



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

CROHN HASTALARINDA GASTROİNTESTİNAL TUTULUM
LOKALİZASYONLARININ VE KLİNİK BULGULARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İsmail BAYRAKÇI

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2017



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

CROHN HASTALARINDA GASTROİNTESTİNAL TUTULUM
LOKALİZASYONLARININ VE KLİNİK BULGULARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İsmail BAYRAKÇI

Danışman: Prof. Dr. Macit GÜLTEN

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2017

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	30
Bulgular	32
Tartışma ve Sonuç	41
Kaynaklar	52
Teşekkür	64
Özgeçmiş	65

ÖZET

Crohn hastalığı (CH) gastrointestinal kanalın kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Çalışmamızda CH'nin bölgemizdeki demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ve tutulum lokalizasyonlarının sıklığı ile cinsiyet ve yaş grupları arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroeneteroloji Bilim Dalında 2000-2016 yılları arasında takip edilen 95 hasta, retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı alma yaşı, başlangıç semptomu, anemi, sedimentasyon, CRP (C-reaktif protein), sistemik hastalık, intestinal komplikasyonlar, ekstraintestinal komplikasyonlar, kolon kanseri gelişimi ve gastrointestinal tutulum yerleri incelendi.

Çalışmaya dâhil edilen 95 Crohn hastasının ortalama takip süreleri 30 (5-180) ay idi. 43'ü (%45,3) kadın, 52'si (%54,7) erkekti. Ortalama Crohn hastalığı tanı konulma yaşı 35,0 yıl (18-75 yıl) olarak saptandı. Crohn hastalarında erkek kadın oranı 1,2/1 olarak saptandı. Hastaların %60'ı 40 yaş altında %40'ı ise 40 yaş ve üstünde saptandı. Tanı anında en sık saptanan ilk üç semptom sırası ile karın ağrısı (%80,9), ishal (%52,1), kilo kaybı (%24,5) olduğu görüldü. Tanı anında hastaların %57,9'unda anemi vardı ve hastaların %64,2'sinde CRP, %68,4'ünde sedimentasyon değeri yüksek bulundu. Hastaların %24,2'sinde CH ile beraber sistemik hastalık varlığı saptandı. Hastaların %43,1'inde intestinal komplikasyon geliştiği görüldü. Bu komplikasyonlar içinde en sık perianal hastalık (%16,8) saptandı. Çalışmamızdaki hastaların hiç birinde takip süreleri boyunca kolon kanseri görülmedi. Hastalarımızda %46,3 oranında ekstraintestinal tutulum saptandı. En sık görülen ekstraintestinal semptomlar %12,6 ile sakroileit/ankilozan spondilit ve %8,4 ile artrit idi. Hastaların %65,1'inin inflamatuvar, %23,2'sinin penetran, %11,6'sının stenozan tipte olduğu bulundu. Hastalarda tutulum sırasıyla ince barsak (%41,1), ileokolon (%33,6), kolon (%26,3), üst GİS (%2,8) olarak saptandı. Tutulum lokalizasyonları ayrıntılandığında ise en sık sırası ile %66,3 terminal ileum, %36,8 ile sağ kolon/çekum tutulumu olduğu

görüldü. Lokalizasyonlar açısından yaş ve cinsiyete göre tutulum sıklığına bakıldığında ileokolonik tutulum dışında cinsiyetler arası anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Tutulum bölgelerinin yaş grupları arasındaki dağılımına bakıldığında anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Çalışma sonuçlarının bazı parametreleri daha önceki çalışma sonuçları ve literatür verileri ile uyumlu idi. Tutulan gastrointestinal lokalizasyonların sıklığı ile cinsiyet arasındaki korelasyona bakıldığında ileokolonik tutulum dışında cinsiyetler arası anlamlı farklılık olmadığı, tutulum lokalizasyonların sıklığı ile yaş grupları arasındaki dağılımına bakıldığında da anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Bu ilişkinin daha açık ortaya konulabilmesi için daha geniş ve prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Crohn hastalığı, klinik özellikler, tutulum lokalizasyonları.

ABSTRACT

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF GASTROINTESTINAL LOCATIONS OF INVOLVEMENT AND CLINICAL FINDINGS IN CROHN'S DISEASE PATIENTS

Crohn's disease is a chronic inflammatory disease of the gastrointestinal tract. In this study, it was aimed to evaluate the relation of clinical, laboratory and demographic features of Crohn's disease in our region and frequency of involvement of gastrointestinal locations with gender and age groups.

95 patients who have been followed up in Uludag University Medical Faculty Gastroenterology Department from 2000 to 2016 were analyzed retrospectively. Patient's age, gender, age of diagnosis, presenting symptom, anemia status, sedimentation, C- reactive protein (CRP), systemic diseases, intestinal and extraintestinal complications, colon cancer development and involved gastrointestinal parts were analyzed.

Mean follow-up period of these 95 patients who involved in this study was 30 (5-180) months. 43 (45.3%) of them are female while 52 (54.7%) are male. The median age at the time of diagnosis was 35 (18-75). Male to female ratio in our Crohn's patients is 1.2/1. 60% of the patients are younger than 40 years of age while 40% is 40 or older. The most common 3 symptoms at the time of diagnosis were abdominal pain (80.9%), diarrhea (52.1%) and loss of weight (24.5%), respectively. At the time of diagnosis, 57.9% of the patients had anemia and it was found that CRP in 64.2% of them and sedimentation in 68.4% were higher than normal. It was observed that 24.2% of the patients had a systemic disease in comorbidity with the Crohn's disease. Intestinal complications have developed in 43.1% of patients. Most common one in these complications was perianal disease

(16.8%). No patient has developed colon cancer during follow-up period in our study. Extraintestinal involvement was observed in 46.3% of the patients. Most common ones are sacroiliitis/ankylosing spondylitis (12.6%) and arthritis (8.4%). Patients were observed to have inflammatory (65.1%), penetrating (23.2%) or stenosing (11.6%) types. Mostly involved locations of the patients are small bowel (41.1%), ileocolon (33.6%), colon (26.3%) and upper gastrointestinal tract (2.8%), respectively. When a more detailed localization was made, it was noted that terminal ileum (66.33%) and ascending colon/cecum (36.8%) are the most frequently involved gastrointestinal parts. When involvement status was evaluated according to age and gender in terms of localization, no statistically significant difference was observed between gender groups other than ileocolonic involvement. Also, there was no significant difference between frequencies of involvement of gastrointestinal locations when age distribution of involved parts were evaluated.

Some parameters of the study results were found consistent with those of previous studies and data in literature. When correlation between involvement frequency of gastrointestinal parts and gender groups is assessed, no significant difference was observed except ileocolonic involvement. Also, no significant difference was noted between age groups and involvement frequency of gastrointestinal locations. It is needed to conduct broader and prospective studies to display these relations more clearly.

Key words: Crohn's disease, clinical features, involved locations.

GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), genetik olarak duyarlı kişilerde, çevresel faktörlere ya da çeşitli antijenlere karşı abartılı bir immün yanıt ile meydana gelen, kronik seyirli, remisyon ve aktivasyon dönemlerinin birbirini izlediği nedeni tam olarak bilinmeyen, klinik olarak oldukça heterojen şekillerde karşımıza çıkan, değişik sistemik ve ekstraintestinal tutulumlarla seyredabilen tekrarlayıcı bir grup inflamatuvar hastalıktır (1,2).

İBH klinik ve prognostik olarak birbirinden farklı özellikleri olan iki ana formda tarif edilmektedir: Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) (3). ÜK, kolonun mukozal tabakasında sınırlı olan, tekrarlayan ataklar şeklinde seyreden kronik inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. Hemen tüm vakalarda tipik olarak rektum tutulmuştur ve kolonun proksimal segmentlerine doğru devamlı ve atlamasız bir şekilde ilerleyebilir. CH, transmural inflamasyon ve atlamalı lezyonlar ile karakterize olan, tüm gastrointestinal kanalı tutabilen, kronik, granülomatöz inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. Ağızdan anüse kadar tüm sindirim kanalı tutmakla beraber en sık tutulan bölgeler terminal ileum ve proksimal kolondur. Hastalığın transmural tutulum özelliği gastrointestinal kanalda fibrozis gelişimine ve buna bağlı luminal darlıklara neden olmaktadır. Bu nedenle hastaların bir kısmı ÜK hastalarından farklı olarak tıkaçıcı semptomlar ile başvurabilmektedir. Daha önemlisi aynı transmural tutulum özelliği, hastalığın perianal/enteral fistüller veya apse formasyonları ile komplike olmasına sebep olabilmektedir (4).

ÜK ile CH ayırıcı tanısı endoskopik, radyolojik, histopatolojik incelemeler, laboratuvar testleri, hasta ve aile öyküsü ile diğer gastrointestinal hastalıkların dışlanması ile yapılmakta. Bununla beraber bir kısım hastada tüm incelemelere rağmen hastalık tipi belirsiz kalabilmektedir. Bu durumdaki hastaların büyük bölümünde kesin sınıflandırılmayan bir kolit söz konusudur ve İBH tanılı vakaların yaklaşık %10-15'ini oluşturan bu hastaları tanımlamak için "indetermine kolit" terimi yaygın olarak kullanılmakta (1).

Crohn hastalarında klinik olarak ishal, karın ağrısı, kanama, anemi ve kilo kaybı gibi gastrointestinal tutulum ile ilişkili semptomların dışında artrit, ankilozan spondilit, sklerozan kolanjit, üveit, iritis, pyoderma gangrenozum (PG) ve eritema nodosum (EN) gibi ekstarintestinal belirtiler de görülebilir. Medikal tedavi ile alta yatan patojenik mekanizmanın düzeltilmesi veya hafifletilmesinden ziyade, hastanın remisyona sokulması, remisyonun sürdürülmesi ve hastalığın sekonder etkilerinin düzeltilmesi hedeflenir. Crohn hastalığında, inflame segmentin rezeksiyonu küratif değildir. İnflamasyon genellikle tekrarlar (5).

1. Epidemiyoloji

İnflamatuvar barsak hastalığı yüksek sosyoekonomik durumu olan ülkelerde, kentsel bölgelerde ve soğuk iklim bölgelerinde daha yüksek oranlarda; düşük sosyoekonomik durumu olan, gelişmekte olan ülkelerde, kırsal bölgelerde ve sıcak iklimlerde ise daha düşük oranlarda görülmektedir (6).

En yüksek insidans ve prevelans oranları Kuzey Avrupa (7), İngiltere (8) ve ABD'de (9) olduğu bilinmekteyken 1980'lerin ortalarından 1990'lara Avrupa, Pasifik Ülkeleri, Orta Doğu ve Latin Amerika'da insidans ve prevelansta artış olmuştur. Düşük insidanslı bölgelerde İBH görülme sıklığındaki artışın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bunun sebebi hastalığın bilinirliğinin ve tanı olanaklarının artmasına ek olarak çevre, yaşam tarzı ve genetik faktörlerin değişikliklerine bağlı olabilir (10).

Popülasyona dayalı çalışmaların sonucuna göre; İBH insidansının Ülseratif kolit için yaklaşık 0,5-24,5/100.000 kişi/yıl ve Crohn hastalığı için 0,1-16/100.000 kişi/yıl oranında olduğu bildirilmiştir (11). Dünyada saptanan en düşük insidans değerleri Ülseratif kolit için 0,69/100.000 kişi/yıl ve Crohn hastalığı için 0,09/100.000 kişi/yıl olarak Sri Lanka'dadır. Saptanan en yüksek değerler ise Ülseratif kolit için 11,2/100.000 kişi/yıl ve Crohn hastalığı için 17,4/100.000 kişi/yıl olarak Avusturalya'dadır (12,13).

Batılaşmanın artığı lkerlerde; Doğu Avrupa, Asya, Batı Hindistan ve Kuzey Afrika gibi yerlerde İBH görülme oranı artmaktadır. Otuzbir Avrupa merkezinin katılımı ile gerçekleşen popülasyona dayalı çalışmada hastalık insidansında Doğu-Batı farkı yayınlanmıştır. Dünya'da en yüksek insidans Faroe Adaları'ndan (81,5/100.000) bildirilmiştir. Bütün Batı Avrupa merkezlerinde K ve CH için insidans oranları Doğu Avrupa merkezlerinden yaklaşık olarak iki katı kadar yüksektir (14). Bu bölgesel farklılığın nedeni açık değildir. Hastalık görülme sıklıkları gerçekten farklı olabilir veya Doğu Avrupa'da hastalığın saptanmasında sağlık sistemlerindeki eksikliğe bağlı olabilir.

Hastalık görülme oranının düşük olduğu bilinen Asya'da hızlı sosyoekonomik gelişmeye paralel olarak insidansda hızlı artış gözlenmektedir. En son, 8 Asya ülkesinin katıldığı popülasyona dayalı çalışmada İBH insidansının 0,54-3,44/1000.000 arasında değiştiği gösterilmiştir. İnsidans artışının nedeni arasında fazla şehirleşme, genetik yatkınlık, yaşam koşulları ve/veya diyet alışkanlıkları olarak açıklanabilir (15). İsrail'de yapılan çalışmalarda, İBH'nın Asya-Afrika'da doğmuş Yahudilerde Avrupa-Amerika'da doğmuş Yahudilerden daha az sıklıkta ortaya çıktığı, ancak farkın ilerleyen yıllar içerisinde azaldığı, hatta Crohn hastalığı için kaybolduğu tespit edilmiştir (16).

Amerika Birleşik Devletleri'nin Minnesota bölgesinde yapılan 1940-2000 yılları arasını kapsayan bir çalışmada Crohn hastalığı insidansı 1940-1949 arasında 2,3/100.000 kişi/yıl, 1960-1969 arasında 6,5/100.000 kişi/yıl ve 1990-2000 yılları arasında ise 7,9/100.000 kişi/yıl olarak saptanmıştır. Hastalığın insidansı 1940'tan sonra artış göstermiş, son 30 yılda ise çok değişmeden kalmıştır (17).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Derneği tarafından, 2004-2007 yılları arasında, hastane verilerine dayalı epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Çalışmaya 10 ilden 19 merkez katılmıştır. Toplam 3954 olgu değerlendirilmiştir. Olguların %74' K, %25'i CH olup, (alışma sırasında yeni tanı almış 228 K, 125 CH) insidansları sırası ile 4,1/100.000 ve 2,6/100.000 olarak bildirilmiştir (18).

Türkiye 2001-2003 yılları arasında yapılan çok merkezli bir epidemiyolojik araştırmada Ülseratif kolit insidansı 4,4/100.000 kişi/yıl, Crohn hastalığı insidansı 2,2/100.000 kişi/yıl bulunmuştur (19).

Prevalans ise bölgelere göre oldukça fazla değişkenlik göstermekte olup Crohn hastalığı için 9-199/100.000 ve ülseratif kolit için 21-268/100.000 arasındadır (6,9). Türkiye’de İBH prevalansı ÜK için 25,2/100.000, CH için 7,7/100.000 bulunmuştur. Türkiye verileri Doğu Avrupa verileri ile benzerlik göstermektedir (18).

Crohn özellikle yüksek insidanslı bölgelerde kadınlarda daha sık gözüküyor iken Ülseratif kolit erkeklerde daha sık görülmekte. Ancak bütün çalışmalarda bu bulgu saptanmamıştır (20). İBH Derneği epidemiyolojik veri tabanına göre, Türkiye’de cinsiyet dağılımı her iki hastalık için de kadın predominan olup, kadın-erkek oranı CH’da 1,24, ÜK’te 1,27 olarak tespit edilmiştir (18). Crohn hastalığı en sık 20-30 yaş aralığında görülmekle birlikte herhangi bir yaşta da ortaya çıkabilir. İleri yaşta beşinci ve altıncı dekatlarda (50-60) ikinci bir pik yapar (21). Hastalığın genç yaşta ortaya çıktığı kişilerde genetik yatkınlığın, ileri yaşlarda ortaya çıktığı kişilerde çevresel faktörlerin ağır bastığı düşünülmektedir (22). Türkiye verilerine göre her iki hastalık için, 20-29 ve 40-49 yaşlar arasında iki pik saptanmıştır (18).

Sosyoekonomik durumu iyi, sedanter yaşantılı ve kapalı ortamlarda çalışanlarda açık havada beden gücü ile çalışanlara göre daha sık ortaya çıktığı müşahede edilmiştir. Epidemiyolojik verilere göre, İBH etyopatogenezinde çevresel faktörlerin ve genetik yatkınlığın önemli bir yeri olduğu söylenebilir (6).

2. Etiyoloji

İnflamatuar barsak hastalıklarının etyolojileri tam bilinmemekle birlikte ancak çeşitli çevresel faktörler, genetik yatkınlık, bozulmuş immun yanıt mekanizmalar etyopatogenezinde önemli bir yer tutmaktadır. İnflamatuvar barsak hastalıklarında immun yanıtı tetikleyen mekanizmaların tam olarak ne oldukları halen bilinmemektedir. Birçok mekanizma bulunmuş ve öne

sürülmüştür ancak bunlardan hiçbiri esas sorumlu mekanizma olarak gösterilememiştir. Tetikleyici etken ne olursa olsun, bağışıklık sisteminin uygunsuz aktivasyonu, intestinal yolda hem akut hem de kronik sürekli bir enflamasyona neden olur (23).

2.1. Çevresel Faktörler

İBH patogenezinde birçok çevresel ve bireysel risk faktörleri hastalık ile ilişkisi gösterilmiştir. Bunlar arasında yaş, cinsiyet, etnisite, fiziksel aktivite, obezite, anne sütü ile yeterince beslenememe, oral kontraseptifler, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), diyet, prenatal olaylar, çocukluk çağı enfeksiyonları, hijyen, sigara, bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonlar, meslek, apendektomi, psikolojik faktörler gelmektedir (Tablo 1) (23,24).

Tablo-1: İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında bireysel ve çevresel faktörlerin hastalık insidansı ve aktivitesi üzerine etkileri (24)

Kişisel ve Çevresel Faktörler	Risk	Açıklama
Yaş	15-40 yaş arası insidans↑	Bi-modal yaş dağılımı mevcuttur.
Cinsiyet	CH, K>E ÜK, E>K	Düşük insidanslı bazı bölgelerde CH için E>K Düşük düzeyde fark mevcuttur
Etnisite	Yahudilerde insidans↑ Siyah ve Hispaniklerde insidans↓ Sosyoekonomik gelişmişlikte risk↑	Çevresel faktörler, yaşam tarzı Farkları ve genetik özelliklere bağlı Farklar mevcuttur.
Genetik	Aile öyküsü(+) ise insidans↑	Çok sayıda genetik faktör tanımlanmıştır.
Sigara	CH, insidans↑, hastalık aktivitesi↑ ÜK, insidans↓	CH'da tüm hastalar sigarayı bırakma konusunda bilgilendirilmelidir. ÜK'te transdermal nikotin tedavisi kullanımı önerilmektedir.
Diyet ve hayat tarzı	İnek sütü proteini riski↑ Lifli gıdalar riski↓ Omega-3 yağ asitleri riski↓ Basit şekerler/yağ riski↑	Batı tipi beslenme riski↑ Obezitede hastalık aktivitesi↑ Fiziksel aktivite riski↓
Bağırsak mikroflorası ve enfeksiyonlar	Bağırsak mikroflorası ile İBH Patogenezi arasında ilişki(+) Akut gastroenterit ile ilişki? Antibiyotik öyküsü,insidans↑	Genetik yatkınlık + mikroflora özellikleri + immün sistem değişiklikleri
Anne sütü ve perinatal olaylar	Anne sütü riski↓ Erken Gİ enfeksiyon riski↑	Anne sütünün Gİ mukozanın gelişimi ve olgunlaşmasında önemli rolü vardır.
NSAİİ	NSAİİ ile akut alevlenme arasında ilişki (+) Düşük dozda güvenli olabilir.	COX enzim inhibisyonuna bağlı Gİ hasarla ilişki olabilir. Bağırsak mikroflorası ile Gİ mukozal savunma arasındaki etkileşim?
Oral kontraseptifler ve HRT	ÜK ve CH' da insidans↑ Risk artışı düşük	Patogenez bilinmiyor Bağırsak küçük damarlarında mikrotrombozlar? Remisyona girmeyenlerde kesilmeli
Apendektomi	ÜK riskinde↓	Apendektomi sonrası mukozal immün yanıtta değişiklik?
Psikososyal faktörler	Psikososyal stres, hastalık alevlenmesi riski↑	Emosyonel faktörler ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişki güçlü değil

Gİ: gastrointestinal; NSAİİ: nonsteroid antiinflamatuvar ilaç; COX: siklooksijenaz; HRT: hormon replasman tedavisi; CH: Crohn hastalığı; ÜK: Ülseratif Kolit

Sigara kullanımı CH gelişim riski ile doğrudan ilişkilidir. Mevcut sigara içen kişiler yanında eski kullanıcılar da hiç sigara içmeyenlere kıyasla CH gelişimi açısından daha yüksek risk altındalar (25). Nikotinin vasküler prostasiklin yapımını baskılayarak Crohn hastalığında en erken görülen lezyon olan mikrotrombüse neden olduğu düşünülmektedir. Sigara kullanan Crohn olgularının tedaviye yanıtı daha kötüdür ve cerrahi müdahale gereksimini artırır. Sigaraya devam edilmesi hastalık sürecini uzatır (26).

