir aile ferdinde Crohn hastalığı var iken diğerinde ülseratif kolit olması gibi). Crohn hastalığı ile ilişkisi iyi gösterilebilen ilk mutasyon kromozom 16'da yer alan (16q12), intestinal epitel paneth hücreleri makrafaj ve dendritik hücrede eksprese edilen NOD2/CARD15'tir. Bu gen gram pozitif bakterinin peptidoglikan komponenti olan muramyl dipeptidin intraselüler reseptörünün ekspresyonu ile ilişkilidir. NOD2 aktivasyonu, birçok proinflamatuvar sitokinin transkripsiyonunu yöneten NF- κ B'nin aktivasyonuna yol açar. NOD2 proteininde mutasyon olması ile bu protein bakterial lipopolisakkaritler ile etkileşerek, NF- κ B'nin aktivasyonunun bozulmasına neden olur ve bu durum Crohn hastalığının gelişimi ile ilişkilidir.

Toll like reseptör-4 gen polimorfizmleri Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin (ÜK) her ikisi ile de bağlantılıdır. Interlökin-23 (IL-23) reseptör gen polimorfizmleri ülseratif kolit ve değişen oranda Crohn hastalığı riski ile ilişkilidir. İnsan lökosit

antijenleri (HLA) sınıf II polimorfizmleri, özellikle HLA-DR molekülleri de, ülseratif kolit ve muhtemelen de Crohn hastalığı için artmış risk oluşturmaktadır. Kromozom 5'teki OCTN1 ve kromozom 10'daki DLG5 genleri de Crohn hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Birçok organdaki epitel bütünlüğünün devamı için önemli bir destek proteinini kodlayan DLG5, NOD2/CAD15 geni ile etkileşime girerek Crohn hastalığı için yatkınlığın artmasına neden olur (17).

2.3.2. Çevresel risk faktörleri

Son birkaç dekadda CH'nın coğrafik dağılım ve prevalansında ortaya çıkan değişiklikler, genetik heterojenitenin yanı sıra çevresel faktörlerin de CH etyopatogenezinde önemli rolü olduğunu göstermektedir.

2.3.2.1. Sigara

Çevresel faktörler arasında en önemli risk faktörü sigaradır. Nikotinin vasküler prostasiklin yapımını baskılayarak Crohn hastalığında en erken görülen lezyon olan mikrotrombüs oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (18). Aktif sigara içimi geç ortaya çıkan CH (>40 yaş) ile ilişkilidir (19). Sigara kullanıcılarında CH gelişme riski yaklaşık 2 kat daha fazladır. Bu durum özellikle kadınlarda daha belirgindir. Çocukluk döneminde maruz kalınan pasif sigara içiciliği de CH riskini yükseltmektedir. Mevcut risk, sigarayı bırakanlarda da hiç kullanmamış olanlara göre daha fazladır ve sigara bırakılmasından ancak 4 yıl sonra azalmaya başlar (20). Ayrıca hastalık aktivite indeksi ve alevlenme riski aktif içicilerde daha yüksektir (21). Yapılan çalışmalarda tutulum yeri açısından aktif içicilerde ileal tutulumun içmeyen kişilere göre daha sık olduğu görülmüştür. Aktif sigara içen hastalarda hastalık progresif, komplike ve penetran bir seyir izlemektedir ve immunsupresif tedavi ihtiyacı artmaktadır (19).

2.3.2.2. Diyet

Diyet; antijen sunumu, floradaki mikrobiyatanın değişimi gibi mekanizmalarla gastrointestinal sistemdeki inflamasyon değişimini etkilemektedir (22). Yapılan çalışmalarda lif içeriği yüksek olan gıda alımı ve bol miktarda meyve ve sebze tüketiminin İBH'a karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (23). Crohn hastalığı saptananlarda inek sütü alerjisinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (%8,5 / %2,8).

Bir başka çalışmada ise Crohn hastalığı tanısı olan hastaların çocukluk çağında anne sütü ile daha az beslendikleri saptanmıştır (24, 25).

2.3.2.3. Enfeksiyöz ajanlar

Bu konuda pek çok araştırma yapılmasına rağmen hastalığın etyolojik etkeni olarak kabul edilebilecek spesifik bir infeksiyon ajanı bulunamamıştır (26). Ancak yapılan çalışmalarda öne çıkan bazı enfeksiyöz ajanlar mevcuttur. Bu ajanlar doğrudan etkili olabileceği gibi salgıladıkları toksinler, enzimler veya kendilerine karşı salgılanan sitokinler aracılığıyla da etki gösterebilirler. Kızamık virüsü başta olmak üzere bazı virüsler, mycobacteriumlar, E. histolytica, E. coli suşları, campylobacter, yersinia, salmonella ve shigella İBH etiyolojisinde rol alabileceği düşünülen bazı mikroorganizmalardır (27, 28).

2.3.2.4. Diğer faktörler

Non-steroid antiinflatuvar ilaçlar ile İBH arasında zayıf da olsa ilişki olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (29).

Oral kontraseptif kullanlarda etyolojik ilişki kesin olmamakla birlikte Crohn hastalığı riskinin arttığı gözlenmiştir. Olası mekanizma ise mikotrombüslerin neden olduğu infarktlarla mukozal bütünlüğün bozulmasıdır. Ancak Crohn hastalığı tanısı sonrasında oral kontraseptif kullanan kişilerde hastalık aktivitesi üzerine etki saptanmamıştır (20).

Psikolojik stres etkenlerinin hastalık başlangıcında rol oynadığına dair kanıt olmamasına karşın, hastalık alevlenmesinde risk faktörü olduğu düşünülmektedir (30).

Erken yaşlarda yapılan apendektomi işleminin Crohn Hastalığı riskini arttırdığı gösterilmiştir (31).

2.4. Patoloji

2.4.1. Makroskopik özellikler

Crohn Hastalığı ağızdan anüse kadar gastrointestinal traktüsün herhangi bir bölümünü tutabilir. Hastaların %30- 40'ında yalnız ince bağırsak tutulumu, %40- 55'inde hem ince bağırsak hem kalın bağırsak tutulumu ve %15- 25'inde yalnız kolit mevcuttur. Bu oranlar itibariyle hastaların ortalama yüzde 75'inde ince bağırsak tutulumu vardır ve bu tutulumun da %90'ında terminal ileum etkilenmiştir. Crohn hastalığında etkilenen segmentler arasında sağlam segmentler vardır yani segmental tutulum mevcuttur. Perirektal fistüller, fissürler, abseler ve anal stenoz özellikle kolon tutulumu ile seyreden hastalıklar başta olmak üzere Crohn hastalarının üçte birinde bulunur. En erken lezyonu aftöz ülserlerdir. Hastalık ilerledikçe bu ülserler genişleyerek yıldız şeklini alır. Daha aktif hastalıkta ise yıldız şeklindeki ülserasyonlar da birleşerek longitudinal ve transvers uzanan ülserleri meydana gelir. Bu ülserlerin aralarında sağlam mukozanın sınırlanmasıyla kaldırım taşı manzarası ortaya çıkar. Hem endoskopik hem de radyolojik olarak görülebilen bu manzara Crohn hastalığı için karakteristiktir. Mezenter genellikle kaba ve yağlı görünümündedir. Mezenter yağ dokusunun hastalıklı bağırsak bölgesinden sağlam dokuya doğru ilerlemesi (fat wrapping) hastalığın önemli özelliklerdendir. Fokal inflamasyonlar ve akabinde fibrozis ile düzelme bağırsakta striktürlere neden olabilir (16).

2.4.2. Mikroskopik özellikler

Crohn hastalığının karakteristik özelliği barsağın tüm katlarını transmural (mukoza, submukoza, muskuler, seroza) tutmasıdır (16). En sık ve en erken gelişen lezyon kriptayı infiltre eden nötrofillerin neden olduğu kript hasarıdır. Bu hasar ilerleyerek kriptit ve kript absesine dönüşebilir. Kript hasarını sonrasında mukozal ülserasyonlar izler. Gelişen inflamasyon sonucu başta makrofajlar olmak üzere lökositler bölgeye gelerek organize olurlar ve multinükleuslu, non-kazeöz granülomları oluştururlar (32). Granülom varlığı Crohn hastalığı için karakteristik olmakla beraber spesifik bir bulgu değildir. Granülomlara daha nadir olarak cilt, göz, karaciğer gibi ekstra-intestinal organlarda da rastlanabilir (33).

2.5. Klinik bulgular

Crohn hastalığında gelişen semptom ve bulgular hastalığın şiddetine, yaygınlık derecesine, tutulan organa göre değişkenlik göstermektedir.

Hastalığın kardinal semptomları karın ağrısı, diare ve kilo kaybıdır. Bu semptomlar irritabl barsak sendromuyla karışabileceği için bazı hastaların tanısı aylarca hatta bazen yıllarca gecikebilir (34).

Karın ağrısı en sık semptomdur. Daha çok kolik tarzda ve sağ alt kadranda ağrısı şeklindedir. Ağrı şikayetinde genellikle defekasyon sonrası rahatlama olur (35).

İshal Crohn tanısı olan hastaların yaklaşık %70'inde bulunur ve ishal tipi anatomik lokalizasyona göre değişkenlik gösterir. Rektum tutulumlu seyirde diare az hacimlidir ve daha çok tenesmus ile beraberdir. İnce bağırsak tutulumlu seyirde ise dışkı daha hacimlidir ve malabsorpsiyona bağlı steatore eşlik edebilir. Diare genellikle aktif hastalık bulgusudur ve nedenleri şunlar olabilir: 1. Gelişen obstrüksiyon veya fistülizasyon neticesinde bakteriyel aşırı çoğalma 2. Hastalık tutulumu veya geçirilen cerrahi rezeksiyona bağlı terminal ileumda safra asitlerinin emiliminin bozulması 3. Özellikle kolonik inflamasyonlarda intestinal absorpsiyonda bozulma

Kilo kaybı, malabsorpsiyona ve oral alım eksikliğine bağlı gelişir. İnflamasyon nedeniyle salınan sitokinler genellikle iştahsızlığa neden olmaktadır. Hastalığın seyirinde görülen diare ile hastalık ve ilaçların yan etkisine bağlı gelişen bulantı, kilo kaybına katkıda bulunur (36).

Hemotokezya sadece kolon tutulumlu hastalarda ve bu hastaların da yarısında görülür. Genellikle belirgin kanama şeklinde değildir. Ancak %1-2 kadar hasta grubunda masif kanama gelişebilir (16).

Bazı hastalarda inflame barsak anısı, etkilenen mezenter doku ve büyümüş lenf nodları ile kitle şeklinde muayene edilebilir (37).

Ateş, halsizlik, taşikardi gibi sistemik semptomlar da görülebilir. Ateş yüksekliği genellikle hafif düzeyde olur. Yüksek ve persistan seyretmesi halinde enfeksiyöz nedenler ve abse odakları araştırılmalıdır (38).

Nadir olarak görülen üst GIS tutulumunda klinik tablo genellikle belirgin değildir. Özofagus tutulumunda disfaji olabilir. Mide –duodenum tutulumu ise helicobacter pylori'nin negatif saptandığı inatçı dispeptik şikayetler olarak karşımıza gelebilir (39).

Crohn hastalığı klinik alt tipleri:

- a. İnflamatuvar tip: Diğer iki klinik seyrin gelişmediği hastalar inflamatuvar tip kabul edilir.
- b. Penetran tip: Transmural inflamasyonun ilerlemesi sonucu mukozal engelin ortadan kalkması ve onarılamaması ile sinüs kanalı oluşur ve bunun sonucunda komşu dokuya penetrasyon gelişir. En sık %55 oranıyla perianal fistüller görülür ve bu da Crohn hastalarının %15- 35'inde vardır. Entero-enterik, rekto-vaginal, entero-kutan, entero-vesikal gibi diğer fistül tipleri de karşımıza çıkabilmektedir. Penetran tip Crohn hastalığında abse sık görülen bir bulgudur. Abse gelişmesi halinde klinik tabloya karın ağrısı, dalgalı ateş yüksekliği ve batında ele gelen kitle eşlik edebilir.
- c. Obstrüktif – Stenozan tip: İnflamasyonun olduğu bölgede gelişen ödem ve spazm nedeniyle oluşur. Kronik inflamasyon sonucu etkilenen segmentte fibrozise bağlı darlık da gelişebilir (37).

Geniş spektrumlu bir klinik yelpaze oluşturan Crohn hastalığı için prognozu öngörmek ve tedaviyi yönlendirmek amacıyla 1998 yılında Dünya Gastroenteroloji Kongresinde Viyana Sınıflaması önerilmiştir (40).

Tablo 1: Viyana sınıflaması (40)

Parametreler	Viyana Sınıflaması	
Tanı yaşı	A1	< 40 yaş
	A2	≥ 40 yaş
Tutulum yeri	L1	Terminal ileum
	L2	Kolon
	L3	İleokolonik
	L4	Üst GIS
Hastalık tipi	B1	İnflamatuvar
	B2	Stenozan
	B3	Penetran

2005 yılında bazı değişikliklere gidilerek Montreal sınıflaması oluşturuldu. (Yaş kategorisi detaylandırıldı. Perianal hastalık ve üst GIS tutulumu eklendi)(41).

Tablo 2: Montreal Sınıflaması (41)

Parametreler	Montreal Sınıflandırması	
Tanı yaşı	A1	< 17 yaş
	A2	17- 40 yaş
	A3	≥ 40 yaş
Tutulum yeri	L1	Terminal ileum
	L2	Kolon
	L3	İleokolonik
	L4	Üst GIS
	L4 +	Üst GIS + diğer tutulum yerleri
Hastalık tipi	B1	İnflamatuvar
	B2	Stenozan
	B3	Penetran
	P	Perianal hastalık

2.6. Aktivite

Crohn hastalığında klinik belirtilerin çeşitlilik göstermesi nedeniyle standardizasyonu sağlamak amacıyla klinik ve laboratuvar parametreler içeren hastalık aktivite indeksleri geliştirilmiştir. Bu indekslerde günlük sulu dışkılama sayısı, karın ağrısı, abdominal kitle varlığı, hematokrit ve kilo kaybı gibi parametreler değerlendirilmiştir. Günümüzde en sık kullanılan ve geçerliliği kabul gören indekslerden biri 1976 yılında tanımlanan Crohn Disease Activity Indeks (CDAI), diğeri ise 1980 yılında tanımlanan Harvey-Bradshaw İndeksidir (HBI) (42, 43). Hastalık ciddiyeti klinik olarak hastanın CDAI ve HBI puanına göre belirlenir. CDAI skorlamasında 0- 149 puan aralığı asemptomatik hastalık, 150- 220 puan aralığı hafif-orta dereceli aktif CH, 221- 450 puan aralığı orta- ağır aktif CH ve 451- 1100 puan aralığı ağır- fulminan CH olarak kabul edilmektedir (44). Harvey Bradshaw Index’inde 5 puanın altında olan hastalar klinik remisyon olarak değerlendirilir (45).

HBI ve CDAI indeksleri Tablo 3 ve 4’te gösterilmiştir.

Tablo 3: Harvey-Bradshaw İndeksi (HBI) (42)

Genel iyilik hali	Çok iyi: 0
	Normalin biraz altında: 1
	Daha kötü: 2
	Oldukça kötü: 3
	Çok kötü: 4
Karın ağrısı	Yok: 0
	Hafif: 1
	Orta: 2
	Şiddetli: 3
Günlük sulu dışkılama sayısı	
Abdominal kitle	Yok: 0
	Şüpheli: 1
	Var: 2
	Kitle + Defans: 3
Komplikasyonlar	Her bulgu için 1 puan

Tablo 4: Crohn Disease Activity Index (CDAI) (43)

Bir haftadır sıvı veya çok yumuşak dışkılama sayısı	X2
Son yedi günlük karın ağrısı durumu (0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli)	Son yedi günün ortalaması x5
Son yedi günlük genel iyilik durumu (0: iyi, 1: ortalamanın biraz altı, 2: kötü, 3: çok kötü, 4: berbat	Son yedi günün ortalaması x7
Crohn hastalığı ile ilgili olduğu varsayılan aşağıdaki hastalık belirti veya semptomlarından herhangi birisinin varlığı: a-Eklem problemleri (Artrit veya artralji) b-Göz problemleri (İris veya üveitis) c-Cilt veya deri sorunları d-Anal fissür, fistül veya perirektal abse e-Bağırsakla ilişkili diğer fistül oluşumu f-Son bir hafta içinde ateşin 37° nin üstünde artmış olması	Hiçbiri yoksa 0 puan Herbir var olan şık için 20 puan
Son bir haftadır ishal için lomotil veya benzeri ishal kesici ilaç kullanımı	Hayır ise 0 puan Evet ise 30 puan
Batında anormal kütle varlığı (0:yok, 0.4:şüpheli, 1:var)	Yok ise 0 puan Şüpheli ise 4 puan Var ise 10 puan
Bir hafta içerisinde bakılan hemogram değeri sonucu (Normal ortalamalar: Erkek için hemotokrit: 47 Kadın için hemotokrit: 42)	(Normal ortalama hemotokrit değeri – Ölçülen Htc değeri) x 6
100 x [(sağlıklı bir insanın kilosu – hastanın kilosu) / sağlıklı bir insanın kilosu]	

2.7. Ekstra-intestinal bulgular

Ekstraintestinal bulgular Crohn hastalarının %25'inde görülür (46). Birliktelik gösteren hastalık ve bulgular Crohn hastalığı ile aynı patogenezin sonucu olabilecekleri gibi Crohn hastalığından tamamen farklı bir hastalığın bulguları da olabilirler (47).

2.7.1. Kas- iskelet sistemi

Periferik artrit: İki tipi mevcuttur. Tip 1 asimetrik, oligoartiküler ve diz, dirsek ve ayak bileği eklemleri gibi büyük eklem tutulumu ile seyreder. Tip 2 ise simetrik, poliartiküler ve metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemler gibi küçük eklem tutulumu ile seyreder. Her iki form da deformite bırakmaz ve seronegatifdir. Hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (48).

Aksiyel artropati: Spondilit ve sakroiliit olmak üzere 2 formu vardır. Ankilozan spondilit Crohn hastalarının %2- 6'sında gelişir (49). Genellikle HLA B27 pozitifdir. Primer ankilozan spondilit erkeklerde daha fazla olduğu halde Crohn hastalarında spondilit kadınlarda daha sık görülür. Hastalık aktivitesiyle ilişkili değildir. İlerleyicidir ve eklem deformitesi yapar. Sakroiliit ise daha sık gözlenir ve HLA B27 ile ilişkili değildir (50).

2.7.2. Deri

Crohn hastalığı ile ilişkili bulunan 40'tan fazla deri lezyonu tanımlanmıştır. En sık karşılaştıklarımız ise eritema nodozum, pyoderma gangrenozumdur (37).

Eritema nodozum: Daha çok bacağın ön yüzünde, ağrılı, 1- 5 cm çaplarında değişen nodüllerdir. Skarsız olarak iyileşir. Hastalık aktivasyonu ile ilişkilidir (51).

Pyoderma gangrenozum: Özellikle diz altında ve stoma komşuluğunda papül, püstül veya nodül olarak başlayıp derin ülserasyon gelişimi ile oluşan nekrotizan lezyonlardır (33). Bir veya birden fazla olabilir. Çapları 30 cm'i bulabilir. Hastalık aktivasyonundan bağımsızdır. Sklarla iyileşirler (12).

2.7.3. Göz

Konjonktivit, episklerit, tekrarlayan irit, üveit bu gruptadır. Crohn hastalarında göz bulguları %7 oranında saptanır (52).

2.7.4. Hepatobiliyer

Hepatik steatoz: Crohn hastalarında görülen anormal karaciğer biyopsilerinin yaklaşık yarısında saptanmıştır ve hastalığa bağlı gelişen malnutrisyon ile steroid tedavilerinin bir neticesidir (16).

Kolelitiazis: Crohn hastalarının %25'inde görülür. Normal popülasyona göre ortalama 2 kat artmıştır. Terminal ileum tutulumu veya rezeksiyonunda safra tuzu emilimi etkileneceği için kolelitiazis daha sık görülür (53).

Primer sklerozan kolanjit (PSK): Karaciğerin en sık immun ilişkili hastalığıdır. Hem intrahepatik hem ekstrahepatik safra yollarının inflamasyonu ve fibrozisi vardır. Hastaların çoğu başlangıçta asemptomatiktir. Semptomatik olduğunda ise halsizlik, karın ağrısı, ateş, sarılık şikayetleri gelişebilir. Altın standart tanısal test endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi (ERCP) dir. Ancak magnetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) tetkiki de sensitif ve spesifiktir. Tedavide kullanılan ursodeoksikolik asit tedavisi karaciğer enzimlerinde düşüşü sağlayabilir fakat histolojik düzelme belli belirsizdir. Ancak yüksek dozlar (25- 30 mg/kg/gün) kolorektal displazi ve malignite riskini azaltabilir. Semptomatik hastalarda ortalama 5- 10 yıl içinde karaciğer yetmezliği gelişir. CH ve PSK birlikteliği olan hastalarda kolon kanseri ve kolonjiokarsinom riski artmıştır (16).

2.7.5. Hemotolojik

Tromboembolik bozukluklar: Crohn hastalarında hem venöz hem arteriyel tromboz riskinde artış vardır. Klinik olarak ortalama %1-3 hastada görülmektedir. Daha çok genç hastalarda, atipik lokalizasyonlarda ve aktif hastalık döneminde gelişmektedir (54).

Anemi: Kronik gastrointestinal kan kaybına ve folat ile B12 emilim eksikliğine bağlı olarak gelişebilir. Ayrıca inflamasyona bağlı kronik hastalık anemisi de görülebilir (38).

2.7.6. Ürolojik

En sık ürolojik komplikasyonlar nefrolitiazis ve fistüllerdir.

Nefrolitiazis: Daha çok ince bağırsak rezeksiyonuna bağlı gelişir. Sağlıklı kişilerde diyetle alınan kalsiyum lümendeki oksalat ile birleşir ve dışkı ile atılan kalsiyum oksalatı oluşturur. Ancak ileal disfonksiyonlu kişilerde emilemeyen yağ asitleri kalsiyuma bağlanır. Bu nedenle oksalat serbest kalır ve absorpsiyonu artar. Geri emilen oksalat miktarının artması da hiperoksalüriye ve bu da oksalat taşı oluşmasına neden olur (16).

Amiloidoz: Uzun süre devam eden Crohn hastalarında görülür (55).

2.7.7. Metabolik kemik bozuklukları

Osteoporoz: Özellikle ince bağırsak tutulumlu Crohn hastalarında kalsiyum ile vitamin D malabsorpsiyonu nedeniyle ve tedavide kullanılan glukokortikoid, metotrexate gibi ilaçların yan etkilerine bağlı olarak osteoporoz sık görülür. IL-6, IL-1, TNF gibi sitokinler de osteoporoz gelişimine katkıda bulunur. Crohn hastalarında kalça, omurga, bilek ve kaburga kırığı insidansı %36 olup sağlıklı popülasyona göre artmıştır (16).

2.8. Ayırıcı Tanı

Ülseratif Kolit ile Crohn hastalığı tutulan bölgenin lokalizasyonu, lezyonun dağılım şekli, komplikasyonlar, histopatolojik bulgular ve serolojik testler ile birbirinden ayrılır (35). Ülseratif kolit genelde rektumu tutar ve proksimale doğru ilerleme gösterir. Crohn hastalığının aksine segmental tutulum yoktur ve arada tutulmamış alanların olmadığı bir devamlılık gösterir. Üst gastrointestinal sistemde hastalık tutulumu görülmez. Etkilenen tabaka mukoza ve süperfisiyal submukoza ile sınırlıdır. Hemotokezya Crohn hastalığına göre daha sık görülür. Serolojik markerlardan ANCA pozitifliği daha yüksek oranda saptanır. Hastalığın fistül, fissür şeklindeki tutulumu Crohn hastalığına göre çok daha nadir görülür (16).

M. tuberculosis GIS'de en çok ileoçekal bölgeyi tutar. Endoskopik olarak Crohn hastalığındaki gibi ülserler, nodülerite ve inflamatuvar kitle görülebilir. Yine Crohn hastalığındaki gibi intestinal striktürlere, perianal abseye ve fistüllere yol

açabilir. Tüberkülozun sık karşılaşıldığı ülkelerde kolonoskopi sırasında biyopsi alınırken tüberküloz yönünden de PCR ve kültür alınmalıdır (35).

Salmenolla, Shigella, Esherichia coli O157:H7, Yersinia enterocolitica sulu veya kanlı diare, karın ağrısı, bulantı- kusma ile seyreder ve bunların tanıları dışkı örneklerinin bakteriyel kültürleri ile konulur.

Viral kolitler daha çok immunsupresif hastalarda görülse de sitomegalovirüs (CMV) ve Herpes simpleks koliti bağışıklık sistemi normal kişilerde de karşımıza çıkabilir. CMV daha çok kolon ve rektumu tutmakla beraber ince bağırsak tutulumu da vardır. Semptomları diare, karın ağrısı ve kilo kaybıdır. Tanı intranükleer inklüzyonların gösterilmesiyle konur. Herpes simpleks virüsü ise oroforens, anorektum ve anal bölgeyi tutar. Semptomları ağrı, tenezm, konstipasyon ve sakral parestezidir. Tanı rektal biyopsi ile konulur (16).

Amebiasis ileoçekal bölgede tutulum yapabilir. Dışkıda trofozoitlerin görülmesi ile, daha spesifik olarak ise gaytada amip antijenlerinin ELİSA ile saptanmasıyla tanı konur.

Whipple hastalığı Tropheryma whipplei bakterisinin neden olduğu, kronik diare, kilo kaybı, akut faz reaktanlarında yükselme gibi Crohn hastalığı kliniği ile uyumlu semptom ve bulgularla seyreden bir tablodur. İnce bağırsak biyopsi örneklerinin periferik acid- schiff (PAS) ile boyanması sonucu lamina propriadaki makrofajlarda inklüzyonların gösterilmesi tanı koydurur (36).

Divertikülit tablosunda ateş, abdominal ağrı, akut faz reaktanı yüksekliği olur ve Crohn hastalığı ile karıştırılabilir. Endoskopide belirgin mukozal anormallikler divertikülitten çok Crohn hastalığını düşündürür.

İskemik kolit segmentaldir, transmural skar ve darlık oluşumu ile sonuçlanır. Hastalar genellikle ani başlayan alt kadran ağrısı, rektumdan parlak kırmızı renkli kan gelmesi ile başvururlar. Yaşlı, iskemik kalp hastalığı öyküsü olan hastalarda öncelikle akla gelmelidir. Endoskopide normal doku ile keskin sınırlı bir inflamasyon alanı görülür.

Radyoterapinin gastrointestinal sistem üzerine etkileri tedavinin başladığı ilk 1- 2 hafta içinde görülür. İnce bağırsak tutulumunda diare, rekrum- sigmoid tutulumunda ise kanlı- mukuslu dışkılama ve tenezm sık görülür. Sigmoidoskopide mukozal aşınma, telenjektaziler ve yer yer ülser alanlar izlenir (16).

Behçet hastalığı intestinal tutulum yaptığında Crohn hastalığındaki gibi longitudinal lineer ülserlerle seyreder. Vasküler oklüzyonlarla intestinal iskekiye neden olur (55).

İnce bağırsak lenfomasının en sık yerleştiği yer ileumdur. %80 hastada terminal ileumda tek lezyon vardır (56).

Kollejenöz kolit daha çok yaşlı kadınlarda kronik sulu diyare ile seyreden ve endoskopik olarak tamamen normal görünüm saptanan bir hastalıktır. Histopatolojik olarak artmış subepitelyal kollajen birikimi ve artmış intraepitelyal lenfosit görülür (16).

2.9. Laboratuvar

Hastalığın takibinde anemi, hipoalbuminemi ve elektrolit imbalansı açısından hastalar değerlendirilmelidir. Anemi gizli kan kayıplarına ve malabsorbsiyon sonucu oluşan B12 ve folik asit eksikliğine bağlı gelişebilir. Ağır ve şiddetli hastalıkta albuminin negatif akut faz reaktanı olması nedeniyle veya malabsorbsiyona bağlı hipoalbuminemi gelişebilir. İleum tutulumu olan hastalarda yağda eriyen vitaminlerin (vitamin A,D, E, K) malabsorbsiyonu olur ve buna bağlı bulgular ortaya çıkabilir. Kolonik tutulumu olan hastalarda primer sklerozan kolanjit açısından karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir (57).

Crohn hastalığında akut faz reaktanları hastalığın tanımlanmasında, aktivite derecesinin belirlenmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yardımcıdır. C-reaktif protein (CRP) yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle akut inflamasyonu göstermede değerli bir belirteçdir. Eritrosit sedimentasyon hızı klinik değişimlere hızlı yanıt vermeyen bir parametredir ve daha çok kolonik aktivitede yükselir (58).

Kalprotektin daha çok nötrofillerden salınan sitozolik bir proteindir. İnflame bağırsak duvarından lümene olan artmış nötrofil migrasyonunu yansıtır. Kalprotektin

inflamasyon için sensitif bir marker olmasına karşın spesifik değildir. Enfeksiyon ve neoplazi gibi hastalık durumlarında da artış gösterir (59, 60).

Serolojik belirteçlerden Anti- *Saccharomyces cerevisiae* antikoru (ASCA) mantarların hücre duvarındaki bir komponentine karşı gelişen antikordur. Crohn hastalarının %60- 70'inde, ülseratif kolit hastalarının ise %10- 15 kadarında pozitif saptanır. Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (p- ANCA) pozitifliği daha çok ülseratif kolit hastalarında görülürken Crohn hastalarının %5- 10'unda pozitifdir. Antibody to Outer Membrane Protein (Anti- OMP C) *E. Coli*'nin dış membran porin C (Omp C) proteinine karşı oluşan bir antikordur. Crohn hastalarının yaklaşık %55'inde bulunmaktadır. Anti I₂ ise *Pseudomonas fluorescens* ilişkili sekanstan bakteriyel transkripsiyon faktör ailesinin bir homoloğu olan I₂ ye karşı gelişir ve Crohn hastalarının %50- 54'ünde pozitifdir. Bu antikorların pozitifliğine göre fenotip öngörülebilir. ASCA pozitif olan hastalarda erken Crohn hastalığı komplikasyonları daha sık görülür. Omp C pozitif hastalarda perforasyon riski, I₂ pozitifliğinde ise fibrostenotik hastalık ihtimali artar (16).

2.10. Endoskopi

Crohn hastalığı tanısında en değerli yöntemlerden biri ileokololonoskopidir. Tanı, ayırıcı tanı, tutulum yeri saptanması açısından önemlidir. İlk endoskopide terminal ileum entübasyonu gereklidir. İncelemede normal görünümlü mukoza arasında inflamasyon görülen mukoza alanları (skip lezyonlar) hastalık için tipik endoskopik bulgudur. (61). Tutulum gösteren ve göstermeyen segmentlerden alınan biyopsiler ile tanının doğruluğu arttırılır (38). Rektum tutulumu nadiren görülür. Rektumun korunmuş olması CH/ÜK ayırımında, CH lehine bir ipucudur. Ülserler, küçük derin aftöz yapıda olabileceği gibi longitudinal, poligonal ülserler de görülür. Kronik hastalıkta atlamalı tarzda kaldırım taşı görünümü ortaya çıkabilir. Ciddi aktif inflamasyonda barsak perforasyonu riski nedeniyle fleksibl sigmoidoskopi, kolonoskopi yerine tercih edilen yöntemdir. Her iki incelemede de fistül, fissür ve anal skin tag görülebilir (61). Crohn hastalarında endoskopik aktivasyonu belirlemek için SES-CD skorlaması kullanılır. SES- CD skorlama sistemi; rektum, sağ kolon, transvers kolon, sol kolon ve ileum olmak üzere 5 bölgede ülser derinliğinin, ülser

yüzey alanının, darlık varlığı ve derecesinin değerlendirildiği bir skarlama sistemidir (62).

2.11. Görüntüleme yöntemleri

2.11.1. Direkt batın grafileri

Daha çok komplikasyon gelişmesi halinde bulgu saptanır. Obstrüksiyon varlığında hava sıvı seviyelenmesi, perforasyon varlığında serbest hava görülür. Bazı hastalarda ise ülserler ve ülser arasında kalan sağlam doku hava dolu lümende yumuşak doku yoğunluğu olarak görünebilir (63).

2.11.2. İnce barsak pasaj grafisi

Oral yoldan baryum verilmesi ve ardından aralıklı floroskopik inceleme yapılmasına tek kontrastlı ince barsak pasaj grafisi denir. Hastaya 250- 600 ml baryum solüsyonu oral yolla verilir. Opak maddenin çekuma ulaşması ortalama 1.5- 2 saat içinde olur. Pasaj hızına göre 15- 45 dakika aralıklarla grafiler elde edilir (64). İnce barsak pasaj grafilerinin çekimin uzun sürmesi, ince barsakların birbiri üzerine süperpoze olması, intraabdominal – ekstraintestinal patolojilerin izlenememesi ve uzun sürebilecek floroskopi sırasında yüksek X ışını maruziyetine neden olması gibi dezavantajları vardır (65). Mukozal patern hakkında fikir vermez. İnce barsakların transit zamanını ve varsa obstrüksiyonu gösterir (66).

2.11.3. Enteroklizis

Bu incelemede transnazal yada peroral yolla takılan duadenum sondası ile pilor geçilerek hasta kataterize edilir ve istenilen hızda baryum enjekte edilir. Enjekte edilen baryum doğrudan treitz ligamanının distaline ulaşır ve tek kontrastlı görüntülemeler alınır (67, 68). Bu sayede transit süresi kısalmış olur ve lümenin kontrollü şekilde yeterli distansiyonu sağlanır (67, 69). Baryum solüsyonu sonrasında hava, CO₂ yada metilselüloz solüsyonu verilerek çift kontrastlı incelemeler yapılır (70). Dilatasyonun kataterizasyonla yapılması sayesinde incelemenin 20- 30 dakika gibi bir sürede yapılması bu tetkiki ince barsak pasaj grafisine göre çok daha pratik bir tetkik yapmaktadır (67, 71). Dezavantajları ise radyasyon maruziyeti, uygulayıcı bağımlı olması, ekstraintestinal patolojilerin saptanamamasıdır (72). İnce barsak

peristaltizmini, striktürlerini, dilatasyonlarını, fistülleri ve mukozal yüzey özelliklerini iyi şekilde değerlendirebilmektedir (73, 74).

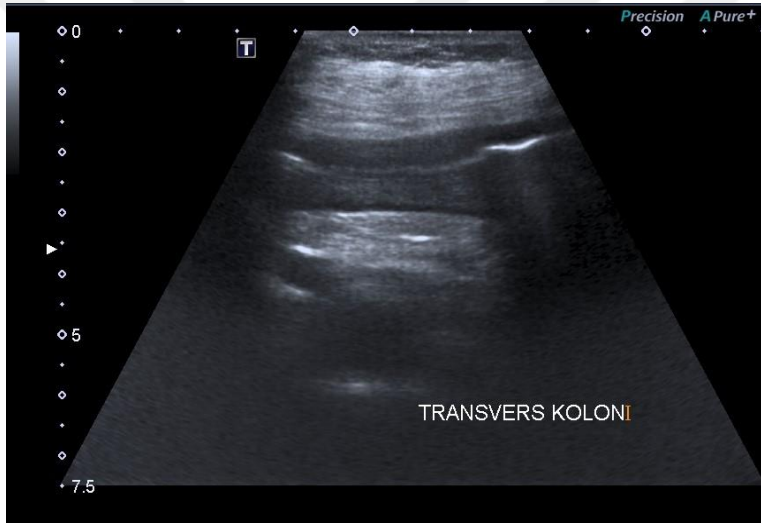
2.11.4. Ultrasonografi

Transabdominal ultrasonografi bugüne kadar daha çok karaciğer ve pankreatobiliyer sistem gibi solid organların değerlendirilmesinde kullanılmış fakat barsak hastalıklarının tanısında ve takibinde kullanımı çok daha sınırlı olmuştur. Ancak zamanla teknolojiadaki gelişmeler ve bu alandaki tecrübelerin artması sayesinde USG de İBH tanı ve takibinde önemli bir tanı aracı olarak değerlendirilmektedir. Non-invaziv, kolay ulaşılabilir, ucuz, iyonizan radyasyon içermeyen bu tetkikin ilave bazı avantajları da vardır. USG etkilenen barsak segmentini çevre dokularla beraber değerlendirebilir, yapısal özellikler (haustrasyon kaybı, inflamatuvar reaksiyon) hakkında bilgi verir ve lezyonların yaygınlığını gösterebilir. Lokal komplikasyonları da saptamaya yardımcı olur (75).

Normal duvar kalınlığı ince barsak için 3 mm, kolon için ise 4 mm'den az kabul edilir. (76). Normal barsak çapları ince barsak lümen çapı 3 cm iken, kolon lümen çapı çekumda 9 cm, transvers kolonda 5 cm den azdır. Kolon haustraları ve ince barsak Kerckring pililerini ayırt edilebilir. Ultrason tetkiki için öncesinde hastaların birkaç saat aç olmaları yeterlidir. Özel bir diyet veya barsak temizliğine gerek yoktur (77). İlk olarak olarak gri-skala USG ile incelemeye başlanır. 3,5-5 MHz konveks tarayıcı ile barsaklar batin duvarında uyan hat üzerinden uzunlamasına ve enine kesitler halinde taranır. Etkilenen segment saptandıktan sonra daha detaylı inceleme için yüksek frekanslı (7-12 MHz) tarayıcıya geçilebilir (78-80). Crohn hastalarında ultrasonografi yönteminde temel olarak saptanan patolojik bulgu barsak duvar kalınlık artışıdır. Değerlendirilebilen organ ve segmentler ise mide, duodenumun büyük kısmı, jejunumun bir kısmı, terminal ileum ve kolondur. Ayrıca mezenter, çevre dokular, damarlar ve lenf bezleri de değerlendirilebilir. Bu incelemeye ilave olarak renkli akım Doppleri ile barsak duvarındaki inflamasyonun yanı sıra akım analizleri ile a. mezenterika süperior ve inferiordaki aktif inflamasyon sırasında değişikliğe uğrayan akımlar gözlemlenebilir.



Resim 1: Sol desenden kolon duvar kalınlık artışı (Vaka Z. C., 37 y, K)



Resim 2: Transvers kolon duvar kalınlık artışı ve mezenterik yağlı planlarda inflamasyon (Vaka Z. C., 37 y, K)

Limberg skorlamasında ultrasonografide tespit edilen barsak duvar kalınlığına ve barsak anısı çevresindeki kapiller akımın uzunluğuna göre derecelendirme yapılır. Grade 0; duvar kalınlık artışı ve vaskülaritenin olmadığı durumları, grade 1; duvar kalınlık artışının olup vaskülarite artışının olmadığı durumları gösterir. Grade 2; duvar kalınlık artışı ile kısa segmentte vaskülarite artışı, grade 3; duvar kalınlık artışı ile daha uzun segmentte vaskülarite artışı, grade 4 ise duvar kalınlık artışı ile mezentere uzanan vaskülarite artışının olmasıdır (81).

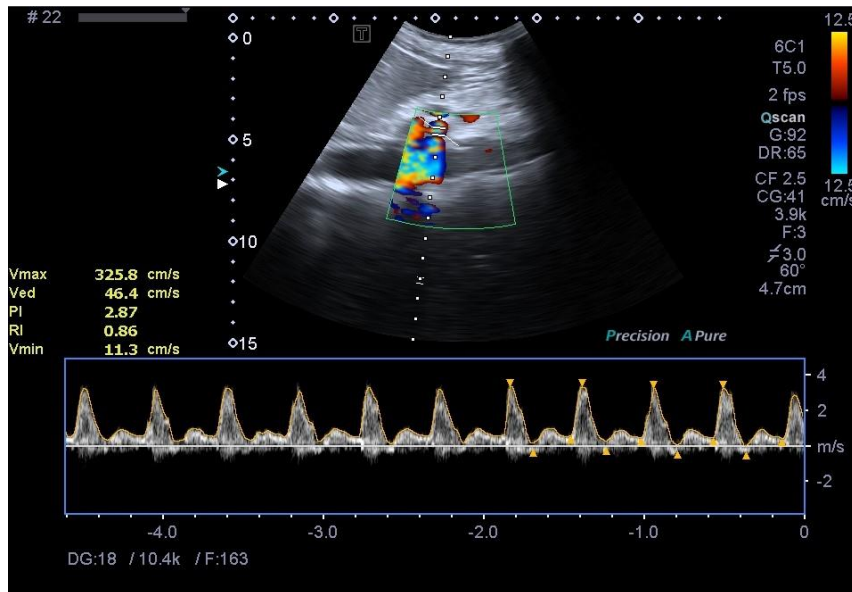
İnflamatuvar barsak hastalıkları için USG'nin 3 temel kullanım yeri vardır;

1. İBH ön tanısı olan hastanın ilk değerlendirmesi

US barsak duvarı kalınlığı, barsak çevresi inflamatuvar reaksiyonları, etkilenen barsak segmentinin lokalizasyonunu ile fistül, abse, ileus, kanser gibi komplikasyonları değerlendirerek Crohn hastalığının (CH) ilk tanısında hekime fikir verir. Ayrıca bazı barsak dışı bulgular, özellikle mezenterik doku tutulumu ve lenf nodları tanınabilir (82, 83).

2. İBH tanısı olan hastanın hastalık anatomik yerleşimi ve yaygınlığının değerlendirilmesi ve varsa intraabdominal komplikasyonlar

Atak sırasında barsak duvarı kalınlaşır. Barsak katmanlarının ise bazen ayrımı yapılamaz (84). Hasta barsak ansı ödemli, kalın, hipoeoik görülürken sağlam barsağa geçiş hattı seçilebilir. Barsak duvarındaki ülserler, özellikle derin fissür tarzı ülserler US'de hiperekoik çizgiler şeklinde görülür. Peristaltizm azalır. Hastalığın tutulum gösterdiği barsak segmenti sert ve hareketsizdir. Mezenterde hiperekojen heterojen kalınlaşma, bazen luplar arasında sıvı veya lenfadenopati izlenebilir. Lenfadenopati CH'da sık görülen bir bulgudur (240 hastalık bir seride %25) (85). Doppler incelemede tüm duvar katmanlarında vaskülarite artışı tespit edilebilir. İBH'da aktif inflamasyon durumunda barsak perfüzyonunda artış sonucunda renkli Doppler US ile barsak duvarındaki renk sinyallerinde artış görülür (86).



Resim 3: SMA renkli doppler incelemesi (Vaka Z. C., 37 y, K)

USG fistül, abse, ileus/subileus ve kanser gibi komplikasyonları yüksek duyarlılık ve özgüllükle saptayabilir. Abse kompleks, sıvı ve gaz içeren düzensiz hipoekoik bir kitle şeklinde görülür. USG'nin abseyi saptamadaki duyarlılığı %71-100 ve özgüllüğü % 77-94'tür (87-92). Fistüller hipoekoik kanallar/çizgiler şeklinde ultrason ile gösterilebilir. USG'nin fistülü göstermedeki duyarlılığı %50-89 ve özgüllüğü ise %90-95'tir (89). Barsak tıkanıklıklarında dilate barsak segmenti, içi sıvı içerik ile dolu, genişlemiş olarak izlenir. Tıkanıklık seviyesinde barsak duvarında kalınlaşma ve daralma net olarak görülebilir. Bu sayede hem barsak tıkanıklığı hem de sebebi ve yeri saptanabilir. US serbest sıvı koleksiyonlarını da gösterir. Ayrıca Crohn hastalığına eşlik edebilecek olan diğer karaciğer steatozu, safra taşları, böbrek taşları gibi patolojiler de saptanır (93).

3. İBH tanısı konan hastanın takibi, cerrahi/ medikal tedavi gören hastaların tedaviye yanıtlarının ve prognozunun tesbiti

Ultrasonografi İBH tanısı olan hastaların tedavi yanıtını değerlendirmede de yararlı bilgiler vermektedir. Özellikle mukozal iyileşme, steroid veya biyolojik ajan kullanımlarının ardından prognozun tesbitinde önem arz etmektedir. Bunun tesbiti geleneksel olarak endoskopik yolla yapılmaktadır. Fakat endoskopinin zor ve girişimsel bir işlem olması nedeniyle endoskopi yerine geçecek noninvaziv göstergelere ihtiyaç vardır. Barsak USG'si deneyimli ellerde gerek barsak duvar kalınlığını inceleyerek, gerek renkli doppler ile kan akımı bulgularını tesbit ederek ileriye dönük tedavi başarısı hakkında bilgi verebilir (94-96).

Ultrasonografinin dezavantajları arasında işlemin obezite veya barsak gaz içeriğinden etkilenmesi, tüm gastrointestinal kanalı inceleyememesi ve işlem kalitesinin yapan kişiye bağımlı olması sayılabilir.

Sonuç olarak transabdominal USG inflamatuvar barsak hastalıklarının ilk değerlendirmesinde ve takibinde oldukça faydalı, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir yöntemdir (97).

2.11.5. Konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

Konvansiyonel MR gastrointestinal sistem patolojilerinde solunum ve hareket artefaktları nedeniyle İBH'nı tanı ve takibinde kısıtlı kullanım göstermekteydi. Ancak son yıllarda hızlı çekilebilen sekanslar sayesinde bu alandaki kullanımı da yaygınlaştırmıştır. Nefes tutulan TSE (turbo spin-eko) ve FSE (fast spin-eko) sekansları barsak görüntülemesinde önemli rol oynar. FISP (fast imaging with steady-state precession) ve HASTE (half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo) sekansları ile de görüntüleme işlemi daha kolaylaşmıştır (98). Solunum artefaktını en aza indirmek için MR görüntülemesi tek nefes tutma sırasında olmalıdır. Bu amaçla görüntüleme T1 ve T2 ağırlıklı hızlı sekanslar ile yapılmalıdır. Barsak hareket artefaktını azaltmak için Hyozin- N- Butil- Bromid veya glukagon iv olarak verilebilir (99, 100). Konvansiyonel MR görüntülenmesinde barsaklara yönelik en önemli sorun yeterli barsak distansiyonunun sağlanamamasıdır. Bu amaçla da MR Enteroklizis ve MR Enterografi yöntemleri kullanılmaktadır.

2.11.6. MR Enteroklizis

Bu yöntemle hastaya floroskopi ile nazojejunal katater yerleştirilerek bu katater vasıtasıyla 1.5- 2 litre enterik kontrast madde verilir. Böylece ince barsak distansiyonu sağlanmış olur. Bu sayede mukozal yapı ve lümenin görüntülenmesi daha optimal olmaktadır(101). Dezavantajları ise öncesinde nazojejunal katater gibi invaziv bir işleme maruz kalma ve floroskopi altında radyasyon maruziyetidir (102-104).

2.11.7. MR Enterografi

Bu tetkiki MR enteroklizisten ayıran nazojejunal entübasyon uygulanmamasıdır. Kontrast madde tetkikten yaklaşık 1 saat önce 15 dakika aralarla oral olarak verilir. Hastanın bu işlem için yaklaşık 2000 cc sıvı tüketmesi gerekir (105, 106). Bağırsak motilitesinin düzenlenmesi için ise 40 mg skopolamin veya 0.5 mg glukagon iv olarak uygulanır (107). Bu yöntemin dezavantajları kısa sürede çok miktarda sıvı alınması gerekliliği ve barsaklarda yeterli dilataşyonun sağlanamamasıdır (108).

2.11.8. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

İnce barsak hastalıklarında ekstralüminal komponentleri, mezenter ve komşu organlar ile ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılır ancak yüzeysel mukozal lezyonlar tespit edilemez. İnce barsak obstrüksiyonlarında, tümoral patolojilerin ektramural komponentlerinin değerlendirilmesinde, perforasyon şüphesi varlığında, intestinal iskemi şüphesinde ilk tercih edilecek yöntem BT'dir (109, 110).

2.11.9. BT Enteroklizis

Multidetektör bilgisayarlı tomografi (MDBT) teknolojilerindeki gelişmelerle birlikte ince barsak distansiyonunun sağlanabildiği konvansiyonel enteroklizis ile ekstraluminal patolojileri de gösteren BT yöntemi kombine edilmiş ve BT enteroklizis kullanılmaya başlanmıştır (111, 112). Bu yöntemde nazojejunal entübasyon ve çekim öncesinde floroskopi altında suda çözünen iyotlu bir kontrast maddenin infüzyonu ile ince barsakların distansiyonu sağlanmalıdır. Nazojejunal entübasyonun zor tolere edilebilir bir işlem olması ve kataterizasyonun floroskopi altında yapılması nedeniyle ek radyasyon maruziyeti bu tetkikin en önemli dezavantajlarıdır (113).

2.11.10. BT Enterografi

BT enterografi (BTE) non invaziv, hızlı, ekstraintestinal alanların da değerlendirilmesine imkan sağlayan bir tetkiktir. BT enteroklizisten farklı olarak nazojejunal entübasyon gerektirmez ve bu nedenle ek radyasyon maruziyeti de yoktur. Bu yöntemde hastaya intravenöz kontrast madde verildikten sonra standart BT'den farklı olarak barsak distansiyonunu sağlamak amacıyla oral 1500- 2000 ml kontrast madde verilir (114). BT Enterografide oral kontrast olarak kullanılan maddeler pozitif ajanlar ve nötral ajanlar olarak ikiye ayrılır. Kullanılabilecek nötral ajanlar;

- İçme Suyu
- İçme Suyu + Metil-sellüloz Solüsyonları
- İçme Suyu + Laktüloz Solüsyonları
- Mukofalk (plantago ovata tohumu) (Falk, Freiburg, Germany)
- Polietilen-glikol (P.E.G.) Elektrolit Solüsyonları

- %0.1 Ultra-düşük-doz baryum + Sorbitol (Volumen; E-Z-EM Inc., Westbury, NY)

Bu maddeler floroskopik olarak görüntülenemezler. Mukozal değerlendirme için yeterli distansiyonun gelişmesini sağlarlar (115). Yapılan çalışmalarda BT Enteroklizis ve konvansiyonel enteroklizis tekniklerindeki nazojejunal entübasyon yöntemiyle maksimum distansiyon sağlanabildiği gösterilse de BT Enterografide kullanılmakta olan oral hiperhidasyon yönteminin de yeterli etkinlikte olduğu saptanmıştır. BT enterografide kullanılan pozitif ajanlar baryum sülfat solüsyonları ve sodyum diatrizoat içeren kontrast maddelerdir. Pozitif ajanlarla lümen ve barsak duvarı arasındaki atenüasyon farkı azalır ve bu nedenle patolojik mural kontrastlanma atlanabilir (116). Ayrıca pozitif kontrast maddelerle nötral kontrast maddeleri karşılaştıran bir çalışmada nötral ajanların daha iyi lümen içi homojeniteyi ve barsak dilatasyonunu sağladığı gösterilmiştir (117).

Crohn hastalığında BT enterografide tespit edilen mural kontrast tutulumu, mural çizgilenme, mezenterik yağlı planlarda dansite artışı ve vasa rektada engorjman bulguları aktif mukozal ve mural enflamasyon ile uyumludur. Mural kontrast tutulumu dilate ince barsak ans duvarında komşu normal duvar ile karşılaştırılığında hastalıklı bölgenin segmental hiperatenüasyonu şeklindedir. Aktif Crohn hastalığında segmental mural hiperatenüasyon histolojik bulgular ile önemli ölçüde korelasyon göstermektedir. Geç arterial veya enterik fazda (kontrast madde verilimini takiben 30-50 sn. arasında) alınan kesitlerde jejunumun ileum ile karşılaştırıldığında daha büyük oranda kontrast tutacağı ve kollabe ansların atenüasyonunun dilate ansların atenüasyonundan daha fazla olacağı vurgulanmalıdır (118). Sonuç olarak hiperatenüe ince barsak ansları normal dilate ince barsak ansları ile karşılaştırılmalıdır. Kollabe barsak anslarında enflamasyonun sekonder bulguları olan mural çizgilenme, vasküler engorjman veya mezenterik yağlı planlarda dansite artışı aktif enflamasyonun tanısında kullanılmalıdır.

Mural çizgilenme intravenöz kontrast madde verilmesini takiben duvar tabakalarının görünür hale gelmesidir (çift-halo veya target bulgusu). Mukoza ve seroza belirgin kontrast tutarken diğer kesimler patolojik süreç doğrultusunda farklı seviyelerde atenüe olur. Intramural yağın bulunması geçirilmiş veya kronik

enflamasyonu gösterirken intramural ödemin izlenmesi aktif enflamasyon lehinedir. Bazen intramural alanda izlenen ve duvarda bilaminar görünümüne neden olan yumuşak doku atenüasyonu ise enflamatuvar infiltrasyonu destekler. İnce barsak duvar kalınlığının 3 mm'nin üstünde olması patolojiktir. Crohn hastalığının ince barsak duvar tutulumu, özellikle mezenterik yüzde olmak üzere genellikle asimetriktir. Mezenterik yüzdeki enflamasyon antimezenterik yüzde psödosakküler görünüme neden olabilir ve ince barsak pasaj grafilinde tespit edilen mezenterik yüzdeki lineer ülserlerin BT karşılığıdır.



Resim 4: BT enterografi görüntülemesinde terminal ileumda duvar kalınlık artışı (Vaka R.E., 26 y, E)

Comb sign bulgusu lümeneye perpendiküler açı ile barsak duvarını penetre eden vasa rekta vasküler yapılarında engojman olması ile oluşur. Vasa rektumdaki engojman aktif enflamasyonu gösterir (119).

Crohn hastalığından etkilenen ince barsak segmentlerinin mezenterik yüzü boyunca fibröz yağlı dokuda proliferasyon olabilir ve cerrahi açıdan patognomonik olarak kabul edilir. Bazı araştırmacılar Crohn hastalığındaki perienterik yağ dokusunun sadece enflamasyonun basit bir sonucu olmadığını, aslında hormonal olarak aktif olduğunu ve enflamatuvar süreci hızlandırıcı etkisi olabileceğini göstermişlerdir (120). Fibröz - yağlı proliferasyon Crohn hastalığının bir bulgusu olmasına rağmen klinik olarak inaktif dönemde de izlenebilmektedir. Daha önce

bahsedildiği üzere Crohn hastalığının ekstraenterik komplikasyonları da BT enterografi ile rahatça gösterilebilir. Fistüller genelde aktif enflamasyon bulguları izlenen ince barsak ansından başlayan hiperatenüe trakt şeklindedir. Perianal fistüller ise çoğunlukla kronik olmaları nedeni ile anorektum ile izodens karakterdedir. Abseler genellikle ya mezenter yaprakları arasında ya da retroperitoneal lokalizasyonda olup enflame barsak ile bir sinus traktı aracılığı ile bağlantılıdır. BTE Crohn hastalığının nefrolitiasis, kolelitiasis, primer sklerozan kolanjit ve lenfoma gibi komplikasyonlarının tanısında da etkin bir tanı yöntemidir (121).



Resim 5: BT Enterografi görüntülemesinde fistül görünümü (Vaka M.Ö., 40 y, E)



Resim 6: BT Enterografi görüntülemesinde psoas absesi (Vaka R.E., 26 y, E)

2.12. Tedavi

Crohn hastalığı medikal ve cerrahi tedavi ile kür sağlanamayan bir hastalık olması nedeniyle tedavide amaç inflamasyonu azaltmak, takiben klinik remisyonu oluşturmak ve devamını sağlamaktır. Planlanan tedavi hastalığın yayılımı, şiddeti ve tutulum bölgesine göre belirlenir. Tedavi seçiminde ilaç yan etkileri, hastanın daha önce almış olduğu tedaviler, ekstraintestinal tutulum ve komplikasyonlar da göz önünde bulundurulmalıdır (17).

2.12.1. Medikal tedavi seçenekleri

2.12.1.1. Aminosalisilatlar

Antiinflamatuvar özellikleri olan 5- aminosalisilik asit (5-ASA) bileşikleri inflamatuvar barsak hastalıkları tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Hafif – orta şiddetli ülseratif kolitte indüksiyon ve idame tedavisinde kullanılırlar ancak Crohn hastalığı üzerindeki etkinlikleri tartışmalıdır. Mevcut 5-ASA bileşikleri meselazin, sülfasalazin (sülfapiridin), olsalazid ve balsalaziddir. Bu moleküller antiinflamatuvar etkilerini araşidonik asit kaskadını, oksijen radikallerini ve serbest radikalleri inhibe ederek gösterir. Lenfosit, monosit fonksiyonlarını suprese ederler. Plazma hücrelerinin immunglobulin üretimini azaltırlar. Ayrıca sülfasalazin IL-1 üretimini ve NFκB'yi inhibe etmektedir. Meselazin ise hücre proliferasyonu, apoptoz ve metabolik fonksiyonda rol alan peroksizom proliferatör aktive edici reseptör γ subunitini aktive eder (122).

Sülfasalazin sülfapiridine azo bağıyla bağlanmış 5- aminosalisilik asitten oluşur. Aktif kısım 5-ASA molekülüdür. Sülfapiridin ise esas melokülün bozulmadan ve sadece kısmen absorbe edilerek ince barsakları geçip kolonda dağılımına olanak sağlar. Sülfasalazin kolona ulaştığında buradaki bakteriler tarafından azo bantları azo redüktaz ile parçalanarak sülf ve 5-ASA'ya ayrılır. Sülfasalazin kullanan hastaların yaklaşık %30'unda alerjik reaksiyonlar, baş ağrısı, iştahsızlık, bulantı- kusma, ateş, hepatit, pankreatit, agranülositoz, reversibl sperm anormallikleri gelişir (16).

Sülfapiridin içermeyen aminosalisilat preparatları sınırlı sistemik toksisiteye neden olurken aktif barsak hastalığı bölgesine daha fazla miktarda aktif içeriğin (5-ASA, mesalamine) salınımı sağlanır (16). Ağız yoluyla alınan 5-ASA molekülü

jejunumda emildiği için kolona ulaşamaz, bu nedenle 5-ASA pH'a duyarlı membranla veya etil sellüloz ile kaplanır (123).

Aminosalisilatlar, ülseratif kolitte remisyona sağlanması ve idamesinin yanı sıra CH'da ileit, ileokolit ve kolit remisyona indüksiyonunda kullanılır. Fakat yapılan meta-analizlerde 5-ASA bileşiklerinin Crohn hastalığında remisyona idamesinde plasebodan üstünlüğü kanıtlanamamıştır (16). Hafif- orta aktif CH'da indüksiyon tedavisinde sülfasalazin dozu 3-6 gram/gün, meselazin dozu ise 3,2- 4 gram/gün şeklindedir (122).

2.12.1.2. Antibiyotikler

Crohn hastalığında belirli bir mikroorganizma tespit edilmemesine karşın enfeksiyöz ajanların hastalığın başlangıcında ve alevlenmelerinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle remisyona indüksiyonunda çeşitli antibiyotikler kullanılmaktadır. Ayrıca abse, fistül gibi komplikasyonların tedavisinde de etkinlikleri vardır. En sık kullanılan antibiyotikler metronidazol ve siprofloksasindir. İndüksiyon tedavisinde metronidazolün plaseboya üstünlüğü gösterilmemiş olmasına rağmen CDAI skorunda 67- 97 birim düşüş saptanmıştır. İndüksiyon tedavileri üzerine yapılan bir çalışmada ise metronidazol ve 5-ASA karşılaştırılmış ve her iki kolda da %25 remisyona sağlanmıştır (122). Metronidazolün etkin dozu üçe bölünerek verilen 15- 20 mg/kg/gün dozudur. Bu doz ile genellikle aylarca devam edilir. Ancak bulantı, ağızda metalik tat, disülfiram benzeri reaksiyon, periferik nöropati gibi yan etkileri vardır. Siprofloksasin ise günde iki kez 500 mg şeklinde kullanılır ve inflamatuvar ve fistüllü Crohn hastalarında faydalıdır. Bu iki antibiyotik 5-ASA preparatlarından sonra Crohn hastalığında ikinci basamak ilaçlar olarak; perianal ve fistüllü Crohn hastalarında ise ilk basamak tedavi olarak kullanılmalıdır. Rifaksimin tedavisinin Crohn hastalığında etkisi azdır (16).

2.12.1.3. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler birçok hücrede bulunan intrasitoplazmik glukokortikoid reseptörüne bağlanarak, birçok yolağın aktivasyonundan sorumlu olan çeşitli glukokortikoid yanıtı elementi aktive ederler. İnflamasyonda rol oynayan genler için gerekli histon asetilaz aktivitesini inhibe ederek çeşitli proinflamatuvar transkripsiyon

faktörlerini (NFκB gibi) baskırlar. Çeşitli antiinflamatuvar genleri aktive ederek, immün sistem hücrelerinin proliferasyonunu, bölgeye göçünü ve inflamasyona katılmasını engellerler. Ayrıca, sitokin, lökotrien ve prostoglandin gibi çeşitli inflamatuvar moleküllerin üretimini azaltırlar (122).

Kortikosteroidler orta ve ağır şiddetteki CH'nın tedavisinde etkilidir ve %60-70 oranında remisyon sağlama oranına sahiptir. Steroid tedavisine 0.5- 0.75 mg/kg/gün prednizolon veya eşdeğer dozda başka bir glukokortikoid ile başlanır. Remisyon sağlanana kadar bu dozda devam edilir. Daha sonra haftada 5- 10 mg doz azaltılarak günlük 20 mg doza inilir. Devamında haftada bir 2.5- 5 mg doz azaltılarak 6- 12 haftada steroid kesilir. Hastaların %80'den fazlasında birinci ayda tedaviye yanıt vardır (124). Standart glukokortikoidlerin mevcut sistemik yan etkileri, daha az emilen ve daha fazla ilk geçiş metabolizması olan formülasyonların geliştirilmesine neden olmuştur. Kontrollü ileum salınımlı budesonid ileokolonik Crohn hastalığı için daha az yan etki ile ortalama prednizona eşdeğer etkinliktedir. Budesonid 9 mg/gün dozunda 2- 3 ay kullanılır, daha sonra azaltılır (16). Meselamin ile karşılaştırıldığında tedavi yanıtı daha yüksektir (124).

Kortikosteroidlerin çok çeşitli ve bazıları ciddi yan etkileri mevcut olduğu için uzun dönem kullanılmamaktadır ve CH idame tedavisinde yeri yoktur. Yan etkileri erken ve uzun dönem olmak üzere 2 gruba ayrılır. Erken dönem yan etkileri CH'da indüksiyon tedavisinde olduğu gibi fizyolojik dozun üstündeki dozlarda ortaya çıkan akne, ay dede görünümü, ödem, stria, uyku ve duygudurum değişiklikleri, dispepsi ve glukoz intoleransı şeklindedir. Uzun dönem yan etkileri ise genellikle üç haftadan fazla süre kullanımda ortaya çıkar. Hirsutizm, diyabetes mellitus, subkapsüler katarakt, emosyonel bozukluklar bu yan etkilere örnek olarak gösterilebilir (122).

Klinikte steroid refrakter hastalık prednisolon 0,75 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda 1 ay üzeri kullanılmasına rağmen aktif hastalığın devam etmesidir. Steroid bağımlı hastalık ise tedavi başladıktan sonraki 3 ay içinde, prednisolon dozunu 10 mg/gün, budesonid dozunu 3 mg/gün altına düşürülememesi veya steroid tedavisi kesildikten sonra 3 ay içerisinde relaps ortaya çıkmasıdır (33).

2.12.1.4. Immunmodölatörler

Crohn hastalığında sık kullanılan immunmodölatör ilaçlar azatiopürin, 6-merkaptopürin ve metotreksattan oluşmaktadır.

2.12.1.4.1. Tiopürinler (Azatioprin/ 6- Merkaptopürin)

Bu ilaçlar birinci basamak tedavinin başarısız olduğu veya glukokortikoide bağımlı Crohn hastalığı tedavisinde ilk seçenek ilaçlardır. Azatioprin (AZA) absorbe edilerek metaboliti olan 6- merkaptopürine (6-MP) dönüştürülür. O da metabolize olarak aktif son ürün olan tioinosinik asite çevrilir. Tioinosinik asit pürin ribonükleotid sentezinin ve hücre proliferasyonunun bir inhibitörüdür. Bu ajanlar immun yanıtı da inhibe ederler (16). Her iki ilaç tedavisine de 50 mg/gün dozunda başlanır. Haftada 25 mg'lık doz artışı ve yan etkiler açısından yakın monitorizasyon ile hastalar takip edilmelidir. AZA günlük dozu 1,5-2,5 mg/kg/gün, 6-MP günlük dozu ise 0,75-1,5 mg/kg/gündür. Etkileri 3- 4 haftada ortaya çıkar.

Her ne kadar azatioprin ve 6- MP iyi tolere edilse de hastaların %3- 4'ünde pankreatit gelişir. Bu pankreatit tipik olarak tedavinin ilk birkaç haftasında ortaya çıkar ve ilacın sonlandırılmasıyla tamamen düzelir. Diğer yan etkiler ise ateş, bulantı, hepatittir. Kemik iliği supresyonu doz bağımlıdır ve genellikle geç gelişir. Hastaların yaklaşık %8,9'unda yan etkiler nedeniyle tedavi bırakılmaktadır.

Toplumda her 300 kişiden birinde ilaç metabolizmasından sorumlu olan tiyopürin metil transferaz enzim eksikliği ve %11 oranında heterozigotluk nedeniyle bu enzimin aktivitesinde orta dereceli azalma vardır. Her 2 grup için de tioguanin metabolitlerinin artışı nedeniyle toksisite riski yüksektir. TPMT enziminin genotipi ve enzimatik aktivitesi eritrosit TPMT ölçümleri ile yapılabilir. TPMT genotipi heterozigot ve enzim aktivitesi orta olanlarda tam dozun yarısı hedeflenir. Enzim aktivitesi çok düşük ve homozigot eksiklik olan hastalarda ise bu ilaçların kullanımı önerilmez (16, 125, 126).

Azatioprin/ 6- merkaptopürin ile tedavi edilen İBH hastalarında lenfoma riski dört kat artmıştır. Bu durum ilaçlara, altta yatan hastalık veya her ikisinin sonucuna bağlı olarak gelişebilir (16).

2.12.1.4.2. Metotreksat

Dihidrofolat redüktazı inhibe ederek DNA sentezini bozar. Ek olarak IL1, TNF α gibi sitokinlerin yapımını azaltarak anti inflamatuvar etki de gösterir. İBH’da oral biyoyararlanımın azalması nedeniyle sadece parenteral yol tercih edilmektedir. Aktif CH’da intramuskuler veya subkutan MTX 25 mg/hafta dozu remisyonu sağlamada ve glukokortikoid dozunu azaltmada, 15 mg/hafta dozu ise remisyonun idamesinde etkilidir (16).

Yan etkiler hastaların yaklaşık yarısında görülürken, %18’inde tedavinin kesilmesine sebebiyet vermektedir. Erken dönem yan etkiler alerjik reaksiyonlar ve intolerans şeklinde olabileceği gibi antimetabolit etkiye bağlı da olabilir. Hepatotoksisite ve fibrozis, kümülatif doz 1,5 gr’ı geçtiğinde ortaya çıkar. Takip karaciğer biopsisi artık önerilmemektedir. Transaminazlarda 2 kat artış olduğu durumlarda, enzimler normale dönene kadar ilaç kesilerek hasta takip edilmelidir (122). Hipersensitivite pnömonisi MTX tedavisinin nadir fakat ciddi bir komplikasyonudur.

2.12.1.4.3. Siklosporin

Siklosporin (CSA) hem hücresel hem de humoral immun sistem üzerine inhibitör etkili bir peptittir. T- helper lenfositler yoluyla IL-2’nin yapımını suprese eder. CSA siklofilini bağlar ve bu kompleks T hücrelerinin aktivasyonunda rol oynayan bir sitoplazmik fosfotaz enzimi olan kalsinörini inhibe eder. İntravenöz CSA refrakter fistüllü hastaların %80’inde etkilidir ancak remisyonun idamesinde azatioprin veya 6- MP kullanılmalıdır. Aktif hastalıkta tek başına oral CSA ancak yüksek dozlarda etkili olur fakat azatioprin veya 6- MP olmadan remisyonun sürdürülmesinde etkin değildir.

Siklosporin ciddi yan etkilere neden olabilir. Hipertansiyon, gingiva hipertroifisi, parestezi, tremor, elektrolit anormallikleri bu yan etkilerden bazılarıdır. Renal fonksiyonların yakın takip edilmesi gerekir. Kreatinin yüksekliği doz azaltılmasını veya ilacın kesilmesini gerektirebilir (16).

2.12.1.4.4. Takrolimus

Siklosporine benzer şekilde immunmodulator etkisi olan bir makrolid grubu antibiyotiktir. CSA'dan 100 kat daha güçlüdür. Refrakter İBH'lı çocuklarda ve ince barsağın ekstensif tutulduğu erişkinlerde etkisi gösterilmiştir. Aynı zamanda erişkinlerde refrakter fistülizan CH'da olduğu gibi steroide bağımlı /refrakter Crohn hastalarında da etkilidir (16).

2.12.1.5. Anti TNF ajanlar

Hastalıkların patogeneğinde yer alan yolların çalışmasını engellemek tedavi hedeflerinden birisi haline gelmiştir. Bu yollarda yer alan çeşitli bileşenlere karşı geliştirilen ajanlar biyolojik tedavinin temelini oluşturmaktadır. TNF intestinal inflamasyon mediatörüdür ve İBH'lı hastalarda üretimi artmıştır. Crohn hastalığında ilk kullanıma giren ajanlar, daha önce çeşitli otoimmün hastalıkların tedavisinde klinik pratikte kullanılan TNF α blokörleridir

Crohn hastalığında kullanılan Anti TNF grubu ilaçlar infliximab, adalimumab ve certalizumab pegol olarak sıralanabilir. Tüm güncel elde edilebilen Anti-TNF ajanlarının etkinlikleri ve yan etki profilleri birbirlerine benzemektedir. Yapılan metaanalizlerin sonucunda luminal inflamatuvar Crohn hastalığı remisyona induksiyonu tedavisinde infliximab, adalimumab ve certalizumab pegol etkili bulunmuştur (127).

Infliximab CH'da etkili olup kimerik fare – insan monoklonal antikordur. TNF'yi serum ve hücre yüzeyinde bloke eder ve muhtemelen kompleman fiksasyonu ve antikora bağlı sitotoksikite yoluyla TNF üreten makrofaj ve T hücreleri lizise uğratar. Glukokortikoidlere, 6-MP veya 5-ASA'ya refrakter olan aktif CH'nın %65'i intravenöz infliximab tedavisine (5 mg/kg) yanıt verir; üçte biri tam remisyona girer. Bu hastalardan başlangıçta yanıt alınanların %40'ı infliximabın her 8 haftada bir tekrarlayan infüzyonları ile en az bir yıl remisyona sürdürecektir. Infliximab aynı zamanda refrakter perianal ve enterokütanöz fistülü olan CH'da etkilidir (16). Uygulama şekli 5 mg/kg dozunda 0., 2., ve 6. haftalarda intravenöz infüzyon şeklindedir. Sonrasında sekiz haftalık aralar ile infüzyonların tekrarı gerekir (122).

Adalimumab tamamen insan kaynaklı rekombinant Anti-TNF monoklonal antikor olup TNF- α 'yı bağlar. Böylece TNF α ile hücre yüzeyindeki reseptörler arası

etkileşimi bloke ederek TNF'nin fonksiyonlarını nötralize eder. İnfliximabın etkisine benzer etki mekanizması olmakla birlikte infliximaba göre daha az immunojeniktir (16). Başlangıçta 160 mg yükleme dozu, 2 hafta sonra 80 mg ve sonrasında 2 haftada bir 40 mg şeklinde subkutanöz yolla uygulanır (122).

Certalizumab pegol Anti-TNF Fab antikor fragmanları ile klinik etkinlik sağlamaktadır. CRP değeri >10 mg/L olan hastalarda certalizumab kullanılması ile daha yüksek cevap oranları elde edilmiştir (50). Uygulama şekli 0., 2., ve 4. haftalarda ve sonrasında her 4 haftada bir 400 mg şeklindedir.

Bu ilaçların yan etkileri arasında allerjik ilaç reaksiyonları ve özellikle latent tüberküloz reaktivasyonu gibi fırsatçı enfeksiyonların artışı yer alır. Endojen TNF baskılanmasına bağlı lenfoproliferatif hastalık ve kanser riskinde de artış olasılığı bulunmaktadır. Anti-TNF ajanlarla birlikte AZA kullanılan hastalarda hepatosplenik T hücreli lenfoma gelişimi ile ilgili çok sayıda örnek mevcuttur. Latent, tedavi edilmemiş veya aktif tüberküloz enfeksiyonu, başka bir organda aktif enfeksiyon, ciddi kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalık, optik nörit, abdominal- perineal abse ve lenfoma öyküsü olan hastalarda bu ilaçların kullanımı kontrendikedir (122).

2.12.1.6. Diğer biyolojik tedaviler

Natalizumab lökositlerde eksprese edilen $\alpha_4\beta_1$ ve $\alpha_4\beta_7$ integrinlerin α_4 alt birimlerine bağlanan insan kaynaklı bir IgG₄ monoklonal antikorudur. Gastrointestinal kanalda lökosit yüzeyindeki integrinler ile vasküler endotel hücreler üzerinde bulunan adhezyon molekülleri arasındaki etkileşimi bozarak lökositlerin bu bölgeye adhezyon ve göçünü engellemiş olur. Natalizumab orta- ağır şiddetteki CH'nın tedavisinde kullanılabilir fakat progresif multifokal lökoensefalopati riski olması nedeniyle kullanımında katı kurallar mevcuttur (17).

Luminal Crohn hastalığında medikal remisyon indüksiyonunda ve sürdürülmesinde Lactobacillus GG, Saccharomyces Boulardii gibi probiyotikler denenmiş ancak yararı gösterilememiştir (52).

2.12.2. Cerrahi tedavi

Crohn hastalığı tanısı olan hastaların bir çoğu hayatlarında bir kez bu hastalıkla ilgili operasyon geçirir. Cerrahi gereksinim hastalığın süresi ve tutulum yeri ile ilgilidir. İnce barsak tutulumu olan hastaların yüzde 80’inde koliti olan hastaların ise yüzde 50’sinde cerrahi gerekebilir. Crohn hastalığında cerrahi tedavi yalnızca medikal tedavinin yetersiz kaldığı veya komplikasyonların gerektirdiği durumlarda bir seçenektir.

İnce barsak tutulumunda medikal tedaviye yanıtız striktür ve obstrüksiyon, masif hemoraji, inatçı fistül ve abse tablosu varlığında, kolon ve rektum tutulumunda ise fulminan hastalık, inatçı fistül, kolon obstrüksiyonu, kolon displazisi ve kanseri varlığında cerrahi tedavi düşünölmelidir (16).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Mayıs 2018 – Haziran 2019 tarihleri arasında Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil kliniği ve Gastroenteroloji polikliniğine başvuran son bir ay içerisinde kolonoskopi ve BT enterografisi yapılmış Crohn hastalığı tanısı olan 79 hasta dahil edildi. Tüm hastalara bilgi verilerek ve onay alınarak intestinal USG yapıldı. USG bulguları, klinik, laboratuvar, kolonoskopi ve BT enterografi bulguları ile karşılaştırıldı. Gebe, renal yetmezlik, malignite, radyasyon enteriti, ülseratif kolit, enfeksiyöz koliti, iskemik kolit, psödomembranöz enterokolit, divertilitis, intestinal lenfoma, Behçet hastalığı, eozinofilik gastroenterit, ilaç ilişkili kolit tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma kapsamına aldığımız hastaların 57'si (%72,1) erkek, 22'si (%27,8) kadındır. Yaş aralığı 17 ile 64 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş 37,5'tur. Çalışmamız, Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Etik Kurulunun 22.06.2018 tarihli ve 1313 sayılı etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

Hastaların klinik aktivite değerlendirilmesinde CDAİ ve Harvey Bradshaw Indexi kullanıldı. CDAİ skorlamasında 0- 149 puan aralığı asemptomatik hastalık, 150- 220 puan aralığı hafif- orta dereceli aktif CH, 221- 450 puan aralığı orta- ağır aktif CH ve 451- 1100 puan aralığı ağır- fulminan hastalık olarak kabul edildi (44). Harvey Bradshaw Index' inde 5 puanın altında olan hastalar klinik remisyon olarak değerlendirildi (45). Tanı konulan yaş, tutulum yeri, hastalığın tipi ve perianal hastalık varlığı Montreal Sınıflamasına göre belirlendi. Hastalığın tipi abse, fistül, striktür gibi intestinal komplikasyonların varlığına göre non-penetrant non-striktüran, striktüran ve penetrant tip olmak üzere üç ayrı şekilde tanımlandı. Radyolojik, endoskopik veya cerrahi olarak patolojik segmentte darlık ve prestenotik dilatasyon olan, obstrüksiyon bulguları ve semptomları olan ve penetrant özellik göstermeyen hastalar striktüran tip Crohn Hastalığı olarak kabul edildi. İntraabdominal inflamatuvar kütlesi, absesi ve fistülü olan hastalar ise penetrant tip Crohn Hastalığı olarak kabul edildi (41). Hastaların kolonoskopi incelemeleri SES-CD skorlamasına göre skorlandı ve kayıt altına alındı. SES- CD skarlama sistemi; rektum, sağ kolon, transvers kolon, sol kolon ve ileum olmak üzere 5 bölgede ülser derinliği, ülser yüzey alanı, darlık varlığının değerlendirildiği bir skarlama sistemidir (62).

Çalışmaya dahil edilen hastaların Bağcılar Eğitim ve Araştırma hastanesi gastroenteroloji polikliniğinde rutin kontrollerinde bakılan hemogram, açlık plazma glukozu, karaciğer fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri, sedimentasyon, CRP ve prokalsitonin düzeyleri kayıt altına alındı. BT enterografi bulguları ile karşılaştırılmak üzere hastalara Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde abdominal USG çekildi. USG incelemesi Toshiba aplio HDI-300 ultrason sistemi kullanılarak yapıldı. İncelemeye sağ inguinal bölgeden konveks probe (3.5- 5.5 MHz) kullanılarak başlandı, sonrasında lineer probe (7- 12 MHz) ile inceleme detaylandırıldı. BT enterografi ve USG değerlendirilmesinde ortak olarak duvar kalınlık artışı, mezenterik yağlı planlarda inflamasyon, lenfadenopati ve intestinal komplikasyonlar incelemeye alındı. Tüm hastaların superior mezenterik arter (SMA) incelemeleri renkli Doppler ile yapıldı. BT enterografi bulgularında distandü barsak segmentlerinde barsak duvarı kalınlığının 3 mm'nin üzerinde ölçülmesi patolojik olarak kabul edildi. Normal barsak segmentlerinden daha yüksek dansitede olan barsak segmentleri patolojik mural kontrastlanma lehine değerlendirildi. Mezenterik lenf nodlarının kısa aksının 5 mm'nin üzerinde olması patolojik olarak kabul edildi. İntestinal anslarda iki epitelyal yüzey arasında izlenen lineer traktlar fistül ve çepersel kontrast tutan mayi kolleksiyonları ise abse olarak değerlendirildi. USG incelemesinde ise duvar kalınlığının 3 mm'nin üzerinde olması patolojik kabul edildi.

İstatistiksel yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki- kare testi, ki- kare testi koşulları sağlanmadığında fischer test kullanılmıştır. Uyum analizinde Kappa uyum testi kullanıldı. Etki düzeyi Roc eğrisi ile ölçüldü. Analizlerde SSPS® (Statistical package for social sciences for Windows) programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Mayıs 2018 – Haziran 2019 tarihleri arasında Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil kliniği ve Gastroenteroloji polikliniğine başvuran son bir ay içerisinde kolonoskopi ve BT enterografisi yapılmış Crohn hastalığı tanısı olan 79 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 37,5 yıl (17- 64) ve ortalama hastalık süresi 48,6 ay (0- 240 ay) idi.

En sık inflamatuvar tipte tutulum görülürken, lokalizasyona göre en sık tutulum şekli ileal tutulumdu. Perianal tutulum 9 hastada mevcuttu. Ortanca CDAİ değeri 192 (23-528) idi. CDAİ'ne göre 34 hasta remisyundayken, 45 hastada aktif hastalık mevcuttu. Ortanca Harvey Bradshaw skoru değeri 5,9 (1- 26) idi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 5'te, laboratuvar özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 5: Demografik ve klinik özellikler

	Min-Max	Ort±SS
Yaş (yıl)	17- 64	37,54 ± 11,49
Tanı yaşı (yıl)	13- 62	33,70 ± 11,87
Tanı süresi (ay)	0- 240	46,85 ± 51,69
CDAİ	23- 528	192,4± 105,78
HBI	1-26	5,9 ± 4,15
SES-CD	0- 27	6,4 ± 6,03
	n	%
Erkek cinsiyet	57	72,10%
Kadın cinsiyet	22	27,80%
Sigara		
Var	28	35,40%
Yok	36	53%
Bırakmış	15	11,60%
Alkol		
Var	6	92, 41%
Yok	73	7,59%
CH ilişkili operayon		
Var	25	68,35%
Yok	54	31,65%

Diğer operasyon		
Var	27	34,18%
Yok	52	65,82%
Kullanılan ilaçlar		
Azatiopürin	17	21,50%
Meselazin	31	39,20%
Steroid	6	7,50%
Budenosid	10	12,60%
Sülfasalazin	1	1,20%
Biyolojik ajan	10	12,60%
İlaç kullanımı yok	22	27,80%
Hastalık davranışı		
İnflamatuvar (B1)	62	78,48%
Striktürizan (B2)	14	17,72%
Penetran (B3)	3	3,80%
Yaş		
<16	3	3,80%
17-40	53	67,09%
≥40	23	29,11%
Lokalizasyon		
İleal	38	48,10%
Kolonik	6	7,59%
İleakolonik	35	44,30%
Perianal tutulum	9	11,39%

Min-Max: Minumum-Maximum, Ort: Ortalama, SS:Standart Sapma

Tablo 6: Laboratuvar özellikleri

	Min- Max	Ortalama değer	SS
Hemogloblin (g/dL)	7,6- 16,7	13,08	2,15
Hemotokrit (%)	24- 50	40,1	5,57
RDW (%)	8,6- 21	14,46	2,36
Lökosit (10 ³ /uL)	1100- 24100	8765,13	3988,15
Platelet (10 ³ /uL)	90- 718	319,6	107259,64
Albumin (g/dl)	1,8-5,1	3,99	0,62
C-reaktif protein (mg/L)	0,2- 146	15,17	23,65
Procalsitonin (ng/ml)	0,1- 1,7	0,45	0,28
Sedimentasyon (mm)	1- 73	18,99	17,95

Min-Max: Minumum-Maximum, SS:Standart Sapma

1. Crohn hastalığı tanısı olan hastalarda USG ve BT enterogafi bulgularının karşılaştırılması

Tablo 7: BTE ve USG duvar kalınlık artışı bulgusunun karşılaştırılması

BT ENTEROGRAFİ (Duvar kalınlık artışı)								
		Total		Patolojik		Normal		
USG Duvar Kalınlık Artışı	Patolojik	42	53,16%	41	82,00%	1	3,45%	$\kappa_w:0,743$
	Normal	37	46,84%	9	18,00%	28	96,55%	$p=0,0001$

BT enterografide duvar kalınlık artışı sonuçları ile USG’ de duvar kalınlık artışı sonuçları ileri düzeyde uyumlu bulunmuştur ($\kappa_w:0,743$ $p=0,0001$).

Tablo 8: Crohn hastalığında USG’de duvar kalınlık artışı bulgusunun BTE’ye göre tanısal doğruluğu

BT Enterografi		Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif kestirim değeri	Negatif kestirim değeri	Doğruluk
Duvar kalınlık artışı	USG					
Duvar kalınlık artışı	USG	82 (68,5-91,4)	96,55 (82,2- 99,9)	97,62 (85,6-99,6)	75,68 (63,1-84,9)	87,68 (63,1-84,9)

BT enterografide tespit edilen duvar kalınlık artışı bulgusuna göre USG duvar kalınlık artışı bulgusunun Duyarlılığı 82 (68,56-91,42), Özgüllüğü 96,55 (82,24-99,91), Pozitif Kestirim Değeri 97,62 (85,61-99,65), Negatif Kestirim Değeri 75,68 (63,17-84,95), testin Doğruluğu 87,68 (63,17-84,95) bulunmuştur.

Tablo 9: BTE ve USG mezenter yağlı planlarda inflamasyon bulgusunun karşılaştırılması

BT ENTEROGRAFİ								
(Mezenterik yağlı planlarda inflamasyon)								
		Total		Patolojik		Normal		
USG	Mezenterik yağlı planlarda inflamasyon							
	Patolojik	34	43,04%	32	80,00%	2	5,13%	$\kappa_w:0,747$
	Normal	45	56,96%	8	20,00%	37	94,87%	$p=0,0001$

BT enterografide mezenterik yağlı planlarda inflamasyon bulgusu ile USG'de mezenter yağlı planlarda inflamasyon bulgusu sonuçları ileri düzeyde uyumlu bulunmuştur ($\kappa_w:0,747$ $p=0,0001$).

Tablo 10: Crohn hastalığında USG'de mezenter yağlı planlarda inflamasyon bulgusunun BTE'ye göre tanısal doğruluğu

BT Enterografi	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif kestirim değeri	Negatif kestirim değeri	Doğruluk
Mezenterik yağlı planlarda inflamasyon					
USG	80	94,87	94,12	82,22	87,34
Mezenterik yağlı planlarda inflamasyon	(64,3-90,9)	(82,6- 99,3)	(80,4-98,4)	(71,2-89,6)	(77,9-93,7)

BT enterografide tespit edilen mezenter yağlı planlarda inflamasyon bulgusuna göre USG'de tespit edilen mezenterik yağlı planlarda inflamasyonun Duyarlılığı 80 (64,35-90,95), Özgüllüğü 94,87 (82,68-99,37), Pozitif Kestirim Değeri 94,12 (80,44-98,42), Negatif Kestirim Değeri 82,22 (71,25-89,62), testin Doğruluğu 87,34 (77,95-93,76) bulunmuştur.

Tablo 11: BTE ve USG lenfadenopati bulgusunun karşılaştırılması

BT ENTEROGRAFİ (Lenfadenopati)								
		Total		Patolojik		Normal		
USG Lenfadenopati	Patolojik	13	16,46%	9	27,27%	7	12,28%	$\kappa w:0,171$
	Normal	66	83,54%	16	72,73%	50	87,72%	$p=0,107$

BT enterografide tespit edilen lenfadenopati ile USG’de tespit edilen lenfadenopati sonuçları uyumlu bulunmamıştır ($\kappa_w:0,171$ $p=0,107$).

Tablo 12: Crohn hastalığında USG’de lenfadenopati varlığının BTE’ye göre tanısal doğruluğu

BT Enterografi Lenfadenopati	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif kestirim değeri	Negatif kestirim değeri	Doğruluk
USG Lenfadenopati	36 (17,9-57,4)	87,72 (76,3-94,9)	56,25 (35,0-75,4)	75,76 (69,6-80,9)	71,95 (60,9-81,3)

BT enterografide tespit edilen lenfadenopati bulgusuna göre USG lenfadenopati sonuçlarının Duyarlılığı 36 (17,97-57,48)), Özgüllüğü 87,72 (76,32-94,92), Pozitif Kestirim Değeri 56,25 (35,04-75,40), Negatif Kestirim Değeri 75,76 (69,63-80,99), testin Doğruluğu 71,95 (60,94-81,32) bulunmuştur.

Tablo 13: BTE ve USG komplikasyon bulgusunun karşılaştırılması

		BT ENTEROGRAFİ (Komplikasyon)						
		Total		Patolojik		Normal		
USG Komplikasyon	Patolojik	6	7,59%	6	66,67%	0	0,00%	$\kappa_w:0,780$
	Normal	73	92,41%	3	33,33%	70	100,00%	$p=0,0001$

BT enterografide tespit edilen komplikasyon sonuçları ile USG’de tespit edilen komplikasyon sonuçları ileri düzeyde uyumlu bulunmuştur (κ_w :0,780 $p=0,0001$).

Tablo 14: Crohn hastalığında USG’de komplikasyon varlığının BTE’ye göre tanısal doğruluğu

BT Enterografi Komplikasyon	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif kestirim değeri	Negatif kestirim değeri	Doğruluk
USG	66,67	100	100	95,89	96,2
Komplikasyon	(29,9-92,5)	(94,8-100)	(100-100)	(90,2-98,3)	(89,3-99,2)

BT enterografide tespit edilen komplikasyon bulgusuna göre USG komplikasyon sonuçlarının Duyarlılığı 66,67 (29,93-92,51), Özgüllüğü 100 (94,87-100), Pozitif Kestirim Değeri 100 (100-100), Negatif Kestirim Değeri 95,89 (90,26-98,33), testin Doğruluğu 96,20 (89,30-99,21) bulunmuştur.

2. Crohn hastalığı tanısı olan hastalarda USG’nin ve BT enterografinin SES-CD, CDAİ ve Harvey Bradshaw skorlamalarını öngörme düzeyi

Tablo 15: USG’nin ve BTE’nin CDAİ skorunu öngörme düzeyi

	CDAI (-/+) Öngörme		
	Eğri Altı Alan	% 95 Güven Aralığı	p
USG Duvar Kalınlık Artışı	0,837	0,706 - 0,967	0,001
USG Mezenter yağlı planlarda inflamasyon	0,839	0,720 - 0,958	0,001
USG Lenfadenopati	0,661	0,495 - 0,826	0,101
USG Komplikasyon	0,589	0,411 - 0,768	0,363
USG Duvar Kalınlığı Seçilebilme	0,554	0,369 - 0,738	0,585
USG Peristaltizm	0,607	0,432 - 0,783	0,275
BTE Duvar Kalınlık Artışı	0,721	0,547 - 0,895	0,024
BTE Mezenter yağlı planlarda inflamasyon	0,819	0,683 - 0,954	0,001
BTE Lenfadenopati	0,658	0,488 - 0,828	0,107
BTE Komplikasyon	0,607	0,432 - 0,783	0,275

ROC Eğrisi

CDAİ’ne göre aktif ve inaktif olan hastaları öngörmede USG’de duvar kalınlık artışının ve mezenter yağlı planlarda inflamasyonun anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği

gözlenmiştir. USG’de lenfadenopati ve komplikasyon varlığının, duvar katları seçilebilirliğinin ve peristaltizmde azalmanın ise anlamlı ($p > 0.05$) etkinliği gözlenmemiştir.

CDAI’ne göre aktif ve inaktif olan hastaları öngörmede BT enterografide bakılan duvar kalınlık artışının ve mezenterik yağlı planlarda inflamasyon bulgusunun anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir. BT enterografide tespit edilen lenfadenopatinin ve komplikasyonların ise anlamlı ($p > 0.05$) etkinliği gözlenmemiştir.

Tablo 16: USG’nin ve BTE’nin HBI skorunu öngörme düzeyi

	Harvey (-/+) Öngörme		
	Eğri Altı Alan	% 95 Güven Aralığı	p
USG Duvar Kalınlık Artışı	0,735	0,574 - 0,896	0,012
USG Mezenter yağlı planlarda inflamasyon	0,726	0,566 - 0,886	0,016
USG Lenfadenopati	0,578	0,400 - 0,755	0,407
USG Komplikasyon	0,600	0,427 - 0,773	0,285
USG Duvar Kalınlığı Seçilebilme	0,509	0,326 - 0,691	0,925
USG Peristaltizm	0,569	0,391 - 0,746	0,462
BT Duvar Kalınlık Artışı	0,744	0,581 - 0,906	0,009
BTE Mezenter yağlı planlarda inflamasyon	0,818	0,680 - 0,955	0,001
BT Lenfadenopati	0,689	0,527 - 0,850	0,044
BT Komplikasyon	0,620	0,450 - 0,790	0,200

ROC Eğrisi

Harvey- Bradshaw indexine göre aktif ve inaktif olan hastaları öngörmede USG’de duvar kalınlık artışının ve mezenter yağlı planlarda inflamasyonun anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir. USG’de lenfadenopati ve komplikasyon varlığının, duvar katları seçilebilirliğinin kaybolmasının ve peristaltizmde azalmanın ise anlamlı ($p > 0.05$) etkinliği gözlenmemiştir.

Harvey- Bradshaw indexine göre aktif ve inaktif olan hastaları öngörmede BT enterografide bakılan duvar kalınlık artışının, mezenterik yağlı planlarda inflamasyon bulgusunun ve lenfadenopatinin anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir. BT enterografide tespit edilen komplikasyonların ise anlamlı ($p > 0.05$) etkinliği gözlenmemiştir.

Tablo 17: USG'nin ve BTE'nin SES-CD düzeyini öngörme düzeyi

	SES-CD (-/+) Öngörme		
	Eğri Altı Alan	% 95 Güven Aralığı	p
USG Duvar Kalınlık Artışı	0,893	0,794 - 0,991	0,000
USG Mezenter yağlı planlarda inflamasyon	0,783	0,638 - 0,928	0,004
USG Lenfadenopati	0,604	0,426 - 0,783	0,287
USG Komplikasyon	0,533	0,345 - 0,721	0,737
USG Duvar Kalınlığı Seçilebilme	0,554	0,369 - 0,738	0,585
USG Peristaltizm	0,607	0,432 - 0,783	0,275
BTE Duvar Kalınlık Artışı	0,834	0,692 - 0,975	0,001
BTE Mezenter yağlı planlarda inflamasyon	0,762	0,606 - 0,919	0,007
BTE Lenfadenopati	0,602	0,421 - 0,783	0,300
BTE Komplikasyon	0,551	0,365 - 0,737	0,604

ROC Eğrisi

SES-CD skorlamasına göre aktif ve inaktif olan hastaları öngörmede USG'de duvar kalınlık artışının ve mezenter yağlı planlarda inflamasyonun anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir. USG'de lenfadenopati ve komplikasyon varlığının, duvar katları seçilebilirliğinin kaybolmasının ve peristaltizmde azalmanın ise anlamlı ($p > 0.05$) etkinliği gözlenmemiştir.

SES-CD skorlamasına göre aktif ve inaktif olan hastaları öngörmede BT enterografide bakılan duvar kalınlık artışının ve mezenterik yağlı planlarda inflamasyon bulgusunun anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir. BT enterografide tespit edilen lenfadenopati ve komplikasyon varlığının ise anlamlı ($p > 0.05$) etkinliği gözlenmemiştir.

3. Crohn hastalığı tanısı olan hastalarda USG'de Limberg skorlaması ile CDAİ, Harvey Bradshaw İndeksi ve SES-CD skorlamalarının değerlendirilmesi

Tablo 18: Limberg skoru ile CDAİ, HBI ve SES-CD skorlamalarının ilişkisi

		Limberg Skorlama						
		Total		Patolojik		Normal		
CDAİ	Patolojik	44	56,41%	33	78,57%	11	30,56%	$\kappa_w:0,482$
	Normal	34	43,59%	9	21,43%	25	69,44%	$p=0,0001$
SES-CD	Patolojik	50	64,10%	40	95,24%	10	27,78%	$\kappa_w:0,685$
	Normal	28	35,90%	2	4,76%	26	72,22%	$p=0,0001$
Harvey	Patolojik	41	52,56%	30	71,43%	11	30,56%	$\kappa_w:0,408$
	Normal	37	47,44%	12	28,57%	25	69,44%	$p=0,0001$

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada Limberg Skorlama sonuçları ile CDAİ, HBI ve SES-CD sonuçları ileri düzeyde uyumlu bulunmuştur ($p=0,0001$).

4. Crohn hastalığı tanısı olan hastalarda doppler USG bulgularının değerlendirilmesi

Tablo 19: SMA doppler ölçümleri ile CDAİ, HBI ve SES-CD skorlamalarının ilişkisi

	CDAİ (-)		CDAİ (+)		P
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
USG Akım Hızı	501,1 ± 71,4	486,0	652,4 ± 255,6	585,0	0,038 ^m
USG RI	0,8 ± 0,1	0,8	0,7 ± 0,1	0,7	0,037 ^m
	SES-CD (-)		SES-CD (+)		P
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
USG Akım Hızı	488,3 ± 75,9	450,0	652,9 ± 249,1	580,0	0,014 ^m
USG RI	0,8 ± 0,1	0,8	0,7 ± 0,1	0,8	0,871 ^m
	Harvey (-)		Harvey (+)		P
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
USG Akım Hızı	542,0 ± 120,9	534,0	643,5 ± 265,9	560,0	0,305 ^m
USG RI	0,8 ± 0,1	0,8	0,7 ± 0,1	0,8	0,075 ^m

^m Mann-whitney u test

CDAİ'ne göre aktif olan grupta SMA doppler akım hızı, inaktif olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti, RI değeri ise anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

SES-CD skorlamasına göre aktif olan grupta SMA doppler akım hızı, inaktif olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Aktif ve inaktif olan gruplarda RI değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

HBI'ne göre aktif ve inaktif olan gruplarda akım hızı, RI değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

5. Crohn hastalığı tanısı olan hastalarda USG ve BT enterografi bulgularının CRP ile karşılaştırılması

Tablo 20: CRP düzeyi ile USG bulguları ilişkisi

	USG Duvar Kalınlık Artışı (-)		USG Duvar Kalınlık Artışı (+)		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
CRP	4,3 ± 4,5	3,0	24,2 ± 28,9	11,0	0,000 ^m
	USG MYP İnflamasyon (-)		USG MYP İnflamasyon (+)		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
CRP	6,0 ± 7,9	3,0	26,2 ± 30,7	15,0	0,000 ^m
	USG Lenfadenopati (-)		USG Lenfadenopati (+)		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
CRP	12,8 ± 18,2	4,5	27,4 ± 40,5	9,0	0,076 ^m
	USG Komplikasyon (-)		USG Komplikasyon (+)		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
CRP	12,5 ± 17,6	4,8	47,7 ± 53,9	26,0	0,016 ^m
	USG Duvar Katlarının Seçilebilirliği olan		USG Duvar Katlarının Seçilebilirliği kaybolan		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
CRP	10,7 ± 13,5	4,5	50,0 ± 48,5	28,0	0,004 ^m
	USG Peristaltizm saptanan		USG Peristaltizm kaybolan		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
CRP	9,3 ± 12,1	4,0	42,5 ± 40,7	33,0	0,001 ^m
	USG Limbeg Skoru (-)		USG Limbeg Skoru (+)		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
CRP	4,3 ± 4,5	3,0	24,8 ± 29,1	13,0	0,000 ^m
	USG Akım Hızı		USG RI		p
	r	p	r	p	
CRP	0.390	0.009	0.071	0.552	0.132
	USG VMAX		USG RI		p
	r	p	r	p	
CRP	0.132	0.285	0.071	0.552	0.132

CRP düzeyi USG’de duvar kalınlık artışı, mezenter yağlı planlarda inflamasyon ve komplikasyon saptanan gruplarda, saptanmayan gruplara göre anlamlı ($p < 0.05$) yüksek tespit edildi. USG’de lenfadenopati tespit edilen ve edilmeyen gruplarda CRP değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. USG’de duvar katları seçilebilirliğinin azaldığı grupta, doğal tespit edildiği gruba göre anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. USG de peristaltizmin azaldığı grupta, peristaltizmin doğal saptandığı gruba göre anlamlı ($p < 0.05$) yüksek bulundu. Limberg skoru 1 ve üzerinde olan grupta CRP değeri, limberg skoru 0 tespit edilen gruba göre anlamlı ($p < 0.05$) yüksek saptandı.

Doppler USG’de SMA’nın akım hızı ile CRP arasında anlamlı ($p > 0.05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. Doppler USG’de RI ve Vmax ile CRP arasında korelasyon ($p > 0.05$) gözlenmemiştir.

Tablo 21: CRP düzeyi ile BTE bulguları ilişkisi

	BT Duvar Kalınlık Artışı (-)		BT Duvar Kalınlık Artışı (+)		p	
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan		
CRP	8,9 ± 26,3	3,0	19,0 ± 21,2	10,5	0,000	^m
	BT MYP İnflamasyon (-)		BT MYP İnflamasyon (+)		p	
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan		
CRP	5,62 ± 7,80	3,00	24,48 ± 29,65	11,50	0,000	^m
	BT Lenfadenopati (-)		BT Lenfadenopati (+)		p	
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan		
CRP	10,1 ± 16,3	3,0	28,3 ± 33,5	13,0	0,000	^m
	BT Komplikasyon (-)		BT Komplikasyon (+)		p	
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan		
CRP	12,9 ± 17,9	5,0	30,7 ± 46,0	11,7	0,247	^m

BTE’de duvar kalınlık artışı, mezenterik yağlı planlarda inflamasyon, lenfadenopati saptanan gruplarda saptanmayan gruplara göre CRP düzeyi anlamlı ($p < 0.05$) yüksek tespit edildi. BTE’de komplikasyon tespit edilen ve edilemeyen gruplarda CRP değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Crohn hastalarının barsak inflamasyonunu belirlemede intestinal USG'nin endoskopik, radyolojik ve laboratuvar parametreleriyle korele olduğu gösterilmiştir. CH tanısı için tek bir altın standart yöntem mevcut değildir ve tanı klinik, endoskopik, histolojik, radyolojik ve/veya biyokimyasal belirteçlerin bir kombinasyonu ile doğrulanır. Son yıllarda, CH değerlendirilmesinde konvansiyonel enterokolizis, multidetektör bilgisayarlı tomografi, BT enteroklizis, BT enterografi, MR enterografi, lökosit sintigrafisi gibi farklı görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Kolonoskopi teknik yetersizlikler, ciddi inflamasyon ya da komplikasyonlar nedeniyle barsağın belirli bölgelerini görüntüleyebilir. Bununla birlikte, BTE ya da MRE gibi yöntemler kesitsel görüntüleme imkanı sağlaması nedeniyle önemli kolaylık sağlamıştır (2).

BT enterografi yöntemi, CH değerlendirilmesinde ana yöntemlerden biri olmuştur. Vogel ve ark. (128) yürüttükleri çalışmalarında CH olan hastalarda preoperatif BTE bulgularının intraoperatif bulgular ile korele olduğu sonucuna varmışlardır. Bir diğer çalışmada da BTE'nin CH aktivitesini göstermede kullanılabilecek geçerli ve güvenilir bir yöntem olduğu bulunmuştur ve BTE bulguları endoskopik bulgular ile korele saptanmıştır (129). BTE bağırsak duvarını mükemmel şekilde görüntüler ve hastalık dışı sürecin ciddiyeti hakkında daha ayrıntılı ve kapsamlı bilgi sağlar. Ayrıca ekstraintestinal tutulumunu da gösterir. CH'da bağırsaklarda eksantrik duvar kalınlaşması görülür. Ayrıca mural tabakalaşma, fibrofat proliferasyonu, artmış mezenterik vaskülerite ile pozitif comb işareti ve internal/perianal fistül CH'nin özellikleridir ve BTE'de tanımlanabilir (2, 130-132).

Manyetik rezonans enterografi ile kıyaslandığında ise BTE'nin bazı avantaj ve dezavantajları vardır. Değerlendirmenin daha kısa sürmesi, bağırsak peristaltizmi gibi hareketlere daha az duyarlı olması, daha yüksek uzaysal çözünürlük, anestezi veya sedasyon ihtiyacının daha az olması, daha düşük maliyet, pacemaker veya implantı olan hastalarda da uygulanabilir olması BTE'nin MRE'ye kıyasla avantajlarıdır. Diğer yandan, özellikle genç hastalarda hastaların radyasyona maruz kalması BTE'nin ana dezavantajıdır. Birçok hastada klinik takipte de kullanılabileceğinden tekrarlayan ölçümlerde hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu artış göstermektedir. MRE'nin

yumuşak dokularda daha iyi görüntüleme olanağı vermesi, aksiyal kesit dışında da istenilen düzlemde görüntüleme imkanı sağlaması, postkontrast görüntüleme, kantitatif ve kalitatif değerlendirmeye olanak vermesi başlıca avantajlarıdır. Hazırlık gerektirmesi ve tetkik süresinin uzun olması özellikle tekrarlayan ölçümler için MRE'nin dezavantajlarıdır (133, 134). Bu nedenle tanısal görüntü kalitesinden ödün vermeden radyasyon dozunun azaltılması için yeni ve daha pratik tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır (130). Bu bağlamda ultrasonografi birçok avantajı ile CH tanısında ve takibinde, komplikasyonların değerlendirilmesinde hem klinik pratikte hem de akademik çalışmalarda sıkça kullanılan bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Teknolojik gelişmelere paralel olarak daha yüksek çözünürlüklü transduserlerin kullanılması ve daha net görüntülerin elde edilebilmesiyle daha güvenilir ve doğru sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır (6-10, 135).

Kimme ve ark. (8) oluşturdukları eksperimental modellerinde transabdominal USG ile bağırsak katmanlarının ayırt edilebileceği, bu nedenle ülseratif kolit, CH gibi inflamatuvar bağırsak hastalıkları tanısında USG'nin tanıya yol gösterici olabileceğini öne sürmüştür. Abdominal USG, intestinal ve ekstraintestinal lezyonlarda, bağırsak duvar kalınlaşmasında, bağırsak tabakalarının değerlendirilmesinde, mezenter çevresi inflamasyonun görüntülenmesinde, stenoz, dilatasyon ve abse fistül gibi komplikasyonların tespitinde kullanılabilir. Polietilen glikol gibi oral kontrast ajanlarının kullanılması da CH lezyonlarının daha net görüntülenmesi için uygulanabilir (7). Kolay ulaşılabilir ve pratik olması, dinamik görüntüleme sağlaması, iyonize radyasyon içermemesi, acil serviste ya da yoğun bakımda yatak başında uygulanabilir bir tetkik olması, sık ve tekrarlayan ölçümlere olanak vermesi, renkli doppler olanakları ile vasküler yapıların değerlendirilmesine imkan sağlaması, ucuz olması USG'nin başlıca avantajlarıdır. Özellikle obez hastalarda yağ dokusunun sınırlı değerlendirme imkanı vermesi ve USG'nin kullanıcı bağımlı olması da başlıca limitasyonları olarak belirtilmelidir (6-10).

Literatürde BTE ve USG'nin CH değerlendirmesindeki rolü birçok çalışmada ayrıntılı olarak ele alınmış olsa da USG ve BTE bulgularının karşılaştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada Crohn hastalarının klinik, endoskopik, laboratuvar parametreleri intestinal USG ve BTE bulguları ile karşılaştırılmıştır.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında bağırsak inflamasyonu için çeşitli USG parametreleri tanımlanmıştır. Bağırsak duvar kalınlığı intestinal inflamasyonu değerlendirmede en sık kullanılan parametre olmasına rağmen ölçümde standardizasyon bulunmamaktadır ve bu durum çalışma sonuçlarını da klinik değerlendirmeleri de etkilemektedir. İnflamatuvar barsak hastalıklarını predikte etmede bazı cutt-off değerleri belirlenmiştir. İnce bağırsaklar için bu değer 2 mm, kalın bağırsaklar için ise 3-4 mm olarak bulunmuştur. İnen kolon barsak duvarının çıkan kolon duvarına kıyasla kısmen kalın olduğu da akılda bulundurulmalıdır. Fraquelli ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 3 mm cut-off değeri için duyarlılık %88 ve özgüllük %93 saptanırken; 4 mm cut-off için duyarlılık %75 ve özgüllük %97 saptanmıştır (9, 10, 135, 136). Bizim çalışmamızda barsak duvar kalınlığı 3 mm olarak alınmıştır.

Astegiano ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada intestinal USG'nin İBH tanısı koymadaki duyarlılığı %74, spesifitesi %98, pozitif prediktif değeri %92 ve negatif prediktif değeri %92 olarak değerlendirilmiştir (137).

Horsthuis ve arkadaşları görüntüleme yöntemlerinin doğruluğunu değerlendirmek amacıyla 33 prospektif çalışmayı değerlendirmiş ve bir meta-analiz yayımlamışlardır. Buna göre CH tanısında USG, MRE, sintigrafi ve BT'nin hasta bazlı duyarlılığını sırasıyla % 89.7, % 93.0, % 87.8 ve % 84.3 olarak bildirilmiştir. USG, MRE, sintigrafi ve BT'nin özgüllüğü ise sırasıyla %74.5, %70.3, %77.3 ve %67.4 bulunmuştur (138).

Tarján ve arkadaşlarının 73 Crohn hastası ile yaptıkları çalışmada BT'nin USG'ye göre daha fazla sensitif olduğu ancak daha az spesifik olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada her ne kadar uyum istatistiği yapılmamış olsa da BT'nin ve USG'nin mezenter yağlanma ve komplikasyonu tespit etme sayıları birbirine çok yakın bulunmuşken lenfadenopati tespit edilen hasta sayısı USG'de daha fazla bulunmuştur (139).

Bizim çalışmamızın benzer çalışmalara göre avantajı BT enterografi ve USG karşılaştırılırken alt parametreler (duvar kalınlık artışı, mezenter yağlı planda inflamasyon, lenfadenopati, komplikasyon varlığı) ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda BTE’de ve USG’de tespit edilen duvar kalınlık artışı, mezenterik yağlı planlarda inflamasyon ve komplikasyon bulguları uyumlu bulunmuştur. Ancak lenfadenopati bulgusunda iki tetkik arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. USG’nin duvar kalınlık artışı için duyarlılık düzeyi % 82, özgüllük değeri % 96,5; mezenter yağlı planlarda inflamasyon bulgusu için duyarlılık düzeyi % 80, özgüllük değeri % 94,8 olarak tespit edildi. BT enterografide tespit edilen lenfadenopati bulgusuna göre USG’nin duyarlılığı % 36, özgüllüğü % 87,72 olarak; komplikasyon bulgusuna göre USG’de komplikasyonun duyarlılığı % 66,67, özgüllüğü % 100 bulunmuştur.

Crohn hastalığında klinik belirtilerin çeşitlilik göstermesi nedeniyle standardizasyonu sağlamak amacıyla klinik ve laboratuvar parametreler içeren hastalık aktivite indeksleri geliştirilmiştir. Bu indekslerde günlük sulu dışkılama sayısı, karın ağrısı, abdominal kitle varlığı, hematokrit ve kilo kaybı gibi parametreler değerlendirilmiştir. Günümüzde en sık kullanılan ve geçerliliği kabul gören indekslerden biri CDAI, diğeri ise Harvey-Bradshaw İndeksidir (42, 43).

Yapılan çalışmalarda USG’de duvar kalınlık artışı Harvey Bradshaw indeksi, Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi gibi klinik aktivite belirteçleri ile korelasyon gösterir (10, 135).

Haber ve arkadaşlarının çalışmasında 23 Crohn hastası değerlendirilmiştir. USG’de duvar kalınlık artışı ve inflamasyonu göstermede CDAI’nın anlamlı bir öngörme etkinliği olduğu gösterilmiştir (140). Aynı şekilde Maconi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada USG’de barsak duvar kalınlığı ve CDAI düzeyi arasında düşük de olsa anlamlı korelasyon bulunmuştur (141). Martínez ve arkadaşlarının 119 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada USG’de barsak duvar kalınlığı ile CDAI arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (142). Yapılan literatür taramasında görebildiğimiz kadarı ile CDAI ve USG’de gözlenen mezenterik yağlı planda inflamasyon ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise CDAI’ne göre aktif ve inaktif olan hastaları öngörmeye USG’de duvar kalınlık artışının ve mezenter yağlı planlarda inflamasyon varlığının anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği olduğu gözlenmiştir.

Park ve arkadaşlarının 39 Crohn hastası ile yaptıkları çalışmada BTE’de tespit edilen duvar kalınlık artışı, mezenterik yağ artışı ve lenfadenopati varlığı ile CDAI

arasında anlamlı bir ilişki ve korelasyon bulunmuştur (143). Lo Re ve arkadaşlarının 62 Crohn hastası ile yaptıkları çalışmada da CDAI ile BTE duvar kalınlığı, mezenterik yağ artışı ve lenfadenopati arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (144). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde CDAI'ne göre aktif ve inaktif olan hastaları öngörmede BT enterografide bakılan duvar kalınlık artışının, mezenterik yağlı planlarda inflamasyon bulgusu ve lenfadenopati varlığının anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir.

HBI veri toplama ve hesaplamayı kolaylaştırmak için tasarlanmış CDAI'nin basitleştirilmiş halidir (145). Rıgazio ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada HBI ile duvar kalınlık artışı ve duvar katları seçilebiliriliğinin kaybolması korele bulunmuş olup barsak duvar kalınlığı arttıkça operasyon riskinin arttığı tespit edilmiştir (135). Kucharzik ve arkadaşlarının 234 Crohn hastası üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada hastalar 3., 6. ve 12. aylarda değerlendirilmişlerdir. Hastaların USG'de tespit edilen duvar kalınlık artışı, mezenter yağlı doku proliferasyonu ve lenfadenopati ile HBI skorları birebir kıyaslanmamış olmasına rağmen tedavi ile USG'de tespit edilen bulgu sayısı anlamlı olarak azalmış ve HBI skoru da anlamlı azalma göstermiştir (146). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da Harvey- Bradshaw indexine göre aktif ve inaktif olan hastaları öngörmede USG'de duvar kalınlık artışının ve mezenter yağlı planlarda inflamasyon bulgusunun anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir. Ancak HBI ile duvar katları seçilebiliriliğinin ve peristaltizmde azalmanın ilişkisi saptanmamıştır.

Literatürde HBI ve BTE ilişkisini inceleyen çalışmaya rastlanmamış olup bizim çalışmamızda Harvey- Bradshaw indexine göre aktif ve inaktif olan hastaları öngörmede BTE'de bakılan duvar kalınlık artışının, mezenterik yağlı planlarda inflamasyon bulgusunun ve lenfadenopati varlığının anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir.

The Simple Endoscopic Score for Crohn Disease (SES-CD) skorlaması güvenilir, kullanımı kolay ve Crohn hastaları için referans standart olarak kullanılabilecek bir skorlamadır. Barsak bölgelere ayrılarak Crohn hastalığına bağlı gelişen ülserin büyüklüğüne, derinliğine, yol açtığı darlığa ve ülserden etkilenen yüzey alanının derecesine göre puanlama yapılır (62, 147). Calabrese ve arkadaşlarının

yapmış olduğu çalışmada endoskopik skorlama ile USG’de duvar kalınlık artışı korele bulunmuştur (10). Yapılan literatür taramasında SES-CD ve USG’de gözlenen mezenterik yağlı planda inflamasyon bulgusu ilişkisini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim yapmış olduğumuz çalışmamızda SES-CD skorlamasına göre aktif ve inaktif olan hastaları öngörmeye USG’de duvar kalınlık artışının ve mezenter yağlı planlarda inflamasyonun anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir.

Sakurai ve arkadaşları 191 Crohn hastası ile yaptıkları çalışmada BTE duvar kalınlığı ve BTE’de tespit edilen mezenter yağlı planlarda inflamasyon bulgusu arasında korelasyon bulmuşlardır (148). Cheng ve arkadaşlarının 49 Crohn hastası ile yaptıkları çalışmada BTE’de gözlenen duvar kalınlık artışı ile SES-CD arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (129). Colombel ve arkadaşlarının 143 Crohn hastası ile yaptıkları çalışmada BTE duvar kalınlığı ve BTE yağ yoğunluğu ile SES-CD arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (149). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde BTE’de duvar kalınlık artışı ve mezenter yağlı planlarda inflamasyon bulguları ile SES-CD arasında anlamlı bir ilişki bulundu.

Limberg skoru, Renkli Doppler USG (CD-US) aracılığı ile Crohn hastalığında ince barsak duvarının vaskülaritesini değerlendirmek için kullanılan yarı kantitatif bir yöntemdir. Barsak duvar kalınlığı ve barsak ansı çevresindeki kapiller akımın uzunluğuna göre derecelendirme yapılır (81, 150, 151). Limberg skorunun Crohn hastalığında aktivasyonla uyumunu incelemek ve teknik olarak faydalarını göstermek için endoskopik ve klinik skorlamalarla karşılaştırılmalı çalışmalara ihtiyaç vardır. Drews ve arkadaşlarının 32 Crohn hastası ile yaptığı çalışmada CDAI ile Limberg skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (150). Sasakı T. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada SES-CD ile Limberg skoru arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (152). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada Limberg Skoru sonuçları ile CDAI, HBI ve SES-CD sonuçları ileri düzeyde uyumlu bulunmuştur ($p=0,0001$).

Doppler ultrason invaziv olmayan, güvenli, iyi tolere edilen, ucuz ve tekrarlanabilir bir tekniktir. Crohn hastalarında etkilenen bölgedeki inflamatuvar değişikliklere bağlı oluşan artmış splanknik kan akımını göstermeye yardımcı olur (153). Literatürde Crohn hastalarında superior mezenterik arterin (SMA) doppler USG ile incelenmesinin tanısallı doğruluğunu araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Na ve

arkadaşlarının 56 Crohn hastası üzerinde yaptığı çalışmada CDAI'ne göre aktif olan hastaların SMA doppler USG'de akım hızı CDAI'ne göre inaktif olan hasta grubundan anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Yine aktif olan grubun RI ortalaması inaktif olan gruptan anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p= 0.001$) (154). Yekeler ve arkadaşlarının 26 Crohn hastasıyla yapmış olduğu çalışmada CDAI'ye göre aktif olan grupta SMA kan akımı inaktif gruba ve sağlıklı kontrol gruba göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir. RI akım ise inaktif gruba ve sağlıklı kontrol gruba göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p= 0.001$) (153). Sjekavica ve arkadaşlarının 138 Crohn hastası üzerinde yaptıkları çalışmada da CDAI'ne göre aktif olan grubun akım hızı diğer gruptan anlamlı derecede fazla iken, RI ortalaması anlamlı derecede düşük bulunmuştur (155). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde CDAI'ne göre aktif olan hastalarda akım hızı, inaktif olan hastalardan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti, RI değeri ise anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Dopplerultrason ile HBI karşılaştırmasının direkt olarak yapıldığı çalışmaya rastlanmamış olmakla beraber Esteban ve arkadaşlarının 79 Crohn hastası ile yaptıkları çalışmada CDAI ve HBI beraber değerlendirilip Doppler ile kıyaslanmıştır. Çalışmada hastalar hem CDAI hem de HBI skorları beraber değerlendirilip “aktif” ve “inaktif” olarak iki gruba ayrılmıştır. Sonuç olarak aktif olan hasta grubunun RI değeri inaktif olan hasta grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur (156). Fakat bizim çalışmamızda HBI ile RI arasında sayısal fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Benzer şekilde literatürde SES-CD ile Doppler ilişkisini inceleyen çalışmaya rastlanmamış olmakla beraber bizim çalışmamızda SES-CD ile Doppler USG akım hızı arasında anlamlı fark bulundu ancak RI ile ilişki saptanmadı.

CRP, Crohn hastalığının aktivitesini değerlendirmek veya inflamatuvar barsak hastalığını fonksiyonel barsak hastalığından ayırt etmek için kullanılan en iyi laboratuvar ölçümlerinden biridir (157). CRP ve Crohn hastalığının radyolojik bulgularını mukayese eden çalışmalar bulunmaktadır. Haber ve arkadaşlarının 32 Crohn hastası ile yaptıkları çalışmada USG'deki duvar kalınlık artışı ile CRP arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (140). Çok merkezli yapılan TRUST çalışmasında Crohn hastalarının bir yıllık tedavi ile takiplerinde barsak duvar kalınlığı, barsak duvar katlarının kaybı, mezenterik yağlı planlarda inflamasyon, doppler akım hızında anlamlı farklılık saptandı ve CRP değerindeki düşüşün bu bulgularla korelasyon

gösterdiği tespit edildi (146). Bizim çalışmamızda da USG’de barsak duvar kalınlık artışı, mezenter yağlı planlarda inflamasyon bulgusu, komplikasyon varlığı ve limberg skoru ile CRP değeri korelasyon gösterdi. Peristaltizmde azalma olan grupta peristaltizmin doğal saptandığı gruba göre anlamlı CRP artışı mevcuttu. Benzer şekilde duvar katları seçilebilirliğinin kaybolduğu grupta, bu bulgunun saptanmadığı gruba göre CRP anlamlı yüksekti.

Park ve arkadaşlarının 39 Crohn hastası ile yaptıkları çalışmada CRP ile BTE duvar kalınlık artışı, mezenter yağlı planlarda inflamasyon ve BTE’de saptanan lenfadenopati arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (143). Colombel ve arkadaşlarının 143 Crohn hastası ile yaptıkları çalışmada CRP ile BTE’de gözlenen Crohn bulguları arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı(149). Cheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BTE’de gözlenen duvar kalınlığı ile CRP arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (129). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da BTE’de duvar kalınlık artışı, mezenter yağlı planlarda inflamasyon ve lenfadenopati saptanan gruplarda CRP değeri, saptanmayan gruplardan anlamlı derecede yüksek bulundu.

Çalışmamızın bazı limitasyonları vardır. En büyük limitasyon USG’nin kişi bağımlı bir görüntüleme yöntemi olmasıdır. USG kadar olmasa da BTE görüntülerinin yorumlanması ve değerlendirmesi de kişi bağımlıdır ve radyologlar arası tecrübeye göre farklı yorumlamalar olabilir. Örneklem büyüklüğümüz önceki çalışmalar ile kabul edilebilir büyüklükte olsa da sayımız daha fazla olabilirdi. USG’nin doğruluk oranı duvar kalınlık artışı olup olmamasına göre analiz edilmiştir ancak bağırsak duvar kalınlığı için bir cut-off değeri belirlenmemiştir.

Sonuç olarak bu çalışma hasta başında uygulanabilen, ucuz, hazırlık gerektirmeyen, non invaziv bir teknik olan intestinal USG’nin BTE kadar etkili olduğunu göstermiştir. Ek olarak USG’nin doppler özelliği ile SMA’nın akım hızının inflamasyonla korele olarak artması da önemli bir bulgudur. İntetinal USG Crohn hastalığı tanısında ilk basamak görüntüleme metodu olarak kullanılabilir. Tedavi, komplikasyon, post operatif rekürrens takibi gibi durumlarda rutinde kullanılabilmesi için daha fazla sayıda hasta ile prospektif yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. M'koma AE. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*. 2013;6:CGast. S12731.
2. Gatta G, Di Grezia G, Di Mizio V, Landolfi C, Mansi L, De Sio I, et al. Crohn's disease imaging: a review. *Gastroenterology research and practice*. 2012;2012.
3. Rollandi G, Curone P, Biscaldi E, Nardi F, Bonifacino E, Conzi R, et al. Spiral CT of the abdomen after distention of small bowel loops with transparent enema in patients with Crohn's disease. *Abdominal imaging*. 1999;24(6):544-9.
4. Romano S, De Lutio E, Rollandi GA, Romano L, Grassi R, Maglente DD. Multidetector computed tomography enteroclysis (MDCT-E) with neutral enteral and IV contrast enhancement in tumor detection. *European radiology*. 2005;15(6):1178-83.
5. Jaffe TA, Gaca AM, Delaney S, Yoshizumi TT, Toncheva G, Nguyen G, et al. Radiation doses from small-bowel follow-through and abdominopelvic MDCT in Crohn's disease. *American Journal of Roentgenology*. 2007;189(5):1015-22.
6. Maffè GC, Brunetti L, Formagnana P, Corazza GR. Ultrasonographic findings in Crohn's disease. *Journal of ultrasound*. 2015;18(1):37-49.
7. Calabrese E. Bowel ultrasound for the assessment of Crohn's disease. *Gastroenterology & hepatology*. 2011;7(2):107.
8. Kimmey MB, Wang KY, Haggitt R, Mack LA, Silverstein FE. Diagnosis of inflammatory bowel disease with ultrasound. An in vitro study. *Investigative radiology*. 1990;25(10):1085-90.
9. Kucharzik T, Kannengiesser K, Petersen F. The use of ultrasound in inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2017;30(2):135.
10. Calabrese E, Petruzzello C, Onali S, Condino G, Zorzi F, Pallone F, et al. Severity of postoperative recurrence in Crohn's disease: correlation between endoscopic and sonographic findings. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(11):1635-42.
11. Fellows I, Freeman J, Holmes G. Crohn's disease in the city of Derby, 1951-85. *Gut*. 1990;31(11):1262-5.
12. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine*. 1976;55(5):401-12.
13. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2002;8(4):244-50.

14. Kornbluth A, Sachar D, Salomon P. Crohn's Disease. In. Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. Gastrointestinal and disease: Pathophysiology, diagnosis, management. Philadelphia: WB Saunders; 1993.
15. Molodecky NA, Soon S, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54. e42.
16. Friedman, Blumberg. İnflamtuvar Barsak Hastalığı. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo (editors-in chief). Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition. Mc Graw Hall, 2008. syf. 1886- 99.
17. Lichtenstein. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. Goldman, Schafer. Goldman's Cecil Medicine. 24th Edition. 2015. syf. 913-21.
18. Wakefield A, Sawyerr A, Hudson M, Dhillon A, Pounder R. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*. 1991;36(8):1147-50.
19. Mahid SS, Minor KS, Stevens PL, Galandiuk S. The role of smoking in Crohn's disease as defined by clinical variables. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(11):2897-903.
20. Lakatos PL. Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress? *Digestive Diseases*. 2009;27(3):215-25.
21. Cosnes J. Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: environmental factors and their impact on IBD. *Digestive diseases*. 2010;28(3):411-7.
22. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(4):563.
23. Amre DK, D'souza S, Morgan K, Seidman G, Lambrette P, Grimard G, et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(9):2016.
24. Glassman MS, Newman L, Berezin S, Gryboski JD. Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology*. 1990;85(7).
25. Koletzko S, Sherman P, Corey M, Griffiths A, Smith C. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *BMJ: British Medical Journal*. 1989;298(6688):1617.
26. Bozuklukları ÖMYD. İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler) İç Hastalıkları Güneş Kitapevi Ltd. Şti Ankara. 2003;2:2442-3.

27. Hermon-Taylor J. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. *Gut*. 2001;49(6):755-7.
28. 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. *Digestive and Liver Disease*. 2001;33(6):472-6.
29. Tysk C, Järnerot G. Seasonal variation in exacerbations of ulcerative colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1993;28(1):95-6.
30. Vidal A, Gómez-Gil E, Sans M, Portella MJ, Salameró M, Piqué JM, et al. Life events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(4):775.
31. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(11):808-14.
32. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*. 1975;68(4):627-35.
33. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010;4(1):7-27.
34. World Gastroenterology Organisation (WGO). World Gastroenterology Organisation Global Guideline. Inflammatory bowel disease: a global perspective. Munich, Germany: World Gastroenterology Organisation (WGO); 2009. .
35. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1518-32.
36. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adults. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(3):635.
37. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, McCarthy JT. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 1998;93(4):504.
38. Feldman, Friedman, Brandt. Feldman M. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th Edition. 2006: 2459-2548.
39. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D editörlüğünde. Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. Tasarım Ofset, İstanbul, 2003. Sayfa 583-90.
40. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'haens G, Hanauer SB, Irvine JE, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflammatory bowel diseases*. 2000;6(1):8-15.
41. Satsangi J, Silverberg M, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-53.

42. Harvey R, Bradshaw J. A simple index of Crohn's-disease activity. *The Lancet*. 1980;315(8167):514.
43. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.
44. Calculator: Crohn's Disease Activity Index (CDAI) in adults [Internet] Available from: https://www.uptodate.com/contents/calculator-crohns-disease-activity-index-cdai-in-adults?source=history_widget Last access: 22th June 2019.
45. Calculator: Harvey-Bradshaw index of Crohn's disease activity [Internet] Available from: https://www.uptodate.com/contents/calculator-harvey-bradshaw-index-of-crohns-disease-activity?search=harvey%20bradshaw&source=search_result&selectedTitle=1~3&usage_type=default&display_rank=1 Last access: 22th June 2019.
46. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1634-48.
47. Fraser AG. Methotrexate: first-line or second-line immunomodulator? *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2003;15(3):225-31.
48. Danzi JT. Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. *Archives of internal medicine*. 1988;148(2):297-302.
49. Russell A. Arthritis, inflammatory bowel disease, and histocompatibility antigens. *Annals of internal medicine*. 1977;86(6):820-1.
50. Colombel J-F, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004;126(1):19-31.
51. Gelernt I, Kreel I. Pyoderma gangrenosum in ulcerative colitis: prevention of the gangrenous component. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 1976;43(4):467.
52. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(4):362-8.
53. Baiocco PJ, Gorman BD, Korelitz BI. Uveitis occurring after colectomy and ileal-rectal sleeve anastomosis for ulcerative colitis. *Digestive diseases and sciences*. 1984;29(6):570-2.
54. Aadland E, Ødegaard O, Røseth A, Try K. Free protein S deficiency in patients with Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1994;29(4):333-5.
55. Köksal AŞ, Ertugrul I, Dişibeyaz S, Tola M, Kacar S, Arhan M, et al. Crohn's and Behcet's disease association presenting with superior vena cava thrombosis. *Digestive diseases and sciences*. 2005;50(9):1698-701.

56. Robert JH, Sachar DB, Aufses Jr AH, Greenstein AJ. Management of severe hemorrhage in ulcerative colitis. *The American Journal of Surgery*. 1990;159(6):550-5.
57. Myren J, Bouchier I, Watkinson G, Softley A, Clamp S. The OMGE Multinational Inflammatory Bowel Disease Survey 1976-1982. A further report on 2,657 cases. *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement*. 1984;95:1-27.
58. Desai D, Faubion WA, Sandborn W. biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;25(3):247-55.
59. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55(3):426-31.
60. Røseth A, Schmidt P, Fagerhol M. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1999;34(1):50-4.
61. Hommes DW, van Deventer SJ. Endoscopy in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1561-73.
62. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointestinal endoscopy*. 2004;60(4):505-12.
63. Sutton D. *Textbook of radiology and medical imaging*. 1987.
64. Tuncel E. *Klinik Radyoloji 2. baskı*. Bursa, Guneş & Nobel Tıp Kitabevleri, Sindirim Sistemi 2008; 443
65. Herlinger H. A modified technique for the double-contrast small bowel enema. *Gastrointestinal Radiology*. 1978;3(1):201-7.
66. Levine MS, Rubesin SE, Laufer I. Barium studies in modern radiology: do they have a role? *Radiology*. 2009;250(1):18-22.
67. Gökhan İ, KORKUT M, TERCAN M, BİLGEN İ. İNCE BARSAK LEZYONLARININ GÖSTERİLMESİNDE ENTEROKLİZİSİN YERİ. *Ege Tıp Dergisi*.40(2):131-5.
68. Maglinte DD, Hall R, Miller RE, Chernish SM, Rosenak B, Elmore M, et al. Detection of surgical lesions of the small bowel by enteroclysis. *The American journal of surgery*. 1984;147(2):225-9.
69. Maglinte D, Burney BT, Miller RE. Technical factors for a more rapid enteroclysis. *American Journal of Roentgenology*. 1982;138(3):588-91.
70. Herlinger H. The Small Bowel Enema and Diagnosis of Crohn's Disease. *Radiologic Clinics of North America*, 20/4, 721-742, 1982

71. Nolan DJ, Cadman PJ, Jeffree MA. Detailed per-oral small-bowel examination versus enteroclysis. *Radiology*. 1985;157(3):836-7.
72. Prassopoulos P, Papanikolaou N, Grammatikakis J, Rousomoustakaki M, Maris T, Gourtsoyiannis N. MR enteroclysis imaging of Crohn disease. *Radiographics*. 2001;21(suppl_1):S161-S72.
73. Saibeni S, Rondonotti E, Iozzelli A, Spina L, Tontini GE, Cavallaro F, et al. Imaging of the small bowel in Crohn's disease: a review of old and new techniques. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2007;13(24):3279.
74. Laufer I, Hamilton J. The radiological differentiation between ulcerative and granulomatous colitis by double contrast radiology. *American Journal of Gastroenterology*. 1976;66(3).
75. Sezgin O. editörlüğünde. *Hepatogastroenterolojide Ultrasonografi*. 2014: 85- 100.
76. Calabrese E, Zorzi F, Pallone F. Ultrasound of the small bowel in Crohn's disease. *International journal of inflammation*. 2012;2012.
77. Horsthuis K, Stokkers PC, Stoker J. Detection of inflammatory bowel disease: diagnostic performance of cross-sectional imaging modalities. *Abdominal imaging*. 2008;33(4):407-16.
78. Miao Y, Koh D-M, Amin Z, Healy J, Chinn R, Zeegen R, et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging assessment of active bowel segments in Crohn's disease. *Clinical radiology*. 2002;57(10):913-8.
79. Rispo A, Imbriaco M, Celentano L, Cozzolino A, Camera L, Mainenti PP, et al. Noninvasive diagnosis of small bowel Crohn's disease: combined use of bowel sonography and Tc-99m-HMPAO leukocyte scintigraphy. *Inflammatory bowel diseases*. 2005;11(4):376-82.
80. Andreoli A, Cerro P, Falasco G, Giglio LA, Prantera C. Role of ultrasonography in the diagnosis of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*. 1998;93(7):1117.
81. Limberg B. Diagnosis of chronic inflammatory bowel disease by ultrasonography. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 1999;37(6):495-508.
82. Hirche TO, Russler J, Braden B, Schuessler G, Zeuzem S, Wehrmann T, et al. Sonographic detection of perihepatic lymphadenopathy is an indicator for primary sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease. *International journal of colorectal disease*. 2004;19(6):586-94.
83. Dietrich C, Zeuzem S, Caspary W, Wehrmann T. Ultrasound lymph node imaging in the abdomen and retroperitoneum of healthy probands. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)*. 1998;19(6):265-9.

84. Maconi G, Carsana L, Fociani P, Sampietro GM, Ardizzone S, Cristaldi M, et al. Small bowel stenosis in Crohn's disease: clinical, biochemical and ultrasonographic evaluation of histological features. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;18(7):749-56.
85. Dietrich C CW. Transabdominal ultrasonography of the small and large intestine [Internet] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/transabdominal-ultrasonography-of-the-small-and-large-intestine> Last access: 22th June 2019.
86. Maconi G, Di AS, Ardizzone S, Greco S, Colombo E, Russo A, et al. Prevalence and clinical significance of sonographic detection of enlarged regional lymph nodes in Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2005;40(11):1328-33.
87. Maconi G, Bollani S, Porro GB. Ultrasonographic detection of intestinal complications in Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*. 1996;41(8):1643-8.
88. Pera A, Cammarota T, Comino E, Caldera D, Ponti V, Astegiano M, et al. Ultrasonography in the detection of Crohn's disease and in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Digestion*. 1988;41(3):180-4.
89. Hollerweger A, Macheiner P, Dirks K, Dietrich C. Differential diagnosis of severe hypoechoic oedema of the small bowel. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)*. 2006;27(3):234-9.
90. Maconi G, Sampietro G, Russo A, Bollani S, Cristaldi M, Parente F, et al. The vascularity of internal fistulae in Crohn's disease: an in vivo power Doppler ultrasonography assessment. *Gut*. 2002;50(4):496-500.
91. Seitz K, Reuss J. Sonographic detection of fistulas in Crohn disease. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)*. 1986;7(6):281-3.
92. Orsoni P, Barthet M, Portier F, Panuel M, Desjeux A, Grimaud J. Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. *British journal of surgery*. 1999;86(3):360-4.
93. Hirche T, Russler J, Schröder O, Schuessler G, Kappeser P, Caspary W, et al. The value of routinely performed ultrasonography in patients with Crohn disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2002;37(10):1178-83.
94. Parente F, Molteni M, Marino B, Colli A, Ardizzone S, Greco S, et al. Bowel ultrasound and mucosal healing in ulcerative colitis. *Digestive Diseases*. 2009;27(3):285-90.
95. Yamaguchi T, Yoshida S, Tanaka S, Takemura Y, Oka S, Yoshihara M, et al. Predicting the clinical response to cytapheresis in steroid-refractory or-dependent ulcerative colitis using contrast-enhanced ultrasonography. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2009;44(7):831-7.

96. Guidi L, De Franco A, De Vitis I, Armuzzi A, Semeraro S, Roberto I, et al. Contrast-enhanced ultrasonography with SonoVue after infliximab therapy in Crohn's disease. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2006;10(1):23.
97. 2014 OSHUK.
98. Gourtsoyiannis N, Papanikolaou N, Grammatikakis J, Maris T, Prassopoulos P. MR enteroclysis protocol optimization: comparison between 3D FLASH with fat saturation after intravenous gadolinium injection and true FISP sequences. *European radiology*. 2001;11(6):908-13.
99. Frøkjær JB, Larsen E, Steffensen E, Nielsen AH, Drewes AM. Magnetic resonance imaging of the small bowel in Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2005;40(7):832-42.
100. Muñoz-Navas M. Capsule endoscopy. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2009;15(13):1584.
101. Korman U, Kurugoglu S, Ogut G. Conventional enteroclysis with complementary MR enteroclysis: a combination of small bowel imaging. *Abdominal imaging*. 2005;30(5):564-75.
102. Şilit E, Mutlu H. Manyetik Rezonans Enteroklizis. *Tani Girisim Radyol* 2002;8: 502-505
103. Umschaden HW, Szolar D, Gasser J, Umschaden M, Haselbach H. Small-bowel disease: comparison of MR enteroclysis images with conventional enteroclysis and surgical findings. *Radiology*. 2000;215(3):717-25.
104. Maccioni F, Bruni A, Viscido A, Colaiacomo MC, Cocco A, Montesani C, et al. MR imaging in patients with Crohn disease: value of T2-versus T1-weighted gadolinium-enhanced MR sequences with use of an oral superparamagnetic contrast agent. *Radiology*. 2006;238(2):517-30.
105. Fidler JL, Guimaraes L, Einstein DM. MR imaging of the small bowel. *Radiographics*. 2009;29(6):1811-25.
106. Siddiki H, Fidler J. MR imaging of the small bowel in Crohn's disease. *European journal of radiology*. 2009;69(3):409-17.
107. Feuerbach S. MRI enterography: the future of small bowel diagnostics? *Digestive Diseases*. 2010;28(3):433-8.
108. Lomas D, Graves M. Small bowel MRI using water as a contrast medium. *The British journal of radiology*. 1999;72(862):994-7.
109. Fleischer AC, Muhletaler CA, James Jr AE. Sonographic assessment of the bowel wall. *American Journal of Roentgenology*. 1981;136(5):887-91.
110. Rhodes AI, Shorvon PJ. Recent advances in small-bowel imaging: a review. *Current opinion in gastroenterology*. 2001;17(2):132-9.

111. Maglinte DD, Sandrasegaran K, Tann M. Advances in alimentary tract imaging. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2006;12(20):3139.
112. 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. *American Journal of Roentgenology*. 2005;185(6):1575-81.
113. Reittner P, Goritschnig T, Petritsch W, Doerfler O, Preidler KW, Hinterleitner T, et al. Multiplanar spiral CT enterography in patients with Crohn's disease using a negative oral contrast material: initial results of a noninvasive imaging approach. *European radiology*. 2002;12(9):2253-7.
114. Booya F, Fletcher JG, Huprich JE, Barlow JM, Johnson CD, Fidler JL, et al. Active Crohn disease: CT findings and interobserver agreement for enteric phase CT enterography. *Radiology*. 2006;241(3):787-95.
115. Lauenstein TC, Schneemann H, Vogt FM, Herborn CU, Ruhm SG, Debatin JF. Optimization of oral contrast agents for MR imaging of the small bowel. *Radiology*. 2003;228(1):279-83.
116. Paulsen SR, Huprich JE, Fletcher JG, Booya F, Young BM, Fidler JL, et al. CT enterography as a diagnostic tool in evaluating small bowel disorders: review of clinical experience with over 700 cases. *Radiographics*. 2006;26(3):641-57.
117. Berther R, Patak MA, Eckhardt B, Erturk SM, Zollikofer CL. Comparison of neutral oral contrast versus positive oral contrast medium in abdominal multidetector CT. *European radiology*. 2008;18(9):1902.
118. Booya F, Fletcher J, Johnson C, Fidler F, Huprich J, Solem C, editors. Conspicuity of small bowel inflammation at CT enterography: "enteric" vs. "hepatic" phase imaging. Radiological Society of North America scientific assembly and annual meeting program Oak Brook, IL: Radiological Society of North America; 2004.
119. Lee SS, Ha HK, Yang S-K, Kim AY, Kim TK, Kim PN, et al. CT of prominent pericolic or perienteric vasculature in patients with Crohn's disease: correlation with clinical disease activity and findings on barium studies. *American Journal of Roentgenology*. 2002;179(4):1029-36.
120. 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. *Gastroenterology*. 1999;117(1):73-81.
121. Doğru M. Crohn hastalığının tanı ve takibinde BT enterografinin rolü. (uzmanlık tezi) İstanbul. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2012.
122. 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. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010;4(1):28-62.

123. Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012(10).
124. Faubion Jr WA, Loftus Jr EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121(2):255-60.
125. Fraser A, Orchard T, Robinson E, Jewell D. Long-term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(7):1225-32.
126. Korelitz BI, Mirsky FJ, Fleisher MR, Warman JJ, Wisch N, Gleim GW. Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(11):3248-53.
127. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, De Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(6):644-53.
128. Vogel J, da Luz Moreira A, Baker M, Hammel J, Einstein D, Stocchi L, et al. CT enterography for Crohn's disease: accurate preoperative diagnostic imaging. *Diseases of the colon & rectum*. 2007;50(11):1761-9.
129. Cheng J, Xie H, Yang H, Wang K, Xu G, Wu G. Computed Tomography Enterography: Quantitative Evaluation on Crohn's Disease Activity. *Gastroenterology research and practice*. 2018;2018.
130. Park MJ, Lim JS. Computed tomography enterography for evaluation of inflammatory bowel disease. *Clinical endoscopy*. 2013;46(4):327.
131. Elsayes KM, Al-Hawary MM, Jagdish J, Ganesh HS, Platt JF. CT enterography: principles, trends, and interpretation of findings. *Radiographics*. 2010;30(7):1955-70.
132. Lalanne MA, Kucharczyk M, Varela AS, Etchevers J, Ocantos JA, Seehaus A. CT enterography in Crohn's disease.
133. Hammer MR, Podberesky DJ, Dillman JR. Multidetector computed tomographic and magnetic resonance enterography in children: state of the art. *Radiologic Clinics*. 2013;51(4):615-36.
134. Kim SH. Computed tomography enterography and magnetic resonance enterography in the diagnosis of Crohn's disease. *Intestinal research*. 2015;13(1):27.
135. Rigazio C, Ercole E, Laudi C, Daperno M, Lavagna A, Crocellà L, et al. Abdominal bowel ultrasound can predict the risk of surgery in Crohn's disease: proposal of an ultrasonographic score. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2009;44(5):585-93.

136. Fraquelli M, Colli A, Casazza G, Paggi S, Colucci A, Massironi S, et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology*. 2005;236(1):95-101.
137. Astegiano M, Bresso F, Cammarota T, Sarno A, Robotti D, Demarchi B, et al. Abdominal pain and bowel dysfunction: diagnostic role of intestinal ultrasound. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2001;13(8):927-31.
138. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology*. 2008;247(1):64-79.
139. Tarján Z, Tóth G, Györke T, Mester Á, Karlinger K, Makó EK. Ultrasound in Crohn's disease of the small bowel. *European journal of radiology*. 2000;35(3):176-82.
140. Haber HP, Busch A, Ziebach R, Stern M. Bowel wall thickness measured by ultrasound as a marker of Crohn's disease activity in children. *The Lancet*. 2000;355(9211):1239-40.
141. Maconi G, Parente F, Bollani S, Cesana B, Porro GB. Abdominal ultrasound in the assessment of extent and activity of Crohn's disease: clinical significance and implication of bowel wall thickening. *American Journal of Gastroenterology*. 1996;91(8).
142. Martínez MJ, Ripollés T, Paredes JM, Blanc E, Martí-Bonmatí L. Assessment of the extension and the inflammatory activity in Crohn's disease: comparison of ultrasound and MRI. *Abdominal imaging*. 2009;34(2):141-8.
143. Park EK, Han NY, Park BJ, Sung DJ, Cho SB, Jeon YT, et al. Value of computerized tomography enterography in predicting Crohn's disease activity: correlation with Crohn's disease activity index and C-reactive protein. *Iranian Journal of Radiology*. 2016;13(4).
144. Lo GR, Cappello M, Tudisca C, Galia M, Randazzo C, Craxì A, et al. CT enterography as a powerful tool for the evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease: relationship of CT findings with CDAI and acute-phase reactants. *La Radiologia medica*. 2014;119(9):658-66.
145. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw index. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(4):304-10.
146. Kucharzik T, Wittig BM, Helwig U, Börner N, Rössler A, Rath S, et al. Use of intestinal ultrasound to monitor Crohn's disease activity. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(4):535-42. e2.
147. Ripollés T, Martínez MJ, Paredes JM, Blanc E, Flors L, Delgado F. Crohn disease: correlation of findings at contrast-enhanced US with severity at endoscopy. *Radiology*. 2009;253(1):241-8.
148. Sakurai T, Katsuno T, Saito K, Yoshihama S, Nakagawa T, Koseki H, et al. Mesenteric findings of CT enterography are well correlated with the endoscopic severity of Crohn's disease. *European journal of radiology*. 2017;89:242-8.

149. Colombel JF, Solem CA, Sandborn WJ, Booya F, Loftus EV, Harmsen WS, et al. Quantitative measurement and visual assessment of ileal Crohn's disease activity by computed tomography enterography: correlation with endoscopic severity and C reactive protein. *Gut*. 2006;55(11):1561-7.
150. Drews B, Barth T, Hänle M, Akinli A, Mason R, Muche R, et al. Comparison of sonographically measured bowel wall vascularity, histology, and disease activity in Crohn's disease. *European radiology*. 2009;19(6):1379-86.
151. Schirin-Sokhan R, Winograd R, Tischendorf S, Wasmuth HE, Streetz K, Tacke F, et al. Assessment of inflammatory and fibrotic stenoses in patients with Crohn's disease using contrast-enhanced ultrasound and computerized algorithm: a pilot study. *Digestion*. 2011;83(4):263-8.
152. Sasaki T, Kunisaki R, Kinoshita H, Yamamoto H, Kimura H, Hanzawa A, et al. Use of color Doppler ultrasonography for evaluating vascularity of small intestinal lesions in Crohn's disease: correlation with endoscopic and surgical macroscopic findings. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2014;49(3):295-301.
153. Yekeler E, Danalioglu A, Movasseghi B, Yilmaz S, Karaca C, Kaymakoglu S, et al. Crohn disease activity evaluated by Doppler ultrasonography of the superior mesenteric artery and the affected small-bowel segments. *Journal of ultrasound in medicine*. 2005;24(1):59-65.
154. Na Y, Zhou J, Xiao X-M, Zhang W-X, Gao H-L, Wang Y, et al. Assessment of Crohn's disease activity by Doppler sonography. *Saudi medical journal*. 2017;38(4):391.
155. Sjekavica I, Barbarić-Babić V, Krznarić Ž, Molnar M, Čuković-Čavka S, Štern-Padovan R. Assessment of Crohn's disease activity by doppler ultrasound of superior mesenteric artery and mural arteries in thickened bowel wall: cross-sectional study. *Croatian medical journal*. 2007;48(6):822.
156. Esteban J, Maldonado L, Sanchiz V, Minguez M, Benages A. Activity of Crohn's disease assessed by colour Doppler ultrasound analysis of the affected loops. *European radiology*. 2001;11(8):1423-8.
157. Filik L, Dagli U, Ulker A. C-reactive protein and monitoring the activity of Crohn's disease. *Advances in therapy*. 2006;23(4):655-62.

ETİK KURUL KARARI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Crohn Hastalığı Klinik Yönetiminde Abdominal USG' nin BT Enterografi ile Karşılaştırılması"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili:(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Elif YORULMAZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	S.B.Ü. İstanbul Bağıcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐			
	İlaç dışı klinik araştırma	☐			
	Diğer ise belirtiniz: Tetkik ile Yapılan Çalışma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Version Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama		
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIY. MAT. TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER:	☐				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPİŞA
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Crohn Hastalığı Klinik Yönetiminde Abdominal USG' nin BT Enterografi ile Karşılaştırılması"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KARAR RUÇLARI	Karar No: 1313	Tarih: 22/06/2018
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerle gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI:	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Uz.Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA	İç Hastalıkları	İstanbul EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Ufuk EMRE	Nöroloji	İstanbul EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Hale ARAL	Tıbbi Biyokimya	İstanbul EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Feyzullah ERSÖZ	Genel Cerrahi	İstanbul EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Yard.Doç.Dr.Nihan ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İst. Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uz.Dr.Özgü KESMEZACAR	Halk Sağlığı	İl Sağlık Müd.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Müh.Merve COŞKUN	Biyomedikal	İstanbul İli Fatih Bölgesi Genel Sekr.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Av.Derya ÖZYURT	Avukat	İstanbul Barosu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Şinasi TAKAK	Sağlık Mensubu Olmayan Kişi	Serbest	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*:Toplar tıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA
İmza: