

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI OLAN
ÇOCUKLARIN KLİNİK, LABORATUVAR
BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE
HİSTOPATOLOJİK BULGULARININ İNCELENMESİ

Dr. Uygur ERKAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2023

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI OLAN
ÇOCUKLARIN KLİNİK, LABORATUVAR
BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE
HİSTOPATOLOJİK BULGULARININ İNCELENMESİ

Dr. Uygur ERKAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Doç. Dr. Zeren BARIŞ

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel
Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2022-2424
No'lu proje kapsamında desteklenmiştir

ESKİŞEHİR
2023

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığına,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Olan Çocukların Klinik, Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi ve Histopatolojik Bulgularının İncelenmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından,15.06.2021 tarihinde, 37 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Uygur ERKAN

Tarih:

İmza:

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Uygur ERKAN’a ait “İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Olan Çocukların Klinik, Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi ve Histopatolojik Bulgularının İncelenmesi” adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 26.12.2023

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Zeren BARIŞ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Yusuf AYDEMİR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Eylem KIRAL

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu’nun.....

Tarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile her daim destek olan ve yol gösteren tüm saygıdeğer Anabilim Dalı hocalarıma, kliniğimizde birlikte uyum içerisinde çalıştığımız meslektaşlarıma ve uzunca süre aynı yolda yürüdüğüm değerli arkadaşım Ali Tugay ÇELİK'e, tezimin hazırlanması sırasındaki emek ve katkılarından dolayı tez danışman hocam Doç. Dr. Zeren BARIŞ'a, tezimin hazırlık aşamasındaki ilgilerinden dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Coşkun YARAR'a, tezimin hazırlanmasında emekleri geçen patoloji anabilim dalından Dr. Öğr. Üyesi Emel TEKİN ve Dr. Öğr. Üyesi Funda CANAZ'a teşekkür ederim. Eğitim ve öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi olarak varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim bugün sayesinde doktorluk mesleğini yapabildiğim değerli halam Beyhan ERKAN'a, her zaman nefesini yanımda hissettiğim hayat arkadaşım eşim Esra YAVUZ ERKAN'a, çocuklara bakışımı ve yaklaşımımı değiştiren ve sevginin böyle bir formunun olduğunu bana gösteren oğlum Can Yankı ERKAN'a ve kıymetli aileme sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım. Ayrıca tez projeme desteklerinden dolayı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

ÖZET

Erkan, U. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Olan Çocukların Klinik, Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi ve Histopatolojik Bulgularının İncelenmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2023. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemin multifaktöriyel kronik idiyopatik inflamasyonu ile tanımlanan bir grup hastalıktır. Crohn hastalığı (CH), ülseratif kolit (ÜK) ve sınıflandırılmayan kolit (SK) olarak üçe ayrılmaktadır. Pediatrik İBH tanısı almış hastaların klinik, laboratuvar ve endokolonoskopik verilerini değerlendirmeyi amaçladık. Tanı anındaki histopatolojik örneklerde CD30+ boyanan T yardımcı lenfositlerinin ÜK, CH ve SK ayırımındaki rolünü inceledik. Güçlü inflamasyon gösteren bölgeler CD30 boyaması için seçilmiştir. Ayrıca, 33 İBH hastasının rektum biyopsi örnekleri de CD30 boyaması için değerlendirilmiştir. Çalışma, tanı anında terminal ileum biyopsisi yapılan 110 İBH hastasından 88'ini içermiştir. Bu hastalardan 50'sine (%56,8) ÜK, 30'una (%34,1) CH ve 8'ine (%9,1) SK tanısı konulmuştur. İBH grupları arasında cinsiyet veya büyüme geriliği açısından anlamlı farklar bulunmamıştır. Histopatolojik örneklerde CD30 ile pozitif boyanan lenfositlerin ortalama sayıları mide için 3,9 (0-20), terminal ileum için 4,78 (0-28) ve kolon için 11,43 (0-80) olarak saptanmıştır. CH hastalarının terminal ileumda CD30(+) lenfosit sayıları, ÜK hastalarına kıyasla anlamlı derecede yüksektir (7,53'e karşı 3,14, $p=0,007$). Elli altı hasta ileal inflamasyona sahipti ve ileiti olan ve olmayan hastalar arasında CD30 sayıları farklılık göstermemiştir. İBH grupları arasında mide ve kolon örneklerinde CD30 sayıları anlamlı farklılık göstermemiştir. Rektumda CD30(+) lenfosit sayıları, CH olan hastalarda, ÜK olanlara kıyasla anlamlı derecede düşüktür (8,1'e karşı 14,4, $p=0,047$). İleum ve rektumda CD30(+) hücreler, CH ve ÜK arasında ayırım yapmada kullanışlı olabilir. CD30 sayıları, ileal inflamasyon etkilemeyerek, ÜK'yi ileal inflamasyonu olan CH'den ayırmada kullanışlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, CD30

Destekleyen Kurum: ESOGÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

ABSTRACT

Uygar, E. Evaluation of Clinical, Laboratory Findings, and Histopathological Features in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases in Medicine Thesis, Eskisehir, 2023. Inflammatory Bowel Diseases (IBD) constitute a

group of disorders characterized by multifactorial chronic idiopathic inflammation of the gastrointestinal system, categorized into Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC), and unclassified colitis (UC). This study aimed to assess the clinical, laboratory, and endocolonoscopy data of pediatric patients diagnosed with IBD. Furthermore, we investigated the role of CD30+ stained T helper lymphocytes in distinguishing between UC, CD, and UC in histopathological samples at the time of diagnosis. Regions displaying intense inflammation were selected for CD30 staining, and rectal biopsy samples from 33 IBD patients were also evaluated for CD30 staining. The study included 88 out of 110 IBD patients who underwent terminal ileum biopsies at the time of diagnosis. Among these patients, 50 (56.8%) were diagnosed with UC, 30 (34.1%) with CD, and 8 (9.1%) with UC. No significant gender or growth retardation differences were found between IBD groups. Mean CD30+ lymphocyte counts in histopathological samples were 3.9 (0-20) in the stomach, 4.78 (0-28) in the terminal ileum, and 11.43 (0-80) in the colon. CD patients had significantly higher CD30+ lymphocyte counts in the terminal ileum compared to UC patients (7.53 vs. 3.14, $p=0.007$). Among 56 patients with ileal inflammation, CD30 counts did not differ between those with and without ileitis. CD30 counts in stomach and colon samples were not significantly different between IBD groups. CD30+ lymphocyte counts in the rectum were significantly lower in patients with CD compared to those with UC (8.1 vs. 14.4, $p=0.047$). CD30+ cells in the ileum and rectum may be useful in distinguishing between CD and UC. CD30 counts, unaffected by ileal inflammation, may also be useful in distinguishing UC with ileal inflammation from CD.

Keywords: Inflammatory Bowel Diseases, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, CD30

Supporting Institution: ESOGU Scientific Research Projects Coordination Unit

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım ve Sınıflama	2
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Etiyoloji	5
2.4. Patogenez	8
2.5. Klinik	10
2.5.1. Ülseratif Kolit	15
2.5.2. Crohn Hastalığı	17
2.6. Fizik Muayene	20
2.7. Ekstraintestinal Bulgular	21
2.8. Laboratuvar Tetkikleri	23
2.9. Görüntüleme Yöntemleri	26
2.10. Tedavi	34

2.11. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tanısal Farklılıklar ve CD30'un Yeri	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Hasta Grubu	42
3.2. İstatiksel Analiz Süreci	43
4. BULGULAR	45
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	45
4.2. SınıflamayaYönelik Bulgular	47
4.3. Laboratuvar Sonuçlarına Yönelik Bulgular	49
4.4. CD30 Boyama Sonuçlarına Yönelik Bulgular	52
4.5. CD30 Boyama Sonuçlarının Tanı Koyma Yeterliliği	56
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
KAYNAKLAR	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT	Alanin Aminotransferaz
ALP	Alkalen Fosfataz
Anti-TNF	Anti Tümör Nekrozis Faktör
ASCA	Anti Saccharomyces Cerevisiae Antikoru
AST	Aspartat Aminotransferaz
AZA	Azatiopürin
/mm ³	1 milimetreküpteki sayısı
6-MP	6-merkaptapürin
5-ASA	5-Aminosalisilik Asit
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CBC	Tam Kan Sayımı
CH	Crohn Hastalığı
CRP	C-reaktif Protein
ÇEBİBH	Çok Erken Başlangıçlı İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
DNA	Deoksiriboz Nükleik Asit
EBD	Endoskopik Balon Dilatasyonu
EİB	Ekstraintestinal Bulgular
EN	Enteral Beslenme
ERCP	Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
ESGE	Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Topluluğu

ESPHGAN	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GGT	Gama Glutamil Transferaz
HBYS	Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HGB	Hemoglobin Düzeyi
IL	İnterlökin
IOIBD	Uluslararası İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Çalışma Grubu
IFN-gama	İnterferon Gama
İBH	İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
İG	İmmünglobulin
KE	Kapsül Endoskopi
KRK	Kolorektal Kanser
KS	Kortikosteroid
MH	Mukozal İyilik
MRCP	Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
MRE	Manyetik Rezonans Enterografi
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NOD2	Nükleotid Oligomerizasyon Bölgesi 2
ÖGD	Özofagogastroduodenoskopi
P-ANCA	Perinükleer Antinötrofil Antikor
PUCAI	Pediatric Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi

PCDAİ	Pediatric Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
PGE2	Prostaglandin E2
PMNL	Fagositik Polimorfonükleer Lökosit
PSK	Primer Sklerozan Kolanjit
RNA	Ribonükleik Asit
ROC	Alıcı İşletim Karakteristiği
SK	Sınıflandırılmayan Kolit
Th1	T-helper 1
Th2	T-helper 2
Tİ	Terminal İleum
TNF-alfa	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TxA2	Tromboksan A2
ÜK	Ülseratif Kolit
WBC	White Blood Cell (Beyaz Kan Hücresi)

ŞEKİLLER**Sayfa**

4.1. ROC Analizi Sonuçları (Ülseratif Kolit, rektum örneklerinde CD boyanan hücreler)	57
--	-----------



TABLOLAR

	Sayfa
2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Olan Çocuklarda Başvuru Belirtileri	11
2.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Çocuk Yaş Grubunda Görülebilen Ekstraintestinal Bulgular	14
2.3. Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUCAI)	16
2.4. Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (PCDAI)	18
2.5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tanısına Yönelik Laboratuvar Tetkikleri	26
4.1. Hastalara Ait Demografik Veriler ve Tanıları	45
4.2. Yaşa Göre Tanıların Dağılımı	46
4.3. Hastaların Demografik Verilerinin Tanı Gruplarına Göre Değerlendirilmesi	46
4.4. Sınıflamaya Yönelik Genel Bulgular	48
4.5. Hastaların Laboratuvar Bulguları	49
4.6. Laboratuvar Sonuçları ile Tanılarının Karşılaştırılması	50
4.7. Hastaların Laboratuvar ve Görüntüleme Sonuçları	50
4.8. Hastalık Gruplarına Göre pANCA, ASCA ve MRCP Sonuçları	51
4.9. CD30 Boyama Sonuçlarına Yönelik Genel Bilgiler	52
4.10. CD30 Boyama Sonuçlarının Hastalık Tanılarına Göre Karşılaştırması	53
4.11. Ülseratif Kolit ve SK'sı Olan Hastalarda Paris Sınıflandırmasına Göre CD30 Boyama Sonuçlarının Değerlendirilmesi	53
4.12. CD30 Boyama Sonuçları ile Büyüme Geriliği Karşılaştırması	54
4.13. Crohn Hastalarının CD30 Boyama Sonuçları ile CH4Risk Grubu Karşılaştırması	54
4.14. CD30 Boyama Sonuçları ile Laboratuvar Bulguları Arasındaki İlişki	55
4.15. İleit Varlığına Göre Tanıların Dağılımı	55

4.16. CD30 Boyama Sonuçları ile İleit Varlığı Karşılaştırması	56
4.17. Crohn Hastalarının CD30 Boyama Sonuçları ile Granülom Varlığı Karşılaştırması	56
4.18. ROC Analizi Sonuçları (Ülseratif Kolit)	57



1. GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), bağışıklık sistemi aracılı, kronik, aralıklı remisyon ve alevlenme dönemleri ile seyreden hastalıklardır. Bu hastalıkların başlıca iki formu, Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmakla birlikte, tam olarak tanı konulamamış, makroskopik ve mikroskopik özelliklerine göre sınıflandırılmayan, tüm inflamatuvar bağırsak hastalıkları içinde yaklaşık %10-15 oranında yer kaplayan "sınıflandırılmayan (unclassified) kolit" (SK) formu da bulunmaktadır.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının patogenezinde genetik ve çevresel risk faktörlerinin rol aldığı düşünülmektedir. Bu, bağırsak florasının bozulması ve anormal immün yanıtın gelişmesi sonucunda ortaya çıkan bir durumdur. Hastalığın özellikle 6 yaşından önce başlamış olan ve çok erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalıkları olarak adlandırılan formlarında, genetik etkenlerin daha belirgin bir rol oynadığı gösterilmiştir (1).

Çalışmamızın birincil amacı, merkezimize başvuran ve İBH'a sahip olan çocukların klinik ve laboratuvar ve histopatolojik bulgularının incelenmesi, ikincil amacı ise histopatolojik örneklerde CD30(+) boyanan lenfositleri değerlendirerek, CD30(+) lenfositlerin, hastalık alt tiplerini ayırmadaki etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Sınıflama

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, gastrointestinal sistemi etkileyen, ataklar halinde seyreden, multifaktöriyel, kronik inflamasyon ile seyreden multisistemik hastalıklardır (2). Ülseratif Kolit ve Crohn hastalığı olarak iki ana klinik formu vardır: Ülseratif kolit, asıl olarak kolonu etkiler ve rektumdan başlayarak proksimale doğru yaygın bir şekilde tutulum gösterirken, CH, ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemi segmenter ve transmural tarzda, arada sağlam bölgeler bırakarak atlamalı bir şekilde tutar. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının yaklaşık %10-15'i, makroskopik ve mikroskopik özelliklerine göre bu iki gruptan birine tam olarak ayırt edilemez ve "sınıflandırılmayan kolit" (SK) olarak adlandırılır. Bu form, hastalığın seyri sırasında ÜK veya daha sıklıkla CH'ye dönüşebilir (3).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarına yönelik ilk sınıflama çalışması, 1998 yılında ortaya konan Viyana sınıflamasıdır. Bu sınıflamada, İBH'ların semptomlarının başlama yaşı, tuttukları bölge ve hastalıkların klinik paternleri olmak üzere temelde üç başlık bulunmaktaydı. Yaş kriteri 40 yaş altı ve 40 yaş üstü olmak üzere iki ana sınıfa ayrılmaktadır; bu nedenle çocukluk yaş grubundaki hastalara yönelik katkısı sınırlıdır (4).

Çocukluk yaş grubunu kapsayan ilk sınıflama, 2005 yılında yapılan Montreal sınıflamasıdır. Bu sınıflama, Viyana sınıflamasından farklı olarak, 17 yaş altı için A1 ve 17-40 yaş arası için A2 olmak üzere iki ayrı kategoriye içermektedir; bu sayede çocukluk yaş grubu, erişkinlerden ayrı bir şekilde sınıflandırılmıştır (5). Söz konusu sınıflama, İBH'nın klinik seyri ve ilerleyişi üzerinde yaşa bağlı farklılıkların belirlenmesi ihtiyacıyla ortaya çıkmıştır. Montreal sınıflamasının düzenlenmesi ile 2009 yılında oluşturulan Paris sınıflamasında, İBH'lar yaşa göre beş farklı gruba ayrılmaktadır: 17 yaşından küçüklerde pediatrik başlangıçlı İBH (Montreal A1, Paris A1b), 10 yaşından küçüklerde erken başlangıçlı İBH (Paris A1a, EBİBH), 6 yaşından küçükler çok erken başlangıçlı İBH (ÇEBİBH), 2 yaşından küçükler infantil İBH, ilk 28 günde gelişirse neonatal İBH olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama, hastalığın

yaşa göre değişen özelliklerini daha ayrıntılı bir şekilde ele alarak tedavi ve yönetim stratejilerinin daha özgül olmasına katkıda bulunmayı amaçlamaktadır (6).

2.2. Epidemiyoloji

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının görülme sıklığı yaşa göre değişiklik göstermektedir. Genellikle, hastalığın sıklığı 10-20'li yaşlarda ve 50'li yaşlarda artış gösterir (1). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının yaklaşık olarak %25'i çocukluk yaş grubunda ortaya çıkar (7). Bu demografik çeşitliliğin incelenmesi, hastalığın farklı yaş gruplarını nasıl etkilediğini anlamak ve tedavi stratejilerini belirlemek açısından önemlidir (1).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının en yüksek insidansı genellikle 15 ila 30 yaş arasındaki bireylerde gözlenir (8). Bu nedenle, genç yetişkinlik ve erken yetişkinlik dönemleri, İBH'nın sıklıkla ortaya çıktığı ve teşhis edildiği bir zaman dilimini temsil eder (9). Çok erken başlangıçlı İBH'lar, çocukluk çağı İBH'ları içinde %6-15 arasında bir orana sahiptir (5). Bu alt kategori içinde, özellikle 1 yaşın altındaki çocuklarda meydana gelen İBH'lar, tüm İBH'ların yaklaşık olarak %1'ini oluşturur. (10). İnflamatuvar bağırsak hastalığına sahip çocuklar, genellikle yetişkinlere kıyasla daha yaygın bağırsak tutulumu ve daha agresif bir seyir gösterme eğilimindedir (11).

İnflamatuvar bağırsak hastalığının (İBH) insidansı ve prevalansı, dünya genelinde farklı coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösterebilir. Kuzey Amerika, Avrupa ve İskandinav ülkelerinde İBH sıklığı daha yüksekken, Afrika ve Avustralya gibi bölgelerde daha az sıklıkta görülmektedir (12). Ayrıca, kentsel yerleşimlerde kırsal yerleşimlere oranla İBH daha sık gözlenirken, beyaz ırkın siyah ırka göre daha yüksek bir prevalansa sahip olduğu gözlemlenmiştir (13, 14). Cinsiyete göre de İBH sıklığı farklılıklar gösterebilir. Bu tür coğrafi ve demografik farklılıklar, hastalığın etyolojisi ve genetik yatkınlığı konusunda önemli ipuçları sağlar (15).

Türkiye'de İBH epidemiyolojisi hakkında yapılmış olan bir çalışmada, İBH insidansının Kuzey ve Batı Avrupa'ya kıyasla daha düşük, ancak Ortadoğu'ya daha yakın olduğu belirtilmiştir (16). Crohn hastalığı'nın Marmara bölgesinde, ÜK'nin ise doğu bölgelerinde daha sık görüldüğü ifade edilmiştir. Ayrıca, CH tanısı alanların

%8,1'inin ve ÜK tanısı alanların %4,4'ünün aile öyküsüne sahip olduğu belirtilmiştir (16). Pediatrik popülasyonda İBH insidansı farklı çalışmalarda değişmektedir ve genellikle 2,2- 13,3/100000 arasında rapor edilmiştir (17). Prevalans, yani belirli bir zamanda hastalığa sahip olan bireylerin oranıdır, Pediatrik inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) prevalansı farklı bölgelere göre değişmekte ve dünyanın birçok yerinde artmakta olduğu gözlemlenmektedir. Çalışmalar, çeşitli ülkelerde kaydedilen önemli artışlarla birlikte, pediatrik İBH prevalansının arttığını bildirmiştir. Örneğin, Singapur'da pediatrik İBH prevalansı son 20 yılda 100.000'de 0,23'ten 2,28'e on kat artış göstermiştir (18). Bu değişkenlikler, araştırma metodolojisi, coğrafi bölge, ve çalışmaların yapıldığı popülasyonun özellikleri gibi faktörlere bağlı olabilir (19). İBH'nin son yıllarda sıklığının giderek arttığı bilinmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı insidansındaki artışın yaşam tarzı ve şartları ile değişkenlik gösterdiği iddiası, birçok araştırmacı ve uzman tarafından incelenen bir konudur. Bu bağlamda, genetik yatkınlık, çevresel faktörler, beslenme alışkanlıkları, antibiyotik kullanımı gibi birçok etmenin hastalığın ortaya çıkışında etkili olduğu düşünülmektedir (20).

Bazı bölgelerde İBH prevalansının düşük olması ve bu bölgelerden yüksek prevalanslı bölgelere göç eden bireylerde hastalık riskinde bir artış gözlenmemesi, çevresel faktörlerin etkisinin genetik faktörlerden daha baskın olduğunu düşündürebilir. Ancak, bu bireylerin çocuklarında İBH riskinin artması ve yaşadıkları bölgenin prevalansına ulaşması, çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkışında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu durum, özellikle çocukluk döneminde çevresel etkileşimlerin genetik yatkınlıkla birleşerek hastalığın gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (20).

Çok merkezli olarak yapılmış bir pediatrik İBH çalışmasından elde edilen veriler, aile öyküsünün hastaların genelinde önemli bir etken olduğunu göstermektedir (15). Aile öyküsünün genel olarak hastaların %29'unda ve üç yaşından küçük ÜK tanılı çocukların ise %44'ünde pozitif olduğu belirtilmiştir.

Bu sonuçlar, İBH'nin genetik yatkınlık ile ilişkili olduğunu ve ailede daha önce İBH tanısı alan bireylerin bulunmasının, hastalığın gelişme riskini artırabileceğini göstermektedir. Özellikle genç yaşta İBH teşhisi konulan çocuklarda

aile öyküsünün daha belirgin bir rol oynadığı ve genetik faktörlerin bu popülasyonda daha etkili olduğu düşünülmektedir (15).

2.3. Etiyoloji

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının (İBH) etiyolojisi tam olarak anlaşılamamakla birlikte, genetik olarak yatkın bireylerde, çevresel risk faktörlerinin etkisiyle, bağırsak florasında bozulma ve normal olmayan bağışıklık cevabının rol oynadığı düşünülmektedir (21). İBH'nin etiyolojisine etki eden çeşitli çevresel faktörler arasında sigara içimi, enfeksiyöz patojenlerle temas, apendektomi geçirilmemesi, emzirmemenin yanı sıra beslenme alışkanlıkları, kullanılan ilaçlar, sosyoekonomik durum ve stres gibi faktörler bulunmaktadır (22). Yapılan bir çalışma, sigara içmenin yetişkinlerde Crohn hastalığı riskini arttırdığını ortaya koymuştur. Benzer şekilde, sigara içmenin ülseratif kolit riskini azalttığı da gözlemlenmiştir (23). Pediatrik popülasyonda yapılan benzer bir çalışma da paralel sonuçlar elde etmiştir (24).

Eksik fiziksel aktivitenin ve obezitenin, inflamatuvar sitokinleri artırarak intestinal bariyerin bozulması yoluyla inflamatuvar bağırsak hastalığı riskini artırabileceğini gösteren çalışmalar olduğu gibi, bu faktörlerin bu konuda herhangi bir etkisi olmadığını belirten araştırmalar da bulunmaktadır (25, 26).

Anne sütüne dair birçok çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda, anne sütünün içeriğindeki kazein, whey proteini, büyüme faktörleri ve immünglobulinler gibi bileşenlerin anti-inflamatuvar etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (21). Bu bileşenlerin, intestinal mikrobiyotayı düzenleyerek İBH sıklığını azaltabileceğini belirtilmiştir (27). Bu konuyla ilgili olarak yapılmış olan 14 vaka kontrol çalışmasının yer aldığı bir meta-analizde, emzirmenin hem ÜK, hem de CH oluşmasına karşı koruyucu bir etkisi olduğu saptanmıştır(28).

Beslenme şeklinin İBH'nın potansiyel etkenlerinden biri olduğu düşünülmektedir (29). Gastrointestinal sistem, sürekli olarak alınan besinlerin etkisiyle uyarılır ve bu durum İBH gelişimi ile ilişkilendirilebilir. Yüksek lif içeren ve sebze-meyve açısından zengin bir beslenmenin İBH riskini azalttığı gösterilmiştir (30) (31). Ayrıca, doymamış yağların aşırı miktarda tüketilmesinin ve omega-6 yağ

asitlerinin, artan İBH riski ile ilişkilendirildiği bulunmuştur (32). Izgara et, kızartılmış yağlar ve margarinlerde, doymamış yağ asiti olan linoleik asidin oranı yüksektir. Linoleik asit vücutta önce araşidonik aside dönüşür, ardından prostaglandin, lökotrien ve tromboksan sentezine dahil olarak inflamasyonu tetikler. Bu durum, kronik enfeksiyon hastalıklarının seyriyle benzerlik gösterdiği için, İBH etiolojisinde enfeksiyöz ajanların rol oynayabileceği düşünülür. Bakterilerden Salmonella, Shigella, Campylobacter gibi türler veya kızamık virüsü gibi enfeksiyöz etkenler, doğrudan salgıladıkları toksinlerle ve enzimlerle etkili olabileceği gibi, salgıladıkları toksik faktörler, enzimler ve sitokinler aracılığıyla da etkileri gösterebilir (33, 34).

Çocukluk döneminde, erişkinlere kıyasla çevresel etkileşimle karşılaşma süresi ve olasılığının daha az olduğu göz önüne alındığında, genetik faktörlerin hastalık oluşumuna etkisinin daha büyük olduğu düşünülmektedir (35). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının genetik faktörlerine dair yapılan ilk çalışmalar genellikle ailesel ve epidemiyolojik ikiz çalışmaları şeklinde gerçekleşmiştir. Hasta bireylerin ailesine yönelik çalışmalarda, İBH'lı hastaların birinci derece akrabalarında İBH riskinin belirgin bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir (36). İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerin birinci derece akrabalarında, hayatları boyunca CH oluşma riski %5, ÜK oluşma riski ise %1,6 olarak bulunmuştur. Ülseratif kolitli bir kişinin akrabalarının, ÜK olma yüzdesi CH geliştirme riskinden daha yüksektir. Benzer şekilde, CH olan bir bireyin akrabalarının bu hastalığı geliştirme yüzdesi, ÜK geliştirme riskinden daha yüksektir. Ebeveynlerden her ikisinin de İBH'ya sahip olduğu durumlarda, çocuklarında İBH gelişme riski %30'dan fazladır.

Crohn hastalığının monozigotik ikizlerdeki uyum oranı %20-50 iken, dizigotik ikizlerde bu oran %0-10 arasında görülmektedir. Ülseratif kolit için ise monozigotik ikizlerde uyum oranı %15-20, dizigotik ikizlerde ise %0-7 arasında bulunmuştur. Sonuç olarak, ailesinde CH olan kişilerin İBH geliştirme riski, ailesinde ÜK olanlara göre daha yüksektir. Bu veriler, genetik faktörlerin İBH'nın gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (37).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, genetik faktörlerin İBH oluşumundaki etkilerini daha net bir şekilde ortaya koymaktadır. Şu ana kadar 160'tan fazla genetik

lokus ve 300'ten fazla İBH ile ilişkilendirilmiş gen bölgesi belirlenmiştir (38). Özellikle, Crohn hastalığı açısından yatkınlık oluşturan gen bölgelerinin 5. ve 16. kromozomlar üzerinde olduğu gösterilmiştir (39).

Doğal bağışıklık sisteminde rol oynayan ve İBH ile ilişkilendirilen ilk genlerden biri NOD2'dir (Nükleotid Oligomerizasyon Bölgesi) (40). Bu gen, sitozolik bir protein olan NOD2 proteininin kodlamasını gerçekleştirir. NOD2 proteini, lenfosit, monosit, makrofaj, dendritik hücreler gibi birçok kan hücresinde ve bağırsak epitel hücrelerinde bulunur. NOD2, mikropların hücre içine girişini algılayan bir reseptör olarak görev yapar ve bu şekilde doğal bağışıklık sisteminin aktivasyona katkıda bulunur (41). NOD2 genindeki belirli genetik değişiklikler veya mutasyonlar, bağırsak inflamasyonunu artırarak İBH'nın gelişimine katkıda bulunabilir (40, 41). Homozigot mutasyona sahip NOD2-pozitif olan hastalar, Crohn hastalığı için 20 kat artmış risk taşırlar. Crohn hastalığı ile ilişkilendirilen genetik faktörler arasında NOD2'nin öne çıkması önemli bir bulgu olmuştur. Crohn hastalarının %20'sinde NOD2 tiplerinde homozigot pozitiflik tespit edilmiştir. Ayrıca, interlökin (IL) yollarında görülen kusurlar, özellikle IL-10 akışındaki kusurlar, IL-23 reseptörü ve ATG16L1 gen mutasyonları, SLC22A4-5 varyantları, HLA DRB1*0103 taşıyıcılığı gibi genetik faktörler de İBH ile ilişkilidir.

Son yıllarda, çok erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalarda, bu hastalıkla ilişkilendirilen yaklaşık 58 gen tespit edilmiştir. (42). NOD2, ATG16L1 ve IL23R gibi inflamatuvar yanıtta rol oynayan genler örnek gösterilebilir.

Ülseratif kolitli hastaların yaklaşık %70'inde perinükleer antinötrofil antikor (P-ANCA) tespit edilebilmektedir. Bu durum, bağışıklık sistemine karşı gelişen otoantikorların varlığını gösteren bir belirteçtir ve ülseratif kolitin sıklıkla bu antikorlarla ilişkilendirildiğini gösterir. Diğer yandan, Crohn hastalığı olanlarda P-ANCA oranı %20'den azdır. Bu farklılık, bu iki hastalığın immünolojik özelliklerinin farklı olabileceğini ve genetik faktörlerin İBH'nın farklı formlarındaki gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. P-ANCA'nın, genetik açıdan kontrol edilen bir bağışıklık fonksiyon kusurunu belirten bir marker olarak işlev görebileceği saptanmıştır (43).

2.4. Patogenez

Sağlıklı kişilerde, mukozal bağışıklık sistemi, bağırsak hücreleri homeostazını sürdürmek için, proinflamatuar, antiinflamatuar ve düzenleyici sitokinler arasında bir denge kurar (44). Ancak, İBH'da, genellikle Th1 ve Th2 lenfositlerinin aktive olmasında bir sorun vardır veya proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokinler arasındaki denge bozulmuştur (45).

Proinflamatuar sitokinler arasında IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa), IFN-gama, tromboksan A2 (TxA2), LTB4 bulunurken, antiinflamatuar sitokinler arasında IL-1RA, TNF bağlayan proteinler, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, prostaglandin E2 (PGE2) yer almaktadır (46). Bu dengenin bozulması, aşırı inflamasyon ve bağışıklık sistemi aktivasyonuna yol açarak bağırsak dokusunda hasara neden olabilir. Bu durum, kronik iltihaplanma, ülserasyonlar, mukoza hasarı ve diğer belirtilere sebep olabilir. İBH'nın tedavisi genellikle bu sitokin dengesini düzeltmeye ve bağışıklık sistemi yanıtını kontrol etmeye odaklanır (47).

İnflamatuar bağırsak hastalıkları patogenezinde konusunda geniş bir kabul görmüş bir görüşe göre, İBH'nın temel nedeni, bağırsak mikrobiyotası ile genetik olarak yatkın bireyler arasındaki etkileşimin, anormal bir inflamasyona yol açmasıdır (48). İntestinal inflamasyon ile mukozal geçirgenliğin artması, toksik bakteriyel ürünlerin emilimini artırabilir ve lokal doku harabiyetini başlatabilir. Bu durum, birçok bireyde inflamatuvar yanıt ile kontrol edilebilir ve mukozal harabiyet iyileşebilir. Ancak genetik olarak yatkın bireylerde, bu baskılanma yeterli değildir ve anormal inflamatuvar yanıtın yanı sıra immün sistem aktivasyonu da gerçekleşir. Bu durumda mukozadaki olaylar kronik bir hal alır ve bu kronik inflamasyon, doku hasarı ve fibrozis gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu süreç, genetik yatkınlık, çevresel etkenler ve bağırsak mikrobiyotası etkileşimleriyle birlikte düşünüldüğünde, İBH'nın karmaşık etiolojisini anlamamıza yardımcı olur (49).

Crohn hastalığındaki inflamatuvar süreçte, özellikle T helper 1 (Th1) hücrelerin aktive olduğu düşünülmektedir. Bu Th1 hücrelerinin aktivasyonu proinflamatuar sitokinler, örneğin interlökin-1, interlökin-2, TNF-alfa, interferon

gama gibi maddeler salınabilir (50). Bu proinflamatuvar sitokinlerin etkisi altında, hücreler arasında normal apoptozis süreçlerindeki düzenlemelerde bir sorun olabilir. Apoptozis, hücre ölümü sürecidir, ancak bu süreçteki düzenlemelerde bir bozukluk olduğunda hücreler normal şekilde ortadan kaldırılamaz. Bu durumda, anormal hücre birikimi meydana gelebilir, inflamatuvar süreç devam eder ve bağırsak dokusunda hasar oluşabilir.

Ülseratif kolitte ise Th2 hücrelerin inflamatuvar süreçte daha önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. T-helper 2 hücreleri aktive olduğunda, IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-10 gibi sitokinlerin salınımı artar (51). Bu sitokinler, B lenfositlerini indükleyerek immünglobulin G (IgG) üretimine katkıda bulunur. Oluşan IgG, kompleman sistemini ve fagositleri aktive ederek inflamasyonu artırabilir (45). İmmün aktivasyon sırasında, nötrofillerden reaktif oksijen ürünleri oluşabilir. Bu reaktif oksijen ürünleri, inflamatuvar sitokinler ve nitrik oksidin etkisiyle birleştiğinde, dokuda harabiyet oluşabilir. Doku koruyucu mekanizmaların, özellikle prostaglandin E2'nin, savunmadaki eksiklikleri nedeniyle inflamasyon ve doku hasarı derinleşebilir. Sonuç olarak, ülserasyon, kanama ve nekroz gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir (44, 52).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı, özellikle CH'de, bakteri sayısının arttığı bölgelerde, özellikle terminal ileum ve kolon bölgesinde belirginleşebilir. Bu durum, bağırsak lümeni içindeki bakterilerin hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşüncesini destekler.

Aktif İBH durumlarında, özellikle CH'de, kanda ve dokularda nötrofil ve monosit sayılarında artış gözlemlenebilir. Fagositik polimorfonükleer lökosit (PMNL) hücrelerinden salgılanan proinflamatuvar mediatörler, inflamatuvar yanıtın tetiklenmesine katkıda bulunabilir. Bu mediatörler, inflamasyonu artırarak doku hasarına ve hastalık semptomlarının şiddetlenmesine neden olabilir .

T-helper 17 (Th-17) hücreleri tarafından salınan İnterlökin-17 (IL-17), son dönemlerde inflamatuvar hastalıkların patogenezinde önemli rol oynayan bir sitokindir. İnterlökin-17, doku inflamasyonu ve bağışıklık sisteminin yanıtında aktif bir şekilde yer alır. İnterlökin-23 (IL-23), doğal ve kazanılmış bağışıklığın temel

mediatörlerinden biri olarak kabul edilir. Bu sitokin, çeşitli patojenlere karşı immün yanıt sürecinde rol alır. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında IL-23'e duyarlılık yaratan genetik polimorfizmler gösterilmiştir. IL-23, Th17 hücrelerinin sitokin sentezini artırarak inflamasyonu tetikleyebilir. Th17 hücreleri, özellikle mukozal bağışıklık yanıtlarında önemli bir rol oynar ve IL-17 salgılayarak doku inflamasyonunu artırabilir (53, 54).

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, genetik, immünolojik ve enfeksiyöz faktörlerin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan kronik inflamatuvar hastalıklardır. Bu hastalıkların patogenezi karmaşıktır ve çeşitli faktörlerin etkileşimi sonucunda gelişir. Genetik yatkınlık, bağışıklık sistemi yanıtındaki bozukluklar ve çevresel etkenlerin rolü, İBH'nın oluşumunda önemli etkenler olarak kabul edilir.

2.5. Klinik

İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı, genellikle patognomonik (özgün ve belirleyici) klinik, endoskopik veya histolojik belirti ve bulgulara dayanmaz. İBH'nın tanısını koymak için genellikle çeşitli bulgu ve test sonuçları bir araya getirilir. Bu tanı sürecinde kullanılan yöntemler aşağıda sunulmuştur:

Hasta Öyküsü ve Klinik Değerlendirme: Hastanın şikayetleri, belirti ve bulguları, hastalık öyküsü, aile öyküsü ve diğer klinik bulgular dikkate alınır.

Fizik Muayene: Hastanın genel sağlığı ve hastalığa özgül belirtilerin değerlendirilmesini içerir.

Laboratuvar Testleri: Kan testleri, dışkı testleri ve diğer laboratuvar testleri, akut faz belirteçlerini, anemiyi, beslenme durumunu ve diğer potansiyel göstergeleri değerlendirmek için kullanılır.

Serolojik Testler: Bazı özgül antikorlar veya diğer biyolojik belirteçler, hastalığın varlığını veya tipini belirlemek için kullanılabilir.

Görüntüleme Yöntemleri: Endoskopi, kolonoskopi, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleri, bağırsakların iç yapısını incelemek için kullanılabilir.

Histopatolojik İnceleme: Biyopsi örnekleri alınarak mikroskop altında incelenir. Bu, inflamasyonun tipini ve şiddetini değerlendirmek için kullanılır.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı, bu bilgilerin bir araya getirilmesiyle konur. Ülseratif Kolit ve CH arasındaki farkları belirlemek ve uygun tedavi stratejilerini planlamak için bu bilgilerin bütün bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir. Elde edilen veriler, bazen net bir şekilde iki hastalığı birbirinden ayırmaya veya diğer bağırsak hastalıklarından ayırt etmeye yetmeyebilir. Klinik ve endoskopik değerlendirmelerle uyumlu olmayan veya belirsiz durumda olan hastalar için "sınıflandırılmayan kolit" terimi kullanılır. Bu terim, hastanın belirli bir İBH tipine tam olarak sınıflandırılmadığı durumları ifade eder (55).

2005 yılında Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği tarafından yayınlanan Porto kriterlerine göre, eğer bir çocukta 4 haftadan daha uzun süren veya 6 ay içinde 2 veya daha fazla tekrarlayan karın ağrısı, ishal, kanlı dışkılama veya kilo kaybı gibi belirtiler varsa, inflamatuvar bağırsak hastalığı açısından araştırma yapılması önerilir (56). İnflamatuvar bağırsak hastalığının genel belirtileri arasında karın ağrısı, ishal, kilo kaybı, kanlı dışkılama ve genel olarak kötü bir sağlık durumu bulunur. Ancak, bu belirtilerin şiddeti, sıklığı ve hastalığın seyri yaş grupları arasında değişiklik gösterebilir. Bildirilmiş olan bulgu ve belirtilerin sıklığı Tablo 2.1’de gösterilmiştir (57-59).

Tablo 2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Olan Çocuklarda Başvuru Belirtileri

Başvuru şikayetleri		Crohn hastalığı	Ülseratif Kolit
Genel belirtiler	Kilo kaybı (%)	55-80	31-38
	Ateş (%)	38	Belirtilmemiş
	Büyüme geriliği (%)	3-4	0
	Letarji (%)	13-27	2-12

Tablo 2.1. “Devam” İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda başyuru belirtileri

Gastrointestinal belirtiler	Karın ağrısı (%)	67-86	43-62
	İshal (%)	30-78	74-98
	Rektal kanama (%)	22-49	83-83
	Bulantı/Kusma (%)	6	<1
	Kabızlık (%)	1	0
	Perianal hastalık (%)	6-15	0
	Ağız yarası (%)	5-28	13

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireyler arasında hastalığın anatomik yerleşimi, yaygınlığı, seyri, ekstraintestinal belirtiler ve klinik seyir bakımından önemli farklılıklar görülebilir (59, 60). Crohn hastalığı ve ÜK şu farklılıkları içerebilir:

1. Anatomik Yerleşim:

Crohn Hastalığı: Gastrointestinal sistemin ağızdan makata kadar herhangi bir bölgesinde, özellikle terminal ileum ve kolonun çeşitli segmentlerinde tutulum gösterebilir. Transmural (duvarın tüm katmanlarını içeren) inflamasyon tipiktir.

Ülseratif Kolit: Genellikle kalın bağırsağı (kolon ve rektumu) etkiler. İnflamasyon genellikle rektumda başlar ve kolonun yukarısına doğru ilerler. Sadece mukozayı etkiler.

2. Yaygınlık:

Crohn Hastalığı: Herhangi bir bölgede yer alabilir ve atlamalı tutulum gösterir.

Ülseratif Kolit: Genellikle sürekli bir tutulum gösterir ve rektumdan başlayarak yukarı doğru ilerler.

3. Hastalığın Seyri:

Crohn Hastalığı: Fistül, apse, bağırsak tıkanıklığı gibi komplikasyonlara yol açabilir. Kronik bir seyir gösterebilir.

Ülseratif Kolit: Kanama ve kolon kanseri riski gibi komplikasyonlara neden olabilir. Alevlenme ve remisyon dönemleri tipiktir.

4. Ekstraintestinal Belirtiler:

Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit: Göz, cilt, eklemler, karaciğer ve safra kesesi gibi bağırsak dışı organları etkileyen belirtiler ortaya çıkabilir.

5. Yaşa Göre Klinik Seyir ve Bulgular:

Çocukluk Dönemi: Büyüme geriliği, gelişme bozuklukları, pubertede gecikme gibi belirtiler çocuklarda daha belirgin olabilir.

Erişkinlerde: Ağırlıklı olarak gastrointestinal şikayetler, kilo kaybı, karın ağrısı, ishal gibi belirtiler ön planda olabilir.

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları başvuru belirtileri genellikle gastrointestinal sistemle ilişkilidir ancak bazı durumlarda atipik veya ekstraintestinal belirtiler de görülebilir. Hastaların başvuru yakınmaları şunları içerebilir (61):

1. Gastrointestinal Yakınmalar:

Karın Ağrısı: En sık görülen yakınmalardan biridir. Özellikle CH'da karın ağrısı, bağırsaklarda inflamasyonun ve komplikasyonların bir işareti olabilir.

İshal: Diğer bir yaygın semptomdur ve özellikle ÜK'de sıklıkla görülür.

Rektal Kanama: Özellikle ÜK'de tipiktir. Kan, dışkıda veya tuvalet kağıdında fark edilebilir.

Ateş: İnflamasyonun bir belirtisi olarak görülebilir.

Kilo Kaybı: Kronik inflamasyon, malabsorpsiyon veya diğer bağırsak sorunları nedeniyle kilo kaybı yaşanabilir.

2. Atipik veya Ekstraintestinal Yakınmalar:

Büyüme Geriliği: Özellikle çocuklarda, İBH büyüme ve gelişme üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir.

Anemi: İBH, gastrointestinal kan kaybı ve malabsorpsiyon nedeniyle anemiye yol açabilir.

Perianal hastalık: Fistül, fissür veya apse gibi anal bölge sorunları görülebilir.

Ağız Yarası: Bazı durumlarda ağız içinde ülserler ortaya çıkabilir.

Eklem Yakınmaları: Eklem ağrısı veya şişlik gibi belirtiler görülebilir.

Göz Sorunları: Gözlerde kızarıklık, ağrı veya kaşıntı gibi belirtiler olabilir.

İBH'nin semptomları bireyden bireye büyük ölçüde değişebilir ve aynı hastada zaman içinde farklılık gösterebilir. Bu nedenle, hastaların bulgu ve belirtileri dikkatlice değerlendirilmelidir (57). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında görülebilen ekstraintestinal bulgular Tablo 2.2'de gösterilmiştir (62). Bu bulguları olan hastalarda tanı ve tedavide gecikmeye sebebiyet vermemek için dikkatli yaklaşım gerekmektedir.

Tablo 2.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Çocuk Yaş Grubunda Görülebilen Ekstraintestinal Bulgular

Dermatolojik	Eritema nodozum Piyoderma gangrenozum Aftöz stomatit
Kas-iskelet	Büyüme geriliği Osteopeni Osteoporoz Ankilozan spondilit Artrit
Göz	Üveit İritis
Böbrek	Nefrolityazis
Pankreas	Pankreatit
Hematolojik	Venöz tromboembolizm Anemi

2.5.1. Ülseratif Kolit

Ülseratif Kolutin en belirgin özelliği kolonun sürekli bir şekilde ve genellikle rektumdan başlayarak kolonun proksimaline doğru yayılmasıdır. Ülseratif kolit, kalın bağırsağın (kolonun) iç yüzeyini etkileyen bir iltihaplanma durumudur.

Ülseratif kolit, tutulum yaygınlığına göre aşağıdaki şekillerde adlandırılır:

Proktosigmoidit: sadece rektum ve sigmoid kolonu içerir.

Sol taraflı Kolit: Hastalık sigmoid kolon ve sol taraftaki diğer bölgeleri içerir.

Yaygın (ekstansif) Kolit: Tüm kolonu içerir, yani hastalık hem sol tarafta hem de sağ tarafta yer alır.

Pankolit: Tüm kalın bağırsağı içerir, yani hastalık rektumdan başlayarak tüm kolonu etkiler.

Bu sınıflandırmalar, hastalığın yayılımının ve tutulumunun değerlendirilmesinde kullanılır. Ülseratif kolitin genellikle rektumda başlaması ve proksimal yönde sürekli bir şekilde ilerlemesi, CH'dan farklıdır. Crohn hastalığı, genellikle herhangi bir kısmı etkileyebilir ve bağırsaklarda "atlama" yapabilir, yani sağlam doku bırakabilir.

Çocuk hasta popülasyonunda, İBH klinik seyrinin daha ciddi olabileceği ve proktosigmoidit olarak başlamış olan olgularda 3 yaşına kadar %25, tüm hastalık takip süresince ise %29-70 oranında proksimale yayılım gösterebileceği bildirilmiştir (6).

Ülseratif kolitte tipik başvuru şekli, kanlı ve mukuslu olan kronik ishal tablosudur. Kanama genellikle makroskobik olmakla birlikte gizli kan pozitifliği şeklinde de görülebilir. Rektum tutulumu olan hastalarda ishal yerine kabızlık başvuru semptomu olarak ortaya çıkabilir. Tenesmus, gece dışkılama yapılması ve dışkılama esnasında olan karın ağrısı, görülebilen diğer belirtilerdendir. Karın ağrısı, uykudan uyandıracak kadar şiddetli olabilir. İştahsızlık, kilo kaybı ve büyüme geriliği gibi semptomlar, ÜK'de CH'ya kıyasla daha seyrek görülmektedir.

Ekstraintestinal bulgular ise CH'da daha sık olarak ortaya çıkar. Piyoderma gangrenozum, sklerozan kolanjit, kronik aktif hepatit ve ankilozan spondilit, ülseratif kolitte daha sık görülen ekstraintestinal bulgulardandır (63).

Pediyatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUCAI), ülseratif kolit hastalığının şiddetini değerlendirmek için kullanılan bir indekstir. Bu indeks, çocuklarda ve gençlerde ülseratif kolitin aktivitesini belirlemek amacıyla tasarlanmıştır. PUCAI, semptomları, dışkılama alışkanlıklarını, karın ağrısını ve genel sağlık durumunu içeren bir dizi klinik parametreyi değerlendirir. PUCAI puanları, hastalığın hafif, orta veya şiddetli seyretme derecesini belirlemek için kullanılır (64) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Pediyatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUCAI)

Ölçütler	Puan
Karın ağrısı	
Yok	0
Önemszenmeyen ağrı	5
Önemszenen ağrı	10
Rektal kanama	
Yok	0
Az miktarda kan (dışkıların < % 50)	10
Az miktarda kan (dışkıların çoğunda)	20
Çok miktarda kan (dışkı içeriğinin > % 50)	30
Dışkı kıvamı	
Şekli	0
Kısmen şekilli	5
Tamamen şekilsiz	10
24 saatteki dışkılama sayısı	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
Gece dışkılama	
Yok	0
Var	10
Aktivite düzeyi	
Aktivitede kısıtlama yok	0
Aktivitede sınırlı kısıtlılık	5
Belirgin olarak kısıtlanmış aktivite	10

Tablo 2.3. “Devam” Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUCAI)

Toplam	85
---------------	-----------

Toplam skora göre hastalık aktivitesi şu şekilde değerlendirilir:

- Ağır hastalık: 65 puan ve üzeri
- Orta: 35-64 puan
- Hafif: 10-34 puan
- Remisyon (aktif olmayan hastalık): <10 puan

2.5.2. Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı, ağızdan anüse kadar tüm sindirim sistemi üzerinde yaygın bir tutulum gösterebilir. Ülseratif kolit ile kıyaslandığında, CH segmenter bir patern sergileyerek bağırsağın tüm katmanlarını etkileyebilir ve bu durumda aralarda sağlam dokulara rastlanabilir. Genellikle sistemik belirtilerin ülseratif kolite kıyasla daha sık görüldüğü gözlemlenmektedir. Hastalığın en yaygın bulguları arasında karın ağrısı, ishal, ateş, iştah kaybı, halsizlik ve kilo kaybı yer almaktadır. İntestinal darlık kaynaklı kısmi obstrüksiyonlarda ise aralıklı karın şişliği meydana gelebilmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı olarak gelişen tek semptomun ateş olma olasılığı %2 civarında iken, nedeni belirsiz ateş vakalarının %5'i İBH'ları içerebilmektedir (65). Ülseratif kolit ile karşılaştırıldığında, perianal problemlerin (cilt katlantısı "skin tag", fissür, fistül ve apse) görülme olasılığı daha yüksektir (66). İshal, etkilenmiş olan çocukların %2/3'ünde görülmektedir ve ağır, nokturnal (geceleyin) özellikte olabilir. İshal, sol kolon etkilenmedikçe genellikle kansız olarak görülür. Dışkıda kan varlığında ise perianal fissür açısından da değerlendirilmelidir.

Enteroenterik ve enterokolik fistüller (bağırsak segmentleri arasında), genellikle şikayete neden olmazlar. Ancak, eğer fistüllerin debisi yüksekse, emilim problemlerine ve bakteriyel aşırı çoğalmaya yol açabilirler. Enterovezikal fistüller ise ileum veya sigmoid kolon kökenlidir ve idrar yolu enfeksiyonu, pnömotüri veya fekalüri gibi belirtilerle başvurabilirler. Enterovajinal fistüller, rektumdan köken alır ve genellikle dışkı içeren vajinal akıntıya neden olur. Bu tür fistüllerin tedavisi

zordur. Entreokutanöz fistüllere ise genellikle önceden geçirilmiş bir cerrahi operasyonun sızıntı yapan anastomozu neden olur. Anorektal bölgede bulunan apseler genellikle anüsün üzerinde yer alır ve Morgagni kriptlerinden köken alabilir. Perianal apseler genellikle ağrılı bir klinik tabloya neden olur. Pürülan akıntı genellikle perianal fistüllerle ilişkilidir. Bağırsak fistüllerinin neden olduğu psoas apsesi, kalça ağrısı, azalmış kalça ekstansiyonu ve ateş gibi belirtilerle kendini gösterebilir (66).

Crohn hastalığında, ekstraintestinal sistem bulguları arasında oral aft, çomak parmak, cilt bulguları (eritema nodozum, piyoderma gangrenozum), üveit, hepatomegali, artrit, sklerozan kolanjit, pankreatit, tromboz, vitamin D eksikliğine bağlı osteopeni, safra asit emilim bozukluğuna bağlı olarak safra taşları, böbrek taşları gibi bulgular görülebilir. Hastalığı altı yaşından önce başlamış olguların klinik bulguları, hastalığı altı yaşından sonra başlamış olan olgulara göre farklılıklar göstermektedir. Altı yaş üstünde karın ağrısı ve kilo kaybı gibi bulgular daha baskınken, çok erken başlangıçlı İBH grubunda ise kanlı dışkılama ve ishal daha sık görülen bulgular olarak karşımıza çıkmaktadır. Büyüme geriliği, çok erken başlangıçlı hasta sınıfında daha sık görülmektedir (67).

Crohn hastalığının şiddetini değerlendirmek için Pediatrik Crohn hastalığı Aktivite İndeksi (PCDAI) kullanılmaktadır. Bu indeks, hastalığın klinik aktivitesini değerlendirmek amacıyla çocuklarda ve gençlerde kullanılan bir ölçümdür: semptom şiddeti, büyüme geriliği, laboratuvar değerleri ve klinik bulgular gibi çeşitli faktörlere dayanarak hastalığın aktivitesini belirlemede yardımcı olur (68) (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (PCDAI)

Ölçütler	Puan
Karın ağrısı	
Yok	0
Önemszenmeyen ağrı	5
Önemszenen ağrı	10
Günlük dışkı miktarı	
1-2 sıvı dışkılama, kan yok	0
2-5 sıvı dışkılama (az kanlı veya kansız) veya 1-2 yarı katı ve az kanlı dışkılama	5
Belirgin kanama, >6 ishal veya gece dışkılama	10

Tablo 2.4. “Devam” Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (PCDAI)

Aktivite düzeyi				
Aktivitede kısıtlama yok				0
Aktivitede sınırlı kısıtlılık				5
Belirgin olarak kısıtlanmış aktivite				10
FİZİK MUAYENE				
Kilo				
Kilo alımı veya istemli kilo kaybı				0
İstemsiz %1-9 kilo kaybı				5
Kilo kaybı > %10				10
Boy				
<1 eğri düşüşü				0
1-2 eğri düşüşü				5
>2 eğri düşüşü				10
Karın				
Hassasiyet/kitle yok				0
Hassasiyet var veya hassasiyet olmadan kitle				5
Hassasiyet/istemsiz defans/belirgin kitle				10
Peri-rektal hastalık				
Yok/asemptomatik “skin tag”				0
1-2 ağrısız fistül, sınırlı drenaj, apse (hassas)				5
Aktif fistül, drenaj, apse (hassas)				10
EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR				
(Ateş>38.5°C [haftada 3 gün], artrit, üveit, eritema nodozum, piyoderma gangrenozum)				
Yok				0
1				5
2				10
LABORATUVAR				
Hematokrit (%)				
<10 yaş	11-14 yaş (erkek)	11-19 yaş (kız)	15-19 yaş (erkek)	
>33	>35	>34	>37	0
28-32	30-34	29-33	32-36	2.5
<28	<30	<29	<32	5
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (mm/saat)				
<20				0
20-50				2.5
>50				5
Albümin (g/L)				
>35				0
31-34				5
<30				10
TOPLAM				150

Tablo 2.4. “Devam” Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (PCDAI)

Toplam skora göre hastalık aktivitesi şu şekilde değerlendirilir:

- Ağır hastalık: 40 puan ve üzeri
- Orta: 30-37.5 puan
- Hafif: 10-27.5 puan
- Remisyon (Aktif olmayan hastalık): <10 puan

2.6. Fizik Muayene

Pediatrik İBH tanısının doğru ve eksiksiz konabilmesi için özenli bir fizik muayene önemlidir. Bu muayene, özellikle büyüme ve gelişme parametrelerinin değerlendirilmesini içermelidir. Pediatrik hastalarda İBH'nın belirtileri genellikle büyüme geriliği, kilo kaybı ve malnutrisyon ile ilişkilidir. Bu nedenle, çocuğun büyüme eğrisi dikkatlice incelenmeli, boy ve kilo ölçümleri alınmalı ve yaşına uygun olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bu, hastalığın etkilerini ve çocuğun genel sağlığını değerlendirmek için önemlidir. Ayrıca, çocuğun beslenme durumu gözden geçirilmeli ve malnutrisyon belirtileri araştırılmalıdır. Obezite, İBH'nın belirtilerini maskeleyebileceği için dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu şekilde, fizik muayene ve büyüme parametrelerinin değerlendirilmesi, pediatrik İBH tanısının gözden kaçırılmamasına yardımcı olabilir (69).

Karın muayenesinde bölgesel ya da yaygın hassasiyet saptanabilir. Defans ve rebound varlığı, perforasyon veya apse gibi ciddi komplikasyonları düşündürülebilir. Ancak, özellikle hızlı gelişmiş hastalık tablolarında, örneğin akut apandisit gibi diğer patolojilerle karışabilirler. Perianal ve rektal muayene özel bir öneme sahiptir. "Skin tag" (cilt katlantısı), fissür, fistül ve apse gibi perianal bulgular açısından detaylı bir inceleme yapılmalıdır. Gerçekleştirilen rektal muayenede, anal darlık, apse varlığı ve dışkıda kan veya mukus gibi İBH için önemli olabilecek bulgulara özel bir önem verilmelidir. Karın ve perianal muayene sonrasında, sistemik muayene tamamlanmalıdır. Ağızda aftlar, çomak parmak deformitesi, cilt lezyonları, artrit, puberte gecikmesi gibi İBH'yı düşündürebilecek ekstraintestinal bulgular açısından dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır (70).

2.7. Ekstraintestinal Bulgular

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, gastrointestinal sistem dışında pek çok sistemi etkileyebilen hastalıklar olarak kabul edilir. Bu hastalıklarda görülen gastrointestinal sistem dışındaki belirtilere "ekstraintestinal bulgular" (EİB) adı verilir. Ekstraintestinal bulgular, İBH'lı bireylerde farklı oranlarda ve hastadan hastaya değişiklik gösterir. Özellikle çocukluk yaş grubunda, bu semptomlar genel olarak %15 civarında görülür ve bazen İBH tanısı konulmadan önce ortaya çıkabilirler (71). Tanının gecikmesini önlemek ve yanlış tanıya yönlendirmemek adına, bu bulguların dikkatlice değerlendirilmesi önemlidir. Özellikle çocuk hastalarda bu ekstraintestinal bulgular genellikle %15 civarında görülürken, yetişkin yaş gruplarında bu oran %50'lere kadar çıkabilir (72). İnflamatuvar bağırsak hastalıkları olan hastalarda eritema nodosum, piyoderma gangrenosum, periferik artrit, ankilozan spondilit, sakroileit, primer sklerozan kolanjit, kolelitiazis, hepatit, üveit, episklerit gibi ekstraintestinal bulgular sıkça görülebilmektedir (73). Ayrıca daha seyrek olarak akciğerler, kalp, pankreas ve vasküler sistem gibi organlarda da tutulumlar görülebilmektedir. İBH'lı hastalarda malabsorbsiyon ve mikrobelerin eksiklikleri nedeniyle osteopeni/osteoporoz, periferik nöropatiler ve nefrolitiazis gibi ek bulgular da ortaya çıkabilir. Bu ekstraintestinal bulgular, hastalığın sistemik bir etkisi olduğunu ve sadece bağırsakları değil, vücudun diğer organlarını da etkileyebildiğini gösterir (63). %25'ten fazla vakada birden fazla ekstraintestinal bulguyla birlikte ortaya çıkabilir (74).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının CH'da, ÜK'ye nazaran, ekstraintestinal bulguların daha sık görüldüğü bilinmektedir. Hastalığın süresi uzadıkça, ekstraintestinal bulguların görülme oranında artış gözlemlenebilir. Bu durum, hastalığın kronikleşmesi ve sistemik etkilerinin zaman içinde daha belirgin hale gelmesiyle ilişkili olabilir (48).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında, en sık görülen ekstraintestinal bulgular arasında eklem bulguları öne çıkar. Bu tür bulgular, hastaların yaklaşık %30'ünde tanı anında veya sonrasında gözlemlenebilir (75). Eklem bulgularının karakteristik özellikleri şunlardır: asimetrik, gezici ve hasar bırakmayan şekilde ortaya çıkarlar. Bu özellikler, İBH ile ilişkilendirilen eklem bulgularının spesifik bir seyir izlediğini

ve diğer eklem rahatsızlıklarından farklılık gösterdiğini göstermektedir. Periferik artrit ve spondiloartropatiler olmak üzere iki farklı şekilde eklem bulguları gözlenir. Periferik artrit, hastalık aktivitesiyle korelasyon göstererek, hastalık şiddetini artırabilir. Diğer yandan, spondiloartropatilerle hastalık aktivitesi ve şiddeti arasında belirgin bir bağlantı bulunmamaktadır (71). Ülseratif kolitli hastalarda, hastalığın distal tutulumuna kıyasla pankolitli hastalarda daha fazla eklem bulguları görülebilmektedir (76).

Ekstraintestinal bulgulardan biri olan eritema nodozum, oran olarak Crohn hastalığında yaklaşık %4-15, ülseratif kolitde ise %3-10 arasında görülebilmektedir. Cinsiyet dağılımına bakıldığında, kadınlarda bu bulgunun daha sık saptandığı gözlemlenmiştir (77). Hastalık aktivasyonu ile birlikte alevlenme gözlenir, ancak hastalığın kontrol altında tutulmasıyla düzelir ve sekelsiz bir şekilde iyileşir (78).

Piyoderma gangrenosum, ağrılı deri yaralarına ve ülserlere neden olan, deride kabarıklık oluşturan lezyonlardır. Zaman içinde genişleyen yaraların merkezinde ölü doku birikirken, çevresinde kızarıklık veya mor renkli bir haleye rastlanmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalığının seyrek görülen ancak ciddi bir komplikasyonudur ve İBH'lı hastalarda %0,4 ila 2 arasında gözlemlenen bir durumdur. Bu komplikasyon, özellikle ülseratif kolitli hastalarda, kadınlarda ve Afrika kökenli ırklarda daha yüksek oranlarda görülmektedir. Ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde veya cerrahi sonrasında stomaların çevresinde ortaya çıkabilen lezyonlar, genellikle püstül şeklinde başlar, ardından nodül ve ülseratif bir forma evrilebilirler ve iyileşme sürecinde iz bırakma eğilimindedirler (77).

Ekstraintestinal bulgular arasında yer alan göz bulgularından olan üveit, gözün üvea tabakasının iltihaplanmasıdır ve CH'da %3,5-6,3, ÜK hastalarında ise %1,6-4,6 sıklığında görülebilir. Öte yandan, episklerit, göz yüzeyinde bulunan episklere adı verilen dokunun iltihaplanmasıdır. Bu bulgular, hastalık aktivitesinden bağımsız olarak ortaya çıkabilir ve genellikle İBH tanısı alan hastalarda gözlemlenebilir (79).

Primer sklerozan kolanjit (PSK), kronik kolestatik bir karaciğer hastalığıdır ve safra yollarında oluşan inflamasyon ve fibrozis ile karakterizedir. Bu hastalık

genellikle ÜK'li hastalarda daha sık görülür. Ülseratif kolitli hasta gruplarının yaklaşık %6-7'sinde eş zamanlı olarak PSK tespit edilirken, primer PSK hastalarının %75 gibi büyük bir kısmında, İBH vardır (71). Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP), safra yolları ve pankreasın detaylı bir görüntülenmesini sağlamak ve PSK tanısı koymak amacıyla kullanılan yardımcı bir görüntüleme tekniğidir. Girişimsel olmayan bir görüntüleme yöntemi olup, bilgisayarlı tomografi veya endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) gibi daha invaziv prosedürlerin yerine tercih edilebilir (80). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının medikal tedavisi ve kolektomi yapılması, PSK seyrini değiştirmez (81).

2.8. Laboratuvar Tetkikleri

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının tanısında başvuru laboratuvar tetkikleri arasında, hastalığın belirlenmesi ve takibi için önemli bilgiler sağlayan bir dizi test bulunmaktadır. Bu testler, hastanın klinik durumunu değerlendirmek ve tedavi planını oluşturmak için kullanılır (82). Bu tetkiklerin başlıcaları:

Tam Kan Sayımı (CBC): İnflamatuvar bağırsak hastalığı, gastrointestinal kanama, malabsorpsiyon (demir eksikliği, B12 eksikliği, folik asit eksikliği) ve kronik hastalık nedeniyle anemiye yol açabilir. Eritrosit morfolojisi, mikrositer, normositer veya makrositer görünümünde olabilir. Ayrıca, lökosit sayısı ile enfeksiyon belirtileri izlenir. Hastalık aktivitesi arttıkça, vücut inflamasyonla mücadele etmek için trombosit üretimini artırabilir. Bu nedenle, trombositoz (yüksek trombosit sayısı), inflamasyonun bir göstergesi olabilir.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR) ve C-reaktif Protein (CRP): Bu belirteçler, vücutta meydana gelen inflamasyon düzeyini değerlendirmek için kullanılır. Yüksek ESR ve CRP değerleri, İBH'nin aktivitesini gösterebilir.

Albümin: Albümin düzeyi, İBH'nin neden olduğu bağırsak hasarı ve malabsorpsiyonun bir göstergesi olarak kullanılır. Düşük albümin düzeyleri, protein kaybı ve malabsorpsiyonu işaret edebilir. Albümin düşüklüğü, özellikle Crohn hastalarında, ülseratif kolitli hastalara göre daha sık gözlenen bir laboratuvar bulgusudur.

Karaciğer Enzimleri (ALT, AST, GGT, ALP): Primer sklerozan kolanjit gibi ekstraintestinal komplikasyonların takibi için ve İBH'da kullanılan tedavilerin yan etkileri açısından karaciğer enzimlerinin düzeyleri izlenir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığında, akut faz reaktanları, özellikle hafif şiddetteki vakalarda normal aralıkta olabilir. Bu durum, hastalığın belirtilerinin şiddetinin laboratuvar sonuçlarına tam olarak yansımadığını gösterir. Örneğin, hafif şiddetteki Crohn hastalarının %21'inde, hafif ülseratif kolit hastalarının ise %54'ünde kan tetkikleri normal sonuç verebilir (83). Aynı şekilde, agresif veya ağır İBH vakalarında bile, kan tetkikleri normal sonuçlar verebilir. Bu durum, hastalığın sistemik olarak tüm hastalarda aynı şekilde belirginleşmediğini ve laboratuvar bulgularının hastalığın sadece bir bileşeni olduğunu gösterir (82).

Tam idrar tetkiki, İBH'nın böbrek taşları gibi bağırsak dışı belirtilerini değerlendirmek açısından faydalıdır (84).

Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antikor (ASCA) ve perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor (pANCA), İBH tanısında kullanılan serolojik testler arasında yer almaktadır. ASCA ve pANCA, bağışıklık sistemi yanıtının belirli bileşenlerini hedef alan antikorlardır. ASCA, genellikle CH'da daha sık görülürken, pANCA genellikle ÜK'de bulunur. Bu antikorların varlığı veya yokluğu, hangi tür İBH'nın daha olası olduğunu belirlemede yardımcı olabilir (85, 86). Crohn hastalarında Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antikor (ASCA) pozitifliği genellikle %40-50 arasında görülürken, ülseratif kolit hastalarında bu pozitiflik daha seyrek. Diğer bir serolojik test olan perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor (pANCA) ise ülseratif kolit hastalarında yaklaşık %70 pozitif olarak saptanırken, Crohn hastalarında bu oran yaklaşık %20 olarak gözlenir. Bu testlerin inflamatuvar bağırsak hastalığını (İBH) diğer durumlardan ayırmada yüksek özgüllüğe sahip olmalarına rağmen, düşük duyarlılıkları nedeniyle rutin tarama testi olarak kullanılmamaları önerilmektedir (87).

Dışkı incelemesinde inflamatuvar hücrelerin bulunması, İBH tanısını koymak için önemli bir kriterdir. Dışkı, gizli kan varlığının yanı sıra bakteriyel patojenler (*Clostridium difficile* dahil) ve parazitler açısından da incelenmelidir. İshalle

başvuran hastalarda, gaita tetkikleri (gizli kan, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* türleri ve *Escherichia coli* için gaita kültürleri, *C.difficile* toksini, amip ve parazit) istenmelidir (88).

Fekal kalprotektin, laktoferrin, lizozim ve S100A12 gibi belirteçler, fekal inflamasyonu ölçen testler arasında yer almaktadır (89). İnflamatuvar bağırsak hastalıkları tanısında, bu belirteçler arasında en sık olarak fekal kalprotektin kullanılmaktadır. Nötrofilden köken alan fekal kalprotektin, hastalık aktivasyonunu belirleme ve İBH'nın tanısını koyma ve izleme konusunda kullanılan etkili bir belirteçtir. Yüksek seviyeler, bağırsaklarda inflamasyonun varlığını işaret edebilir (84). Bu test, şüpheli hastalarda %98 duyarlılık ve %68 özgünlüğe sahiptir (90). İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı konmuş hastaların yaklaşık %15'inde, kan sayımı, ESR ve CRP değerleri normalken fekal kalprotektin düzeylerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, fekal kalprotektin ölçümlerinin diğer geleneksel inflamatuvar belirteçlere göre daha hassas olabileceğini ve hastalık aktivitesinin daha erken tespitine yardımcı olabileceğini göstermektedir (91). İnflamatuvar bağırsak hastalığı şüphesi olan hastalarda endoskopi öncesinde fekal kalprotektin ölçümü yapılması önerilmektedir. Ayrıca, inflamatuvar olan ve olmayan durumları ayırabilmek için fekal kalprotektin ölçümü faydalı olabilir (90).

Fekal kalprotektin düzeyinin 250 µg/g değerinin üzerinde olması, mukozal inflamasyonun varlığıyla ilişkilendirilmiştir (92). Bu tespit, bağırsaklardaki inflamasyonun derecesini değerlendirmek için kullanılan bir kriterdir. Fekal kalprotektin düzeyinin bu seviyeye yükselmesi, bağırsak mukozasında aktif bir inflamasyon olduğunu gösterir ve bu da İBH gibi durumların varlığına işaret edebilir (93-96). İnflamatuvar bağırsak hastalığının tanısına yönelik laboratuvar tetkikleri Tablo 2.5'te verilmiştir.

Tablo 2.5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tanısına Yönelik Laboratuvar Tetkikleri

Kan tetkikleri	Tam kan sayımı Akut faz reaktanları (CRP, sedim) Karaciğer fonksiyonları (ALT, AST, ALP, GGT, bilirubin) Albümin seviyesi
Dışkı incelemeleri	<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia species</i> , <i>Escherichia coli</i> O157 ve <i>Clostridium difficile</i> Yumurta ve parazitler Gizli kan Fekal kalprotektin ya da fekal laktoferrin

2.9. Görüntüleme Yöntemleri

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılan görüntüleme yöntemleri, hastalığın lokalizasyonunu, şiddetini belirlemeyi, ayrıca fistül, apse ve intestinal striktür gibi komplikasyonları tanımlamayı amaçlar.

Direkt grafiler; inflamatuvar bağırsak hastalıklarına özgü spesifik bulgular göstermese de akut karın şüphesiyle başvuran hastalarda genellikle ilk kullanılan yöntemdir. Bu yöntem, obstrüksiyon, hava-sıvı seviyeleri, serbest hava varlığı ve genişlemiş bağırsak ansları gibi durumları değerlendirmede faydalıdır. Aynı zamanda toksik megakolon durumlarının takibinde de kullanılabilir (97).

Transabdominal ultrasonografi, bağırsak duvar kalınlığını non-invazif bir şekilde görüntülemek için kullanılan bir yöntemdir. Ancak, tanısal amaçlarla öncelikli bir yöntem olarak genellikle tercih edilmez. Bu yöntem aynı zamanda peristaltizm, mezenterik lenf nodları ve çevre yağ dokusunun durumunu görmek için de kullanılabilir (98). Pediatrik Crohn hastalarında ultrasonografi ile ölçülen bağırsak duvar kalınlığındaki artış ile hastalığın aktivite şiddeti arasında bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (99). Ayrıca, bu görüntüleme yöntemi tedaviye verilen yanıtın

izlenmesinde de faydalı olabilir (100). Ultrasonografi İBH'nın çeşitli komplikasyonlarını tanımlamak için de kullanılabilir. Bu komplikasyonlar arasında fistül, apse, striktür ve bağırsak duvarının kalınlaşması gibi durumlar bulunmaktadır. Ultrasonografi, bu komplikasyonları non-invaziv bir şekilde tanımlamak için değerli bir görüntüleme yöntemi olabilir (99).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ile bağırsak duvarında kalınlaşma, lümen seyrinde daralma ve mezenterik tutulumlar net bir şekilde görüntülenebilir. Bu görüntüler arasında fibro-yağlı infiltrasyon, lenfadenopatiler ve etkilenmiş bağırsak segmentinde yağ doku proliferasyonu da bulunabilir. BT, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının değerlendirilmesinde önemli bir araçtır, çünkü detaylı anatomik bilgileri sunarak hastalığın lokalizasyonu, şiddeti ve olası komplikasyonları hakkında bilgi sağlar (100). Bilgisayarlı tomografi (BT) kullanımında alınan iyonizan radyasyona dikkat edilmesi önemlidir. Bu nedenle, mümkünse tekrarlayan görüntülemelerden kaçınılmalıdır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), çocuk hasta popülasyonunda giderek artan bir öneme sahiptir. İyonizan radyasyon içermemesi, girişimsel olmayan bir yöntem olması, yumuşak dokuda BT'ye kıyasla daha üstün bir görüntüleme sağlaması ve üç boyutlu görüntüler elde edilebilmesi gibi avantajları bulunmaktadır. Bu özellikler, özellikle çocuklarda kullanımını artırmaktadır (101).

Manyetik rezonans görüntüleme; bağırsak duvarındaki kalınlaşma, lümen seyrinde daralma ve mezenterik tutulumları değerlendirmek için etkili bir yöntemdir. Ayrıca, çocuklarda sıkça tercih edilen bir görüntüleme tekniği olması, radyasyona maruz kalma endişesini azaltarak çocuk sağlığı açısından avantaj sağlamaktadır (102, 103).

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) ,pediatrik İBH tanısında önerisi manyetik rezonans enterografisi (MRE) kullanmayı önermektedir (104). MRE, bağırsak duvar kalınlığı, inflamatuvar olayların varlığı, hastalığın yaygınlığı ve şiddeti hakkında bilgiler sağlamakla birlikte, apse, fistül, darlık gibi komplikasyonların ortaya konmasında da etkili bir görüntüleme yöntemidir (105). Bu yöntemin radyasyon içermemesi, özellikle

çocuklarda BT ve floroskopi gibi diğer görüntüleme yöntemlerine tercih edilmesini sağlar (106).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının tanısında, çocuk ve adolesan yaş grubunda özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) ve kolonoskopi, standart tanı yöntemleri olarak öne çıkar. Bu yöntemler, İBH tanısının konulması, ÜK ve CH arasındaki ayrımın yapılabilmesi, hastalığın yaygınlığının belirlenmesi, tedaviye yanıtın gözlenmesi, kanser taraması gibi klinik kontrol ve striktür dilatasyonu gibi tedaviye yönelik işlemlerin uygulanabilirliğinde önemli bir rol oynar. Pediatrie, erişkin hastalardan farklı olarak, İBH tanısında ÖGD rutin olarak uygulanmaktadır (107).

Yapılan çalışmalar, CH ve ÜK tanısı konmuş çocukların önemli bir kısmında üst gastrointestinal tutulumun mevcut olduğunu göstermektedir. Hatta CH 'da mukoza normal olsa dahi, histopatolojik incelemelerde granülom saptanabileceği belirlenmiştir (108, 109). Buna ek olarak son yıllarda ÜK hastalarında da duodenit bulguları gösterilmiştir (108). Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği, pediatrik hasta gruplarında İBH değerlendirmesi için yapılan görüntülemelerin ÖGD ve ileokolonoskopiye içermesi gerektiğini belirtmektedir. İleokolonoskopik görüntüleme, İBH tanısında kullanılan en etkili araçtır. Bu yöntem ile kolon ve ileum mukozası görüntülenebilir, ayrıca ileum ve tüm kolon bölümlerinden endoskopik olarak biyopsi alınabilir. (110). Çocuklarda izole ileal tutulumun olabileceği akılda tutulmalıdır.

Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Topluluğu (ESGE) ve ESPGHAN yönergeleri uyarınca endoskolonokopi, pediatrik gastroenterologlar ve pediatrik hasta tecrübesi olan gastroenterologlar tarafından yapılmalıdır. Endoskopi yapılması, gözden geçirilmiş Porto kriterlerine göre genellikle endişe verici semptomların varlığında (kanlı ishal, kilo kaybı, karın ağrısı, pozitif inflamatuvar belirteçlerin CRP, ESR ve/veya yüksek fekal kalprotektin varlığında) önerilmektedir (111). Özofagogastroduodenoskopi sırasında duodenum, mide, özofagus tanısı için; ileokolonoskopi sırasında ise kolon bölgeleri ve rektumdan her segmentten en az ikişer adet biyopsi alınması önerilmektedir (111). İleokolonoskopi, doğru tanısal yaklaşım olması için ileal görüntülemeyi içermelidir. Kolon tutulumu pediatrik

CH'da erişkin hasta grubuna göre daha siktir. İleal entübasyonla görüntüleme, tanıda sadece sigmoidoskopi veya kısmi kolonoskopiye göre daha faydalıdır. Ancak, pediatrik vakaların yaklaşık %20-25'inde terminal ileum görüntülemesinde başarısızlık olabilmektedir (111).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı şüphesi olan 172 çocukla yapılan retrospektif bir çalışmada, alınan ÖGD biyopsilerine dayanarak tanı, CH olarak değiştirilmiştir (112). Bu durum, hastaların üst gastrointestinal sistem semptomları olmamasının, üst gastrointestinal sistem inflamasyonunu engellemeyeceği gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, pediatrik hasta popülasyonunda, nihai tanının %10'unda ÖGD'nin doğrudan etkisi olabilir (113).

Endoskopi sırasında, inflamatuvar reaksiyonun bağırsağın hangi bölümünde olduğu, boyutu, inflamasyonun sürekli olup olmadığı gibi faktörlerin belirlenmesi oldukça önemlidir. Ayrıca, vasküler patern kaybı, kanama (spontan mı yoksa temas ile mi), erozyon ve ülserasyonların varlığı, yüzeysel mi derin mi olduğu, striktür ve fistül olup olmadığı gibi detaylar ayrıntılı bir şekilde rapor edilmelidir. Bu bilgiler, Mayo skorlama sisteminin de parçaları olarak da bilinir ve hastalığın şiddeti, yaygınlığı ve olası komplikasyonlar hakkında önemli ipuçları sağlar (114).

Pediatric İBH'da tedavi verildikten sonra yapılan endoskopi sonrasında , tedavi yönetiminde yaklaşık olarak %42 oranında değişiklik yapıldığını göstermektedir (115). Bu değişiklik oranı pediatrik Crohn hastalığında daha sık görülmektedir (116). Tedavi değişikliğine gidildikten sonra mukozal iyileşme durumunu değerlendirmek için endoskopi yapılabilir ve bu endoskopinin değişiklikten 6 ila 12 ay sonrasında yapılması önerilmektedir. Ülseratif kolitte mukozal iyileşmenin PUCAI skorunun 10'un altında olması ile yakın korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (117). PUCAI indeksinin ülseratif kolit hastalarında klinik öngöründe endoskopi kadar değerli olabileceğine dair yapılan çalışmalar bulunmaktadır (118). Bu nedenle ülseratif kolit hastalarında endoskopi öncesinde PUCAI skorunun hesaplanması önemlidir. Crohn hastalığında ise mukozal inflamasyon ve nüks varlığının biyobelirteçlerle tespiti daha zor olduğu için, endoskopik değerlendirme yapılması gerekmektedir (119). Ancak şiddetli kolit

varlığında perforasyon ve diğer komplikasyonların gelişebilme riski arttığı için endoskopi ertelenmelidir (120).

Postoperatif hastalarda yapılan endoskopinin hastalardaki yararı henüz kesin olarak kanıtlanmamıştır; ancak Avustralya'da yürütülen bir prospektif tabanlı çalışma, tedavi düzenlemesi yapılabilmesi, postoperatif nüksün izlenmesi ve gerekli tıbbi düzenlemelerin yapılabilmesi amacıyla Crohn hastalığında postoperatif endoskopinin önerilebileceğini göstermektedir (121).

Hastalarda klinik skorlama sistemlerinin klinik uygulamalara entegre edilmesi, hastanın mevcut klinik durumunu endoskopik bulgularla karşılaştırmanın kolaylaştırılmasına olanak tanır. Bu entegrasyon, hastanın semptomları, laboratuvar değerleri ve endoskopik görüntüler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve hastalığın seyrini daha iyi anlamak için kullanışlı bir araç olabilir (122) .

Mukozal iyilik (MH), ülseratif kolit hastalarında hastalık aktivitesinin kolonik mukozaya ile sınırlı olduğu bir durumu ifade eder ve bu nedenle nihai tedavi hedefi olarak kabul edilebilir (123). Crohn hastalığında bağırsağın transmural olarak tutulması ve hastalık semptomları ile mukozal inflamasyon arasında zayıf bir korelasyon olması, ayrıca daha yüksek oranda üst gastrointestinal sistem tutulumu gibi faktörler göz önüne alındığında, Crohn hastalığında mukozal iyilik tanımını endoskopik açıdan belirlemek daha zordur (124). Uluslararası İBH Çalışma Grubu (IOIBD) ile Bouguen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, endoskopik prosedürler arasındaki sürenin kısa olması ve buna bağlı olarak ülser gibi bulguların erken saptanması durumunda tıbbi tedavide yapılacak düzenleme ile daha yüksek bir mukozal iyilik oranı olduğu gösterilmiştir (125). Ortaya çıkan veriler ayrıca erken mukozal iyilik halinin, sürekli uzun vadeli remisyonu tahmin etmek için başlangıçtaki hastalık şiddetinden veya ilaçların zamanlamasından daha önemli olabileceğini göstermektedir (126, 127).

İnflamatuvar bağırsak hastalığında mukozal iyilik halinin ortaya çıkması genellikle 10 ila 26 hafta arasında değişmektedir (128). Yapılan farklı çalışmalarda, mukozal iyilik halinin daha sonra da oluşabileceğini gösteren bulgular mevcuttur (129-131). Bu nedenle büyük bir tedavi değişikliğinden sonra mukozal iyilik halinin

değerlendirilmesi Crohn hastalığında genellikle 6-12 ay arasında yapılabilir. Ancak yüksek riskli durumlarda, örneğin başlangıç yaşının erken olması, hastalığın yaygın ve şiddetli olması, tedaviye yanıtızsızlık, stenoz veya penetran komplikasyonların varlığı gibi durumlarda daha erken değerlendirme yapılabilir (132, 133).

Bir pediatrik çalışmaya göre, klinik olarak remisyon durumunda olan hastalarda bile, tedavi başlangıcından 1 yıl sonra yapılan endoskopik değerlendirmede yaklaşık %30 oranında aktif hastalığa rastlanabileceğini göstermektedir (134). Aktif hastaların belirlenmesi ve tedavi değişikliğine erken gidilmesi, hastalığın prognozunu etkileyebilir.

İnce bağırsak endoskopisinde kapsül endoskopi (KE), MRE'yi tamamlayan bir yöntem olarak kullanılabilir. Kapsül endoskopi, mukozal lezyonları değerlendirmek için kullanılırken, MRE ektramural ve mural bulguları değerlendirmek için daha özgündür (135). Kapsül endoskopisi uygulamasında nadir de olsa kapsül retansiyonu gibi riskler bulunmaktadır, bu nedenle uygulama öncesinde bağırsak striktürü veya darlığı dışlanmalıdır. Kapsül endoskopi uygulaması genellikle kapsülü yutabilen 2 yaşından büyük çocuklarda uygulanabilir (136).

Kapsül endoskopi uygulaması, özellikle proksimal ince bağırsak için hastalık fenotipinin tanımlanmasına katkıda bulunabilir. Bu yöntem, ince bağırsakta meydana gelen lezyonları görsel olarak değerlendirme imkanı sağlar, bu da hastalığın konumunu ve şiddetini belirlemede yardımcı olabilir (137). Kapsül endoskopi, Crohn hastalığının ince bağırsaktaki inflamatuvar değişiklikleri, örneğin aftöz ülser gibi, görsel olarak saptayabilir. Yapılan çalışmalar, Crohn hastalarında kapsül endoskopisinin terapötik ve tanısal sonuçlar açısından yüksek oranda etkili olduğunu göstermektedir (138). Kapsül endoskopi, serum ve fekal inflamatuvar belirteçlerin normal olduğu durumlarda bile rezidüel inflamasyonu saptayabilir(139). Kapsül endoskopisinin gastrointestinal yol içinde 2 hafta içinde atılması beklenir. Ancak, bazen kapsül retansiyonu adı verilen durumlar ortaya çıkabilir, bu da kapsülün gastrointestinal sistemde uzun süre kalmasına neden olur. Pediatrik İBH'li bireylerde, yetişkinlere kıyasla kapsül retansiyonu riski daha yüksek olabilir. Bu nedenle, özellikle pediatrik hastalarda kapsül endoskopisi uygulanmadan önce,

gastrointestinal sistemin anatomik özellikleri ve potansiyel darlık veya tıkanıklıklar gibi faktörler dikkate alınmalıdır. Kapsül retansiyonu durumunda cerrahi müdahale gerekebilir. Kapsül endoskopi uygulaması genellikle yaşça küçük hastalarda kapsülün önden endoskop ile yüklenip doğrudan duodenuma bırakılması şeklinde de gerçekleştirilebilir. Bu yöntem, küçük çocuklarda ve zor geçiş durumlarında kullanışlı olabilir (137).

Enteroskopi, esasen yetişkin hasta popülasyonunda kullanılan bir yöntem olmasına rağmen, pediatrik hastalarda da CH şüphesi durumunda tanısal verimlilik açısından faydalı olabileceğini gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır. Enteroskopi, ince bağırsaklarda görüntüleme sağlamak için kullanılan bir endoskopik yöntemdir. Bu yöntem, özellikle ileum ve ince bağırsakta görülen lezyonları değerlendirmek amacıyla uygulanabilir (140). Enteroskopi, ince bağırsakların orta kısmını tutan inflamatuvar bağırsak hastalığında biyopsi almak, stenozun balon dilatasyonu ile açılması için veya şüpheli tıkanıklık ve darlığın KE uygulamasını engellediği durumlarda düşünülebilir (141). Ancak, unutulmamalıdır ki enteroskopi, KE'ye göre daha invaziv bir yöntemdir ve bazı riskleri içerebilir. Bu nedenle, her hasta için özel durumları değerlendirmek ve hangi görüntüleme yönteminin kullanılacağına karar vermek önemlidir (142-144). Terapötik amaçlı endoskopik uygulamalar, Crohn hastalarında sıkça görülen darlıklar ve striktürlerin yönetiminde kullanılabilir. Özellikle terminal ileum (Tİ), kolon ve cerrahi anastomoz alanlarında oluşan darlıklar endoskopik dilatasyon gibi terapötik müdahaleleri gerektirebilir. Bu tür endoskopik girişimler, hastanın semptomlarını yönetmeye ve yaşam kalitesini artırmaya yönelik olabilir. Ancak, terapötik endoskopik uygulamaların seçimi, hastanın durumu, lezyonların yeri ve şiddeti gibi bir dizi faktöre bağlı olarak belirlenir (145). Pediatrik Crohn hastalığında darlıklar, hastalığın seyrinde önemli bir faktör olabilir. Çocuklarda Crohn hastalığı genellikle daha agresif bir seyir gösterir ve bu durumda darlıkların gelişme olasılığı artabilir.

Cerrahi müdahale, özellikle ilaç tedavilerine yanıt vermeyen veya komplikasyonlar gelişen durumlarda, darlıkların yönetiminde bir seçenek olabilir. Cerrahi müdahale, darlığın açılması, hasarlı bağırsak segmentinin çıkarılması veya diğer rekonstrüktif prosedürleri içerebilir (146).

Endoskopik balon dilatasyonu (EBD), bağırsak darlıklarını tedavi etmek için kullanılan bir endoskopik prosedürdür. Bu yöntem, özellikle Crohn hastalığı gibi durumlarda gelişen kısa darlıkların genişletilmesi amacıyla uygulanır. Endoskopik balon dilatasyonu, bağırsak perforasyonu ve kanama gibi ciddi komplikasyonların gelişme olasılığı açısından cerrahi müdahalelere kıyasla daha güvenli bir seçenek olarak kabul edilmektedir. Prosedür sırasında, endoskop aracılığıyla bağırsak darlığına bir balon yerleştirilir ve balon şişirilerek darlık genişletilmeye çalışılır. Endoskopik balon dilatasyonunun avantajlarından biri, genellikle lokal anestezi altında gerçekleştirilebilmesi ve hastanede kalmayı gerektirmemesidir. Ancak, EBD'nin etkisi genellikle geçici olabilir ve darlık tekrar gelişebilir, bu nedenle tekrarlayan dilatasyonlar gerekebilir. Ayrıca, EBD'nin uygulanabileceği darlık türleri ve durumları belirli sınırlamalara tabidir (147). Özellikle işlem yerinde apse varlığı, EBD için kontrendikasyon oluşturabilir. Bu gibi durumlarda, hastanın durumuna ve ihtiyacına bağlı olarak alternatif tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir (148).

Kolorektal kanser (KRK), uzun süreli kolonik İBH öyküsüne sahip bireylerde genel popülasyona kıyasla daha yüksek bir sıklıkta görülür. Yapılan pediatrik çalışmalar, bu riskin diğer kanser türleri içinde de daha yüksek olduğunu göstermiştir (149). Yapılan başka bir meta-analiz çalışmasında, PSK varlığının, kolorektal kanser (KRK) için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (150). Başka bir meta-analiz çalışmasında ise PSK'nın, PSK olmayan ülseratif kolite göre bağımsız bir kanser risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (151). Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği'nin Porto çalışma grubu tarafından yapılan bir çalışmada, 19 yaşın altında kanser tanısı alan 18 vaka incelendi. Bu çalışmada, 3 yaşında Ülseratif Kolit tanısı alan bir hastada, 16 yaşında kolon adenokarsinomu geliştiği gösterilmiştir (151). Diğer vakalarda kanser, genellikle yetişkin hasta yaşlarında gelişmiştir (151). Bu veriler 2018 yılında yayınlanan guideline de değişikliğe uğramıştır ÜK varlığında veya PSK varsa 12 yaşından itibaren yıllık, mümkünse kromoendoskop ile tarama önerilmektedir (152).

Son yıllarda yapılan gelişmeler, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan hastaların tedavisinde endoskopik uygulamaların ve yöntemlerin önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bu gelişmeler, hastalığın seyrini izlemek, tedaviye yanıtı

değerlendirmek ve mukozal iyilik durumunu belirlemek için daha duyarlı ve özgül araçların kullanılmasını içermektedir. Endoskopik tedaviler, özellikle mukozal iyilik ve remisyonun elde edilmesinde etkili olabilir. İBH tedavisinde endoskopik yöntemler arasında endoskopik balon dilatasyonu, polipektomi, mukozal rezeksiyon gibi girişimsel prosedürler bulunmaktadır. Bu yöntemler, hastalığın belirli lezyonlarını hedef alarak semptomların azaltılmasına ve hastanın yaşam kalitesinin artırılmasına yardımcı olabilir (153).

2.10. Tedavi

Pediyatrik İBH'daki tıbbi tedavinin temel hedefleri şunlardır: Mukozal iyilik halini sağlamak, olası komplikasyonların önüne geçmek, yan etkileri en aza indirmek, hastaların yaşam kalitesini artırmak, ilaçlara bağlı yan etkiler olmadan en uygun fiziksel büyümeyi ve psikososyal iyilik halini sağlamak (154).

Pediyatrik İBH tedavi planlamasında yapılmış olan randomize kontrollü çalışma sayısı sınırlıdır ve genellikle tedavi planlaması, genç hastalarda sınırlı veri bulunması nedeniyle, erişkin çalışmaları göz önünde bulundurularak yapılır (154). Tedavi şemasının belirlenmesi, hastalığın tipi, hastanın yaşı, hastalığın şiddeti gibi çeşitli parametrelere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Ülseratif kolitte, hafif-orta şiddetli hastalık durumunda, indüksiyon tedavisinde genellikle 5-Aminosalisilik asit (5-ASA) ilk tercih edilen tedavi yöntemidir. Pediyatrik hastalarda pankolit durumunun daha yaygın olması nedeniyle 5-ASA genellikle oral yoldan verilmektedir. Ancak proktit durumunda, sadece topikal veya oral+topikal 5-ASA kombinasyonları uygulanabilir. 5-Aminosalisilik asit rektal olarak da uygulanabilir; rektal steroid uygulamasından daha etkilidir ve steroid uygulamasından önce tercih edilmelidir. Ciddi ülseratif kolit veya toksik megakolon durumlarında, indüksiyon tedavisinde steroidler düşünülebilir. Oral steroid tedavisi, sistemik bulguları olan hafif ve orta şiddetli ülseratif kolit hastalığında veya sistemik bulguları olmayan bazı ağır hastalık durumlarında, ayrıca 5-ASA tedavisini tolere etmeyen hastalarda kullanılabilir. Çok ağır hastalık durumlarında, kısa süreli intravenöz tedavi uygulanabilir. Tavsiye edilen steroid tedavi dozu genellikle 1-2 mg/kg/gün; maksimum 40-60 mg/gün olarak belirlenmiştir ve genellikle tek doz halinde uygulanır. Steroidlerin uzun süreli kullanımı çeşitli yan etkilere neden olabileceğinden, idame tedavisinde genellikle yer

almazlar (155). Glukokortikoid tedavisi doz azaltımı esnasında veya kesilmesini takiben alevlenme gösteren hastalar "refrakter" olarak adlandırılır. Bu refrakter hasta grubunda, azatiopürin (AZA), 6-merkaptopürin (6-MP), gibi immünmodülatör ilaçlar ile takrolimus, siklosporin gibi diğer immünsüpresif tedavi rejimleri, ayrıca biyolojik tedaviler kullanılabilir (156).

Tiyopürin grubu ilaçlar, özellikle azatiopürin ve merkaptopürin, immünmodülatör ilaçlar olarak bilinir. Bu ilaçlar, RNA ve DNA sentezini engellediği düşünülen, bu yolla sitotoksik T hücre aktivitesini azalttığı ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarını ertelediği varsayılan ilaçlardır. İdame tedavisinde, 5-ASA'ya toleransı olmayan veya maksimum dozda 5-ASA kullanılmasına rağmen sık nöks yaşamış hastalarda ,ağır atak ile başvuran hastalarda veya steroid bağımlı gruplarda kullanılabilir (152). Bu ilaçların etkileri genellikle geç ortaya çıkar (8-16 hafta). Bu nedenle, tiyopürin grubu ilaçlar genellikle remisyon indüksiyon tedavisinde tavsiye edilmez. Ancak uygun tedavi almayan ciddi ülseratif kolit hastalığında, steroid ile remisyon indüksiyonunu takiben idame tedavisinde kullanılabilirler. Tedavi sırasında kemik iliği yetmezliği, karaciğer transaminaz düzeylerinde artış ve pankreatit gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Siklosporin veya takrolimus gibi diğer farmakolojik ajanlar da indüksiyon tedavisinde kullanılabilen seçenekler arasındadır. Ancak bu ilaçlar genellikle 4 ay gibi bir süreyle sınırlı olarak kullanılır ve ardından tiyopürinlere devam edilmesi önerilir (152).

Metotreksat sodyum, immünmodülatör grubuna ait bir ilaçtır. DNA sentezini, folik asidin tetrahidrofolata dönüşüm basamağında baskılayarak DNA sentezini azaltır. Yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında, çocukluk çağı Crohn hastalığı olan hastaların yaklaşık üçte birinde klinik remisyona katkı sağladığı bildirilmiştir (157). Bu şekilde yapılmış çalışmalara rağmen, metotreksatın pediatrik ülseratif kolit hastalığında kullanımına dair yeterli kanıtlanmış çalışma bulunmamaktadır (155).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılan bir diğer ilaç grubu, TNF- α blokörleri olarak adlandırılan biyolojik ajanlardır. Steroide bağımlı veya dirençli olan çocukluk çağı İBH, fistül geliştirmiş çocukluk çağı İBH ve refrakter ÜK gibi durumlarda TNF- α antagonistlerinin etkili olduğu bilinmektedir.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan iki TNF- α inhibitörü infliksimab ve adalimumab'dır (152).

İnfliksimab, kompleman fiksasyonu ve/veya antikor aracılı sitotoksosite ile TNF- α üreten makrofaj ve T hücre harabiyeti sağlayan kimerik bir monoklonal antikordur. İnfliksimab, çocukluk çağı İBH'da ve yetişkin hasta grubunda, ÜK'nın tedavisinde ise sadece yetişkinlerde FDA tarafından onaylanmıştır (158).

Adalimumab, insan kaynaklı bir IgG1 monoklonal antikordur ve benzer endikasyonlarda kullanılabilir. İnfliksimab tedavisine üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Adalimumab'ın avantajları arasında antikor oluşumunun düşük olması ve kullanımının kolay olması bulunmaktadır (159).

Biyolojik ajanlar, KS tedavisine dirençli olan veya immünmodülatör tedaviye karşın KS bağımlı olmuş hasta gruplarının tedavi düzenlemesinde kullanılabilir. İnfliksimab ve azatiopürin kombinasyonu, her iki ilacın tek tek kullanılmış olmasından daha etkili olabilir (160).

Anti-TNF ajanlar, mukoza onarımı bakımından tiyopürin grubu ilaçlara belirgin bir üstünlük gösterir. Ayrıca, CH'de oluşan fistüller üzerinde de tedavi edici etkileri kanıtlanmıştır. İnfliksimab tedavisinin pediyatrik hastalarda büyüme ve gelişme üzerinde olumlu etkileri bilinmektedir. Bu nedenle, son yıllarda anti-TNF ajanlar, şiddetli ve komplike CH vakalarının tedavisinde ilk tercih olarak kabul edilmektedir (159).

Anti-TNF- α blokerleri ile tedavide çeşitli yan etkiler görülebilmektedir. Küçük infüzyon reaksiyonları ve artmış enfeksiyon riskleri, bu yan etkiler arasında yer almaktadır. Ayrıca, anafilaksi, latent tüberkülozun reaktivasyonu, demiyelinizan hastalıklar ve ilaca bağlı lupus gibi daha ciddi yan etkiler de meydana gelebilmektedir (84).

Yapılmış olan bazı çalışmalarda enteral beslenmenin (EN), Crohn hastalığına sahip çocuklarda remisyonu sağlamada konvansiyonel steroid tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (161, 162). Enteral beslenme tedavi süresi genellikle 8-12 hafta olarak uygulanmaktadır. Yan etki bakımından mevcut medikal tedavilere göre

neredeysse hiç yan etkisi olmaması, nutrisyonel rehabilitasyonu desteklemesi, kortikosteroid kullanımına bağlı istenmeyen etkilerden hastayı koruması ve mukoza bütünlüğü üzerinde olumlu etkileri bulunması belirgin avantajlarıdır. Dezavantaj olarak gösterilebilecek etki ise tat sorunları nedeniyle hastaya nazogastrik tüp takılması ihtiyacının doğabilmesidir. Enteral beslenmenin ülseratif kolitin primer tedavisindeki yeri ve yararı henüz net değildir (162).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında antibiyotik kullanımının farklı endikasyonları bulunmaktadır. Crohn hastalığında hastalığın aktive olduğu durumlarda veya apse, fistül gibi süpüratif komplikasyonların geliştiği hallerde antibiyotik tedavisi uygulanabilir. Siprofloksasin ve metronidazol, tercih edilen antibiyotikler arasındadır. Ancak metronidazol tedavisi altında periferik nöropati gibi yan etkiler görülebileceğinden, bu durumda ilaç tedavisine ara verilmesi önerilir. Hastalığa bağlı abdominal ve anorektal apse gibi komplikasyonların gelişmesi durumunda cerrahi tedavi sonrası perkütan drenaj yapılması ve akabinde gram-negatif bakteri ve anaerobları da içerecek şekilde antibiyotik tedavisi uygulanması önerilebilir. Bu durumda, florokinolon + metronidazol veya sefalosporin + metronidazol kombinasyonları tercih edilebilir (159).

Ülseratif kolitte antibiyotik kullanım alanı akut enfeksiyon ve poşit gibi durumlar söz konusu olduğunda önerilmektedir. Hafif veya orta şiddetli hastalık varlığında, 5-ASA'yı tolere edememiş ve alerjik reaksiyon geliştirmiş hasta gruplarında metronidazol tedavisi uygulanabilir. Akut kolit varlığında oral veya intravenöz metronidazol, tobramisin, siprofloksasin veya vankomisin kullanımına yönelik yapılmış olan çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında konvansiyonel tedaviye ilave yarar sağlamadığı saptanmıştır (163).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında cerrahi de tedavi seçenekleri arasında yer alır. Cerrahi tedavi ÜK'de kür sağlayabilen bir yöntem iken, CH'da kür sağlamaz, daha çok uygun tedaviye rağmen kısa segmentte aktivasyonu devam eden hastalarda, darlıklar, fistül ve abse tedavisinde kullanılır (164). Ülseratif kolitte cerrahi tedavisi uygulaması daha sık başvurulabilen bir tedavi yöntemidir. Medikal tedaviye yanıtız olan hastalıkta veya perforasyon, toksik megakolon, fulminant

kolit, displazi ve kolorektal kanser gibi ciddi komplikasyonların var olduğu hastalık tablolarında cerrahi tedavi uygulanır (155).

2.11. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tanısal Farklılıklar ve CD30'un Yeri

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının tanısında kullanılan histopatolojik incelemeler, mukozal yapıdaki değişiklikleri lamina propriadaki hücre dağılımını ve mevcut hücre tiplerini içerir. Bu incelemeler, özellikle ÜK ve CH gibi farklı kolit formları arasındaki ayrımı yapmakta ve nihai tanıyı koymakta önemli bir rol oynamaktadır. Ancak, bu özellikler bazen, İBH tipleri içerisinde örtüşmekte ve ayırıcı tanı yapmayı ve net bir tanı koymayı zorlaştırmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı klinik bir tanıdır ve bu nedenle çeşitli bilgilerin entegrasyonunu içerir. Klinik belirtiler, endoskopik bulgular, biyopsilerde gözlenen morfolojik özellikler, laboratuvar sonuçları ve görüntüleme prosedürlerinden elde edilen veriler, bir hastanın İBH tanısını ve tipini belirlemede kullanılır. Eğer eldeki veriler İBH tipi ayırt edilemiyorsa, biyopsiler için "sınıflandırılmamış (unclassified) inflamatuvar bağırsak hastalığı" terimi ve kolon rezeksiyon örnekleri için ise "indetermine kolit" terimi gibi terimler kullanılabilir (165). Hastalık aktivitesi genellikle nötrofil granülosit infiltrasyonu ile yansıtılır. Erken evre ve uzun süreli hastalık, farklı mikroskopik özelliklere sahip olabilir. Aynı şekilde, histopatolojik bulgular, çocuklukta başlayan İBH ile erişkin dönemde başlayan İBH arasında belirgin farklılıklar gösterebilir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı şüphesi olan hastalarda, tedaviye başlamadan önce histolojik inceleme yapılması önemlidir. Çünkü ilaç tedavisi morfolojik değişikliklere neden olabilir ve histolojik inceleme, lezyonların türünü ve şiddetini değerlendirmeye yardımcı olur. Fokal lezyonların saptanması için her doku örneğinden birden fazla kesit incelenmeli ve tanısal doğruluğu artırmak için seri kesitlenme tercih edilmelidir. İncelenen kesit sayısı arttıkça, tanısal güvenilirlik de artar (166, 167).

İnceleme için en uygun bölüm sayısı belirlenmemiş ve bu konuda değişkenlik gösteren çalışmalar bulunmaktadır. İncelenen kesit sayısı, laboratuvar standartlarına,

uygulama pratiğine ve hastanın durumuna bağlı olarak değişebilir. Literatürdeki çalışmalar, iki ile altı arasında değişen sayıda kesitin tanısal doğruluğu artırdığını öne sürmektedir (167, 168). Patoloji raporları genellikle kronik kolit vakalarında hastalık aktivitesini nötrofil granülosit infiltrasyonu ve epitel hasarı olarak tanımlar ve gösterir. Ancak CH'da, bir biyopside bulgu olmaması, hastalığın inaktivitesini ya da varlığını yeterince yansıtmayabilir. Bu, CH'nın sürekli olmayan ve transmural karakterli tutulumu nedeniyle örneklemelerde hatalara neden olabilir ve hastalık patolojik olarak atlanabilir (169).

Ülseratif kolitte ise etkilenen mukoza ile normal mukoza arasındaki geçiş keskindir. Kolonoskopik incelemede mukoza, granüler bir görünüme sahip olabilir ve yüzeysel ülserler gösterebilir. Şiddetli hastalık durumlarında, bu ülserler bitişik mukozayı zayıflatabilir ve sonunda mukozal yüzeyin soyulmasına veya muskularis mukozasından derin penetrasyona neden olabilir. Hastalığın aktivitesini değerlendirmek için patoloji raporları, bu tip özellikleri dikkate alarak değerlendirilir (170, 171).

Mukozanın korunduğu yaygın ülserasyon, sigmoid ve inen kolonda sıkça görülen ancak rektumda nadir olan inflamatuvar poliplere yol açabilir. Bu durum, ülseratif kolitin özellikle sigmoid ve inen kolonda etkili olduğunu gösterir. Ayrıca, fulminan kolitte, mukozanın makroskopik görünümü ülseratif koliti Crohn hastalığından ayırt etmek için yeterince belirgin olmayabilir (172, 173). Sol taraflı kolitin bir belirtisi olarak, apendiks ağzını çevreleyen iltihaplanmaya "çekal yama" denir. Bu durum, distal hastalığı olan hastaların önemli bir kısmında gözlenebilir ve sürekli olmayan periapendiks enflamasyonunu içerebilir. Bu durum, ülseratif kolitin karakteristik özelliklerinden biri olarak değerlendirilebilir (174-176).

Geri yıkama ileiti (Backwash ileit), pankolitli hastaların yaklaşık %20'sinde görülebilir. Plazma hücreleri, genellikle kriptlerin tabanı ile muskularis mukoza arasında yoğunlaşmıştır (bazal plazmasitoz). Bu özellik, ilk ülseratif kolit atağını ve enfeksiyöz koliti ayırt etmeye yardımcı olabilir, ancak Crohn hastalığını ayırt etmede katkı sağlamaz (177, 178).

Hastalık aktivitesini yansıtan nötrofiller, lamina propria içinde bulunur. Kript apseleri ülseratif kolitte (%41), Crohn hastalığından (%19) daha yaygındır (179). Ülseratif kolitte bozulmuş kript yapısı, vakaların %57-100'ünde kript dallanması ve atrofi ile karakterizedir. Ayrıca, vakaların %17-30'unda düzensiz villiform yapılar, Crohn hastalığından daha sık görülür (%27-71 ve %12, sırasıyla) (177-179).

Epitel anormallikleri; yüzey epitel hasarı, müsin tükenmesi ve metaplazik değişiklikleri içermektedir (180). Düzleşme, fokal hücre kaybı, erozyonlar ve ülserler gibi yüzey epitel hasarı, hastalığın aktivitesini yansıtmada faydalı verilerdir. Remisyonunda olan hastalığın takip eden klinik nüksünü öngörmeye yardımcı histolojik bulgular arasında bazal plazmasitozun devam etmesi, hafif derecede aktif hastalık veya yüksek sayıda eozinofil varlığı sayılabilir (181, 182).

İnce bağırsakta CH tanısı koymada değerli bir bulgu, mezenter yağ dokusunun bağırsak duvarı üzerine (antimezenterik bölgeye doğru tırmanması) sarılması durumudur. CH'da en erken makroskopik bulgu, küçük ve tipik olarak lenfoid foliküller üzerinde mezenterik kenarda gelişen aftöz ülserlerdir. Bu patolojik tanısal farklılıklar olmasına rağmen vakalarının yaklaşık %5'inde kesin ÜK veya CH tanısı konulamaz. Bu durum genellikle yetersiz klinik, radyolojik, endoskopik veya patolojik verilerin bulunması veya her iki bozukluğun örtüşen özellikleri nedeniyle ortaya çıkabilir. (183). Bu tür vakalar için "belirsiz kolit", "sınıflandırılmayan inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBDU)", "indetermine kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı" ve "başka türlü tanımlanamayan kronik idiyopatik inflamatuvar bağırsak hastalığı" gibi etiketler kullanılmaktadır. "Tanımlanamayan-Sınıflandırılmayan Kolit" (SK) terimi ilk olarak 1970'te Kent ve diğerleri tarafından ortaya atılmıştır (184).

Enfeksiyon ve İBH arasındaki etkileşim karmaşıktır. Enfeksiyonlar, İBH'nin başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir; ancak aynı zamanda hastalığın alevlenmelerini veya nüksetmesini tetikleyebilir, semptomlara neden olabilir ve bu da klinik tabloyu zorlaştırabilir (185). İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerde CD4 TH hücrelerinin bağırsak duvarına infiltrasyon gösterdiği bilinmektedir. Crohn hastalığı durumunda daha çok TH1 yolağı aktive olurken (IL-2 ve IFN-gama bağırsak

duvarında artar), ÜK'de TH2 yolağı aktive olur (IL-4, IL-10, IL-13 gibi) ve bu, CD30 ekspresyonunu artırır.

CD30; CD4 TH2 lenfositlerden salınan ve birçok lenfoma tanısında kullanılan immün bir belirteçtir. Son yıllarda yapılan inflamatuvar bağırsak hastalıkları üzerine immünolojik çalışmalarda, CD30'un önemli bir ayırıcı tanı göstergesi haline geldiği ortaya çıkmıştır (186, 187). Özellikle ülseratif kolit hastalarında, aktiviteden bağımsız olarak, serum düzeylerinde bir artış gözlendiği ve bu düzeylerin Crohn hastalarında normal seviyelerde bulunduğu gösterilmiştir. (186). Yapılan bir çalışma, çözünebilir CD30 düzeylerinin İBH ile değiştiğini göstermiştir. Bu, CD30'un İBH'nin bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığının çeşitli formları arasındaki immünolojik farklılıkları anlamak, tanı ve tedavi stratejilerini geliştirmek açısından önemli olabilir (187).

İBH'nin histopatolojik ayrımında intraepitelyal CD30+ lenfositlerinin yararlı bir belirteç olabileceğini göstermiştir. Bu tür çalışmalar, İBH'nin tanısını ve sınıflandırılmasını geliştirmeye yönelik potansiyel yeni markerları anlamak açısından önemlidir (186).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran ve İBH tanısı hastaların klinik, laboratuvar bulgularının değerlendirilmesini ve histopatolojik bulgularının incelenmesini amaçladık. Çalışma için; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.06.2021 tarihli ve 37 no'lu karar ile onay alınmıştır.

3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bölümü'nde Ocak 2011-Aralık 2021 tarihleri arasında İBH tanısı almış ve takibine devam edilen 18 yaş altı hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların bilgilerine; kendilerinden ve ebeveynlerinden, Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nden (Enlil HBYS) ve Çocuk Gastroenteroloji dosya arşivinden ulaşıldı. Tüm hastalar ve ebeveynleri çalışmaya dahil edilmeden önce çalışma ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş ve onam alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri, tanı yaşları, tanısı sırasında malnütrisyon varlığı, tanı anında bakılmış olan laboratuvar parametreleri, endoskopi-kolonoskopi bulguları ve endokolonoskopik biyopsi verileri kaydedildi.

Hastaların tanı anında bakılan hemoglobin (Hgb) düzeyleri, beyaz küre (WBC) ve trombosit sayıları, sedimentasyon değeri, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), albumin, peri nükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor (P-ANCA) ve anti-saccharomyces cerevisiae antikoru (ASCA) değerleri kaydedildi. Tanı anında bakılmış olan dışkı mikroskopi sonuçları kaydedildi. Sklerozan kolanjit varlığı açısından yapılmış olan manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) sonuçları değerlendirildi.

Endoskopik mide biyopsi örnekleri ve kolonoskopik olarak alınmış olan terminal ileum ve kolon biyopsi örneklerinden hazırlanmış olan preparatlar CD 30

boyaması için değerlendirildi. Mide biyopsi örneklerindeki CD 30 boyamasının değerlendirilmesi için hastalardan endoskopi sırasında rutin olarak alınmakta olan antrum ve korpus biyopsileri içerisinde inflamasyonun en yoğun olduğu mide biyopsi örnekleri kullanıldı. Kolon biyopsi örneklerindeki CD 30 boyamasının değerlendirilmesi için, hastalardan kolonoskopi işlemi sırasında rutin olarak alınmakta olan çekum, çıkan kolon, transvers, inen, sigmoid kolon ve rektum biyopsileri içerisinde aktivasyon ve kronisitenin en yoğun olduğu kolon biyopsi örnekleri kullanıldı. Toplam 33 hastada, mide, terminal ileum ve kolon biyopsi örneklerine ek olarak rektum biyopsilerinde de CD 30 boyaması yapıldı. Hastaların biyopsi materyalleri toplanarak poly-L-lysin'li lamlara parafin bloklardan ortalama 4 mikronluk kesitler alındı. Kesitler uygun işlemlerden geçirildikten sonra CD 30 ile boyandı ve CD 30 ile pozitif boyanan hücre sayımı yapıldı

3.2. İstatiksel Analiz Süreci

IBM SPSS 28 paket programı kullanılarak istatistiksel analizler gerçekleştirilmiştir.

Araştırma parametreleri hakkında tanımlayıcı istatistikler verilirken, kategorik parametreler için sayı ve oran, sayısal parametreler için ise ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerlerden faydalanılmıştır.

Kategorik verilerin karşılaştırmaları için Ki-Kare testi ve Fisher Exact testi kullanılmıştır.

Araştırma parametrelerinin normallik varsayımları, Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Tanı yaşı, takip süresi ve GGT parametreleri haricinde normal dağılıma sahip olduğu belirlenmiştir. Bu sebeple parametrik ve non-parametrik analizlerden yararlanılmıştır.

Normal dağılım gösteren sayısal parametrelerin, gruplar arası karşılaştırılmasında Bağımsız örneklem T-Testi ve Anova (Tek Yönlü Varyans) analizi kullanılmıştır. Anova analizinde anlamlı sonuç alınması durumunda, hangi parametreler arasındaki farkın anlamlı olduğunu değerlendirmek için Benferroni testinden faydalanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal parametrelerin,

gruplar arası karşılaştırılmasında Mann Whitney-U Testi ve Kruskal Wallis-H testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis-H testi anlamlı sonuç alınması durumunda, hangi parametreler arasındaki farkın anlamlı olduğunu değerlendirmek için ikili karşılaştırmalar (Pairwise Comparasions) testinden faydalanılmıştır.

Araştırma parametreleri arasındaki ilişkinin tespit edilebilmesi amacıyla Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

CD 30 boyama sonuçlarının tanı koyma parametresi olarak kullanılıp kullanılamayacağını incelenmesi için ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) analizi uygulanmıştır.

Analizlerin değerlendirilmesinde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Eskişehir Osmangazi Üniversite Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Bölümü'nde son 11 yıl içerisinde inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı alan 110 hasta içerisinde, başvuru anında terminal ileum biyopsisi alınmış olan 88 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan 88 hastanın 44'ü (%50) erkek, 44'ü (%50) kadındı. Hastaların tanı yaşı ortalaması $12,6 \pm 3,7$ yıldır (2-18 yaş). Çalışmaya dahil edilen hastaların 50'si (%56,8) ÜK, 30'u (%34,1) CH ve 8'inde (%9,1) SK tanısı saptandı. Hastaların 9'unda (%10,2) büyüme geriliği görüldü (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastalara Ait Demografik Veriler ve Tanıları

		Ortalama $\pm$ Ss.	Ortanca (Min – Max)
Tanı Yaşı (Yıl)		12,6 $\pm$ 3,7	14 (2 – 18)
		n (%)	
Cinsiyet	Erkek	44 (50)	
	Kadın	44 (50)	
Büyüme Geriliği	Yok	79 (89,8)	
	Var	9 (10,2)	
Tanı	Ülseratif kolit	50 (56,8)	
	Crohn hastalığı	30 (34,1)	
	SK (Sınıflandırılmayan Kolit)	8 (9,1)	

Tanı anındaki yaşlarına göre hastaların 66'sı pediatrik yaş grubunda (10-18 yaş) (%75), 14'ü erken başlangıçlı (6-10 yaş) (%15,9), 7'si çok erken başlangıçlı (2-6 yaş) (%8) ve 1'i infantil yaş grubundaydı (0-2 yaş) (%1,1). Yaşa göre tanıların dağılımı Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Yaşa Göre Tanıların Dağılımı

Yaşa göre İBH	Tanı			Toplam
	Ülseratif Kolit (n=50)	Crohn Hastalığı (n=30)	SK (n=8)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0-2 yaş infantil başlangıçlı	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	1 (1,1)
2-6 yaş Çok erken başlangıçlı	5 (10)	1 (3,3)	1 (12,5)	7 (8)
6-10 yaş erken başlangıçlı	9 (18)	3 (10)	2 (12,5)	14 (15,9)
>10 yaş erişkin tip	36 (72)	26 (86,7)	4 (50)	66 (75)
Toplam	50 (100)	30 (100)	8 (100)	88 (100)

SK:Sınıflandırılmayan Kolit

Hastaların demografik verilerinin tanı grupları arasında karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçları Tablo 4.3'te verilmiştir. Crohn hastalarının yaşının ($17,4 \pm 3,32$ yaş), SK hastalarının yaşına ($12,5 \pm 6,39$ yaş) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,008$). Crohn hastalarının tanı yaşının ($13,8 \pm 3,2$), ülseratif kolit ($12,3 \pm 3,6$) ve SK hastalarının yaşına ($10 \pm 5,2$) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,034$). Hastaların cinsiyeti, büyüme geriliği varlığı ve takip süresi hastalık grupları arasında farklılık göstermedi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların Demografik Verilerinin Tanı Gruplarına Göre Değerlendirilmesi

Hastaların Demografik Bilgileri	Ülseratif Kolit (n=50)	Crohn Hastalığı (n=30)	Sınıflandırılmayan Kolit (n=8)	p
	Ort. $\pm$ Ss.	Ort. $\pm$ Ss.	Ort. $\pm$ Ss.	
Yaş	$15,98 \pm 3,70$	$17,4 \pm 3,32$	$12,5 \pm 6,39$	0,008^a
Tanı Yaşı	$12,3 \pm 3,6$	$13,8 \pm 3,2$	$10 \pm 5,2$	0,034^b
Takip Süresi	$3,68 \pm 2,53$	$3,03 \pm 2,17$	$2,5 \pm 2$	0,355 ^b

Tablo 4.3. “Devam” Hastaların Demografik Verilerinin Tanı Gruplarına Göre Değerlendirilmesi

		n (%)	n (%)	n (%)	p
Cinsiyet	Erkek (n=44)	23 (46)	17 (56,7)	4 (50)	0,695 ^c
	Kadın (n=44)	27 (54)	13 (43,3)	4 (50)	
Büyüme	Yok (n=79)	43 (86)	29 (96,7)	7 (87,5)	0,255 ^c
Geriliği	Var (n=9)	7 (14)	1 (3,31)	1 (12,5)	

p<0,05; a:Anova Analizi; b: Kruskal Wallis-H Testi ve c: Fisher Exact Testi uygulanmıştır.

4.2. Sınıflamaya Yönelik Bulgular

Endoskopik Paris sınıflamasına göre; ülseratif kolit ve SK hastalarının 9'u (%15,5) E1, 12'si (%20,7) E2, 3'ü (%5,2) E3 ve 34'ü (%58,6) E4 grubunda yer almıştı. Ülseratif kolit ve SK hastalar içerisinde büyüme geriliği olan 8 (%13,7) hasta vardı.

Paris sınıflaması, histopatolojik tutulumu göre değerlendirildiğinde; ülseratif kolit ve SK hastalarının 5'i (%8,6) E1, 12'si (%20,7) E2, 3'ü (%5,2) E3 ve 38'i (%65,5) E4 grubunda yer almıştı. Bu bağlamda, sadece ülseratif koliti olan hastalar değerlendirmeye alındığında (50 hasta), hastaların 4'ü (%8) E1, 13'ü (%26) E2, 3'ü (%6) E3 ve 30'u (%60) E4 sınıflamasında yer almıştı. Ülseratif kolitli hastalar içerisinde büyüme geriliği olan 7 (%14) hasta vardı.

Crohn hastaları Paris sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, hastalık tutulum yerine göre; hastaların 4'ü (%13,3) L1, 6'sı (%20) L2, 10'u (%33,3) L3, 3'ü (%10) L4 ve 7'si (%23,4) L3+L4 sınıflamasında yer almıştı. Hastalık davranışına göre; Crohn hastalarının 21'i (%70) B1, 1'i (%3,3) B2, 6'sı (%20) B3 ve 2'si (%6,7) B2+B3 sınıflamasında yer almıştı. Ayrıca, Crohn hastalarının 24'ünde (%80) perianal tutulum yok iken, 6'sında (%20) perianal tutulum vardı. Crohn hastaları içerisinde büyüme geriliği olan 1 (%3,3) hasta vardı.

CH4Risk sınıflamasına göre; Crohn hastalarının 16'sının (%53,3) düşük-orta risk, 14'ünün (%46,7) yüksek risk sınıflamasında yer aldığı görüldü (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Sınıflamaya Yönelik Genel Bulgular

Tanı	Sınıflama	n (%)
Ülseratif Kolit ve Sınıflandırılmayan kolit (n=58)	Endoskopik değerlendirmeye göre	E1 9 (15,5)
		E2 12 (20,7)
		E3 3 (5,2)
		E4 34 (58,6)
	Histopatolojik tutuluma göre	E1 5 (8,6)
		E2 12 (20,7)
		E3 3 (5,2)
		E4 38 (65,5)
	Büyüme geriliği	Yok 50 (86,3) Var 8 (13,7)
Ülseratif Kolit (n=50)	Endoskopik değerlendirmeye göre	E1 7 (14)
		E2 11 (22)
		E3 3 (6)
		E4 29 (58)
	Histopatolojik tutuluma göre	E2 4 (8)
		E3 13 (26)
		E4 3 (6)
		E4 30 (60)
	Büyüme geriliği	Yok 43 (86) Var 7 (14)
Crohn hastalığı (n=30)	CH ₁ L	L1 4 (13,3)
		L2 6 (20)
		L3 10 (33,3)
		L4 3 (10)
		L3+L4 7 (23,4)
	CH ₂ B	B1 21 (70)
		B2 1 (3,3)
		B3 6 (20)
		B2+B3 2 (6,7)
	CH ₃ P	Perianal Tutulum Yok 24 (80) Perianal Tutulum Var 6 (20)
	CH ₄ Risk	Düşük-Orta Risk 16 (53,3)
		Yüksek Risk 14 (46,7)
	Büyüme geriliği	Yok 29 (96,7) Var 1 (3,3)

4.3. Laboratuvar Sonuçlarına Yönelik Bulgular

Hastaların tanı anında bakılan hemogram, sedimentasyon değeri ve biyokimyasal parametreleri Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar Sonuçları	Ortalama $\pm$ Ss.	Ortanca (Min – Max)
AST (IU/L)	21 $\pm$ 11	18 (5 – 61)
ALT (IU/L)	16 $\pm$ 18	13 (3 – 149)
GGT (IU/L)	17,1 $\pm$ 21,8	11 (4 – 170)
ALP (IU/L)	166 $\pm$ 126	130 (43 – 755)
Albumin (g/dL)	4,1 $\pm$ 0,7	4,3 (2,1 – 5,3)
Sedim (mm/saat)	32 $\pm$ 26	25 (2 – 130)
Hemoglobin (g/dL)	11,8 $\pm$ 2,3	12 (5,1 – 16,1)
Lökosit (/mm ³)	9224 $\pm$ 3579	8300 (3550 – 21260)
Trombosit	402523 $\pm$ 124114	394500 (178000 – 759000)

Hastaların laboratuvar sonuçları ile tanıların karşılaştırılması Tablo 4.6'da verilmiştir.

Sınıflandırılmayan koliti olan hastaların AST (33,63 $\pm$ 17,36 IU/L) sonuçlarının, ÜK ve CH'a göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü (p=0,001). Sınıflandırılmayan koliti olan hastaların CH'a göre albümin sonuçlarının daha yüksek, sedimentasyon sonuçlarının ise daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla p=0,028 ve p=0,049). Crohn hastalarının trombosit sonuçlarının, ülseratif kolit hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü (p=0,009). ALT, GGT, ALP, hemoglobin ve lökosit sonuçları, hastalık gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Laboratuvar Sonuçları ile Tanılarının Karşılaştırılması

Laboratuvar Sonuçları	Ülseratif Kolit (n=50)	Crohn Hastalığı (n=30)	SK (n=8)	<i>p</i>
	Ort. ± Ss.	Ort. ± Ss.	Ort. ± Ss.	
AST (IU/L)	20,04 ± 8,9	18,33 ± 10,29	33,63 ± 17,36	0,001^a
ALT (IU/L)	14,6 ± 9,83	16,73 ± 26,66	22,5 ± 12,97	0,488 ^a
GGT (IU/L)	12,2 ± 6	22,9 ± 30	25,6 ± 39,4	0,107 ^b
ALP (IU/L)	161,58 ± 123,18	147,8 ± 97,35	258,13 ± 198,24	0,081 ^a
Albumin (g/dL)	4,2 ± 0,7	3,93 ± 0,58	4,61 ± 0,43	0,028^a
Sedim (mm/saat)	30,24 ± 25,66	39,66 ± 28,08	15,25 ± 10,68	0,049^a
Hemoglobin (g/dL)	11,73 ± 2,5	11,64 ± 2,04	12,5 ± 2,27	0,646 ^a
Lökosit (/mm ³)	8767,8 ± 3145,4	10018 ± 4200	9100 ± 3563,8	0,321 ^a
Trombosit (/mm ³)	376060 ± 106003,54	457800 ± 133034,19	360625 ± 139179,16	0,009^a

p<0,05; a: Anova Analizi ve b: Kruskal Wallis-H Testi uygulanmıştır.

Perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor tetkiki bakılmış olan 53 hastanın 31'i (%58,5) negatif, 10'u (%18,9) 1+, 3'ü (%5,6) 2+ ve 9'u (%17) 3+ bulunmuştu. Elli dört hastada ASCA tetkiki yapılmıştı ve 48'inde (%92,9) negatif, 2'sinde (%3,7) 1+ ve 4'ünde (%7,4) 3+ saptanmıştı.

Tanı anında bakılan dışkı mikroskopi sonuçlarına göre; hastaların 53'ünde (%60,9) normal bulgular, 18'inde (%20,7) amip kistleri, 3'ünde (%3,4) maya, 8'inde (%9,2) *blastocystis hominis*, 2'sinde (%2,3) *cryptosporidium* ve 3'ünde de (%3,4) diğer patojenler izlenmişti (Tablo 4.7).

Hastaların 55'inde tanı anında MRCP yapılabildiği, 7'sinde (%8) sklerozan kolanjit bulguları vardı ve 48 (%54,5) hastada MRCP normal olarak değerlendirildi.

Tablo 4.7. Hastaların Laboratuvar ve Görüntüleme Sonuçları

Hastaların laboratuvar ve görüntüleme sonuçları		n (%)
pANCA (n=53)	Negatif	31 (58,5)
	1+	10 (18,9)
	2+	3 (5,6)
	3+	9 (17)

Tablo 4.7. “Devam” Hastaların Laboratuvar ve Görüntüleme Sonuçları

ASCA (n=54)	Negatif	48 (92,9)
	1+	2 (3,7)
	3+	4 (7,4)
Dışkı Mikroskopi (n=87)	Normal	53 (60,9)
	Amip Kisti	18 (20,7)
	Maya	3 (3,4)
	Blastocystis hominis	8 (9,2)
	<i>Cryptosporidium</i>	2 (2,3)
	Diğer	3 (3,4)
MRCP (n=88)	MRCP tanı anında yapılmamış	33 (37,5)
	Normal	48 (54,5)
	Sklerozan Kolanjit Bulguları Var	7 (8)

Crohn hastalarının ASCA dağılımlarının, ülseratif kolit ve SK hastalarına göre istatistiksel olarak farklı dağılım gösterdiği belirlendi ($p=0,032$). Hastaların pANCA ($p=0,103$) ve MRCP ($p=0,086$) sonuçları hastalık gruplarına göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastalık Gruplarına Göre pANCA, ASCA ve MRCP Sonuçları

Endoskopi ve Kolonoskopi Sonuçları		Ülseratif Kolit (n=50)	Crohn Hastalığı (n=30)	SK (n=8)	<i>p</i>
		n (%)	n (%)	n (%)	
pANCA (n=53)	0 (n=31)	11 (40,7)	16 (76,2)	4 (80)	0,103
	1+ (n=10)	9 (33,3)	1 (4,8)	0 (0)	
	2+ (n=3)	2 (7,5)	1 (4,8)	0 (0)	
	3+ (n=9)	5 (18,5)	3 (14,2)	1 (20)	
ASCA (n=54)	0 (n=48)	28 (100)	16 (72,7)	4 (100)	0,032
	1+ (n=2)	0 (0)	2 (9,1)	0 (0)	
	3+ (n=4)	0 (0)	4 (18,2)	0 (0)	

Tablo 4.8 “Devam” Hastalık gruplarına göre pANCA, ASCA ve MRCP sonuçları

MRCP (n=88)	MRCP yapılamamış (n=33)	21 (42)	8 (26,7)	4 (50)	0,086
	Normal (n=48)	25 (50)	21 (70)	2 (25)	
	SKol Bulguları Var (n=7)	4 (8)	1 (3,3)	2 (25)	

$p<0,05$; SKol: Sklerozan Kolanjit; Fisher Exact Testi uygulanmıştır.

4.4. CD30 Boyama Sonuçlarına Yönelik Bulgular

Histopatolojik incelemede mide, terminal ileum ve kolon biyopsilerinde CD30 boyaması yapılmış ve CD30 pozitif boyanan hücre sayıları değerlendirilmiştir. Buna göre CD30 pozitif boyanan hücre sayıları ortalamaları midede 4 ± 4 (0-20) hücre; terminal ileumda 5 ± 5 (0-28) hücre, kolonda 11 ± 12 (0-80) hücre ve rektumda 10 ± 7 (1-27) hücre olarak bulunmuştur (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. CD30 Boyama Sonuçlarına Yönelik Genel Bilgiler

CD30 Boyama Sonuçları	Ortalama $\pm$ Ss.	Ortanca (Alt – Üst)
Mide	4 ± 4	3 (0 – 20)
Terminal İleum	5 ± 5	3 (0 – 28)
Kolon	11 ± 12	8 (0 – 80)
Rektum	10 ± 7	8 (1 – 27)

Hastaların tanı gruplarına göre CD30 boyama sonuçları Tablo 4.10’da verilmiştir. Terminal ileum ve rektum CD30 boyamaları, hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Terminal ileumda CD30 boyanan hücre sayısının ülseratif kolitli hastalarda ($3,14\pm2,28$ hücre), Crohn hastalarına ($7,53\pm7,29$ hücre) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü ($p=0,001$). Rektumda CD30 boyanan hücre sayısının ise, ülseratif kolitli hastalarda ($14,38 \pm 7,29$ hücre), Crohn hastalarına ($7,53\pm7,29$ hücre) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,046$). Hastaların mide ve kolonda CD30 pozitif boyanan hücre sayıları, hastalık grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Tablo 4.10. CD30 Boyama Sonuçlarının Hastalık Tanılarına Göre Karşılaştırması

CD30 Boyama Sonuçları	Ülseratif Kolit (n=50)	Crohn Hastalığı (n=30)	SK (n=8)	p
	Ort. ± Ss.	Ort. ± Ss.	Ort. ± Ss.	
Mide	3,96 ± 2,79	4,43 ± 4,8	2 ± 2,07	0,238
Terminal İleum	3,14 ± 2,28	7,53 ± 7,29	4,75 ± 3,57	0,001
Kolon	12,88 ± 12,32	10 ± 11,33	7,5 ± 6,78	0,349
Rektum	14,38 ± 7,29	8,12 ± 6,8	7 ± 5,57	0,046

$p<0,05$; Anova analizi kullanılmıştır.

Ülseratif kolit veya SK'sı olan hastalarda histopatolojik olarak Paris sınıflamasının ve CD30 boyama sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 4.11'da verilmiştir. Paris sınıflamasına göre E3 olan hastalarda kolonda CD30 boyanan hücre sayısı (32,33±4,42 hücre), E2 (5,83±4,13 hücre) ve E4 (12,43±7,86 hücre) olan hastalardaki hücre sayısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,004$). Ülseratif kolit veya SK'sı olan hastaların mide ($p=0,713$), terminal ileum ($p=0,121$) ve rektum ($p=0,442$) CD30 boyama sonuçları, Paris sınıflandırmasına göre farklılık göstermedi.

Tablo 4.11. Ülseratif kolit ve SK'sı Olan Hastalarda Paris Sınıflandırmasına Göre CD30 Boyama Sonuçlarının Değerlendirilmesi

CD30 Boyama Sonuçları	E1	E2	E3	E4	p
	Ort. ± Ss.	Ort. ± Ss.	Ort. ± Ss.	Ort. ± Ss.	
Mide (n=2-12-3-37)	3,25 ± 2,96	3,08 ± 1,62	5 ± 1	3,81 ± 3,13	0,713
Terminal İleum (n=5-12-3-38)	3,6 ± 2,96	1,92 ± 1,78	5 ± 3,46	3,66 ± 2,5	0,121
Kolon (n=5-12-3-38)	11,4 ± 9,29	5,83 ± 4,13	32,33 ± 4,42	12,43 ± 7,86	0,004

Tablo 4.11. Ülseratif kolit ve SK'sı Olan Hastalarda Paris Sınıflandırmasına Göre CD30 Boyama Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Rektum (n=2-4-0-10)	12 ± 5,65	9 ± 4,24	-	14,8 ± 8,49	0,442
---------------------	-----------	----------	---	-------------	-------

$p<0,05$; Anova analizi kullanılmıştır.

Hastaların mide, terminal ileum, kolon ve rektumda CD30 boyama sonuçları ile hastalarda büyüme geriliği varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. CD30 Boyama Sonuçları ile Büyüme Geriliği Karşılaştırması

CD30 Boyama Sonuçları	Büyüme Geriliği Yok	Büyüme Geriliği Var	<i>p</i>
	Ort. ± Ss.	Ort. ± Ss.	
Mide(n=75-9)	3,75 ± 3,11	5,44 ± 3,26	0,445
Terminal İleum (n=79-9)	4,65 ± 4,79	6 ± 7,46	0,452
Kolon (n=78-9)	10,71 ± 10,61	17,67 ± 17,34	0,089
Rektum (n=31-2)	10,55 ± 7,35	9,50 ± 12	0,850

$p<0,05$; Bağımsız Örneklem T-testi kullanılmıştır.

Crohn hastalarında mide, terminal ileum, kolon ve rektumda CD30 boyama sonuçlarında, CH4Risk gruplarına göre anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Crohn Hastalarının CD30 Boyama Sonuçları ile CH4Risk Grubu Karşılaştırması

CD30 Boyama Sonuçları	CH4Risk Düşük-Orta Risk	CH4Risk Yüksek Risk	<i>p</i>
	Ort. ± Ss.	Ort. ± Ss.	
Mide (n=15-13)	4,4 ± 4,2	4,46 ± 4,85	0,974
Terminal İleum (n=16-14)	6,63 ± 6,62	8,57 ± 8,11	0,476
Kolon (n=16-13)	10 ± 4,02	10 ± 7,32	1,000
Rektum (n=9-8)	4,89 ± 2,93	11,75 ± 8,2	0,053

$p<0,05$; Bağımsız Örneklem T-testi kullanılmıştır.

Hastaların CD30 boyama sonuçları ile laboratuvar bulguları arasında ilişki olup olmadığını belirlemeye yönelik yapılmış olan analiz sonuçları Tablo 4.14'te verilmiştir. Hastaların laboratuvar bulguları ile CD30 boyama sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,05$).

Tablo 4.14. CD30 Boyama Sonuçları ile Laboratuvar Bulguları Arasındaki İlişki

Belirteç		Mide	Terminal İleum	Kolon	Rektum
Albümin (g/dL)	<i>r</i>	-0,032	-0,063	-0,040	0,288
	<i>p</i>	0,772	0,561	0,712	0,104
Sedimentasyon (mm/saat)	<i>r</i>	0,095	0,094	-0,019	-0,094
	<i>p</i>	0,394	0,385	0,860	0,611
Hemoglobin (g/dL)	<i>r</i>	0,105	0,060	-0,105	0,141
	<i>p</i>	0,340	0,580	0,331	0,434
Lökosit (mcL)	<i>r</i>	-0,084	0,063	0,019	-0,074
	<i>p</i>	0,450	0,561	0,864	0,684
Trombosit (/L)	<i>r</i>	-0,142	0,004	-0,018	-0,031
	<i>p</i>	0,197	0,973	0,866	0,866

$p < 0,05$; Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

Hastaların 32'sinde (%54,1) terminel ileum histopatolojik incelemesinde ileit bulgusu vardı ve 56'sında (%53,6) ileit saptanamdı. Tanılara göre ileit varlığı değerlendirildiğinde, Crohn hastalarında (28 hasta, %93,3), ülseratif kolit (24 hasta, %48) ve SK (56 hasta, %53,6) hastalarına göre ileit bulgusuna anlamlı olarak daha yüksek oranda rastlandı (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. İleit Varlığına Göre Tanıların Dağılımı

İleit	Ülseratif Kolit (n=50)	Crohn Hastalığı (n=30)	SK (n=8)	<i>p</i>
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
Yok (n=32-%54,1)	26 (52)	2 (6,7)	4 (50)	0,001*
Var (n=56-%53,6)	24 (48)	28 (93,3)	4 (50)	
Toplam	50 (100)	30 (100)	8 (100)	

$p < 0,05$; Ki-kare testi kullanılmıştır.

Mide ($p=0,379$), terminal ileum ($p=0,154$) ve kolonda ($p=0,958$) CD30 boyama sonuçları ile ileit varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. CD30 Boyama Sonuçları ile İleit Varlığı Karşılaştırması

CD30 Boyama Sonuçları	İleit Yok (n=32)	İleit Var (n=52)	<i>p</i>
	Ort. ± Ss.	Ort. ± Ss.	
Mide	3,88 ± 2,81	3,96 ± 3,58	0,915
Terminal İleum	3,59 ± 2,67	5,46 ± 5,19	0,097
Kolon	11,13 ± 8,31	11,60 ± 13,26	0,856
Rektum	11,17 ± 7,14	10,33 ± 7,62	0,808

p<0,05; Bağımsız Örneklem T-testi kullanılmıştır.

Mide (*p*=0,358), terminal ileum (*p*=0,586), kolon (*p*=0,863) ve rektumda (*p*=0,172) CD30 boyama sonuçları ile Crohn hastalarında granülom varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Crohn Hastalarının CD30 Boyama Sonuçları ile Granülom Varlığı Karşılaştırması

CD30 Boyama Sonuçları	Granülom Yok	Granülom Var	<i>p</i>
	Ort. ± Ss.	Ort. ± Ss.	
Mide (n=19-9)	3,84 ± 3,56	5,67 ± 5,33	0,358
Terminal İleum (n=21-9)	7,05 ± 6,95	8,67 ± 8,36	0,586
Kolon (n=20-9)	10,25 ± 3,09	9,44 ± 6,44	0,863
Rektum (n=13-4)	6,85 ± 6,02	12,25 ± 8,46	0,172

p<0,05; Bağımsız Örneklem T-testi kullanılmıştır.

4.5. CD30 Boyama Sonuçlarının Tanı Koyma Yeterliliği

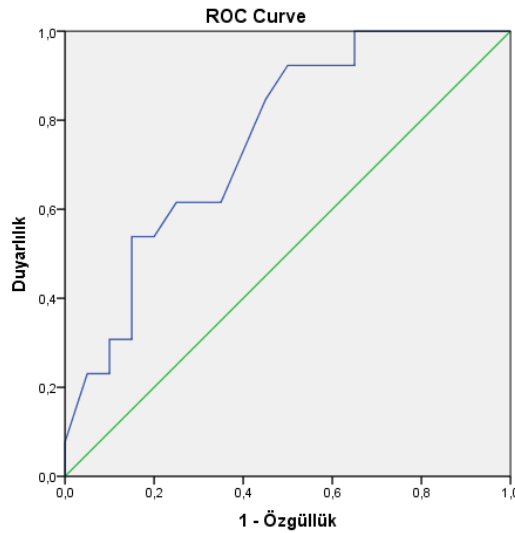
CD 30 Boyama sonuçlarının, ülseratif kolit tanı parametresi olarak kullanılıp kullanılamayacağı ROC analizi ile incelendi ve analiz sonuçları Tablo 4.18’de verildi.

Tablo 4.18. ROC Analizi Sonuçları (Ülseratif Kolit)

CD30 Boyama Sonuçları	Eğri Altı Alan (AUC)	S.H.	p	Güven Aralığı (%95)		Kesme Değeri
				En Düşük	En Yüksek	
Mide	,663	,113	0,143	,442	,883	-
Terminal İleum	,426	,118	0,505	,194	,658	-
Kolon	,696	,098	0,078	,503	,889	-
Rektum	,727	,093	0,041	,545	,910	22,5

$p < 0,05$

Mide (0,663), terminal ileum (0,426) ve kolon (0,696) CD 30 boyama sonuçlarına ait eğri altında kalan alan değerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0,05$). Ayrıca AUC değeri 0.7'nin altında olduğu için kabul edilebilirlik sınırlarının dışında idi. Bu sebeple mide, terminal ileum ve kolon için kesme değeri hesaplanmadı. Rektum boyama sonuçlarına ait eğri altında kalan alan değerinin (0,727) istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,05$). Rektumda CD30(+) boyanan hücre sayısının 10,5 hücre ve üzerinde olmasının %62 duyarlılık ve %75 özgüllük ile ülseratif kolit tanısını belirleyebileceği saptandı. Yapılmış olan ROC analizine ait AUC grafiği Şekil 4.1'de verildi.



Şekil 4.1. ROC Analizi Sonuçları (Ülseratif Kolit, rektum örneklerinde CD boyanan hücreler)

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, gastrointestinal sistemde atakla seyir gösteren, çok faktörlü kronik idiyopatik inflamasyon ile karakterize, multisistemik hastalıklardır (1). Başlıca Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olarak iki klinik şekli olup, daha az oranda da sınıflandırılmayan (“unclassified”) kolit formu da vardır. Tüm İBH’ların %25’i pediatrik hasta grubunda izlenmekte olup erken başlangıçlı olan ve daha geç başlayan yaş grupları arasında hastalık seyri, tutulumu, komplikasyonları farklılıklar gösterebilmektedir (7).

Çeşitli ülkelerde İBH sıklıkları ve dağılımları farklılık göstermektedir. Kuzey Amerika ve Kanada’da, CH’ye sık rastlandığı bildirilirken, Norveç’te ise çocukluk çağında ÜK’nin daha fazla görüldüğü belirtilen çalışmalar mevcuttur (57, 188, 189). Çalışmamızda, hastalarımızın 50’sine (%56,8) ÜK, 30’una (%34,1) CH ve 8’ine (%9,1) SK tanısı konulmuştur.

Pediatrik CH’ye odaklanmış olan bir başka çalışmada, CH prevalansının erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur (190). Bu durum, pediatrik İBH’nın görülme sıklığında cinsiyetler arasında bir fark olabileceğini ve erkeklerin CH’den daha sık etkilendiğini düşündürmektedir. Fakat, literatürde İBH’nın cinsiyetten bağımsız olduğuna dair yapılan çalışmalar da mevcuttur (18). Çalışmamızdaki 88 hastanın 44’ü (%50) erkek iken, 44’ü (%50) kadındı. Sonuç olarak, çalışmamızda hastalığın önemli bir cinsiyet önyargısı olmaksızın hem erkekleri hem de kadınları etkileyebileceğini düşünmekle birlikte, cinsiyet farkını değerlendirebilmek için daha geniş çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki hastaların yaşları 2 ile 18 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması $12,64 \pm 3,75$ yıldır. Pediatrik İBH başlangıç yaşı ve ortalama yaşı mevcut referanslara göre değişkenlik gösterebilmektedir. Lee ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları bir alışmada İBH’li hastaların yaklaşık %15 ila %25’inde semptomların 20 yaşından önce başladığını belirtmişlerdir (191). Çalışmamızda, hastaların 66’sı pediatrik yaş grubunda 10-18 yaş (%75) 14’ü erken başlangıçlı (6-10 yaş) (%15,9) 7’si çok erken başlangıçlı (2-6 yaş) (%8), 1’i infantil yaş grubunda (0-2 yaş) yer almaktaydı. Literatüre bakıldığında, İBH’lı hastaların yaklaşık %25’i 18 yaşından

önce teşhis edilir ve etkilenen çocuk ve ergenlerin yaklaşık dörtte biri teşhis sırasında 10 yaşın altındadır (192). Çalışmamızda, hastalarımızın 22'si (%25), literatüre uygun şekilde, erken başlangıçlı İBH (<10yaş) tanısı almıştı.

Çalışmamızdaki hastaların 9'unda (%10,2) büyüme geriliğine rastlanmıştır. Büyümenin bozulması, çocuk hastalarda İBH'nın en ciddi komplikasyonlarından biri olarak kabul edilmektedir (193). İnflamatuvar bağırsak hastalarında görülen lineer büyüme geriliği, malabsorpsiyon, iştahsızlık ve kronik inflamasyon gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Crohn hastalarında, ÜK hastalarına göre büyüme geriliği görülme olasılığının iki kat daha fazla olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur (194). Crohn hastalığındaki ince bağırsak tutulumuna bağlı olarak gelişen malabsorbsiyon, bu durumda etkili bir faktör olabilir. Fakat, çalışmamızda büyüme geriliği, hastalık grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Endoskopik Paris sınıflamasına göre çalışmamızda yer alan ; ÜK ve İK'li hastalarının 9'u (%15,5) E1, 12'si (%20,7) E2, 3'ü (%5,2) E3 ve 34'ü (%58,6) E4 sınıflamasında yer almıştır. Çocukluk çağında, ÜK'in erişkinlerden farklı olarak daha sıklıkla yaygın tutulum ile başvurduğu ve ağır klinik gösterdiği bilinmektedir (195). Bölümümüzde izlediğimiz kolitli hastaların da, literatüre uygun şekilde, yaklaşık %63,8'inin yaygın/pankolit tutulum ile başvurduğu görülmektedir.

Çalışmamızın Paris sınıflaması histopatolojik tutulumu göre değerlendirildiğinde ; ÜK ve SK'lı hastalarının 5'i (%8,6) E1, 12'si (%20,7,6) E2, 3'ü (%5,2) E3 ve 38'i (%65,5) E4 sınıflamasında yer almıştı. Buna göre, endoskopik olarak E1 olarak değerlendirilen 4 hastanın, histopatolojik olarak pankolit tutulum gösterdiği izlenmektedir. Endoskopik değerlendirmede mukoza normal olarak değerlendirilse bile tüm segmentlerden biyopsi almak hastalığın yaygınlığını daha iyi gözlemek açısından önemlidir. Bu durum, özellikle başlangıçta endoskopik olarak sol kolon tutulumu ile sınırlı, fakat takipte daha ağır klinik gösteren bazı vakaların belirlenebilmesi açısından da anlamlı olabilir. Endoskopik-histopatolojik tutulum farklılıklarını değerlendiren daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Histopatolojik değerlendirmede, CH'da üst gastrointestinal sistem tutulumu sıklıkla beklenen bir bulgu olmasına rağmen, son yıllarda yapılan çalışmalarda,

ülseratif kolit hastalarında da, özofagus, mide ve duodenumda tutulumun görüldüğü saptanmıştır (112, 196). Biz de ülseratif kolitli hastalarımızda mide ve terminal ileumda inflamasyon bulguları gösterdik.

Çalışmamızdaki SK hastalarının albümin ($4,61 \pm 0,43$ g/dL) sonuçlarının crohn hastalarına göre daha yüksek ($p=0,028$), sedim sonuçlarının ($15,25 \pm 10,68$ mm/saat) daha düşük ($p=0,040$) olduğu ve CH'nin trombosit ($457800 \pm 133034,19$ hücre/mL) sonuçlarının, ÜK hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu ($p=0,009$) görülmekle birlikte, bu verileri değerlendirebilmek için çalışmamızdaki hasta sayısının yeterli olmadığını düşünmekteyiz. Literatürdeki çalışmalar ışığında sadece laboratuvar verilerine dayanarak İBH' larda ayırıcı tanı yapmak mümkün gözükmemektedir (197). İBH'lılarda laboratuvar verilerini diğer klinik parametrelerle birlikte değerlendirmek ve takipte aktivite süphesinde kullanmak daha faydalı olacaktır.

Çalışmamızda pANCA tetkiki yapılan 53 hastanın sonuçlarına göre; hastaların 31'i (%58,5) negatif, 10'u (%18,9) 1+, 3'ü (%5,6) 2+ ve 9'u (%17) 3+ ti. ASCA tetkiki yapılan 54 hastanın sonuçlarına göre; hastaların 48'i (%92,9) negatif ve 2'si (%3,7) 3+ ti. Hastaların p-ANCA ve ASCA sonuçları, tanıya göre istatistiksel olarak farklı değildi .

Literatüre bakıldığında hastalarımızdaki verilerden farklı olarak bulunmuş çalışmalar ASCA ve p-ANCA'nın İBH'nın spesifik klinik fenotipleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir; ASCA CH'de, p-ANCA ise ÜK'de daha yaygın olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (86, 198-202). Ayrıca, bu antikorların varlığı hastalığın şiddeti ve lokalizasyonu ile ilişkilendirilmiştir; yüksek ASCA titreleri, özellikle ince bağırsakta fibrostenoz ve perforasyonlar ile daha şiddetli bir CH seyri ile ilişkilidir (203). ASCA ve p-ANCA'nın birlikte kullanımının, özellikle çocuk hastalarda İBH tanısında spesifik ve yararlı bir noninvaziv test olarak önerildiğine dair yapılmış olan çalışmalar da mevcuttur (199). Anti *Saccharomyces Cerevisiae* Antikoru ve p-ANCA, İBH için biyobelirteçler olarak umut vaat etse de bunların tanısal ve prognostik değerinin diğer klinik ve laboratuvar parametreleriyle birlikte yorumlanması gerektiğini belirtmek önemlidir. Ayrıca, bu antikorların varlığı İBH'ye özgü olmayabilir, çünkü kistik fibroz ve otoimmün karaciğer hastalıkları gibi diğer

durumlarda da tespit edilmişlerdir (204-206). Çalışmamızda hastaların p-ANCA ve ASCA sonuçları, tanıya göre istatistiksel olarak farklılık göstermedi. Bu bulgular, İBH tiplerinin ayırımında farklı serolojik belirteçlere duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır.

Sklerozan kolanjit, intra ve ekstra hepatik safra yollarını etkileyen, kronik seyirli, inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanların %1-8'inde görüldüğü ve ağırlıklı olarak ÜK'li hastalarda geliştiği belirtilmiştir (207, 208). Çalışmamızdaki MRCP sonuçlarına göre; hastaların 55'ine tanı anında MRCP yapılabiliyordu, literatüre uygun şekilde 7'sinde (%8) sklerozan kolanjit bulguları vardı. Fakat, çalışmamızda, hastaların MRCP sonuçları, hastalık tanılarına göre istatistiksel olarak farklılık göstermedi. Ayrıca, İBH tanısı alan hastalarda, hastalık tipi, yaygınlığı, davranış biçimi veya tanı anındaki laboratuvar bulguları sklerozan kolanjit tanısı için ayırtedici bir farklılık göstermemektedir. Bu nedenle, tüm hastalara tanı anında MRCP istenmesi, sklerozan kolanjitin erken tanısı için gereklidir.

Hastalarımızın Dışkı mikroskopi sonuçlarına göre; hastaların 53'ü (%60,9) normal, 18'i (%20,7) amip kisti, 3'ü (%3,4) maya, 8'i (%9,2) *blastocystis hominis*, 2'si (%2,3) *cryptosporidium* ve 3'ü (%3,4) diğer sonuçlar belirlendi. Hastalarımızdaki dışkı mikroskopi sonuçları, tanıya göre istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p>0,05$). Literatür verileri ile karşılaştırıldığında *Blastocystis*, *Giardia* ve amip gibi parazitik enfeksiyonlar, pediatrik İBH hastalarının dışkı örneklerinde mikroskopi yoluyla yaygın olarak tespit edilmektedir (209, 210). Bu enfeksiyonlar İBH semptomlarını karmaşık hale getirebilir. Pediatrik İBH hastalarında mikroskopi ile tespit edilen parazit enfeksiyonlarının prevalansı, coğrafi bölgeye ve kullanılan konsantrasyon tekniklerine bağlı olarak büyük farklılıklar gösterdiğine dair yapılan çalışmalar da mevcuttur (211, 212). Dışkı mikroskopisi, pediatrik İBH'de, parazit enfeksiyonlarını tespit etmek için önemli bir başlangıç tanı aracı olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, dışkı antijen testleri ve PCR gibi tamamlayıcı testler, parazit türlerinin ve enfeksiyonların daha doğru bir şekilde tanımlanmasını sağlayabilirler.

CD30, tümör nekroz faktörü reseptör ailesine ait bir plazma membran proteinidir ve çeşitli hücre tiplerinde ifade edilmesine rağmen, öncelikle T ve B hücrelerinde ve Hodgkin lenfoma gibi bazı neoplastik hastalıkların bir belirteci olarak incelenmiştir (213). T hücrelerinde CD30 ekspresyonu, T helper (Th)2 benzeri hücreleri tanımlayan interleukin (IL)-4 eksprese eden, interferon (IFN)- γ eksprese etmeyen CD4 hücreleriyle bağlantılı olsa da CD30 eksprese eden hücrelerin biyolojik işlevi oldukça değişkendir, tek bir etki veya benzersiz bir hücre tipiyle sınırlı değildir. Birçok bağışıklık alt kümesinin etkileşimini yansıtmaları muhtemel olan karmaşık biyolojik işlevleri, İBH patogeneziyle ilişkin önemli ipuçları sağlayabilir (214).

CD30 uzun zamandır farklı kökenli birçok lenfomada önemli bir belirteç ve B ve T hücrelerinde bir aktivasyon molekülü olarak kabul edilmesine rağmen, birincil işlevi belirsiz kalmıştır. Literatüre bakıldığında Somada ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada CD30 ligand (CD30L)/CD30 sinyallerinin intestinal mukozal hasardaki rolü araştırılmıştır (215). ÜK ve CH hastalarında artmış serum sCD30 düzeyleri gözlenmiş ve seviye her iki durumda da hastalık aktivitesi ile uyumlu bulunmuştur. CD30'un, ÜK ve CH arasında farklı şekilde ifade edilen potansiyel bir belirteç olarak ayırıcı tanıya hizmet edebileceğine yönelik çalışmalar da bulunmaktadır (216).

Çalışmamıza aldığımız hastaların CD30 boyama sonuçlarına göre; hastaların mide ortalaması 4 ± 4 ; incebağırsak ortalaması 5 ± 5 ve kolon ortalaması 11 ± 12 ve rektum ortalaması 10 ± 7 idi. Terminal ileum ve rektum CD30 boyamaları, hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Hem mide hem de terminal ileumda ÜK'li hastalarda CD30(+) lenfositlere ve inflamasyon bulgularına rastlanıldı. Literatürde, çalışmamızı destekler şekilde, ÜK'li hastalarda da üst GİS tutulumunun olabileceği gösterilmiştir (112, 196).

Elewaut ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, ÜK'li hastalardan elde edilen lenfositlerin, CH hastalarından elde edilenlere kıyasla CD30'u daha fazla eksprese ettiğini göstermiş (217). Fakat Somada ve arkadaşlarının çalışmasında hem CH hem de ÜK'li hastalarda serum CD30 düzeylerinin arttığı gösterilmiş (215). Fabian ve arkadaşlarının pediatrik İBH vakaları üzerinde yaptığı çalışma ise rektumdaki

CD30(+) boyanan lenfosit sayılarının ÜK'li hastalarda CH'li hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiş ve bu farklılığın inflamasyondan bağımsız olduğunu bulmuştur (187). Biz de çalışmamızda, önceki pediatrik çalışmaya benzer olarak CD30(+)’liğinin inflamasyonun düzeyinden bağımsız olduğunu, özellikle rektumdaki CD30(+) lenfosit sayısının ÜK'li hastalarda CH'li hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Fakat literatürden farklı olarak bizim hastalarımızda terminal ileumda CD30(+) boyanan lenfosit sayısı CH'li hastalarda ÜK'li hastalara göre daha yüksek bulundu. Bu durum, CD30L/CD30 sinyallerinin farklı hastalık gruplarında ve farklı tutulum bölgelerinde değişkenlik gösterebildiğine işaret edebilir.

Çalışmamızda, rektumda CD30(+) boyanan hücre sayısının 10,5 hücre ve üzerinde olmasının %62 duyarlılık ve %75 özgüllük ile ülseratif kolit tanısını belirleyebileceğini saptadık. Fabian ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise CH ve ÜK arasındaki en derin fark CD30+ hücrelerinin toplam medyan değerleri ve rektal lokalizasyondaki değerler için gösterilmiştir. Bu fark inflamasyonun yoğunluğundan bağımsız olarak gözlenmiştir. Rektum için duyarlılığı %83 ve özgüllüğü %90 olan 2,5 CD30+ hücrelik bir kesme değeri bulunmuştur. Bir diğer erişkin çalışmasında ise CD30(+) hücreler için sınır değer, kolonda inflamasyonun en yoğun bölgelerinde, %97,4 duyarlılık ve %97,4 özgüllükle, 15 hücre olarak belirlenmiştir (186). Rakamların farklılığı, ayırımı standart hale getirebilmek için daha geniş çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir. Bu bulgular literatür ile birlikte değerlendirildiğinde, rektum ve terminal ileumda CD30(+) boyanan lenfositlerin İBH ayırıcı tanısında kullanılması noktasında umut vaat etmektedir.

Çalışmamızda inflamasyon farklılıklarının etkisini dışlayabilmek için, CD boyamaları, mide ve kolon örneklerinde, inflamasyonun en yoğun olduğu bölgelerde bakılmıştı ve CD30(+) boyanan hücre sayıları, CH ve ÜK arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi. Benzer şekilde terminal ileumda ileit bulgusu olan ve olmayan hastalar arasında da CD30(+) boyanan lenfosit sayıları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca Paris sınıflamasına göre E2 ve E4 kolon tutulumlarında da CD30(+) boyanan lenfosit sayıları arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Bunlara ek olarak, CD30(+) boyanan lenfosit sayıları inflamatuvar

belirteçler ile uyumluluk göstermedi. Bu bulgular, bize CD30 dağılımının inflamasyondan primer olarak etkilenmediğini göstermektedir.

Pediyatrik popülasyondaki ÜK hastaları çoğunlukla (merkezimizde de olduğu gibi) Paris E4 sınıflamasında yer almaktadır. Bu hastalarda backwash ileite bağlı olarak terminal ileumda inflamasyon sıklıkla gözlenebilmektedir. Terminal ileumda CD30 sayıları yüksek bulunan pankolitli vakalarda CH olasılığı göz ardı edilmemelidir. Bu duruma örnek oluşturması açısından, başvurusunda ÜK tanısı almış olup takiplerinde CH tanısı kesinleşen bir hastamızın tanı anındaki terminal ileum biyopsisinde, CD30(+) boyanan lenfosit sayısının CH ile uyumlu olacak şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, pankolonik tutulumu olup ileal inflamasyonu da olan (ÜK backwash ileit? CH ?) hastalarda veya rektal tutulumun hafif olduğu atipik ÜK olgularında, terminal ileum ve rektumda CD30(+) boyanan lenfosit sayılarının değerlendirilmesinin ayırıcı tanıya katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın güçlü yanları olarak sayabileceğimiz hususlar: örneklerin homojen bir grup hastadan edinilmiş olması ve tedavi başlanmadan önceki biyopsi örnekleri dahil edilerek verilerin oluşturulması ve tek kurumlu çalışma olması nedenli hasta izleminde benzer protokolün uygulanması olarak sıralanabilir. Çalışmamızın dezavantajları arasında, veriler retrospektif olarak elde edildiği için başvuru anındaki PUCAİ ve PCDAİ değerlerinin elde edilememesi, dolayısı ile CD30(+) boyanan lenfosit sayılarının hastalık klinik aktivitesi ile kıyaslanamaması ve rektum örneklerinin sınırlı sayıda hastada bakılabilmesi sayılabilir.

CD30' un kullanımı maliyet etkin bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Çoğu patoloji laboratuvarında kolaylıkla işlem görebilmesi kolay ulaşılır olması avantajlarındandır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ayırıcı tanısı için klinik, endoskopik, radyolojik, histopatolojik bulgulara ek olarak CD30 hücre sayım yönteminin fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya 88 pediatrik İBH hastası dahil edildi. Hastaların 44'ü (%50) kadındı. Hastaların tanı yaşı ortalaması $12,6 \pm 3,7$ yıldır (2-18 yaş).
2. Çalışmaya dahil edilen toplam 88 hastanın 50'sinde (%56,8) ÜK, 30'unda (%34,1) CH ve 8'inde (%9,1) SK saptandı. Çalışmamızdaki hastalarımızda ÜK, CH'ye göre daha sıktı.
3. Hastalarımızın tanı anındaki yaşlarına göre 66'sı pediatrik yaş grubunda (10-18 yaş) (%75), 14'ü erken başlangıçlı (6-10 yaş) (%15,9), 7'si çok erken başlangıçlı (2-6 yaş) (%8) ve 1'i infantil yaş grubundaydı (0-2 yaş) (%1,1).
4. Crohn hastalarının yaşının ($17,4 \pm 3,32$ yaş), SK hastalarının yaşına ($12,5 \pm 6,39$ yaş) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,008$). Crohn hastalarının tanı yaşının ($13,8 \pm 3,2$), ülseratif kolit ($12,3 \pm 3,6$) ve SK hastalarının yaşına ($10 \pm 5,2$) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,034$).
5. Hastalarımızın 79'unda (%89,8) büyüme geriliği yok iken, 9'unda (%10,2) büyüme geriliği görüldü.
6. Endoskopik Paris sınıflamasına göre; ÜK ve SK hastalarının 9'u (%15,5) E1, 12'si (%20,7) E2, 3'ü (%5,2) E3 ve 34'ü (%58,6) E4 grubunda yer aldı. Paris sınıflaması histopatolojik tutulumu göre değerlendirildiğinde; ÜK ve SK hastalarının 5'i (%8,6) E1, 12'si (%20,7) E2, 3'ü (%5,2) E3 ve 38'i (%65,5) E4 grubunda yer aldı.
7. Crohn hastaları Paris sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, hastalık tutulum yerine göre; hastaların 4'ü (%13,3) L1, 6'sı (%20) L2, 10'u (%33,3) L3, 3'ü (%10) L4 ve 7'si (%23,4) L3+L4 sınıflamasında yer aldı. Hastalık davranışına göre; 21'i (%70) B1, 1'i (%3,3) B2, 6'sı (%20) B3 ve 2'si (%6,7) B2+B3 sınıflamasında yer almıştı. Ayrıca, 24'ünde (%80) perianal tutulum yok iken, 6'sında (%20) perianal tutulum vardı.

8. CH4Risk sınıflamasına göre; Crohn hastalarının 16'sının (%53,3) düşük-orta risk, 14'ünün (%46,7) yüksek risk sınıflamasında yer aldığı görüldü.
9. Hastaların 55'inde tanı anında MRCP yapılabildiği, 7'sinde (%8) sklerozan kolanjit bulguları vardı.
10. Sınıflandırılmayan koliti olan hastaların AST ($33,63 \pm 17,36$ IU/L) sonuçlarının, ÜK ve CH'a göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$). Sınıflandırılmayan koliti olan hastaların CH'a göre albümin sonuçlarının daha yüksek, sedimantasyon sonuçlarının ise daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,028$ ve $p=0,049$). Crohn hastalarının trombosit sonuçlarının, ülseratif kolit hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,009$).
11. Perinökleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor tetkiki bakılmış olan 53 hastanın 31'i (%58,5) negatif, 10'u (%18,9) 1+, 3'ü (%5,6) 2+ ve 9'u (%17) 3+ bulunmuştu. Elli dört hastada ASCA tetkiki yapılmıştı ve 48'inde (%92,9) negatif, 2'sinde (%3,7) 1+ ve 4'ünde (%7,4) 3+ saptandı.
12. Hastaların Tanı anında bakılan dışkı mikroskopi sonuçlarına göre; hastaların 53'ünde (%60,9) normal bulgular, 18'inde (%20,7) amip kistleri, 3'ünde (%3,4) maya, 8'inde (%9,2) *blastocystis hominis*, 2'sinde (%2,3) *cryptosporidium* ve 3'ünde de (%3,4) diğer patojenler izlenmişti.
13. Histopatolojik incelemede mide, terminal ileum ve kolon biyopsilerinde CD30 boyaması yapıldı ve CD30 pozitif boyanan hücre sayıları değerlendirildi. Buna göre CD30 pozitif boyanan hücre sayıları ortalamaları midede 4 ± 4 (0-20) hücre; terminal ileumda 5 ± 5 (0-28) hücre, kolonda 11 ± 12 (0-80) hücre ve rektumda 10 ± 7 (1-27) hücre olarak bulundu.
14. Terminal ileum ve rektum CD30 boyamaları, hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. Terminal ileumda CD30 boyanan hücre sayısının ülseratif kolitli hastalarda ($3,14 \pm 2,28$ hücre), Crohn hastalarına ($7,53 \pm 7,29$ hücre) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü ($p=0,001$). Rektumda CD30 boyanan hücre sayısının ise, ülseratif kolitli

hastalarda ($14,38 \pm 7,29$ hücre), Crohn hastalarına ($7,53 \pm 7,29$ hücre) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,046$).

15. Paris sınıflamasına göre E3 olan hastalarda kolonda CD30 boyanan hücre sayısı ($32,33 \pm 4,42$ hücre), E2 ($5,83 \pm 4,13$ hücre) ve E4 ($12,43 \pm 7,86$ hücre) olan hastalardaki hücre sayısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,004$).
16. Crohn hastalarında mide, terminal ileum, kolon ve rektumda CD30 boyama sonuçlarında, CH4Risk gruplarına göre anlamlı farklılık gözlenmedi.
17. Hastaların mide, terminal ileum, kolon ve rektumda CD30 boyama sonuçları ile hastalarda büyüme geriliği varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).
18. Hastaların laboratuvar bulguları ile CD30 boyama sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,05$).
19. Hastaların 32'sinde (%54,1) terminel ileum histopatolojik incelemesinde ileit bulgusu vardı ve 56'sında (%53,6) ileit saptanamdı. Tanılara göre ileit varlığı değerlendirildiğinde, Crohn hastalarında (28 hasta, %93,3), ülseratif kolit (24 hasta, %48) ve SK (56 hasta, %53,6) hastalarına göre ileit bulgusuna anlamlı olarak daha yüksek oranda rastlandı. Mide ($p=0,379$), terminal ileum ($p=0,154$) ve kolonda ($p=0,958$) CD30 boyama sonuçları ile ileit varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.
20. CD30 boyama sonuçlarının, ülseratif kolit tanı parametresi olarak kullanılıp kullanılamayacağı ROC analizi ile incelendi. Rektum boyama sonuçlarına ait eğri altında kalan alan değerinin (0,727) istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). Rektumda CD30(+) boyanan hücre sayısının 10,5 hücre ve üzerinde olmasının %62 duyarlılık ve %75 özgüllük ile ülseratif kolit tanısını belirleyebileceği saptandı.
21. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ayırıcı tanısı için klinik, endoskopik, radyolojik, histopatolojik bulgulara ek olarak CD30 hücre sayım yönteminin fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kelsen J, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(suppl_2):S9-S11.
2. Actis GC, Rosina F, Mackay IR. Inflammatory bowel disease: beyond the boundaries of the bowel. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2011;5(3):401-10.
3. Canani RB, Romano MT, Greco L, Terrin G, Sferlazzas C, Barabino A, et al. Effects of Disease Activity on Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies: Implications for Diagnosis and Follow-up of Children with Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2004;10(3):234-9.
4. 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.
5. 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.
6. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(6):1314-21.
7. Shentova-Eneva R, Yankov I. Pediatric ulcerative colitis. *Ulcerative Colitis- Etiology, Diagnosis, Diet, Special Populations, and the Role of Interventional Endoscopy*: IntechOpen; 2022.
8. Porter CK, Welsh M, Riddle MS, Nieh C, Boyko EJ, Gackstetter G, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease among participants of the Millennium Cohort: incidence, deployment-related risk factors, and

antecedent episodes of infectious gastroenteritis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(8):1115-27.

9. Johnston RD, Logan RF. What is the peak age for onset of IBD? *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(suppl_2):S4-S5.
10. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(5):990-1007. e3.
11. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1114-22.
12. Borowitz SM. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Clues to pathogenesis? *Frontiers in Pediatrics*. 2023;10:1103713.
13. Kim BJ, Song SM, Kim KM, Lee YJ, Rhee KW, Jang JY, et al. Characteristics and trends in the incidence of inflammatory bowel disease in Korean children: a single-center experience. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55:1989-95.
14. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet gastroenterology & hepatology*. 2020;5(1):17-30.
15. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *The Journal of pediatrics*. 2005;146(1):35-40.
16. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009;43(1):51-7.

17. Shim JO. Recent advance in very early onset inflammatory bowel disease. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. 2019;22(1):41-9.
18. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(1):423-39.
19. Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Carroll MW, Singh H, Otley AR, et al. Trends in epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease in Canada: distributed network analysis of multiple population-based provincial health administrative databases. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112(7):1120.
20. Logan I, Bowlus CL. The geoepidemiology of autoimmune intestinal diseases. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(5):A372-A8.
21. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses. *Gastroenterology*. 2019;157(3):647-59. e4.
22. Ghouri YA, Tahan V, Shen B. Secondary causes of inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology*. 2020;26(28):3998.
23. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S, editors. *Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis*. Mayo Clinic Proceedings; 2006: Elsevier.
24. Mahid SS, Minor KS, Stromberg AJ, Galandiuk S. Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2007;13(4):431-8.
25. Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernandez-Real JM. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PloS one*. 2012;7(5):e37160.
26. Chan SS, Luben R, Olsen A, Tjønneland A, Kaaks R, Teucher B, et al. Body Mass Index and the Risk for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Data

From a European Prospective Cohort Study (TheIBDin EPIC Study). Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2013;108(4):575-82.

27. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WH, Satsangi J, Wilson DC. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(3):421-6.
28. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(5):1342-52.
29. Lo C-H, Khandpur N, Rossato SL, Lochhead P, Lopes EW, Burke KE, et al. Ultra-processed foods and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(6):e1323-e37.
30. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2011;106(4):563-73.
31. Lambert K, Pappas D, Miglioretto C, Javadpour A, Reveley H, Frank L, et al. Systematic review with meta-analysis: dietary intake in adults with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2021;54(6):742-54.
32. Ferenc K, Jarmakiewicz-Czaja S, Filip R. Components of the Fiber Diet in the Prevention and Treatment of IBD—An Update. *Nutrients*. 2022;15(1):162.
33. Feller M, Huwiler K, Stephan R, Altpeter E, Shang A, Furrer H, et al. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2007;7(9):607-13.

34. Axelrad JE, Cadwell KH, Colombel JF, Shah SC. Systematic review: gastrointestinal infection and incident inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2020;51(12):1222-32.
35. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, Grossman AB, Kelsen JR. *Pediatric inflammatory bowel disease*: Springer; 2008.
36. Biank V, Broeckel U, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: clinical and molecular genetics. *Inflammatory bowel diseases*. 2007;13(11):1430-8.
37. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Färkkilä M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2006;12(23):3668.
38. Loddo I, Romano C. Inflammatory bowel disease: genetics, epigenetics, and pathogenesis. *Frontiers in immunology*. 2015;6:551.
39. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nature genetics*. 2007;39(5):596-604.
40. Yao Q, editor *Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2: structure, function, and diseases*. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2013: Elsevier.
41. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):603-6.
42. Bianco AM, Girardelli M, Tommasini A. Genetics of inflammatory bowel disease from multifactorial to monogenic forms. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(43):12296.
43. Terjung B, Worman H, Herzog V, Sauerbruch T, Spengler U. Differentiation of antineutrophil nuclear antibodies in inflammatory bowel and autoimmune liver diseases from antineutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) using

- immunofluorescence microscopy. *Clinical & Experimental Immunology*. 2001;126(1):37-46.
44. Plevy S. The immunology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics*. 2002;31(1):77-92.
 45. Thoreson R, Cullen JJ. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: an overview. *Surgical Clinics of North America*. 2007;87(3):575-85.
 46. Zhou W, Duan Z, Yang B, Xiao C. The effective regulation of pro-and anti-inflammatory cytokines induced by combination of PA-MSHA and BPIFB1 in initiation of innate immune responses. *Open Medicine*. 2017;12(1):299-307.
 47. Soufli I, Toumi R, Rafa H, Touil-Boukoffa C. Overview of cytokines and nitric oxide involvement in immuno-pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. 2016;7(3):353.
 48. Matsuoka K, Kanai T, editors. *The gut microbiota and inflammatory bowel disease*. *Seminars in immunopathology*; 2015: Springer.
 49. Kaistha A, Levine J. Inflammatory bowel disease: the classic gastrointestinal autoimmune disease. *Current problems in pediatric and adolescent health care*. 2014;44(11):328-34.
 50. Tabibian-Keissar H, Zuckerman NS, Barak M, Dunn-Walters DK, Steiman-Shimony A, Chowder Y, et al. B-cell clonal diversification and gut-lymph node trafficking in ulcerative colitis revealed using lineage tree analysis. *European journal of immunology*. 2008;38(9):2600-9.
 51. Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunological reviews*. 2005;206(1):296-305.
 52. Mullin GE, Lazenby AJ, Harris ML, Bayless TM, James SP. Increased interleukin-2 messenger RNA in the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1992;102(5):1620-7.

53. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307-17.
54. Wallace KL, Zheng L-B, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(1):6.
55. Lemberg DA, Day AS. Crohn disease and ulcerative colitis in children: An update for 2014. *Journal of paediatrics and child health*. 2015;51(3):266-70.
56. of the European IWG. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;41(1):1-7.
57. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2004;18(3):509-23.
58. Lee JJ, Essers JB, Kugathasan S, Escher JC, Lettre G, Butler JL, et al. Association of linear growth impairment in pediatric Crohn's disease and a known height locus: a pilot study. *Annals of human genetics*. 2010;74(6):489-97.
59. Sawczenko A, Sandhu B. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Archives of disease in childhood*. 2003;88(11):995-1000.
60. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(4):525-31.
61. Kudo T, Arai K, Uchida K, Tajiri H, Hokari R, Suzuki Y, et al. Very early-onset inflammatory bowel disease in Japan: A nationwide survey. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021;36(1):151-5.
62. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & hepatology*. 2011;7(4):235.

63. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2006;12(30):4819.
64. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, De Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007;133(2):423-32.
65. Miller LC, Sisson BA, Tucker LB, Schaller JG. Prolonged fevers of unknown origin in children: patterns of presentation and outcome. *The Journal of pediatrics*. 1996;129(3):419-23.
66. Walker WA. *Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management: PMPH-USA*; 2004.
67. Bequet E, Sarter H, Fumery M, Vasseur F, Armengol-Debeir L, Pariente B, et al. Incidence and phenotype at diagnosis of very-early-onset compared with later-onset paediatric inflammatory bowel disease: a population-based study [1988–2011]. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(5):519-26.
68. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1991;12(4):439.
69. Long MD, Crandall WV, Leibowitz IH, Duffy L, Del Rosario F, Kim SC, et al. Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(10):2162-8.
70. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics*. 2002;31(1):307-27.
71. Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, Straumann A, Biedermann L, Zeitz J, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease: prevalence, presentation, and anti-TNF treatment. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;65(2):200-6.

72. Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Díaz-Rubio M. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Medicina clinica*. 2005;125(8):297-300.
73. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Annals of medicine*. 2010;42(2):97-114.
74. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease: a prospective study of 792 patients. *Journal of clinical gastroenterology*. 1996;23(1):29-34.
75. Kavcar Z, Civan HA, Taskin DG, Hatipoglu SS. Extraintestinal Manifestations in Children Diagnosed with Inflammatory Bowel Disease. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*. 2023;57(1):73-8.
76. Gravallesse EM, Kantrowitz FG. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*. 1988;83(7).
77. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(8):1982-92.
78. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Vavricka BMP, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2011;106(1):110-9.
79. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(4):1116-22.
80. Valentino PL, Feldman BM, Walters TD, Griffiths AM, Ling SC, Pullenayegum EM, et al. Abnormal liver biochemistry is common in pediatric inflammatory bowel disease: prevalence and associations. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(12):2848-56.

81. Loftus Jr EV, Sandborn WJ, Lindor KD, LaRusso NF. Interactions between chronic liver disease and inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 1997;3(4):288-302.
82. Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths A, Bousvaros A, et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2007;119(6):1113-9.
83. Rabe H, Malmquist M, Barkman C, Östman S, Gjertsson I, Saalman R, et al. Distinct patterns of naive, activated and memory T and B cells in blood of patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *Clinical & Experimental Immunology*. 2019;197(1):111-29.
84. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA pediatrics*. 2015;169(11):1053-60.
85. Bodecker-Zingmark L, Widbom L, Hultdin J, Eriksson C, Karling P. Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies Are Only Modestly More Common in Subjects Later Developing Crohn's Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2023;68(2):608-15.
86. Kim JM, Choi YM, Jung SA, Moon JS, Ko JS, Yang HR. Diagnostic utility and phenotype correlation of serum ASCA and ANCA in pediatric inflammatory bowel disease. 2022.
87. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2004;99(11):2235-41.
88. Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, Johnson F, Rampton DS. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2004;16(8):775-8.
89. Bjarnason I. The use of fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & hepatology*. 2017;13(1):53.

90. Mumolo MG, Bertani L, Ceccarelli L, Laino G, Di Fluri G, Albano E, et al. From bench to bedside: Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(33):3681.
91. Quail MA, Russell RK, Van Limbergen JE, Rogers P, Drummond HE, Wilson DC, et al. Fecal calprotectin complements routine laboratory investigations in diagnosing childhood inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(5):756-9.
92. D'incà R, Caccaro R. Measuring disease activity in Crohn's disease: what is currently available to the clinician. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2014:151-61.
93. Ashorn S, Honkanen T, Kolho K-L, Ashorn M, Välineva T, Wei B, et al. Fecal calprotectin levels and serological responses to microbial antigens among children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(2):199-205.
94. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2001;33(1):14-22.
95. Hanai H, Takeuchi K, Iida T, Kashiwagi N, Saniabadi AR, Matsushita I, et al. Relationship between fecal calprotectin, intestinal inflammation, and peripheral blood neutrophils in patients with active ulcerative colitis. *Digestive diseases and sciences*. 2004;49:1438-43.
96. Røseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion*. 1997;58(2):176-80.
97. Hefaiiedh R, Cheikh M, Ennaifer R, Gharbi L, Bel Hadj N. Toxic megacolon complicating a first course of Crohn's disease: about two cases. *Clinics and Practice*. 2013;3(2):e24.
98. Földi M, Soós A, Hegyi P, Kiss S, Szakács Z, Solymár M, et al. Transversus abdominis plane block appears to be effective and safe as a part of

- multimodal analgesia in bariatric surgery: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Obesity Surgery*. 2021;31:531-43.
99. 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.
 100. Crandall W, Kappelman MD, Colletti RB, Leibowitz I, Grunow JE, Ali S, et al. ImproveCareNow: the development of a pediatric inflammatory bowel disease improvement network. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(1):450-7.
 101. Herfarth H, Schreyer AG. Imaging in Inflammatory Bowel Diseases-Magnetic Resonance Imaging. *Digestive Diseases*. 2015;33(Suppl. 1):26-31.
 102. Paolantonio P, Ferrari R, Vecchietti F, Cucchiara S, Laghi A. Current status of MR imaging in the evaluation of IBD in a pediatric population of patients. *European journal of radiology*. 2009;69(3):418-24.
 103. Bousvaros A, Antonioli D, Colletti R, Dubinsky M, Glickman J, Gold B, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2007;44(5):653-74.
 104. Giles E, Barclay A, Chippington S, Wilson D. Systematic review: MRI enterography for assessment of small bowel involvement in paediatric Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37(12):1121-31.
 105. Absah I, Bruining DH, Matsumoto JM, Weisbrod AJ, Fletcher JG, Fidler JL, et al. MR enterography in pediatric inflammatory bowel disease: retrospective assessment of patient tolerance, image quality, and initial performance estimates. *American Journal of Roentgenology*. 2012;199(3):W367-W75.
 106. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor S, Baumgart D, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint

- ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013;7(7):556-85.
107. Cappell MS, Friedel D. The role of esophagogastroduodenoscopy in the diagnosis and management of upper gastrointestinal disorders. *Medical Clinics*. 2002;86(6):1165-216.
 108. Castellaneta S, Afzal N, Greenberg M, Deere H, Davies S, Murch S, et al. Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2004;39(3):257-61.
 109. Abdullah BA, Gupta SK, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR, et al. The role of esophagogastroduodenoscopy in the initial evaluation of childhood inflammatory bowel disease: a 7-year study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2002;35(5):636-40.
 110. Little SG, Akin-Little KA, Waldon EG, Garzaro P. *Intestinal Disorders*. 2006.
 111. de Bie CI, Buderus S, Sandhu BK, de Ridder L, Paerregaard A, Veres G, et al. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54(3):374-80.
 112. Hummel TZ, ten Kate FJ, Reitsma JB, Benninga MA, Kindermann A. Additional value of upper GI tract endoscopy in the diagnostic assessment of childhood IBD. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54(6):753-7.
 113. Kovacs M, Muller KE, Arato A, Lakatos PL, Kovacs JB, Varkonyi A, et al. Diagnostic yield of upper endoscopy in paediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Subanalysis of the HUPIR registry. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012;6(1):86-94.
 114. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(12):1660-6.

115. Thakkar K, Lucia CJ, Ferry GD, McDuffie A, Watson KL, Tsou M, et al. Repeat endoscopy affects patient management in pediatric inflammatory bowel disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology|ACG*. 2009;104(3):722-7.
116. Ho G, Mowat C, Goddard C, Fennell J, Shah N, Prescott R, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;19(10):1079-87.
117. Kerur B, Litman HJ, Stern JB, Weber S, Lightdale JR, Rufo PA, et al. Correlation of endoscopic disease severity with pediatric ulcerative colitis activity index score in children and young adults with ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(18):3322.
118. Turner D, Griffiths AM, Veerman G, Johanns J, Damaraju L, Blank M, et al. Endoscopic and clinical variables that predict sustained remission in children with ulcerative colitis treated with infliximab. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(11):1460-5.
119. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(12):2218-24.
120. Turner D, Mack D, Leleiko N, Walters TD, Uusoue K, Leach ST, et al. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2282-91.
121. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts J, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut*. 1984;25(6):665-72.
122. Mazzuoli S, Guglielmi FW, Antonelli E, Salemm M, Bassotti G, Villanacci V. Definition and evaluation of mucosal healing in clinical practice. *Digestive and Liver Disease*. 2013;45(12):969-77.

123. D'haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(2):763-86.
124. Van Limbergen J, Russell R, Nimmo E, Drummond H, Davies G, Wilson D, et al. Germline variants of IRGM in childhood-onset Crohn's disease. *Gut*. 2009;58(4):610-1.
125. Bouguen G, Levesque BG, Pola S, Evans E, Sandborn WJ. Endoscopic assessment and treating to target increase the likelihood of mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(6):978-85.
126. Walters TD, Kim M-O, Denson LA, Griffiths AM, Dubinsky M, Markowitz J, et al. Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor- α vs an immunomodulator in children with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146(2):383-91.
127. Grover Z, Burgess C, Muir R, Reilly C, Lewindon P. Early mucosal healing with exclusive enteral nutrition is associated with improved outcomes in newly diagnosed children with luminal Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;10(10):1159-64.
128. Yu LF, Zhong J, Cheng SD, Tang YH, Miao F. Low-dose azathioprine effectively improves mucosal healing in Chinese patients with small bowel Crohn's disease. *Journal of Digestive Diseases*. 2014;15(4):180-7.
129. D'haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2011;106(2):199-212.
130. Daperno M, Castiglione F, De Ridder L, Dotan I, Färkkilä M, Florholmen J, et al. Results of the 2nd part Scientific Workshop of the ECCO (II): measures

and markers of prediction to achieve, detect, and monitor intestinal healing in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2011;5(5):484-98.

131. Oliva S, Thomson M, De Ridder L, Martín-de-Carpi J, Van Biervliet S, Braegger C, et al. Endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease: a position paper on behalf of the Porto IBD Group of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;67(3):414-30.
132. Panes J, Jairath V, Levesque BG. Advances in use of endoscopy, radiology, and biomarkers to monitor inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017;152(2):362-73. e3.
133. Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, Kim M-O, Marigorta UM, Schirmer M, et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *The Lancet*. 2017;389(10080):1710-8.
134. Santha SL, Shankar PR, Pan A, Schoen B, Kugathasan S, Sauer CG. Mucosal healing in clinical practice: a single-center pediatric IBD experience. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2017;23(8):1447-53.
135. Greener T, Klang E, Yablecovitch D, Lahat A, Neuman S, Levhar N, et al. The impact of magnetic resonance enterography and capsule endoscopy on the re-classification of disease in patients with known Crohn's disease: a prospective Israeli IBD research nucleus (IIRN) study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;10(5):525-31.
136. Oliva S, Cohen SA, Di Nardo G, Gualdi G, Cucchiara S, Casciani E. Capsule endoscopy in pediatrics: a 10-years journey. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(44):16603.
137. Cohen SA, Gralnek IM, Ephrath H, Saripkin L, Meyers W, Sherrod O, et al. Capsule endoscopy may reclassify pediatric inflammatory bowel disease: a historical analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008;47(1):31-6.

138. Aloï M, Di Nardo G, Romano G, Casciani E, Civitelli F, Oliva S, et al. Magnetic resonance enterography, small-intestine contrast US, and capsule endoscopy to evaluate the small bowel in pediatric Crohn's disease: a prospective, blinded, comparison study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2015;81(2):420-7.
139. Kopylov U, Nemeth A, Koulaouzidis A, Makins R, Wild G, Afif W, et al. Small bowel capsule endoscopy in the management of established Crohn's disease: clinical impact, safety, and correlation with inflammatory biomarkers. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015;21(1):93-100.
140. Di Nardo G, Oliva S, Aloï M, Rossi P, Casciani E, Masselli G, et al. Usefulness of single-balloon enteroscopy in pediatric Crohn's disease. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;75(1):80-6.
141. Teshima C, Mensink P. Small-bowel endoscopy. *Endoscopy*. 2011;43(01):38-41.
142. Davies G, Benson M, Gertner D, Van Someren R, Rampton D, Swain C. Diagnostic and therapeutic push type enteroscopy in clinical use. *Gut*. 1995;37(3):346-52.
143. Darbari A, Kalloo AN, Cuffari C. Diagnostic yield, safety, and efficacy of push enteroscopy in pediatrics. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006;64(2):224-8.
144. Gerson LB, Tokar J, Chiorean M, Lo S, Decker GA, Cave D, et al. Complications associated with double balloon enteroscopy at nine US centers. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2009;7(11):1177-82. e3.
145. Gupta N, Bostrom AG, Kirschner BS, Ferry GD, Gold BD, Cohen SA, et al. Incidence of stricturing and penetrating complications of Crohn's disease diagnosed in pediatric patients. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(4):638-44.
146. Yamamoto T, Watanabe T. Surgery for luminal Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(1):78.

147. Hirai F, Beppu T, Takatsu N, Yano Y, Ninomiya K, Ono Y, et al. Long-term outcome of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease. *Digestive Endoscopy*. 2014;26(4):545-51.
148. Hassan C, Zullo A, De Francesco V, Ierardi E, Giustini M, Pitidis A, et al. Systematic review: endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;26(11-12):1457-64.
149. Olén O, Askling J, Sachs MC, Frumentio P, Neovius M, Smedby KE, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease and risk of cancer: a Swedish nationwide cohort study 1964-2014. *Bmj*. 2017;358.
150. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;56(1):48-54.
151. de Ridder L, Turner D, Wilson DC, Koletzko S, Martin-de-Carpi J, Fagerberg UL, et al. Malignancy and mortality in pediatric patients with inflammatory bowel disease: a multinational study from the porto pediatric IBD group. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(2):291-300.
152. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, De Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: ambulatory care—an evidence-based guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;67(2):257-91.
153. Oliva S, Aloï M, Viola F, Mallardo S, Civitelli F, Maccioni F, et al. A treat to target strategy using panenteric capsule endoscopy in pediatric patients with Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(10):2060-7. e1.
154. Wilson D, Thomas A, Croft N, Newby E, Akobeng A, Sawczenko A, et al. Systematic review of the evidence base for the medical treatment of

- paediatric inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;50:S14-S34.
155. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55(3):340-61.
 156. Aloï M, Nuti F, Stronati L, Cucchiara S. Advances in the medical management of paediatric IBD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2014;11(2):99-108.
 157. Sunseri W, Hyams JS, Lerer T, Mack DR, Griffiths AM, Otley AR, et al. Retrospective cohort study of methotrexate use in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(8):1341-5.
 158. Ruemmele F, Lachaux A, Cézard J, Morali A, Maurage C, Giniès J, et al. Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(3):388-94.
 159. Ruemmele F, Veres G, Kolho K-L, Griffiths A, Levine A, Escher J, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(10):1179-207.
 160. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *New England journal of medicine*. 2010;362(15):1383-95.
 161. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian TJ, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000;31(1):8-15.
 162. Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut*. 1996;38(4):543-8.

163. Nitzan O, Elias M, Peretz A, Saliba W. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(3):1078.
164. Amil-Dias J, Kolacek S, Turner D, Pærregaard A, Rintala R, Afzal NA, et al. Surgical management of Crohn disease in children: guidelines from the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;64(5):818-35.
165. Hamarat H, Temel T. Follow-up and Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Study. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2021;22(1):14-20.
166. Surawicz C, Meisel J, Ylvisaker T, Saunders D, Rubin C. Rectal biopsy in the diagnosis of Crohn's disease: value of multiple biopsies and serial sectioning. *Gastroenterology*. 1981;80(1):66-71.
167. Surawicz CM, Belic L. Rectal biopsy helps to distinguish acute self-limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1984;86(1):104-13.
168. Tanaka M, Riddell R, Saito H, Soma Y, Hidaka H, Kudo H. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1999;34(1):55-67.
169. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;58(6):795-806.
170. Langner C, Magro F, Driessen A, Ensari A, Mantzaris GJ, Villanacci V, et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Archiv*. 2014;464:511-27.
171. Geboes K, Desreumaux P, Jouret A, Ectors N, Rutgeerts P, Colombel J. Diagnostic histopathologique de l'activité des maladies inflammatoires

- chroniques de l'intestin. Gastroentérologie clinique et biologique. 1999;23:1062-73.
172. Hegnhøj J, Møller A, Brauer C, Hage E, Jarnum S, editors. Ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. Is there a macroscopic difference? *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae*; 1990.
 173. Swan N, Geoghegan J, O'Donoghue D, Hyland J, Sheahan K. Fulminant colitis in inflammatory bowel disease: detailed pathologic and clinical analysis. *Diseases of the colon & rectum*. 1998;41:1511-5.
 174. D'Haens G, Geboes K, Ponette E, Penninckx F, Rutgeerts P. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1475-81.
 175. Yang S-K, Jung H-Y, Kang GH, Kim YM, Myung SJ, Shim KN, et al. Appendiceal orifice inflammation as a skip lesion in ulcerative colitis: an analysis in relation to medical therapy and disease extent. *Gastrointestinal endoscopy*. 1999;49(6):743-7.
 176. Ladefoged K, Kristian Munck L, Jorgensen F, Engel P. Skip inflammation of the appendiceal orifice: a prospective endoscopic study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2005;40(10):1192-6.
 177. Seldenrijk C, Morson B, Meuwissen S, Schipper N, Lindeman J, Meijer C. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut*. 1991;32(12):1514-20.
 178. Surawicz CM, Haggitt RC, Husseman M, McFarland LV. Mucosal biopsy diagnosis of colitis: acute self-limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1994;107(3):755-63.
 179. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, Dixon M, Gilmour H, Shepherd N, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *Journal of clinical pathology*. 1997;50(2):93.

180. Koukoulis GK, Ke Y, Henley JD, Cummings OW. Detection of pyloric metaplasia may improve the biopsy diagnosis of Crohn's ileitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2002;34(2):141-3.
181. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;120(1):13-20.
182. Azad S, Sood N, Sood A. Biological and histological parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis: a prospective study. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2011;17(3):194.
183. Odze R. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. *Modern pathology*. 2003;16(4):347-58.
184. Kent T, Ammon R, DenBesten L. Differentiation of ulcerative colitis and regional enteritis of colon. *Archives of pathology*. 1970;89(1):20-9.
185. Man SM, Kaakoush NO, Mitchell HM. The role of bacteria and pattern-recognition receptors in Crohn's disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2011;8(3):152-68.
186. Flores C, Francesconi CF, Meurer L. Quantitative assessment of CD30+ lymphocytes and eosinophils for the histopathological differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015;9(9):763-8.
187. Fabian O, Hradsky O, Drskova T, Mikus F, Zamecnik J, Bronsky J. Immunohistochemical assessment of CD30+ lymphocytes in the intestinal mucosa facilitates diagnosis of pediatric ulcerative colitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2018;63:1811-8.
188. Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Carroll MW, Singh H, Otley AR, et al. Trends in epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease in Canada: distributed network analysis of multiple population-based provincial health administrative databases. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2017;112(7):1120-34.

189. Olafsdottir EJ, Fluge G, Haug K. Chronic inflammatory bowel disease in children in western Norway. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1989;8(4):454-8.
190. Nuti F, Fiorino G, Danese S. Adalimumab for the treatment of pediatric Crohn's disease. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2015;11(9):963-72.
191. Lee HA, Suk JY, Choi SY, Kim ER, Kim Y-H, Lee CK, et al. Characteristics of pediatric inflammatory bowel disease in Korea: comparison with EUROKIDS data. *Gut and Liver*. 2015;9(6):756.
192. Däbritz J, Gerner P, Enninger A, Claßen M, Radke M. Inflammatory bowel disease in childhood and adolescence: diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2017;114(19):331.
193. Ishige T. Growth failure in pediatric onset inflammatory bowel disease: mechanisms, epidemiology, and management. *Translational pediatrics*. 2019;8(1):16.
194. Lee JJ, Escher JC, Shuman MJ, Forbes PW, Delemarre LC, Harr BW, et al. Final adult height of children with inflammatory bowel disease is predicted by parental height and patient minimum height Z-score. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(10):1669-77.
195. Fumery M, Duricova D, Gower-Rousseau C, Annese V, Peyrin-Biroulet L, Lakatos PL. the natural history of paediatric-onset ulcerative colitis in population-based studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(3):346-55.
196. Sullivan KJ, Wei M, Chernetsova E, Hallani S, de Nanassy J, Benchimol EI, et al. Value of upper endoscopic biopsies in predicting medical refractoriness in pediatric patients with ulcerative colitis. *Human Pathology*. 2017;66:167-76.
197. Seibold. Laboratory tests in inflammatory bowel disease. *Therapeutische Umschau*. 2003;60(3):133-6.
198. Rodrigues M, Bueno C, Lomazi EA, Fernandes MIM, Neufeld CB, D'AMICO MFM, et al. Classical serological markers in pediatric

- inflammatory bowel disease in Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2021;58:495-503.
199. Mainardi E, Villanacci V, Bassotti G, Liserre B, Rossi E, Incardona P, et al. Diagnostic value of serological assays in pediatric inflammatory bowel disorders. *Digestion*. 1949;75(4):210-4.
 200. Tesija Kuna A. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochemia Medica*. 2013;23(1):28-42.
 201. Vasiliasauskas E, Kam L, Karp L, Gaiennie J, Yang H, Targan S. Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. *Gut*. 2000;47(4):487-96.
 202. Sura SP, Ahmed A, Cheifetz AS, Moss AC. Characteristics of inflammatory bowel disease serology in patients with indeterminate colitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2014;48(4):351.
 203. Grzybowska-Chlebowczyk U, Woś H, Sieroń AL, Więcek S, Auguściak-Duma A, Koryciak-Komarska H, et al. Serologic investigations in children with inflammatory bowel disease and food allergy. *Mediators of inflammation*. 2009;2009.
 204. Muratori P, Muratori L, Guidi M, Maccariello S, Pappas G, Ferrari R, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) and autoimmune liver diseases. *Clinical & Experimental Immunology*. 2003;132(3):473-6.
 205. Lachenal F, Nkana K, Nove-Josserand R, Fabien N, Durieu I. Prevalence and clinical significance of auto-antibodies in adults with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2009;34(5):1079-85.
 206. Stoffel x, Csernok E, Herzberg C, Johnston T, Carroll S, Gross W. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) directed against bactericidal/permeability increasing protein (BPI): a new seromarker for inflammatory bowel disease and associated disorders. *Clinical & Experimental Immunology*. 1996;104(1):54-9.

207. Rossi RE, Conte D, Massironi S. Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: an update. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2016;28(2):123-31.
208. Kim YS, Hurley EH, Park Y, Ko S. Primary sclerosing cholangitis (PSC) and inflammatory bowel disease (IBD): a condition exemplifying the crosstalk of the gut–liver axis. *Experimental & Molecular Medicine*. 2023;55(7):1380-7.
209. Chehoud C, Albenberg LG, Judge C, Hoffmann C, Grunberg S, Bittinger K, et al. Fungal signature in the gut microbiota of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(8):1948-56.
210. Navarro-Llavat M, Domènech E, Bernal I, Sánchez-Delgado J, Manterola JM, Garcia-Planella E, et al. Prospective, observational, cross-sectional study of intestinal infections among acutely active inflammatory bowel disease patients. *Digestion*. 1953;80(1):25-9.
211. Belete YA, Kassa TY, Baye MF. Prevalence of intestinal parasite infections and associated risk factors among patients of Jimma health center requested for stool examination, Jimma, Ethiopia. *Plos one*. 2021;16(2):e0247063.
212. Bhattacharya R, Barik KL, Bhattacharya P, Paul UK. An analytical study of intestinal parasitosis in children. *International Journal of Community Medicine And Public Health*. 2017;4(7):2543-7.
213. Uzzan M. Concise Commentary: Calling in Your Marker—Rectal CD30-Positive Cells Differentiate Ulcerative Colitis from Crohn’s Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2018;63:1819-20.
214. D'elios M, Romagnani P, Scaletti C, Annunziato F, Manghetti M, Mavilia C, et al. In vivo CD30 expression in human diseases with predominant activation of Th2-like T cells. *Journal of leukocyte biology*. 1997;61(5):539-44.
215. Somada S, Muta H, Nakamura K, Sun X, Honda K, Ihara E, et al. CD30 ligand/CD30 interaction is involved in pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57:2031-7.

216. Giacomelli R, Passacantando A, Parzanese I, Vernia P, Klidara N, Cucinelli F, et al. Serum levels of soluble CD30 are increased in ulcerative colitis (UC) but not in Crohn's disease (CD). *Clinical & Experimental Immunology*. 1998;111(3):532-5.
217. Elewaut D, De Keyser F, Cuvelier C, Lazarovits A, Mielants H, Verbruggen G, et al. Distinctive activated cellular subsets in colon from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1998;33(7):743-8.