Uzun süreli içicilik Ülseratif kolit riskini azaltmakta, mevcut sigara içiciliği ise Ülseratif kolite karşı koruyucu olmaktadır. Ülseratif kolit başlangıcı veya alevlenmeleri bazen sigarayı bırakma ile ortaya çıkmaktadır (27,28).

NSAİ'lar siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile ilişkili gastrointestinal olumsuz etkileri sonucunda intestinal epitelyal bariyerde meydana gelen hasarın, bağırsak mikroflorası ile intestinal mukozal savunma sistemi arasındaki etkileşimi değiştirmesi sonucu; mukozal geçirgenliği arttırarak, koruyucu prostaglandinleri bloke ederek, güçlü bir lökosit kemotraktanı olan lökotrien B4 düzeyini arttırarak kolonik inflamasyonun şiddetlenmesine neden olmakta (29). NSAİ kullanımını ile mevcut İBH'nin akut alevlenmesi arasında potansiyel bir ilişki vardır (30).

Oral kontraseptif (OKS) ilaç kullanan kadınlarda kontrol gruplarına göre iki kat risk artışı görülmesine rağmen bu ilişkiyi açıklayacak direkt bir delil bulunamamıştır (31).

Beslenme şeklinin inflamatuvar barsak hastalıklarının patogeneğinde önemli yere sahip olduğu bilinmektedir. "Batı" stili diyet (işlenmiş, kızartılmış ve şekerli yiyecekler) ile CH riski arasında ilişki bulunmuştur. Batı tarzı diyet; yağ asidleri, şeker ve et tüketimi, artmış rafine şeker ve meyve, sebze, lif alımının azalması şeklinde tanımlanmaktadır. Diyetle yüksek oranda yağ, yağ asidleri, şeker ve et tüketimi, CH gelişim riskini artırdığı, buna karşılık lif, meyve ve sebze tüketimi CH gelişme riskini azatlığı bildirilmiştir (32). Yapılan bir çalışmada özellikle Crohn hastalığı saptananlarda çocukluk döneminde inek sütü alerjisinin daha yüksek olduğu (%8,5'e karşı %2,8) gösterilmiştir (33). Yapılan başka bir çalışmada ise Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tanısı

alanların bebeklik çağında anne sütü ile daha az beslendikleri tespit edilmiştir (34).

Apendektominin ÜK ve CH üzerindeki farklı etkilerini açıklayacak mekanizma bilinmemektedir. İleri sürülen hipoteze göre, appendiksin çıkarılması bağırsağın mukozal immün sistemini etkileyerek ÜK oluşumunu azaltırken CH gelişme riskini artırmaktadır (35). İBH derneği verilerine göre; appendektomi öyküsü CH'li olguların %13'ünde ÜK'li olguların %2' sinde olup aradaki fark anlamlı bulunmuştur (18).

Stresin İBH'yi tetikleyeceği düşünülmeyle birlikte, stres başlatma faktörü olmaktan çok hastalığın belirtisidir. Stres sonucu hastalık oluşumundaki spesifik mekanizma bilinmese de nöral, endokrin ve immün faktörlerin kompleks etkileşimine bağlı olduğu düşünülmektedir (36).

Coğrafi, sosyal, ekonomik, eğitim ve mesleki konuma bakıldığında Ülseratif kolit ve CH askanazi Yahudilerinde diğer ırklara göre daha fazla görülmektedir. Kuzey ve Batı Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da prevalansı yüksektir. Kuzey Avrupa'da ÜK'nin insidansı Güney Avrupa'ya göre %40 daha fazladır. Beyaz ırkta siyah ırka göre daha sık görülmektedir (37). Son yarım yüzyılda İBH'deki artma endüstrileşme ile yakından ilişkilidir. Geleneksel olarak İBH yüksek sosyoekonomik gruplar, beyaz yakalı çalışanlar, kapalı ortamlarda çalışanlarda, eğitim düzeyi yüksek gruplarda daha fazla görülmektedir. Ayrıca güneş ışığına az maruziyet ve buna bağlı D vitamini sentezinde azalmada immunité ve inflmasyonun düzenlenmesinde bozulmaya neden olacağı da İBH'de ileri sürülen hipotezlerden birisidir (38).

Bazı enfeksiyöz ajanların İBH'nin etiyolojisinde rol oynadığı öne sürülmüştür. Bakteriler doğrudan etkili olabileceği gibi salgıladıkları toksik faktörler, enzimler veya sitokinler aracılığıyla da etki yapabilirler. Kızamık virüsü başta olmak üzere bazı virüsler, mycobacteriumlar, E. histolytica, E. coli suşları, campylobacter, yersinia, salmonella ve shigellanın İBH etiyolojisinde rol alabileceği düşünülmektedir (39).

2.2. Genetik Faktörler

İnsanlarda yapılan çalışmalarda genetik faktörlerin İBH patogenezinde önemli olduğunu telkin eden bulgular tespit edilmiştir. Bunlar

ÜK ve CH'nin insidans ve prevalansının farklı toplumlarda farklı olması, İBH' de hastanın birinci derecedeki akrabalarında CH riskinin normal nüfusa göre 4-20 kat daha fazla olması, İBH'nin tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre daha fazla olması (CH'nin tek yumurta ikizlerindeki birlikteliği %30-67 iken çift yumurta ikizlerindeki birlikteliği %4'tür), aynı ailede hastalığın tipinin ve yerinin benzerlik göstermesi şeklinde özetlenebilir (40). Mikrosatellit DNA markırları ile CH'li hastaların akrabalarında yapılan çalışmalarda kromozom 16'da sadece CH için özgül genetik geçiş lokusu (linkage) bulunduğunu, Tümör nekroz faktörü (TNF) mikrosatellit haplotipi ile Crohn hastalığı arasında güçlü bir ilişkinin varlığı ortaya konmuştur. CH' den sorumlu bulunan 16. kromozomdaki genin stoplazmik bir protein olan NOD2 veya CARD15'i (caspase activation and recruitment domain) kodlayan gen olduğu tesbit edilmiştir (41). Bu proteinin makrofajların üzerinde eksprese olmakta ve bakteriyel lipopolisakkaridler için sitozolik bir taşıyıcı reseptör gibi davranmakta, hücre içi endotoksinlere bağlanarak nükleer faktör kappa-B'nin aktivasyonuna sebep olmaktadır. Ayrıca makrofajların apoptozisini arttırıp inflamatuvar sitokinlerin üretilmesine yol açmaktadır. NOD2 geninde meydana gelen bu mutasyonlar doğal immunitiyi bozmakta daha çok mikrobiyal ajanın subepitelyal alana geçmesine neden olmakta ve edinsel bağışıklık sisteminin kontrolsüz aktivasyonu yoluyla immun aracılıklı hasarın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. NOD2/CARD15 mutasyonu Crohn hastalarının % 15-30'unda görülür (42-44).

Hastalığın gelişiminde gen penetransının %1'in altında olması, çevresel faktörlerin çok önemli rolü olduğunun göstergesidir. 2006 yılında Duerr ve ark. tarafından İnflamatuvar barsak hastalığı patogenezinde bir başka gen olan IL23R geni tanımlanmıştır (45). IL23 reseptörü aktive myeloid ve T hücreleri üzerinde eksprese edilir ve Th17 cevabının idamesinde gereklidir (46). Th17'nin kilit sitokini olan IL17 hem inflamatuvar barsak hastalıklarında, hem de deneysel T hücre aracılıklı oluşturulan kolit modellerinde yüksek miktarlarda saptanmıştır. Bu bulgu, IL23'ün IFN gama ve IL17 sitokinleri aracılığıyla mukozal inflamasyonun gelişmesinde önemli bir rol oynadığını gösterir (47,48). Mukozadaki inflamatuvar dengede rol

oynayan sitokin yollarının bulunması tedavi stratejilerinde önemli hedeflerin belirlenmesine sebep olması nedeniyle önem teşkil etmektedir.

2.3. İmmunolojik Faktörler

İntestinal lümendeki mikroorganizmaların sayısal çokluğu ile oluşan devamlı hasarlar, immün sistemin bileşenleri tarafından kontrol altında tutulur. Bu sistemin herhangi bir yerinde oluşacak olan bir hasar kontrolsüz immün yanıtı açar. İntestinal lümeninde doğal immün sistemi oluşturan epitel hücreleri, nötrofiller, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve doğal öldürücü hücreler saatler içerisinde aktive olabilen non-spesifik bir savunma hattı oluşturur. Bu mekanizmada mikrobiyal antijenlerin hücre yüzeyindeki TBR ve sitoplazma içerisindeki NOD proteinleri tarafından tanınması en önemli fonksiyonel ara istasyonlardır. İnflamatuar barsak hastalıklarında bu hücre sistemlerinde fonksiyonel bozukluklar tanımlanmıştır. Edinsel immün sistem ise günler içerisinde aktive olup, etkinliğini ana mediatör hücre olan T hücrelerinin tipi ve sayısı ile belirler. T hücreleri ile antijen sunan hücreler (APC) arasındaki karşılıklı etkileşim kuvvetli ve kontrolsüz immün cevabın oluşmasında anahtar basamaktır. Crohn hastalığında apoptozis mekanizmasının bozulmasıyla artan Th1 hücre kütlesi IFN gammanın aşırı üretimine yol açarak inflamatuvar hasara sebep olur. Diğer bir T hücre alt tipi olan T regülatör hücrelerindeki bozukluktan dolayı bu hücrelerden salınan TGF-beta, IL-10 ve diğer inhibitör sitokinlerin azalmış üretimi sonucu, T hücre kütlesinde ve proinflamatuvar sitokinlerde artış meydana gelir (49). CD4 efektör hücre grubunda, Th1 ve Th2 dışında bulunan üçüncü alt hücre grubu Th17 hücrelerinin farklılaşmasında ve çoğalmasında IL-23, TGF-beta1 ve IL-6 gereklidir. IL-23 Th17 hücre üretiminde en önemli aracı sitokin olup, IFN üretimi için IL-12 gereklidir (49).

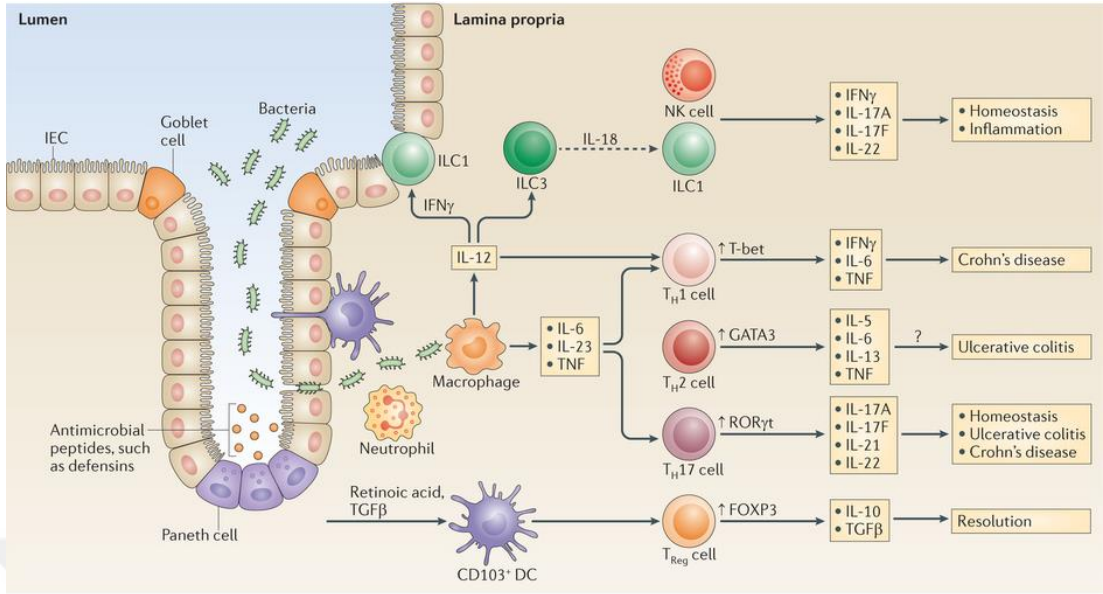
3. Patogenez

Bağırsak mikroflorası başta olmak üzere çeşitli çevresel faktörlere cevap olarak mukozal immün sistemin çeşitli hücreleri tarafından üretilen pro-inflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler İBH patogenezinde temel rol

üstlenmektedir. Epitelyal fonksiyonu veya inflamatuvar cevabı düzenleyen yollarla ilgili (otofaji, doğal immünite, adaptif immünite) düzenleyici çok sayıda genetik faktör birbiriyle etkileşim halinde, mukozal immün sistem hücrelerinin bu dış etkenlere karşı nasıl ve ne şiddette yanıt oluşturacağını belirler (50). İBH'de hastalık mekanizmasını tetikleyen olaylar çok değişkendir. Luminal toksinler ve enfeksiyöz ajanlar genetik olarak hassas kişilerde mukozal bariyeri geçerek inflamasyonu başlatırlar. Altta yatan nedene bağlı olmaksızın kolonik hasarda organın yanıtı hemen hemen aynıdır. Mukozal ülserasyon ve erozyon, kolon bezlerinin distorsiyonu, goblet hücrelerinin azalması, mukoza ve submukozada ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu İBH'nin akut döneminde görülen ortak bulgulardır (51).

İBH'de temel patofizyolojik mekanizmanın, Th1 ve Th2 hücresi lenfositlerinin aktivasyonunda bir bozukluk ya da proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-alfa, INF-gamma, TxA2, LTB4) ile antiinflamatuvar sitokinler (IL-1ra, TNF bağlayan proteinler, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, PGE2) arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Sitokin dengesi proinflamatuvar Th1 sitokinlerin lehine bozulmuştur. Th1 hücreleri inflamatuvar yanıtta abartılı olarak artar. Th1 hücreleri bu yanıtın devamlılığını sağlayan proinflamatuvar sitokinleri salgılamakta, Th2 hücreleri ise antiinflamatuvar sitokinleri salgılamaktadır. Crohn hastalığında Th1 lenfositler aktive olur ve IL-2 ile INF-gamma yapımı artar. Ülseratif kolitte ise Th2 lenfositler aktive olur ve IL-4 ve IL-10 yapımı artar (52) (Şekil-1).

Barsak epiteli, bir taraftan antijen sunan hücre olarak antijeni MHC aracılığıyla T hücrelerine sunarken, diğer yandan antijenler aracılığıyla uyarılan sitokin, kemokin ve diğer proinflamatuvar maddelerin oluşturduğu inflamasyonu yayarak iltihabi olayları başlatır.



Şekil-1: İnflamatuvar barsak hastalığı patogenezinde barsak mikroflorası, intestinal mukoza ve sitokinlerin kontrolündeki immün sistem etkileşimi (57).

İBH'de barsak epitel hücresi antijen sunan hücre olarak görev yaptığında, normal kişilerin tersine T hücre toleransı yerine T hücre aktivasyonu meydana gelir. Aktive olmuş fagositik hücreler, kompleman hücreleri ve lenfositler hücre nekrozuna yol açarlar ve böylece matriks proteini hasar görür ve ödem meydana gelir. INF-gamma, villöz atrofi ve kript hiperplazisi yapar. Lökotrien B4, trombosit aktive edici faktör ve bakteriyel ürünlerin uyarısı ile makrofaj ve nötrofil kaynaklı reaktif oksijen metabolitleri, protein, karbonhidrat, hiyalüronik asit ve müsini degrade eder ve lipid peroksidasyonu yaparlar. Reaktif oksijen metabolitlerinin damar duvarına direkt toksik etkisi vardır. Makrofaj ve nötrofiller tarafından yapılan nitrik oksid (NO) de doku hasarı yapar. Prostaglandinler, prostasiklinler, IL-1, TNF-alfa, INF-gamma ve bakteri lipopolisakaritleri NO'yu indükler, NO ise mitokondri fonksiyonlarını durdurur ve DNA sentezini inhibe eder. Bu arada sitokinler ve değiştirici büyüme faktörleri, mezenkim hücre proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırır. Böylece fibrozis oluşur (53,54).

İBH'de enterik inflamasyon ve toksinlerin etkisi ile nonspesifik intestinal inflamasyon oluşur. Mukozal permeabilite artışı ile toksik bakteriyel ürünler emilir, bunun sonucunda da lokal doku hasarı başlamış olur.

Genellikle bu durumda gelişen hasar genetik yatkınlığı olmayan kişilerde inflamatuvar yanıtla önlenir ve mukozal hasar düzelir. Ancak genetik yatkınlığı olanlarda supresyon yeterli olmaz ve inflamatuvar yanıt artar, immün sistem aktive olur. Böylece mukozadaki olay süreklilik kazanır, kronik inflamasyon, doku hasarı ve fibrozis gelişir (55). İBH'deki defektlerin en önemlilerinden biri de barsak epitelinin geçirgenliliğinin artması ve normalde bu bariyeri geçemeyen antijenlerin ve proinflamatuvar hücrelerin barsak epitelini geçebilir hale gelmesidir. Ayrıca müsin yapısında oluşan değişiklikler de bu olaya katkıda bulunur.

İBH'nin, bakteri sayısının en yüksek konsantrasyonda olduğu terminal ileum ve kolonu tutması nedeniyle, barsak lümenindeki bakterilerin hastalığın oluşumunda önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Aktif hastalık sırasında nötrofil ve monosit sayısı kanda ve inflamasyonlu dokuda artar. Fagositik PMNL (Poli Morf Nüveli Lmkosit) hücrelerinden potent proinflamatuvar mediyatörler salgılanır (56).

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

4. Klinik Özellikler

Crohn hastalığı fokal, asimetric, transmural tutulumla seyreden ağızdan anüse kadar sindirim kanalının herhangi bir kısmını tutabilen kronik granüloamatöz inflamatuvar bir hastalıktır (58).

4.1. Patoloji

CH'deki intestinal inflamasyon tüm katları tutar ve segmenterdir. Lenfosit, plazma hücreleri, histiosit, polimorf nüveli lökositler ve eozinofiller tüm barsak katlarını infiltre etmişlerdir (mukoza, submukoza, muskuler, seroza) ve derin inflamasyona sekonder mezenterik lenf bezleri de tutulmuştur (59). Hasta segmentler arasında sağlam alanlar bulunabilir (*skip areas*). Anal kanalda derin fissürler, anal ve perianal fistüllere sık rastlanır. Bu bulgular Crohn hastalığını Ülseratif kolitten ayıran önemli özelliktir. CH'nin belirleyici histolojik bulgusu olan granülomlar genellikle submukozada

rastlanan, sınırları belirli, kazeifikasyon nekrozu olmayan, multinukleuslu dev hücreleri içeren oluşumlardır. Nonkazeifiye graülomlar CH'nin histolojik en önemli belirtisi olmakla beraber Crohn hastalığında çoğu hastanın biyopsisinde granülomlara olmayabilir. Prevalansı endoskopik serilerde %15, cerrahi serilerde %70 civarındadır. Granülomlara mesenterik lenf nodları, cilt, göz, karaciğerde de rastlanabilir ama oldukça nadirdir (60).

En erken gelişen karakteristik lezyon aftöz ülserlerdir. Akut dönemde gelişen aftöz ülser ile birlikte en sık karşımıza çıkan, barsak uzun eksenine paralel derin lineer ülserler ve asimetric inflamatuvar bulgulardır. Uzun dönemde segmenter lezyonlar bağırsakta kılma ve darlıklara neden olabilir. Derin ülserler nedeniyle mukozada hastalığa özgü kaldırım taşı manzarası oluşur. İnflamatuvar sürecin komşu organ duvarı boyunca ilerlemesi ve batin duvarından dışarı ulaşması fistülle sonuçlanır. Barsak duvarına penetre olan ülserler aynı zamanda apse oluşumuna da neden olabilir. Apseler Crohn hastalarının %15-20'sinde ve sıklıkla terminal ileumda görülebilir. Fistüller ise en çok komşu barsak anlarına, mesane, uterus, vajina ve peritona olabilir (61).

CH'de nflamatuvar değışiklikler transmural olup, barsak duvarının kalınlaşmasına ve lümenin daralmasına ve zamanla da fibrozis gelişimine ve striktürlere neden olmakta (59).

4.2. Tutulum Yeri ve Yaygınlığı

CH'nin en sık tutulum yeri terminal ileum ve sağ kolonunun beraber etkilendiği ileokolonik bölgedir. İleokolonik tutulumlu CH sıklıkla intestinal obstrüksiyon, inflamatuvar kütle ve apse ile prezente olur. Terminal ileit, akut apandisit benzeri bir klinik tablo ile ortaya çıkabilir. Hastaların %50'sinde ince bağırsak ve kolon tutulumu birlikte görülmekte iken yaklaşık %30'unda sadece ince bağırsak tutulumu, %20'sinde ise sadece kolonik tutulum görülmekte. ÜK'li hastalardaki rektal tutulumun aksine, kolitli Crohn hastalarının yarısında rektum korunmuştur. Yaklaşık 1/3 hastada perianal hastalık vardır. Nadiren özofagus ve proksimal ince bağırsak tutulumu gözlenir. Gastroduodenal bölge tutulumu yaklaşık %5'tir (62). Yaygın jejunoleit tutulumlu hastalar ayrı bir alt grup olarak karşımıza çıkmaktadır ve

genellikle medikal tedaviye iyi yanıt vermezler. Bu hastalarda cerrahi girişimler ve nutrisyonel destek sıklıkla gerekmektedir (63). Genetik, çevresel ve intestinal faktörlerin hastalık lokalizasyonunda ve yaygınlığında rol aldığı düşünülmektedir.

4.3. Crohn Klinik Tipleri

CH genellikle inflamatuvar başlayıp sonrasında strüktür veya fistüllerin geliştiği daha kompleks hastalık şekline dönüşebilir. Sıklıkla inflamatuvar, penetran ve stenozan olmak üzere 3 ayrı şekilde karşımıza çıkmaktadır (64).

4.3.1. İnflamatuvar Tip

CH'deki intestinal inflamasyon tüm barsak katlarını (mukoza, submukoza, muskuler, seroza) infiltre etmesine rağmen inflamatuvar tip Crohn hastalığında penetran veya obstrüksiyon bulgusuna rastlanmaz. İnflamatuvar formda karın ağrısı, ishal ve ateş ön plandaki bulgulardır (65).

4.3.2. Penetran tip

Penetran CH'de intraabdominal kütle, abse ve fistül sık görülen bulgulardır. İmmün aktivasyon sonucu doku yıkımı, sinüs kanalı oluşumu ve sonuç olarak komşu dokuya penetrasyon gelişmektedir. Böylece iki gastrointestinal sistem (GİS) segmenti arasında fistüller oluşur. Bunlar enteroenterik, enterokolonik ve kolokolonik fistüllerdir. Ayrıca rektovajinal, enterovezikal ve kolovezikal fistüller de oluşabilir. İleumdan retroperitoneuma açılan fistül psoas kasını tutarak psoas absesine sebep olabilir ve böylece karın ağrısı kalça, uyluk ve diz yoluyla sağ bacakta aşağıya doğru yayılabilir. Enterokutane fistüller ise daha çok önceki ameliyat skarlarında gelişir. İnflamasyon çevre doku ve organlara yayılıp orada kapalı kalırsa abse gelişir. CH'nin 1/4'ünde hayatlarının herhangi bir zamanında intraabdominal abse geliştiği bilinmektedir. Belirtiler dalgalı ateş, karın ağrısı ve batında ele gelen kütle şeklindedir. Perforasyon riski yüksektir ve eğer gelişirse oluşan peritonit hayatı tehdit edicidir (66).

4.3.3. Stenozaan Tip

Hastalığın erken evresinde aktif inflamasyon nedeniyle oluşan ödem ve spazm obstrüksiyona yol açar. Bu da radyolojik olarak ip belirtisine neden

olur. Uzun süreli inflamasyon sonucu barsağın herhangi bir segmentinde fibrozise bağlı darlık da oluşabilir. Bu tip hastalarda postprandiyal ağrı, şişkinlik, kusma görülür. Fibrostenoza bağlı darlıklar tam obstrüksiyona kadar gidebilir (66). Bu klinik tipler arasında zamanla farklı şiddetlerde geçişler görülebilir. Bu klinik tipler hiçbir zaman keskin bir sınırla birbirinden ayırd edilmezler, stenoza bir segmentte aynı anda inflamatuvar aktivite ve penetran bir tabloda görülebilir. Kliniğe hâkim olan esas alınmalıdır (64).

4.4. Semptomlar

CH'de belirti ve bulgular hastalığın şiddeti, yaygınlık dercesi ile tutulan organa göre değişir. Karın ağrısı Crohn hastalarında ÜK'den daha sık görülür bunun nedeni ise CH'de transmural bağırsak tutulumuna bağlı olarak seroza ve peritonda yerleşik ağrı reseptörlerinin uyarılmasıdır (65). Kramp şeklinde karın ağrısı sık görülen bir bulgudur. Ağrının yeri ve şekli sıklıkla hastalık yeriyle uyumludur. Karın ağrısı genelde sağ alt kadranda lokalizedir. Yemek sonrası daralmış segment ile ilişkili olarak şiddeti artar. Ağrı, obstrüksiyonun proksimalindeki dilate segmentin gerilmesiyle ve ince bağırsaklardaki mekanik engeli aşmaya çalışan kontraksiyonlar sonucu oluşur. CH'de ikinci sıklıkta ağrı şekli, seroza inflamasyonundan kaynaklanan viseral ağrıdır. Bu durum transmural CH'de gözlenir (66,67).

İshal CH'de sık görülen diğer bir semptomdur. Rektum tutulumu varsa sık sık, küçük hacimli, tenezimle birlikte olan kanlı mukuslu ishal görülür. İnce bağırsak tutulumlarında tenezimin eşlik etmediği bol hacimli sulu ishal vardır. CH'ye bağlı ishal genellikle inflamasyonlu ince veya kalın bağırsakta azalmış sıvı emilimi ve fazla sıvı sekresyonuna sonucu oluşmakta. Bakteri aşırı çoğalması, safra asitine ileumun uzun süre maruz kalması veya ileumun cerrahi olarak rezeke edilmesine bağlı da ishal gelişebilmektedir (68).

Kanama ÜK den daha azdır, olsada genelde dışkıda mikroskopik düzeyde kan saptanır. Makroskopik kanama kolon tutulumu dışında ki hastalık durumunda beklenen bir durum değildir. Daha çok distal kolonik tutulumlu olan hastalarda görülür ve genellikle kanlı ishal şeklinde tarif edilir (68).

Kilo kaybı genellikle obstrüksiyon sonucu oluşan oral alım azlığı veya malabsorpsiyona sekonder olur. CH'de ÜK'ye kıyasla daha belirgindir.

CH'ye bağlı ateş genellikle hafif düzeydedir. Hastalığın kendi inflamatuvar sürecine bağlı oluşacağı gibi perforan hastalıkta gelişen abse nedeni ile olabilir. Genellikle hafif olan ateş, komplikasyonlar geliştiğinde daha da yükselir. Gece terlemeleri olabilir (66).

Bulantı-kusma intestinal sitriktürlerin kısmı ya da tam bağırsak tıkanmasına yol açması nedeniyle olabilir (69). Tenezm, rektum tutulumu nadir olduğundan nadir görülen bir semptomdur (59).

4.4.1. Tutulum Bölgelerine Göre Semptomlar

A-Üst Gis Tutulumlu CH

Üst gastrointestinal sistemin Crohn hastalığı izole olmaktan çok çoğunlukla ince ya da kalın bağırsak hastalığı ile birlikte seyreder (70,71). Bu bölgelerin tutulumu (antrum ve duodenum) genelde gastroö- zofageal reflü, peptik ülser benzer semptomlar şeklinde görülür. Sıklıkla ateş, gece terlemeleri, rektal kanama gibi sistemik inflamatuvar semptomlara göğüste yanma, disfaji, epigastrik ağrı, bulantı, disfaji, erken doyma veya postprandiyal kusma gibi semptomlar eşlik eder. Duodenal CH tıkanma, fistül oluşumu veya biliyer tıkanmaya neden olabilir (72,73).

B-Jejunoelitis

Proksimal ince barsağı tutan CH'ında kusma, ishal, kramp şeklinde karın ağrısı ve kilo kaybı en sık görülen semptomdur (74).

C-İleit ve ileoçekal CH

Crohn hastalarında bağırsak semptomları bağırsakta daralma, obstrüksiyon olmasından sonra görülür. En çok sağ alt kadranda ağrısı, kanamalı/kanamasız ishal, ateş, kilo kaybı, gece terlemesi ile ortaya çıkar. Akut tablo apandisit taklit edebilir ve eksplaratuar laparotomide Crohn ileiti tanısı konabilir (75).

D-Crohn Koliti

Crohn hastalarının yaklaşık %15'inde hastalık kolona sınırlıdır. ÜK'ten ayırım güçtür çünkü ishal, rektal kanama, sıkışma hissi gibi klinik bulgular benzerdir (76). Ancak CH'de kolon tutulumunda perianal bulgular

(apse, skin tag veya fistül) ÜK'den çok daha sıktır ayrıca rektum ÜK'de her zaman tutulmuş iken CH'de korunur. Kolitle başvuran hastaların yaklaşık %10-20'sinde diffüz/ağır inflamasyon ya da şüpheli fokal inflamasyon durumunda sınıflandırma tam yapılamayabilir (77).

E-Perianal CH

Perianal tutulum, Crohn hastalarının %25'inde hastalığın seyri sırasında görülebilir ve genellikle de kolon tutulumuyla beraberdir (78). Perianal bulguların primer semptom olduğu hastalarda anal sfinkter ve perine ileri derecede deforme olmuş olabilir ancak bunlar son derece nadir görülür (69).

CH'nin doğal seyri oldukça heterojen olup; başlangıç yaşı, bireysel faktörler, komplikasyon varlığı, hastalık lokalizasyonu ve hastalık tipine (inflamatuvar, penetran ve stenoizan) göre farklı şekillerde olabilir (79). Hastalık ömür boyu devam eder ve doğal seyri stabil değildir. Tanı konulduktan sonra lüminal tutulumlu CH'nin yaklaşık %50'si başlangıçta verilen medikal tedavi ile klinik olarak remisyondadır. Etkili medikal tedavi ile bir yıldır klinik olarak remisyonunda olan hastaların %80'i genellikle sonraki yılda da remisyonunda kalır. Tedaviye rağmen klinik olarak tam remisyon sağlanamayan hastaların çoğunda sonraki yıl içinde klinik olarak problemler devam etmekte ve tedavi değişiklikleri gerekmektedir. Etkif tedavi değişikliklerine rağmen sonraki 3 yıl içinde ancak bu hastaların da %50'sinde klinik remisyon sağlanabilmektedir. Geriye kalan hastalarda medikal tedavilere rağmen hafifte olsa hastalık aktivitesi devam eder. Yaklaşık %5 hastada ağır inflamatuvar aktivite tüm tedavilere rağmen devam eder (65,80).

5. Komplikasyonlar

ÜK'li hastalara göre CH'de komplikasyonlar daha fazla oranda görülmekte. Bu nedenle Crohn hastalarının ortalama yaşam kalitesi ÜK'lilerinkinden daha kötüdür (81). CH ile takipli hastaların önemli bir bölümünde bu komplikasyonlardan dolayı cerrahi ihtiyacı görülmekte (82). Fistül, abse, obstrüksiyon ve parianal hastalık Crohn hastalığının sık görülen

komplasyonlarından. Fistüller, inflamasyonun komşu organ duvarına ilerlemesi veya karın duvarından dışarı ulaşması sonucu oluşmaktadır (83). CH'de ömür boyu fistül gelişme riski %20-40 arasında değişmektedir. CH'nin çoğunda sıklıkla eksternal fistüller (cilt veya perianal bölge) görülmektedir.

Bazı fistüller inflamatuvar aktivitenin şiddetindeki değişikliklere bağlı olarak ara ara kendiliğinden kapanabilir. İnternal fistüller (enterovezikal, entero-enterik) genellikle medikal tedavi ile kapanmazlar ve çoğunda cerrahi girişim gereklidir. Fistülün klinik bulguları tutulum yerine bağlı olarak değişebilir. Fistül gelişimi Crohn tanısından önce veya eş zamanlı olabilir. Kolon tutulumu olan hastalarda, perianal fistül insidansı daha yüksektir (64). Apse Crohn hastaların %15-20'sinde görülür. Apse; ateş, karın ağrısı ve batında hassasiyet ile akut lokalize peritonite neden olur. Özellikle immünsupresif tedavi alan CH'de genel durum bozukluğu ile birlikte inatçı ateş, şiddetli karın ağrısı ve akut fazların yüksek olması durumunda apse gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Apse gelişmiş olan hastalarda immünsupresif tedavinin kesilmesi ve apse drenajı ile beraber hızlıca geniş spektrumlu antibiyoterapinin başlanması gerekir (68).

En önemli perianal komplasyonları fissür, fistül, apse ve stenoz oluşturur. Perianal CH, anal bölgede yer alan mukozal glandların tutulması ile gelişir. Anal gland kanalı koyu sekresyonla tıkanıldığında apse meydana gelir. Anal kanalda internal bir açıklık varsa, apse kavitesinin sürekli tekrar eden enfeksiyonu sonucunda fistül traktı oluşur. Perianal fistül, perianal tutulumun kronik evresidir (84). Perianal hastalığın değerlendirilmesi için proktoskopik inceleme yapılmalıdır. Perianal hastalığın tedavisindeki amaç, lokal semptomların giderilmesi ve en önemlisi de sfinkterin korunmasıdır. Eğer perianal hastalık tedavi edilmezse sfinkter fonksiyonu bozulur ve fekal inkontinans gelişebilir (83).

Cronh hastalarında obstrüksiyon, sık görülebilen bir komplasyondur. En sık ince barsakta görülmekte. CH'nin komplasyonları içinde en sık cerrahi ihtiyaç duyulandır. İnce barsak obstrüksiyonu, akut inflamasyona bağlı mukozal kalınlaşma, muskuler hiperplazi, yapışıklıklar veya önceki inflamasyonlara bağlı skar oluşumu ile gelişen fibrozis nedeniyle

oluşmakta. Obstrüksiyonda yemek sonrası ortaya çıkan kramp tarzında karın ağrısı ve kusma görülmektedir. Ağrının açlık ile azalması tipiktir (85).

Crohn hastalığında kolon kanseri gelişme riski normal popülasyona oranla artmıştır. Ancak CH'de ÜK'ye göre bu risk belirgin olarak daha azdır. Bu bilgiye rağmen hastalarda kolon kanseri gelişimi açısından tetikte olunmalı ve kolonoskopik takip yapılmalıdır (86).

6. Ekstraintestinal Bulgular

Ekstraintestinal bulgular İBH'li hastaların %21 ile %36'sında oluşur (8). İBH ile birlikte bulunan bağırsak dışı bulguların, aynı patogenezin sonucu mu, İBH'den tamamen farklı bir hastalığı mı gösterdikleri tartışmalıdır. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarından tamamen farklı bir hastalığın İBH ile çakışabileceği gibi İBH'nin veya tedavisinin sonucu olarak da oluşabilir. İBH'de görülen ekstraintestinal bulgular hastalığın morbiditesini artırmaktadır. Bazen hastalığın ilk ortaya çıkışı ekstraintestinal bulgularla da olabilmektedir (88).

6.1. Ekstraintestinal Bulguların Patogenezi

İBH'nin bağırsak dışı bulgularının patogenezi net bir şekilde açıklanamamıştır. Muhtemelen immünolojik mekanizmalar sık rastlanan bağırsak dışı bulguların çoğundan sorumludur. Otoimmün tabanlı gelişim görüşü, İBH'li hastalar arasında artmış otoimmün hastalık riskiyle ve İBH gelişiminin altında yatan primer immünolojik düzensizlik tarafından oluşabileceği desteklenmektedir (89). Özetle ekstraintestinal bulguların patogenezinde intestinal alan dışı organlara yönelik otoantikorların oluşması, anormal otoantijenik ekspresyon, genetik yük ve bazı mikrobiyal antijenlerle moleküler benzerliğin rol oynadığı düşünülmektedir (90).

6.2. Periferel Artrit

Eklem semptomları CH'de en sık görülen ekstraintestinal bulgulardandır. Hastaların %20'sinde görülür (91). Periferel artrit oligoartrit şeklinde (dört ve daha az eklem tutulumu) veya poliartrit şeklinde (beş ve daha fazla eklem tutulumu) şeklinde olabilir. Oligoartrit tip genellikle asimmetrik

büyük eklem tutulumu (bilek, diz, kalça) şeklinde görülürken, daha nadir görülen poliartrit simetrik olarak küçük eklemleri tutar. Oligoartiküler artrit sıklıkla bağırsak hastalığının aktivitesi ile ilişkili iken poliartiküler artrit bağırsak hastalığının aktivitesinden bağımsız olarak seyreder (92). Romatoid faktör serolojisi bu hastalarda negatiftir. Artrit, altta yatan bağırsak hastalığının aktivitesi ile ilişkilidir. Periferik artrit olan hastalarda hastalık aktivitesi ile ilişkili olan diğer ekstraintestinal bulguların görülme riski de artmıştır. Eklem ağrıları için asetaminofen tedavisi kullanılabilir. Hastalık alevlenmesine neden olabileceği için nonsteroid antiinflamatuar (NSAI) ilaçlardan genellikle uzak durulmalı (93).

6.3. Aksiyal Artrit

Ankilozan spondilit inflamatuvar bağırsak hastalığı ile birlikte görülür. Ankilozan spondilit hastalık aktivitesiyle ilişkili değildir ve bağırsak hastalığının tedavi edilmesi spondiliti etkilemez (94). Aksiyel artropatiler CH'de %5-22, ÜK'de %2-6 oranında görülür. Prevelans sakroileit için %10-20, AS için %7-12'dir (95). Ankilozan spondilit sırt ağrısı, sabah tutukluğu ve postürün düzleşmesi ve lordoz kaybı ile ortaya çıkar. İnflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı ankilozan spondilit kadınlarda sık görülürken, inflamatuvar bağırsak hastalığıyla ilişkisiz ankilozan spondilitte erkek-kadın oranı 9/1 saptanmıştır. Epizodik ve genellikle sekel bırakmadan iyileşen periferik artrit tam tersi ankilozan spondilit ilerleyicidir ve sekel bırakarak iyileşir. İBH ile ilişkili ankilozan spondilitte medikal tedavi sonuçları tatminkâr değildir. İBH medikal tedavisi ve kolektomi ankilozan spondilit tedavisinde yardımcı değildir. İnfliksimab ise etkili bir seçenektir (96). Sakroileit ankilozan spondilit ile birlikte görülebilir ancak genellikle tek başına izlenir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının %20'sinde sırt ağrısı olmasa bile radyografik olarak sakroileit saptanmıştır (97).

6.4. Osteoporoz

İBH olan hastalarda osteoporoz sıklığı %2-30, osteopeni sıklığı %50 ve tüm hastalarda düşük kemik mineral dansitesi (KMD) %15'tir (95). İBH'li kişilerde kemik kırığı insidansı kontrol grubuna kıyasla %40 daha yüksek bulunmuştur (98). Osteoporoz patogenezinde kalsiyum ve D Vitamin

malabsorbsiyonu, kümülatif steroid dozu, sigara kullanımı, düşük vücut kitle indeksi ve hastalık aktivitesi rol oynar (93). Hastaların dual foton absorbtimetre ile taranması önerilmektedir (99).

6.5. Cilt Bulguları

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında iki yaygın cilt bulgusu olan eritema nodosum ve pyoderma gangrenosum en sık görülen kütanöz bulgulardır. Bu cilt bulguları hastalık aktivitesi ile ilişkili ve bağırsak hastalığının tedavisi ile düzelir. Genellikle kolit ve ileokoliti olan uzun süreli hastalıkta görülür (100).

Eritema nodosum CH'de %15 oranında görülür ve kadınlarda siktir. Genellikle bacakta lokalize hassasiyete neden olan eritematöz nodüllerdir. EN'nin %25'i spontan olarak iyileşebilir (101). Pyoderma gangrenosum, eritema nodosuma göre daha az görülür. Pyoderma gangrenosumlu hastaların 1/3'ünden İBH sorumludur ve bu açıdan ileri tetkik edilmeleri gerekebilir. Hastalık aktivitesinden bağımsız gelişebilir. Pyoderma gangrenosum alt ekstremitayı genellikle etkilemekle birlikte derinin herhangi bir bölgesinde de olabilir. Kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler (102).

6.6. Göz Bulguları

İBH hastalarının yaklaşık %0,3-5'inde göz komplikasyonları olabilir. İleokolit ya da kolitli hastalarda daha siktir. Bunun nedeninin kolon mukozasındaki bir antijene karşı oluşan immun kompleks olduğu düşünülmektedir. İBH'de göz komplikasyonları üveit ve episklerittir (103). Episkleritte sklerelerin kızarıklığı, inflamasyonu ve gözlerin yanması en sık görülen semptomlarıdır. Üveit episkleritten daha sık görülen (iritis) göz anterior kamarasının inflamatuvar hastalığıdır ve genelde kendini baş ağrısı, görme bulanıklığı, gözde kızarıklık, fotofobi ve konjonktivit ile gösterir. İnfliksımab refrakter üveit tedavisinde kullanılabilir (104).

6.7. Hepatobiliyer Bulgular

CH'de hepatobiliyer bulgular; küçük safra yollarını içine alan safra yolları inflamasyonu, hepatit, siroz, safra yolları karsinomu, amiloidoz, yağlı karaciğer, kolelitiazis şeklinde görülebilir (105). Primer sklerozan kolanjit (PSK), CH'ye göre ÜK'li hastalarda daha siktir. Sklerozan kolanjit

intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarının fibrotik inflamasyonu ile seyreden kronik kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. Kolonik tutulumlu CH'de görülme riski daha fazladır. Tanı anında olguların çoğu asemptomatiktir. Hastalar sağ üst kadranda ağrısı, aralıklı sarılık, halsizlik, kilo kaybı, ateş ile karşımıza çıkmakta. Yüksek ALP, bazen de yüksek ALT değeri ile şüphelenilir. Kolektomi veya bağırsak hastalığının ilaçla tedavisi sklerozan kolanjitte yarar sağlamamaktadır. Uzun seyirli sklerozan kolanjitin eşlik ettiği İBH tanılı hastaların %10 ile 15'inde kolanjiyokarsinoma gelişimi gözlenir (105). Toplumda safra taşı prevalansı %10'dur. CH'de ise prevalansı %13-34 arasında değişmektedir. Safra kesesi taşı gelişiminde hastalığın tutulum yeri, hastalık süresi, bağırsak rezeksiyonu, rezeksiyon uzunluğu, klinikte gözlem sayısı, klinikte gözlem süresi, total paranteral nutrisyon tedavisi gibi çok sayıda faktör önemli rol oynayabilir (68). Bildirilen %50-80 gibi yüksek bir yaygınlık oranı ile perikolanjit İBH'de en sık gözlenen hepatik komplikasyondur. Çoğunlukla asemptomatiktir ve sıklıkla ALP düzeyinde artış ile daha az oranda bilirubin yüksekliği ile seyreder (106).

6.8. Genitoüriner Komplikasyonlar

İBH'de renal taş oranı %1-25 oranında gözükmekte ve toplumdaki normal sıklığından birkaç kat fazla görülmekte (107). Kalsiyum oksalat taşları ince bağırsak Crohn hastalarında görülür (108). CH'de fistüller ince bağırsaktan mesaneye uzanarak tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuna neden olur (109). İnflamasyonun bağırsaktan retroperitoneal bölgeye yayılması ile üreterler tıkanarak hidronefroz gelişebilir (110). Bu oluşum genellikle çekum ve terminal ileumdan kaynaklanır ve sağ üreter tutulur. CH'de nadir görülen ve prognozu oldukça olumsuz etkileyen komplikasyon renal amiloidoz böbrek yetersizliğinden ölüme neden olabilir (111).

6.9. Tromboembolik Komplikasyonlar

İnflamatuvar bağırsak hastalığında, hem arteriyel hem de venöz trombus riski artmıştır (112). İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan kişilerde %1-2 oranında tromboembolik komplikasyonlar olabilir (113). Hastalığın aktif olduğu dönemde derin ven trombozu ve pulmoner emboli görülebilir (114).

7. Tanı

İBH'de tanı yöntemleri, hastalığın yaygınlığını, aktivitesini ve komplikasyonlarını belirlemek için kullanılmaktadır. İyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra gaita tetkiki, biyokimyasal testler, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopisi ve arkasından da histopatolojik değerlendirme ile tanı konulmalıdır. Gerektiğinde radyolojik incelemeler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme de yapılabilir (59). İBH tanısı için en değerli tanı aracı kolonoskopi ve işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesidir (115).

Fizik muayene bulguları CH'de hem sistemik hem de batin muayenesinde anormallikler şeklinde görülebilir. Batin muayenesinde kısmi intestinal tıkanma bulguları gösteren striktürlerin neden olduğu artmış bağırsak sesleri duyulabilir. Tutulan bölgede hassasiyet ve karında inflamatuvar kitle şeklinde görülür. Perianal bölgenin deri eklerinin apse, fistül ve anal striktür açısından muayene edilmesi önemlidir.

Laboratuvar bulguları normal olabilse de, anemi ve hypoalbuminemi saptanabilir. Anemi demir eksikliği, folik asid, B12 vitamini emilim bozukluğuna veya kronik hastalığa bağlı olabilir (116). Hastalığın aktif döneminde ESH ve CRP artışı ve lökositoz, trombositoz bulunabilir (117).

CRP inflamasyon durumlarında artan bir akut faz reaktanıdır. CRP sentezini esas olarak dolaşımdaki IL-6 düzeyleri, daha az olarak ta IL-1 beta ve TNF-alfa düzeyleri düzenler. Yarılanma süresi 48 saattir, bu yüzden bu reaktan inflamasyonun tanı ve takibinde değerli bir belirteç olmasını sağlar. CRP düzeyi inflamasyonun derecesini tam olarak göstermez, o yüzden tek başına değerlendirilmemelidir (117,118). Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) İnflamatuvar barsak hastalığında akut faz cevabının plazma proteinlerinde oluşturduğu değişimin hızlı ve kabataslak ölçümünü sağlar. İlk 24 saatten sonra tekrarlanan sedimantasyon ölçümleri akut faz cevabının güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Fekal kalprotektin veya laktoferrin varlığı fekal lökosit varlığını doğrular (119). Fekal kalprotektin en sık kullanılan ve en umut verici proteindir. İnflamatuvar barsak hastalığı olan

hastalarda 111In ile işaretlenmiş lökositlerin fekal ekskresyonu, fekal belirteçler içinde altın standart olarak kabul edilmektedir (120).

ÜK ve CH'nin tanısı ve ayırıcı tanısında birçok serolojik belirteç kullanılmaktadır. Bu belirteçler: perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA), anti-Sacharomyces cerevisiae antikor (ASCA), pankreatik antibody, OmpC antibody gibi çok çeşitlidir (121). p-ANCA ÜK hastalarında %20-85 pozitif saptanırken, Crohn hastalarında bu oran %2-28'dir (122,123). ASCA (Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies) saccharomyces cerevisiae'nin hücre duvarı komponentine karşı oluşan antikordur. Crohn hastalarının %39-69'unda, ülseratif kolit hastalarının ise 55-15 inde bulunur (124).

7.1. Radyolojik İnceleme

CH'nin tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri çoğunlukla birbirlerini tamamlar niteliktedir. Çift kontrastlı grafiler mukozal aftöz ülserleri ve hastalığın yaygınlığını, kolonun esneyebilirliğini ve striktürlerin varlığını belirlemede faydalıdır. Ayrıca endoskopik olarak ulaşılamayan ince bağırsak segmentleri hakkında fikir verirler. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının tanısında uzun yıllar en önemli tanı yöntemi olan baryumlu ince bağırsak pasaj grafisi, enteroklizis ve çift kontrast kolon grafisi de gelişen teknoloji ile birlikte yerini bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntülemeye (MR) bırakmıştır. Bu incelemeler iyonizan radyasyon içermesinin yanı sıra süperpozisyonlar nedeni ile bazı bağırsak segmentlerinin değerlendirilememesi, apse vb komplikasyonları göstermedeki yetersizlikleri, darlık distalinin yeterli değerlendirilememesi, bağırsak dışı tutulumların görüntülenememesi gibi önemli kısıtlılıkları söz konusudur. Bununla birlikte özellikle Crohn hastalığında erken dönem mukozal değişikliklerin araştırılmasında halen kullanım alanı bulmaktadır (125,126). İnflamatuvar barsak hastalığı, iskemik ya da infeksiyöz kolitler, divertikülit ve pek çok patoloji benzer klinik bulgular ile karşımıza çıkabilir. Bu hastalıkların tanı ve ayırıcı tanısında BT oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle Crohn hastalığında izlenen komplikasyonlar ve ekstraintestinal tutulum nedeniyle hem barsağı hem de barsak dışındaki alanları değerlendirme imkânı sağlaması da BT'nin baryumlu grafilere üstünlüğüdür. Bununla birlikte erken

mukozal değişiklikleri ortaya koymada yetersiz kalabilir (127). Mukozayı değerlendirmek için su gibi nötral oral kontrast maddeler tercih edilmelidir. Oral kontrast madde nazojejunal tüp üzerinden verilirse bu tekniğe BT enteroklizis adı verilir. Nazojejunal sonda ile kontrast maddenin uygulanması daha iyi bir lüminal distansiyon sağlar (126). Nötral oral kontrast madde kullanılan, intravenöz kontrast madde enjeksiyonunu takiben 45-55 sn'lik gecikme süresi ile incelemenin başlatıldığı (enterik faz), ince kesitler (2 mm) alınarak daha sonra multiplanar reformat görüntülerin elde edildiği BT tekniğine ise BT enterografi adı verilmektedir (128). Crohn hastalarında BT enterografinin fistül, apse gibi ekstraintestinal bulguları, "skip" lezyonları ve konglomere kitleleri saptamada çift kontrastlı baryumlu grafiden üstün olduğunu gösteren çalışmalar vardır (129,130).

Magnetik Rezonans görüntüleme yöntemlerinden MR enterografinin en önemli endikasyonu Crohn hastalığı'dır. MR enterografi, özellikle ince bağırsak tutulumundan şüphelenilen genç hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Yöntemin temel katkısı, endoskop ile ulaşılamayan ince bağırsak segmentlerinin durumu hakkında bilgi vermesidir (131,132). Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu (ECCO) 2009 yılı çalıştayı talimatnamesine göre, Crohn hastalığının intestinal tutulumu ve ektramural komplikasyonlarının gösterilmesinde tanısal doğruluğu en iyi görüntüleme yöntemleri olarak MR/BT enterografi veya MR/BT enteroklizis kabul görmüştür. MR'nin duyarlılık ve özgüllüğü %93'ün üzerindedir (133).

7.2. Endoskopi

İBH'de endoskopik incelemeler tanı, ayırıcı tanı, hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi, displazi ve kanser gelişiminin saptanmasında en değerli araç olmakla birlikte, biyopsi alınmasında ve polipektomi ile striktürlerin dilatasyonu gibi tedavi amacıyla da kullanılmaktadır. Endoskopi CH' yi ÜK' den ayırt edebilmek için de kullanılır. CH'de ayırıcı bulgular; rektal tutulumda diffüz yaygın inflamasyonun olmaması, mukozal vaskülaritenin artmamış olması, mukozal hassasiyetin olmadığı, aktif hastalık bölgelerinin normal mukoza alanlarıyla çevrelendiği ve derin keskin sınırlı ülserler, nodüler mukozanın lineer ülserlerle kesildiği 'kaldırım taşı' manzarasının olmasıdır

(134). Crohn hastalığının erken belirtisi aftöz ülserlerdir. Daha sonraki bulgular asimetrik, atlamalı, aralarında normal mukoza adacıklarının bulunduğu, barsağın uzun eksenine paralel ülserlerdir. Rektum tutulumu Crohn hastalığında seyrek olarak görülür. Crohn hastalığı tutulum yerlerine göre, terminal ileumun tutulduğu ileit, terminal ileum ve kolon segmentleri tutulduğunda ileokolit ve sadece kolon tutulduğunda kolit olarak adlandırılır (135). Kolonoskopik incelemede CH genellikle ileri evrededir. Lümen belirgin şekilde daraldığı için genellikle lezyonun proksimaline geçmek mümkün olmamaktadır. Tümörden ayıt etmek için lezyon kenarından ve üzerinden multiple biyopsiler almak ve sitolojik inceleme yapmak gerekir. Terminal ileitiste tanı için lezyona ulaşmak ve endoskopik biyopsi gerekir (136). CH'li olguların hepsine başlangıçta yakınması olsun olmasın üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmalıdır. Gastroduodenal CH'de genelde antrum ve duodenumun birlikte tutulumu saptanır. Gastroskopiye eritem, nodülarite, aftöz lezyonlar, mukozal ülserler, kaldırım taşı görünümü saptanabilir.

Kapsül endoskopi ince bağırsakta standart endoskopi ile ulaşılamayan bölgelerdeki CH'yi belirleyebilmek için kullanılır. Şüpheli lezyonları belirlemede bu yöntem BT enterografi veya ince bağırsak enteroklizisi gibi konvansiyonel yöntemlerden daha hassastır (137).

7.3. Histopatoloji

CH'nin patolojik bulguları fokal ve asimetrik bağırsak tutulumu gösteren aftöz ülserlerdir. Bu ülserasyon lineer ya da transmural yayılır. Primer lezyon lenfoid dokunun üzerinde gelişen aftöz ülserlerdir (138,139). Kript apseleri sıktır ve inflamatuvar birikimler genelde normal mukozaya yakın yerleşim göstermektedir. Histolojik olarak lenfosit, plazma hücreleri ve nötrofillerden oluşan karışık akut ve kronik inflamatuvar hücre birikimleri görülür (140). Mukozal biyopsilerde ya da rezeksiyon materyallerinde görülebilen non kazeifiye granülomlar CH için karakteristik olmasına rağmen hastaların sadece 1/3'ünde görülebildiğinden tanı için şart değildir (141). Gross olarak normal görünen mukozada granülomların görülmesi Crohn tanısını destekler (142). Granülomlar aynı zamanda lenf nodları, mezenter, periton ve karaciğerde de olabilir (143).

8. Aktivite

CH olan hastalarda tedavi yeterliliğinin belirti ve bulgularla takibi, skorlama sistemleri ile yapılır. En sık kullanılanlar Harvey Bradshaw İndeksi ve Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi'dir (144,145). Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein gibi akut faz reaktanları da hastalık aktivitesinin biyolojik göstergeleridir ama sensitivite ve spesifiteleri düşüktür (59). Diğer yaklaşımlar da endoskopik bulgulara göre ve perianal hastalığa göre aktivite belirlenebilmektedir (146,147).

9. Sınıflandırma

CH'nin sınıflandırılmasında Vienna ve Montreal olmak üzere başlıca iki sınıflama kullanılmaktadır. Her iki sınıflamada bazı farklılıklar olmasına rağmen tanı yaşı, tutulum yeri, hastalık tipi temel alınarak yapılmaktadır. En önemli farklılık perianal hastalığın varlığı Vienna Sınıflamasında penetran tip CH olarak kabul edilmesine karşılık Montreal Sınıflamasında perianal hastalığın ayrı bir tutulum yeri olarak ele alınmasıdır. Montreal Sınıflamasında inflamatuvar tip + perianal hastalık, penetran tip + perianal hastalık ve stenozan tip + perianal hastalık olarak değerlendirilmiştir. Vienna Sınıflamasında üst GİS tutulum ile birlikte herhangi bir tutulum olması halinde sadece L4 olarak sınıflandırılırken Montreal Sınıflamasında üst GİS ile birlikte tutulan diğer bölgede (L4+L1, L4+L2, L4+L3 gibi) belirtilmektedir. Ayrıca Vienna Sınıflamasında tanı yaşı 40 yaş altı, 40 yaş ve üstü olmak üzere belirtilirken Montreal Sınıflamasında tanı yaşı 16 yaş ve altı, 17-40 yaş aralığında, 40 yaş ve üstü olarak belirtilmiştir (148,149).

10. Tedavi

Crohn hastalığında tedavi hastalığın lokalizasyonuna, şiddetine ve komplikasyonların varlığına göre düzenlenmeli, tedaviye alınan cevap, hasta uyumu ve yan etkiler değerlendirilerek her hastaya farklı bir uygulama

yapılmalıdır. İnflamatuvar tip hastalıkta antiinflamatuvar ilaçlar ve antibiyotikler, tek başına veya kombine olarak kullanılabilirler. Antiinflamatuvar ilaçlardan oral 5-ASA preparatları, sulfasalazin ve olsalazin kullanılmaktadır (150). Tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda kısa süreli kortikosteroidler de eklenebilir. Günümüzde yan etkileri daha az olan yeni steroidler tercih edilmektedir. Bunlardan en sık olarak kullanılanlar, flutikazon ve özellikle budesoniddir. Crohn hastalığında kısa süreli budesonid kullanımının prednizolon ile aynı etkiye sahip olduğu, mesalaminden ise daha etkili olduğu gösterilmiştir (151). İleit, kolit veya ileokolit durumu varlığında bu tedavilere rağmen hastalık remisyona girmezse Anti-tümör nekrozis faktör (anti-TNF) ajan (infliximab, adalimumab) tedavisi veya cerrahi tedavi düşünülmelidir (152). Fistülizan tip hastalığın tedavisinde metronidazol, siprofloksasin gibi antibiyotikler, 6-merkaptopurin, azatioprin gibi immünomodülatörler ve Anti-TNF ajanlar kullanılabilir (153). Steroidlerin fistülleri iyileştirmede faydası olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca idame tedavide immünomodülatör ilaçların kullanımının uzun dönemde fistülün iyileşmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. İntravenöz Anti-TNF ilaç kullanımı ile hastaların yaklaşık yarısında histolojik ve endoskopik olarak mukozal iyileşme ile fistülün kapandığı gözlenmiştir (154).

Antibiyotikler, immünomodülatör ilaçlar ve Anti-TNF ilaçlar ile tedavide başarısızlık olması durumunda ise intravenöz siklosporin kullanılmalıdır. Ayrıca fistülizan tip Crohn hastalığında oral takrolimus tedavisinin de etkili olduğu gösterilmiştir (154). Fibrostenotik tip hastalıkta ise genellikle mekanik tıkanıklık görülür. Bu nedenle fibrostenotik tip Crohn hastalığının tedavisi genellikle cerrahidir (155). Crohn hastalığında remisyon sağlandıktan sonra ikinci amaç bu remisyonu uzun süreli olarak sürdürmektir. Sigara içilmesinin nöksleri arttırdığı gösterildiğinden dolayı eğer hasta sigara içiyor ise bırakması önerilir. Sulfasalazin ve mesalaminin idame tedavisinde yararları Ülseratif kolitteki kadar belirgin değildir. Crohn hastalığında remisyonun idamesinde esas olarak Azatioprin ve 6-merkaptopürin etkilidir. Anti-TNF kullanımı, Crohn hastalığında idame tedavinin de seyrini değiştirmiştir (156)

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 12.04.2016 tarih ve 2016-7/9 no'lu karar ile izin alındı. Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 2000-2016 tarihleri arasında Crohn hastalığı tanısı ile takip edilen 95 hasta alındı. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmamıza klinik ile birlikte endoskopik, histopatolojik ve radyolojik tetkikler kullanılarak Crohn hastalığı tanısı konan, 18-77 yaş arası, takibi devam etmekte olan hastalar seçildi.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında yatırılan ya da ayaktan takip edilen, klinik, endoskopik, radyolojik ve histopatolojik olarak Croh hastalığı tanısı alan hastaların takip dosyalarından cinsiyet, yaş, tanı tarihi, hastalık başlangıç semptomları, hastalığın tutulum lokalizasyonu, hastalık tipi, anemi, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), sistemik hastalık varlığı, kolon kanseri gelişimi, intestinal komplikasyon varlığı ve ekstraintestinal bulgular incelendi.

Hastalığın tutulum lokalizasyonunun tespiti için hastalara yapılmış olan kolonoskopi, gastroskopi ve BT enteregrafi ve endoskopi sırasında alınan biyopsi sonuçları retrospektif olarak incelendi.

İstatistiksel Analiz

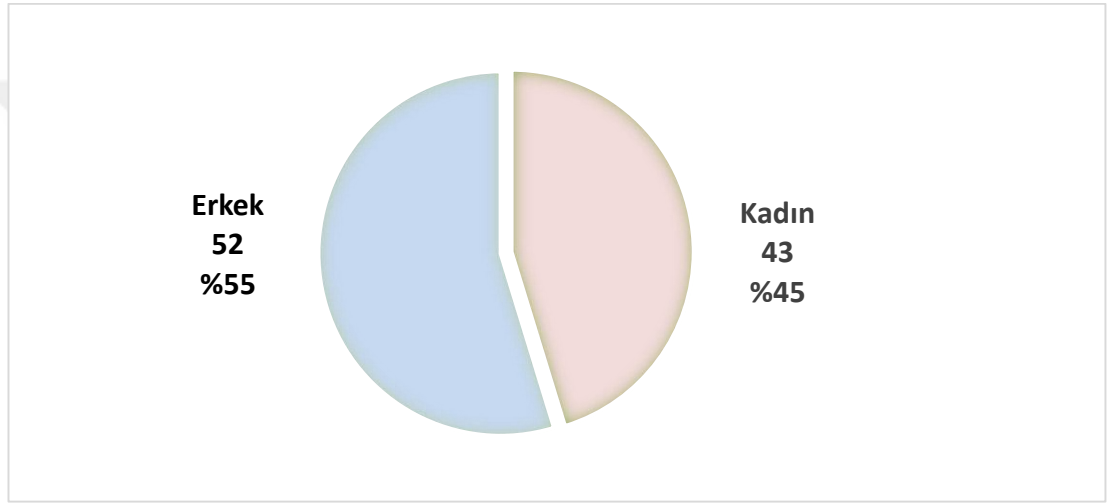
Verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma sahip olmayan verilerin tanımlayıcı istatistikleri med (min-max) ile normal dağılıma sahip verilerin tanımlayıcı istatistikleri ort \pm standart sapma olarak verilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki kare, Fisher exact testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde n(%) olarak verilmiştir. Tüm istatistiksel

analizler IBM Spss Statistics 21 programında anlamlılık düzeyi 0,05 ve %95 güven düzeyinde yapılmıştır.



BULGULAR

Çalışmamıza; 95 crohn hastası dâhil edildi. CH tanılı hastaların 43'ü kadın (%45,3), 52'si erkek (%54,7) idi (Tablo-1). Tanı almış Crohn hastalarının yaş ortalamaları 39 (19-77) yıl idi. Ortalama Crohn hastalığı tanı konulma yaşı 35 (18-75) yıl olarak saptandı. Çalışmamıza alınan Crohn hastalarının ortalama takip süreleri 30 (5-180) ay olarak saptandı.



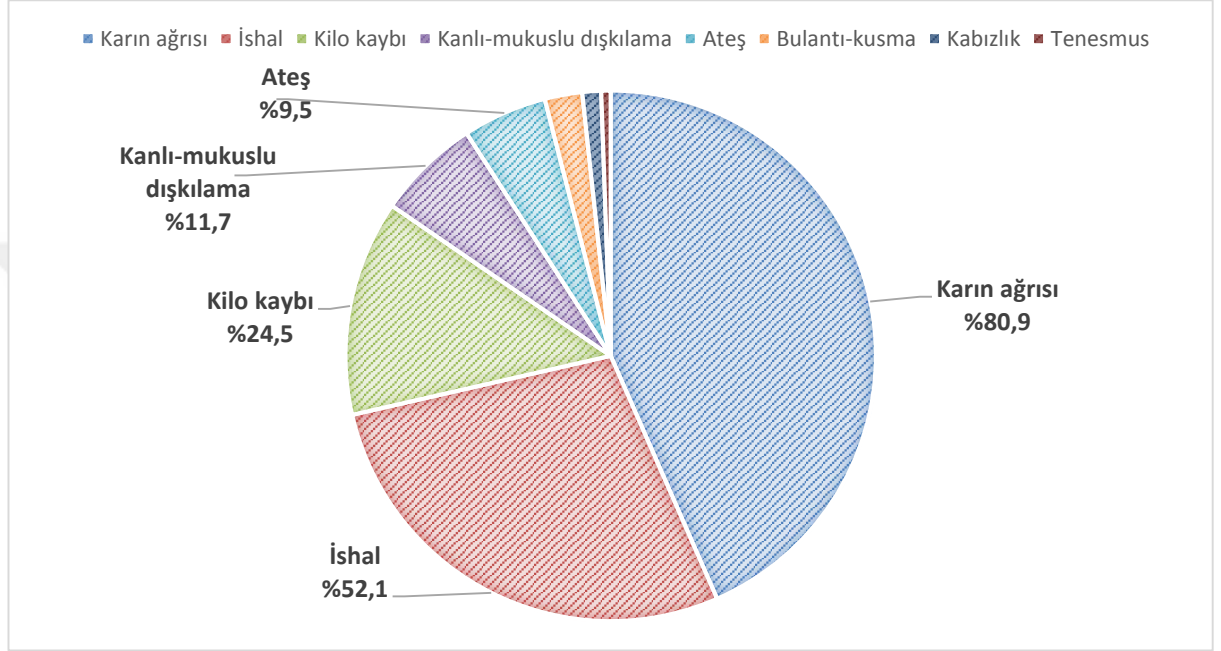
Şekil-2: Crohn hastalarında cinsiyet dağılımı

Crohn tanılı hastaların Vienna sınıflandırmasına göre yapılan yaş analizinde kadın hastaların 30'u (%69,8) 40 yaş altında 13'ü (%30,2) 40 yaş ve üstünde, erkek hastaların ise 27 (%52) si 40 yaş altı, 25 (%48) hasta ise 40 yaş ve üstü saptandı. Toplamda Crohn tanılı 57 (%60) hasta 40 yaş altı, 38 (%40) hasta ise 40 yaş ve üstü saptandı. (Tablo-2).

Tablo-2: Crohn hastalarında Vienna sınıflandırmasına göre yaş analizi

Yaş	Kadın n(%)	Erkek n(%)	Toplam n(%)
<40	30(%69,8)	27(%52)	57(%60)
≥40	13(%30,2)	25(%48)	38(%40)

Değerlendirilmeye alınan hastaların, ilk tanı konulduğunda mevcut olan semptomlarına bakıldığında; CH tanılı hastaların 76'sı (%80,9) karın ağrısı, 49'u (%52,1) ishal, 23'ü (%24,5) kilo kaybı, 11'i (%11,7) kanlı mukuslu dışkılama, 9'u (%9,5) ateş, 4'ü (%4,3) bulantı-kusma, 2'si (%2,1) kabızlık, 1'i (%1,1) tenesmus ile başvurmuştu. Bu veriler Tablo-3 te gösterilmiştir.



Şekil-3: Crohn hastalarında tanı anında gözlenen semptomlar

Hastalar anemi varlığı açısından incelendiğinde CH tanılı erkek hastaların 30'unda (%55,7) kadınların ise 25'inde (%58,1) anemi görüldü. Toplamda hastaların 55' inde (%57,9) anemi saptandı.

Crohn hastaları sedimentasyon değerine göre incelendiğinde ise 95 hastanın 30'unda (%31,4) sedimentasyon değeri normal 65'inde (%68,4) yüksek saptandı. Sedimentasyon değeri 20mm/saat in üstünde saptanan 65 hastanın 36' sı (%69,2) erkek, 29'u (%67,4) kadın idi.

Crohn hastaları CRP değerine göre incelendiğinde ise 95 hastanın 34'ünde (%35,8) CRP değeri normal, 61'inde (%64,2) ise CRP değeri yüksek saptandı. CRP değeri 0.5mg/dl den yüksek saptanan hastaların 34'ü (%65,4) erkek, 27'si (%62,8) kadın idi.

Çalışmamıza aldığımız 95 hastanın 23'ünde (%24,2) tanı anında tip 2 DM, hipertansiyon, romatoid artrit gibi kronik sistemik bir hastalığın olduğu

gözlemlendi. Sistemik hastalık saptanan 23 hastanın 14'ü (%26,4) erkek hasta, 9'u (%20,9) bayan hasta olarak saptandı. Bu veriler Tablo 3' te gösterilmiştir.

Tablo-3: Crohn hastalarında laboratuvar özellikleri ve tanı anında sistemik hastalık varlığı

		Kadın n(%)	Erkek n(%)	Toplam n(%)
<i>Anemi^Ø varlığı</i>	<i>Var</i>	25(%58,1)	30(%55,7)	55(%57,9)
	<i>Yok</i>	18(%41,9)	22(%42,3)	40(%42,1)
<i>Sedimentasyon^ß</i>	<i>Normal</i>	14(%32,6)	16(%30,8)	30(%31,4)
	<i>Yüksek</i>	29(%67,4)	36(69,2)	65(%68,4)
<i>CRP^µ</i>	<i>Normal</i>	16(%37,2)	18(34,6)	34(%35,8)
	<i>Yüksek</i>	27(%62,8)	34(%65,4)	61(%64,2)
<i>Sistemik Hastalık</i>	<i>Var</i>	9(%20,9)	14(%26,9)	23(%24,2)
	<i>Yok</i>	34(%79,1)	38(%73,1)	72(%75,8)

(Anemi^Ø, erkek<Hb:13,5 gr/dl, kadın<Hb:12,0 gr/dl; sedimentasyon^ß normal aralık:0-20mm/saat; CRP^µ normal aralık: <0,5mg/dl)

Hastalarımızda intestinal komplikasyon da araştırıldı. CH tanılı 10 hastada (%10,5) fistül, 11 hastada (%11,6) ileus, 3 hastada (%3,2) perforasyon, 16 hastada (%16,8) perianal hastalık, 1 hastada (%1,1) apse gözlemlendi. Kadın hastaların 5'inde (%11,6) fistül, 6'sında (%14) ileus, 2'sinde (%4,7) perforasyon, 6'sında (%14) perianal hastalık gözlemlendi. Erkek hastaların ise 5'inde (%11,6) fistül, 1'inde (%1,9) apse, 5'inde (%9,6) ileus, 1'inde (%1,9) perforasyon, 10'unda (%19,2) perianal hastalık saptandı (Tablo-4).

Tablo-4: Crohn hastalarında intestinal komplikasyon gelişimi

	Kadın	Erkek	Toplam
<i>Perianal hastalık</i>	6(%14)	10(%19,2)	16(%16,8)
<i>İleus</i>	6(%14)	5(%9,6)	11(%11,6)
<i>Fistül</i>	5(%11,6)	5(%9,6)	10(%10,5)
<i>Perforasyon</i>	2(%4,7)	1(%1,9)	3(%3,2)
<i>Apse</i>	0(%0,0)	1(%1,9)	1(%1,1)

Çalışmamızdaki hastaların takipleri süresince kolon kanseri gelişimine bakıldığında çalışmamıza aldığımız 95 hastanın hiçbirinde kolon kanseri veya displazi gelişimi saptanmadı.

Hastalar ekstraintestinal tutulum açısından da değerlendirildi. Bu hastalardan 12'sinde (%12,6) sakroileit/Ankilozan spondilit, 8'inde (%8,4) artrit, 7'sinde (%7,4) hepatobilier bulgular, 6'sında (%6,3) deri ve mukoza bulguları, 6'sında (%6,3) osteoporoz, 3'ünde (%3,2) göz bulguları, 1'inde (%1,1) genitoüriner bulgular, 1'inde (%1,1) tromboembolik komplikasyon görüldü. Hepatobilier bulgular olarak hastaların 3'ünde hapatosteatoz, 3'ünde kolelitiazis, 1 kadın hastada otoimmün hepatit saptandı. Deri ve mukoza bulguları olarak ise 5 hastada oral aft 1 hastada spongiotik dermatit saptandı. Göz bulguları olarak ise 2 hastada konjuktivit, 1 hastada üveit görüldü. Genitoüriner komplikasyon olarak 1 erkek hastada renal taş görüldü. Tromboembolik komplikasyon olarak da bir hastada derin ven trombozu görüldü. (Tablo-5)

Çalışmamızdaki hastaların Vienna sınıflamasına göre grup analizi yapıldığında tanı anında kadın hastaların 28'i (%65,1) inflamatuvar tipte, 8'i (%18,6) penetran tip, 7'sinin de (%16,3) stenozaan tipte olduğu görüldü. Erkek hastaların 34'ü (%65,4) inflamatuvar tipte, 14'ü (%26,9) penetran tip, 11'i (%11,6) stenozaan tipte olduğu saptandı. Çalışmamıza aldığımız 95 hastanın 62'sinde (%65,3) komplikasyon saptanmazken (inflamatuvar tip), 22 hastada (%23,2) penetran komplikasyon 11 hastada (%11,6) stenozaan komplikasyon saptandı. (Tablo-6)

Tablo-5: Crohn hastalarında ekstraintestinal bulguların gelişimi

	Kadın n(%)	Erkek n(%)	Toplam n (%)
<i>Artrit</i>	7(%16,3)	1(%1,9)	8(%8,4)
<i>Sakroileit/Ankilozan spondilit</i>	6(%14,0)	6(%11,5)	12(%12,6)
<i>Deri ve mukoza bulguları</i>	3(%7,0)	3(%5,8)	6(%6,3)
<i>Hepatobilier bulgular</i>	3(%7,0)	4(%7,7)	7(%7,4)
<i>Göz bulguları</i>	1(%2,3)	2(%3,8)	3(%3,2)
<i>Genitoüriner bulgular</i>	0(%0,0)	1(%1,9)	1(%1,1)
<i>Tromboembolik komplikasyon</i>	0(%0,0)	1(%1,9)	1(%1,1)
<i>Osteoporoz</i>	2(%4,7)	4(%7,7)	6(%6,3)

Tablo-6: Crohn hastalarında Vienna Sınıflamasına göre grup analizi

<i>Hastalık tipi</i>	Kadın n(%)	Erkek n(%)	Toplam n (%)
<i>İnflamatuvar</i>	28(%65,1)	34(%65,4)	62(%65,3)
<i>Penetran</i>	8(%18,6)	14(%26,9)	22(%23,2)
<i>Stenozan</i>	7(%16,3)	4(%7,7)	11(%11,6)

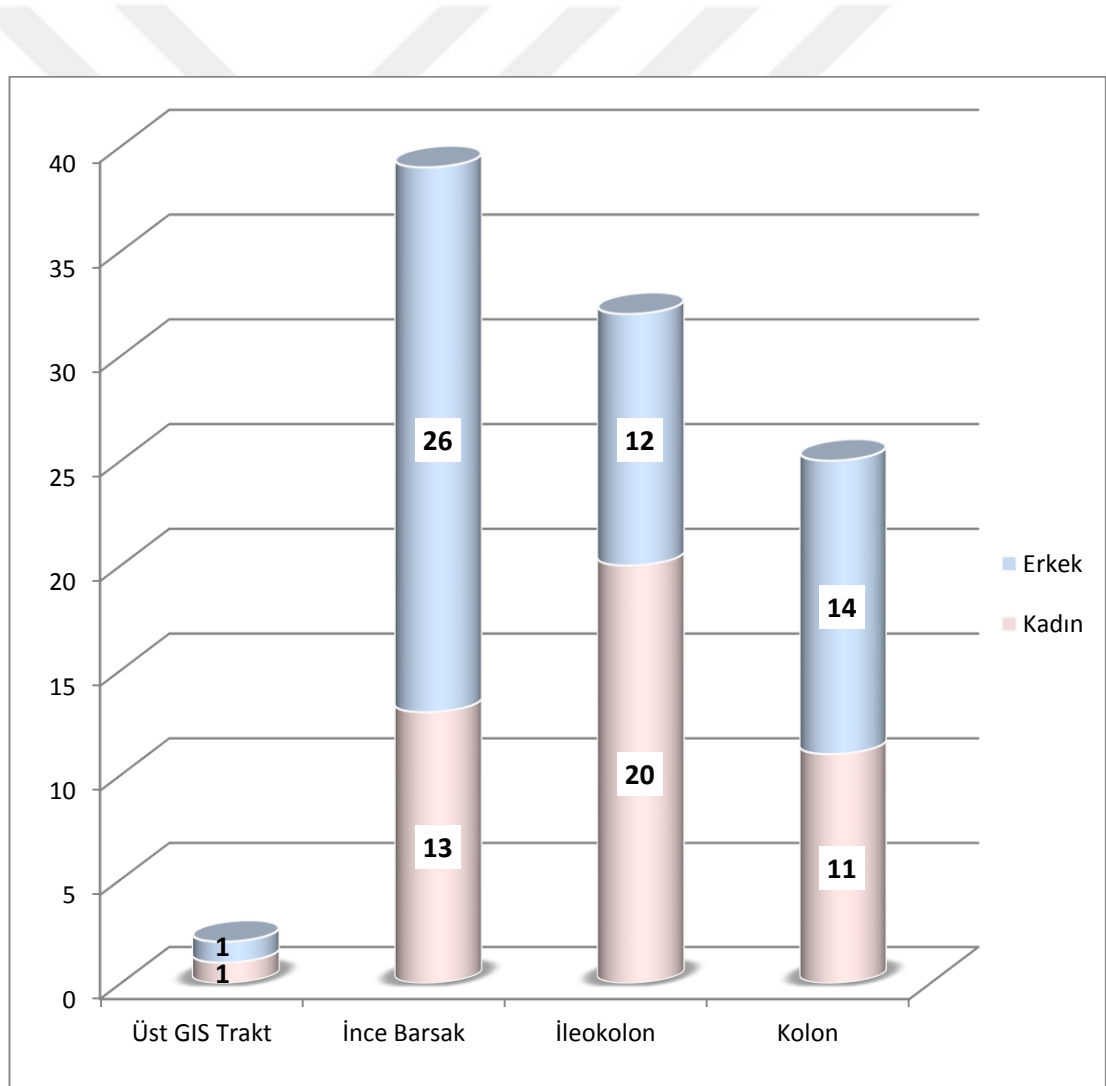
Çalışmamıza dahil ettiğimiz Crohn hastalarının gastrointestinal lokalizasyonlarını belirlemede ve hastalığın tanısını koymada kullanılan yöntemlere bakıldığında 95 hastanın (%100) tamamına kolonoskopi yapılmış, hastaların 37'sine (%38,9) gastroskopi yapılmış, 58 hastanın (%61,1) BT enterografisi çekilmiş olarak görüldü. Hastaların sadece 23'ünde (%24,1) kolonoskopi, gastroskopi ve BT enterografinin birlikte yapıldığı görüldü (Tablo-7).

Çalışmamızdaki hastaların 39'unda (%41,1) sadece ince barsak tutulumu, 32'sinde (%33,7) ileokolon tutulumu, 25'inde (%26,3) kolon tutulumu, 2'sinde (%2,8) üst gis trak tutulumu saptandı. Kadın hastaların 13'ünde (%33,3) ince barsak, 20'sinde (%46,5) ileokolon, 11'inde (%25,6) kolon tutulumu, 1'inde (%3,1) üst gis trakt tutulumu görüldü. Erkek hastaların ise 26'sında (%66,7) ince barsak, 12'sinde (%23,1) ileokolon, 14'ünde (%26,9) kolon, 1'inde (%2,5) üst gis trakt tutulumu görüldü. Çalışmamızda, tutulum yerlerinin cinsiyetler arası kıyaslaması yapıldığında kadınlarda

iliokolonik tutulumun erkeklere göre anlamlı olarak daha fazla tutulduğu saptandı ($p=0,016$). Diğer tutulum bölgeleri incelendiğinde cinsiyetler arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Şekil-4).

Tablo-7: Crohn hastalarının gastrointestinal tutulum lokalizasyonunu belirlemede kullanılan yöntemler

	<i>Hasta sayısı</i>	<i>Yüzde</i>
<i>Kolonoskopi</i>	95	%100
<i>Gastroskopi</i>	37	%38,9
<i>BT enterografi</i>	58	%61,1
<i>Kolonoskopi+Gastroskopi+BT enterografi</i>	23	%24,1



Şekil-4: Crohn hastalarında intestinal tutulum dağılımı

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz 95 crohn hastasının tutulum lokalizasyonu açısından değerlendirildiğinde; kadın hastaların 28'inde (%65,1) terminal ileum, 17'sinde (%39,5) sağ kolon/çekum, 8'inde (%18,6) trasnvers kolon, 7'sinde(%16,3) sol kolon, 11'inde (%25,6) rektosigmoid, 7' sinde (%25,9) proksimal ileum, 3'ünde (%11,5) jejenum, 1'inde (%3,1) duodenum tutulumu saptandı. Erkek hastaların ise 35'inde (%67,3) terminal ileum, 18'inde (%34,6) sağ kolon/çekum, 6'sında (%11,5) transvers kolon, 11' inde (%21,2) sol kolon, 16'sında (%30,8) rektosigmoid, 10'unda (%32,3) proksimal ileum, 3'ünde (%9,7) jejenum, 1'inde (%2,5) duodenum tutulumu saptandı. Çalışmadaki toplam hastalara bakıldığında 95 hastanın 63'ünde (%66,3) terminal ileum, 35'inde (%36,8) sağ kolon/çekum, 14'ünde (%14,7) transvers kolon, 18'inde (%18,9) sol kolon, 27'sinde (%28,4) rektosigmoid, 17'sinde (%29,3) proksimal ileum, 6'sında (%10,5) jejenum, 2'sinde (%2,8) duodenum tutulumu saptandı. Çalışmamıza dahil ettiğimiz, gastroskopi ve BT enterografi ile bakılabilen hastalarda ağız, özofagus ve mide tutulumu saptanmadı. Üst gastrointestinal tutulum açısından 58 hastada ağız, özofagus ve mide tutulumu açısından bir veriye ulaşılamadı. Çalışmamızda, tutulum yerlerinin cinsiyetler arası kıyaslaması yapıldığında kadınlarda iliokolonik tutulumun erkeklere göre anlamlı olarak daha fazla tutulduğu saptandı (p= 0,016). Diğer tutulum bölgeleri incelendiğinde cinsiyetler arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Tablo-8).

Tablo-8: Crohn hastalarında intestinal tutulum lokalizasyonu cinsiyete göre dağılımı

	<i>Kadın n(%)</i>	<i>Erkek n(%)</i>	<i>p değeri</i>
<i>Ağız</i>	0(%0,0)	0(%0,0)	-
<i>Özofagus</i>	0(%0,0)	0(%0,0)	-
<i>Mide</i>	0(%0,0)	0(%0,0)	-
<i>Duodenum</i>	1(%3,1)	1(%2,5)	0,873
<i>Jejenum</i>	3(%11,5)	3(%9,7)	0,820
<i>Proksimal İleum</i>	7(%25,9)	10(%32,3)	0,597
<i>Terminal ileum</i>	28(%65,1)	35(%67,3)	0,108
<i>Sağ kolon/Çekum</i>	17(%39,5)	18(%34,6)	0,621
<i>Transvers kolon</i>	8(%18,6)	6(%11,5)	0,333
<i>Sol kolon</i>	7(%16,3)	11(%21,2)	0,546
<i>Rektosigmoid</i>	11(%25,6)	16(%30,8)	0,577

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz 95 crohn hastasının tutulum lokalizasyonuna, vienna sınıflandırmasına göre yapılan yaş analizine göre bakıldığında 40 yaş altı hastaların 44'ünde (%72,1) terminal ileum, 26'sında (%42,6) sağ kolon/çekum, 9'unda (%14,8) transvers kolon, 9'unda (%14,8) sol kolon, 15'inde (%24,6) rektosigmoid, 13'ünde (%31,7) proksimal ileum, 4'ünde (%10) jejenum, 26'sında (%66,7) ince barsak, 16'sında (%26,2) kolon, 20'sinde (%32,8) ileokolon, 2'sinde (%4,2) üst gis trak tutulumu saptandı. Kırk yaş ve üstü hastalara bakıldığında ise hastaların 19'unda (%55,9) terminal ileum, 9'unda (%26,5) sağ kolon/çekum, 5'inde (%14,7) transvers kolon, 9'unda (%26,5) sol kolon, 12'sinde (%35,3) rektosigmoid, 4'ünde (%23,5) proksimal ileum, 2'sinde (%11,8) jejenum, 13'ünde (%33,5) ince barsak, 9'unda (%26,5) kolon, 12'sinde (%35,3) ileokolon saptandı. Çalışmamızda, tutulum yerlerinin yaş grupları arası kıyaslaması yapıldığında 40 yaş altı ile 40 yaş ve 40 yaş üstü hasta grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Tablo-9 ve Tablo-10).

Tablo-9: Crohn hastalarında gastrointestinal tutulumunun yaş gruplarına göre dağılımı

	Yaş<40 n(%)	Yaş≥40 n(%)	p değeri
Üst gis trakt	2(%4,2)	0(%0)	0,310
İnce barsak	26(%66,7)	13(%33,5)	0,677
İleokolon	20(%32,8)	12(%35,3)	0,804
Kolon	16(%26,2)	9(%26,5)	0,980

Tablo-10: Crohn hastalarında intestinal tutulum lokalizasyonunun yaş gruplarına göre dağılımı

	Yaş<40 n(%)	Yaş≥40 n(%)	p değeri
Ağız	0(%0,0)	0(%0,0)	-
Özofagus	0(%0,0)	0(%0,0)	-
Mide	0(%0,0)	0(%0,0)	-
Duodenum	2(%4,2)	0(%0)	0,310
Jejenum	4(%10)	2(%11,8)	0,843
Proksimal İleum	13(%31,7)	4(%23,5)	0,533
Terminal ileum	44(%72,1)	19(%55,9)	0,108
Sağ Kolon/Çekum	26(%42,6)	9(%26,5)	0,118
Transvers kolon	9(%14,8)	5(%14,7)	0,995
Sol kolon	9(%14,8)	9(%26,5)	0,162
Rektosigmoid	15(%24,6)	12(%35,3)	0,267

TARTIŞMA ve SONUÇ

İlk defa 1932 yılında Crohn Hastalığı, Ginzburg ve Oppenheimer tarafından terminal ileumda akut, subakut ve kronik nekrotizan ve skar bırakarak iyileşen inflamasyon bulgusu tanımlandı. Ardından klinik prezentasyonu heterojen olan ve inflamasyon bulgusu saptanan hastalar Crohn hastalığı olarak adlandırıldı. Öncelikle CH perfore olan ve perfore olmayan CH olmak üzere iki gruba ayrılırken daha sonra inflamatuvar, penetran ve stenozan olmak üzere üç sınıfa ayrıldı. 1998 yılında üç fenotipik özellik göz önünde bulundurularak (yaş, tutulum yeri ve hastalık tipi) Vienna sınıflandırması yapıldı (157). 2005 yılında bazı revizyonlar yapılarak Montreal sınıflandırması yapıldı (158).

Crohn hastalığı ilk pikini 15-25 yaş arasında, ikinci pikini ise 55-65 yaşları arasında yapmaktadır. Ülkemizde yapılan 20 merkezli bir çalışmada İBH olanlarda 20-30 ve 50-70 yaşlarda iki pik gösteren bir yaş dağılımı saptanmıştır (4). Çalışmamızda CH için tanı yaşı ortalaması 35 (18-75) olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan hastane bazlı, çok merkezli, prospektif bir araştırmada İBH'nin erkeklerde daha fazla görüldüğü saptanmıştır, hem ÜK, hem de CH için bu oran 1,3/1 olarak bildirilmiştir (4). Cinsiyet olarak ele aldığımızda CH'nin kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Kadınlarda özellikle geç adölesan ve erken erişkinlik döneminde hastalığın fazla görülmesi, hastalığın ortaya çıkışında hormonal faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (20). Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada erkek/kadın oranı CH için 1,6/1 oranında saptanmıştır (159). 452 İBH'li olgunun retrospektif olarak epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin araştırıldığı diğer bir çalışmada erkek, kadın oranı CH tanılı olgularda ise 2,3/1 olarak bulunmuştur (160). Yine yapılan başka bir derlemede kadın, erkek oranı CH'da 2/1 olarak belirtilmiş (161). Beşyüz İBH'li olgunun epidemiyolojik karakteristiklerinin değerlendirildiği retrospektif bir araştırmada erkeklerin kadınlara oranı CH'de 0,9/1 olarak bulunmuştur (162). Literatürde Crohn hastalığının hangi cinsten daha çok görüldüğüne dair oldukça farklı sonuçlar

bulunmaktadır. Bizim araştırmamızda Crohn olgularının %45,3'ü kadın hastalardan, %54,7'isi erkek hastalardan olduğu görüldü. Çalışmamızda CH için E/K oranı 1,2/1 olarak saptandı.

İnflamatuvar barsak hastalıkları en sık 2-3. dekat ve 6-7. dekatlarda görülmektedir. 452 İBH olgusunun değerlendirildiği retrospektif bir araştırmada CH olguları sırasıyla 30-39 yaş, 20-29 yaş arasında görülmüş ve 60-70 yaş arasında belirgin bir artış görülmemiştir (163). 1979-1988 yılları arasında başvuran 257 hastanın (167 ÜK, 79 CH, 11 İK) değerlendirildiği retrospektif bir araştırmada CH olguları en sık 15-30 yaşları arasında görülmüştür (164). 2003-2005 yılları arasında takip edilen 69 İBH tanılı vakanın değerlendirildiği prospektif bir araştırmada hastalığın erkeklerde 35-44 ve 65 yaş üzerinde; kadınlarda ise 35-44 ve 45-54 yaş aralığında daha çok görüldüğü saptanmıştır (165). Araştırmamızda Vienna sınıflandırmasına göre yapılan yaş analizinde kadın hastaların 30'u (%69,8) 40 yaş altında 13'ü (%30,2) 40 yaş ve üstünde, erkek hastaların ise 27'si (%52) 40 yaş altı, 25 (%48) hastanın ise 40 yaş ve üstünde olduğu saptandı. Toplamda Crohn tanılı 57 (%60) hastanın 40 yaş altı, 38 (%40) hastanın ise 40 yaş ve üstünde olduğu görüldü. Çalışmamızda 40 yaş altı hastaların %60 oranında olmasının, dünyada da benzer şekilde hastalığın genç yaşta görülmeye sıklılığının artması ve hastalığın ortaya çıktığı kişilerde genetik yatkınlığın ağır basması ile birlikte hormonal faktörlerin, hasta sayısının azlığı ve çalışmaya dâhil edilen hasta grubunun heterojenitesi ile ilgili olabileceği düşünülebilir.

Crohn hastalığının inflamatuvar formunda ishal, karın ağrısı, kilo kaybı ve ateş ön plandaki bulgulardır. Stenozan formunda ise intestinal obstrüksiyon bulguları tabloya hâkimdir ve bunlar genellikle tekrarlayıcıdır (129). Crohn hastalığında klinik bulgular daha çok hastalığın lokalizasyonuna bağlıdır (166). CH'de ileum tutulumu olan hastalarda sağ alt kadranda veya yaygın kolik tarzda karın ağrısı olur. Yumuşak sık dışkılama ve kilo kaybı olabilir. Kolon tutulumunda diyare ve karın ağrısı ön planda olup rektum tutulumu nadir olduğundan tenezim çok nadir bir semptomdur. Karın ağrısı Crohn hastalarında ÜK' den daha sık görülür. Karın ağrısı ve postprandiyal ağrı en sık görülen semptom iken bunlara diyare, rektal kanama, nokturnal

bağırsak hareketleri, ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı sıklıkla eşlik eder (65). İBH'de klinik prezentasyonlarla ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda 1397 hastanın dahil edildiği bir çalışmada en sık görülen semptomlar; %96 oranında rektal kanama, %93 oranında diyare, %55 oranında karın ağrısı olarak bildirilmiştir (167). Uzakdoğuda 3100 İBH hastası ile yapılan başka bir çalışmada ise en sık görülen semptom %67 oranında karın ağrısı ve %48 oranında kanlı ishal olarak belirtilmiştir (168). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ÜK'li hastalarda en çok %91,2 oranında kanlı diyare veya hematokezya sonrasında karın ağrısı, kilo kaybı ve ateş görülürken; CH tanılı olgularda % 81,4 oranında karın ağrısı ile birlikte kilo kaybı, kanlı diyare ve ateş en çok başvuru nedeni olmuştur (159). Araştırmamızda da literatürdeki sonuçlara paralel olarak CH olgularında karın ağrısı, diyare, kilo kaybı, kanlı dışkılama ve ateş ilk semptom ve bulgular olarak görüldü. Çalışmamızda Crohn olgularında; en sık karın ağrısı %80,9 oranında, sonrasında sırası ile %52,1 oranında ishal, %24,5 oranında kilo kaybı, %11,7 oranında kanlı mukuslu dışkılama, %9,5 oranında ateş görüldü. Çalışmamızda nadir görülen semptomlar olarak bulantı-kusma %4,3, kabızlık %2,1 ve tenesmus %1,1 oranında görüldü.

Anemi, İBH olan hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltmaktadır. İBH'de anemi patogenezinde en sık demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi görülmektedir. Demir eksikliği anemisi genellikle kronik intestinal kan kaybı nedeniyle dir. CH'de duodenum ve üst jejunum tutulumu varlığında veya ince barsak rezeksiyonu sonrasında demir emiliminin azalması nedeniyle de olabilir (169). İnflamatuvar barsak hastalığı'nda anemi sıklığı literatüre bakıldığında %8,8 ile %73,7 arasındadır (170). Amerika'da 7200 hasta ile yapılan bir çalışmada CH'de prevalansı %13 olarak saptanmıştır (171). Macaristan'da yapılan bir çalışmada CH'de anemi prevalansı %60 olarak bulunmuştur (172). Almanya'da 334 Crohn hastası ile yapılan başka bir çalışmada ise anemi sıklığı %26 olarak bulunmuştur (116). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise Crohn tanılı hastaların %51,2'sinde anemi olduğu saptanmıştır (173). Hastalarımız tanı anında anemi varlığı açısından incelendiğinde CH tanılı hastaların %57,9'unda

anemi olduğu saptandı. Çalışmamızda ki CH tanılı erkek hastaların %55,7'inde kadınların ise %58,1'inde anemi saptandı. Hastalarımızda ki anemi sıklığının literatür ile paralel olduğu görüldü.

Crohn tanılı hastaların takibinde, hastalık aktivitesini tespit etmek için pek çok laboratuvar parametreleri bulunmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanlar C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi biyokimyasal tetkikleridir (174). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 105 Crohn hastasının biyokimyasal tetkikleri değerlendirildiğinde, sedimentasyon hızı 49 ± 27 mm/saat ve 63 hastada (%60) CRP(+) olarak saptanmıştır (175). Demirbulat'ın yaptığı çalışmada ise Crohn hastaları sedimentasyon değerlerine göre incelendiğinde %44,2'sinde normal, %55,8'inde yüksek saptanmıştır (173). Bizim yaptığımız çalışmada Crohn hastalarının tanı anındaki sedimentasyon değerleri incelendiğinde hastaların %24,2'sinde sedimentasyon değeri normal, %68,4 'ünde sedimentasyon değeri yüksek (20mm/saat üstünde) saptandı. Çalışmamıza bakıldığında ana patogenik mekanizmanın intestinal inflamasyon olduğu Crohn hastalarında inflamatuvar belirteçlerin tanı ve aktivite tayini amacı ile kullanımı akılcı bir yaklaşım olabilir.

CRP en çok üzerinde çalışılan ve şimdiye kadar faydası gösterilmiş en iyi belirteç gibi görünmektedir (176). Ülkemizde yapılan bir çalışmada CH tanılı hastalar CRP değerlerine göre incelendiğinde 43 hastanın 15'inde (%34,9) CRP değeri normal, 28' inde (%65,1) yüksek saptandı. (173)

Çalışmamızda 95 hastanın 61'inde (%64,2) CRP değeri yüksek, 34' ünde (%35,8) CRP değeri normal saptandı. Vermeire S. ve ark. (117) tarafından 2004 yılında ve Florin T. ve ark. (118) tarafından 2006 yılında yayımlanan çalışmalar sonucunda CRP düzeyinin inflamasyonun derecesini her zaman tam olarak göstermediği, belirli bir inflamasyon düzeyi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz %35,8 oranında normal CRP değeri de göstermektedir ki, değerli bir belirteç olmakla beraber CRP tek başına hastalık aktivitesinin tanı ve takibinde yetersiz kalabilmektedir.

İBH'de otoimmün hastalık birlikteliğinden literatürde bahsedilmiştir (177). Ülkemizde yapılan bir araştırmada tanı anında Crohn hastalığına eşlik

eden sistemik hastalıklara bakıldığında; hastaların 16'sında (%24,0) sistemik hastalık birlikteliği saptanmış. Hastaların %6,8'inde Behçet hastalığı, %5,5'inde hipertansiyon, %2,7'sinde hipotiroidi ve %1,4'ünde diabetes mellitus birlikteliği görülmüş (178). Ülkemizde yapılan 105 vakalık Crohn hastalığının incelendiği çalışmada 26 hastada (%24,8) ek bir hastalık saptanmış. En sık görülen ek hastalık olarak %5,7 oranında kardiovasküler hastalık saptanmış (175). Çalışmamıza aldığımız 95 hastanın 23'ünde (%24,2) tanı anında tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, romatoid artrit gibi kronik sistemik bir hastalığın olduğu gözlemlendi. Yaptığımız çalışma sonuçları ile ülkemizde yapılan diğer çalışmaların sonuçları; crohn hastalığına eşlik eden ek hastalık sıklığı açısından benzer bulundu.

Crohn hastalığında, klinik olarak çok büyük değişiklikler görülmekle birlikte hastalığın doğal seyrinde de hastaların yaklaşık üçte ikisinde komplikasyon gelişmektedir (179). Ülkemizde yapılan bir çalışmada tanı anında 262 inflamatuvar tip crohn hastanın 113'ünde (%43,1) intestinal komplikasyon geliştiği görülmüştür (180). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada Crohn hastaların %32,0'sinde intestinal komplikasyon geliştiği görülmüştür (175). Yaptığımız araştırmada ise Crohn hastalarının %43,1'inde intestinal komplikasyon geliştiği görüldü. Hastalarımızda oluşan intestinal komplikasyonlar incelendiğinde ise hastalarının %16,8'inde perianal hastalık, %11,6'sında ileus, %10,5'inde fistül, %3,2'sinde perforasyon, %1,1'inde apse geliştiği gözlemlendi. Yapılmış çalışmalarda fistül görülme oranları CH hastalarında %20-40 olarak belirtilmiştir (181). CH transmural enflamasyonla karakterize olduğundan, gastrointestinal kanal ile komşuluğu olan tüm yapılara doğru fistül gelişme eğilimi mevcuttur. Bu yüzden CH'de fistül görülme oranı diğer intestinal komplikasyonlara göre daha fazladır (182). Çalışmamızda fistül gelişim oranının (%10,5) literatürde görülen orandan (%20-40) daha düşük bulmamızı hastalarımızın perianal bölgede meydana gelen fistülleri, perianal hastalık grubuna dâhil etmemizden dolayı olabileceğini düşünmekteyiz. Hastalarımızda ileus gelişim oranının yüksek saptanmasını ise hastanemize genel olarak bölgenin komplike vakalarının sevk edilmesi ve tanı konulmasının gecikmesi ile açıklayabiliriz.

İBH'de genel popülasyona göre yaşam boyu kolon kanseri gelişme riskinde artış olduğu bilinmektedir (183). Bu risk büyük ölçüde hastalığın süresi ve yaygınlığı ile ilişkilidir (184). İBH'de kolon kanseri gelişme riski yaklaşık %5 iken, hastalığın 10. yılında %2, 20. yılında %8 ve 30. yılında %18 düzeyindedir (185). Öte yandan titiz şekilde yapılan kolonoskopik takibin kolon kanseri riskini azaltabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (186). Çalışmamızdaki hastaların takipleri süresince kolon kanseri gelişimine bakıldığında çalışmamıza aldığımız 95 hastanın hiçbirinde kolon kanseri gelişimi saptanmadı. Bu şekilde bir sonuç görülmesinin nedeni çalışmaya dâhil ettiğimiz hastalarının takip sürelerinin genelde 10 yılın altında olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamıza alınan Crohn hastalarının ortalama takip süreleri 30(5-180) ay olarak bulunmuştu. Literatür bilgileri ve yapmış olduğumuz çalışma sonuçları eşliğinde 10 yıldan daha uzun süreli, pankolit tutulumlu ve ailesinde kolon kanseri öyküsü bulunan hastaların kolon kanseri açısından düzenli olarak taranması gerektiğini söyleyebiliriz.

İBH'de ekstraintestinal tutulumla giden klinik durumlar kimi zaman ilk bulgu ya da şikâyet olurken, kimi zaman altta yatan hastalıktan daha ciddi oranda morbiditeye neden olabilmektedir (187). Barsak dışı tutulum, eklem, göz, deri, ağız başta olmak üzere tüm organ sistemlerini etkileyebilir. Bu tutulumlar hastalığın aktif olduğunun göstergesidir (188). Tavarella Veloso'nun yaptığı çalışmada İBH'nin %26'sında ekstraintestinal tutulum olduğu gösterilmiştir (189). Yapılan bir başka çalışmada İBH'li olguların en az %36'sında bir tane ekstraintestinal tutulum olduğu gösterilmiş (88). Kelvin ve ark. yaptığı çalışmada ise CH'nin %15'inde ekstraintestinal tutulum saptanmıştır (190). Hollanda'da yapılan 1100 hastanın katıldığı İBH'li olguların demografik ve klinik özelliklerinin araştırıldığı retrospektif bir çalışmada İBH'li olguların %17'sinde ekstraintestinal bulguya rastlanmıştır (191). Çinde yapılan dörtüzellikli hastanın değerlendirildiği retrospektif bir araştırmada CH tanılı olguların %19'unda ekstraintestinal bulgulara rastlanmıştır. CH olgularında en sık artrit, oral ülser ve cilt lezyonlarına rastlanmıştır (160). Beş yüz hastanın değerlendirildiği diğer bir araştırmada ise

CH'de en sık artrit, oral aft ve sakroileit görülmüştür (163). Yaptığımız çalışmamızda önceki çalışmalara göre daha yüksek oranda, 44 (%46,3) hastada ekstraintestinal tutulum saptadık. Evans ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İBH olan hastaların yaklaşık %30'unda seronegatif spondilartropati saptandığı gözlenmiştir (192). Bizim hastalarımızda %12,6 oranında sakroileit/ankilozan spondilit saptandı. Yaptığımız çalışmaya, sadece Crohn hastaları dâhil edildiği için oranın daha düşük çıkmış olabileceğini düşünmekteyiz. Yapılan bir başka geniş retrospektif çalışmada ise artrit-artralji değerlendirildiğinde CH için oranlar %33 olarak bulunmuştur (92). Bizim hastalarımızda artrit-artralji görülme oranı %8,4 olarak görüldü. Çalışmamızda ki oranın düşük olması CH tanılı hasta sayımızın az olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda diğer ekstarintestinal tutulumlara bakıldığında %6,3 deri ve mukoza bulguları (oral aft, dermatit), %7,4 hepatobilier bulgular (hepatosteatoz, kolelitiazis, otoimmün hepatit), %6,3 osteoporoz, %3,2 göz bulguları (konjiktüvit, üveit), %1,1 genitoüriner bulgular (renal taş), %1,1 oranında tromboembolik komplikasyon (derin ven trombozu) görüldü. Litarürde Crohn hastalarında en sık görülen ekstraintestinal bulgu artropati olarak belirtilmekte (92). Artrit-artalji ve sakroileit/ankilozan spondilit toplamına bakıldığında artropati sıklığı olarak bizim araştırmamızın sonuçlarının literatürle paralel olduğu görülmekte.

Crohn genellikle inflamatuvar şekilde başlayıp zamanla striktür veya fistüllerin geliştiği daha kompleks hastalık şekline dönüşebilir. Sıklıkla inflamatuvar, penetran ve stenoizan olmak üzere üç ayrı şekilde karşımıza çıkmaktadır (64). Avrupa popülasyonunda Vienna sınıflandırması kullanılarak yapılan çalışmada tanı anında hastaların %26,2'sinde penetran veya stenoizan komplikasyon olduğu saptanmış (193). Norveç popülasyonunda Vienna sınıflandırması kullanılarak yapılan çalışmada tanı anında hastaların %37,9'unda komplikasyon olduğu görülmüş (194). İngiltere popülasyonunda Vienna sınıflandırması kullanılarak yapılan başka bir çalışmada da tanı anında hastaların %30'unda penetran veya stenoizan komplikasyon geliştiği görülmüş (157). Amerikan popülasyonunda Montreal sınıflandırması kullanılarak yapılan çalışmada tanı anında hastaların %18.6'sında penetran

veya stenoza komplikasyon geliştiği saptanmış (190). Ülkemizde Montreal sınıflandırmasına göre yapılan bir başka çalışmada 262 Crohn hastasında (%79,3) komplikasyon saptanmazken (inflamatuvar tip), 17 hastada (%5,1) stenoza komplikasyon ve 51 hastada (%15,4) penetran komplikasyon saptanmış (180). Çalışmamızda hastaların %65,3'ünde komplikasyon saptanmazken (inflamatuvar tip), hastaların %34,7'sinde penetran veya stenoza komplikasyon saptandı. Çalışmamızda komplikasyon oranının Norveç popülasyonuna yakın olması ve diğer çalışmalardan daha fazla olmasında hastalığın daha geç prezente olması, hastalarda farkındalığın yeteri kadar olmaması ve sağlık kuruluşumuza başvuruda gecikmenin rol oynayabileceği düşünölebilir.

Crohn hastalarının gastrointestinal tutulum lokalizasyonları ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; Amerikan popülasyonunda yapılan çalışmada ileum (%45,1), kolon (%32), ileokolon (%18,6), üst GİS tutulumu (%0,3) olarak saptanmış (190). İngiliz popülasyonunda yapılan çalışmada ileum (%35,5), kolon (%37,7), ileokolon (%16) ve üst GİS tutulumu (%10,8) olarak saptanmış (157). Norveç popülasyonunda yapılan çalışmada ise ileum (%27), kolon (%48,5), ileokolon (%22,7) ve üst GİS tutulumu (%1,8) olarak saptanmış (194). İspanya popülasyonunda yapılan 79 CH'nin ise 49'unda sadece kalın barsak, 21'inde ise ince ve kalın barsakta, 9'unda ise ileum tutulumu görölmüş (164). in popülasyonunda yapılan 452 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir araştırmada CH olgularında ileokolon (%44), terminal ileum (%29), kolonda (%27) tutulum görölmüş (160). Ülkemizde 330 Crohn hastası ile yapılan bir çalışmada tutulum yeri açısından değerlendirildiğinde; 120 (%36,3) hastada ileum, 42 (%12,7) hastada kolon, 156 (%47,2) hastada ileokolon, 2 (%0,7) hastada üst gastrointestinal trakt, 8 (%2,4) hastada üst gastrointestinal trakt ile birlikte ileum, 1 (%0,35) hastada üst gastrointestinal trakt ile birlikte kolon ve 1 (%0,35) hastada da üst gastrointestinal trakt ile birlikte ileokolonik tutulum saptanmış (180). Ülkemizde yapılan 40 hastalık bir başka çalışmada ise hastalık lokalizasyonu anatomik dağılıma göre, 18 olguda terminal ileum ve sağ kolon (%45), 10 olguda terminal ileum (%25), iki olguda jejunum, iki olguda tüm kolon, iki

olguda ileokolonik anastamoz, bir olguda terminal ileum ve tüm kolon, bir olguda duodenum, bir olguda yalnızca transvers kolon, bir olguda terminal ileum ve transvers kolon tutulumu saptanmış (195). Retrospektif bir araştırmada CH'nin en çok tutulum yaptığı bölge sırasıyla: ince barsak, ileokolon, kolon olduğu görülmüştür (163). Crohn hastalığı başlıca ileokolik (%41-55), ince bağırsak (%30-40) ve kolonik (%14-26) tutulum göstermektedir (196). Gastrointestinal tutulum bölgelerini kolonoskopi, gastroskopi ve BT enterografi ile araştırdığımız çalışmamızda; saptanan tutulum bölgeleri sıklığına bakıldığında ince barsak (%41,1), ileokolon (%33,7), kolon (%26,3), üst gis (%2,8), terminal ileum (%66,3), proksimal ileum (%29,3), jejenum (%10,5) tutulumu olduğu görüldü. Yaptığımız çalışmada sadece terminal ileum tutulumu olan hasta oranı %27,3 olarak saptandı. İnce barsak tutulumu olan hasta oranı ise %41,1 olarak saptandı. Biz çalışmamızda ayrıca kolon tutulumu olan hastalarımızın kolonda olan tutulum bölgelerinin sıklığına da baktık ve sırasıyla sağ kolon/çekum (%36,8), rektosigmoid (%28,4), sol kolon (%18,9), transvers kolon (%14,7) tutulumu saptadık. Çalışmamıza dahil ettiğimiz, gastroskopi ve BT enterografi ile bakılabilen hastalarda ağız, özofagus ve mide tutulumu saptamadık. Üst gastrointestinal tutulum açısından 58 hastada ağız, özofagus ve mide tutulumu açısından bir veriye ulaşılamadı. Üst gis tutulumu saptadığımız hastalarımızda ise sadece duodenum tutulumu saptadık. Literatürde Crohn hastalığı sindirim sisteminin ağızdan anüse kadar herhangi bir yerini tutabilmekle birlikte en sık terminal ileum ve proksimal kolonda tutulum yaptığı bildirilmektedir (126,128,197-199).

Çalışmamızda gerek terminal ileum tutulumu gerekse proksimal kolon tutulum sıklığı literatür ile uyumlu bulundu. Çalışmamızda ayrıca, tutulum yerlerinin cinsiyetler arası kıyaslamasını yaptık ve kadınlarda iliokolonik tutulumun erkeklere göre anlamlı olarak daha fazla tutulduğunu saptadık (p: 0,016). Diğer tutulum bölgeleri incelendiğinde cinsiyetler arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Bakınız Tablo-10).

Crohn hastalığı, sindirim kanalının herhangi bir yerinde görülebilen ve granülomatöz nitelikte lezyonlara neden olan iltihabi bir hastalıktır.

Patolojik segmentler arasında değişik uzunlukta normal segmentler yer alır. Olguların %40-50'sinde ileum distali ve kolonun proksimali (ileokolitis), %20-30'unda sadece ince barsak (regional enteritis), %15-30'unda kalın barsak (granüloamatöz kolit) ve %5-10'unda üst gastrointestinal traktus tutulur, izole anorektal lezyonlar %3 vakada görülür (200). Kırk yaş üzerinde gelişen Crohn hastalığında lezyonların dağılımı genç hastalarda görülenlerden farklıdır. Yaşlılarda sol kolon tutulumu daha sık görülür (201). Yapılan bir çalışmada tanı anında genç yaş (20 yaşından küçük) hasta grubu, ileri yaş (40 yaş ve üzeri) hasta grubu ile karşılaştırıldığında genç yaş (<20) hasta grubunda Crohn hastalığının aile öyküsü prevalansı daha yüksek (% 29,9 % 13,6), daha yüksek ince bağırsak tutulumu (%88,7'ye karşı %57,5) ve daha yüksek cerrahi sıklığı (%70,6'ya karşılık %55,3) saptanmıştır. Tanı anındaki ileri yaş grupta (40yaş ve üzeri) kolonik tutulum daha sık (% 84,8'e karşın %71,2) saptanmış (202). Ülkemizde Erden ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da en yaşlı (70 yaşındaki) olgularında ki lezyonlar sol kolon proksimalinde sınırlıydı (203). Çalışmamızda tutulum bölgelerini 40 yaş altı ile 40 yaş ve üstü iki grupta kıyasladık. Çalışmamızda, 40 yaş altı grupta ince barsak tutulumu daha sık görülmekle birlikte, tutulum yerlerinin sıklığı ile yaş grupları arasında kıyaslama yapıldığında 40 yaş altı ile 40 yaş ve üstü hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.(Bakınız Tablo-11) Çalışmamızda iki grup arasında sol kolon tutulumu açısından anlamlı fark saptanmasını 40 yaş ve üstü; özellikle de 60 yaş üstü CH tanılı hasta sayımızın az olması ile açıklanabilir.

Sonuç olarak, Crohn hastalığındaki yaş dağılımı (E/K oranı) farklı kaynaklarda değişiklik gösterebilmektedir. Hastaların çoğu genellikle 40 yaş altında tanı almaktadır. Tanı anında en sık saptanan ilk 3 semptom karın ağrısı, ishal, kilo kaybı olarak görüldü ve hastaların yarısından fazlasında anemi mevcuttu. Önemli akut faz reaktanlarından olmasına rağmen hastaların tamamında CRP ve sedimantasyon değeri yüksek saptanmadı. Crohn hastalığına sistemik hastalıklar ve diğer otoimmün hastalıkların eşlik edebileceği görüldü. Crohn hastalarında intestinal ve ekstraintestinal komplikasyon gelişiminin yüksek oranda görülmesi nedeniyle hastaların bu

komplifikasyonlar açısından izlenmesinin önem arz ettiği saptandı. En sık intestinal komplifikasyonun perianal hastalık; en sık görülen ekstraintestinal komplifikasyon ise artropati olarak saptandı. Lokalizasyonlar açısından yaş grupları ve cinsiyetler arasındaki tutulum sıklığına bakıldığında ileokolonik tutulum dışında cinsiyetler arası anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Tutulum bölgelerinin yaş grupları arasındaki dağılımına bakıldığında da lokalizasyonlar açısından yaş grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Crohn hastalığının en sık inflamatuvar tipte olduğu ve tutulumun sıklık sırasına göre sırasıyla ince barsak, ileokolon, kolon ve üst GİS olduğu görüldü. Tutulum lokalizasyonlarını ayrıntılandırdığımızda ise en sık terminal ileum ve sağ kolon/çekumda tutulum olduğu saptandı. Crohn hastalığında terminal ileumda görülen bu yüksek orandaki tutulum nedeniyle, GİS hastalıklarında özellikle inflamatuvar bağırsak hastalığı ayırıcı tanısına yönelik yapılan kolonoskopi sırasında terminal ileumun da görülmesi büyük önem arz eder.

Ülkemizde sık görülen Crohn gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarının demografik, klinik, laboratuvar özelliklerinin ve tutulum bölgelerinin bilinmesi bu hastalıklara yaklaşımda gerek ilk teşhis ve tedavi aşamalarında, gerek mevcut hastaların takibinde, ortaya çıkabilecek muhtemel komplifikasyonların erken saptanmasında, kolon kanseri gibi normal popülasyona göre daha sık görülebilecek malignitelerin erken teşhisinde önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Riegler G, Arimoli A, Esposito P. Clinical evolution in an outpatient series with indeterminate colitis. *Dis Colon Rectum* 1997;40:437-9.
2. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012;380:1606-19.
3. Moum B, Ekholm A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1564-9.
4. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:51-7.
5. Bennis M, Turet E. Surgical management of ulcerative colitis. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397:11-7.
6. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54.
7. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between North and South? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690-7.
8. Thompson NP, Fleming DM, Charlton J, et al. Patients consulting with Crohn's disease in primary care in England and Wales. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:1007-12.
9. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785-94.
10. Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis* 2010;11:134-47.
11. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterology* 2006;12: 6102-8.
12. Niriella MA, De Silva AP, Dayaratne AH, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in two districts of Sri Lanka: a hospital based survey. *BMJ Gastroenterology* 2010;19:10-32.
13. Wilson J, Hair C, Knight R, et al. High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective population-based Australian incidence study. *Inflamm Bowel Disease* 2010;16:1550-6.
14. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2014;63:588-97.
15. Ng S.C, Tang W, Ching, J.Y. et al, Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterol.* 2013;145:158-65.
16. Odes HS, Locker C, Neumann L, et al. Epidemiology of Crohn's disease in southern Israel. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1859-62.

17. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000: incidence, prevalence, and survival. *J Clin Gastroenterology* 2009;43:743-6.
18. Dağlı Ü and IBD Study Group. Epidemiology and genetics of inflammatory bowel disease in Turkey. *Falk Symposium 159, IBD 2007- Achievements in research and clinical practice*. Edited by Tözün N, Dağlı Ü, Mantzaris G, Schölmerich J 2007;3-12.
19. Tozun N, Atug O, Imeryuz N. Members of the Turkish IBD Study Group. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterology* 2009;43:51-7.
20. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.
21. Swaroop PP. Inflammatory bowel diseases in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2007;23:809-21.
22. Kildebo S, Nordgaard K, Aronsen O, et al. The incidence of ulcerative colitis in Northern Norway from 1983 to 1986. *The Northern Norwegian Gastroenterology Society. Scand J Gastroenterol* 1990;25:890-6.
23. Kirsner JB, Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, Overview of etiology, pathogenesis and epidemiology of inflammatory bowel disease *Bockus Gastroenterology* 1995:1293-317.
24. Berg AM, Dam AN, Farraye FA. Environmental influences on the onset and clinical course of Crohn's disease-part 1: an overview of external risk factors. *Gastroenterology & Hepatology* 2013;9:803-10.
25. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *The American journal of gastroenterology* 2012;107: 1399-406.
26. Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:855-62.
27. Wakefield AJ, Sawyer AM, Hudson M. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1147-50
28. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F. Smoking cessation and the course of Crohn's disease; an intervention study. *Gastroenterology* 2001;120:1093-9.
29. Berg DJ, Zhang J, Weinstock JV, et al. Rapid development of colitis in NSAID-treated IL-10-deficient mice. *Gastroenterology* 2002;123:1527-42.
30. Bonner GF, Fakhri A, Vennamaneni SR. A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(6):751-57.
31. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37:668-73.
32. Ko Y, Butcher R, Leong RW. Epidemiological studies of migration and environmental risk factors in the inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2014;20:1238-47.
33. Glassman MS, Newman LJ, Berezin S, Gryboski JD. Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 1990;85:838-40.

34. Koletzko S, Sherman P, Corey M. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *BMJ* 1989;298:1617-8.
35. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2925-31.
36. Hart A, Kamm MA. Mechanisms of initiation and perpetuation of gut inflammation by stress. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2017-28.
37. Delco F, Sonnenberg A. Commonalities in the time trends of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2171-6.
38. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012;142:482-9.
39. Hermon-Taylor J. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001;49:755-7.
40. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins: A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988;29:990-6.
41. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, et al. CARD15/NOD2 gene mutational analysis and genotype phenotype correlation in 612 patient with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002;70:845-57.
42. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:867-74.
43. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C. Mapping of susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996;379:821-3.
44. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-6.
45. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 441:231-4.
46. Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature* 2006 11; 441: 231-4.
47. Fujino S, Andoh A, Bamba S, at al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003;52:65-70.
48. Yen D, Cheung J, Scheerens H, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clinical Investigation* 2006;116:1310-6.
49. Scaldaferri F, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis* 2007;8:171-8.
50. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World journal of gastroenterology: WJG* 2014;20:91-9.
51. Grisham MB. Oxidants and free radicals in iflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;344:859-61.
52. Williams JG, Hughes LE, Hallet MB. Toxic oxygen metabolyte production by circulating phagocytic cells in inflammatory bowel disease. *Gut* 1990;31:187-93.

- 53.** Mullin GE, Lazenby A.J. Increased Interleukin-2 mRNA is in the itestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not of UC. *Gastroenterology* 1992;102:16-20.
- 54.** Caradonna L, Amati L, Lella P. Phagocytosis, killing, lymphocyte-mediated antibacterial activity, serum autoantibodies, and plasma endotoxins in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95(6):1495-502.
- 55.** Tözün N, Atuğ Ö. İltihabi Barsak Hastalıkları. In: Memik F, Ed. *Klinik Gastroenteroloji*. Bursa: Nobel & Güneş Kitabevi, 2004:448-61.
- 56.** Guslandi M. Probiotics for chronic intestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2003;98:520-1.
- 57.** Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature reviews Immunology* 2014;14(5):329-42.
- 58.** Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the linical pattern and prognosis. *Gastroenterology* 1985;88:1818-25.
- 59.** Sands BE; Crohn's Disease. In:Feldman M. Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*, Eighth ed. Saunders: 2006:2459-98.
- 60.** Okada M, Maeda K, Yao T, et al: Minute lesions of the rectum and sigmoid colon in patients with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 1991;37:319-24.
- 61.** Stenson WE. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (Çeviri: Şeker G, Özmen MM). Goldman Lee, Ausiello D (Editörler). *Cecil Textbook of Medicine*. 22th Ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006.861-9.
- 62.** Munkholm P. Crohn's disease-occurrence, course and prognosis: epidemiologic cohort-study. *Dan Med Bull* 1997;44:287-302.
- 63.** Freeman HJ, Lachman P, Sachar DB, et al. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: Evidence for two clinical forms. *Gut* 1988;29:588-92.
- 64.** Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009;104:465-83.
- 65.** Munkholm P,Langholz E, Davidsen M, et al. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699-706.
- 66.** Sands BE, Grabert S. Epidemiology of inflammatory bowel disease and overview of pathogenesis. *Med Health RI* 2009;92:73-7.
- 67.** Schwartz DA, Loftus EV. Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875-80.
- 68.** Schiller LR, Sellin JH, Crohn's disease. In: Feldman M, Friedman LS, Siesenger MH. Siesenger Fordtran's *Gastrointestinal and Hepatic Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management* 9th ed. Philadelphia:Saunders, 2010:1941-75.
- 69.** Auvin S, Molinie F, Gower-Rousseau C, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988–1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:49-55.

- 70.** Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, van Hogezaand RA. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1467-71.
- 71.** D'Haens G, Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G. The natural history of esophageal Crohn's disease: three patterns of evolution. *Gastrointestin Endosc* 1994;40:296-300.
- 72.** Poggioli G, Stocchi L, Laureti S, et al. Duodenal involvement of Crohn's disease: three different clinicopathologic patterns. *Dis Colon Rectum* 1997;40:179-83.
- 73.** Higuero T, Merle C, Thieffin G, et al. Jejunoileal Crohn's disease: a case-control study. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:160-6.
- 74.** Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci* 1993;38:1137-46.
- 75.** Demir H, Erzin Y. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Klinik Belirtiler. *Güncel Gastroenterology* 2014;4:423-39.
- 76.** Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1564-9.
- 77.** Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol* 2004; 57:1233-44.
- 78.** Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125:1508-30.
- 79.** Sachar DB, Andrews HA, Farmer RG. Proposed classification of patient subgroups in Crohn's disease. *Gastroenterol Int* 1992;5:141-54.
- 80.** Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 1999;117:49-57.
- 81.** Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006;55:36-58.
- 82.** Etienney I, Bouhnik Y, Gendre JP, et al. Crohn's disease over 20 years after diagnosis in a referral population. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:1233-9.
- 83.** Jewel DP. Ulcerative Colitis. In: Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger MH, Eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. Vol:2 6th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998:1735-61.
- 84.** Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979;77:914-20.
- 85.** Meyers S. Crohn's Disease. Complications on their management. In: Yamada T, Ed. *Textbook of Gastroenterology*. Vol:2 2nd Ed. Philadelphia: JP Lippincott Company, 1995:1588-645.
- 86.** Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory Bowel Disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Lango DL, Jameson JL, Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th Ed., USA: McGraw-Hill Companies, 2005:1776-88.

- 87.** Pascal Juillerat, Christian Mottet, Florian Froehlich, et al. Extraintestinal Manifestations of Crohn's Disease. *Digestion* 2005;71:31-6.
- 88.** Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2008;40(2):253-9.
- 89.** Snook JA, de Silva HJ, Jewell DP. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *QJM* 1989;72:835-40.
- 90.** Das KM. Relationship of extraintestinal involvement in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1999;44:1-13.
- 91.** Gravallesse EM, Kantrowitz FG: Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988;83:701-9.
- 92.** Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP: Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387-91.
- 93.** Rodriguez-Reyna TS, Martinez-Reyes C, Furusho Y. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:5517-24.
- 94.** Miller MM. Ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, psoriatic arthritis and arthritis of inflammatory bowel disease. *Prim Care* 1984;11:271-82.
- 95.** Bourikas LA, Papadakis KA, Musculoskeletal manifestation of inflammatory bowel disease *Inflammatory Bowel Disease* 2009;15:1915-24.
- 96.** Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, et al. Crohn's disease associated with spondyloarthritis: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet* 2000;356:1821-2.
- 97.** Brewerton DA, Nicholls A, Caffrey M, et al. HLA-B27 and arthropathies associated with ulcerative colitis and psoriasis. *Lancet* 1974;1:956-8.
- 98.** Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, et al. The incidence of fractures among patients with IBD: a population-based study. *Ann Intern Med* 2000;133:795-9.
- 99.** Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:639-46.
- 100.** Thorton JR, Teague RH, Low-Beer TX, Read AE. Pyoderma gangrenosum in ulcerative colitis. *Gut* 1980;21:247-78.
- 101.** Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, et al. Uveitis and erythema nodosum In Inflammatory bowel disease: Clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002;123:714-8.
- 102.** Kimble RM, Tickler AK, Nicholis VS, Cleghorn G. Successful topical tacrolimus(FK506) therapy in a child with pyoderma gangrenosum. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002;34:555-7.
- 103.** Baioco PJ, Gorman BD, Korelitz BJ. Uveitis occurring after colectomy and ileal rectal sleeve anastomosis for ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1984;29:570-2.
- 104.** Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol* 2005;123:903-12.

- 105.** Osmanoğlu N, Tekin F, Ozutemiz Ö, Ersoz G, Tekeşin O. The prevalence of inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Turk J Gastroenterol* 2005;16:240-1.
- 106.** Chapman R. Hepatobiliary disease in inflammatory bowel disease. In *Inflammatory Bowel Disease* Third ed. Churchill Livingstone, 1999: 637-44.
- 107.** Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, McCarthy JT. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:504-14.
- 108.** Grossman MS, Nugent FW. Urolithiasis as a complication of chronic diarrheal disease. *Am J Dig Dis* 1967;12:491-8.
- 109.** Greenstein AJ, Sachar DB, Tzakis A, et al. Course of enterovesical fistulas in Crohn's disease. *Am J Surg* 1984;147:788-92.
- 110.** Present D, Rabinowitz J, Banks P, Janowitz H. Obstructive hydronephrosis – a frequent but seldom recognized complication of granulomatous disease of the bowel. *N Engl J Med* 1969;280:573-7.
- 111.** Verbanck J, Lameire N, Praet M, et al. Renal amyloidosis as complication of Crohn's disease. *Acta Clin Belg* 1979;34:6-13.
- 112.** Aadland E, Odegaard DR, Roseth A, et al. Free protein S deficiency in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:957-60.
- 113.** Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW, Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986;61:140-5.
- 114.** Yassinger S, Adelman R, Cantor D. Association of inflammatory bowel disease and large vascular lesions. *Gastroenterology* 1976;71:844-6.
- 115.** Bilal A. İnflamatuvar barsak hastalıklarında p-ANCA ve ASCA'nın tanıdaki rolü (Uzmanlık tezi). Adana: Çukurova Üniversitesi; 2008.
- 116.** Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, et al: Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996;334:619-23.
- 117.** Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:661-5.
- 118.** Florin TH, Paterson EW, Fowler EV. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. *Scand J Gastroenterology* 2006;41:306-11.
- 119.** Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys *Gut* 2006;55:426-31.
- 120.** Angriman I, Scarpa M, D'Inca R. Enzymes in feces: useful markers of chronic inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta* 2007;381:63-8.
- 121.** Cohavy O, Bruckner D, Gordon LK, et al. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. *Infect Immun* 2000;68:1542-8.
- 122.** Peyrin-Biroulet L, Standaert-Vitse A, Branche J. IBD serological panels: facts and perspectives. *Inflamm Bowel Disease* 2007;13:1561-6.
- 123.** Reese GE, Constantinides VA, Simillis C. Diagnostic precision of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterology* 2006;101:2410-22.

- 124.** Reumaux D, Sendid B, Poulain D. Serological markers in inflammatory bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterology* 2003;17:19-35.
- 125.** Ota Y, Matsui T, Ono H, et al. Value of virtual computed tomographic colonography for Crohn's colitis: comparison with endoscopy and barium enema. *Abdom Imaging* 2003;28:778-83.
- 126.** Furukawa A, Saotome T, Yamasaki M, et al. Cross-sectional Imaging in Crohn Disease. *Radiographics* 2004;24:689-702.
- 127.** Thoeni RF, Cello JP. CT imaging of colitis. *Radiology* 2006; 240:623-38.
- 128.** Hara AK, Swartz PG. CT enterography in Crohn's disease. *Abdom Imaging* 2009;34:289-95.
- 129.** Sailer J, Peloschek P, Schober E, et al. Diagnostic value of CT enteroclysis compared with conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *Am J Roentgenol* 2005;185:1575-81.
- 130.** Wold PB, Fletcher JG, Johnson CD, Sandborn WJ. Assessment of small bowel Crohn's disease: Noninvasive peroral CT enterography compared with other imaging methods and endoscopy-Feasibility study. *Radiology* 2003; 229:275-81.
- 131.** Leyendecker JR, Bloomfield RS, DiSantis DJ, et al. MR enterography in the management of patients with Crohn disease. *Radiographics* 2009;29-1827-46.
- 132.** Feurbach S. MRI enterography: The future of small bowel diagnostic? *Dig Dis* 2010;28:433-8.
- 133.** Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;4:7-27.
- 134.** Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990;98:811-8.
- 135.** Farrel RJ, Peppercon MA. Ulcerative Colitis. *Lancet* 2002;359:331-40.
- 136.** Çavuşoğlu H. İnflamatuvar Barsak Hastalığı. İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar, Ünal S (Editörler). İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005;1580-1.
- 137.** Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:954-64.
- 138.** Finkelstein SD, Sasatomi E, Regueiro M. Pathologic features of early inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:133-45.
- 139.** Fujimura Y, Kamoi R, Iida M. Pathogenesis of aphthoid ulcers in Crohn's disease: correlative findings by magnifying colonoscopy, electron microscopy, and immunohistochemistry. *Gut* 1996;38:724-32.
- 140.** Tanaka M, Riddell RH, Saito H, et al. 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. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:55-67.

- 141.** Yantiss RK, Odze RD. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology* 2006;48:116-32.
- 142.** Surawicz CM, Meisel JL, Ylvisaker T, et al. Rectal biopsy in the diagnosis of Crohn's disease: value of multiple biopsies and serial sectional. *Gastroenterology* 1981;80:66-71.
- 143.** Kleer CG, Appleman HD. Surgical pathology of Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2001;81:13-30.
- 144.** Harvey RF, Bradshaw JM: A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980;1:514.
- 145.** Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al: Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439-44.
- 146.** Mary JY, Modigliani R: Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: A prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. *Gut* 1989;30:983-9.
- 147.** Allan A, Linares L, Spooner HA, et al. Clinical index to quantitate symptoms of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992;35:656-61.
- 148.** Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
- 149.** Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, et al. Does Cigarette Smoking Influence the Phenotype of Crohn's Disease? Analysis Using the Montreal Classification. *American Journal of Gastroenterology* 2007;577-88.
- 150.** Sutherland LR, Roth DE, Beck PL. Alternatives to sulfasalazine: a meta-analysis of 5-ASA in the treatment of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1997;3:65-78.
- 151.** Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417-29.
- 152.** Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S. Budesonide CIR United States Study Group. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided doses) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *Am J Gastroenterology* 2002;97:1748-54.
- 153.** Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996;347:215-9.
- 154.** Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active, chronic Crohn's disease. *N Engl J Med* 1989;321:845-55.
- 155.** Poritz LS, Rowe WA, Koltun WA. Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2002;45:771-5.
- 156.** Gomet JM. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:175-81.
- 157.** Ben R. K. Smith, Ian D. R. Arnott, Hazel E. Drummond, et al. Disease Location, Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibody, and NOD2/CARD15 Genotype Influence the Progression of Disease Behavior in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:521-8.

- 158.** Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an intergrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of The 2005 Montreal Word of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19:5-36.
- 159.** Ozin Y, Kilic MZ, Nadir I. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkey. *J Gastrointestin Liver Disease* 2009;18:157-62.
- 160.** Jiang L, Xia B, Li J, et al. Retrospective survey of 452 patients with inflammatory bowel disease in Wuhan city, central China. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:212-7.
- 161.** Daniel C. The Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:123-33.
- 162.** Vahedi H, Merat S, Momtahn S, et al. Epidemiologic Characteristics of 500 Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Arch Iranian Med* 2009;12:454-60.
- 163.** Skrzydło-Radomska B, Radwan P, Radwan-Kwiątek K. Retrospective analysis of hospital admissions of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease from semi-rural and rural regions. *Ann Agric Environ Med* 2008;15:193-7.
- 164.** Salmeron JF, Rodrigo M, Teresa J, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Province of Granada, Spain: a retrospective study from 1979 to 1988. *Gut* 1993;34:1207-9.
- 165.** Lopez-Serrano P, Perez-Calle JL, Carrera-Alonso E, et al. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101:768-72.
- 166.** Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Gastroenterology* 2007;122:1904-19.
- 167.** Riegler G, Tartaglione MT, Carratú R. Age-related clinical severity at diagnosis in 1705 patients with ulcerative colitis: a study by GISC. *Dig Dis Sci* 2000;45:462-5.
- 168.** Wang Y, Ouyang Q; APDW 2004 Chinese IBD working group. Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients. *J Gastroenterol Hepatology* 2007;22:1450-5.
- 169.** Brown RG. Anemia. In: Taylor RB, ed. *Family medicine: principles and practice*. 4th ed. New York: Springer-Verlag, 1994:997-1005.
- 170.** Giannini S, Martes C. Anemia in inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2006 Sep;52:275-91.
- 171.** Ershler WB, Chen K, Reyes EB, Dubois R. Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value Health* 2005;8:629–38.
- 172.** Lakatos L, Pandur T, David G, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2003;9:2300–7.
- 173.** Demirbulat A. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri ve Bulguların Hastalık Aktivitesi İle Korelasyonu (Uzmanlık Tezi). Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi; 2013.

- 174.** İpek S, Çekiç C. İnflamatuvar barsak hastalığında fekal kalprotektinin akut faz reaktanları ve endoskopik aktivite indeksi ile korelasyonu ve hastalık şiddetine göre fekal kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması; Akademik gastroenteroloji dergisi 2016;15:5-10.
- 175.** Özdil S. Crohn hastalığı,105 vakanın analizi. Endoskopi 2001;12:132-8.
- 176.** Koçhan K, Erdem E. İnflamatuvar barsak hastalıklarının aktivite tayininde endoskopik aktivite indeksleri ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki. Akademik Gastroenteroloji dergisi 2014;13:101-6.
- 177.** Aslan S, Kav T, Beşışık F, et al. Clinical outcome of crohn's disease treated with infliximab. Hepatogastroenterol, 2003;50:952-6.
- 178.** Hamarat H. Esogü Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tanısı ile Takip Edilen Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Eskişehir: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi;2010.
- 179.** Louis E, Belaiche J, Reenaers C. Do clinical factors help to predict disease course in inflammatory bowel disease? World J Gastroenterol 2010;16:2600-3.
- 180.** Kayar Y. Crohn Hastalığında İntestinal Komplikasyon Gelişimi ile Risk Faktörleri Arasındaki İlişki (Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2012
- 181.** Kırat HT, Remzi F. Surgical Treatment in Inflammatory Bowel Disease. Türkiye Klinikleri J Gen Surg 2009;2:98-107.
- 182.** Levy C, Tremaine WJ. Management of internal fistulas in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2002;8:106-11.
- 183.** Eaden J, Abrams K, Ekobom A. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. Aliment Pharmacol Ther 2000;14: 145-53.
- 184.** Potack J, Itzkowitz SH. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Gut 2008;2:61-73.
- 185.** Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 2001;48:526-35.
- 186.** Collins PD, Mpofu C, Watson AJ. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev 2006;1:CD000279.
- 187.** Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis. A study of 700 patients. Medicine 1976;55:401-12.
- 188.** Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2005;11:7227-36.
- 189.** Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome. World J Gastroenterology 2011;17:2702-7.
- 190.** Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Risk Factors Associated With Progression to Intestinal Complications of Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. Gastroenterology 2010;139:1147-55.
- 191.** Hadithi M, Cazemier M, Meijer GA, et al. Retrospective analysis of old-age colitis in the Dutch inflammatory bowel disease population. World J Gastroenterol 2008;14:3183-7.

- 192.** Evans PE. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Focus on the Musculoskeletal, Dermatologic, and Ocular Manifestations. *Med Gen Med* 2007;9:55.
- 193.** Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, et al. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut* 2006;55:1124–30.
- 194.** Solberg IC, Vatn MH, Høie O, et al. Clinical Course in Crohn's Disease: Results of a Norwegian Population-Based Ten-Year Follow-Up Study. *Clinical Gastroenterology And Hepatology* 2007;5:1430–8.
- 195.** Çalışkan C, Akgün E. Crohn's disease and Ege University School of Medicine Proctology Department experience, *Ege Journal of Medicine* 2008; 47:111-6.
- 196.** McClane SJ, Rombeau JL. Anorectal Crohn's Disease. *Surg Clin North Am* 2001;12:169-83.
- 197.** Feuerbach S, Schölmerich J. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Morbus Crohn und colitis ulcerosa. *Radiologe* 2000; 40:324-38.
- 198.** Antes G. Entzündliche Dickdarmerkrankungen - Kolonkontrasteinlauf und CT. *Radiologe* 1998; 38:41-8.
- 199.** Antonio JM. The comb sign. *Radiology* 2004; 230:783-4.
- 200.** Kraft SC. Modern Clinical Aspects of Inflammatory Bowel Disease. *Radiologic Clinics of North America* 1987;25:213-20.
- 201.** Glick SN. Crohn's disease of the small intestine *Radiologic Clinics of North America* 1987;25:25-45.
- 202.** Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, et al. Crohn's disease: Influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease *Gastroenterology*.1996;111:580-6.
- 203.** Erden A. Radiographic Findings in Chron Disease: Retrospective Evaluation; *Turk J Gastroenterohepatol* 1992;3:156-61.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince tıbbi deneyim ve bilgisinden yararlanma olanağına sahip olduğum, desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danıőmanın sayın Prof. Dr. Macit Gülten'e sabrı, içtenliği ve yol gösterdiği için teşekkür ederim.

Asistanlığım vesilesiyle tanışma őerefine eriőtđim, eğitimim boyunca gerek tıbbi gerek insani açıdan bana örnek olan Uzm. Dr. Tuğba Erürker Öztürk ve Uzm. Dr. Fatih Eren'e bir borç bilirim.

Asistanlığım boyunca ve tezimin her aőamasında bana yardımcı olan ve çıkan sorunlarda hep çıkıő yolu arayan değerli dostum Onur Elbasan'a çok teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanma aőamasında yardımlarından dolayı baőtta Gastroenteroloji BD alıőanları ve tüm anabilim dalı personeline teşekkür ederim.

Ve emeiği geçen herkese sonsuz teőekkürler...

Dr. İsmail BAYRAKÇI

ÖZGEÇMİŞ

15/01/1986 tarihinde Hatay ilinde doğdum. İlkokulu Hatay Nizamettin Özkan İlkokulu'nda okudum. Ortaokul ve lise öğrenimimi Hatay Selim Nevzat Şahin Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2004 yılında Hatay Selim Nevzat Şahin Anadolu Lisesi'nden mezun oldum. 2011 yılında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirdim. Ocak 2013'te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı bölümde görevime devam etmekteyim.

Araş. Gör. Dr. İsmail BAYRAKÇI
Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı