

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

CREEPİNG FAT BULGUSU CROHN HASTALIĞININ PROGNOZU HAKKINDA BİLGİ VERİR Mİ?

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Naime DEMİRAL

ANKARA, 2022

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

CREEPİNG FAT BULGUSU CROHN HASTALIĞININ PROGNOZU HAKKINDA BİLGİ VERİR Mİ?

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Naime DEMİRAL

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Öykü TAYFUR YÜREKLİ

ANKARA, 2022

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Creeping Fat Bulgusu Crohn Hastalığının Prognozu Hakkında Bilgi Verir Mi?

Dr. Naime DEMİRAL

Tıpta Uzmanlık Tezi

29/04/2022

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Öykü TAYFUR YÜREKLİ

Jüri Üyeleri
Doç. Dr. Öykü TAYFUR YÜREKLİ
Doç. Dr. Roni ATALAY
Dr. Öğretim Uyesi Salih BAŞER

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Tıpta Uzmanlık Tezi derecesi için gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.
29/4/2022

Dr. Naime DEMİRAL

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen yetişmemizde büyük emekleri olan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Osman ERSOY olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Bülent YALÇIN, Prof. Dr.İmdat DİLEK, Prof. Dr. Şükran ERTEN, Prof. Dr.Oya TOPALOĞLU, Prof. Dr.Reyhan ERSOY, Prof. Dr.Bekir ÇAKIR, Prof. Dr. Mine Şebnem KARAKAN, Doç. Dr. Öykü TAYFUR YÜREKLİ, Doç. Dr. Muhammed Bülent AKINCI, Prof.Dr Mehmet Ali Nahit ŞENDUR, Doç.Dr.Kamile SILAY ve Dr. Öğr. Üyesi Salih BAŞER'e sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca ve tez çalışmamda desteğini her an hissettiğim tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Öykü TAYFUR YÜREKLİ''ye sabrı, içtenliği ve yol göstericiliği için şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamda büyük emekleri geçen ve değerli fikirleri ile beni yönlendiren Radyoloji ABD'dan saygıdeğer Uzm.Dr.Fatma Ayça EDİS ÖZDEMİR'e

Tezimin her aşamasında bana yardımcı olan, bilgilerini paylaşan ve çıkan sorunlarda hep çıkış yolu arayan değerli Gastroenterololoji uzmanımız Uzm.Dr. Fatih KIVRAKOĞLU'na

Tezimin hazırlanma aşamasında yardımlarından dolayı başta Gastroenterohepatoloji BD çalışanlarına olmak üzere ve tüm anabilim dalı personeline,

Asistanlığım süresince her konuda bilgi ve birikimlerinden yararlandığımız, yoğun günlerinde dahi yardımlarını ve desteğini esirgemeyen Uzm.Dr.Emin GEMCİOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, birlikte çalışmaktan keyif aldığım kıymetli arkadaşlarıma,

Büyük emeklerle beni bu günlere getiren her zaman her konuda yanımda olan ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan aileme saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Naime DEMİRAL

İÇİNDEKİLER

ÖZET **iv**
ABSTRACT **vi**
SİMGELER VE KISALTMALAR **viii**
ŞEKİLLER DİZİNİ **xii**
RESİMLER DİZİNİ **xiii**
TABLOLAR DİZİNİ **xiv**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Crohn Hastalığı 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Tarihçe 4
2.1.3. Epidemiyoloji 4
2.1.4. Etyoloji 5
2.1.4.1. Genetik 6
2.1.4.2. Çevresel Faktörler 7
2.1.4.3. Mikrobiyata 8
2.1.4.4. Sigara 8
2.1.4.5. Diyet 9
2.1.4.6. İlaçlar 9
2.1.4.7. Apendektomi 10
2.1.4.8. İmmun Sistem 10
2.1.4.9. Diğer 11
2.1.5. Histopatoloji 11
2.1.6. Klinik Bulgular 12
2.1.7. Aktivite ve Sınıflama 15
2.1.7.1. Aktivite 15
2.1.7.2. Sınıflandırma 19
2.1.8. Ekstraintestinal Bulgular 20
2.1.8.1. Kas İskelet Bulguları 21

2.1.8.2. Cilt Bulguları 22
2.1.8.3. Hepatobiliyer Sistem Bulguları 22
2.1.8.4. Göz Bulguları 23
2.1.8.5. Pulmoner Tutulum 23
2.1.8.6. Hematolojık Bulgular 24
2.1.8.7. Üriner Tutulum 24
2.1.8.8. Nörolojik Bulgular 24
2.1.8.9. Kardiyovasküler Bulgular 24
2.1.8.10. Tromboembolik Durumlar 25
2.1.8.11. Metabolik Kemik Bulguları 25
2.1.9. Komplikasyonlar 25
2.1.9.1. Fistül 26
2.1.9.2. Abse 26
2.1.9.3. Obstrüksiyon 26
2.1.9.4. Perianal Hastalık 26
2.1.9.5. Malabsorbsiyon 27
2.1.10. Tanı 27
2.1.11. Laboratuar 27
2.1.12. Görüntüleme 29
2.1.12.1. Direk Grafi 29
2.1.12.2. Baryumlu Grafi 29
2.1.12.3. Enteroklizis 29
2.1.12.4. Ultrasonografi 30
2.1.12.5. Bilgisayarlı Tomografi 31
2.1.12.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme 34
2.1.12.7. Endoskopi-Kolonoskopi 35
2.1.12.8. Sintigrafi 37
2.1.13. Prognoz 37
2.1.14. Ayırıcı Tanı 37
2.1.15. Tedavi 38
2.1.15.1. Beslenme 39
2.1.15.2. Medikal Tedavi 40
2.1.15.2.1. Antibiyotikler 40
2.1.15.2.2. 5-Aminosalisilik Asit 41

2.1.15.2.3. Kortikosteroidler 42
2.1.15.2.4. İmmunmodulatörler 43
2.1.15.2.5. Biyolojık Ajanlar 45
2.1.15.3. Cerrahi 48
2.2. Creeping Fat ve Crohn Hastalığı 49
3. GEREÇ VE YÖNTEM 59
3.1. Çalışma Yöntemi ve Çalışma Grupları 59
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri 59
3.3. Laboratuvar Ölçümleri ve Radyolojik Ölçümler 60
3.4. İstatistiksel Analiz (*Statistical analysis)* 61
4. BULGULAR 62
4.1. Tüm Popülasyon 62
4.2. Darlıklı ve Darlıksız Gruplar 65
4.3. Darlığın Bağımsız Prediktörleri 69
4.4. Crohn Özelliğine Göre Dağılımlar 69
4.5. Sigara İle İlişkili Bulgular 73
4.6. Tutulum Yaygınlığı 74
4.7. Hastalık Davranışına Göre Dağılımlar 76
4.8. Perianal Hastalık 79
4.9. Ekstraıntestınal Bulgular 81
4.10. Rutgeerts skoru 82
4.11. Diğer Bulgular 83
5. TARTIŞMA 85
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 102
7. KAYNAKLAR 104
8. EKLER 131
EK-1. Etik Kurul Onam Formu 131
EK-2. Özgeçmiş 131

ÖZET

Creeping Fat Bulgusu Crohn Hastalığının Prognozu Hakkında Bilgi Verir Mi?

Amaç: Crohn hastalarında Bilgisayarlı Tomografi(BT) ile değerlendirilen Creeping Fat bulgusunun hastalığın prognozunu öngörmede bir belirteç olup olamayacağının incelenmesidir**.**

Materyal ve Yöntem: Çalışmaya 18 şubat 2019 ile 31 eylül 2021 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi -Ankara Şehir Hastanesi İç hastalıkları ve Gastroenteroloji kliniklerine başvuran klinik, endoskopik ve histolojık olarak Crohn tanısı almış ve farklı nedenlerle BT çekilmiş 18 -70 yaş arası toplamda 128 Crohn hastası alındı.Görüntü kalitesi yetersiz olan 14 hasta çalışma dışı bırakıldı.18 yaşından küçükler, verilerine ulaşılamayanlar, gebeler, gastrointestinal sistem malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.Hastalar 3 grup halinde (31 kişi opere, 39 kişi non-opere darlıklı ve 44 kişi darlıksız) retrospektif olarak incelendi.Bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilen Creeping Fat(CF) indexi, BÇYA (Barsak Çevresi Yüzey Alanı) kapsama oranı, Creeping Fat dansitesi ve visseral-subkutan yağ bulgularının yanısıra klinik laboratuar ve demografik bulgular diğer gruplarla karşılaştırıldı.

Bulgular: Araştırma popülasyonu 50 kadın (%43,9) ve 64 (%56,1) erkek olmak üzere 114 hastadan oluştu.Opere, non-opere darlıklı ve darlıksız hastalar önce 3 ayrı kategoride ve opere ve darlıklı grup birleştirilerek darlıklı/darlıksız olarak 2 grup halinde ayrı olarak incelendi.İleokolonik tutulum oranı darlıklı olanlarda daha yüksek iken (%67,1 vs %36,4; p=0,001), ileal tutulum oranı darlıksız olanlarda daha yüksekti (%32,9 vs %59,1; p=0,001). İleokolonik tutulumu olanlarda ileal tutulumu olanlara kıyasla ortanca hastalık süresi (5 vs 3; p=0,020), penetran hastalık davranışı (%52,4 vs %16,3; p<0,001), perianal hastalık varlığı (%42,9 vs %18,4; p=0,008) daha yüksek saptandı.Darlıklı ve darlıksız gruplarda CF dansite, visseral fat, subkutan fat değerleri anlamlı farklılık göstermedi, ortanca visseral fat/subkutan fat oranı (VSO) darlıklı olanlarda darlıksız olanlara kıyasla (0,7 vs 0,4; p=0,003) daha yüksek saptandı.Darlıklı olanlarda darlıksız olanlara kıyasla CF tutulum indeksi BÇYA %37,5 (%27,1 vs %18,2; p<0,001) ve BÇYA %37,5 üzerinde olanların oranı yüksek saptandı.Tutulum olmayanlar yada BÇYA %25 ve altında tutulum

olanlara kıyasla BÇYA %37,5 tutulum olanlarda darlık olasılığı 17,07 kat (OR= 17,07; p=0,007) ve BÇYA %50 ve üzeri tutulum olanlarda darlık olasılığı 184,57 kat (OR= 184,57; p<0,001) daha fazla saptandı.

Sonuç: CF indeksi daraltıcı hastalıkla korele seyir göstermiş olup hastalık için prognozu öngören non-invaziv bir radyolojik belirteç olabilir.Darlıklı hasta grubunda ortanca VSO darlıksız gruba kıyasla anlamlı derecede yüksekti.Ayrıca ileokolonik hastalık kötü bir seyirle ilişkili bulundu.İlerleyen zamanlarda CH'da hastalık seyrini öngörmede ve erken farmakoterapötik yaklaşımda yol gösterici olabilecek görüntülemeye dayalı bir belirteç olarak Creeping fat indeksinin klinik kullanıma alınması mümkün olabilir**.**

Anahtar Kelimeler: : Creeping Fat, Crohn Hastalığı, Darlık, Obezite, Subkutan Fat, Visseral Fat

ABSTRACT

Does Creeping Fat Sign Inform about the Prognosis of Crohn's Disease?

Purpose: The aim of this study is to examine whether the Creeping Fat sign identified by Computed Tomography(CT) in Crohn's patients can be a marker in predicting the prognosis of the disease.

Materials and Methods: A total of 128 patients aged 18-70 years, who applied to Ankara Yıldırım Beyazıt University-Ankara City Hospital Internal Medicine and Gastroenterology clinics between February 18, 2019 and September 31, 2021, were diagnosed with Crohn's disease clinically, endoscopically and histologically and had CT scans for different reasons, participated in the study. 14 patients with insufficient image quality were excluded from the study. Patients younger than 18 years of age, patients with unavailable data, pregnant women and patients with gastrointestinal system malignancy were not included in the study. The patients were analyzed retrospectively in three groups (31 operated, 39 non-operated with stenosis and 44 without stenosis). Creeping Fat(CF) index, BÇYA(the area of the outer surface of the intestine) coverage rate, Creeping Fat density and visceral-subcutaneous fat findings evaluated by computed tomography, as well as clinical laboratory and demographic findings were compared with other groups.

Results: The research population consisted of 114 patients, 50 females (43.9%) and 64 (56.1%) males. Operated, non-operated stenosis and non-stenosis patients were first examined in three different categories, and the operated and stenosis groups were combined and two groups were examined separately as with or without stenosis. While the rate of ileocolonic involvement was higher in those with stenosis (67.1% vs. 36.4%; p=0.001), the rate of ileal involvement was higher in those without stenosis (32.9% vs. 59.1%; p=0.001). Median disease duration (5 vs. 3; p=0.020), penetrating disease behavior (52.4% vs. 16.3%; p<0.001), perianal disease presence (42.9% vs. 18.4%; p=0,008) in those with ileocolonic involvement compared to those with ileal involvement were found to be higher. CF density, visceral fat, and subcutaneous fat values did not differ significantly in groups with and without stenosis. The median visceral fat/subcutaneous fat ratio (VSO) was found to be higher in patients with stenosis compared to those without stenosis (0.7

vs. 0.4; p=0.003). The rate of patients with CF involvement index with 37.5% (27.1% vs. 18.2%; p<0.001) and over BÇYA with stenosis were higher compared to those without stenosis. The probability of stenosis is 17.07 times (OR= 17.07; p=0.007) higher in patients with 37.5% BÇYA involvement, compared to those without or with 25% or less BÇYA involvement (OR= 17.07; p=0.007), and 184.57 times higher in those with 50% or more BÇYA involvement.

Conclusion The CF index has been correlated with stenosis and may be a non-invasive radiological marker predicting the prognosis for the disease. The median VSO was significantly higher in the patient group with stenosis compared to those without stenosis. In addition, ileocolonic disease was found to be associated with a malignant course. In the future, it may be possible to use the Creeping Fat index for clinical use as an imaging-based marker that can guide the prognosis and early pharmacotherapeutic approach in Crone Disease.

Key Words: Creeping Fat, Crohn's Disease, Stenosis, Obesity, Subcutaneous Fat, Visceral Fat

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-ASA	: 5-Aminosalisilik Asit
6-MP	: 6-Merkaptopürin
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AF	: Atrial Fibrilasyon
AIEC	: Adheran-invaziv Escherichia coli
ALP	: Alkalen Fosfataz
APN	: Adiponektin
AS	: Ankilozan Spondilit
ASCA	: Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antikor
AZA	: Azathioprine
BÇYA	: Barsak Çevresi Yüzey Alanı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTE	: BT Enterografi
CARD15	: Caspase Activation and Recruitment Domain 15
CDAİ	: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
CDEIS	: Crohn Hastalığı Endoskopik Ciddiyet İndeksi
CF	: Creeping Fat
CH	: Crohn Hastalığı
CMV	: Sitomegalovirus
CO2	: Karbondioksit
CRP	: C-Reaktif Protein
CSA	: Siklosporin
DLG5	: Disks Large Homolog 5
DM	: Diyabetes Mellitus
E.Coli	: Escherichia coli
ECCO	: Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu
EEN	: Eksklusif Enteral Nütrisyon
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
Fab	: Fragman Antijen Bağlama

FM : Toplam Vücut Yağı
FMF : Familial Mediterranean Fever
GİS : Gastrointestinal Sistem
HBI : Harvey-Bradshaw İndeksi
HLA-A2 : Human Lökosit Antijen A2
HLA-B 58 : Human Lökosit Antijen B58
HLA-B27 : Human Lökosit Antijen B27
HLA-DQw5 : Human Lökosit Antijen DQw5
HLA-DR1 : Human Lökosit Antijen DR1
HSP : Henoch Schöenlein Purpurası
HT : Hipertansiyon
Htc : Hemotokrit
IgG1 : Immunglobulın G1
IgG4 : İmmunoglobulin G4
IL-1 : İnterlökin 1
IL-10 : İnterlökin 10
IL-11 : İnterlökin 11
IL-12 : İnterlökin 12
IL-13 : İnterlökin 13
IL-17 : İnterlökin 17
IL-2 : İnterlökin 2
IL23R : İnterlökin 23 Reseptör
IL-4 : İnterlökin 4
IL-4 : İnterlökin 4
IL-6 : İnterlökin 6
IL-8 : İnterlökin 8
INF gamma : İnterferon Gamma
IV : İntravenöz
İBH : İnflamatuar Barsak Hastalığı
İFX : İnfliximab
İTP : İdyopatik Trombositopenik Purpura
İVKM : İntravenöz Kontrast Madde
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KMD : Kemik Mineral Dansitesi

KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LTB4	: Lökotrien B4
MCP	: Metakarpofalangeal
MDBT	: Multidedektör Bilgisayarlı Tomografi
MFI	: Visseral Yağ/Subkutan Yağ Oranı
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MR	: Manyetik Rezonans
MRE	: MR Enterografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTX	: Methotrexate
mWAT	: Mezenterik Beyaz Adipoz Doku
NK	: Natural Killer
NO	: Nitrik Oksit
NOD2	: Nükleotid-Binding Oligomerization Domain-Containing Protein 2
NSAİİ	: Nonsteroid Anti İnflamatuar İlaçlar
OCTN1	: Organic Cation Transporter Novel Type 1
OKS	: Oral kontraseptif
OmpC	: Antibody to Outer Membrane Protein
p-ANCA	: Perinükleer Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
PAS	: Periferik Acid Schiff
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PG E2	: Prostaglandin E2
PID	: Pelvik İnflamatuar Hastalık
PSK	: Primer Sklerozan Kolanjit
RA	: Romatoid Artrit
SAT	: Subkutan Adipoz Doku
SES-CD	: Crohn Hastalığı İçin Basit Endoskopi Skoru
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SpA	: Spondiloartropati
Tbc	: Tüberküloz
Th 1	: T helper 1
Th 17	: T helper 17

Th 2	: T helper 2
TNF-alfa	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
Tx A2	: Tromboksan A2
USG	: Ultrasonografi
ÜK	: Ülseratif Kolit
VAT	: Visseral Adipoz Doku
VFA	: Visseral Yağ
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
VSO	: Visseral yağ/Subkutan Yağ Oranı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. İnflamatuar barsak hastalıklarının etyolojik faktörleri 5

Şekil 4.1. Chron hastalığı davranışına göre dağılımlar 63
Şekil 4.2. Darlıklı ve Darlıksız gruplarda tutulum yaygınlığı dağılımları 67
Şekil 4.3.CF tutulum indeksi Bar Chart grafiği 84
Şekil 4.4. CF tutulum indeksi Bar Chart grafiği 84

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. Crohn hastalığında Creeping Fat görünümü 51
Resim 2.2. Crohn hastalığında Creeping Fat BÇYA yüzdesi ile lümen darlığı ilişkisi 52
Resim 2.3. Cerrahi numunesinde makroskopik Creeping Fat görünümü 52
Resim 2.4. Cerrahi numunesinde makroskopik Creeping Fat görünümü 53
Resim 2.5. Bilgisayarlı tomografide Creeping Fat görünümü 54
Resim 2.6. Bilgisayarlı tomografide Creeping Fat görünümü 55
Resim 2.7. Bilgisayarlı tomografide Creeping Fat görünümü 55
Resim 2.8. Bilgisayarlı tomografide Creeping Fat görünümü 56
Resim 2.9. Bilgisayarlı tomografide Creeping Fat görünümü 57
Resim 2.10. Bilgisayarlı tomografide Creeping Fat görünümü 58

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Crohn Disease Activity ındex 16
Tablo 2.2. Harvey-Bradshaw indeksi 17
Tablo 2.3. SES-CD skorlama sistemi 18
Tablo 2.4. Montreal sınıflaması 19

Tablo 4.1. Demografik ve laboratuvar özellikleri 62
Tablo 4.2. Klinik özellikler ve tedavi dağılımları 64
Tablo 4.3. Klinik skorların dağılımı 65
Tablo 4.4. Darlık öyküsü varlığına göre demografik ve laboratuvar bulguların dağılımı 66
Tablo 4.5. Darlık varlığına göre klinik özellikler ve tedavi dağılımı 67
Tablo 4.6. Darlık varlığına göre klinik skorların dağılımı 68
Tablo 4.7. Darlığın Bağımsız Prediktörleri 69
Tablo 4.8. Crohn özelliğine göre demografik ve laboratuvar bulgular 70
Tablo 4.9. Crohn özelliğine göre klinik özellikler ve tedavi dağılımları 72
Tablo 4.10. Crohn özelliğine göre klinik skorların dağılımı 73
Tablo 4.11. Sigara ile ilişkili bulgular 73
Tablo 4.12. Tutulum yaygınlığına göre demografik ve laboratuvar bulguların dağılımı 74
Tablo 4.13. Tutulum yaygınlığına göre klinik özellikler ve tedavi dağılımı 75
Tablo 4.14. Tutulum yaygınlığına göre klinik skorların dağılımı 76
Tablo 4.15. Hastalık davranışına göre demografik ve laboratuvar bulguların dağılımı 77
Tablo 4.16. Hastalık davranışına göre klinik özellikler ve tedavi dağılımı 78
Tablo 4.17. Hastalık davranışına göre klinik skorların dağılımı 78
Tablo 4.18. Perianal hastalık varlığına göre demografik ve laboratuvar bulgularının dağılımı 79
Tablo 4.19. Perianal hastalik varlığına göre klinik özellikler ve tedavi dağılımı 80
Tablo 4.20. Perianal hastalik varlığına göre klinik skorların dağılımı 81

Tablo 4.21. Ekstraintestinal bulgular varlığına göre demografik ve laboratuvar bulguların dağılımı 81
Tablo 4.22. Rutgeerts skoru ile ilişkili klinik indeksler 82
Tablo 4.23. CF dansite ve VSO düzeyi ile ilişkili bulgular 83

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), genetik zeminde çevresel faktörlerin de etkisiyle ortaya çıkabilen etyolojisi net olarak bilinmeyen remisyon ve aktivasyon dönemleriyle seyreden bir grup infalamtuar hastalıktır.CH ve ÜK olarak 2 ana klinik formu mevcuttur.CH inflamatuar,penetran-fistülizan ve obstruktif-stenozan olmak üzere 3 klinik formda görülmektedir.Aynı hastada birden fazla klinik tip bulunabilmektedir.Crohn hastalığında inflamasyon mukozadan serozaya kadar tüm duvar katmanları boyunca yayılarak transmural tutulum özelliği gösterir.Zaman içinde bağırsak duvarı buradaki tam kat kronik inflamasyon, kas hücresi proliferasyonu ve fibrotik değişim nedeniyle kalınlaşır.Bu da gastrointestinal kanalda fibrozis gelişimi ve buna bağlı luminal darlıklara ve/veya penetran hastalığa neden olmaktadır.CH'da komplikasyon olarak fissür, abse, fistül, perianal hastalık, obstrüksiyon, kolon kanserinin yanı sıra Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma, vulva ve anal yassı hücreli karsinom gelişme riski de artmıştır. CH 'nın rutin seyrinde de hastaların hemen hemen üçte ikisinde komplikasyon geliştiği görülmektedir. Meydana gelen bu komplikasyonlar nedeniyle cerrahi müdahele gereksinimi doğabilmektedir.CH 'nda hastalığın ciddi komplikasyonları, önemli morbidite ve mortaliteye oranları nedeniyle, erken tanı, uygun takip ve tedavi önem arz etmektedir.İleokolonoskopi tanıda altın standart görüntüleme olsa da tetkikin invaziv olması, ince bağırsakların endoskopik olarak eksplorasyona izin vermemesi, lümen dışı patolojileri göstermemesi (veya ileokolonoskopinin kontrendike olabileceği bir takım durumların düşünülmesi) gibi nedenlerle yetersiz kalabilmektedir.Kesitsel görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi enterografi (BTE) hem lümen içi hem lümen dışı patolojileri göstermedeki üstünlüğü non invaziv olması,pratikliği ve ince barsakların görüntülenmesine izin vermesi sebebiyle önemli bir tanı yöntemi haline gelmiştir.

CH' nın makroskopik olarak en önemli bulgularından biri de antimezenterik serozal yüzde yağ sarmalının barsak ansını sarmasıdır.Bu bulgu creeping fat (sürünen yağ) olarak adlandırılır.Sürünen yağ, yaygın ve büyük boyutu, içerdiği immun hücre

infiltrasyonu ile normal mezenterik yağ dokusundan ayrılır.Yakın tarihli bir yayın, bağırsak fibrostenozu ile ilişkili olan cerrahi numunelerdeki mezenterik yağ sargısının derecesini doğru bir şekilde karakterize etmek için bilgisayarlı tomografiye dayalı yeni bir mezenterik sürünen yağ indeksi kullanmıştır (1). Crohn hastalığının ciddi komplikasyon ve morbidite oranları hastalığın ciddiyeti ve seyri konusunda bir erken belirtece olan ihtiyacı ortaya koymaktadır. Şu ana kadar prognoz tayini için öne sürülmüş parametrelerin ve farklı skorlama sistemlerinin kendilerine özgü kısıtlılıkları bulunmaktadır. İdeal risk skorlama parametresinin kolay ulaşılabilir, minimal invaziv ve objektif olması amaçlanmaktadır. Çalışmamızın amacı; İmmünolojik olarak aktif olan bu yapının bağırsak fibrostenozu ile ilişkisinin ortaya konularak, opere, non-opere darlıklı ve darlıksız Crohn hastalarında bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilen Creeping Fat bulgusunun ve visseral-subkutan yağ bulgusunun diğer gruplarla kıyaslanarak prognostik bir gösterge olup olamayacağını, daraltıcı hastalığı öngörmede faydalı olup olamayacağını araştırmak, hastaların birçoğunda takip boyunca komplikasyon taraması için halihazırda görüntüleme tetkiki yapılmakta olması ve bu görüntüleme tetkiklerinde prognoz tayini için faydalı olabilecek bir parametre saptanma çabasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Crohn Hastalığı

2.1.1. Tanım

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), genetik olarak duyarlı kişilerde, nedeni tam olarak bilinmeyen, çevresel faktörlere ya da çeşitli antijenlere karşı abartılı bir immün yanıt ile meydana gelen bir inflamatuar hastalık grubudur. Remisyon ve aktivasyon dönemlerinin birbirini izlediği farklı klinik şekillerde ve farklı sistemik tutulumlarla karşımıza çıkabilir. İBH'nın kronik ve tekrarlayıcı bir seyri olup klinik ve prognostik olarak birbirinden farklı özellikleri olan iki ana formda tanımlanmaktadır: Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH). Gastrointestinal sistem dışı tutulumlar yapması her ikisininde sistemik hastalıklar olduğunu göstermektedir. Her iki hastalık formunun kendisine özgü ve ayırt edici klinik, endoskopik ve histopatolojik özellikleri olmakla birlikte hastaların bir bölümünde kesin olarak sınıflandırılamayan bir kolit söz konusudur. İBH tanılı vakaların yaklaşık %10-15'ini oluşturan bu hastaları tanımlamak için ise ''sınıflandırılamamış kolit'' terimi kullanılmaktadır.

Crohn Hastalığı ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin tüm kısımlarını atlayıcı tarzda tutulabilen, ancak daha sık olarak ince barsaklarda ve özellikle de terminal ileumda tutulum gösteren, nedeni net olarak bilinmeyen ve relapslarla seyreden inflamatuar hastalıktır (2). Diyet, sigara, stres, enfeksiyon, ilaçlar, genetik faktörler, barsak mikrobiyotasındaki bozukluklar, immün sistem anormallikleri ve abartılı yanıtı etiyolojik faktörler olarak düşünülmektedir.Tutulum sıklığı olarak bakıldığında terminal ileum ve çekumda %40, ince barsağa sınırlı tutulumu %30 ve kolona sınırlı tutulum %25 oranındadır (3). Gastroduodenal bölge tutulumu nadir olup jejunum tutulumunu % 4-14 olarak belirten yayınlar mevcuttur (4-7).

CH, intestinal tutulumun yanı sıra ekstraintestinal bulguların ve diğer inflamatuar/otoimmün hastalıkların eşlik edebildiği sistemik bir hastalık olarak bilinmektedir. (8). Gastrointestinal sistemde en sık terminal ileumda olmak üzere erozyon, ülserasyon, tam kat barsak duvarı iltihabı ve histolojik olarak granülomların

oluşumu ile karakterizedir. Kronik ve transmural tutulum özelliği ile ilişkili olarak tekrarlayan cerrahi girişimler gerektiren stenoz, abse ve fistül gibi lokal komplikasyonlar da gelişebilmekte, ayrıca tutulan barsak segmenti ile ilişkili olarak malabsorbsiyon nedeniyle protein-enerji malnütrisyonu, vitamin ve eser elementlerin eksiklikleri sonucu çeşitli semptom ve bulgular ortaya çıkabilmektedir (8). Hastalık Montreal sınıflamasına göre inflamatuar, fistülizan-penetran ve obstrüktif-stenozan (daraltıcı hastalık)şeklinde üç tipe ayrılır.

Crohn hastalığı sıklıkla ateş, daha çok sağ alt kadranda olmak üzere karın ağrısı, kitle, kanlı ve/veya mukuslu ishal ve obstrüksiyon bulguları ile prezente olmaktadır. Hastaların birçoğu tanı anında inflamatuar fenotipe sahip olmasına rağmen zamanla hastaların hemen hemen yarısında, operasyon ile sonuçlanabilen darlık, fistül, abse gibi komplikasyonlar gelişir (9,10). Mevcut tedavi stratejilerinde hedef, hastalık komplikasyonlarının önlenmesi ve hastalığın progresif seyrinin durdurulması amacı ile uzun süreli remisyonu sağlamaktır.

Hastalık aktivitesinin yakın takibi kronik inflamasyonun geri dönüşümsüz barsak hasarına ve çeşitli komplikasyonlara yol açması nedenleriyle öneme haizdir (11).

2.1.2. Tarihçe

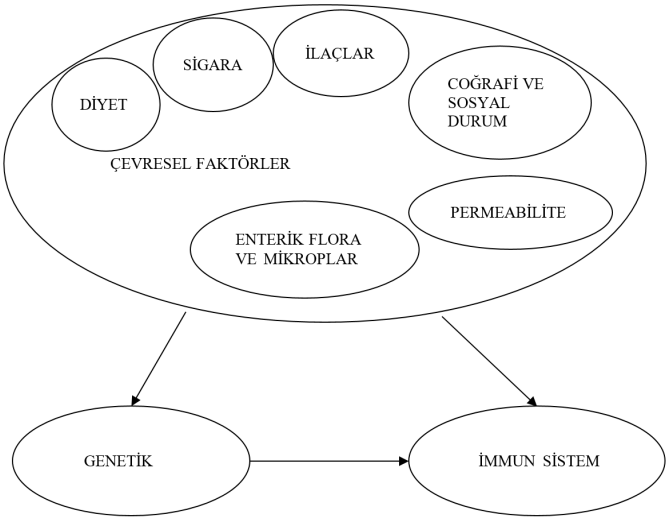
CH ilk kez histopatolojik olarak 1761 yılında Morgagni tarafından tariflenmiş ancak bugün bilinen anlamda ayrı bir klinik ve patolojik antite olarak ilk kez 1932 yılında New York Mount Sinai Hastanesinden gastroenterolog Burrill Bernard Crohn ve arkadaşları (cerrah L. Ginzburg ve patolog G.D. Oppenheimer) tarafından tanımlanmıştır (12).

2.1.3. Epidemiyoloji

IBH prevalansı, yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken,coğrafi bölgelere göre ve aynı bölge içerisindeki populasyonlar arasında dahi farklılıklar gösterebilmekte olup özellikle gelişmekte olan ülkelerde daha belirgin olmak üzere global olarak artış göstermektedir.Dünyada IBH'dan etkilenen kişi sayısı 1990 yılında 3,7 milyondan 2017'de 6,8 milyona yükselmiştir (13). Türkiye'de İBH Derneği verilerine göre CH

prevalansı 0.047, ÜK prevalansı 0.079 olarak bulunmuştur (14). Güncel rakamların bunun üzerinde olduğu düşünülmektedir.İnflamatuvar barsak hastalığı düşük sosyoekonomik durumu olan, gelişmekte olan ülkelerde, kırsal bölgelerde ve sıcak iklimlerde daha düşük oranlarda, daha yüksek sosyoekonomik durumu olan ülkelerde, kentsel bölgelerde ve soğuk iklim bölgelerinde daha yüksek oranlarda görülmektedir (15). En yüksek insidans ve prevalans oranlarının Kuzey Avrupa, İngiltere ve ABD'de olduğu düşünülmekteyken, 1980'lerin ortalarından 1990'lara Avrupa, Pasifik Ülkeleri, Orta Doğu ve Latin Amerika'da insidans ve prevalansta artış olmuştur (16-18). Bunun sebebi hastalığın tanı olanaklarının ve bilinirliğinin artmasına ek olarak çevre, yaşam tarzı, diyet faktörleri ve genetik faktörlerin değişikliklerine bağlı da olabilir (19). Yükseklik arttıkça ve sıcaklık düştükçe hastalık sıklığı artmakta olup bunun D vitamini eksikliğinin hastalık riskini arttırmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Saptanan en yüksek insidans değerlerinin Ülseratif kolit için 11,2/100.000 kişi/yıl ve Crohn hastalığı için 17,4/100.000 kişi/yıl olarak Avusturalya'da olduğunu ifade eden kaynaklar mevcuttur(20,21). İBH Derneği epidemiyolojik veri tabanına göre, Türkiye'de cinsiyet dağılımı İBH nın her iki türü için de kadın predominan olup, kadın-erkek oranı CH'da 1,24, ÜK'te 1,27 olarak tespit edilmiştir (22) Crohn hastalığı en sık 20-30 yaş aralığında görülmekle birlikte ileri yaşta, beşinci ve altıncı dekatlarda (50-60 yaş) ikinci bir pik yapar (23). Hastalığın ileri yaşlarda ortaya çıktığı bireylerde çevresel faktörlerin , genç yaşta ortaya çıktığı bireylerde genetik yatkınlığın ağır bastığı düşünülmektedir (24). Crohn hastalığı, yıllık insidansı 100000'de 3 ila 20 arasında değişmekte olduğu ifade edilmektedir (14). Dünyada ise Crohn hastalığının insidansı genel olarak 1-6/100.000/yıl, prevalansı ise 9-199/100.000/yıl'dır (25). Erişkin başlangıçlı Crohn hastalığında hafif bir kadın baskınlığı mevcut olup bu durum hastalık ifadesinde hormonal faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürür. Hem Ülseratif kolit hem de Crohn hastalığı sıklığı Yahudi olmayan popülasyonlara göre Yahudilerde daha yaygındır (26,27). IBH insidansı, Hispanik popülasyonlarda ve Siyah popülasyonlarda Beyaz popülasyonlara nispeten daha düşük görülmüştür (28-30).

2.1.4. Etyoloji



Şekil 2.1. İnflamatuar barsak hastalıklarının etyolojik faktörleri

2.1.4.1. Genetik

Crohn hastalığında patogenez kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin, birleşiminin bir sonucu olabileceği düşünülmektedir (31). CH'li bir kardeşe sahip olmak, genel popülasyona oranla CH geliştirme riskini 30 kat artırabilmektedir (32).

Hastaların %12'sinde CH aile hikayesi bulunmaktadır (33). Crohn hastalığı olan hastaların birinci derece yakınlarında ise topluma kıyasla 4-20 kat artmış risk mevcuttur (34). Monozigot ikizlerde %30-67 oranında, heterozigot ikizlerde ise %4 oranında eş zamanlı olarak Crohn hastalığı görülebilmektedir (35). Bunun yanı sıra Crohn hastalığı için monozigot ikizlerde % 67 olan birliktelik oranının Ülseratif kolit için % 20 olduğu bilinmektedir (36).

Crohn hastalarının birinci derece akrabalarında Crohn hastalığı gelişme riskinin Yahudi olmayan toplumlarda %5, Yahudi olan toplumlarda %8 olduğu görülmüştür (37).

İBH' de hastanın birinci derecedeki akrabalarında CH riskinin normal nüfusa göre 4-20 kat daha fazla olması, İBH'nın tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre daha fazla olması (CH'nın tek yumurta ikizlerindeki birlikteliği %30-67 iken çift yumurta ikizlerindeki birlikteliği %4'tür), aynı ailede hastalığın

tipinin ve yerininin benzerlik göstermesi etyolojide genetik faktörlerin payını özetleyebilir (38).

İBH etyopatogenezinde rol alan genler, bu genlerin kromozomal lokalizasyonları ve hangi tip İBH'da etken olabilecekleri yönünde araştırmalar bilinmektedir (39). CH' dan sorumlu bulunan 16. kromozomdaki genin, sitoplazmik bir protein olan NOD2 veya CARD15'i (caspase activation and recuritment domain) kodlayan gen olduğu tesbit edilmiştir (40). NOD2 'nin eksprese ettiği protein, bakterial peptidoglikanı tanır ve ona bağlanarak immunolojik yanıtı sağlar (39). Makrofajların apoptozisini arttırarak inflamatuar sitokinlerin üretilmesine yol açar (40) Crohn hastalarının % 15-30'unda NOD2/CARD15 mutasyonu görülür (41-43).

Heterojen NOD2/CARD15 genini taşıyan hastalar, 2-4 kat artmış Crohn hastalığı riski taşımakta iken, homojen alellere sahip olan hastalarda bu riskin 20-40 kat kadar artmış olduğu görülmüştür (44).

Duerr ve arkadaşları tarafından İnflamatuar barsak hastalığı patogenezinde bir başka gen olan IL23R geni 2006 yılında tanımlanmıştır (45). IL23 reseptörü aktive myeloid hücreler ve T hücreleri üzerinde eksprese edilirek Th17 cevabının idamesinde gereklidir (46). Ayrıca kromozom 5 üzerindeki OCTN1 geni, Toll like reseptör-4 gen polimorfizmleri, T helper 17 ilişkili İnterlökin (IL) 23/ IL12 yolağındaki polimorfizmler gibi CH ile ilişkisi gösterilmiş birçok genetik polimorfizm mevcuttur (40,42,47).

IL23R geni, Crohn hastalığı patogenezinde rol alan TH17 (T helper 17) farklılaşması ve düzensiz sitokin üretiminden sorumlu olup TH17 ise kolit oluşumunda anahtar rol alan IL17 üretiminden sorumludur (45,48). Kromozom 16 da ayrıca hücre adezyonu ve interlökin -4 (IL-4) reseptörleri ile ilgili genler de mevcuttur (42). Birçok organdaki epitel bütünlüğünün devamı için önemli bir destek proteinini kodlayan kromozom 10 daki DLG5, NOD2/CAD15 geni ile etkileşime girerek Crohn hastalığı için yatkınlığın artmasına neden olur (49).

Yapılan çalışmalarda ASCA, Crohn da %40-70 oranında, Ülseratif kolitte %5-15 oranında, p-ANCA ise Ülseratif kolitte %40-80 oranında, Crohn da ise %2-20 oranında pozitif saptanmaktadır. Bu durum özellikle kolit ayırıcı tanısı yapılamayan hastalarda ASCA pozitifliği ile p-ANCA negatifliği olduğunda Crohn, benzer şekilde

p-ANCA pozitifliği ve ASCA negatifliği olduğu zaman ise öncelikle Ülseratif koliti düşündürmektedir (50).

2.1.4.2. Çevresel Faktörler

Anne sütü yerine formül mamalar ile beslenme, oral kontraseptif ilaçlar, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), prenatal hadiseler (normal vajinal doğum yerine sezaryen ile doğum gibi) , diyet, pediatrik çağ enfeksiyonları (özellikle hayatın ilk yılı içinde antibiyotik kullanımı) , sigara, hijyen, bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonlar, meslek, stres, psikolojik faktörler ve diğer çevresel faktörler İBH'nın ortaya çıkmasına ya da alevlenmesine yol açabilir (51).

2.1.4.3. Mikrobiyata

İnflamatuar barsak hastalıklarının etiyolojisinde barsak florası ile beraber Mikobakterium paratuberkulosis, E.Coli, Entomoeba Histolitika, Yersinia enterokolitika gibi çeşitli suşlara sahip enfeksiyon ajanları, Kızamık virüsü başta olmak üzere bazı virüsler araştırılmış, etkilerini toksik maddeler, enzimler ve sitokinler ile sağladıkları düşünülmüş, ancak kesin kanıtlar elde edilememiştir (52).

IBH hastalarının sağlıklı bireylerle olan karşılaştırılmasında bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitliliğin azaldığı görülmüş, bu değişikliğin Crohn hastalarında Ülseratif kolit hastalarına nazaran daha sık olduğu bildirilmiştir (53,54). Bacteroides ve Firmicutes bakterilerinin azalması, Gammaproteobacter ve Acinetobacterin artması Crohn hastalığındaki disbiyozis (barsak flora değişiklikleri) tarif edilmiştir (54). 2004 yılında Darfeuille-Michaud tarafından yapılan bir çalışma Crohn hastalarında Adheran-invaziv Escherichia Coli'nin (AIEC) prevalansının artmış olduğunu düşündürmüştür (55). Ancak günümüzde yapılan çalışmaların sonucunda birçok patojenin (Salmonella, Shigella, Campylobacter, Clostridium difficile) mukozal immun sistemin kontrolünün yetersiz kalabildiği bir inflamatuar yanıtı tetikleyerek İBH'yı başlatabileceği düşünülmektedir (56,57).

2.1.4.4. Sigara

Sigara kullanımı Ülseratif kolit için koruyucu olabilirken Crohn hastalığında hem hastalık aktivasyonunda hem de komplikasyon gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Sigaranın içerdiği nikotinin kolon kan akımını ve mukoza geçirgenliğini azaltması, vasküler prostasiklin yapımını baskılayarak en erken görülen lezyon olan mikrotrombüs oluşumuna sebep olması, kolondaki mukus salgısını arttırması ve IL-10 üretimini engelleyerek Th2 fonksiyonları üzerine inhibitör etki göstermesi temel mekanizma olarak kabul edilmekte ve intestinal kanalda vaskülit benzeri olayları tetiklemekte, iskemik sonuçlara yol açabilmeye neden olduğu düşünülmektedir (58). Aktif sigara içimi geç başlangıçlı olarak ortaya çıkan CH (>40 yaş) ile ilişkilidir (59). Ayrıca mevcut risk, sigarayı bırakanlarda da hiç kullanmamış olanlara göre daha fazladır ve sigara bırakılmasından ancak 4 yıl sonra bu risk azalmaya başlar (60). Aktif sigara içen hastalarda hastalık progresif, komplike ve penetran bir seyir izlemekte olup bu hastalarda hastalık aktivite indeksi ve alevlenme riski aktif içicilerde daha yüksektir ve immunsupresif tedavi ihtiyacı artmaktadır (59,61). Sigara kullanan CH sahip kişilerde komplikasyon gelişimi ve komplikasyonlara bağlı cerrahi müdahale gereksinimleri artmaktadır.

2.1.4.5. Diyet

Diyette yüksek oranda yağ, yağ asidleri, şeker ve et (hayvansal proteinler) tüketimi, CH gelişim riskini artırdığı, buna karşılık lif içeriği yüksek, meyve ve sebze tüketiminin CH gelişme riskini azalttığı bildirilmiştir (62). Yapılan bir çalışmada ise bilhassa Crohn hastalığı saptanan vakalarda çocukluk döneminde inek sütü alerjisinin daha yüksek olduğu (%8,5'e karşı %2,8) gösterilmiştir (63). Diyet; antijen sunumu, floradaki mikrobiyatanın değişimi gibi çeşitli mekanizmalarla gastrointestinal sistemdeki inflamasyon değişimini etkilemektedir (64). Bir başka çalışmada ise Crohn hastalığı tanısı olan hastaların çocukluk çağında anne sütü ile daha az beslendikleri, anne sütü alan bebeklerde İBH gelişim riskinin daha düşük olduğu saptanmıştır (63,65).

2.1.4.6. İlaçlar

NSAİ ilaçlar siklooksijenaz enziminin inhibisyonu ile ilişkili gastrointestinal olumsuz etkileri sonucunda intestinal epitelyal bariyerinde oluşan hasarın, bağırsak mikroflorası ile intestinal mukozal savunma sistemi arasındaki etkileşimi değiştirmesi sonucu; mukozal geçirgenliği arttırarak, koruyucu prostaglandinleri bloke ederek, önemli bir lökosit kemotraktanı olan lökotrien B4 düzeyini arttırarak kolonik inflamasyonun şiddetlenmesine sebep olmaktadır (66). NSAİİ kullanımı ile mevcut İBH'nın akut alevlenmesi arasında potansiyel bir ilişki görülmektedir (67). İlave olarak, NSAİİ'lar, İBH patogenezinde anahtar rol alan trombosit agregasyonunu, inflamatuar mediatörlerin salınımını ve strese karşı mikrovasküler yanıtı değiştirir.

Oral kontraseptif (OKS) ilaç kullanan kadınlarda kontrol gruplarına kıyasla iki kat risk artışı görülmüş olmasına rağmen bu ilişkiyi açıklayacak bir delil bulunamamıştır (68). Fakat Crohn hastalığı tanısı konulması sonrasında oral kontraseptif kullanan kişilerde hastalık aktivitesi üzerine etki saptanmamıştır (60). Bu durum üzerinde östrojen içeriğinin vasküler sistem üzerindeki olası trombotik etkileri veya inflamatuar yanıtı artırma potansiyeli barındırmaları etken olabilir (69).

2.1.4.7. Apendektomi

Öne sürülen hipoteze göre, erken yaşlarda yapılan apendektominin bağırsağın mukozal immün sistemini etkileyerek ÜK oluşum riskini azaltırken CH gelişme riskini artırdığı düşünülmektedir (70). İBH dernegi bulgularına göre; CH'li olguların %13'ünde ÜK'li olguların %2' sinde apendektomi öyküsü mevcut olup aradaki fark anlamlı olarak değerlendirilmiş (22). Bunun yanısıra, bir meta-analiz, görünürdeki artan riskin, yeni başlangıçlı Crohn hastalığı olan hastalarda yanlış tanıya bağlı olabileceğini ileri sürmüştür (70).

2.1.4.8. İmmun Sistem

İntestinal sistem zararlı ve zararlı olmayan maddelerin ayrımını yapabilmesi üzere bir denge içinde immun yanıtı baskılayan veya lüzumunda aktive eden immun donatılardan oluşmaktadır. Proinflamatuar ve antiinflamatuar yanıtlar arasındaki

dengenin ve immun toleransın bozulması, kommensal intestinal bakterilere veya mikrobiyoma aşırı mukozal immun yanıt, antijenik komponent içeren ve koruyucu epitel bariyeri aşabilen kimi olağan faktörler sonucu inflamatuar barsak hastalıkları ortaya çıkabilmektedir. Mukozal ülserasyon ve erozyon, kolon bezlerinin distorsiyonu, goblet hücrelerinin azalması, mukoza ve submukozada ödem oluşumu ve inflamatuar hücre infiltrasyonu İBH'nin akut döneminde gözlenen ortak bulgulardır (71). Bozulan immünolojik mekanizmalar sonucunda yanlış uyarıyı MHC (Major Histocompatibility Complex) aracılığıyla NK (Natural Killer) hücrelere ve makrofajlara sunan dendritik hücreler sunulan antijene aşırı ve persistan yanıt veren CD4 Th, CH olan olgularda Th1 profilinde, ÜK'li hastalarda ise Th2 profilinde sitokin ekspresyonunda artışa neden olur. İlerleyerek vasküler sisteme penetre olan lökositler yoluyla kemokinler salınarak inflamasyon daha da şiddetlenir.Proinflamatuar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-alfa, INF-gamma, TxA2, LTB4) ile antiinflamatuar sitokinler (TNF bağlayan proteinler, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, PGE2) arasındaki dengenin bozulması patofizyolojık mekanizmanın temelini oluşturmaktadır.Th17 hücreleri ayrıca IBH'daki bağırsak inflamatuar yanıtında rol almaktadır (72). Makrofaj ve nötrofiller tarafından yapılan nitrik oksid (NO) ve reaktif oksijen metabolitleri doku hasarı yapar. Prostaglandinler, prostasiklinler, IL-1, TNF-alfa, INF-gamma ve bakteri lipopolisakkaritleri NO'yu indükler, indüklenen NO ise mitokondri fonksiyonlarını durdurup DNA sentezini bloke eder.Nihayetinde sitokinler ve bazı büyüme faktörleri, mezenkim hücre proliferasyonunu ve kollajen sentezini arttırarak fibrozise yol açar (73,74).

2.1.4.9. Diğer

Stres sonucu hastalık oluşumundaki spesifik mekanizma bilinmese de nöral, endokrin ve immun faktörlerin kompleks etkileşimine bağlı olduğu düşünülmektedir (75). Ayrıca güneş ışığına az maruziyetin D vitamini sentezinde azalmaya ve sonuç olarak immünite ve inflamasyonun düzenlenmesinde bozulmaya neden olacağı da İBH'de ileri sürülen hipotezlerden birisidir (76). Psikolojik stresin ise hastalığı ortaya çıkarmaktan ziyade mevcut hastalığın alevlenme riskini arttırdığına dair görüşler bulunmaktadır (77).

Ayrıca dolaşımda izlenen otoantikorların (p-anca) varlığı, CH'nda mukozal T lenfositlerin apopitoza dirençli olması, CH'nda artmış intestinal permeabilitenin antijen absorbsiyonununda artışa ve devamında immün sistemin aşırı uyarılmasına neden olması etyolojiye yönelik diğer unsurları oluşturabilmektedir.

2.1.5. Histopatoloji

Crohn hastalığının karakteristik özelliği barsağı tam kat transmural (mukoza, submukoza, muskuler, seroza) olarak tutmasıdır (78). Lenfositler, plazma hücreleri, histiositler, polimorf nüveli lökositler ve eozinofiller tüm barsak katlarını infiltre etmiş olup (mukoza, submukoza, muskuler tabaka, seroza) derin inflamasyona sekonder olarak mezenterik lenf bezleri de tutulmuştur (35). Bu transmural hadise, barsak duvarının kalınlaşmasına , barsak lümenin daralmasına ve zaman içerisinde fibrozis gelişimine ve striktür gelişimine yol açabilmektedir (31). Fokal inflamasyonlar ve sonrasında fibrozis ile düzelme durumu bağırsakta striktürlere yol açabilir (78). Crohn hastalığı için tipik olan kaldırım taşı manzarası küçük ve yüzeyel aftöz ülserlerin birleşerek etkilenmemiş mukoza alanlarını çevrelemesiyle oluşur (kaldırım taşı görünümü) (31). Başta makrofajlar olmak üzere lökositler, gelişen inflamasyon sonucu bölgeye gelip organize olarak multinükleuslu, non-kazeöz granülomları meydana getirirler (4). Granülomlarda hemen hemen hiç kazeifikasyon nekrozu görülmez (79). Granülomlara göz, karaciğer, mesenterik lenf nodları ve ciltte rastlanabilir ama çok nadirdir (80).

Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu (ECCO) tarafından belirtilen tanısal bulgular ileal hastalık olması, rektumun genellikle tutulmaması, birleşen derin lineer ve aftöz ülserler, derin fissürler ve fistüllerin varlığı, barsak antimezenterik yüze mezenterik yağ dokusunun ilerlemesi (fat wrapping), segmental tutulum, kaldırım taşı görünümü, barsak duvarında kalınlaşma ve striktür gelişimidir (81). ECCO konsensus raporunda, mezenter yağ dokusunun hastalıklı ansta antimezenterik yüze doğru yanlardan ilerlemesi ile oluşan fat wrapping bulgusunun Crohn hastalığı için tanısal değerinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir (81). Makroskobik ve mikroskobik atlama alanlarının bulunması, özellikle ülserasyon alanlarına uzak bölgelerde submukozal lenfoid agregatların görülmesi, bağırsak duvarının derinliklerine inen fissür ve kimi zaman fistül traktları, lokal abse oluşumları CH'nın diğer histolojik

özellikleri arasında sayılabilir (82,83). Fistüller en sık komşu barsak anslarına, mesane, uterus, vajina ve peritona olabilir (84). Villuslarda kısalma ve küntleşme, kriptlerde distorsiyon, goblet hücre kaybı, kriptit ve kript apseleri ülseratif kolitte görülen kadar aşikar olmasa bile bilhassa ülseröz lezyonlara komşu alanlarda ve multifokal olarak görülebilir (85). Endoskopik biyopsilerde görülen pilorik metaplazi kronik bir ileit varlığını düşündürmesi açısından çok önemlidir (85). Submukoza ve serozada daha sık olarak izlenen lenfanjiektazi makroskopik olarak hastalıksız görünen lokasyonlarda mikroskopik olarak da tespit edilebilir (85). Nöronal hiperplazi ayrıca zaman zaman mikroskobik nöromlar gelişebilir (85). Rezeksiyon spesmeninde ganglionit saptanmasının hastalık nüksü açısından prediktif bir faktör olabileceği düşünülmektedir (86). Crohn hastalığının patogenezinde multifokal infarktüslerin, mezenterik kan akımı ve granülomatöz vaskülitin rolü olduğu düşünülmektedir (87).

2.1.6. Klinik Bulgular

Crohn hastalığı fokal, asimetrik ve transmural tutulum yapan ağızdan anüse kadar sindirim kanalının herhangi bir kısmını tutabilen kronik granülomatöz inflamatuar bir hastalıktır (7). Semptom ve bulgular, tutulum yeri, şiddeti ve ekstraintestinal bulguların varlığı ile ilişkili olmakla birlikte karın ağrısı, ishal (kanlı-kansız), yorgunluk, kilo kaybı, bulantı-kusma, bazen de palpe edilebilen inflamatuar kitle olmak üzere komplikasyonlara ve malabsorbsiyona bağlı birçok semptom ve bulgu ile kendini gösterebilir.Kramp tarzında karın ağrısı sıklıkla görülmekte olup bilhassa yemek sonrası daralmış segmenti kontraksiyon hareketleri ile aşmaya çalışan ince barsaklarda, dilate segmentin gerilmesiyle meydana gelir.Karın ağrısı Crohn hastalarında ÜK'ye nazaran daha sık görülmekte olup bunun nedeni ise CH'de transmural bağırsak tutulumuna bağlı olarak seroza ve peritonda yerleşik ağrı reseptörlerinin uyarılmasıdır (88). CH'da karın ağrısının bir diğer şekli ise seroza inflamasyonundan kaynaklanan visseral ağrı olup transmural CH'da gözlenir (89,90).

Hastalarda bakteri aşırı çoğalması, safra asidine ileumun uzun süre maruz kalması veya ileumun cerrahi olarak rezeke edilmesine bağlı da ishal gelişebilmektedir (91). Rektum tutulumu varsa tenezmin eşlik ettiği sık ve az

miktarda kanlı mukuslu ishal görülürken ince barsak tutulumunda tenezmin olmadığı bol hacimli ishal görülür ve steatore eşlik edebilir.Tenezm, rektum tutulumu nadir olması nedeniyle nadir görülen bir semptomdur (35). Diyare sıklıkla aktive hastalık bulgusu olup inflamasyon sırasında salınan sitokinler ise iştahsızlığa yol açabilmekte ve bu durum mevcut kilo kaybını daha da artırmaktadır.Makroskopik kanama sıklıkla beklenen bir durum olmayıp distal kolonik tutulum olan hastalarda, kanlı ishal şeklinde görülebilmektedir (91). Ateş ve gece terlemeleri olabilir (89). CH'na bağlı ateş genellikle hafif düzeydedir, eğer yüksek veya persistan olursa veya üşüme titreme eşlik etmesi halinde altta yatan infeksiyöz bir neden veya abse formasyonu araştırılması gerekir (92). İntestinal tam yada kısmi obstrüksiyonlar nedeniyle bulantı-kusma olabilir (92). Crohn hastalarında oral alımın azalmış oluşu ve malabsorbsiyon sebebi ile %10-20 oranlarında kilo kaybı görülebilir (93). CH olan hastalarda ilerleyen dönemlerde vitamin B12, folat, demir, kalsiyum, magnezyum, çinko ve yağda eriyen vitaminlerin (ileum tutulumlu hastalarda) eksikliklerine bağlı malnütrisyon bulguları sık sık görülür.

Crohn hastalığı prodromal dönemi tanıdan 10 yıl öncesine kadar dayanabilmektedir (94). Detaylı anamnez alınması, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgilerinin elde edilmesi, ayrıntılı sistem sorgusu yapılması, fizik muayenede karında kitle, sertlik saptanması, perianal fistül ve abse gibi bulguların tesbiti, gaita tetkiklerinin, biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi, endoskopik ve histopatolojik incelemenin yapılması tanıda önemlidir (35). Lenfosit, plazma hücreleri, histiosit, polimorf nüveli lökositler ve eozinofiller tüm barsak katlarını infiltre etmiş (mukoza, submukoza, muskuler, seroza) ve derin inflamasyona ikincil olarak mezenterik lenf bezleri de tutulmuştur (35). CH atlamalı tutulum yapması nedeniyle hasta segmentler arasında sağlam mukoza kısımları bulunur (skip area). CH' de, barsak uzun eksenine paralel gelişen lineer ülserler, tipik kaldırım taşı lezyonlarına neden olur. Non-kazeifiye multinukleuslu dar hücrelerden oluşan granülomlar Crohn hastalığı için değerlidir.Granülomlar rezeksiyon materyallerinin yüzde 50-87 sinde kolonoskopik biyopsilerin yüzde 20-38 inde ve bölgesel lenf nodlarında %20-38 inde izlenir ve granülomların görülme sıklığı ileumdan rektuma doğru artmaktadır (95-98). Granülomlara bunların yanı sıra cilt, göz, karaciğerde de rastlanabilir ama çok nadirdir (80). Psödopolipler poliplere benzeyen hipertrofik mukoza kitleler olup Crohn hastalığında görülebilir ve çoğu inflamatuar özellikte

olup bir kısmı da rezidüel mukoza niteliğindedir (99-102). CH' nın makroskopik olarak en önemli bulgularından biri de antimezenterik serozal yüzde yağ sarmalının barsak ansını sarmasıdır.Bu bulgu creeping fat olarak adlandırılır.

Kitle ile birlikte ödem, barsak duvar kalınlaşması ve barsak duvarının fibrozisi nedenli oluşan barsak lümeni daralması radyografide 'ip işareti (string sign)' olarak izlenir (103).

CH klinik olarak inflamatuar, fistülizan-penetran ve obstrüktif-stenozan (striktürel hastalık)şeklinde üç tipe ayrılır (104). Bununla birlikte bir hastada aynı anda farklı GIS segmentlerinde farklı davranış biçimleri görülebilmektedir.

- İnflamatuar Tip: Karın ağrısı ishal ateş gibi inflamatuar bulgular ön plandadır (88). Hastalığa bağlı striktür ya da penetrasyon yoktur.
- Stenozan Tip : Yemek sonrası gelişen ağrı,bulantı kusma gibi obstrüksiyona bağlı belirti ve bulgular görülür.CH'daki transmural inflamatuar değişiklikler, barsak duvarının kalınlaşmasına, lümenin daralmasına ve zaman içerisinde de fibrozis gelişimi ve striktürlere neden olmaktadır (35). Fibrostenoza bağlı darlıklar tam obstrüksiyona kadar ilerleyebilir ve cerrahi gereksinimi doğabilir (89). 20 yıllık takipte, hastaların 2/3'ünden fazlası intestinal striktürler sebebi ile cerrahi rezeksiyon geçirmektedir (8).
- Penetran tip : Apse ve fistüllerin bulunduğu klinik tiptir.Fistüller en çok komşu barsak anslarına olmak üzere mesane, uterus, vajina periton ve cilde olabilir (84). Perforasyon riski yüksektir ve eğer gelişirse oluşan peritonit hayatı tehdit edicidir (89). CH'nın %60'ında fistül, %1,5'inde perforasyon izlenir (105,106). Hastalarda fistül oluşumu sonrasında fistül lokalizasyonuna bağlı olarak sık sık idrar yolu enfeksiyonu geçirme, vajinadan dışkı gelmesi, ishal gibi semptomlar da izlenebilir (90). Abse gelişimi erkek cinste belirgin oranda yüksektir (106).

Crohn hastalarında mortalite oranları topluma göre artmıştır (107,108).

Klinik pratikte sıkça kullanılan Montreal sınıflamasında tanı yaşı 16 yaş ve altı A1, 17-40 yaş arası A2, 40 yaş ve üzeri A3 olarak sınıflandırılmaktadır.

Tutulum bölgelerine göre CH üst gis tutulumlu ,jejunoileal,ileit/ileoçekal,kolit ve perianal hastalık olarak sınıflandırılabilir. Yaygın jejunoileit tutulumlu hastalar genellikle medikal tedaviye yanıtı yeterli olmamakta, cerrahi girişimler ve neden olabileceği malntrisyon dolayısıyla nutrisyonel destek gerekebilmektedir.

Perianal tutulum, Crohn hastalarının %25'inde hastalığın seyri sırasında görülebilir ve genellikle de kolon tutulumuyla beraberdir (109). Perianal bulguların primer semptom olduğu hastalarda anal sfinkter ve perine ileri derecede deforme olmuş olabilir ancak bunlar son derece nadir görülür (92). Perianal bölge muayenesinde skin tag, perianal abse, fistül ağzı, fissür ve anal kanalda darlık tespit edilebilir (110).

2.1.7. Aktivite ve Sınıflama

2.1.7.1. Aktivite

Hastalığın seyrinde standardizasyonu sağlamak amacıyla klinik ve laboratuvar parametreler içeren hastalık aktivite indeksleri geliştirilmiştir. CH semptom ve bulgular doğrultusunda tedavi yanıtı ve hastalık ciddiyeti değerlendirilmesinde en sık kullanılan skorlamalar 1976 da tanımlanan Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi ve 1980 de tanımlanan Harvey Bradshaw İndeksi'dir (111,112). Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein gibi akut faz reaktanları, endoskopik bulgular ve perianal hastalık mevcudiyeti hastalık aktivitesi ile ilgili fikir verebilir. CDAI skorlamasında 0- 149 puan aralığında ise asemptomatik hastalık, 150- 220 puan aralığında ise hafif-orta dereceli aktif CH, 221- 450 puan aralığında ise orta- ağır aktif CH ve 451- 1100 puan aralığında ise ağır- fulminan CH olarak değerlendirilmektedir (113).

Tablo 2.1. Crohn Disease Activity ındex (CDAI) (113)

Bir haftadır sıvı veya çok yumuşak dışkılama sayısı	X2
Son yedi günlük karın ağrısı durumu (0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli)	Son yedi günün ortalaması x5
Son yedi günlük genel iyilik durumu (0: iyi,	Son yedi günün ortalaması x7

1: ortalamanın biraz altı, 2: kötü, 3: çok kötü, 4: berbat	
Crohn hastalığı ile ilgili olduğu varsayılan aşağıdaki hastalık belirti veya semptomlarından herhangi birisinin varlığı: a-Eklem problemleri (Artrit veya artralji) b-Göz problemleri (İris veya uveitis) c-Cilt veya deri sorunları d-Anal fissür, fistül veya perirektal abse e-Bağırsakla ilişkili diğer fistül oluşumu f-Son bir hafta içinde ateşin 37º nin üstünde artmış olması	Hiçbiri yoksa 0 puan Herbir var olan şık için 20 puan
Son bir haftadır ishal için Difenoksilat veya opiat kullanımı	Hayır ise 0 puan Evet ise 30 puan
Batında anormal kütle varlığı (0:yok, 0.4:şüpheli, 1:var)	Yok ise 0 puan Şüpheli ise 4 puan Var ise 10 puan
Bir hafta içerisinde bakılan hemogram değeri sonucu (Normal ortalamalar: Erkek için hematokrit: 47 Kadın için hematokrit: 42)	(Normal ortalama hematokrit değeri – Ölçülen Htc değeri) x 6
100 x [(sağlıklı bir insanın kilosu – hastanın kilosu) / sağlıklı bir insanın kilosu]	
Toplam Skor	<150: Remisyon 150- 220 :Hafif- orta CH 221-450: Orta- ağır CH >450: Ağır- fulminan CH

CDAI skorunda 100 puan ve üzerinde düşüş olması ise tedaviye yanıt alındığı şeklinde değerlendirilir (113). Harvey Bradshaw İndex'inde skoru 5 puanın altında olan hastalar klinik olarak remisyon şeklinde değerlendirilir (111).

Tablo 2.2. Harvey-Bradshaw indeksi (HBI) (113)

Genel iyilik hali	Çok iyi: 0
	Normalin biraz altında: 1
	Daha kötü: 2
	Oldukça kötü: 3
	Çok kötü: 4
Karın ağrısı	Yok:0
	Hafif: 1
	Orta: 2

	Şiddetli:3
Günlük sulu dışkılama sayısı	
Abdominal kitle	Yok: 0
	Şüpheli:1
	Var:2
	Kitle + Defans: 3
Komplikasyonlar	Her bulgu için 1 puan

Kullanılan bu skorlamaların yanı sıra Crohn hastalığı endoskopik ciddiyet indeksi (CDEIS), Crohn hastalığı için basit endoskopi skoru (SES-CD) ve Rutgeerts skoru gibi endoskopik değerlendirme sonucu elde edilen indeksler hastalık aktivitesini değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır (114). Barsak rezeksiyon öyküsü olmayan hastalarda Crohn hastalığı ciddiyet indeksi (CDEIS) ve Crohn hastalığı için basit endoskopi skoru (SES-CD) ile değerlendirme yapılırken Rutgeert's skoru postoperatif hastalarda rekürrensi ölçmek için kullanılmaktadır. SES-CD, 5 farklı segmentte (ileum sağ kolon, transvers kolon, sol kolon, rektum) ülser boyutu, ülsere alan yüzdesi, hastalıklı alan yüzdesi ve stenoz varlığını değerlendirir. 5 bölge için ayrı ayrı toplanarak elde edilen puanlar 0-2 puan aralığında ise remisyon, 3-6 puan aralığında ise hafif endoskopik aktivite, 7-15 puan aralığında ise orta endoskopik aktivite, 15 puan ve üzeri ise ciddi endoskopik aktivite olarak değerlendirilmektedir (115).

Tablo 2.3. SES-CD skorlama sistemi

	0	1	2	3
Ülser boyutu	Yok	Aftöz ülser (0.1-0.5cm)	Geniş ülser (0.5-2 cm)	Çok geniş ülser (>2cm)
Ülsere alan yüzdesi	Yok	<%10	%10-30	>%30
Hastalıklı alan yüzdesi	Yok	<%50	%50-75	>%75
Stenoz varlığı	Yok	Tek, geçilebilir	Çok sayıda, geçilebilir	Geçiş yok

Endoskopik izlem, postoperatif Crohn hastalarında histolojik, endoskopik, klinik ve cerrahi nükse ilerleyen tablo nedeniyle disiplinize şekilde yapılarak nüksün daha erken teşhis ve tedavisine prognozun iyileştirilmesine olanak sağlar. Endoskopik nüks klinik nüksten önce gelir ve ileokolonoskopi semptomlar veya komplikasyonlar gelişmeden önce tıbbi müdahale için bir fırsat sağlar.Ameliyat sonrası tıbbi tedavi alanlar da dahil olmak üzere tüm hastalarda ameliyattan 6 ila 12 ay sonra ileokolonoskopi önerilir.

Rutgeerts, bir endoskopik skorlama sistemi olup endoskopik bulgulara dayalı klinik nüksü öngörme ve değerlendirmede kullanılmaktadır. Neo-terminal ileum, ilk postoperatif endoskopi sırasında değerlendirilir ve aşağıdaki skala ile puanlanır:

- i0: lezyon yok, normal görünen neo-terminal ileum
- i1: neo-terminal ileumda <5 aftöz ülser
- i2: neo-terminal ileumda >5 aftöz ülser (aradaki mukozada ileit hali yok) veya sadece anastomozla sınırlı ülserler
- i3: yaygın şekilde iltihaplı mukoza ile birlikte yaygın aftöz ileit
- i4: büyük ülserler, nodüller ve/veya daralma ile yaygın inflamasyon.

Endoskopik remisyon, i0 veya i1 skoru olarak ifade edilir ki nüks oranı düşüktür. Endoskopik nüks, i2, i3 veya i4 skoru olarak tanımlanır ve endoskopik skoru i3 veya i4 olan hastaların klinik nüks geliştirmesi ve tıbbi veya cerrahi müdahale gerektiren önemli ilerleyici hastalığı olması muhtemeldir.

2.1.7.2. Sınıflandırma

Crohn hastalığı tanısı iyi bir anamnez, klinik değerlendirme, endoskopik, radyolojik ve histopatolojik incelemeler neticesinde konulabilir (81). Crohn hastalığı Montreal sınıflamasına göre tanı esnasında hasta yaşı, hastalık lokalizasyonu (L1 ileal, L2 kolonik, L3 ileokolonik ve L4 izole üst GİS yerleşimi) ve hastalık davranış özelliklerine göre (B1: striktür ve fistül olmadan,B2: strikturizan, B3: penetran, p: perianal hastalık) sınıflandırılmaktadır (81). Tablo 2. 4. Montreal Sınıflaması gösterilmiştir. CH için prognozu öngörmek ve tedaviyi yönlendirmek amacıyla 1998 yılında Dünya Gastroenteroloji Kongresinde Viyana Sınıflaması önerilmiş ancak 2005 yılında yeni bir takım değişikliklere gidilip Montreal sınıflaması oluşturularak yaş kategorisi detaylandırıldı ve sınıflamaya perianal hastalık ve üst GİS tutulumu eklendi (116). Böylece Montreal sınıflaması klinik kullanımdaki yerini aldı.

Tablo 2.4. Montreal sınıflaması (117)

Tanı yaşı (A)	
A1 16 ve daha küçük	
A2 17-40 yaşı	
A3 >40	
Lokalizasyon (L)	**Üst GİS (L4)**
L1 Terminal ileum	L1+L4
L2 Kolon	L2+L4
L3 ileokolon	L3+L4
L4 Üst GİS	Lokalizasyon tanımlı değil
Davranış (B)	**Perianal hastalık (p)**
B1 Stenozan ve penetran olmayan	B1+p
B2 Stenozan	B2+p
B3 Penetran	B3+p

Hastalığın anatomik lokalizasyonu stabil olmasına karşın, hastalık davranışı takipler esnasında değişebilir (10). Crohn hastalığı 3 ana fenotipe sınıflandırılabilir: İnflamatuar, Fistülizan (penetran), Stenozan.Transmural inflamasyon, sinüslere ve fistülöz yolların gelişimine yol açabilir. Oluşan bu fistüller herhangi bitişik bir

organa açılmıyor ise intraabdominal apseler gelişebilir.Ayrıca hastaların 20 yıllık takibinde, 2/3'ünden fazlası intestinal striktürler sebebi ile cerrahi rezeksiyon geçirmektedir (8).

2.1.8. Ekstraintestinal Bulgular

İnflamatuar barsak hastalığında %21 ile %36 arası değişen sıklık oranlarında ekstraintestinal bulgular görülebilir (118). Otoimmün tabanlı gelişim fikri, IBH oluşumunun altında yatan primer immünolojik düzensizlik tarafından ve IBH'lı hastalar arasında artmış otoimmün hastalık riskiyle desteklenmektedir (119). Halihazırda ekstaintestinal bulguların patogenezinde intestinal alan dışı organlara yönelik otoantikorların oluşması, anormal otoantijenik ekspresyon, genetik yük ve bazı mikrobiyal antijenlerle moleküler benzerliğin rol alabileceği düşünülmektedir (120). Birliktelik gösteren hastalık ve bulgular Crohn hastalığı ile aynı patogenezin bir sonucu olabilecekleri gibi Crohn hastalığından tamamen farklı bir hastalığın bulguları da olabilirler (121). Crohn hastalığı ile ilişkili olabilecek diğer hastalıklar osteoporoz, depresyon, nefrolitiazis, B12 vitamin eksikliği, derin ven trombozu, kronik bronşit, bronşiektazi ve gelişme geriliği olup ayrıca otoimmun hastalıklar grubundan Addison hastalığı, İdyopatik trombositopenik purpura (İTP), Otoimmun hemolitik anemi, Sistemik lupus eritematozus (SLE), Çölyak, Astım, Otoimmun tiroid hastalıkları, Spondilartropatiler ve Psoriasis gibi hastalıklarla birlikteliği görülebilir (122-124). Crohn hastalığı olanlarda bağırsak dışı bulgular HLA-A2, HLA-DR1 ve HLA-DQw5 olan hastalarda daha çok gözlenmektedir (125). Bağırsak dışı bulgulardaki konkordans oran olarak ebeveyn-çocuk çiftlerinin %84'ünde ve kardeş çiftlerinin %70'inde gözlenmiştir (126). Bu da ekstraintestinal tutulumda genetik faktörlerin önemini göstermiştir.Crohn hastalığının prodromal dönemi tanıdan 10 yıl öncesine dayanabilmektedir (94). Hatta bazen hastalığın ilk ortaya çıkışı ekstraintestinal bulgularla da olabilmekte, crohn tanısı sonrasında konulabilmektedir. Ekstraintestinal bulguların bir kısmı hastalık aktivasyonu ilişkili iken bir kısmı ise hastalık aktivitesinden bağımsızdır. İBH'da başlıca eklem, cilt, hepatobiliyer sistem,göz bulguları eşlik edebilirken daha az sıklıkla nörolojik, kardiyak, renal ve pulmoner ekstraintestinal bulgular da görülebilmektedir.

2.1.8.1. Kas İskelet Bulguları

Sinovyal tahribat olmaksızın öncelikli olarak büyük eklemleri tutan artrit, hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde görülebilmesi ile en sık görülen ekstraintestinal bulgudur.Tutulum periferik artropati, ankilozan spondilit, sakroileit, hipertofik osteoartropati, osteopeni, osteoporoz, osteomalazi, osteonekroz gibi farklı klinik şekillerde görülebilmektedir.İki major gruba ayrılır.

a) **Periferik (enteropatik, kolitik) artrit** :Tip 1 ve Tip 2 artropatiler olmak üzere gruplanmıştır.En sık kullanılan sınıflama olmasına rağmen son dönemde kullanım faydası sorgulanmaktadır.

- **Tip I artropati** — Tip I artropati oligoartriküler ve asimetriktir olup diz en sık etkilenen eklemdir.Tip I artropati, IBH'lı hastaların yaklaşık yüzde 5'ini etkiler.Az sayıda eklem tutulumu olup bu artrit formu genellikle bağırsak hastalığının alevlenmesi ile ilişkilidir.
- **Tip II artropati** — Tip II artropatide, hastalarda bilhassa metakarpofalangeal (MCP) eklemlerin tutulduğu simetrik ve poliartiküler hastalık mevcuttur (127). Tip II artropati, IBH'lı hastaların yüzde 3 ila 4'ünü etkiler ve eklem semptomları tipik olarak barsak hastalığının aktivitesine paralel değildir (127).

b) **Aksiyal Artrit**>>Tipik olarak sabahları veya dinlendikten sonra sırt ve/veya kalçalarda uzun süreli sertlik ve ağrı semptomları ile kendini gösterir.İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının %20'sinde hastalarda sırt ağrısı olmasa dahi radyografik olarak sakroileit saptanmıştır (128). Crohn hastalarının %2- 6'sında Ankilozan spondilit gelişir (129). Ankilozan spondilit hastalık aktivitesiyle ilişkili olmayıp bağırsak hastalığının tedavi edilmesi ve kolektomi ile seyri etkilenmez (130,131). Anti-TNF'ler ise tedavi için etkili bir seçenektir (132). HLA-B27 antijeni ile ilişkilidir. Primer ankilozan spondilit erkeklerde daha fazla olmasına rağmen (Erkek/kadın: 8–9/1), İBH'da spondilit kadınlarda daha ön plandadır. (%40) (133).

Tek başına Sakroiliit ise daha sık gözlenir ve HLA B27 ile ilişkili değildir (134). Hastalık alevlenmesine yol açabileceği nedeniyle nonsteroid antiinflamatuar (NSAİ) ilaçlardan mümkün olduğunca uzak kalınması önerilmektedir.

Entezit ve daktilit — Diğer SpA formlarında olduğu gibi IBH ile ilişkili artritli hastalarda da en sık görülen entezit formlarından daktilit, plantar fasiit ve aşil tendiniti ortaya çıkabilir.

Tüm bunların yanı sıra IBH tedavisinin (glukokortikoid tedavisi, osteonekroz>kemiğin avasküler nekrozu) de olumsuz etkileri eklemleri etkileyebilir. Ek olarak reaktif artrit (Reiter sendromu), Whipple hastalığı, Behçet, Çölyak hastalığı, parazitik enfestasyon, psödomembranöz kolit ve bağırsak bypass ameliyatının bir sonucu olarak ortaya çıkan artritler gibi barsak ve eklem tutulumlarıyla seyredebilen birçok durum ve bozukluk inflamatuar barsak hastalığı (IBH) ve artrit şüphesi olan hastaların ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken hususlardır.

2.1.8.2. Cilt Bulguları

İnflamatuvar barsak hastalıklarında tanı esnasında %10, hastalık seyri sırasında %20 oranında cilt bulguları görülmektedir (135). Angular stomatit, aftöz stomatit, piyostomatit vegetans, psoriasis, eritema multiforme, epidermolizis bülloza akusita, sweet sendromu görülebilmekte olup eritema nodosum ve pyoderma gangrenosum en sık görülen (hastaların %5'inde) lezyonlardır (136). Eritema nodozum, hastalık aktivasyonu ile ilişkili bir lezyondur ve %25'i spontan olarak iyileşebilir (137,138). Pyoderma gangrenosum hastalık aktivasyonundan bağımsız olup özellikle diz altında ve stoma komşuluğunda papül, püstül veya nodül olarak başlayıp derin ülserasyon gelişimi ile oluşan nekrotizan lezyonlardır (139). Skarla iyileşir yaklaşık 1/3 oranında nüks edebilirler (3,135). Cilt bulguları genellikle kolit ve ileokoliti olan uzun süreli hastalıkta görülür (140). Erkekleri ve kadınları eşit oranlarda etkiler (141).

2.1.8.3. Hepatobiliyer Sistem Bulguları

Primer sklerozan kolanjit (PSK), yağlı karaciğer hastalığı, granülomatöz hepatit, otoimmün hepatit ve pankreatit, kolestaz, safra kesesi taşı oluşumu, safra yolları karsinomu, amiloidoz ve karaciğer sirozu ekstraintestinal tutulumun hepatik bulguları olarak sayılabilir (142) Primer sklerozan kolanjiti (PSK) olan hastalarda inflamatuar bağırsak hastalığının (IBH) prevalansı (bilhassa ÜK için) yüzde 90'ı bulabilmektedir (143,144). PSK'lı hastalarda kolit, tek başına IBH'lı hastalara kıyasla sıklıkla daha erken yaşta ortaya çıkmakta olup tutulum genellikle pankolit tarzındadır (145). CH ve PSK birlikteliği olan hastalarda kolon malignitesi ve kolanjiokarsinom riski artmıştır (78) Sıklıkla serum ALP düzeyinde artış ve daha az olarak bilirubin yüksekliği ile seyretmekte olup çoğunlukla asemptomatiktir (146). Hepatik steatoz Crohn hastalarında görülen anormal karaciğer biyopsilerinin yaklaşık yarısında saptanmış olup hastalığa bağlı gelişen malnütrisyon ile steroid tedavilerinin bir neticesidir (78). Terminal ileum tutulumu veya rezeksiyonunda safra tuzu emilimi de etkileneceği için kolelitiazis bu hastalarda sık görülür (147). Safra kesesi taşı gelişiminde hastalığın tutulum yeri, hastalık süresi, bağırsak rezeksiyonu, rezeksiyon uzunluğu, hastanede gözlem sayısı ve süresi, total parenteral nutrisyon tedavisi gibi çok sayıda faktör önemli rol alabilir (91). ÇH'li hastalardaki hepatobiliyer bozukluklar genellikle hastalığın kendisinden ziyade IBH ilaçlarıyla ilişkili de olabilmektedir.

2.1.8.4. Göz Bulguları

İnflamatuvar barsak hastalıklarında göz tutulumu yaklaşık olarak %3,5 ile %11,8 arasında olduğu görünmektedir (148). Episklerit, iridosiklit, anterior üveit görülen en sık göz bulgularıdır. HLA-B27 ve HLA-B58, IBH'lı hastalarda oküler inflamasyon ile ilişkilidir. Tedavide sistemik ve topikal steroidler, sikloplejikler ve immünsüpresif tedaviler kullanılmaktadır (131). Anti-TNF'ler, refrakter üveit tedavisinde tercih edilebilir (149).

2.1.8.5. Pulmoner Tutulum

IBH ile ilişkili pulmoner parankimal ve plevral hastalığın patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte havayolu inflamatuar değişikliklerinin, bağırsakta

meydana gelen ile benzer tip inflamatuar değişiklikleri temsil ettiği düşünülmektedir (150). IBH'nın pulmoner tutulumunda fibröz alveolit, pulmoner vaskülit, apikal fibrozis, bronşektazi, bronşit, bronşiolit, trakeal stenoz, granülomatöz akciğer hastalığı görülmektedir (151).

2.1.8.6. Hematolojık Bulgular

Gastrointestinal sistemden kronik kan kaybı dolayısıyla ve emilim bozukluğuna bağlı b12, folat, demir eksiklikleri dolayısıyla anemi ve bunun yanı sıra kronik inflamasyona bağlı kronik hastalık anemisi de görülebilir (35). Makrositik anemi, otoimmün hemolitik anemi sulfasalazin tedavisine bağlı olabilmektedir. (99,152).

2.1.8.7. Üriner Tutulum

İBH'de renal taş (kalsiyum oksalat, ürat vs.) %1-25 oranında ve toplumdaki normal sıklığından birkaç kat fazla olarak görülmektedir (153). Steatorede yağ asitleri kalsiyumu bağlar, oksalat atılamayıp emilir ve böbreklerde oksalat taşları oluşur (153,154). Ürik asit taşları ise dehidratasyon ve metabolik asidozdan kaynaklanabilir. Crohn hastalığında barsak duvarının transmural tutulumuna bağlı olarak enterovaginal, enterovezikal ve enteroüreteral fistüller oluşabilir. Bu fistüller ince bağırsaktan mesaneye uzanarak tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuna neden olabilmekte, inflamasyonun bağırsaktan retroperitoneal bölgeye yayılması ile retroperitoneal apse oluşumu, üreter obstrüksiyonu ve hidronefroz gelişebilir. Uzun süreli Crohn hastalığında akut faz reaktanlarının artışına bağlı olarak renal amiloidoz birikimi gelişerek böbrek yetersizliği ve ölümlere neden olabilir (131).

2.1.8.8. Nörolojik Bulgular

İnflamatuar bağırsak hastalıklarında görülen nörolojik ve psikiyatrik komplikasyonlar %2.7 oranında olarak raporlanmıştır (155).

2.1.8.9. Kardiyovasküler Bulgular

İnflamatuar bağırsak hastalıklarında plöroperikardit, kardiyomiyopati, endokardit, miyokardit meydana gelebilmektedir.

2.1.8.10. Tromboembolik Durumlar

İnflamatuvar bağırsak hastalığında, bilhassa hastalığın aktif olduğu dönemlerde hem arteriyel hem de venöz trombus riski artmış olup bu kişilerde %1-2 oranında tromboembolik komplikasyonlar (derin ven trombozu, pulmoner emboli) olabilir (156). En sık alt ekstremitede görülmekle beraber serebrovasküler, portal ve mezenterik venöz sistemde, retina venlerinde de trombüs gelişebilir (131).

2.1.8.11. Metabolik Kemik Bulguları

Crohn hastalarında kalça, omurga, bilek ve kaburga kırığı insidansı %36 olup sağlıklı popülasyona kıyasla artmıştır (78). İnce barsak tutulumu olan Crohn hastalığında emilimin bozulması sonucu oluşan kalsiyum ve D vitamini eksikliğine ve steroid kullanımına bağlı olarak osteoporoz riski artar (157). İBH olan hastalarda osteoporoz sıklığı %2-30, osteopeni sıklığı %50 ve tüm hastalarda düşük kemik mineral dansitesi (KMD) %15 olarak ifade edilmektedir (158). Sonuç olarak osteoporoz patogenezinde kalsiyum ve D Vitamin malabsorbsiyonu, kümülatif steroid dozu, sigara kullanımı, düşük vücut kitle indeksi ve hastalık aktivitesi rol oynamaktadır. Hastaların dual foton absorbtimetre ile taranması önlem planı açısından önerilmektedir (157).

2.1.9. Komplikasyonlar

Komplikasyon oranı ÜK'ya nazaran Crohn hastalarında daha sık görülmekte olup bu sebeple ortalama yaşam kalitesi ÜK'larınkinden daha kötüdür (124). CH ile takipli hastaların önemli bir bölümünde bu komplikasyonlardan dolayı yıllar içinde veya tanı anında cerrahi ihtiyacı olabilmektedir.En sık görülen komplikasyonlar fistül, abse, obstrüksiyon ve perianal hastalık olup ÜK kadar olmasa bile Crohn hastalığında da kolon kanseri görülme riski normal topluma oranla artmıştır.Bu bilgiye rağmen hastalarda kolon kanseri gelişimi açısından tetikte olunmalı ve

kolonoskopik takip yapılmalıdır (159). Crohn hastalığında ayrıca Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma, vulva ve anal yassı hücreli karsinom gelişme riski de artmıştır (159).

2.1.9.1. Fistül

Fistüller, transmural inflamasyonun komşu organ duvarına ilerlemesi veya karın duvarından dışarı ulaşması sonucu oluşmakta olup klinik prezentasyonu fistülün lokasyonu ile ilişkilidir (160). Kolon tutulumu olan hastalarda, perianal fistül insidansı daha yüksektir (104). Total parenteral nütrisyon ve infliksimab başta olmak üzere immünomodülatör tedavi fistülün tedavisinde etkilidir (160). Hastaların %20 ile 40 ında görülebilmektedir.

2.1.9.2. Abse

Abse oluşumu hastaların % 15-20'sinde görülür (160). Apse gelişmiş olan hastalarda immünsupresif tedavinin kesilmesi ve apse drenajı ile beraber hızlıca geniş spektrumlu antibiyoterapinin başlanması gerekir (91). Sonrasında genellikle cerrahi tedavi ihtiyacı olmaktadır.

2.1.9.3. Obstrüksiyon

Cerrahinin en sık nedenidir. Kronik inflamasyon fibrostenotik darlık ve striktürlere neden olarak parsiyel veya tam intestinal obstruksiyona ve yemek sonrası ortaya çıkan kramp tarzında karın ağrısı, bulantı kusma ile seyredebilen bir gastrointestinal acil olan ileus benzeri tabloya yol açabilmektedir. Ağrının açlık ile azalması tipik olup aynı zamanda mevcut staz, bakteriyel aşırı çoğalmayı da destekleyerek mevcut tabloyu ağırlaştırabilmektedir.

2.1.9.4. Perianal Hastalık

Perianal komplikasyonlar fissür, fistül, apse ve stenozdan oluşmaktadır. Anal glandın tıkanması ve enfestasyonu sonucu oluşan perianal fistül, perianal tutulumun kronik evresidir (161). Tedavideki amaç akıntı ve ağrı gibi lokal semptomların

giderilerek anal sfinkterin fonksiyonunun korunması ve fekal inkontinansın önlenmesidir (160).

2.1.9.5. Malabsorbsiyon

Geniş ileal hastalık safra asidi emiliminin bozulması, diyare, kronik yağ malabsorbsiyonu, kalsiyum emiliminin bozulması, hipokalsemiye bağlı tetani, yağda eriyen vitaminlerin eksikliği, safra taşı oluşumu, vit b12 ve diğer besin emilimlerinin bozulması, ağır malnutrisyon, pıhtılaşma bozuklukları, osteomalazi, anemi, kilo kaybı, dehidratasyon ve nefrolitiazise yol açabilmektedir.

2.1.10. Tanı

Detaylı bir anamnez ve fizik muayenenin ardından gaita tetkikleri ve biyokimyasal kan parametrelerinin incelenmesi, endoskopik veya kolonoskopik yöntemlerle gastrointestinal sistemin incelenmesi, alınacak biyopsi ile histopatolojik incelemenin yapılması gereğinde direk grafi, usg, bilgisayarlı tomografi,manyetik rezonans gibi radyolojik görüntülemeler tanı ve takip aşamasında yapılabilir. İBH tanısı için altın standart tanı yöntemi kolonoskopi ve bu işlem sırasında alınan biyopsi numunelerinin histopatolojik incelemesidir (162).

2.1.11. Laboratuar

Kronik hastalık ve emilim bozukluğuna bağlı olarak anemi (demir eksikliği, folik asit, B12 vitamini), hipoalbuminemi, elektrolit bozuklukları görülebilirse de normal laboratuvar parametreleri de olabilir. Hastalığın aktif döneminde inflamasyon nedeniyle ESH ve CRP artışı ve lökositoz, trombositoz bulunabilir.Ancak Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein (CRP) nin normal değerleri Crohn hastalığını dışlamaz (163). Tanı ve takipte değerli bir belirteç olmasına rağmen yarılanma süresi 48 saat olup CRP düzeyi inflamasyonun derecesini tam olarak göstermez, o nedenle tek başına değerlendirilmemelidir (164).

Eritrosit sedimantasyon hızı, klinik değişimlere hızlı yanıt vermeyen bir parametre olup akut faz cevabının plazma proteinlerinde oluşturduğu değişimin ölçümüdür ve daha çok kolonik aktivitede yükselir (165).

İleumda hastalığı olanlarda yağda eriyen vitaminlerin (vitamin A,D, E, K) malabsorbsiyonu olur ve bunların semptom ve belirtileri oluşabilir.

Dışkı tetkikleri ishal ve diğer gastrointestinal semptomların, amip enfeksiyonu, Salmonella, Shigella, Clostridium difficile, Campylobacter enfeksiyonu gibi enterik patojenlerle birlikteliğini ve ayırıcı tanıdaki diğer nedenleri dışlamak için yapılmalıdır (166).

Kalprotektin nötrofillerden salınan sitozolik bir protein olup artmış nötrofil migrasyonunu işaret eder.Fekal kalprotektin veya laktoferrin varlığı fekal lökosit varlığını ve intestinal inflamasyonu gösterir (163,167). Fekal kalprotektin endoskopik aktivite ile iyi korele olup hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtını değerlendirmede, tedavi ve cerrahi sonrası nüksü öngörmede kullanışlı bir biyobelirteçtir (168-170). Ancak enfeksiyon ve neoplazi gibi hastalık durumlarında da artış göstermesi dolayısıyla spesifitesi düşüktür (163,171).

ÜK ve CH tanı ve ayırıcı tanısında perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA), anti-Saccharomyces cerevisiae antikoru (ASCA), pankreatik antibody, OmpC antibody gibi serolojık belirteçler kullanılır (172).

p-ANCA, ÜK hastalarında %20-85 oranlarında pozitif görülürken, Crohn hastalarında %2-28 pozitiflik görülür (173,174). ASCA (Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies) mantarın hücre duvarı komponentine karşı oluşan antikor olup Crohn hastalarının %39- 69'unda, Ülseratif kolit hastalarının ise %10-15 inde görülür (175). Bunun yanı sıra bu ve diğer bazı antikorlar hastalık fenotipi hakkında fikir sahibi olunmasını sağlamıştır.

Antibody to Outer Membrane Protein (Anti- OMP C) E. Coli'nin dış membran porin C (Omp C) proteinine karşı oluşan bir antikordur. Anti I2 ise Pseudomonas fluorescens ilişkili sekanstan bakteriyel transkripsiyon faktör ailesinin bir homoloğu olan I2 ye karşı gelişir .ASCA pozitif crohn hastalarının daha erken komplike oldugu düşünülmekle birlikte Omp C pozitif hastalarda perforasyon riski, I2 pozitifliğinde ise fibrostenotik hastalık ihtimalinin arttığı görülmüştür (78).

Kolonik tutulumu olan hastalarda Primer sklerozan kolanjit açısından karaciğer enzimleri kontrol edilmelidir (176). Malnutre hastalarda K vitamini

eksikliğine bağlı protrombin zamanı uzaması görülebilir.Nefrolitiyazise bağlı olarak idrar tahlilinde artmış kalsiyum oksalat kristalleri ve eritrosit görülebilmektedir.

2.1.12. Görüntüleme

2.1.12.1. Direk Grafi

Direkt batın grafileri daha çok komplikasyonlar hakkında bilgi vermekte olup obstrüksiyon-ileus sonucu hava sıvı seviyelenmesi, perforasyon varlığında ise diyafragma altı serbest hava görülür. Bazı hastalarda ise ülserler ve arada kalan sağlam doku hava dolu bir lümende yumuşak doku yoğunluğu olarak izlenebilir.

2.1.12.2. Baryumlu Grafi

Baryumlu ince barsak incelemesinde, oral yoldan baryum verilmesi ve ardından aralıklı floroskopik inceleme yapılması tek kontrastlı ince barsak pasaj grafisi olarak adlandırılmakta olup hastalığın anatomik lokasyonlarını ve aktif inflamasyonun bulgularını gösterebilmektedir. Baryumlu grafide radyolüsen halkalar ile çevrili küçük baryum birikintileri şeklinde görülen aftöz ülserler en erken bulgu olup ilerleyen aşamalarda dolma defektleri, skip area görünümü, terminal ileumun ileri derece daralması ile grafide ip belirtisi, haustrasyonların kaybolması ile izlenen kurşun boru manzarası ve fistül, sinüs traktı ve striktür gibi geç transmural komplikasyonlar gözlenebilir (35,177-179). Ancak İnce barsak pasaj grafilerinin çekimin uzun sürmesi, ince barsakların birbiri üzerine süperpoze olması, intraabdominal – ekstraintestinal patolojilerin izlenememesi ve uzun süren çekim nedeniyle yüksek X ışını maruziyeti olması, mukozal patern hakkında fikir vermemesi, transit süresinin uzun olduğu ve sekresyonun arttığı durumlarda luminal yüzeyin detaylı incelenememesi gibi bir takım dezavantajları vardır (180,181). Gelişmiş ve daha az X-ray içeren tanı yöntemlerini gelişmesi nedeniyle ince barsak pasaj grafileri günümüzde kullanılmamaktadır.

2.1.12.3. Enteroklizis

Bu incelemede transnazal ya da peroral yolla takılan duodenum sondası ile pilor geçilip proksimal jejunum kataterize edilerek baryum istenilen hızda enjekte edilebilir. Enjekte edilen baryum doğrudan treitz ligamanının distaline ulaşır ve tek kontrastlı görüntülemeler elde edilir (182,183). Böylece transit süresi kısalmış olur ve lümenin kontrollü şekilde yeterli distansiyonu sağlanır (181,183). Baryum solüsyonu sonrasında hava, CO2 yada metilselüloz solüsyonu verilerek çift kontrastlı incelemeler yapılır (184). Dilatasyonun kataterizasyonla yapılması incelemenin ince barsak pasaj grafisine göre çok daha pratik olarak 20- 30 dakika gibi bir sürede yapılmasını sağlar (181,185). Dezavanatajları ise uygulayıcı bağımlı bir tetkik olması, pozisyon vermedeki güçlükler, ekstraintestinal patolojilerin saptanamaması, nazojejunal kateterizasyon zorunluluğu nedeniyle hasta konforuna olan olumsuz etkisi ve radyasyon maruziyetidır (186). Enteroklizis ince barsak peristaltizmini, striktürlerini, dilatasyonlarını, fistülleri ve mukozal yüzey özelliklerini iyi şekilde inceleyebilmektedir (187,188). Enteroklizis, Crohn hastalığı tanısı şüpheli olduğunda, ileoskopi ile ulaşılamayan jejuno-ileal tutulumu değerlendirmek için yapılabilir (187). Son dönemde enterografi tekniklerindeki gelişmeler enteroklizis gibi invazif bir yöntemin kullanılması ihtiyacını önemli ölçüde azaltmıştır.

2.1.12.4. Ultrasonografi

Ultrasonografi karaciğer ve pankreatobiliyer sistem gibi solid organların değerlendirilmesinde ön planda kullanılmakta olup barsak hastalıklarının tanı ve takibinde kullanımı sınırlıdır. USG, Crohn hastalığı (CH) ön tanısı olan hastaların ilk değerlendirmesi ve ilk tanısında, İBH tanısı olan hastalar için ise hastalığın anatomik yerleşimi ve yaygınlığının değerlendirilmesi, varsa intraabdominal komplikasyonların tespit edilmesinde ve böylece İBH tanısı olan hastaların takibinde, cerrahi/ medikal tedavi gören hastaların tedaviye yanıtlarının ve prognozunun tespitinde kullanılır.USG nin noninvaziv, kolay ulaşılabilir, ucuz ve iyonizan radyasyon içermemesi gibi bazı avantajları vardır.Radyasyon ve kontrast ajan içermemesi nedeni ile gebelerde güvenlidir.Normal barsak duvar kalınlığı ince barsak için 3 mm, kolon için ise 4 mm'den az olup normal barsak lümen çapları ise ince barsakta 3 cm iken, kolon lümen çapı çekumda 9 cm, transvers kolonda lümen

çapı 5 cm den azdır (189). USG'de etkilenen barsak segmentinde haustrasyon kaybı ve inflamatuar reaksiyon, artmış barsak duvar kalınlığı, artmış lümen çapı, fistül, abse, ileus/subileus, kanser gibi intraabdominal komplikasyonlar, bazı barsak dışı bulgular, mezenterde hiperekojen heterojen kalınlaşma, luplar arasında sıvı veya lenfadenopati tespit edilebilmekte olup ödemli, kalın, hipoekoik barsak ansından sağlam barsağa geçiş hattının seçilmesi, barsak duvarındaki ülserler, özellikle derin fissür tarzı ülserlerin USG'de hiperekoik çizgiler şeklinde görülmesi, peristaltizmi bozulmuş barsak segmentinin sert ve hareketsiz görülmesi, doppler incelemede tüm duvar katmanlarında vaskülarite artışı, aktif inflamasyon durumunda barsak perfüzyonunda artış sonucunda barsak duvarındaki renk sinyallerinde artış görülmesi ve bu sayede hastalığın anatomik yerleşimi ve yaygınlığının değerlendirilmesi mümkündür (190-194). Barsak obstrüksiyonunda tıkanıklık seviyesinde barsak duvarında kalınlaşma ve daralma, sıvı içerik ile dolu genişlemiş, dilate barsak segmenti, ayrıca Crohn hastalığına eşlik edebilecek olan karaciğer steatozu, safra taşları, böbrek taşları gibi patolojiler de saptanabilir (195). Abse kompleks, sıvı ve gaz içeren düzensiz hipoekoik bir kitle şeklinde, fistüller hipoekoik kanallar/çizgiler şeklinde görülür. USG'nin abseyi saptamadaki duyarlılığı %71-100, özgüllüğü % 77-94 iken fistülü göstermedeki duyarlılığı %50-89, özgüllüğü ise %90-95'tir (296-201). Kontrastlı renkli doppler, bağırsak duvarında vaskülarizasyonu gösterdiği için fibrotik (intramural kan akımı azalmış) ve inflamatuar (intramural kan akımı artmış) duvar kalınlığının ayrımını sağlar (202). USG'nin dezavantajları ise obezite ve barsak gaz içeriğinden etkilenmesi, tüm gastrointestinal kanal kısımlarının incelenememesi ve işlem kalitesinin bir oranda yapan kişiye bağımlı olması sayılabilir (195). Ultrasonografi tecrübeli bir hekim tarafından yapıldığında hastalık aktivitesini değerlendirmede sensitivite ve spesifitesi BT enterografi veya MR enterografiye benzer olmasına karşın proksimal hastalık ve kolonik segmentlerin değerlendirilmesinde kesin tanı ihtimali düşüktür (203).

2.1.12.5. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT), İntraabdominal ve retroperitoneal abse gibi süpüratif lezyonların ve lümen dışı komplikasyonların görüntülenmesinde altın standart yöntemdir (204). BT ile kolaylıkla değerlendirilen lümen dışı, ekstramukozal, mezenterik patolojiler ve inflamasyonun komşu organlara yayılımı

baryumlu grafiler ve endoskopik inceleme yöntemleri ile saptanamaz (205). Erken evrelerde mukozal ödem ileri evrelerde barsak duvar kalınlaşması görülür (205). Yüzeyel mukozal lezyonların değerlendirilmesinde BT yetersiz olabilirken ince barsak obstrüksiyonlarında, tümoral patolojilerin ekstramural komponentlerinin değerlendirilmesinde, perforasyon şüphesi varlığında, intestinal iskemi şüphesinde ilk tercih edilecek yöntem BT'dir (206,207).

- BT Enteroklizis :Teknolojik ilerlemelerle son yıllarda daha da geliştirilen multi dedektörlü BT cihazları (MDBT) ile tek bir nefes tutumu süresince elde edilen 1 mm'den ince kesit kalınlıklı görüntüler ve bunlarla oluşturulan multiplanar reformat imajları, ince barsak patolojilerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ve karakterize edilmesine olanak vermekte, ekstraluminal komplikasyonlar ile ekstraenterik patolojilerin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır (208-211). İnce barsak distansiyonunun sağlanabildiği konvansiyonel enteroklizis ile ekstraluminal patolojileri de gösteren BT yöntemi kombine edilmiş ve bu sayede konvansiyonel enterokliziste de görüntülenebilen mukozal ve mural patolojilerin yanı sıra aynı görüntülemede ekstralüminal-ekstraintestinal apse ve fistül gibi komplikasyonları da saptayabilen bir yöntem olarak BT enteroklizis elde olunmuştur (211,212). Bu yöntemde nazojejunal kateterizasyon yapılarak çekim öncesinde floroskopi altında suda çözünen iyotlu bir kontrast maddenin infüzyonu ile ince barsakların distansiyonu temin edilir.Ne var ki, nazojejunal entübasyonun tolere edilmesi güç bir işlem olması ve kataterizasyonun floroskopi altında yapılması nedeniyle ek radyasyon maruziyeti gerektirmesi bu tetkikin en önemli dezavantajlarıdır (213).
- BT enterografi (BTE) ise BT enteroklizisten farklı olarak nazojejunal entübasyon ve ek radyasyon maruziyeti bulunmamakta olup bu yöntemde hastaya intravenöz kontrast madde verildikten sonra standart BT'den farklı olarak gereken barsak distansiyonunu sağlamak için oral 1500-2000 ml kontrast madde verilir (214). BT Enterografide oral kontrast olarak kullanılan maddeler pozitif ajanlar ve su gibi nötral ajanlar olarak ikiye ayrılır ve bu ajanlar mukozal değerlendirme için yeterli distansiyonun gelişmesini sağlarlar (215). Barsaklardaki maksimum

distansiyonun BT Enteroklizis ve konvansiyonel enteroklizis tekniklerindeki nazojejunal entübasyon yöntemiyle sağlanabildiği gösterilse de BT Enterografide kullanılmakta olan oral hiperhidasyon yönteminin de yeterli etkinlikte olduğu, ayrıca kullanılan nötral ajanların pozitif kontrastlara kıyasla lümen içi homojeniteyi ve barsak dilatasyonunu daha iyi sağladığı, pozitif ajanlarla gerçekleştirilen işlemlerde lümen ve barsak duvarı arasındaki atenüasyon farkının azalması nedeniyle patolojik mural kontrastlanmanın atlanmasına yol açabiliceği görülmüştür (216,217).

Yeterli barsak distansiyonunun başarılabildiği durumlarda duvar kalınlığının 3 mm ve üstü olması halinde artmış olarak değerlendirilir (210). İVKM sonrası izlenen kontrastlanma paterni, kalınlaşmanın derecesi ve simetrik olup olmadığı, tutulumun uzunluğu, lezyonun ince barsak seyri boyunca lokalizasyonu (proksimal ya da distal), barsak duvarındaki tutulum derecesi (mukozal, submukozal ya da serozal),ayrıca mezenter ve damar patolojileri ayrı ayrı incelenmelidir (217). Lümeni kollabe ve yeterince distandü olmamış barsak anslarının yanlış olarak duvar kalınlaşması lehine değerlendirilebilmesi ve jejunal segmentlerin normalde daha fazla kontrast tutması kesitsel yöntemlerdeki tuzaklardan olup değerlendirme yapılırken muhakkak akılda tutulmalıdır (210,214,217).

Segmental mural hiperatenüasyon mural çizgilenme (çift–halo veya target bulgusu), vasküler engorjman veya mezenterik yağlı planlarda dansite artışı aktif enflamasyonu düşündürmektedir. İntramural yağın bulunması geçirilmiş veya kronik enflamasyonu gösterirken intramural ödemin izlenmesi aktif inflamasyon lehine olup yine intramural alanda izlenen ve duvarda bilaminar görünüme neden olan yumuşak doku atenüasyonu da inflamatuar tutulumu destekler. Crohn hastalığı barsak duvar tutulumu genellikle mesenterik yüzde, asimetrik olup yeterli distansiyonun sağlandığı bir barsakta duvar kalınlığının 3 mm'nin üzerinde olması kalınlaşma lehine düşündürmektedir. Ayrıca mezenterik yüzdeki enflamasyon antimezenterik yüzde psödosakküler görünüme neden olabilir. Fistüller ince barsak ansından başlayan hiperatenüe trakt şeklinde bir görünüm oluştururken perianal bölgedeki fistüller çoğunlukla kronik olmaları nedeni ile anorektum ile izodens karakterde görülebilir. Abseler genellikle ya mezenter yaprakları arasında ya da retroperitoneal

lokalizasyonda olup inflame barsak ile bir sinus traktı aracılığı ile bağlantılıdır. Crohn hastalarında BT enterografinin fistül, apse gibi ekstraintestinal bulguları, "skip" lezyonları ve konglomere kitleleri göstermede çift kontrastlı baryumlu grafiden üstün olduğunu bildiren araştırmalar mevcuttur (212,218). Crohn hastalığında tutulan ince barsak segmentlerinin mezenterik yüzü boyunca fibröz yağlı dokuda proliferasyon meydana gelebilmekte ve bu cerrahi açıdan patognomonik olarak kabul edilmektedir.Kimi çalışma ve araştırmacılar Crohn hastalığındaki perienterik yağ dokusunun sadece inflamasyonun basit bir sonucu olmadığını, aslında hormonal olarak aktif olduğunu ve inflamatuar süreci hızlandırıcı etkisi olabileceğini göstermişlerdir (219). Crohn hastalığının nefrolitiazis, kolelitiazis, primer sklerozan kolanjit ve lenfoma gibi komplikasyonlarının tanısında da BT enterografi önemli ve etkin bir tanı yöntemidir (220).

2.1.12.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme

İnce barsakların MRG ile incelenmesinde solunum hareketleri sırasında oluşabilecek artefaktları engellemek için görüntüleme nefes tutma süresi içerisinde gerçekleştirilmeli, barsak hareketlerinin engellenmesi ve lümen genişlemesini sağlamak için de antiperistaltik ilaçlar, glukagon ya da Hyozin-N-ButilBromid intravenöz (İV) yolla verilmektedir (221-224) Batının tümü inceleme alanına girmeli ve lümen yeterli genişliği ve distansiyonu sağlanmalıdır.

- MR enteroklizis yönteminde hastaya floroskopi eşliğinde nazojejunal kateter takılarak hasta MRG odasına alınıp bu yolla 1.5-2 litre sıvı pompa yardımı ile verilmekte ve hasta MRG ile monitörize edilmektedir (225,226).
- MR Enterografi (MRE) olarak adlandırılan yöntemde ise kateterizasyon olmaksızın inceleme öncesi hastaya oral olarak kontrast madde içirilerek ve hatta bazen antiperistaltik ajanlarca desteklenerek barsak distansiyonu sağlanması ve sonrasında iv kontrast madde verilerek MRG ile görüntülenmesidir. Yöntemin dezavantajları, hastanın kısa sürede çok miktarda sıvı içmek zorunda olması, midenin boşalması için dışarıdan müdahale edilememesi ve barsaklarda yeterli gerginlik ve genişlemenin sağlanamamasıdır (227). MRG, iyot içerikli kontrast ve radyasyon

içermemesi nedeniyle daha güvenli olarak değerlendirilebilmekte ancak bunun yanı sıra MRG, BT' ye nazaran ulaşılması zor pahalı ve uzun süren bir tetkik olup daha fazla hasta uyumu gerektirir. MRG'da pozitif, negatif ve bifazik kontrast ajanlar kullanılabilir ki bunlardan su bifazik olup en çok kullanılanıdır.Genellikle T1 ağırlıklı sekanslarda siyah lümen, T2 ağırlıklı sekanslarda parlak lümen görüntüsü oluşturur.

Mr enterografi, endoskopik olarak ulaşılamayan ince bağırsak segmentlerinin vaziyeti hakkında bilgi verebilir (228,229). Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu (ECCO) 2009 yılı çalıştayı talimatnamesine göre, Crohn hastalığının intestinal tutulumu ve ekstramural komplikasyonlarının gösterilmesinde tanısal doğruluğu en iyi görüntüleme yöntemleri MR/BT enterografi veya MR/BT enteroklizis kabul edilmiş olup MR'nin duyarlılık ve özgüllüğü %93'ün üzerindedir (139).

Fistül traktının tarifi ve kesin tanısı için perianal fistül veya apsesi bulunan hastalar pelvik MR ile ayrıntılı değerlendirilmelidir (230). İnce bağırsak striktürlerini göstermede MR enteroklizis, enteroklizise kıyasla daha önde görülmüş olup fibrotik darlığın inflamatuar darlıktan ayrımını sağlar (231).

2.1.12.7. Endoskopi-Kolonoskopi

Crohn hastalığı tanısında ileokolonoskopi altın standart olup Crohn hastalığı tanısını doğrulamak, hastalık lokasyonunu değerlendirmek, şiddetini belirlemek, tedavi yanıtını değerlendirmek, tanısal amaçlı olarak biyopsi almak, ameliyat sonrası nüksün saptanmasında veya polipektomi, striktür dilatasyonu için tedavi amacıyla yapılabilir (81, 232). Crohn hastalığının en erken bulgusu olan aftöz milimetrik ülserler zamanla geniş zımba deliği, uzun serpinginöz veya geniş uydu ülserler haline dönüşebilirler (233). Ülserler genellikle kolonoskop eksenine paralel uzanırlar.İncelemede normal görünümlü mukoza arasında inflamasyon görülen mukoza alanları (skip lezyonlar) bulunur ki bu hastalık için tipik endoskopik bulgudur. (233). Tutulum gösteren ve göstermeyen segmentlerden alınan biyopsiler ile tanının doğruluğu arttırılır (35). Crohn hastalığı tutulum yerlerine göre, terminal ileumun tutulduğu ileit, terminal ileum ve kolon segmentleri tutulduğu hastalıkta ileokolit ve yalnız kolon tutulduğu zaman ise kolit olarak adlandırılır (234). Crohn hastalarında endoskopik aktivasyonu belirlemek için kullanılan SES- CD skorlama

sistemi; rektum, sağ kolon, transvers kolon, sol kolon ve ileum olmak üzere 5 ayrı alanda ülser derinliğinin, ülser yüzey alanının, darlık varlığı ve derecesinin değerlendirildiği bir skorlama sistemidir (115). Crohn hastalığını ayırıcı tanıdaki diğer hastalıkladan ayıran 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 görülmesidir (236). Crohn kolitleri çekum ve sağ kolonda şiddetli görülebilir ancak genellikle rektumu tutmaz (237). Kitle ve striktür görülmesi halinde bu alandan biyopsi alınması tanı için fayda sağlar. İleal ya da kolonik striktürler endoskopik yöntemlerle balonla genişletilebilir.Dispeptik şikayetlerin olması halinde Crohn hastalığının üst GİS tutulumu açısından değerlendirilmesi üzere üst GİS endoskopisi planlanmalıdır. Pediatrik Crohn'da tanı anında üst GİS endoskopi gerekirken erişkin hastalarda semptom yokluğunda rutin üst GİS endoskopi yapılmaz.Terminal ileitiste tanı için lezyona ulaşmak ve endoskopik biyopsi gerekir (235). Kolit teşhisi için kolonoskopi ile beş farklı yerden en az iki biyopsi alınması, fulminan kolitli hastalarda da her bölgeden en az 2 örnek alınması önerilmektedir (35). Akut şiddetli kolitte tam kolonoskopi nadiren gerekli olup bazen kontrendike dahi olabilir (238). Özefagoduodenoskopi ve kolonoskopinin ince bağırsağın değerlendirilmesinde yeterli olmaması, ince barsakların sadece proksimal ve distal kısımlarının izlenebilmesi nedeniyle radyolojik görüntüleme yöntemlerinin, özellikle ince bağırsak hastalıklarında önemi büyüktür. İnce bağırsakların değerlendirilmesinde kapsül endoskopi ve çift balon enteroskopi yöntemleri de kullanılabilir. Kapsül endoskopide kapsül hastaya yutturulduktan sonra toplanan dijital görüntüler bilgisayar ortamında düzenlenerek video görüntüsü şekline getirilir (239). Kapsül endoskopinin ince bağırsak CH için negatif prediktif değeri çok yüksektir (240). Non-invaziv oluşu hasta konforunu artırması hastanede yatış gerektirmemesi avantajları olup dezavantajları ise ekstraluminal patolojileri göstermemesi ve terapötik işlem yapılamamasıdır (187,241,242). Obstruksiyon şüphesi durumunda kapsülün retansiyon riski gözönünde bulundurulmalıdır. Çift Balon Endoskopi (Double-Balloon Endoscopy) ise hem anal hem de oral yol ile ince barsağın daha derin kesimlerine ilerletilebilir ve genel anestezi olmaksızın tüm ince barsağın hem endoskopik olarak gözlenmesine, hem de tedavisine olanak sağlar (187,240,241). Çift balon enteroskopinin kapsül endoskopiye göre başlıca avantajı

ince bağırsaktan biyopsi alınmasını sağlaması ve terapötik işlemlerin gerçekleştirilebilmesidir (245). Ancak kapsül endoskopiye göre daha zor ve invaziv bir prosedür olması, özelleşmiş ekip ve donanım gerektirmesi gibi dezavantajları mevcuttur (187). Endoskopik görünümün klinik düzelme ile zayıf korelasyon göstermesi nedeniyle inflamasyonun takibinde endoskopi tekrarının yeri bulunmamaktadır (246). Lümen dışı bulgularda da radyolojık görüntüleme yöntemleri önem kazanmaktadır.

2.1.12.8. Sintigrafi

İBH'da primer teşhiste rolleri olmamakla birlikte Crohn hastalığının yaygınlığı ve şiddetinin değerlendirilmesinde, tam kolonoskopik incelemenin yapılamadığı veya diğer görüntülemelerin negatif olduğu durumlarda inflamasyonun ölçümünde sintigrafi kabul edilmiş bir metoddur (247).

2.1.13. Prognoz

Sigara içilmesi, 40 yaşın altında başlangıç, genç yaş, yaygın ince barsak tutulumu, başlangıç döneminde steroid tedavisine ihtiyaç duyulması, teşhis sonrası beş yıllık dönem içinde kompleks perianal hastalık gelişimi, kolon rezeksiyonu, iki veya daha fazla ince barsak rezeksiyonu ve stoma ile beraber konstrüksiyon yapılması kötü prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir (88). CH için 10 yıllık cerrahi rezeksiyon riski yaklaşık yüzde 50'dir (248). Ülseratif kolitte kolon kanseri riski daha fazlayken bu risk Crohn hastalığında nispeten daha azdır (249). CH ve PSK birlikteliği olan hastalarda kolon malignitesi ve kolanjiokarsinom riski artmıştır (78). Crohn hastalığında ayrıca Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma, vulva ve anal yassı hücreli karsinom gelişme riski de artmıştır (159). Hepatosplenik T hücreli lenfoma dahil olmak üzere lenfoma riski halen tartışılmakta olup Anti-TNF ve immünomodülatör ilaçların uzun dönem birlikte kullanımının da lenfoma riskini artırdığı ifade edilmektedir.

2.1.14. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda diyare ve karın ağrısının ön planda olduğu Shigella, Yersinia, Campylobacter, Amip, Esherichia coli gibi patojenlerin yol açtığı enfeksiyöz kolit yer alır ki tanı dışkı örneklerinin bakteriyel kültürleri sayesinde konulabilir. Amebiyaziste ileoçekal kitle görünümünde ameboma görülmesi Crohn ile karışabilir.Yersinia psodotuberkulozisinde ise ileoçekal abseleşen granülomlar görülebilmektedir.Uzamış diyarede giardia gibi protozoal hastalıklar ile Clostridium difficile psödomembranöz enterokolit düşünülebilir.Tüberkülozun yaygın olduğu ülkelerde kolonoskopi sırasında biyopsi alınırken tüberküloz yönünden de PCR ve kültür alınması GİS TBC açısından önemlidir (250). Mycobacterium ve CMV infeksiyonlari da ileit tablosu ile seyredebilmekte olup CMV'de tanı intranükleer inklüzyonların gösterilmesiyle konur. Herpes simpleks virüsünde ise semptomlara sakral tenesmus ve parestezi eşlik edebilmekte olup tanı rektal biyopsi ile konulur (78). Yaşlı, iskemik hadisesi veya abdominovaskuler cerrahi öyküsü olan hastalarda iskemik kolitten, orta yaş kadın hasta grubunda kollajenoz kolitten ayrımı yapılmalı, terminal ileum tutulumlu GİS adeno ca, lenfoma veya metastatik maligniteler konusunda dikkatli olunmalıdır. Kollajenöz kolitte histopatolojik olarak artmış subepitelyal kollajen birikimi ve artmış intraepitelyal lenfosit görülür (78). Tropheryma whipplei bakterisinin neden olduğu Whipple hastalığından ise ince bağırsak biyopsi örneklerinin periferik acid- schiff (PAS) ile boyanması sonucu lamina propriadaki makrofajlarda inklüzyonların gösterilmesi tanı konulur (251).Yine sağ alt kadranda karın ağrısı ile başlayabilecek divertikülit, akut apandisit, tuba ovarian patolojiler ,PID,ektopik gebelik dışlanmalıdır.HSP, Behçet, Takayasu arteriti, Wegener granulomatozis kimi intestinal iskemiye kimi ise longitudinal ülserlere yol açabilmesi ile ayırıcı tanıda yer alan hastalıklardır.Ayırıcı tanıda yer alan en önemli hastalık ise Ülseratif kolit olup Ülseratif Kolit ile Crohn hastalığı tutulan bölgenin lokalizasyonu, lezyonun dağılım şekli, komplikasyonlar, histopatolojik bulgular ve serolojik testler ile birbirinden ayrılır (250). Hemen daima rektum tutulumu olması ve sıklıkla hematokezya şikayeti ile gelmesi, ince barsak tutulumunun nadir olması, granulom ve transmural tutulum yapmaması, mukoza ve süperfisiyal submukoza tutması ve segmantal tutulum yapmaması rektumdan proksimale doğru atlamasız olarak ilerlemesi ile Crohn'dan ayrılır.

2.1.15. Tedavi

Crohn hastalığı rekürren ataklarla seyredebilen kronik yaşam boyu süren bir hastalık olup amaç hastalığın yaygınlık ve ciddiyetini belirledikten sonra buna uygun olarak tedavi modalitelerini uygulayarak atakların kontrolünü, klinik remisyonu ve remisyonun idamesini sağlamak, komplikasyonları azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Tedavi akut hastalıkta remisyonun sağlanması ve remisyonun idamesi olarak 2 basamaklıdır.Tedavi seçiminde ilaç advers etkileri, önceden alınan tedaviler, ekstraintestinal tutulum ve komplikasyonların varlığı da dikkate alınmalıdır (49). Endoskopik remisyon, azalmış cerrahi oranları ve düşük relapslar ile korele olması sebebiyle yeni tedavi hedefi olup yapılan incelemede mukozada ülserlerin bulunmaması olarak tanımlanır (252). Agresif hastalık için risk faktörleri, hastalığın 30 yaş altında başlangıç göstermesi, ekstansif anatomik tutulum bulunması, perianal hastalık eşlik etmesi, derin ülserler bulunması, geçirilmiş cerrahi olması ve stenozan veya penetran hastalıktır (253).

2.1.15.1. Beslenme

a) **Diyet:** Bu grup hastalar için genel geçer bir diyet bulunmayıp diyet daha çok hastaya spesifiktir.Az ve sık beslenmenin yararlı olabileceği düşünülmektedir.İshali olan hastalarda sıvı kaybının karşılanması için bol sıvı takviyesi alınması,bu grup hastalarda kızarmış ve yağlı gıdalardan uzak kalınması,laktoz intoleransı sık görülmesi nedeniyle ishal ve gaz semptomu ön planda olanlarda süt ürünlerinin dikkatli kullanılması, obstrüksiyon ihtimali olabilecek hastalarda düşük lifli diyetle beslenme,rezeksiyon yapılan hasta gruplarında yağ malabsorbsiyonu nedeniyle düşük yağlı beslenme ve gereğinde B12 ve D vitamini replasmanları gerekli olabilmektedir.Steroid tedavisi alan hastalarda tuzsuz diyete uyum önemlidir.

b) **Enteral tedavi:** Yetersiz alım ve büyüme geriliği olan çocuk ve ergenlerde nazogastrik yoluyla ek enteral beslenme yapılabilir.Çocukluk çağında ekslusif enteral nutrisyon (EEN) (hastanın sadece verilen belirli beslenme solusyonlarıyla beslenmesi) remisyon indüksiyonunda steroidler

ile eş etkinlikte bulunmaktadır, steroidlerin bu yaş grubunda büyüme üzerine yan etkileri nedeniyle tercih edilir.

Erişkin yaş grubunda ise uyum sorunları ve faydasının net olarak gösterilememiş olması nedeniyle EEN daha az sıklıkla kullanılır. Malnutrisyonun negatif sonlanım noktalarıyla ilişkisi gösterilmiş olduğundan malnutrsiyonu olan hastalarda oral ve gerekirse parenteral beslenme desteği sağlanmalıdır.

c) **Total parenteral nutrisyon :**Yetersiz alım ve ileri derecede kilo kaybı olan ileri derecede obsruksiyon ya da yüksek debili fistülü bulunan şiddetli ishal karın ağrsı gibi nedenlerle enteral beslenmeyi tolere edemeyen ve cerrahi planlanan vakalarda kısa süreli tercih edilebilir.Kısa barsak sendromu nedenli az sayıda bir hasta grubunda uzun süreli olarak kullanılması gerekli olabilir.

2.1.15.2. Medikal Tedavi

Semptomatik tedavide terminal ileum rezeksiyonu sonrası bozulan safra asidi absorbsiyonuna bağlı ishalde kolestiramin, kolesevelam ve kolestipol fayda sağlayabilir. Bu hastalarda fistüller, motilite bozuklukları ve ileal rezeksiyon nedenli bakteriyel aşırı çoğalmanın tedavisinde geniş spektrumlu antibiyotikler tercih edilebilir. Bunun yanı sıra abse, fistül gibi CH'na bağlı gelişen komplikasyonların tedavisinde de geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmaktadır (139). Fistül ve apse varlığında metronidazol ve siprofloksasin, en sık olarak kullanılan antibiyotiklerdir.Bunun yanı sıra laktoz intoleransı ve kısa barsak sendromundan kaynaklı ishalde ise antidiyareik ajanlar fayda sağlar ancak toksik megakolon riski nedeniyle aktif -ciddi kolitte antidiyareik ilaçlar kullanılmaz.Spesifik ilaç tedavilerinde ise 5-asa bileşikleri,steroidler,immünomodülatör ilaçlar, TNF alfa blokerleri, Anti integrin ajanlar ve diğer tedavi rejimleri hastalık aktivasyonu, lokasyonu daha önceki tedavi yanıtları ve diğer birçok faktör göz önünde bulundurularak kullanılabilmekte olup ilerleyen sayfalarda bahsedilmiştir.

2.1.15.2.1. Antibiyotikler

Etkinlikleri net olarak ispat edilmiş olmasa dahi fistülizan Crohn hastalığının tedavisinde antibiyotikler, klinik pratikte genellikle ilk tercih edilen ajanlar olup bu uygulama tedavi algoritmlerine girmiştir. Kolonik crohn hastalığında da immunsupresif tedavilerle beraber bir alternatif strateji olarak tercih edilebilinir. Ciddi, toksik, fulminan kolitte ise ıntravenöz formda antibiyotikler başlanabilir.

Bir araştırmada metronidazol tedavisinin Crohn hastalık aktivite indeksinde (CDAI) bir miktar puan düşüşü yaptığı, plaseboya kıyasla iyileşme sağladığı gösterilmiş, ancak genel olarak remisyon induksiyonunda plasebodan daha yararlı olmadığı belirtilmiştir (254). Kimi çalışmalarda ise 16 hafta süre ile metronidazol kullanımı sonrası elde edilen cevap oranı sulfosalazine verilen cevap oranına benzer bulunmuş, Siprofloksasin 6 haftadan uzun süreli kullanımında aktif Crohn hastalığında mesalazine benzer etkinlik saptandığı söylenmiştir (255,256). Metranidazol 6 aydan uzun süreli kullanımında sık görülebilen yan etkisi periferik nöropati olup ağızda metalik tat, bulantı, idrarda siyah renk ve disülfiram benzeri etki diğer yan etkilerdir. İndüksiyon tedavileri üzerine yapılan bir çalışmada ise metronidazol ve 5-ASA karşılaştırılmış ve her iki kolda da %25 remisyon sağlanmıştır (139). Karında inflamatuar kitle varlığında kortikosteroidlerle birlikte geniş spektrumlu antibiyotikler de verilmelidir. Antibiyotikler içerisinde en çok tercih edilenleri metranidazol ve siprofloksasin olup eşlik eden abse, fistül gibi CH'na bağlı gelişen komplikasyonların tedavisinde de kullanılmaktadır (139). Rifaksimin tedavisinin Crohn hastalığında etkisinin daha az olduğu izlenmiştir (78).

2.1.15.2.2. 5-Aminosalisilik Asit

Sıklıkla inflamatuar tip hastalıkta kullanılan sulfosalazin, mesalamin, olsalazin, balsalazid 5-asa formulasyonlarıdır.Etki mekanizması araşidonik asit kaskadını,lenfosit ve monosit fonksiyonlarını suprese eder ve plazma hücrelerinin immunglobulin sentezini ve serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azaltır.Yan etkileri nadir olup bulantı, kusma, ishal, pankreatit ve interstisyel nefrit yapabilir.Oral mesalamin ajanları ph duyarlı reçinelerle kaplanmış, ph 6-7 arasında zamana bağlı salınımlı etki göstermeleri dolayısıyla daha çok terminal ileum ve sağ kolonda etki gösterirler.Kolon boyunca yavaş salınım yapan preparat da mevcuttur.Hafif şiddette

Crohn hastalığının indüksiyon tedavisinde Mesalaminin (5- ASA) ilk ajan olarak etkinliği tartışmalı olmasına karşın klinik pratikte sık kullanılmaktadır (257). Sulfasalazin ise sulfopiridine azo bağı ile bağlı 5-ASA içermekte olup yan etkileri 5-ASA' ya nazaran daha sıktır. Bulantı, baş ağrısı, lökopeni, geri dönüşümlü oligospermi, bozulmuş folat metabolizması, agranülositoz, alerjık reaksiyonlar, hepatit pankreatit, ateş, döküntü, hemolitik anemi, nötropeni, pnömonit yan etkileridir (78). Folatla birlikte uygulanması gerekmekte olup sulfosalazin tolere edememiş olan hastaların çoğu mesalamin tolere edebilir.Olsalazin ise iki molekül meselamin'in azo bağı ile bağlanmasından oluşur (258). Ayrıca yapılan çalışmalarda 5-ASA bileşiklerinin Crohn hastalığında remisyonun idamesinde plasebodan üstünlüğü kanıtlanamamıştır (78). Bazı çalışmalarda ise uzun etkili meselazinin 4 gr/gün kullanılmasının ileit, ileokolit ve kolitte etkili olduğu belirtilmiş olmasına rağmen sulfosalazine veya olsalazine etkinliği tam olarak ortaya konamamıştır (259,260). Hafif- orta düzeydeki aktif CH'da indükisyon tedavisinde sülfasalazin dozu 3-6 gram/gün, meselazin dozu ise 3,2- 4 gram/gün şeklinde verilir (139). Cochrane metaanalizine göre sadece sulfasalazin kolonik Crohn'da minimal fayda sağlamakta olarak bulunmuştur (261). 5-ASA bileşiklerinin supozituvar ve lavman formu da bulunmakta olup daha çok kolonda etkilidir.

2.1.15.2.3. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler lipokortin sentezini arttırıp fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek eikosanoid sentezini azaltır, makrofajların aktivasyonunu, lenfosit, monosit, eosinofil ve bazofil lökositlerin sayısının azalmasını, lizozomal membranların stabilize edilmesini, pro-inflamatuar sitokinler olan TNF-α ve IL-1, İL-6 sentezini inhibe edilmesini ve kompleman sisteminin inhibe edilmesini temin ederek inflamasyonu suprese ederler.

Hidrokortizon veya metilprednizolon ıv formuyla, prednizon ve metilprednizolon oral formuyla kullanılabilmektedir.Günümüzde advers etkileri daha seyrek olan yeni steroidler (flutikazon ve budesonid) tercih edilmektedir.Sistemik kullanımlarda erken dönemde glukoz intoleransı, akne, ay dede yüzü, ödem, dispepsi, strialar, kilo alımı, uyku bozuklukları ve duygudurum değişiklikleri gibi advers etkiler görülebilmekte olup hirsutizm, diyabetes mellitus, myopati,

subkapsüler katarakt, emosyonel bozukluklar, femur başı osteonekrozu, osteoporoz, enfeksiyonlara yatkınlık ise geç dönem olarak 12 haftanın üzerindeki üzerindeki kullanımlarda ortaya çıkabilmektedir (139).

Steroidler remisyon indüksiyonu için kullanılırlar, ancak idame tedavide etkili bulunmamış olup çeşitli yan etkileri sebebiyle de uzun dönem kullanımı tercih edilmemektedir (262). Kılavuzlar alevlenme ve atak dönemlerinde 30-40 mg prednison veya 9 mg budesonid başlanıp, 6-8 haftada doz azaltılarak kesilmesini önermektedir (263). Budenoside tedavisinde yan etki daha seyrek görülmektedir (%33) (264). Hafif-orta şiddette ileal ve ileoçekal hastalıkta lokal etkili glukokortikoid olan budesonid tercih edilebilinir (265).

Hastaların oransal olarak %80'den fazlasında birinci ayda tedaviye yanıt vardır (266). Budesonid 9 mg/gün dozunda yaklaşık 2 ay kullanılıp daha sonra dozu azaltılır (78). Meselamin ile kıyaslandığında budesonidde tedavi cevabı daha yüksek olarak görülmüştür (266). 5-ASA ve budesonide yanıtı olmayan ve hafif-orta şiddette hastalığı olan ayaktan izlenen hastalar oral prednisolon ile tedavi edilmelidir (40mg/gün, doz 1mg/kg a kadar artırılabilir) (266,267). Zira sistemik değerlendirmede prednizolon lokal etkili olan ileal salınımlı budesonide kıyasla daha etkili bulunmuştur (264). Fulminan vakalarda ise parenteral olarak 1-1,5mg/kg dozundan metilprednisolon verilebilmektedir.Remisyon sağlandıktan sonra ise başlanan steroid haftada 5 mg doz azaltılarak 20 mg/gün e kadar düşülerek sonrasında da haftada 2,5 mg olarak azaltılmak suretiyle kesilmesi hedeflenir.

Steroid bağımlı hastalık ise tedavi başlandıktan sonraki 3 ay içinde, prednisolon dozunu 10 mg/gün, budenosid dozunu 3 mg/gün altına düşürülememesi veya steroid tedavisi kesildikten sonra 3 ay içerisinde atağın tekrarlayarak relaps meydana gelmesidir (139). Kortikosteroidlere bağımlı hastalarda doz azaltılırken 6-merkaptopürin veya azatioprin gibi bir immünomodülatör tedaviler verilebilir ki bu hastaların hemen hemen %60'nında kortikosteroid tedavisi başarılı bir şekilde sonlandırılabilir (262). Prenisolon 0,75 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda 1 ay üzeri kullanılmasına karşın aktif hastalığın sürmesi ise steroid refrakter hastalık olarak adlandırılır.

2.1.15.2.4. İmmunmodulatörler

a) Tiyopürinler (Azatiyopürin-Merkaptopürin)

Azatioprin (AZA) absorbe edilerek metoboliti olan 6- merkaptopürine (6-MP) ve bunlar da son ürün olan tioinosinik asite çevrilir ki tioinosinik asit pürin ribonükleotid sentezini, hücre proliferasyonunu ve lenfositler gibi hızlı çoğalan hücreleri azaltarak immun yanıtı inhibe eder (78). İlaç metabolizmasından sorumlu tiyopürin metil transferaz enzim aktivitesi çok düşük ve homozigot eksikliği olan hastalarda toksik metabolitler artacağı için bu ilaçların kullanımı önerilmez (78,268,269).

Tiyopürinler, orta ve şiddetli Crohn hastalığının tedavisinde steroidi azaltmak veya geri çekmek amacıyla steroid bağımlı hastalarda, nüks riskini azaltmak için tek başına remisyonda,biyolojik ajana antikor oluşumunu önlemek veya Anti-TNF ile olası sinerjistik etki sağlayarak remisyon olasılığını artırmak için biyolojık ajanlarla birlikte kullanlılabilmektedir.Birçok araştırmaya göre bu hastalarda azatioprin kullanımı daha az cerrahi gereksinimi ile sonuçlanmıştır (270). İmmünomodülatör ajanlar (azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat) idame tedavide etklidirler (271,272). Tiyopurinlerin etki başlangıcı 17 haftaya kadar uzayabileceği için indüksiyon tedavisi için Anti-TNF ajanlar, steroidler gibi indüksiyon ilaçları gereklidir (139). Tiyopurin kullanan hastaların %10 luk bir bölümünde ilacın kesilmesi ile sonuçlanan ciddi bir yan etki profili vardır (273). Alerjik reaksiyonlar, akut pankreatit (tedavinin ilk birkaç haftasında ortaya çıkan), miyelosupresyon (doz bağımlı), hepatotoksite ve özellikle non melanom cilt kanserleri ve lenfomalar olmak üzere artmış malignite riski görülebilir (93). Hodgkin dışı lenfomalarda 2,5 kata kadar artmış riskle ilişkili olduğu söylenmektedir.AZA'yı tolere edemeyen hastaların bir bölümü 6-merkaptopürin (6-MP)'i tolere edebileceğinden bu hastalarda ilaç değişimi yarar sağlayabilmektedir (274).

Bazı çalışmalarda AZA veya 6-MP in remisyon idamesinde en az 4 yıl süreyle etkili olabildiği gösterilmiş, 6 aylık AZA tedavisine rağmen yeterli cevap alınamayan hastalarda tedaviye bir TNF-α blokeri eklenmelidir (274,275). En etkili 6-MP dozu 1-1,5 mg/kg/gün, AZA dozu 2-3 mg/kg/gün'dür.Takipte myelosupresyon

ve hepatotoksisite yakından izlenmeli buna uygun olarak gereğinde doz düzenlemesi yapılmalıdır.

b) Metotrexat

Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini bozar ve IL-1, TNF-α gibi sitokinlerin yapımını azaltarak anti inflamatuar etki de göstermektedir.Metotreksat remisyon idamesinde tedavi olarak verilebilir (276,277). Ancak IBH'nın genelde genç hastaları etkilemesi ve Metotreksatın da gebelikte ve gebelik öncesi 6 aylık dönemde kullanımının kontrendike olması nedeniyle IBH'da kullanımı çok yaygın değildir (278). Klinik pratikte Crohn hastalarında Methotreksat Anti-TNF ajanlara veya tiopürinlere intolerans veya relaps gösteren hastalık varlığında tercih edilmektedir (121). CH'da intramuskuler veya subkutan verilen MTX 15 mg/hafta dozu ise remisyonun idamesinde etkili görülmüştür (78). Alerjik reaksiyonlar, intolerans kemik iliği supresyonu, hipersensitivite pnömonisi, bulantı, kusma, enfeksiyonlar ve hepatotoksite MTX kullanımında başlıca yan etkilerdir (276). Hepatotoksisite yan etkisi nedeniyle transaminazlarda 2 kat artış olduğu durumlarda, enzimler normale dönene kadar ilaç kesilerek hasta izlenmelidir (139).

c) Siklosporin-Takrolimus

Siklosporin (CSA) hücresel ve humaral immun sistem üzerine inhibitör etki gösteren bir peptit olup T- helper lenfositler yoluyla IL-2'nin yapımını baskılar. CSA, siklofilini bağlayarak T hücrelerinin aktivasyonunda rol oynayan sitoplazmik bir enzimi olan kalsinörini bloke eder. Fistülizan tip Crohn hastalığında intravenöz siklosporin ve oral takrolimus tedavisinin de etkili olduğu gösterilmiştir (279). Tek başına ıv/oral CSA aktif hastalıkta indüksiyon tedavisi için seçilebilirse de idame tedavisinde gerek ciddi yan etkileri nedeniyle gerek remisyonu sürdürmekte yetersiz kalabileceği nedeniyle tercih edilememekte olup idame tedavisinde azatioprin veya 6- MP tercih edilmelidir. Siklosporin hipertansiyon, gingiva hipertroifisi, parestezi, tremor, elektrolit anormallikleri, nefrotoksisite ve infeksiyona eğilim, hepatotoksisite, konvülziyon ve lenfoproliferatif hastalıklar gibi çok ciddi bu yan etkilere neden olabilir ki takipte nefrotoksisite nedeniyle oluşabilecek kreatinin yüksekliği doz azaltılmasını veya ilacın kesilmesini gerektirebilir (78).

Takrolimus Siklosporin benzeri immunmodülatör tesiri olan streptomyces şuşlarından elde edilen makrolid grubu bir antibiyotik olup CSA'dan 100 kat daha güçlü bir ımmunsupresif ajandır.Refrakter ve fistülizan hastalıkta olduğu gibi steroide bağımlı/refrakter Crohn hastalarında da etkilidir (78). Tacrolismus kullanımı konusunda yeterli veri bulunmaması nedeniyle luminal Crohn hastalığı olan hastalarda tedavide önerilmemektedir (280).

Mikofenolat mofetil (MMF) Guanozin nükleotid sentezini inhibe edip T ve B lenfositlerde antiproliferatif etki göstererek sitotoksik T hücre oluşumunu inhibe eder. MMF karaciğerde hidrolize edilerek aktif formuna dönüşür ancak böbrekler yolu ile atılır.Kronik aktif veya perianal tutulumu olan Crohn hastalığında Mikofenolat'ın Azotioprinin etkili ve güçlü bir alternatifi olduğu görülmüştür.

2.1.15.2.5. Biyolojık Ajanlar

a) Anti-Tnf Tedaviler

Kortikosteroidlere ve immunomodülatörlere cevap alınamayan orta - şiddetli aktif Crohn hastalarında, intestinal-ekstraintestinal belirtilerin (optik nörit hariç) tedavisinde (fistülizan hastalık dahil) indüksiyon ve idamede, monoterapi veya tiyopurinlerle kombine olarak TNF-α blokerleri (Infliximab, adalumimab, certolizumab pegol) kullanılır.Yapılan araştırmaların sonuçlarına göre luminal inflamatuar Crohn hastalığında İnfliximab, Adalimumab ve Certolizumab pegol remisyon induksiyonu tedavisinde etkili olarak görülmüştür (281).

Infiliximab (IFX) TNF-α'nın hem çözünebilen hem de transmembranöz formlarına yüksek affinite ile bağlanabilen, ancak lenfotoksin-α'ya (TNF-α) bağlanamayan monoklonal IgG1 antikoru yapısında kimerik (%25 fare,%75 insan) bir antikor ve ilk kullanılan TNF blokeridir. Konvansiyonel tedavide kullanılan ajanlara yanıt alınamayan orta ve şiddetli derecede aktif Crohn hastalığının tedavisinde IFX tedavisi monoterapi olarak veya IFX+AZA kombinasyonu kullanılabilir (282). Bunun yanı sıra İnfliximab refrakter perianal ve enterokütanöz fistülü olan vakalarda da etkilidir (78). IFX ıntravenöz uygulanan tek Anti-TNF ajan olup kullanım şekli 5 mg/kg dozunda 0., 2., ve 6. haftalarda intravenöz infüzyon sonrasında sekiz haftalık aralar ile infüzyonların tekrarı gerekir (139). Anti-TNF

ajanları karşılaştıran birebir bir çalışma olmasa da İnfliksimabın daha az cerrahi,daha az hastaneye yatış ve steroid kullanımı ile bağlantılı olduğunu söyleyen araştırmalar mevcuttur (283). Tüm Anti-TNF ajanların immünojenite potansiyeli vardır, Anti-TNF ajanların immünojenitesini ve zaman içinde gelişen Anti-TNF tedavi yanıt kaybını azaltmak için tedaviye immünomodülatör ilaç eklemek veya ilaç antikoru olmayan ve serum Anti-TNF düzeyleri düşük hastalarda artmış dozlama uygun bir strateji olabilir (284).

%100 hümanize rekombinant bir Anti-TNF monokolonal antikoru olan Adalimumab TNF-α'yı bağlayarak TNF- α ile hücre yüzeyindeki reseptörler arası etkileşimi bloke eder ve TNF'nin fonksiyonlarını nötralize eder. İnfliximab benzeri etki mekanizması olmakla beraber Adalimumab, İnfliximaba göre daha az immunojenik olduğu bilinmektedir (78). Başlangıçta 160 mg yükleme dozu, 2 hafta sonra 80 mg ve sonrasında 2 haftada bir 40 mg şeklinde subkutanöz yolla uygulanır (139). Adalimumabla düzenli olarak 12 ve 52 hafta süreyle tedavi edilen Crohn hastalarının sırasıyla %28'inde ve %24'ünde tam mukozal iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (285). Daha önce bir biyolojik ajan kullanmayan veya IFX tedavisine cevabı yetersiz vakalarda Adalumimab verilebilir.

İlaca karşı gelişmiş antikorun olmayıp serum ilaç düzeyinin düşük olduğu durumlarda artırılmış dozlama tercih edilecek ise İnfliximab 10 mg/kg, Adalimumab 80 mg olarak veya kısaltılmış doz aralıklarında IFX 6 haftada bir, Adalimumab ise haftada bir olarak kullanılabilir (274). İntravenöz Anti-TNF ilaç kullanımı ile hastaların yaklaşık yarısında histolojik ve endoskopik olarak mukozal iyileşme ile fistülün kapandığı gözlenmiştir (279).

Certalizumab Pegol Anti-TNF Fab antikor fragmanları ile klinik etkinlik sağlamakta olup CRP değeri >10 mg/L olan hastalarda Certalizumab kullanılması ile daha iyi cevap oranları elde edilmiştir (286).Uygulama şekli 0., 2., ve 4. haftalarda 400 mg ve sonrasında her 4 haftada bir 400 mg şeklindedir. Latent veya aktif tüberküloz, ciddi kalp yetmezliği, geçirilmiş veya devam eden lenfoma, demiyelizan hastalık, optik nörit, aktif sepsis durumu, abdominal veya perianal absesi olan hastalarda Anti-TNF kullanılması kontrendike olup latent tüberküloz ve hepatit b enfeksiyonları açısından gerekli durumlarda profilaksi verilmesi gerekmektedir (134,283). Anti-TNF ajanlara zaman içerisinde antikor gelişebilir ve buna bağlı

etkinlik kaybı görülebilmekte olup bunun önüne geçebilmek adına Anti-TNF tedavi immünmodülatör ajanlar ile kombine edilmektedir (281). Anti-TNF ajanları, immunmodülatörlerle 1 yılı aşan kombinasyon tedavilerinin sonrasında hepatosplenik T hücreli lenfoma gelişim riskinde artış olduğu belirlenmiştir (287).

Hasta Anti-TNF ajan alırken alevlenme gelişirse ilaç konsantrasyonunun ve ilaç antikorlarının düzeyi kontrol edilmeli, antikor saptanmayıp serum ilaç düzeyi düşük saptandığında Anti-TNF ilaç dozunun arttırılması, yüksek antikor düzeyi saptandığında başka bir Anti-TNF ajana geçilmesi, yeterli Anti-TNF ilaç düzeyi saptandığında başka grup ajana geçme kararı verilebilir (288). Bazı araştırmalarca Anti-TNF ajanlarla tedavi edilen hastalarda %2-4 ciddi enfeksiyon riski olduğunu ifade edilmiştir (289).

b) Anti-integrinler (Natalizumab-Vedolizumab)

Anti-TNF tedaviye yanıtsız orta ve şiddetli Crohn hastalarında indüksiyon ve idame tedavide etkili olan Anti-adezyon molekülleri geliştirilmiştir (290,291). Natalizumab, inflame dokuya lökosit migrasyonunu ve adezyonunu inhibe eden Alfa 4 integrine karşı olan insan kaynaklı bir IgG4 monoklonal antikoru olup selektif Anti-adezyon molekül ajanıdır.Natalizumab orta- ağır şiddetteki CH'nın tedavisinde kullanılabilmekle birlikte Progresif multifokal lökoensefalopati riski olması nedeniyle kullanımı sınırlanmış yerini yine bir anti adhezyon molekül olan ve şu ana kadar Progresif multifokal lökoensefalopati ile birlikteliği saptanmamış olan vedolizumaba bırakmıştır (49). Vedolizumab Anti-TNF tedaviye yanıtsız CH'da indüksiyon ve idame tedavisinde kullanılan ilk bağırsak spesifik adezyon molekül inhibitörüdür (290,291). Vedolizumab İndüksiyon tedavisinde 0., 2., ve 6. haftalarda intravenöz 300 mg olarak yapılıp sonrasında serum ilaç konsantrasyonlarına göre dört-sekiz haftalık aralar ile uygulamaların tekrarı gerekir.

c) Anti IL-12/IL-23 Antikoru

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23 ün p40 alt birimine bağlanarak buradaki reseptörün T hücreler ve NK hücreler ile etkileşimini önleyen insan kaynaklı IgG1 monoklonal antikordur.Geleneksel tedavilere yanıtsız yada geleneksel tedavileri tolere edemeyen vakalarda indüksiyon tedavisinde tek doz ıntravenoz 5-7mg/kg

uygulama sonrasında 8 haftada bir subkutan 90 mg uygulanır.Ciddi yan etkileri nadir olup antikor hastaların %5 den azında gelişir.

2.1.15.3. Cerrahi

Fibrostenozan-striktürel Crohn hastalığının tedavisi genellikle cerrahidir (292). Medikal tedavide başarısızlık, toksik megakolon, kanama, perforasyon,barsak obstrüksiyonu,neoplazi gelişimi, steroid nedenli osteoporoz gelişimi hastalığın cerrahi gerektirebilecek komplikasyonlarıdır.Genel olarak yalnızca hastalıklı segmentin çıkarılarak uzun segment barsak rezeksiyonlarına bağlı gelişebilecek olan kısa barsak sendromu riskinin azaltılması amaçlanır (293). Tutulum boyut ve lokalizasyonuna göre striktüroplasti veya rezeksiyon planı yapılır.Yaygın ince barsak tutulumu ile beraber multipl striktürlerin mevcudiyeti, daha önceden 100 cm üzerinde ince barsak rezeksiyonu öyküsü olması, kısa barsak sendromu varlığı, duodenal darlıklar, özellikle ileorektal veya ileokolik anastomoz bölgesindeki striktürler, hastalığın obstruksiyon tablosu ile hızlı rekürrensinin olması striktüroplasti için temel endikasyonlardır.Striktüroplastiler genellikle aktif hastalık olmayan fibrotik striktürlerde tercih edilmekte fakat aktif hastalıkta da güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir (294). Özellikle 10 cm den küçük uzunluktaki striktürlerde tercih edilmekte olup perforasyon varlığı, barsak duvarında flegmon, kanser, mukozal hastalığa bağlı aktif kanama, malnutrisyon ve rezeksiyon alanına yakın başka striktürlerin varlığı striktüroplasti kontrendikasyonları olarak değerlendirilir (295). Birkaç günden uzun süren obstrüktif semptomlar varlığında, inatçı fistül ve abse tablosu varlığında, barsak duvarında mezenterik yağ dokusu değişiklikleri (fat wrapping) ve proksimal anslarda dilatasyon görülmesi durumunda rezeksiyon açısından düşünülebilinir (296). Endoskopik dilatasyonların kısa ve orta dönem sonuçları başarılı olup hafif orta şiddette stenozan hastalıkta uygulanabilir (297). 4 cm ve daha kısa segment striktürlerde endoskopik dilatasyon yapılabilmekte olup major komplikasyon oranı %2'dir (297). Crohn tanısı olan hastalarda ileal poş-anal anastomoz ameliyatı %50'ye varan oranlarda artmış anastomoz darlığı, inkontinans ve poş hasarını içeren komplikasyonlar sebebiyle tavsiye edilmemektedir (298). Perioperatif kortikosteroid kullanımının postoperatif enfeksiyöz komplikasyonları arttırdığı gösterilmiş fakat perioperatif immünomodülatör ilaç kullanımının postoperatif enfeksiyöz komplikasyonları arttırdığı gösterilememiştir

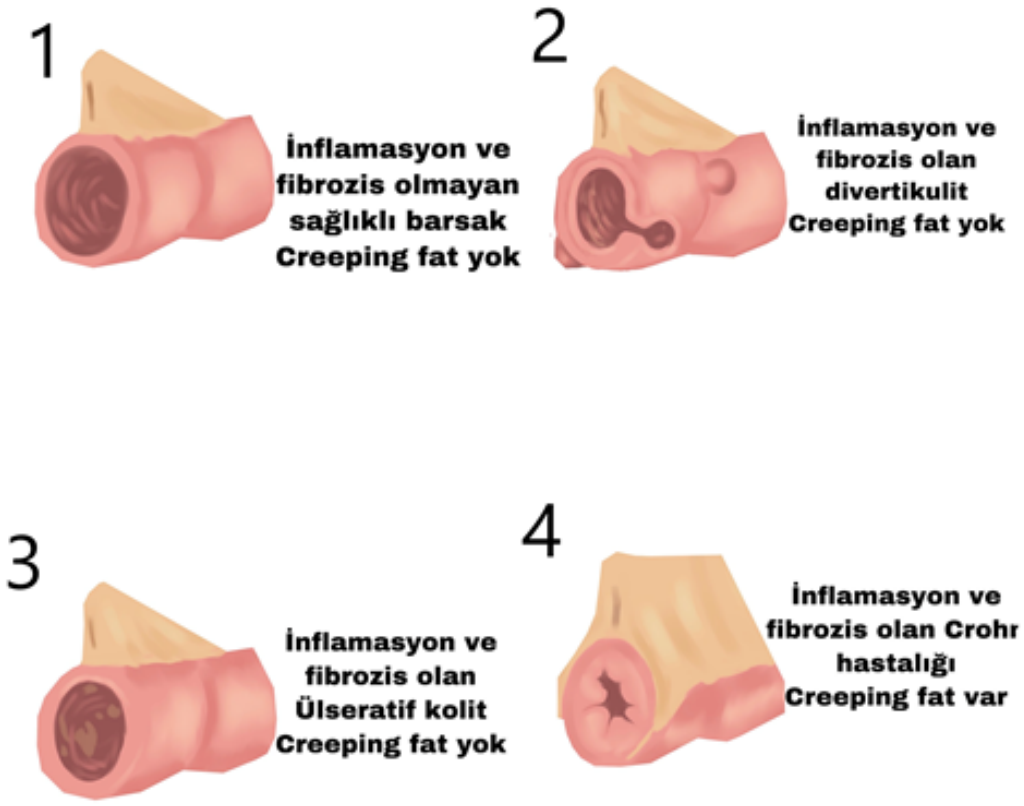
(299). Crohn hastalarının 2/3'ünden fazlası yaşamı boyunca en az bir kez cerrahi operasyon geçirir ve bunların ½ si ikiden fazla kez cerrahi operasyon geçirir (31). Postoperatif rekürrensi etkileyen majör risk faktörleri, hastalık süresi, sigara kullanımı, penetran hastalık fenotipi ve Crohn hastalığı ile ilişkili ikiden fazla rezeksiyon öyküsü olmasıdır (300).

2.2. Creeping Fat ve Crohn Hastalığı

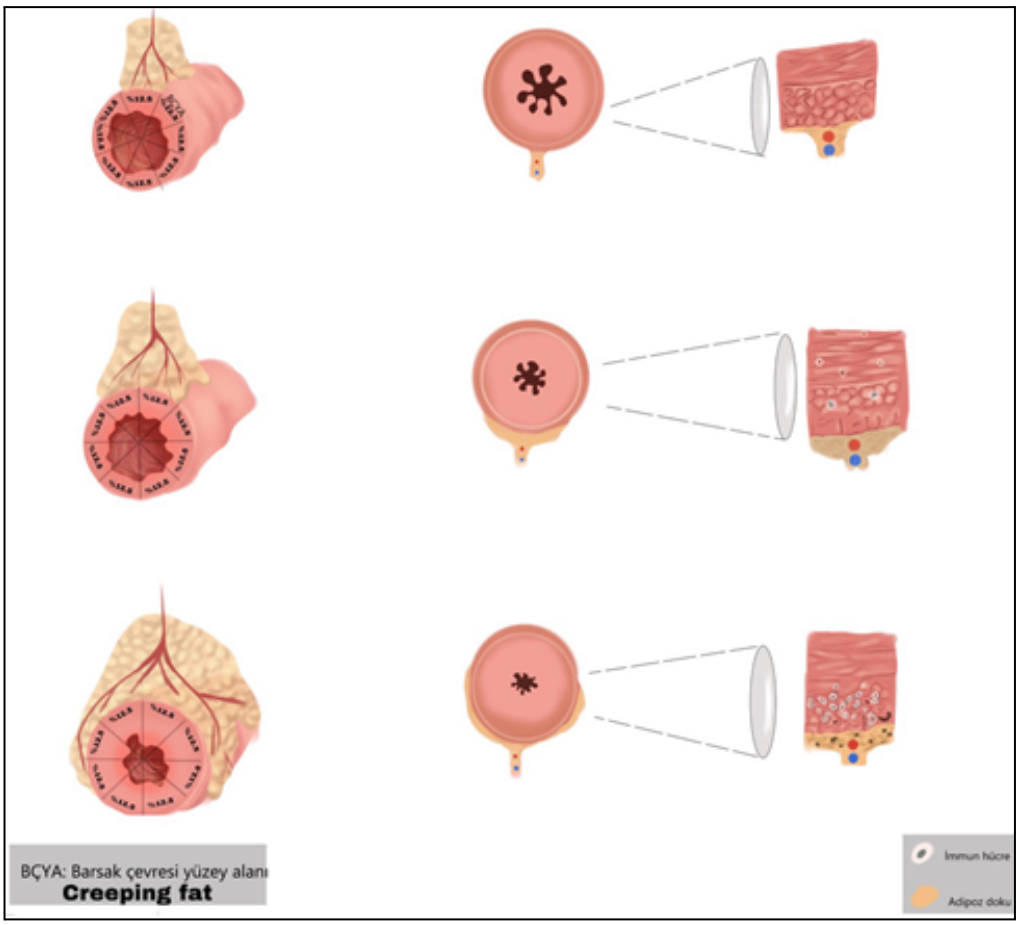
Yakın tarihli meta-analizlerinde Rahmani ve arkadaşları obezitenin Crohn hastalığı insidansı ile ilişkili önemli bir risk faktörü olduğunu ancak Ülseratif kolit için bir faktör olmadığını gösterdi (301,302). Obezite, proinflamatuar sinyal yollarının aktivasyonu, C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarının artan sentezi ve artan proinflamatuar sitokin üretimi ile karakterize edilen düşük dereceli kronik inflamatuar bir durumla ilişkilidir (303). Halihazırda, yağ dokusu sadece inert bir depolama organı olarak değil, aynı zamanda adiponektin (APN), IL-1, IL-6, IL-8 gibi adipokinler olarak adlandırılan bir dizi biyolojik olarak aktif maddeyi sentezleyen bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir (304). Crohn hastalarında Creeping Fat olarak ifade edilen sürünen yağ, bağırsağın iltihaplı kısımları çevresinde yer alan patolojik olarak değiştirilmiş mezenterik yağ dokusunu ifade eder (305). Mezenterik yağ, CH'nın ayırt edici özelliği olarak kabul edilir ve Dr. Burrill B. Crohn'un kendisi tarafından hastalığın tutarlı bir semptomu olduğu iddia edilmiştir (306). Dr. Burrill B.Crohn, Crohn hastalarında iltihaplı bağırsak boyunca mezenterik yağın hipertrofisini gözlemlemiştir (307). Yağ dokusu hipertrofisi inflamasyonun bir sonucu olarak görülmüştür. Yine de, son veriler ışığında visseral yağ dokusunun proinflamatuar sitokinler üreterek hastalık patogenezinde aktif rol oynadığı düşünülmektedir (308,309). Kronik bir inflamatuar bağırsak hastalığı olan Crohn hastalığında "sürünen yağ" olarak bilinen durumun, hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösteren ve mezenterik yağ dokusunun genişlemesi ile karakterize bir durum olabileceği düşünülmektedir (310-312). Sürünen yağın, sızdıran bağırsak bariyeri boyunca yer değiştiren bağırsak bakterilerinin yayılmasını önlemek için genişlediği de öne sürülmektedir (313). Bağırsak yüzeyinin %50'den fazlası yağ dokusu ile kaplanmışsa, yağ sargısı mevcut olarak tanımlanır. Barsakların antimezenterik yüzeyinin yağla kaplanması, antimezenterik yüzeyin tamamen sarılmasına ve barsak-mezenter açısının obliterasyonuna yol açan, Crohn hastalığının

karakteristik bir özelliğini gösterir (314). Ayrıca, mWAT (mezenterik beyaz adipoz doku) hipertrofisi hastalığın şiddetine aktif olarak katkıda bulunur ve komplikasyonların başlangıcını etkileyebilir (305,308,310,315-317). Crohn hastalarında, mukozal ülserasyonların lokalizasyonu en çok mezenterik ataşmanlar boyunca belirgindir, bu da mezenterik yağ dokusu ile mukozal değişiklikler arasında nedensel bir bağlantı olduğunu düşündürür. Bunun yanı sıra visseral yağ (vfa) da komplike Crohn hastalığı ve hastalık süreciyle ilgili öngörücü bir biyobelirteç olabilir (318,319). Artan VFA'nın CH aktivitesi ve inflamatuar biyobelirteçler ile pozitif korele olduğu ve ileo-kolonik rezeksiyon sonrası CH olan hastalarda postoperatif nüks ve postoperatif komplikasyon riskinin artan VFA ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (320). Metabolik sendrom olarak tanımlanan obezite, insülin direnci, dislipidemi ateroskleroz ve hipertansiyon için karın içi yağlar bir risk faktörüdür (321). Yağ dokusunun vücut içindeki yeri heterojendir. Bu farklı yerel WAT farklı roller oynar ve farklı metabolik süreçlerde yer alan biyoaktif aracılar ve inflamatuar profiller üretir. Yaygın olarak viseral yağ olarak adlandırılan iç organları çevreleyen WAT, biyolojik olarak en aktif yağ birikintileri olup kronik hastalıklarda rol oynayabilecek lokal ve sistemik inflamasyonu teşvik eder.Crohn hastalığı için yeni bir patofizyolojik hipotezde visseral yağın potansiyel katılımı olasıdır (322). Sürünen yağ, belirgin bir şekilde daha büyük boyutu ve daha büyük bağışıklık hücre infiltrasyonu ile normal mezenterik yağ dokusundan ayırt edilebilir (310,323,324). Sürünen yağın diğer VAT'dan immünolojik olarak daha aktif olduğu düşünülmektedir ve sürünen yağın kapsamı, histolojik inflamasyonun kapsamı ve lenfosit veya makrofaj infiltrasyonunun derecesi ile yakından ilişkilidir (325). Aslında, yakın tarihli bir yayın, bağırsak fibrostenozu ile ilişkili olan cerrahi numunelerdeki mezenterik yağ sargısının derecesini doğru bir şekilde karakterize etmek için bilgisayarlı tomografiye dayalı yeni bir mezenterik sürünen yağ indeksi kullanmıştır (1). Crohn hastalığı erken dönemde önemli morbidite oranlarıyla agresif seyredebilen, malignite, ileus gibi ağır acil durumlarla karşı karşıya getirebilen bir klinik durumdur. Hastalığın ciddiyeti ve seyri konusunda bir erken belirteç, erken tedavi ve mevcut tedavi düzenlenmesi açısından uyarıcı olabilir.Şu ana kadar prognoz tayini için öne sürülmüş parametrelerin ve farklı skorlama sistemlerinin kendilerine özgü kısıtlılıkları bulunmaktadır. İdeal risk skorlama parametresinin kolay ulaşılabilir, minimal invaziv ve objektif olması amaçlanmaktadır. Çalışmamızın amacı; opere, non-opere darlıklı ve darlıksız crohn hastalarında

bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilen Creeping Fat bulgusunun ve visseral-subkutan yağ bulgusunun diğer gruplarla kıyaslanarak hastalığın prognozuyla ilişkisini, Crohn hastalığında Creeping Fat bulgusunun ve visseral-subkutan yağ bulgusunun prognostik bir gösterge olup olamayacağını ve erken tedavi konusunda uyarıcı olup olamayacağını araştırmak, hastaların çoğunda takip boyunca komplikasyon taraması için zaten görüntüleme tetkiki yapılacak olması ve bu görüntüleme tetkiklerinde prognoz tayini için faydalı olabilecek bir parametre saptanma çabasıdır.



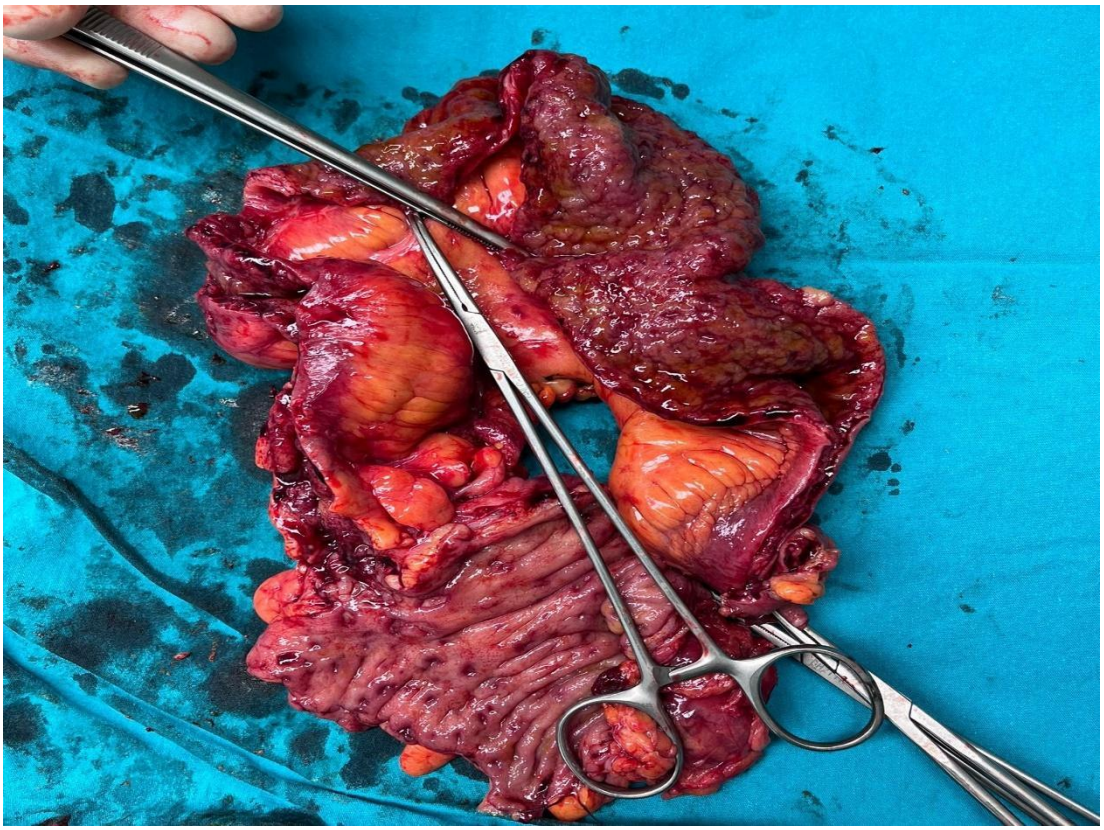
Resim 2.1. Crohn hastalığında Creeping Fat görünümü



Resim 2.2. Crohn hastalığında Creeping Fat BÇYA yüzdesi ile lümen darlığı ilişkisi



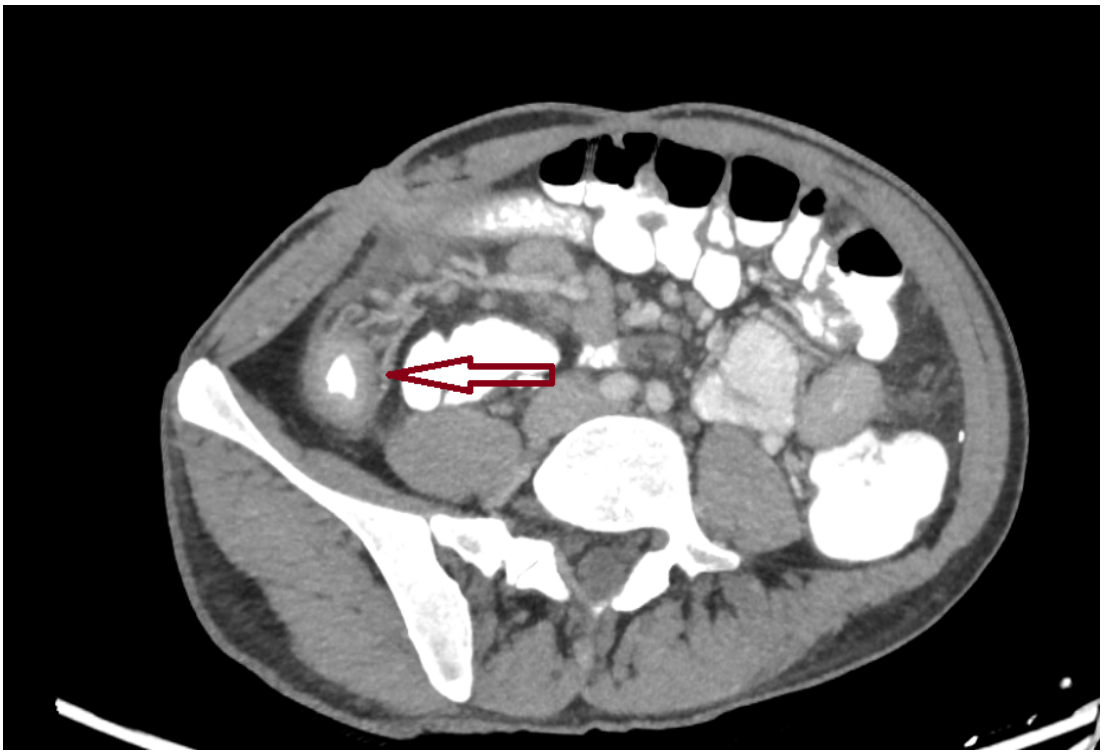
Resim 2.3. Cerrahi numunesinde makroskopik Creeping Fat görünümü



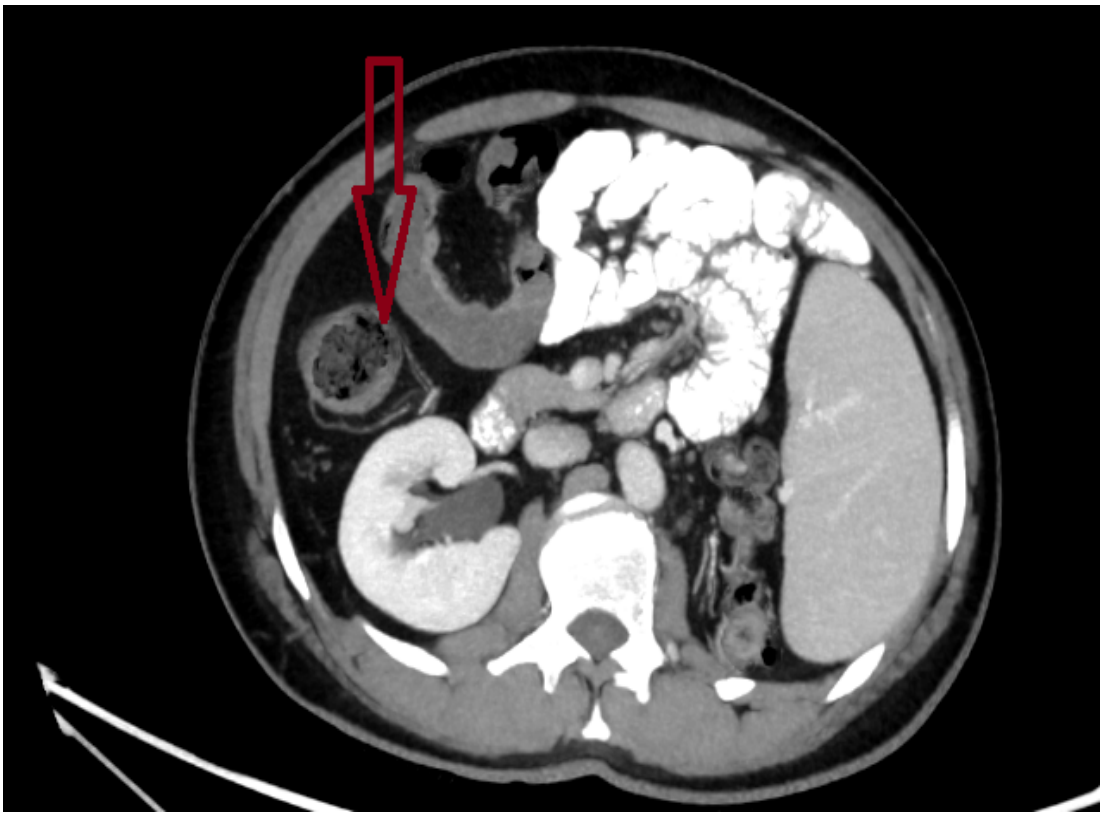
Resim 2.4. Cerrahi numunesinde makroskopik Creeping Fat görünümü



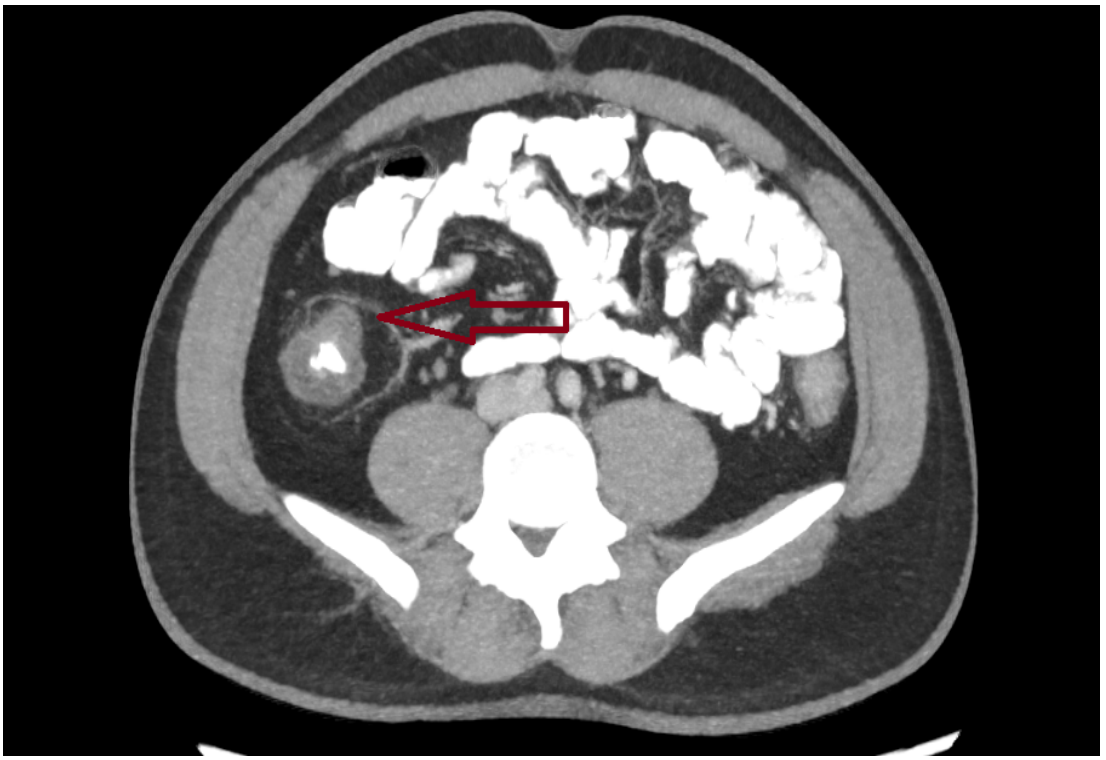
Resim 2.5. Bilgisayarlı tomografide Creeping Fat görünümü



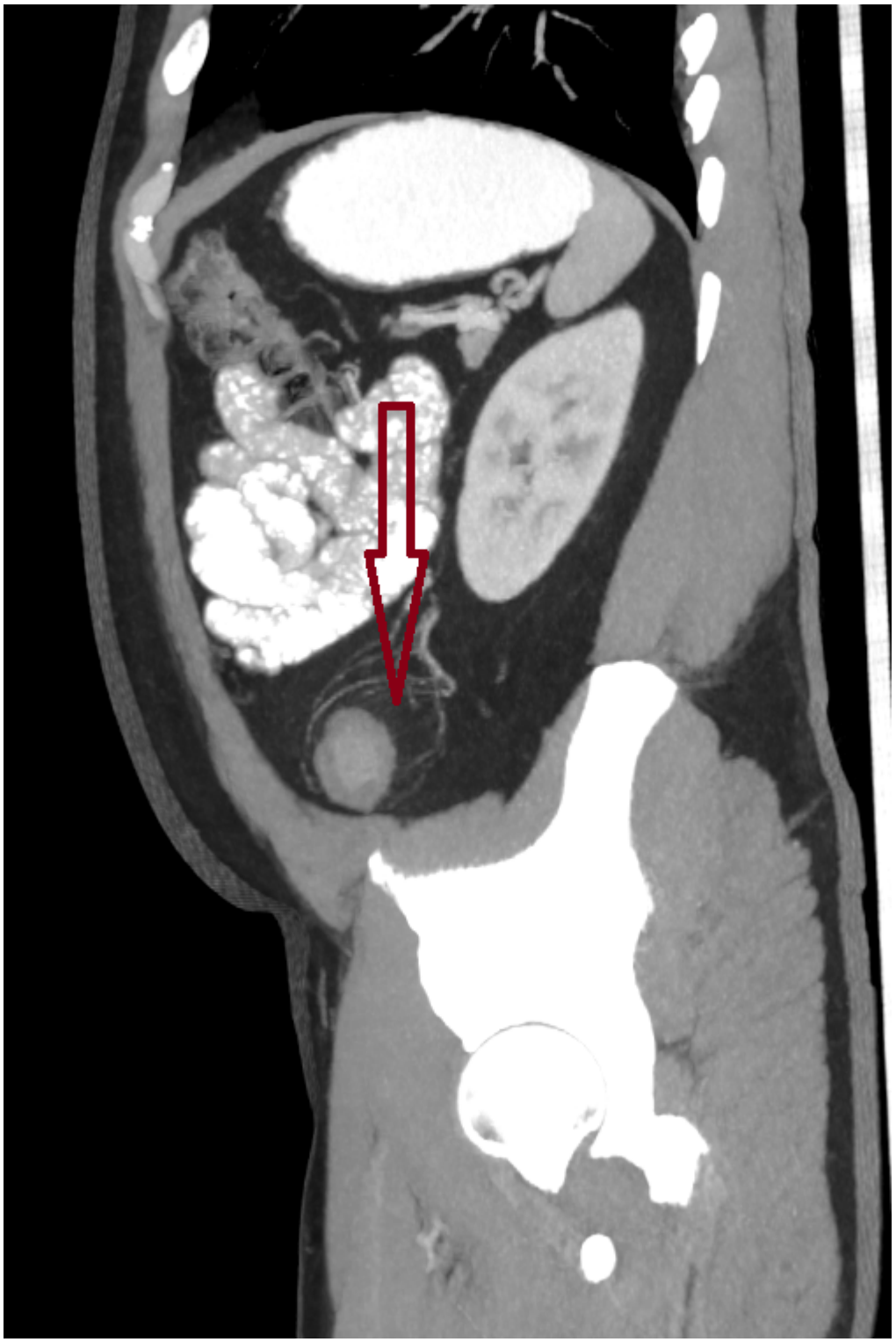
Resim 2.6. Bilgisayarlı tomografide Creeping Fat görünümü



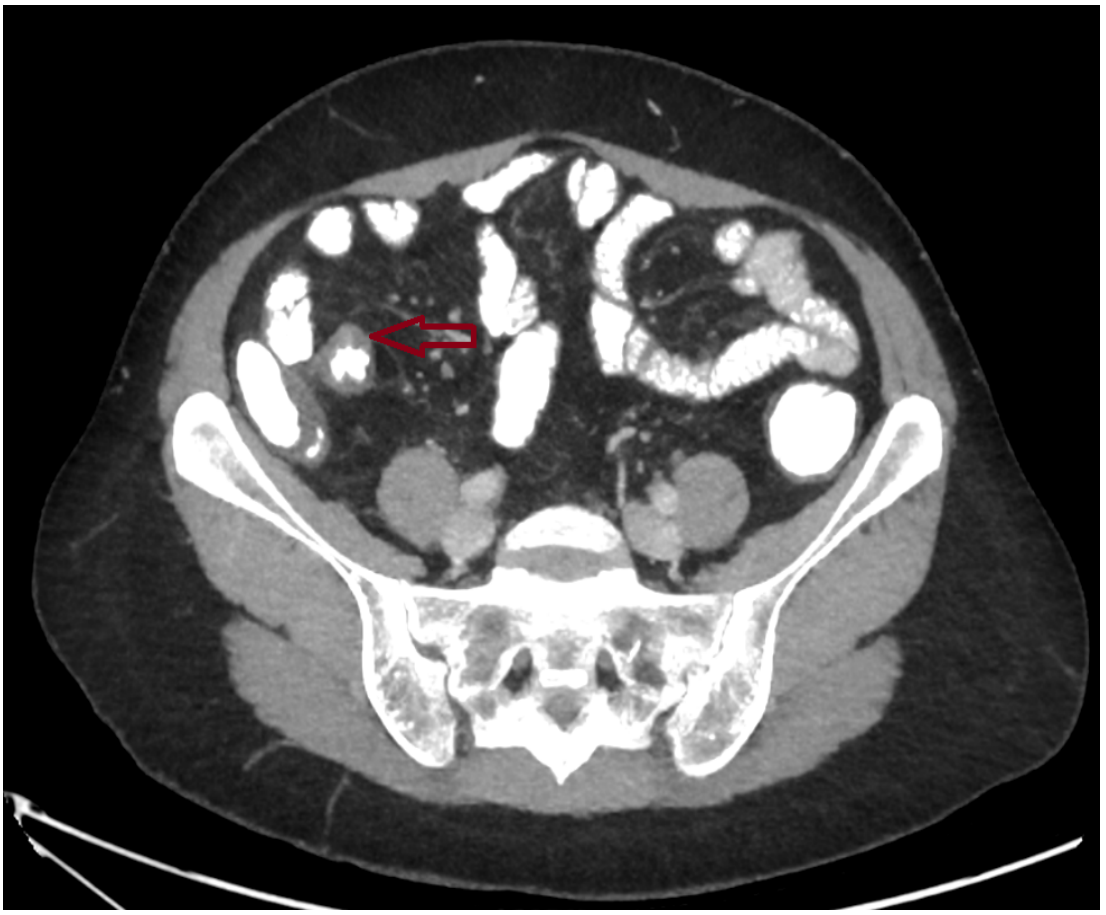
Resim 2.7. Bilgisayarlı tomografide Creeping Fat görünümü



Resim 2.8. Bilgisayarlı tomografide Creeping Fat görünümü



Resim 2.9. Bilgisayarlı tomografide Creeping Fat görünümü



Resim 2.10. Bilgisayarlı tomografide Creeping Fat görünümü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Yöntemi ve Çalışma Grupları

Bu çalışmaya 18 şubat 2019 ile 31 eylül 2021 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi -Ankara Şehir Hastanesi İç hastalıkları ve Gastroenteroloji kliniklerine başvuran klinik, endoskopik ve histolojık olarak Crohn tanısı almış ve farklı nedenlerle BT çekilmiş 18-70 yaş arası toplamda 128 Crohn hastası dahil edildi. Toplanan hastaların 14 tanesi görüntü kalitesinin Creeping Fat açısından yetersizliği nedeniyle çalışma dışı kaldı. Çalışmaya toplamda 114 hasta dahil edildi.Hastalar Crohn hastalığı tanısı almış darlık yada obstrüksiyona bağlı barsak rezeksiyonu geçirmiş olan 31 hasta, Crohn hastalığı tanısı almış darlık yada obstrüksiyon nedenli henüz operasyon geçirmemiş ancak darlığı olan 39 hasta, Crohn hastalığı tanısı almış barsak rezeksiyonu öyküsü veya darlığı olmayan 44 hasta olmak üzere gruplandı.18 yaşından küçük hastalar, verilerine ulaşılamayan hastalar,gebe hastalar, gastrointestinal sistem malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.Hastalar 3 grup halinde retrospektif olarak hastane sisteminden ve sağlık bakanlığı e-nabız sistemi üzerinden incelenerek Bilgisayarlı tomografik görüntüleme yöntemi ile değerlendirilen creeping fat ve visseral-subkutan yağ bulguları diğer gruplarla karşılaştırıldı. 31 hastanın dahil edildiği opere hasta grubunda operasyon sonrası görüntülerin ölçümlerde olası negatif etkileri olabileceği göz önünde bulundurularak operasyon öncesi 4 ay içinde Bilgisayarlı tomografik görüntülemeleri mevcut olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma kapsamına aldığımız hastalardan 64'ü (%56.1 i) erkek, 50'si (%43.9 i) kadındır.Yaş aralığı 18 ile 70 arasında değişmekte olup ortalama yaş 40.7 (opere grupta 39,2 non-opere darlıklı grupta 41,6 darlıksız grupta 41,0)dir.Çalışmamız, Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi Hastanesi Tıbbi Etik Kurulunun 15.12.2021 tarihli ve E1-21-2197 sayılı etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Dahil Olma Kriterleri

1. 18-70 yaş arası kesitsel görüntüleme yöntemleri ile görüntülenmiş Crohn hastaları

Dışlanma Kriterleri

1. 18 yaşından küçük hastalar
2. Verilerine ulaşılamayan hastalar
3. Gebe hastalar
4. Gastrointestinal sistem malignitesi olan hastalar

3.3. Laboratuvar Ölçümleri ve Radyolojik Ölçümler

Çalışmamız retrospektif olup etik kurul onayı sonrasında hastane sisteminden ve sağlık bakanlığı e-nabız sistemi üzerinden gastroenterolojı poliklinik epikrizleri, yeniden değerlendirme notları, hastalar ile ilgili takip eden hekim tarafından oluşturulan dosya notları, hastalar ile birebir görüşülerek edinilen anamnez ve muayene bilgileri oluşturuldu. Hasta gruplarının demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), klinikopatolojik bilgileri, hastalık başlangıç yaşı, aile öyküsü, klinik semptomlar, mevcut komplikasyonlar, tutulum yeri, hastalığın tipi ve perianal hastalık varlığı, geçirilen operasyonlar, sayısı ve zamanı, hastanın boy ve kilosu, sigara kullanım öyküsü ve bilgi işlem birimi aracılığıyla takipleri sırasındaki laboratuar değerleri ile yapılan kesitsel görüntüleme ve endoskopik değerlendirmeler tespit edilip kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların aldığı mevcut ve önceki tedaviler, ilaç dozları, ek hastalık (DM, HT, KAH, Romatolojik hastalıklar, Gis dışı malignensiler, Hipotiroidi, Astım vb.), kullanıyorsa biyolojik ajana (anti-TNF, vedolizumab, ustekinumab) geçiş nedeni, biyolojik ajan kesilme nedeni, Crohn hastalığı aktivite skoru (CDAİ) ve opere hasta grubunda Rutgeerts skoru kayıt altına alınmıştır. CDAİ skorlamasında 0-149 puan aralığı asemptomatik hastalık, 150- 220 puan aralığı hafif- orta dereceli aktif CH, 221- 450 puan aralığı orta- ağır aktif CH ve 451- 1100 puan aralığı ağır-fulminan hastalık olarak kabul edildi (115). Rutgeerts skorunda (sadece opere hastalarda değerlendirildi) ise i 0-1 olan hastalar klinik remisyon olarak değerlendirildi.Stenozan hastalık gelişimine göre yapılan bu gruplandırmada Opere

grupta ve opere olmaksızın darlıklı olan grupta radyolojik, endoskopik veya cerrahi olarak patolojik segmentte darlık ve prestenotik dilatasyon olan, obstrüksiyon bulgu ve semptomları olan hastalar değerlendirilmiştir.Darlıksız grupta ise darlık nedenli operasyon öyküsü olmayan ve halihazırda da darlık bulunmayan hastalar değerlendirilmiştir.Araştırmada kullanılacak laboratuvar parametrelerden Tam kan sayımı, Eritrosit sedimentasyon hızı (sed), C-reaktif protein (crp), Albumin, 25-OH D vit rutin bakılmakta olup; halihazırda geçmişte çeşitli endikasyonlarla bilgisayarlı tomografi görüntülemesi yapılan hastalar bilgi işlem aracılığıyla sistem üzerinden taranarak seçilmiştir.Bilgisayarlı Tomografi tetkikleriinde "creeping fat" bulgusu izlenen hedef bağırsak segmenti belirlendikten sonra yağ oranını derecelendirmek için, yağ dokusu içerisindeki vasküler yapıların kapsadığı bağırsak çevresinin kapsamına dayalı bir radyolojik indeks kullanılmıştır.Bu indekse göre aksiyel ve multiplanar-reformat Bilgisayarlı Tomografi görüntülerinde hedef bağırsak segmenti çevresi sekiz eşit bölgeye bölündükten sonra mezenterik damarların üst üste bindiği her bölge için 1 puan uygulanmıştır. Ayrıca hedef bağırsak segmentini çevreleyen "creeping fat" alanına "region of interest (ROI)" yerleştirilerek Hounsfield Unit (HU) ölçümü yapılmıştır.İş istasyonunda bir yazılım kullanılarak, çalışmaya dahil edilen hastaların visseral ve subkutan yağ alanları L3 vertebra düzeyinde ölçülmüş ve visseral-subkutan yağ alanı oranı hesaplanmıştır. Tüm bu veriler farklı prognostik davranışları temsil eden 3 grup arasında karşılaştırma yapılarak incelenmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz (*Statistical analysis)*

İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics for Windows 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren ve göstermeyen sayısal değişkenler, sırasıyla ortalama ± standart sapma ve medyan (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki grup arasındaki sayısal değişkenlerin normallik dağılımına göre karşılaştırılmasında Student's T testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve üzeri grup arasındaki sayısal değişkenlerin normallik dağılımına göre karşılaştırılmasında ANOVA testi (post-hoc: Bonferroni testi) veya Kruskall Wallis H testi (post-hoc: Dunn's testi) kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, Yates düzeltmesi ve Fisher kesin testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman

korelasyon analizi ile incelendi.Crohn hasta gruplarında darlık ile ilişkili saptanan değişkenlerin dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon modelinde darlık öngören bağımsız prediktörler saptandı.

$P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Tüm Popülasyon

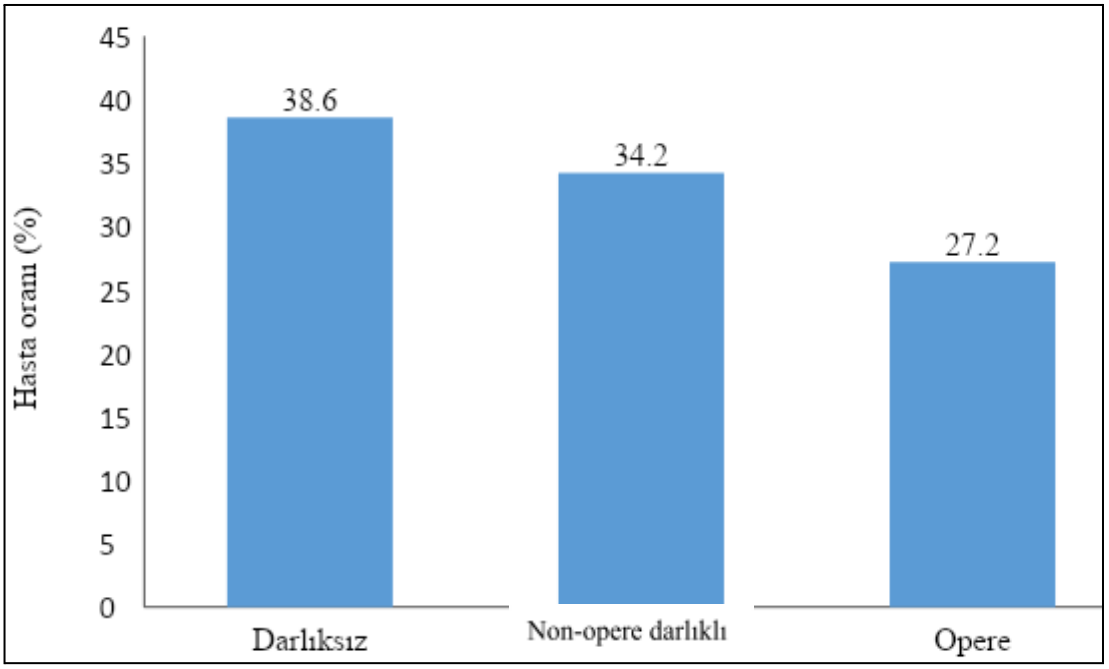
Araştırma popülasyonu 50 kadın (%43,9) ve 64 (%56,1) erkek olmak üzere 114 hastadan oluştu. Hastaların ortalama yaşı 40,7±12,8 yıldı, tanı yaşı çoğunlukla 40 yaş altı (%70,2) idi. Ek hastalık (DM, HT, KAH, Romatolojik hastalıklar, Gis dışı malignensiler, Hipotiroidi, Astım vb.) oranı %37,7'sinde (n:43) mevcut olup %36,8'i (n:42) sigara kullanıyordu. Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları Tablo 4.1'de detaylı olarak gösterildi.

Tablo 4.1. Demografik ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler	Tüm popülasyon n=114
Yaş, yıl	40,7±12,8
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	50 (43,9)
Erkek	64 (56,1)
Ek hastalık, n (%)	
Yok	71 (62,3)
Var	43 (37,7)
Tanı yaşı, n (%)	
>60 yaş	7 (6,1)
40-60 yaş	27 (23,7)
<40 yaş	80 (70,2)
Sigara kullanımı, n (%)	
Kullanmıyor	35 (30,7)
Bırakmış	37 (32,5)
Kullanıyor	42 (36,8)
VKI, kg/m2	24,9±4
CF dansite (yoğunluk),HU	-77[(-111)- (-15)]
Visseral fat, mm2	10376,5 (523-34158)
Subkutan fat, mm2	16992 (74-46745)
VSO (Visseral fat/Subkutan fat Oranı)	0,6 (0,1-8,3)
Laboratuvar bulguları	
WBC, * 10^9/L	8,1 (2,9-20,7)
HB, g/Dl	13,3±2,1
HTC, %	40,2±5,9
PLT, * 10^9/L	312 (36,6-778)
CRP, mg/L	10,4 (0,5-200)
Sedim, mm/saat	16 (3-92)
Albumin, g/L	43,3±4,6
D vitamini, ng/ml	17,5 (3,6-92,6)

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi

Hastalık süresi 0,2-27 yıl arasında olup ortanca 3,5 yıldı. Hastaların %61,4'ünü (n:70) darlık nedenli opere veya opere olmaksızın takipte olan darlıklı grup oluşturmakta olup tüm popülasyonun %34,2'si (n:39) non-opere darlıklı ve %27,2'si (n:31) opere idi.



Şekil 4.1. Chron hastalığı davranışına göre dağılımlar

Opere olan hastaların %35,5'i (n:11) ilk 1 yıl ve altında opere olduğu ve bu hastaların önemli bir kısmının ilk beş yılda opere olduğu, %35,5'inin ise tanıdan sonraki 5 yıl ve daha sonra opere olduğu belirlendi, ve tekrar opere olan hastaların oranı %5,3 (n:6) olarak saptandı.

Tutulum yaygınlığı çoğunlukla ileokolonik (%55,3) iken bunu ileal (%43) grup izledi. Hastalık davranışı açısından ise hastaların %36 sında penetran hastalık mevcut idi. Perianal hastalık oranı %31,3, eksraintestinal tutulum oranı %23,7 olarak saptandı. Hastaların büyük çoğunluğu (%55,3) biyolojik ajanlar(anti-TNF, vedolizumab, ustekinumab) ile tedavi aldığı belirlendi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Klinik özellikler ve tedavi dağılımları

Değişkenler	Tüm popülasyon n=114
Hastalık süresi, yıl	3,5 (0,2-27)
Darlık öyküsü, n (%)	
Hayır	44 (38,6)
Evet	70 (61,4)
Crohn özelliği, n (%)	
Darlıksız	44 (38,6)
Non-opere Darlıklı	39 (34,2)
Opere	31 (27,2)
Operasyon zamanı[t], n (%)	
≥5 yıl	11 (35,5)
1-5 yıl	9 (29,0)
≤1 yıl	11 (35,5)
Re-operasyon	
Yok	108 (94,7)
Var	6 (5,3)
Tutulum yaygınlığı, n (%)	
İleal	49 (43,0)
İleokolonik	63 (55,3)
Kolonik	2 (1,8)
Hastalık davranışı, n (%)	
Non-penetran/non-striktüre	39 (34,2)
Striktüre	34 (29,8)
Penetran	41 (36,0)
Perianal hastalık, n (%)	
Yok	78 (68,4)
Var	36 (31,6)
Ekstraintestinal bulgu, n (%)	27 (23,7)
Romatolojik	22 (19,3)

Hepatobiliyer	5 (4,4)
Dermatolojik	5 (4,4)
Göz	2 (1,8)
Ürogenital	1 (,9)
Tromboembolik	1 (,9)
Tedavi, n (%)	
İlaçsız	9 (7,9)
klasik tedaviler (5-asa,aza,6-mp vb.)	42 (36,8)
biyolojik ajanlar(anti-TNF, vedolizumab, ustekinumab)	63 (55,3)

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. ≠. Operasyon zamanı opere olanlarda (n=31) hesaplanmıştır.

Opere olan hastaların postoperatif kolonoskopilerinde Rutgeerts skoru çoğunlukla i3-i4 (%73,1) idi.5 hastanın postoperatif K/S raporu bulunamadı. Tüm hastaların %39,5'inde (n:45) CDAI skoru 0-149 arasında, %26,3'ünde (n:30) 150-220 ve %34,2'sinde (n:39) 221-450 arasında idi. CF tutulum indeksi çoğunlukla barsak çevresi yüzey alanın (BÇYA) %37,5'ini oluşturdu (%23,7), bunu sırasıyla BÇYA %50 (%21,1) ve BÇYA %25 (%18,4) izledi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Klinik skorların dağılımı

Değişkenler	Tüm popülasyon n=114
Rutgeerts skoru[ǂ], n (%)	
i0-i1	5 (19,2)
i2	2 (7,7)
i3-i4	19 (73,1)
CDAI, n (%)	
0-149	45 (39,5)
150-220	30 (26,3)
221-450	39 (34,2)
451-1100	0
CF tutulum indeksi, n (%)	
BÇYA %12,5	6 (5,3)
BÇYA %25	21 (18,4)
BÇYA %37,5	27 (23,7)
BÇYA %50	24 (21,1)
BÇYA %62,5	4 (3,5)
BÇYA %75	7 (6,1)
BÇYA %87,5	1 (,9)
BÇYA %100	4 (3,5)
Tutulum yok	20 (17,5)

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. ǂ. Rutgeerts skoru opere olanlarda (n=31) hesaplanmıştır. (K/S raporu olan hasta sayısı toplam 26) Kısaltmalar: BÇYA: barsak çevresi yüzey alanı

4.2. Darlıklı ve Darlıksız Gruplar

Darlıklı hasta grubunda opere ve non-opere darlıklı olan hastalar (n=70) tek grup olarak değerlendirilirken darlıksız grupta darlık öyküsü olmayan hastalar değerlendirildi.Darlıklı olanlarda darlıksız olanlara kıyasla erkeklerin oranı (%68,6 vs %36,4; p<0,001) daha yüksek saptandı. CF dansite (CF dansitesi Hounsfield eğrisi ve formülü kullanılarak yapılan 1.25 mm kalınlığındaki rekonstrüksiyon görüntüleri üzerinden ölçümler yapılmış olup genel yaklaşımda hava -1000, yağ -100, su 0,

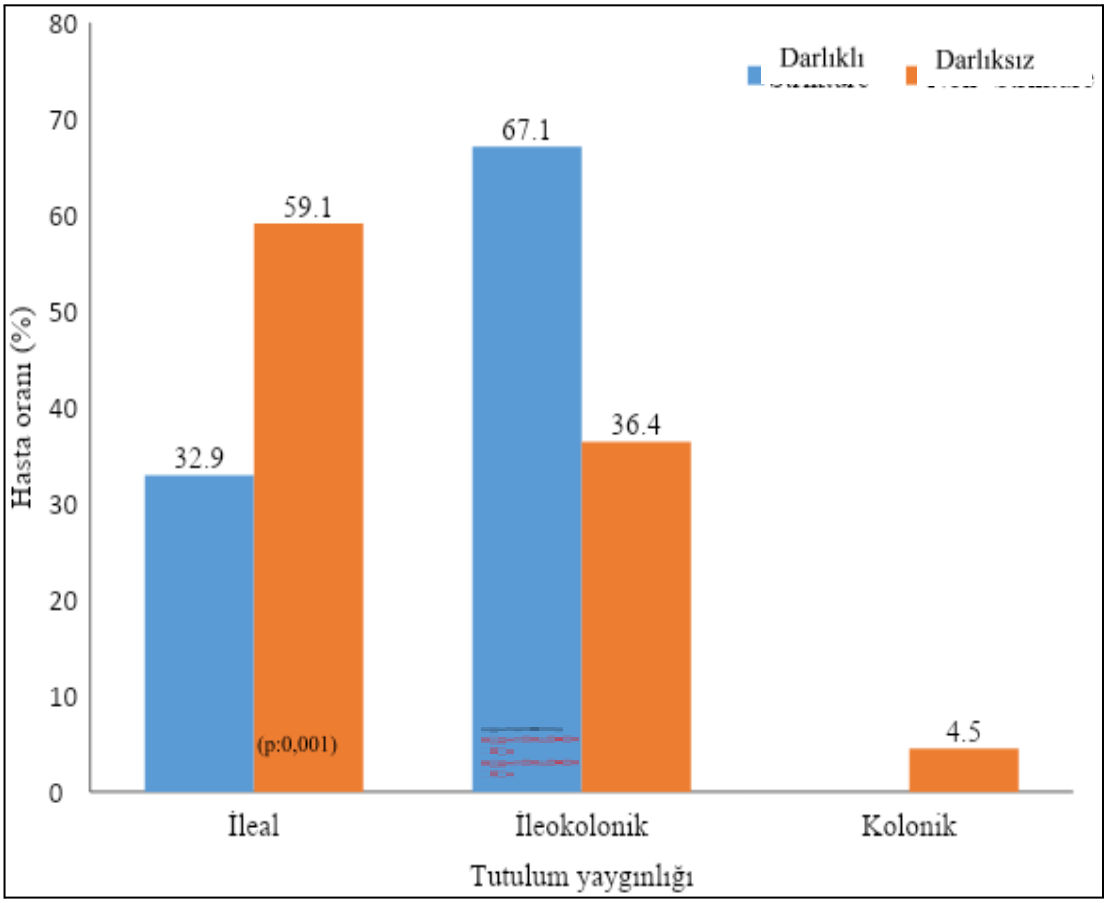
iyotlu kontrast madde +100, kemik +1000 olarak değerlendirilmektedir.), visseral fat ve subkutan fat dağılımları darlıklı ve darlıksız gruplarda farklılık göstermedi, ortanca visseral fat/subkutan fat oranı (VSO) darlıklı olanlarda darlıksız olanlara kıyasla (0,7 vs 0,4; p=0,003), ortanca CRP (14,3 vs 4,6; p=0,018) daha yüksek saptandı. Diğer demografik ve laboratuvar bulguları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Darlık öyküsü varlığına göre demografik ve laboratuvar bulguların dağılımı

Değişkenler	Darlıksız n=44	Darlıklı n=70	p
Yaş, yıl	41±14,7	40,5±11,5	0,834
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	28 (63,6)	22 (31,4)	<0,001*
Erkek	16 (36,4)	48 (68,6)	
Ek hastalık, n (%)			
Yok	27 (61,4)	44 (62,9)	0,999
Var	17 (38,6)	26 (37,1)	
Tanı yaşı, n (%)			
>60 yaş	5 (11,4)	2 (2,9)	
40-60 yaş	11 (25,0)	16 (22,9)	0,164
<40 yaş	28 (63,6)	52 (74,3)	
Sigara kullanımı, n (%)			
Kullanmıyor	17 (38,6)	18 (25,7)	
Bırakmış	11 (25,0)	26 (37,1)	0,252
Kullanıyor	16 (36,4)	26 (37,1)	
VKI, kg/m2	24,9±4,7	24,8±3,6	0,901
CF dansite, HU	-70[(-102)- (16)]	-78[(-111)- (15)]	0,420
Visseral fat, mm2	8733,5 (669-32411)	11573,5 (523-34158)	0,087
Subkutan fat, mm2	17755,5 (2815-46745)	16537,5 (74-36427)	0,225
VSO (Visseral fat/Subkutan fat Oranı)	0,4 (0,1-1,9)	0,7 (0,1-8,3)	0,003*
Laboratuvar bulguları			
WBC, * 10^9/L	7,8 (3,4-13,4)	8,5 (2,9-20,7)	0,169
HB, g/dL	13,6±2,0	13,1±2,1	0,189
HTC, %	40,6±5,6	39,9±6,0	0,509
PLT, * 10^9/L	296 (36,6-517)	318 (97-778)	0,131
CRP, mg/L	4,6 (0,5-193)	14,3 (0,9-200)	0,018*
Sedim, mm/saat	13,5 (3-92)	17 (3-86)	0,334
Albumin, g/L	44,7±4,4	42,4±4,5	0,008*
D vitamini, ng/mL	16 (3,6-43,0)	19 (4,0-92,9)	0,116

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir

Darlıklı olanlarda darlıksız olanlara kıyasla ortanca hastalık süresi (5 vs 3; p=0,007) yüksek saptandı. İleokolonik tutulum oranı darlıklı olanlarda daha yüksek iken (%67,1 vs %36,4; p=0,001), ileal tutulum oranı darlıksız olanlarda daha yüksekti (%32,9 vs %59,1; p=0,001) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Darlıklı ve Darlıksız gruplarda tutulum yaygınlığı dağılımları

Darlıklı olanlarda darlıksız olanlara kıyasla perianal hastalık oranı daha yüksek saptandı (%40 vs %18,2; p=0,022) (Tablo 4.5).

Ekstraintestinal bulgular ve tedavi dağılımları darlıklı ve darlıksız olanlarda anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Darlık varlığına göre klinik özellikler ve tedavi dağılımı

Değişkenler	Darlıksız n=44	Darlıklı n=70	p

Hastalık süresi, yıl	3 (0,2-16)	5 (1-27)	0,007*
Re-operasyon			
Yok	44 (100,0)	64 (91,4)	0,118
Var	0	6 (8,6)	
Tutulum yaygınlığı, n (%)			
İleal	26 (59,1)	23 (32,9)	
İleokolonik	16 (36,4)	47 (67,1)	0,001*
Kolonik	2 (4,5)	0	
Hastalık davranışı, n (%)			
Non-penetran/non-striktüre	39 (88,6)	0	
Striktüre	0	34 (48,6)	<0,001*
Penetran	5 (11,4)	36 (51,4)	

Tablo 4.5. (devam). Darlık varlığına göre klinik özellikler ve tedavi dağılımı

Değişkenler	Darlıksız n=44	Darlıklı n=70	p
Perianal hastalık, n (%)			
Yok	36 (81,8)	42 (60,0)	0,022*
Var	8 (18,2)	28 (40,0)	
Ekstraintestinal bulgular, n (%)	9 (20,5)	18 (25,7)	0,652
Romatolojik	8 (18,2)	14 (20,0)	0,999
Hepatobiliyer	0	5 (7,1)	0,179
Dermatolojik	2 (4,5)	3 (4,3)	0,999
Göz	1 (2,3)	1 (1,4)	0,999
Ürogenital	0	1 (1,4)	0,999
Tromboembolik	0	1 (1,4)	0,999
Tedavi, n (%)			
İlaçsız	6 (13,6)	3 (4,3)	
klasik tedaviler (5-asa,aza,6-mp vb.)	22 (50,0)	20 (28,6)	0,004*
biyolojik ajanlar	16 (36,4)	47 (67,1)	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Darlıklı olanlarda darlıksız olanlara kıyasla CDAI skoru 221-450 arasında olanlar (%52,9 vs %4,5; p<0,001) ve 150-220 arasında olanlar (%34,3 vs %13,6; p<0,001) yüksek saptandı, 0-149 arasında olanlar ise düşük saptandı (%12,9 vs %81,8; p<0,001) (Tablo 4.6).

Darlıklı olanlarda darlıksız olanlara kıyasla CF tutulum indeksi BÇYA %37,5 (%27,1 vs %18,2; p<0,001) ve BÇYA %37,5 üzerinde olanların oranı yüksek saptandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Darlık varlığına göre klinik skorların dağılımı

Değişkenler	Darlıksız n=44	Darlıklı n=70	p
CDAI, n (%)			
0-149	36 (81,8)	9 (12,9)	
150-220	6 (13,6)	24 (34,3)	<0,001*
221-450	2 (4,5)	37 (52,9)	
CF tutulum indeksi, n (%)			
BÇYA %12,5	5 (11,4)	1 (1,4)	
BÇYA %25	9 (20,5)	12 (17,1)	
BÇYA %37,5	8 (18,2)	19 (27,1)	
BÇYA %50	1 (2,3)	23 (32,9)	
BÇYA %62,5	0	4 (5,7)	<0,001*
BÇYA %75	1 (2,3)	6 (8,6)	
BÇYA %87,5	0	1 (1,4)	
BÇYA %100	0	4 (5,7)	
tutulum yok	20 (45,5)	0	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.3. Darlığın Bağımsız Prediktörleri

Darlık ile ilişkili bulunan değişkenlerin dahil edildiği çok değişkenli regresyon modelinde; CDAI ve CF tutulum indeksi darlığın bağımsız prediktörleri

olarak saptandı. Buna göre; CDAI skoru 150-220 arasında olanlarda 0-149 arasında olanlara kıyasla darlık olasılığı 44,35 kat (OR= 44,35; p<0,001), CDAI skoru 221-450 arasında olanlarda ise darlık olasılığı 418,16 kat (OR=184,57; p<0,001) daha fazla saptandı. Tutulum olmayalar yada BÇYA %25 ve altında tutulum olanlara kıyasla BÇYA %37,5 tutulum olanlarda darlık olasılığı 17,07 kat (OR= 17,07; p=0,007) ve BÇYA %50 ve üzeri tutulum olanlarda darlık olasılığı 184,57 kat (OR= 184,57; p<0,001) daha fazla saptandı.

Tablo 4.7. Darlığın Bağımsız Prediktörleri

Değişkenler	Tek değişkenli			Çok değişkenli		
	OR	%95 GA	P	OR	%95 GA	p
Cinsiyet, n (%)						
Kadın	referans			referans		
Erkek	3,82	1,72-8,46	0,001*	3,64	0,44-30,28	0,231
VSO (Visseral fat/Subkutan fat Oranı)	4,18	1,44-12,11	0,008*	10,13	0,86-119,51	0,066
CRP, mg/L	1,04	1,01-1,08	0,037*	0,98	0,95-1,01	0,128
Albumin, g/L	0,88	0,80-0,97	0,010*	1,14	0,88-1,48	0,334
Hastalık süresi, yıl	1,15	1,03-1,28	0,012*	1,05	0,81-1,37	0,692
Perianal hastalık varlığı	3	1,22-7,40	0,017*	1,25	0,18-8,63	0,821
Tedavi, n (%)						
İlaçsız	referans			referans		
klasik tedaviler (5-asa,aza,6-mp vb.)	1,82	0,40-8,25	0,438	2,64	0,06-126,49	0,624
biyolojik ajanlar	5,88	1,31-26,27	0,020*	2,36	0,04-125,44	0,672
CDAI, n (%)						
0-149	referans			referans		
150-220	16	5,04-50,78	<0,001*	44,35	5,54-354,54	<0,001*
221-450	74	14,95-366,31	<0,001*	418,16	27,25-6417,90	<0,001*
CF tutulum indeksi						
tutulum yok/BÇYA ≤%25	referans			ref		
BÇYA %37,5	6,21	2,18-17,65	0,001*	17,07	2,17-134,51	0,007*
BÇYA %≥50	49,7	10,45-236,23	<0,001*	184,57	12,01-2836,71	<0,001*

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.
Kısaltmalar: BÇYA: barsak çevresi yüzey alanı, OR: Odds ratio, GA: güven aralığı

4.4. Crohn Özelliğine Göre Dağılımlar

Opere olanlarda non-opere darlıklı ve darlıksız olanlara kıyasla erkeklerin oranı daha yüksek saptandı, non-opere darlıklı olanlarda ise darlıksız olanlara kıyasla erkeklerin oranı yüksek saptandı (p=0,003).

Opere olanlarda non-opere darlıklı ve darlıksız olanlara kıyasla ortanca CF dansite düzeyi (Darlıksız: -70 vs Non-opere darlıklı: -90 vs Opere: -55; p=0,001), ortanca subkutan fat düzeyi (Darlıksız: -17755,5 vs Non-opere darlıklı: -17872 vs Opere: -12462; p=0,010) daha düşük saptandı. Non-opere darlıklı ve darlıksız olanlarda ise CF dansite düzeyi ve subkutan fat düzeyi anlamlı farklılık göstermedi. Ortanca VSO düzeyi ise darlıksız olanlarda diğer gruplara kıyasla daha düşük saptandı (Darlıksız: 0,4 vs Non-opere darlıklı: 0,7 vs Opere: 0,6; p=0,011), non-opere darlıklı ve opere olanlarda ise VSO düzeyi anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.8).

Opere olanlarda non-opere darlıklı ve darlıksız olanlara kıyasla ortalama hemoglobin, ortalama HTC ve ve ortalama albumin düzeyi düşük saptandı, ortanca platelet, ortanca CRP, ortanca Sedim yüksek saptandı. Non-opere darlıklı ve darlıksız olan gruplarda ise laboratuvar bulguları anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Crohn özelliğine göre demografik ve laboratuvar bulgular

Değişkenler	Crohn özelliği			p
	Darlıksız n=44	Non-opere Darlıklı n=39	Opere n=31	
Yaş, yıl	41±14,7	41,6±12,5	39,2±10,2	0,715
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	28 (63,6)	14 (35,9)	8 (25,8)	0,003*
Erkek	16 (36,4)	25 (64,1)	23 (74,2)	
Ek hastalık, n (%)				
Yok	27 (61,4)	25 (64,1)	19 (61,3)	0,969
Var	17 (38,6)	14 (35,9)	12 (38,7)	
Tanı yaşı, n (%)				
>60 yaş	5 (11,4)	2 (5,1)	0	
40-60 yaş	11 (25,0)	8 (20,5)	8 (25,8)	0,367
<40 yaş	28 (63,6)	29 (74,4)	23 (74,2)	
Sigara kullanımı, n (%)				

Kullanmıyor	17 (38,6)	11 (28,2)	7 (22,6)	
Bırakmış	11 (25,0)	13 (33,3)	13 (41,9)	0,522
Kullanıyor	16 (36,4)	15 (38,5)	11 (35,5)	
VKI, kg/m2	24,9±4,7	25,5±3	24,0±4,1	0,326
CF dansite, HU	-70[(-102)- (16)]	-90[(-109)- (20)]	**-55[(-111)- (15)]**	0,001*
Visseral fat, mm2	8733,5 (669-32411)	12525 (936-34158)	10635 (523-28810)	0,058
Subkutan fat, mm2	17755,5 (2815-46745)	17872 (4173-36427)	**12462 (74-32810)**	0,010*
VSO (Visseral fat/Subkutan fat Oranı)	**0,4 (0,1-1,9)**	0,7 (0,1-2)	0,6 (0,1-8,3)	0,011*
Laboratuvar bulguları				
WBC, * 10^9/L	7,8 (3,4-13,4)	8,7 (3,3-20,7)	8,4 (2,9-18,6)	0,375
HB, g/dL	13,6±2	13,6±2,2	**12,4±1,9**	0,023*
HTC, %	40,6±5,6	41,5±5,9	**37,8±5,7**	0,024*
PLT, * 10^9/L	296 (36,6-517)	286 (97-710)	**377 (159-778)**	0,012*
CRP, mg/L	4,6 (0,5-193)	8,5 (0,9-91)	**27,8 (2-200)**	0,001*
Sedim, mm/saat	13,5 (3-92)	14 (3-63)	**24 (3-86)**	0,013*
Albumin, g/L	44,7±4,4	44,0±3,1	**40,3±5,1**	<0,001*
D vitamini, ng/mL	16 (3,6-43,0)	20,0 (4,0-92,9)	17,5 (7,8-49,0)	0,224

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Bold karakterler gruplar arası farklılığı göstermektedir.

Non-opere darlıklı ve opere olanlarda hastalık süresi anlamlı farklılık göstermezken darlıksız olanlara kıyasla daha yüksek saptandı (Darlıksız: 3 vs Non-opere darlıklı:5 vs Opere: 6; p=0,025).

İleokolonik olanların oranı opere olanlarda diğer gruplara kıyasla daha yüksek saptandı, non-opere darlıklı olanlarda ise darlıksız olanlara kıyasla yüksek saptandı (Darlıksız: %36,4 vs Non-opere Darlıklı: %56,4 vs Opere: %80,6; p=0,001). İleal olanların oranı ise opere olanlarda diğer gruplara kıyasla daha düşük saptandı, non-opere darlıklı olanlarda ise darlıksız olanlara kıyasla düşük saptandı (Darlıksız: %59,1 vs Non-opere Darlıklı: %43,6 vs Opere: %19,4; p=0,001).

Penetran hastalık davranışı olanların oranı opere olanlarda diğer gruplara kıyasla daha yüksek saptandı, non-opere darlıklı olanlarda ise darlıksız olanlara kıyasla yüksek saptandı (Darlıksız: %11,4 vs Non-opere Darlıklı: %25,6 vs Opere: %83,9; p<0,001).

Perianal hastalık olanların oranı darlıksız, non-opere darlıklı ve opere sırasına göre artış gösterdi (Darlıksız: %18,2 vs Non-opere Darlıklı: %33,3 vs Opere: %48,4; p=0,019).

Darlıksız grupta hepatobiliyer bulgu saptanmadı, opere olanlarda ise non-opere darlıklı gruba kıyasla daha yüksek oranda hepatobiliyer bulgu saptandı (Darlıksız: %0 vs Non-opere Darlıklı: %2,6 vs Opere: %12,9; p=0,024). Diğer eksraintestinal bulguların dağılımı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi.

Biyolojik ajanlar (anti-TNF, vedolizumab, ustekinumab) alanların oranı en yüksek non-opere darlıklı grupta saptandı, bunu opere olan grup izledi ve en düşük oran darlıksız grupta idi (Darlıksız: %36,4 vs Non-opere Darlıklı: %74,4 vs Opere: %58,1; p=0,003). Klasik tedavi dağılımı ise darlıksız grupta daha yüksek saptandı (Darlıksız: %50 vs Non-opere Darlıklı: %25,6 vs Opere: %32,3; p=0,024).

Crohn özelliğine göre klinik özellikler ve tedavi dağılımları Tablo 4.9'da detaylı olarak gösterildi.

Tablo 4.9. Crohn özelliğine göre klinik özellikler ve tedavi dağılımları

Değişkenler	Crohn özelliği			P
	Darlıksız n=44	Non-opere Darlıklı n=39	Opere n=31	
Hastalık süresi, yıl	**3 (0,2-16)**	5 (2-27)	6 (1-20)	0,025*
Re-operasyon				
Yok	44 (100,0)	39 (100,0)	25 (80,6)	-
Var	0	0	6 (19,4)	
Tutulum yaygınlığı, n (%)				
İleal	26 (59,1)	17 (43,6)	6 (19,4)	
ileokolonik	16 (36,4)	22 (56,4)	25 (80,6)	0,001*
kolonik	2 (4,5)	0	0	
Hastalık davranışı, n (%)				
Non-penetran/non-striktüre	39 (88,6)	0	0	
Striktüre	0	29 (74,4)	5 (16,1)	<0,001*
Penetran	5 (11,4)	10 (25,6)	26 (83,9)	
Perianal hastalık, n (%)				
Yok	36 (81,8)	26 (66,7)	16 (51,6)	0,019*
Var	8 (18,2)	13 (33,3)	15 (48,4)	
Ekstraintestinal bulgular, n (%)	9 (20,5)	9 (23,1)	9 (29,0)	0,648
Romatolojik	8 (18,2)	8 (20,5)	6 (19,4)	0,999
Hepatobiliyer	0	1 (2,6)	4 (12,9)	0,024*
Dermatolojik	2 (4,5)	0	3 (9,7)	0,182
Göz	1 (2,3)	1 (2,6)	0	0,999
Ürogenital	0	0	1 (3,2)	0,277
Tromboembolik	0	0	1 (3,2)	0,277
Tedavi, n (%)				
İlaçsız	6 (13,6)	0	3 (9,7)	
klasik tedaviler (5-asa,aza,6-mp vb.)	22 (50,0)	10 (25,6)	10 (32,3)	0,003*
biyolojik ajanlar	16 (36,4)	29 (74,4)	18 (58,1)	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.
Bold karakterler gruplar arası farklılığı göstermektedir.

CDAI skoru 221-450 arası olanların oranı opere olanlarda diğer gruplara kıyasla daha yüksek iken, non-opere darlıklı grupta ise darlıksız gruba kıyasla daha yüksek saptandı (Darlıksız: %4,5 vs Non-opere Darlıklı: %23,1 vs Opere: %90,3; p<0,001).

CF tutulum indeksi %37,5, %50 ve %62,5 olanların oranı opere grupta diğer gruplara kıyasla daha yüksek iken, %75 ve üzeri olanların oranı non-opere darlıklı grupta daha yüksek saptandı, tutulum olmayanların oranı ise darlıksız grupta daha yüksek belirlendi.

Tablo 4.10. Crohn özelliğine göre klinik skorların dağılımı

Değişkenler	Crohn özelliği			P
	Darlıksız n=44	Non-opere Darlıklı n=39	Opere n=31	
CDAI, n (%)				
0-149	36 (81,8)	9 (23,1)	0	
150-220	6 (13,6)	21 (53,8)	3 (9,7)	<0,001*
221-450	2 (4,5)	9 (23,1)	28 (90,3)	
CF tutulum indeksi, n (%)				
BÇYA %12,5	5 (11,4)	1 (2,6)	0	
BÇYA %25	9 (20,5)	9 (23,1)	3 (9,7)	
BÇYA %37,5	8 (18,2)	7 (17,9)	12 (38,7)	
BÇYA %50	1 (2,3)	11 (28,2)	12 (38,7)	
BÇYA %62,5	0	2 (5,1)	2 (6,5)	<0,001*
BÇYA %75	1 (2,3)	4 (10,3)	2 (6,5)	
BÇYA %87,5	0	1 (2,6)	0	
BÇYA %100	0	4 (10,3)	0	
tutulum yok	20 (45,5)	0	0	

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.5. Sigara İle İlişkili Bulgular

Sigara kullanmayanlarda ortanca VSO sigara bırakanlara ve kullananlara kıyasla daha düşük saptandı. Sigara kullanmayanlarda kadın cinsiyet daha yüksek saptandı.(p<0,001).Diğer demografik ve klinik bulgular sigara kullanımı ile ilişki göstermedi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Sigara ile ilişkili bulgular

Değişkenler	Sigara			p
	Kullanmıyor n=35	Bırakmış n=37	Kullanıyor n=42	
Cinsiyet, n(%)				<0,001*
Kadın	27(77,1)	7(18,9)	16(38,1)	
Erkek	8(22,9)	30(81,1)	26(61,9)	
CF dansite, HU	-81[(-109)- (37)]	-63,5[(-111)- (15)]	-79[(-102)- (16)]	0,147
Visseral fat, mm2	9333 (669-32685)	12332 (523-32411)	8912 (616-34158)	0,178
Subkutan fat, mm2	16937 (7249-36427)	17280 (2333-37082)	16697,5 (74-46745)	0,760

VSO (Visseral fat/Subkutan fat Oranı)	**0,5 (0,1-1,8)**	0,7 (0,2-1,9)	0,6 (0,1-8,3)	0,022*
Hastalık süresi, yıl	3 (1-16)	4 (1-27)	4 (0,2-26)	0,358
Tutulum yaygınlığı, n (%)				
İleal	14 (40,0)	19 (51,4)	16 (38,1)	
İleokolonik	20 (57,1)	18 (48,6)	25 (59,5)	0,685
Kolonik	1 (2,9)	0	1 (2,4)	
Hastalık davranışı, n (%)				
Non-penetran/non-striktüre	15 (42,9)	10 (27,0)	14 (33,3)	
Striktüre	9 (25,7)	11 (29,7)	14 (33,3)	0,664
Penetran	11 (31,4)	16 (43,2)	14 (33,3)	
Perianal hastalık, n (%)				
Yok	26 (74,3)	24 (64,9)	28 (66,7)	0,699
Var	9 (25,7)	13 (35,1)	14 (33,3)	
Klinik bulgular, n (%)				
Ekstraintestinal	4 (11,4)	12 (32,4)	11 (26,2)	0,098
Romatolojik	3 (8,6)	11 (29,7)	8 (19,0)	0,081
Hepatobiliyer	0	2 (5,4)	3 (7,1)	0,373
Dermatolojik	1 (2,9)	1 (2,7)	3 (7,1)	0,614
Göz	0	1 (2,7)	1 (2,4)	0,999
Ürogenital	0	1 (2,7)	0	0,636
Tromboembolik	0	1 (2,7)	0	0,636

Tablo 4.11. (devam). Sigara ile ilişkili bulgular

Değişkenler	Sigara			p
	Kullanmıyor n=35	Bırakmış n=37	Kullanıyor n=42	
CDAI, n (%)				
0-149	13 (37,1)	13 (35,1)	19 (45,2)	
150-220	13 (37,1)	9 (24,3)	8 (19,0)	0,400
221-450	9 (25,7)	15 (40,5)	15 (35,7)	
CF tutulum indeksi, n (%)				
BÇYA %12,5	1 (2,9)	0	5 (11,9)	
BÇYA %25	4 (11,4)	10 (27,0)	7 (16,7)	
BÇYA %37,5	10 (28,6)	8 (21,6)	9 (21,4)	
BÇYA %50	9 (25,7)	8 (21,6)	7 (16,7)	0,331
BÇYA %62,5	1 (2,9)	2 (5,4)	1 (2,4)	
BÇYA %75	0	2 (5,4)	5 (11,9)	
BÇYA %87,5	1 (2,9)	0	0	

BÇYA %100	1 (2,9)	2 (5,4)	1 (2,4)	
tutulum yok	8 (22,9)	5 (13,5)	7 (16,7)	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Bold karakterler gruplar arası farklılığı göstermektedir.

4.6. Tutulum Yaygınlığı

İleokolonik tutulumu olanlarda ileal tutulumu olanlara kıyasla 40 yaş altı tanı alma oranı daha yüksek saptandı (%81 vs %55,1; p=0,012). İleokolonik tutulumu olanlarda ileal tutulumu olanlara kıyasla ortalama hemoglobin düzeyi (12,9±2,3 vs 13,8±1,7; p=0,029), ortalama HTC (39,1±6,3 vs 41,7±5,0; p=0,018) ve ortalama albumin düzeyi (42,2±4,7 vs 44,6±4,2; p=0,006) düşük saptandı, ortanca platelet (348 vs 289; p=0,014), ortanca CRP (17 vs 3,6; p=0,005), ortanca Sedim (23 vs 14; p=0,002) yüksek saptandı.

Tablo 4.12. Tutulum yaygınlığına göre demografik ve laboratuvar bulguların dağılımı

Değişkenler	tutulum_yaygınlığı		p
	ileal n=49	ileokolonik n=63	
Yaş, yıl	44,3±14,5	38,1±10,7	0,010*
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	26 (53,1)	22 (34,9)	0,083
Erkek	23 (46,9)	41 (65,1)	
Ek hastalık, n (%)			
Yok	25 (51,0)	44 (69,8)	0,050*
Var	24 (49,0)	19 (30,2)	
Tanı yaşı, n (%)			
>60 yaş	5 (10,2)	2 (3,2)	0,012*
40-60 yaş	17 (34,7)	10 (15,9)	
<40 yaş	27 (55,1)	51 (81,0)	
Sigara kullanımı, n (%)			
Kullanmıyor	14 (28,6)	20 (31,7)	0,573
Bırakmış	19 (38,8)	18 (28,6)	

Kullanıyor	16 (32,7)	25 (39,7)

Tablo 4.12. (devam). Tutulum yaygınlığına göre demografik ve laboratuvar bulguların dağılımı

Değişkenler	tutulum_yaygınlığı		p
	ileal n=49	ileokolonik n=63	
VKI, kg/m2	25,1±4,4	24,9±3,6	0,817
CF dansite,HU	-70[(-109)- (15)]	-79[(-111)- (21)]	0,430
Visseral fat, mm2	9139 (523-32411)	10914 (616-34158)	0,548
Subkutan fat, mm2	17047 (2333-46745)	17377 (74-36427)	0,830
VSO (Visseral fat/Subkutan fat Oranı)	0,6 (0,1-2)	0,6 (0,1-8,3)	0,228
Laboratuvar bulguları			
WBC, * 10^9/L	8,1 (3-13,4)	8,3 (2,9-20,7)	0,710
HB, g/dL	13,8±1,7	12,9±2,3	0,029*
HTC, %	41,7±5,0	39,1±6,3	0,018*
PLT, * 10^9/L	289 (75-477)	348 (36,6-778)	0,014*
CRP, mg/L	3,6 (0,5-147)	17 (0,7-200)	0,005*
Sedim, mm/saat	14 (3-63)	23 (3-92)	0,002*
Albumin, g/L	44,6±4,2	42,2±4,7	0,006*
D vitamini, ng/ml	17 (6,3-43,0)	19,0 (3,6-92,9)	0,312

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

İleokolonik tutulumu olanlarda ileal tutulumu olanlara kıyasla ortanca hastalık süresi (5 vs 3; p=0,020), penetran hastalık davranışı (%52,4 vs %16,3; p<0,001), perianal hastalık varlığı (%42,9 vs %18,4; p=0,008) daha yüksek saptandı. Diğer klinik özellikler ve tedavi dağılımı tutulum yaygınlığı açısından anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Tutulum yaygınlığına göre klinik özellikler ve tedavi dağılımı

Değişkenler	tutulum_yaygınlığı		P
	ileal n=49	ileokolonik n=63	

Hastalık süresi, yıl	3 (1-16)	5 (0,2-27)	0,020*
Hastalık davranışı, n (%)			
Non-penetran/non-striktüre	26 (53,1)	11 (17,5)	
Striktüre	15 (30,6)	19 (30,2)	<0,001*
Penetran	8 (16,3)	33 (52,4)	
Perianal hastalık, n (%)			
Yok	40 (81,6)	36 (57,1)	0,008*
Var	9 (18,4)	27 (42,9)	
Ekstraintestinal bulgular, n (%)	11 (22,4)	16 (25,4)	0,825
Romatolojik	10 (20,4)	12 (19,0)	0,999
Hepatobiliyer	1 (2,0)	4 (6,3)	0,526
Dermatolojik	1 (2,0)	4 (6,3)	0,526
Göz	1 (2,0)	1 (1,6)	0,999
Ürogenital	0	1 (1,6)	0,999
Tromboembolik	1 (2,0)	0	0,899
Tedavi, n (%)			
İlaçsız	7 (14,3)	2 (3,2)	
klasik tedaviler (5-asa,aza,6-mp vb.)	20 (40,8)	22 (34,9)	0,054
biyolojik ajanlar	22 (44,9)	39 (61,9)	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Opere olan hastalarda ileokolonik tutulum olanlarda ileal tutulum olanlara kıyasla rutgeerts skoru anlamlı farklılık göstermedi.

Tüm hastalarda ileokolonik tutulum olanlarda ileal tutulum olanlara kıyasla CDAI skoru 221-450 arasında olanların oranı daha yüksek saptandı (%50,8 vs %14,3; p<0,001), 221 altı skorun oranı ise ileal grupta daha yüksek saptandı.

CF tutulum indeksi %37,5 ve üzeri olanların oranı ileokolonik olan hastalarda ileal olanlara kıyasla daha yüksek saptandı.

Tablo 4.14. Tutulum yaygınlığına göre klinik skorların dağılımı

Değişkenler	tutulum_yaygınlığı	P

	ileal n=49	Ileokolonik n=63	
Rutgeerts skoru, n (%)			
i0-i1	2 (33,3)	3 (15,0)	
i2	0	2 (10,0)	0,753
i3-i4	4 (66,7)	15 (75,0)	
CDAI, n (%)			
0-149	28 (57,1)	16 (25,4)	
150-220	14 (28,6)	15 (23,8)	<0,001*
221-450	7 (14,3)	32 (50,8)	
CF tutulum indeksi, n (%)			
BÇYA %12,5	4 (8,2)	2 (3,2)	
BÇYA %25	10 (20,4)	11 (17,5)	
BÇYA %37,5	11 (22,4)	16 (25,4)	
BÇYA %50	7 (14,3)	17 (27,0)	
BÇYA %62,5	1 (2,0)	3 (4,8)	0,006*
BÇYA %75	0	6 (9,5)	
BÇYA %87,5	0	1 (1,6)	
BÇYA %100	1 (2,0)	3 (4,8)	
tutulum yok	15 (30,6)	4 (6,3)	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.7. Hastalık Davranışına Göre Dağılımlar

Penetran olanlarda, striktüre olanlara ve penetran/striktüre olmayanlara kıyasla erkeklerin oranı daha yüksek saptandı, striktüre olanlarda ise penetran/striktüre olmayanlara kıyasla erkeklerin oranı yüksek saptandı (p=0,001). Ortanca VSO düzeyi ise Penetran ve striktüre olan gruplarda anlamlı farklılık göstermemekle birlikte penetran/striktüre olmayanlara kıyasla daha yüksek saptandı. Penetran olanlarda, striktüre olanlara ve penetran/striktüre olmayanlara kıyasla ortalama hemoglobin düzeyi daha düşük, ortanca CRP ve ortanca Sedim düzeyi daha yüksek saptandı.

Tablo 4.15. Hastalık davranışına göre demografik ve laboratuvar bulguların dağılımı

Değişkenler	hastalık davranışı			p
	penetran değil-striktüre değil n=39	striktüre n=34	penetran n=41	
Yaş, yıl	42,2±14,9	43,2±11,5	37,3±11	0,096
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	26 (66,7)	13 (38,2)	11 (26,8)	0,001*
Erkek	13 (33,3)	21 (61,8)	30 (73,2)	
Ek hastalık, n (%)				
Yok	22 (56,4)	21 (61,8)	28 (68,3)	0,556
Var	17 (43,6)	13 (38,2)	13 (31,7)	
Tanı yaşı, n (%)				
>60 yaş	5 (12,8)	2 (5,9)	0	
40-60 yaş	10 (25,6)	9 (26,5)	8 (19,5)	0,132
<40 yaş	24 (61,5)	23 (67,6)	33 (80,5)	
Sigara kullanımı, n (%)				
Kullanmıyor	15 (38,5)	9 (26,5)	11 (26,8)	
Bırakmış	10 (25,6)	11 (32,4)	16 (39,0)	0,656
Kullanıyor	14 (35,9)	14 (41,2)	14 (34,1)	
VKI, kg/m2	24,7±4,9	25,2±2,6	24,8±4,1	0,862
CF dansite, HU	-69[(-102)- (16)]	-84[(-109)- (20)]	-72,5[(-111)- (15)]	0,267
Visseral fat, mm2	8030 (669-32411)	12594 (936-34158)	11287 (523-29747)	0,058
Subkutan fat, mm2	18073 (2815-46745)	16740 (4173-30869)	15796 (74-36427)	0,691
VSO (Visseral fat/ Subkutan fat Oranı)	**0,4 (0,1-1,9)**	0,8 (0,1-2)	0,6 (0,1-8,3)	0,005*
Laboratuvar bulguları				
WBC, * 10^9/L	7,6 (3,4-13,4)	8,4 (3,7-20,7)	8,7 (2,9-18,6)	0,228
HB, g/dL	13,6±2,1	13,6±1,9	**12,6±2,2**	0,048*
HTC, %	40,7±5,8	41,5±5,3	38,5±6,1	0,068
PLT, * 10^9/L	301 (75-517)	292 (97-515)	361 (36,6-778)	0,106
CRP, mg/L	3,1 (0,5-193)	9,4 (1-81)	**20 (0,9-200)**	0,002*
Sedim, mm/saat	13 (3-92)	15 (3-63)	**20 (3-86)**	0,049*
Albumin, g/L	**44,8±4,5**	42,9±4	42,2±4,8	0,026*
D vitamini, ng/mL	16,5 (5,0-43,0)	20,0 (6,3-92,9)	17,4 (3,6-43,0)	0,370

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Bold karakterler gruplar arası farklılığı göstermektedir.

Striktüre olanlarda ve penetran/striktüre olmayanlarda ortanca hastalık süresi benzer iken, penetran olanlara kıyasla daha düşük saptandı. İleokolonik olanların oranı penetran olanlarda diğer gruplara kıyasla daha yüksek saptandı, Striktüre olanlarda ise penetran/striktüre olmayanlara kıyasla yüksek saptandı. İleal olanların oranı ise penetran/striktüre olmayanlarda diğer gruplara kıyasla daha yüksek saptandı, Striktüre olanlarda ise penetran olanlara kıyasla yüksek saptandı. Perianal hastalık olanların oranı penetran olanlarda diğer gruplara kıyasla daha yüksek iken, Striktüre olanlarda penetran/striktüre olmayanlara kıyasla daha yüksek belirlendi.

Tablo 4.16. Hastalık davranışına göre klinik özellikler ve tedavi dağılımı

Değişkenler	hastalık davranışı			P
	penetran değil-striktüre değil n=39	striktüre n=34	penetran n=41	
Hastalık süresi,yıl	3 (0,2-16)	4 (1-27)	**6 (1-20)**	0,014*
Tutulum yaygınlığı, n (%)				
İleal	26 (66,7)	15 (44,1)	8 (19,5)	
ileokolonik	11 (28,2)	19 (55,9)	33 (80,5)	<0,001*
Kolonik	2 (5,1)	0	0	
Perianal hastalık, n (%)				
Yok	36 (92,3)	26 (76,5)	16 (39,0)	<0,001*
Var	3 (7,7)	8 (23,5)	25 (61,0)	
Klinik bulgular, n (%)				
Ekstraintestinal	8 (20,5)	9 (26,5)	10 (24,4)	0,851
Romatolojik	7 (17,9)	9 (26,5)	6 (14,6)	0,444
Hepatobiliyer	0	1 (2,9)	4 (9,8)	0,106
Dermatolojik	2 (5,1)	0	3 (7,3)	0,378
Göz	1 (2,6)	0	1 (2,4)	0,999
Ürogenital	0	0	1 (2,4)	0,999
Tromboembolik	0	0	1 (2,4)	0,999
Tedavi, n (%)				
İlaçsız	6 (15,4)	1 (2,9)	2 (4,9)	
klasik tedaviler (5-asa,aza,6-mp vb.)	21 (53,8)	8 (23,5)	13 (31,7)	0,002*
biyolojik ajanlar	12 (30,8)	25 (73,5)	26 (63,4)	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.
Bold karakterler gruplar arası farklılığı göstermektedir.

CDAI skoru 221-450 arası olanların oranı penetran olanlarda diğer gruplara kıyasla daha yüksek iken, striktüre olanlarda ise penetran/striktüre olmayanlara kıyasla daha yüksek saptandı.

CF tutulum indeksi %37,5 ve %50 olanların oranı penetran grupta diğer gruplara kıyasla daha yüksek iken, %62,5 ve üzeri olanların oranı striktüre grupta

daha yüksek saptandı, tutulum olmayanların oranı ise penetran/striktüre olmayan grupta daha yüksek belirlendi.

Tablo 4.17. Hastalık davranışına göre klinik skorların dağılımı

Değişkenler	hastalık davranışı			P
	penetran değil striktüre değil n=39	striktüre n=34	penetran n=41	
Rutgeerts skoru, n (%)				
i0-i1	0	2 (40,0)	3 (14,3)	
i2	0	0	2 (9,5)	0,524
i3-i4	0	3 (60,0)	16 (76,2)	
CDAI, n (%)				
0-149	33 (84,6)	6 (17,6)	6 (14,6)	
150-220	4 (10,3)	18 (52,9)	8 (19,5)	<0,001*
221-450	2 (5,1)	10 (29,4)	27 (65,9)	

Tablo 4.17. (devam). Hastalık davranışına göre klinik skorların dağılımı

Değişkenler	hastalık davranışı			P
	penetran değil striktüre değil n=39	striktüre n=34	penetran n=41	
CF tutulum indeksi, n (%)				
BÇYA %12,5	5 (12,8)	1 (2,9)	0	
BÇYA %25	6 (15,4)	7 (20,6)	8 (19,5)	
BÇYA %37,5	7 (17,9)	5 (14,7)	15 (36,6)	
BÇYA %50	1 (2,6)	10 (29,4)	13 (31,7)	
BÇYA %62,5	0	3 (8,8)	1 (2,4)	<0,001*
BÇYA %75	1 (2,6)	4 (11,8)	2 (4,9)	
BÇYA %87,5	0	1 (2,9)	0	
BÇYA %100	0	3 (8,8)	1 (2,4)	
tutulum yok	19 (48,7)	0	1 (2,4)	

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.8. Perianal Hastalık

Perianal hastalık olanlarda olmayanlara kıyasla ortanca visseral fat düzeyi daha yüksek saptandı (12476,5 vs 8989,5; p=0,041), diğer demografik ve laboratuvar bulguları anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Perianal hastalık varlığına göre demografik ve laboratuvar bulgularının dağılımı

Değişkenler	Perianal hastalık		p
	yok n=78	var n=36	
Yaş, yıl	40,9±13,1	40,3±12,3	0,787
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	38 (48,7)	12 (33,3)	0,156
Erkek	40 (51,3)	24 (66,7)	
Ek hastalık, n (%)			
Yok	47 (60,3)	24 (66,7)	0,541
Var	31 (39,7)	12 (33,3)	
Tanı yaşı, n (%)			
>60 yaş	6 (7,7)	1 (2,8)	
40-60 yaş	19 (24,4)	8 (22,2)	0,65
<40 yaş	53 (67,9)	27 (75,0)	
Sigara kullanımı, n (%)			
Kullanmıyor	26 (33,3)	9 (25,0)	
Bırakmış	24 (30,8)	13 (36,1)	0,695
Kullanıyor	28 (35,9)	14 (38,9)	
VKI, kg/m2	24,6±4,3	25,6±3,3	0,223
CF dansite, HU	-72[(-109)- (15)]	-80[(-111)- (21)]	0,343
Visseral fat, mm2	8989,5 (523-32685)	12476,5 (1063-34158)	0,041*
Subkutan fat, mm2	16537,5 (74-46745)	17359 (7616-32898)	0,38
VSO (Visseral fat/Subkutan fat Oranı)	0,6 (0,1-8,3)	0,6 (0,1-1,9)	0,205

Tablo 4.18. (devam). Perianal hastalık varlığına göre demografik ve laboratuvar bulgularının dağılımı

Değişkenler	Perianal hastalık		p
	yok n=78	var n=36	
Laboratuvar bulguları			
WBC, * 10^9/L	8,1 (2,9-20,7)	8,2 (3-13)	0,869
HB, g/dL	13,2±2,1	13,4±2,1	0,626
HTC, %	40±5,8	40,4±6	0,763
PLT, * 10^9/L	313 (75-778)	295,5 (36,6-760)	0,349
CRP, mg/L	10 (0,5-200)	13,3 (0,9-127)	0,176
Sedim, mm/saat	16 (3-92)	19 (3-86)	0,523
Albumin, g/L	43,5±4,5	42,8±4,6	0,469
D vitamini, ng/mL	17,8 (6,3-92,9)	17,5 (3,6-49,0)	0,672

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Perianal hastalık olanlarda olmayanlara kıyasla ortanca hastalık süresi (6 vs 3; p<0,001), darlık varlığı (%77,8 vs %53,8; p=0,022), opere olanların oranı (%41,7 vs %20,5; p=0,021), darlıklı olanların oranı (%36,1 vs %33,3; p=0,021), ileokolonik tutulum oranı (%75 vs %46,2; p=0,008), penetran hastalık davranışı (%69,4 vs %20,5; p<0,001) daha yüksek saptandı.

Tablo 4.19. Perianal hastalik varlığına göre klinik özellikler ve tedavi dağılımı

Değişkenler	perianal hastalık		P
	yok n=78	var n=36	
Hastalık süresi, yıl	3 (0,2-27)	6 (2-20)	<0,001*
Darlık varlığı, n (%)			
Yok	36 (46,2)	8 (22,2)	0,022*
Var	42 (53,8)	28 (77,8)	
Crohn özelliği, n (%)			
Darlıksız	36 (46,2)	8 (22,2)	
Darklıklı	26 (33,3)	13 (36,1)	0,021*
Opere	16 (20,5)	15 (41,7)	
Tutulum yaygınlığı, n (%)			
İleal	40 (51,3)	9 (25,0)	0,008*

İleokolonik	36 (46,2)	27 (75,0)	
Kolonik	2 (2,6)	0	
Hastalık davranışı, n (%)			
Non-penetran/non-striktüre	36 (46,2)	3 (8,3)	
Striktüre	26 (33,3)	8 (22,2)	<0,001*
Penetran	16 (20,5)	25 (69,4)	
Klinik bulgular, n (%)			
Ekstraintestinal	16 (20,5)	11 (30,6)	0,247
Romatolojik	14 (17,9)	8 (22,2)	0,615
Hepatobiliyer	3 (3,8)	2 (5,6)	0,999
Dermatolojik	3 (3,8)	2 (5,6)	0,999
Göz	0	2 (5,6)	0,183
Ürogenital	1 (1,3)	0	0,999
Tromboembolik	1 (1,3)	0	0,999
Tedavi, n (%)			
İlaçsız	7 (9,0)	2 (5,6)	
klasik tedaviler (5-asa,aza,6-mp vb.)	35 (44,9)	7 (19,4)	0,015*
biyolojik ajanlar	36 (46,2)	27 (75,0)	

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Perianal hastalık olanlarda olmayanlara kıyasla klinik skorlarında dağılımı anlamlı farklılık göstermedi.

Tablo 4.20. Perianal hastalik varlığına göre klinik skorların dağılımı

Değişkenler	perianal hastalık		P
	yok n=78	Var n=36	
Rutgeerts skoru, n (%)			
i0-i1	4 (28,6)	1 (8,3)	
i2	2 (14,3)	0	0,146
i3-i4	8 (57,1)	11 (91,7)	
CDAI, n (%)			
0-149	35 (44,9)	10 (27,8)	
150-220	20 (25,6)	10 (27,8)	0,181
221-450	23 (29,5)	16 (44,4)	
CF tutulum indeksi, n (%)			

BÇYA %12,5	5 (6,4)	1 (2,8)	
BÇYA %25	12 (15,4)	9 (25,0)	
BÇYA %37,5	18 (23,1)	9 (25,0)	
BÇYA %50	17 (21,8)	7 (19,4)	
BÇYA %62,5	2 (2,6)	2 (5,6)	0,176
BÇYA %75	3 (3,8)	4 (11,1)	
BÇYA %87,5	1 (1,3)	0	
BÇYA %100	2 (2,6)	2 (5,6)	
tutulum yok	18 (23,1)	2 (5,6)	

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.9. Ekstraintestınal Bulgular

Ekstraintestinal bulgusu olanlarda olmayanlara kıyasla ek hastalık (DM, HT, KAH, Romatolojik hastalıklar, Gis dışı malignensiler, Hipotiroidi, Astım vb.) varlığı (%81,5 vs %24,1; p<0,001) daha yüksek saptandı, diğer demografik ve laboratuvar bulguları anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Ekstraintestinal bulgular varlığına göre demografik ve laboratuvar bulguların dağılımı

Değişkenler	ekstraintestinal bulgular		P
	yok n=87	var n=27	
Yaş, yıl	40,1±13,4	42,6±10,3	0,378
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	40 (46,0)	10 (37,0)	0,507
Erkek	47 (54,0)	17 (63,0)	
Ek hastalık, n (%)			
Yok	66 (75,9)	5 (18,5)	<0,001*
Var	21 (24,1)	22 (81,5)	
Tanı yaşı, n (%)			
>60 yaş	5 (5,7)	2 (7,4)	
40-60 yaş	20 (23,0)	7 (25,9)	0,808
<40 yaş	62 (71,3)	18 (66,7)	
Sigara kullanımı, n (%)			

Kullanmıyor	31 (35,6)	4 (14,8)	
Bırakmış	25 (28,7)	12 (44,4)	0,099
Kullanıyor	31 (35,6)	11 (40,7)	

Tablo 4.21. (devam). Ekstraintestinal bulgular varlığına göre demografik ve laboratuvar bulguların dağılımı

Değişkenler	ekstraintestinal bulgular		P
	yok n=87	var n=27	
VKI, kg/m2	24,8±4,3	25,3±3	0,566
CF dansite, HU	-77[(-111)- (16)]	-85[(-102)- (15)]	0,785
Visseral fat, mm2	9333 (523-34158)	11388 (1063-32411)	0,245
Subkutan fat, mm2	16852 (74-46745)	17918 (8507-36427)	0,215
VSO (Visseral fat/Subkutan fat Oranı)	0,6 (0,1-8,3)	0,6 (0,1-1,9)	0,697
Laboratuvar bulguları			
WBC, * 10^9/L	8,3 (2,9-20,7)	7,9 (3,4-16,9)	0,505
HB, g/dL	13,2±1,9	13,6±2,6	0,409
HTC, %	39,9±5,6	40,8±6,8	0,489
PLT, * 10^9/L	316 (36,6-778)	271 (75-557)	0,078
CRP, mg/L	10,3 (0,5-193)	12 (0,5-200)	0,486
Sedim, mm/saat	18 (3-92)	13 (3-50)	0,184
Albumin, g/L	43,5±4,5	42,5±4,7	0,329
D vitamini, ng/mL	17,4 (3,6-92,9)	19,7 (8,8-49,0)	0,465

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma veya ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.10. Rutgeerts skoru

Rutgeerts skoru i3-i4 olanlarda i0-i2 olanlara kıyasla ortanca VSO düzeyi düşük saptandı (0,6 vs 1,1; p=0,030), diğer klinik indeksler Rutgeerts skoru ile ilişki göstermedi.

Tablo 4.22. Rutgeerts skoru ile ilişkili klinik indeksler

Değişkenler	Rutgeerts skoru		P
	i0-i2 n=7	i3-i4 n=19	

CF dansite, HU	-50[(-87)- (-32)]	-55[(-99)- (-15)]	0,999
Visseral fat, mm2	11287 (616-28810)	5656 (523-22127)	0,534
Subkutan fat, mm2	10153 (74-23692)	12462 (2333-32810)	0,611
VSO (Visseral fat/ Subkutan fat Oranı)	1,1 (0,5-8,3)	0,6 (0,1-1,2)	0,030*
CDAI, n (%)			
0-149	0	0	
150-220	1 (14,3)	2 (10,5)	0,999
221-450	6 (85,7)	17 (89,5)	
CF tutulum indeksi, n (%)			
BÇYA %12,5	0	0	
BÇYA %25	2 (28,6)	1 (5,3)	
BÇYA %37,5	3 (42,9)	5 (26,3)	
BÇYA %50	2 (28,6)	10 (52,6)	
BÇYA %62,5	0	2 (10,5)	0,349
BÇYA %75	0	1 (5,3)	
BÇYA %87,5	0	0	
BÇYA %100	0	0	
tutulum yok	0	0	

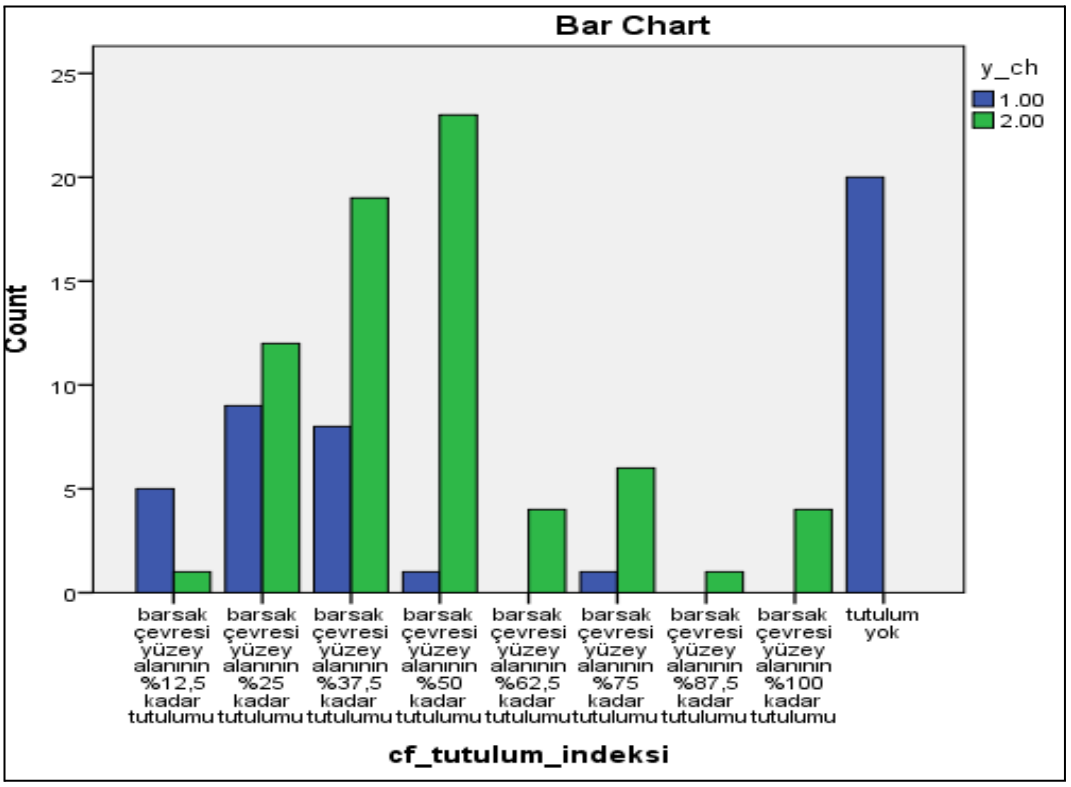
4.11. Diğer Bulgular

CF dansite düzeyi ile VSO düzeyi (r= -0,267; p=0,009), BMI düzeyi (r= -0,282; p=0,006), hemoglobin düzeyi (r= -0,260; p=0,011), HTC düzeyi (r= -0,260; p=0,011) ve albümin düzeyi (r= -0,288; p=0,005) arasında negatif korelasyon saptandı. CF dansite düzeyi ile CRP düzeyi (r= 0,339; p=0,001) ve Sedim (r= 0,313; p=0,002) arasında pozitif korelasyon saptandı.

VSO düzeyi ile yaş (r= 0,304; p=0,001), BMI düzeyi (r= 0,267; p=0,004), hemoglobin düzeyi (r= 0,301; p=0,001), HTC düzeyi (r= 0,334; p<0,001) ve D vitamini düzeyi (r= 0,193; p=0,040) arasında pozitif korelasyon saptandı. VSO düzeyi ile Sedim (r= -0,228; p=0,015) arasında negatif korelasyon saptandı.

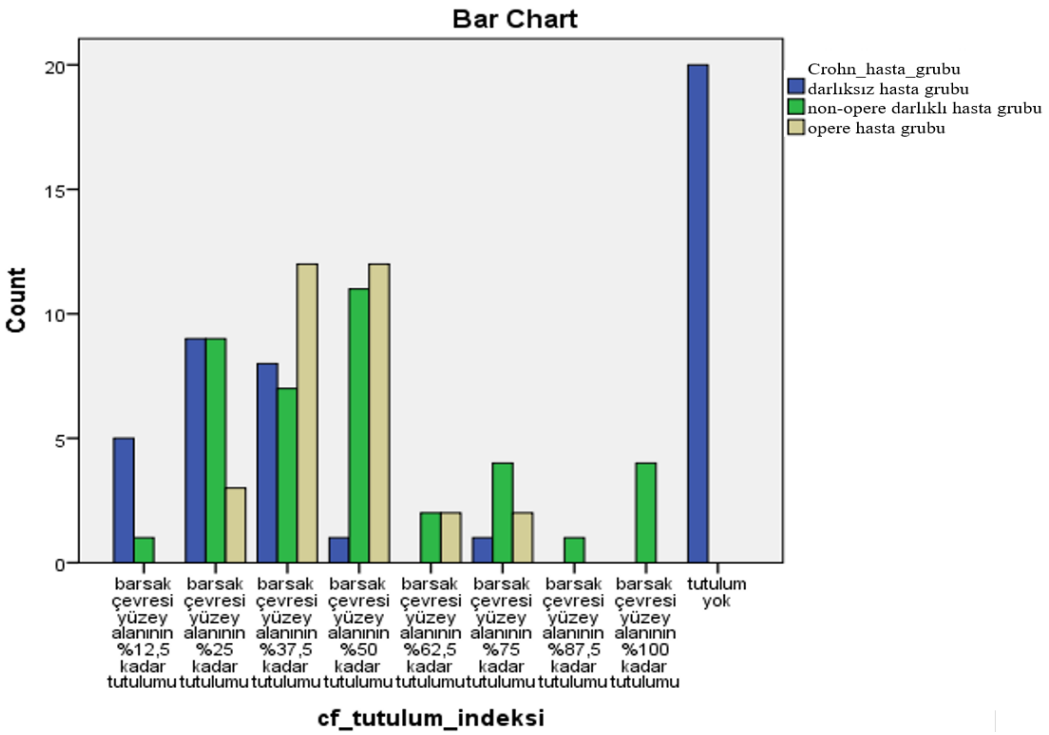
Tablo 4.23. CF dansite ve VSO düzeyi ile ilişkili bulgular

Değişkenler	VSO		CF dansite	
	r	p	r	P
VSO (Visseral fat/Subkutan fat Oranı)	-	-	-0,267	0,009*
Yaş	0,304	0,001*	-0,058	0,580
Hastalık süresi	0,180	0,055	-0,127	0,223
VKI	0,267	0,004*	-0,282	0,006*
WBC	0,033	0,727	0,012	0,905
Hb	0,301	0,001*	-0,260	0,011*
HTC	0,334	<0,001*	-0,260	0,011*
PLT	-0,118	0,212	0,200	0,055
CRP	0,044	0,639	0,339	0,001*
Sedim	-0,228	0,015*	0,313	0,002*
Albumin	-0,006	0,949	-0,288	0,005*
D vitamin	0,193	0,040*	-0,103	0,323



1:darlıksız hasta grubu **2**:opere hasta grubu+ non-opere darlıklı hasta grubu (toplam darlıklı hasta grubu)

Şekil 4.3. CF tutulum indeksi Bar Chart grafiği (Darlıksız/Darlıklı gruplarda)



Şekil 4.4. CF tutulum indeksi Bar Chart grafiği (Darlıksız/Non-opere darlıklı/Opere gruplarda)

5. TARTIŞMA

Crohn hastalığı genetik, immunolojik ve birçok çevresel faktörün etkisi ve kolaylaştırıcı bir etmen olarak yer alması sonucu sıklıkla genç yaşlarda ortaya çıkan, aktivasyon-remisyon dönemleri ile seyreden, transmural tutulum özelliğiyle ciddi komplikasyonlara yol açabilen kronik inflamatuar bir barsak hastalığıdır. İnflamatuar, obstrüktif-stenozan ve penetran-fistülizan olmak üzere 3 sınıfa ayrılır. Ülseratif kolitten farklı olarak Crohn Hastalığında inflamasyon subklinik olarak uzun süre devam edip kronik komplikasyonlara neden olabilir. Gelişmekte olan tüm ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de insidansı artan Crohn hastalığında, görülen yüksek kronik komplikasyon oranları hastalığın seyrini öngörebilecek noninvazif belirteçlere duyulan ihtiyacı artırmıştır. Creeping fat ve barsak fibrostenozu arasındaki ilişkinin ortaya konması, CH'daki cerrahiye gidişin zeminini oluşturan fibrotik darlık oluşumunun erken öngörülmesi ve dolayısıyla fırsat penceresi kavramı içinde erken medikal tedavinin başlanması ve/veya eskele edilmesi CH'a bağlı kötü seyrin ve önemli morbiditelerin önüne geçebilir.

Çalışmamızda 18 şubat 2019 ile 31 eylül 2021 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi-Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları-Gastroenteroloji kliniklerine başvuran klinik-endoskopik-histopatolojik olarak Crohn hastalığı tanısı almış 114 hasta (31'i darlık nedenli operasyon öyküsü olan, 39'u operasyon öyküsü olmayan ancak CH nedenli darlık bulunan ve 44'ü darlık olmayan Crohn hastası olmak üzere) retrospektif olarak değerlendirildi. Farklı prognostik grupları temsil eden bu hastalar önce 3 ayrı kategoride ve opere+darlıklı grup birleştirilerek darlıklı/darlıksız olarak 2 grup halinde ayrı olarak incelendi. Opere grupta abdominal cerrahinin mezenterik yağ ölçümünü etkileme ihtimalini önlemek amaçlı operasyon öncesi son 4 ay içindeki BT'ler referans alındı. Hastaların demografik bulguları, hastalığa dair özellikler, BT tarihine en yakın laboratuar değerleri, VKI, görüntülemede barsak çevresi yüzey alanının ne kadarının kapsandığına dair Creeping fat indexi, CF dansite ölçümü, visseral fat ve subkutan fat ölçümleri retrospektif olarak yapıldı.CF ölçümünde darlık olan barsak segmenti referans alındı. Bunun yanısıra, bağırsak darlığını tanımlarken lokalize lümen daralması (normal komşu bağırsak ansına göre ölçülen, lümen çapında en az %50

azalma) ve bağırsak duvarı kalınlaşması (komşu etkilenmemiş bağırsağa göre duvar kalınlığında %25 artış) dikkate alındı.

CH'da multifaktöryel etyopatogenez düşünüldüğünde hastalığın demografik özellikleri toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Bernstein ve arkadaşlarının Kanada'da yapmış olduğu araştırmada cinsiyet açısından benzer veya kadın baskın bir tablo gözlenirken Byong duk ye ve arkadaslarının Kore'den yayınladıkları çalışmada belirgin bir erkek baskın tablo görülmüştür (30,327). Ülkemizde Özin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada erkek/kadın oranı CH için 1,6/1 olarak ve ortalama tanı yaşı 40 olarak saptanmıştır (328). İran'da yapılan 500 İBH'li hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada ise cinsiyet dağılımında erkeklerin kadınlara oranı CH'de 0,9/1 olarak ve median tanı yaşı CH için 33,8 olarak bulunmuştur (329). Literatürde Crohn hastalığının hangi cinste daha çok görüldüğüne dair oldukça farklı sonuçlar bulunmaktadır.Bizim çalışmamız 50 kadın (%43,9) ve 64 (%56,1) erkek olmak üzere 114 hastadan oluşmakta olup genel popülasyonla uyumlu olarak E/K oranı 1,28/1 saptandı. Tabii bu noktada bu hasta popülasyonunun daha çok darlığı olan hastalardan oluşması nedeniyle daha komplike hasta grubunu temsil ettiği, bu sonuçların genel olarak Crohn hastaları için korele edilemeyebileceği gözönünde bulundurulmalıdır.Hastalar 2 grup halinde incelendiğinde darlıklı olanlarda darlıksız olanlara kıyasla erkeklerin oranı (%68,6 vs %36,4; $p<0,001$) daha yüksek saptandı.3 grupta incelendiğinde ise erkeklerin oranı darlıksız, non-opere darlıklı ve opere sıralamasına göre gittikçe yükselen bir artış gösterdi ($p=0,003$). Penetran olanlarda, darlıklı olanlara ve penetran/darlıklı olmayanlara kıyasla erkeklerin oranı daha yüksek saptandı, darlıklı olanlarda ise penetran/darlıklı olmayanlara kıyasla erkeklerin oranı yüksek saptandı ($p=0,001$). Bu da literatürle uyumlu şekilde bir risk faktörü olarak erkek cinsiyetteki intestinal komplikasyona yatkınlığı desteklemektedir.Diğer yandan sigara kullanmayanlarda kadın cinsiyet belirgin daha yüksek saptandı ($p<0,001$).Erkek cinsiyetteki sigara öyküsü(bırakmış/halen kullanan) oranının yüksekliği; erkeklerdeki riskli davranışa meyili ve Crohn hastalığı için ikinci bir muhtemel negatif faktörün tabloya dahil edildiğini göstermektedir.

Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada İBH olanlarda 20-30 ve 50-70 yaşlarda iki pik gösteren bir yaş dağılımı saptanmıştır (330). Çalışmamızda 40 yaş

altı tanı oranı (%70,2) olup hastaların %23.7 sinin ise 40-60 yaş arası tanı almış olduğu görüldü.Aynı zamanda hastalarda medyan hastalık süresi 3,5 yıl, median tanı yaşı 37,2 ve hastaların ortalama yaşı 40,7±12,8 yıldı.Dünya'da da benzer şekilde hastalığın genç yaşta görülme sıklığının artması ve hastalığın ortaya çıktığı kişilerde genetik yatkınlığın ağır basması ile uyumlu olduğu görüldü.Tanı anından sonraki ilk 2 yıldaki gidişatın, hastalık seyrinin nasıl olacağını tahmin ettireceği öne sürülmektedir ki bu hastalarda da agresif seyir nispeten kısa takip süresinde kendini belli etmiştir.

Darlıklı hastalarda darlıksız olanlara kıyasla ortanca hastalık süresi (5 vs 3; p=0,007) daha uzun saptandı ki beklenen bir bulgudur.Bu, kümülatif barsak hasarına bağlı görünmekte olup erken dönemde negatif belirteçleri olan hastalarda agresif tedavi (top down) yaklaşımı açısından destekleyici bir bulgu olarak düşünülebilir. Pek çok çalışmada genç tanı yaşı negatif prognostik bir belirteç olarak rapor edilmektedir (331). Ancak bizim çalışmamızda darlıklı grubun yaş ortalaması 40,5 darlıksız grubun 41 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu da daraltıcı hastalık ile genç yaş ilişkisi konusunda literatürle uyuşmamaktadır. Ancak literatürde yaşın prognostik bir belirteç olmadığına dair yayınlar da vardır (332). Burada dikkati çeken bir bulgu benzer yaş ortalamasında darlıklı grupta hastalık süresinin daha uzun olmasıdır. Bu veri de bu grupta hastalığın daha erken başlangıçlı olduğunu düşündürmektedir. Non-opere darlıklı ve opere olanlarda hastalık süresi anlamlı farklılık göstermezken darlıksız olanlara kıyasla daha yüksek saptandı (Darlıksız: 3 vs Non-opere darlıklı: 5 vs Opere: 6; p=0,025). Ayrıca Opere olan hastaların %35,5'inin (n:11) ilk 1 yıl ve altında opere olduğu ve bu hastaların önemli bir kısmının ilk beş yılda opere olduğu, %35,5'inin ise tanıdan sonraki 5 yıl ve daha sonra opere olduğu belirlendi.Bu bulgu da tanı anından sonraki ilk birkaç yılın hastalık davranışını tahmin ettirmede önemli olduğu görüşünü desteklemektedir.Tekrar opere olan hastaların oranı %5,3 (n:6) olarak saptandı.

Özdil ve arkadaşlarının 105 olguluk çalışmasında 26 hastada (%24,8) ek bir hastalık (en sık kvh olmak üzere) saptanmış (333). Bizim çalışmamızda ek hastalık (DM, HT, KAH, Romatolojik hastalıklar, Gis dışı malignensiler, Hipotiroidi, Astım vb.) oranı %37 olarak saptandı.Bunun seçilen hasta grubunun çoğunluğunun komplike hasta olması, hastanemizin çevre illerden sevk alabilen birçok dal ve

yandalı içeren ve başvuru imkanı sağlayan bir merkez olması, kronik hastaların sıklıkla başvurduğu referans bir hastane olması, hastaların atak sıklığı ve steroid kullanım ihtiyacının muhtemel artmış olması ve toplumumuzda sıklığı her geçen gün artan metabolik risklerin etkisinin olabileceği düşünülmüştür.Aynı zamanda hasta yaşı genç olmasına rağmen ek hastalık riski beklenenden yüksektir. Çalışmamızda ek hastalığı olan hastaların %53.4 ü, en az biri romatolojik olmak üzere bir ve birden fazla hastalığa sahip olup %37.2 si yalnızca bir romatolojik hastalık taşımakta.Bu veri romatolojik hastalıkların da sıklıkla genç yaşla ilişkili olması, IBH hastalarında ekstraintestinal bulguların ilk bulgu olarak ortaya çıkabilmesi dolayısıyla erken dönemde barsak semptomları geliştirmeyen romatolojik semptomları olan hastaların öncelikli olarak romatolojik tanılarla takip edilmiş olabileceği ve bilahere tanı almış olabileceğini düşündürmektedir.Bunun yanısıra ekstraintestinal tutulumun dışında genetik ve kronik inflamatuar zeminde romatolojik hastalıklarla İBH'nın birlikte görülme sıklığı da artmıştır.

Sigara içiminin antiınflamatuar sitokin üretimini engelleyerek Th2 hücre fonksiyonları üzerinde inhibitör etki gösterdiği ve kolondaki mukus salgısını arttırdığı gösterilmişir. 2006 yılında D.Hass ve arkadaşlarının 148 hasta ile yaptığı çalışmada tütün kullanımının Crohn hastalarında ilk operasyona giden süreyi kısalttığı ifade edilmiştir (334). Aldhous ve arkadaşlarının çalışmasında sigara kullanımı, daha agresif bir hastalık seyri, medikal tedaviye yanıtsızlık, operasyon ihtiyacı ve postoperatif nüks ile ilişkili bulunmuş (117). Zheng ve arkadaşları ise çalışmalarında *i*nflamatuvar barsak hastalığı olmayan bir popülasyonda sigaranın anal apse ve anal fistül gelişimi için potansiyel bir risk faktörü olduğunu ifade etmiştir (335). Ülkemizde yapılan Kayar ve arkadaşlarının çalışmasında ise farklı sigara içme alışkanlıklarına sahip Crohn hastalarında hastalığın yeri eşit olarak dağılmış ve mevcut sigara içimi, bağırsak komplikasyonları ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (336). Çalışmamızdaki hastalar halen sigara içenler (hastaların %36,8'i (n:42)), eski sigara içenler (sigarayı bırakmış) ve sigara içmeyenler (hastaların %30,7 (n:35) si) olarak incelendiğinde, hastalığın yeri, daraltıcı hastalık (davranışı) ve Creeping Fat İndeksi (BÇYA oranı) ile sigara kullanımı arasında direk bir ilişki gösterilemedi.(sırasıyla p:0,68, p:0,66, p:0,33)Ancak sigara kullanmayanlarda ortanca VSO (Visseral/Subkutan yağ Oranı) sigarayı bırakan ve kullananlara kıyasla daha düşük saptandı. VSO'nun da pek çok çalışmada negatif

sonlanım noktalarıyla ilişkisi gösterilmiştir. Bu indirek ilişki daha geniş hasta gruplarında çalışılabilir.Benzer şekilde negatif bir belirteç olarak kabul edilen perianal hastalıkla da sigara kullanımı arasında ilişki saptanmadı.

Hastalarda anemi ve trombositoz beklenmekle birlikte bir negatif akut faz reaktanı olarak albumin düzeyi, malabsorbsiyon, malnütrisyon ve inflamasyonun ciddiyetine bağlı olarak düşük görülebilir. Mukoza membranındaki inflamasyonun IL-6 düzeylerini ve proinflamatuvar etki gösterdiği düşünülen trombosit düzeylerini artırdığı düşünülmektedir (337). İBH'da en sık, emilim bozuklukları (sıklıkla rezeksiyon sonrasında veya ciddi ince barsak tutulumuna bağlı) ve kronik intestinal kan kaybı nedenli demir eksikliği ve inflamasyon nedenli kronik hastalık anemisi görülmektedir. Almanya'da 334 Crohn hastası ile yapılan bir çalışmada anemi sıklığı %26 olarak ve aneminin şiddeti hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak bulunmuştur (338). Ülkemizde 2013 yılında yapılan bir araştırmada ise Crohn tanılı hastaların %51,2'sinde anemi olduğu ifade edilmiştir (339). İBH hastalarında aktif barsak inflamasyonu sonucunda serumda CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı artar.Bu nedenle Crohn hastalarının takibinde, hastalık aktivitesini belirlemek adına en sık kullanılan laboratuar parametreleri C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESH)dır.Ülkemizde Özdil ve arkadaşlarının 105 crohn hastası ile yapmış oldukları çalışmada hastaların biyokimyasal tetkikleri incelendiğinde eritrosit sedimentasyon hızı 49±27 mm/saat ve hastaların %60 ında CRP (+) olarak saptanmıştır (333). Vermeire S. ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yayımlanan çalışmada artmış bir CRP (> 45 mg/L)'nin, bağırsakta devam eden şiddetli ve kontrol edilemeyen inflamasyonu yansıtarak kolektomi ihtiyacını yüksek bir kesinlikle öngörmekte olduğu ifade edilmiştir (340). 2006 yılında Florin T. ve arkadaşları. tarafından yayımlanan çalışma sonucunda ise CRP düzeyinin baz alındığı 2 grup hastada CRP düzeyinin inflamasyonun derecesini her zaman tam olarak göstermediği, belirli bir inflamasyon düzeyi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (164). Bizim çalışmamızda opere olanlarda, non-opere darlıklı ve darlıksız olanlara kıyasla ortalama hemoglobin, ortalama Htc ve ortalama albumin düzeyi düşük saptandı, ortanca platelet, ortanca CRP, ortanca Sedim yüksek saptandı. Non-opere darlıklı ve darlıksız olan gruplarda ise laboratuvar bulguları anlamlı farklılık göstermedi.Opere olmayan bu iki grup hastadaki yakın kan bulguları mevcut darlığın kronik süreçte oluşan non-inflamatuar bir durum olup inflamatuar parametrelere yansımaması

olarak düşünüldü.Bunun yanı sıra laboratuar tetkiklerinin tek başına hastalık aktivitesinin tanı ve takibinde yetersiz kalabilmesi de bu bulgulara neden olmuş olabilir.

Crohn hastalarının gastrointestinal tutulum lokalizasyonları ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde Kore'de Byong Duk ve arkadaşlarının 278 hasta ile yapılan çalışmasına tutulum yeri olarak bakıldığında tanı anında 187 hastada (%67,3) ileokolonik hastalık görülmüş iken 68 hastada (%24,4) izole ince bağırsak hastalığı ve 23 hastada (%8,3) izole kolonik tutulum vardı (326). Amerikan popülasyonunda yapılan bir araştırmada ileum (%45,1), kolon (%32), ileokolon (%18,6), üst GİS tutulumu (%0,3) olarak saptanmış (10). Çin popülasyonunda yapılan 452 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir araştırmada CH olgularında ileokolon (%44), terminal ileum (%29), kolonda (%27) tutulum görülmüş (341). Lo Re ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 62 hastanın 20'sinde (%32,3) terminal ileum, 4 hastada (%6,5) kolon, 36 hastada (%58) ileokolon ve 2 hastada (%3,2) üst gastrointestinal sistem tutulumu tespit etmişlerdir (342). Ülkemizde 330 Crohn hastası ile yapılan bir çalışmada ise hastalar 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 ileokolon tutulumu saptanmış (343). Bizim çalışmamızda tutulum yaygınlığı çoğunlukla ileokolonik (%55,3) iken bunu ileal (%43) grup izledi.Hastalardan izole kolon tutulumu gösteren hasta oranı %1,7 (n:2) olarak görülmüş olup kolonik tutulumu olan hastaların genel kanıda nisbeten daha selim seyretmesi, daha geniş olan kolon çapının darlık olasılığının daha düşük olması ve buna bağlı daha az tomografik görüntüleme yapılmış olması etken olabilir.

İleokolonik tutulum oranı darlıklı olanlarda daha yüksek iken (%67,1 vs %36,4; p=0,001), ileal tutulum oranı darlıksız olanlarda daha yüksekti (%32,9 vs %59,1; p=0,001). Hastalar opere, non-opere darlıklı ve darlıksız olarak 3 grupta incelendiğinde ise ileokolonik tutulum oranının opere grupta %80.6 non-opere darlıklı grupta %56,4 darlıksız grupta %36,4 olması ileokolonik tutulumun daha fazla darlık gösterdiği, dolayısıyla komplike seyirle korele olduğunu

düşündürmektedir. Yine ileokolonik hastaların yalnızca %17,5 oranında non-penetre non-striktüre, ileal hastaların ise %53,1 oranında non penetre non-striktüre olduğu görüldü. İleal olanların oranı opere grupta diğer gruplara kıyasla daha düşük saptandı, non-opere darlıklı olanlarda ise darlıksız olanlara kıyasla düşük saptandı.İleum çapının nispeten dar ve darlık gelişimi açısından aday oluşu non-opere darlıklı gruptaki ileal tutulumu açıklayabilir.Opere grupta ileal tutulumun daha düşük olması ise, kötü prognostik grubu temsil eden opere grupta tutulum yaygınlığının daha uzun olmasının daha erken cerrahi gereksinimi doğurmuş olmasına bağlı olabilir. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da İleokolonik olanların % 65,1inin erkek olup %81 inin 40 yaş altında tanı almış olması, ileal olanların ise %46,9 unun erkek cinsiyette olup %55.1 inin 40 yaş altı tanı oranına sahip olması ileokolonik tutulumun diğer faktörlerin stabil olduğu daha homojen ve büyük hasta gruplarında araştırmanın faydalı olabileceğini düşündürmektedir.İleokolonik tutulumu olanlarda ileal tutulumu olanlara kıyasla ortalama hemoglobin düzeyi (12,9±2,3 vs 13,8±1,7; p=0,029), ortalama HTC (39,1±6,3 vs 41,7±5,0; p=0,018) ve ortalama albumin düzeyi (42,2±4,7 vs 44,6±4,2; p=0,006) düşük saptandı, ortanca platelet (348 vs 289; p=0,014), ortanca CRP (17 vs 3,6; p=0,005), ortanca Sedim (23 vs 14; p=0,002) yüksek saptandı.İleokolonik tutulumu olanlarda ileal tutulumu olanlara kıyasla penetran hastalık davranışı (%52,4 vs %16,3; p<0,001) ve perianal hastalık varlığı (%42,9 vs %18,4; p=0,008) daha yüksek saptandı.Bu da tanımlanmış bir negatif prognostik faktör olarak literatürle uyumludur. Kötü prognostik faktörlerle birliktelik göstermesi dolayısıyla ileokolonik grupta biyolojik ajan (Anti-TNF, vedolizumab, ustekinumab) kullanımı da daha fazla olup(%61,9 vs %44,9; p:0,054) p:0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.İleokolonik tutulum CH açısından negatif prognostik bir faktör olabilir ancak çalışma grubumuzun heterojenitesi, hasta sayısının sınırlılığı nedenleriyle ileri çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

Bruning ve arkadaşlarının BT enterografi ile değerlendirilen 357 hasta ile yaptıkları çalışmada bu kohortun %20,7'sinde penetran hastalık (%58,1'inde yeni bulgu) mevcuttu (344). Çalışmamızda hastalık davranışı açısından hastaların %36'sında penetran hastalık mevcut idi. Bizim hasta grubumuzdaki penetran davranış oranlarındaki yükseklik seçilen hasta grubunun ağır olmasına bağlı olabilir. Nonkomplike olduğu düşünülen hastalarda ince barsak değerlendirmesi genellikle

radyasyon maruziyetini kısıtlamak amacıyla MR enterografi ile yapılmakta olup BT daha çok abse şüphesi, ateş, karın ağrısı gibi komplike hastalık bulguları olan hastalarda kullanılmaktadır. Creeping fat ölçümü literatürde daha çok BT ile tanımlandığı için BT çekilmiş olan hastalar çalışmaya alınmıştır, bu da penetrran hastalık oranındaki yüksekliği açıklayabilir.Penetran hastalık davranışı olanların oranı opere olanlarda diğer gruplara kıyasla daha yüksek saptandı,non-opere darlıklı olanlarda ise darlıksız olanlara kıyasla yüksek saptandı (Darlıksız: %11,4 vs Non-opere darlıklı: %25,6 vs Opere: %83,9; p<0,001). Penetran olanlarda, darlıklı olanlara ve penetran/darlıklı olmayanlara kıyasla ortalama hemoglobin düzeyi daha düşük, ortanca CRP ve ortanca Sedim düzeyi daha yüksek saptandı. IBH'da ekstraintestinal tutulumlara giderek artan oranlarda rastlanmaktadır. Bu durum takip eden hekimlerdeki artmış farkındalık ile ilişkili olabilir.Kelvin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CH'nin %15'inde ekstraintestinal tutulum saptanmıştır (9). Wuhan da İBH'lı 452 vaka ile yapılan çok merkezli retrospektif bir araştırmada CH tanılı 63 olgunun %19'unda ekstraintestinal bulgulara (en sık artrit olmak üzere) rastlanmış (341). Bir başka retrospektif çalışmada ise en sık görülen ekstraintestinal bulgu olarak romatolojik komplikasyonlar değerlendirildiğinde CH için oranlar %32,9 olarak bulunmuştur (345). Bizim çalışmamızda hasta grubumuzun %23,7 sinde ekstraintestinal tutulum tesbit edildi.Ekstraintestinal tutulumun büyük çoğunluğu romatolojik tutulumdu ki hastaların %19,3 ünü oluşturdu.Bu yönüyle de hasta grubumuz literatürle uyumlu görüldü.Ekstraintestinal bulgular darlıklı ve darlıksız olanlarda anlamlı farklılık göstermedi.Darlıksız grupta hepatobiliyer bulgu saptanmadı, opere olanlarda ise non-opere darlıklı gruba kıyasla daha yüksek oranda hepatobiliyer bulgu saptandı (Darlıksız: %0 vs Non-opere darlıklı: %2,6 vs Opere: %12,9; p=0,024). Bu beklenen bir veri olmayıp bazı hasta gruplarındaki sayısal azlığa bağlı olabileceği düşünüldü.Ekstraintestinal bulgusu olanlarda esasen CDAİ skorlamasının komponentlerinden olması nedeniyle CDAİ ile korelasyon beklerdik ancak bu korelasyonu görememiş olmamız ekstraintestinal bulgusu olan hasta sayısının az (n:27) olması olabilir.

Hasta grubumuzun %31,3'ünde perianal hastalık saptandı.Perianal hastalık olanların oranı darlıksız, non-opere darlıklı ve opere sırasına göre artış gösterdi (Darlıksız: %18,2 vs Non-opere darlıklı: %33,3 vs Opere: %48,4; p=0,019). Perianal hastalık olanlarda olmayanlara kıyasla ortanca hastalık süresi (6 vs 3; p<0,001),

darlık varlığı (%77,8 vs %53,8; p=0,022), opere olanların oranı (%41,7 vs %20,5; p=0,021), non-opere darlıklı olanların oranı (%36,1 vs %33,3; p=0,021), ileokolonik tutulum oranı (%75 vs %46,2; p=0,008), penetran hastalık davranışı (%69,4 vs %20,5; p<0,001) daha yüksek saptandı.Perianal hastalık bütün bu negatif belirteçlerle korelasyon göstermesine rağmen beklenenin tersine yine CDAI ile korelasyon göstermedi (perianal hastalık CDAİ skorlamasının komponentlerinden birisidir).Ancak istatistiksel anlamda bu sonucu görememiş olmamız perianal tutulumlu hasta sayısının 36 olmasıyla ilgili olabilir. Ya da CDAI'nin literatürde de çok refere edildiği şekilde hastalık ağırlığını tahmin ettirmede yeterli bir skorlama olmamasına, hesaplayan kişiye de bağımlılık göstermesine bağlı olabilir.

Yaygın inanışın aksine IBH'lı hastaların önemli bir kısmında obezite görülmektedir. Dünya toplumlarındaki artışa paralel olarak IBH'da obezite sıklığı da giderek artmaktadır.Obezite, proinflamatuar sinyal yolaklarının aktivasyonu sonucu artan proinflamatuar sitokin üretimi ile seyreden düşük dereceli kronik inflamatuar bir durumla ilişkilidir.Bunun yanısıra yağ dokusu adipokinler sentezleyen bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir.Yıllar boyu etyolojı ve mekanizmaya dair net veriler elde edilemeyen obezite-Crohn ilişkisinde obezitenin tedaviye erken yanıt kaybıyla, tedaviye dirençle,klinik seyirle ilişkisi merak konusu olmuştur.Obezite birçok kronik ve otoimmun hastalığın kötü seyriyle ilişkilendirilmiş olsa da Crohn hastalığında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

2002 yılında Blain ve arkadaşlarının 2065 hasta ile yapılan retrospektif çalışmada obezite ile bağırsak hastalığının yeri ve hastalık davranışı arasında istatistiksel ilişki görülmemiş (346). Ayrıca aynı çalışmada obez hastaların hastalık aktivitesi geliştirmeye ve hastaneye yatışa yatkın oldukları, dolayısıyla yüksek VKI'nin Crohn hastalarında hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (346). 2006 yılında D.Hass ve arkadaşlarının 148 hasta ile yaptığı çalışmada VKI 18.5 altı olan hastalar ile 25 ve üzeri olan hastalar operasyona kadar geçen süre açısından kıyaslanmış, yüksek VKI'nin ilk operasyona giden süreyi kısalttığı ifade edilmiştir (334). Ancak VKI 18.5-25 arası olan hastalarda 25 ve üzeri olan hastalara kıyasla benzer bir sonuç görülmemiştir (334). Optimal VKI'nin yaş ile farklılık gösterdiği düşünüldüğünde hastaların yaş ortalamasının VKI 25 altı olan kısımda 35 ve VKI 25 ve üzeri olan grupta 22,5 olmasının sonuçları etkilemesinin mümkün

olduğu düşünülmektedir. Moran ve arkadaşlarının 10282 hasta ile yaptıkları çalışmada hastalık süresi uzadıkça hastalığın klinik aktivitesi ve hasta ağırlığı dolayısıyla VKI artış gösterdi (347). Chan ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında ise VKI ile ÜK veya CH arasında ilişkili saptanmamış (348). ABD'li kadınlardan oluşan geniş bir prospektif kohortta, adipozite ölçümleri (boy, kilo, bel ve kalça çevresi gibi) CH riskinin artmasıyla ilişkilendirildi (349). IBH'li büyük bir ABD kohortunda yapılan bir çalışma, aşırı VKI'nin daha şiddetli klinik hastalık seyri için bir risk faktörü olduğu hipotezini doğrulamamış hatta IBH'li aşırı kilolu hastaların, normal kilolu hastalarla karşılaştırıldığında daha iyi klinik sonuçlara sahip oldukları görülmüş (350). ABD'de %32.7 si obez 581 IBH hastası ile yapılan çalışmada ise obezitenin IBH'yi alevlendirebileceği makul mekanizmalara rağmen, obezitenin IBH'da daha az şiddetli bir hastalık seyrinin bir belirteci olduğu, obez hastalarda Anti-TNF ihtiyacı, cerrahi veya hospitalizasyon ihtiyacının daha düşük olduğu ifade edilmiştir (351). 2017'de yayınlanan bir metaanalizde obezitenin IBH'da daha az şiddetli hastalık seyri ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (352). 846 Crohn üzerinde yapılan bir çalışmada obez hastalarda penetran hastalık daha az, daraltıcı ve perianal hastalık sıklığı ise normal VKI olanlarla benzer bulunmuş (353). Blain ve arkadaşlarının çalışmasında obez hastalarda daha yüksek oranda anoperineal hastalık görüldü (%35'e karşı %24, P = 0.03) (346). Görüldüğü gibi literatürde IBH ve obezite ile ilgili pek çok farklı yayın bulunmaktadır.Bizim çalışmamızda darlıksız ve darlıklı gruplarda VKI sırasıyla 24,9±4,7 ve 24,8±3,6 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0,901). Hastalar 3 grup şeklinde incelendiğinde ise VKI darlıksız grupta 24,9±4,7 non-opere darlıklı grupta 25,5±3 opere grupta 24,0±4,1 olarak görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p:0,326).Perianal komplikasyonu olmayan 78 hasta ile perianal komplikasyonu bulunan 36 hasta kıyaslandığında VKI sırasıyla 24,6±4,3 ve 25,6±3,3 olup p:0,223 istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.Çalışmamızda VKI ile tutulum yeri ve ekstraintestinal bulgu varlığı arasında da istatistiksel olarak ilişki saptanmadı. Ancak çalışmamız retrospektif olduğu için ve görüntüleme ile eş zamanlı boy-kilo bilgileri kısmen hastalarla iletişime dayalı bir veri olduğu için bu hastaların bir çoğunun vücut kitle indeksi verilerini güvenilir bir şekilde elde edememiş olabiliriz. Literatürde çok sık sözü geçen bir nokta da hastaların erken gençlik veya çocukluk çağındaki obezitelerin IBH gelişimi riskini arttırdığıdır (354). Bizim yaptığımız

inceleme hastalığın nispeten ileri evresinde yapılmış kesitsel bir inceleme olup mevcut ilişkiyi saptayamamış da olabilir.

Crohn prognozu ve obezite arasında net bir ilişkinin ortaya konamaması,sonuçları negatif ve pozitif etkileyebilecek multifaktörün bir arada bulunabilmesi ile ilişkili olabilir.Opere hastalardaki nisbeten düşük VKI, nutrisyonel problemlerin eşlik etmesi,çalışmamızın retrospektif olması, ilk atakta steroid öyküsünün bilinmiyor olması, tutulum yaygınlığı ve yeri ile ilişkili olarak absorbsiyon problemlerinin tabloya katılması,hasta sayısının sınırlı olması, toplumsal olarak obeziteye yatkınlığın artması, batılı yaşam tarzı, değişen beslenme alışkanlıkları ve diğer çevresel faktörler obezite –IBH ilişkisinin standardize edilmesini güçleştirmiştir.

VKI, bel kalça oranı,bel cevresi gibi veriler vücut yağ dağılımının kaba tahminleri olabilmekle birlikte visseral ve subkutan yağ dağılımını tahmin etmede yetersizdir. IBH'da son dönemde visseral yağ dokusu ölçümlerinin prognozla ilişkisi olabileceğine dair raporlar vardır. BT' de göbek hizasından ölçülen visseral-subkutan yağ alanı bu hesaplamalardan çok daha güvenilir bir sonuç verir.Biz de çalışmamızda total vücut yağından daha doğru bilgi verebilen visseral yağ alanı ve subkutan yağ alanı ölçümleri yaparak bu verilerin ve bu verilerin birbirine oranının hastalık seyriyle ve immun aktif sürünen yağ ile ilişkisini inceledik. Büning ve arkadaşları tarafınca ve cinsiyete bağlı olası önyargıları dışlamak için kadın olgu gruplarıyla yapılan çalışmada, benzer VKİ'ye sahip kontrol kadınlara göre CH'li kadınların daha yüksek toplam vücut yağına ve daha az yağsız vücut kütlesine sahip olduğu ifade edildi (311). Büning ve arkadaşlarının 31 CH' li kadın ve 19 kişilik kontrol kadın grubu ile yapmış olduğu bu çalışmada daraltıcı/fistülize edici CH olan hastalarda, daralmayan/fistülize olmayan davranışı olan hastalara göre daha yüksek VAT/FM oranı (visseral yağ/toplam vücut yağı) gözlenmiş (79 ± 0.15 mL/kg'a karşı 63 ± 28 mL/kg, *P*= 0.067) (311).2019 da yayınlanan prospektif bir çalışmada VAT/SAT (visseral adipoz doku/subkutan adipoz doku) oranı ileokolonik olgularda daraltıcı hastalıkla ilişkili bulunmuş ancak VAT ölçümü ile cerrahiye kadar geçen süre ve hospitalizasyon arasında ilişki saptanmamış (355). Fransa'da Desreumaux ve arkadaşlarının Manyetik Rezonans görüntüleme ile yaptıkları bir çalışmada, Crohn hastalarında visseral yağın deri altı yağ alanına oranının sağlıklı kontrollere kıyasla

anlamlı derecede yüksek olduğunu, ancak yağ dağılımının CH aktivite indeksi, hastalık süresi veya steroid kullanımı ile korelasyon göstermediği ifade edilmiştir (219). Erhayiem ve arkadaşlarının 50 hastayla yaptıkları BT'ye dayalı bir çalışmada visseral alanların subkutan yağa oranı olarak tanımlanan MFI komplike hastalığı olan hastalarda (0.67 ± 0.29) komplike olmayan hastalığı olan hastalardan (0.23 ± 0.10) anlamlı olarak daha yüksekti (P = .001) (318). Erhayiem ve arkadaşlarının bu çalışması viseral yağ alanının komplike CH (darlık veya fistül) gelişimi ile yüksek oranda ilişkili olduğunu ve daha yüksek bir viseral-subkutan yağ oranının (MFI) hastalığın daha komplike seyrini öngörebileceğini düşündürmekle birlikte hasta sayısının azlığı kısıtlılık olarak belirtilmiştir (318). Bir diğer çalışmada VAT hacmi ile ölçülen visseral yağlanma, CH'de penetran hastalık ve cerrahi riskinde önemli bir artış ile ilişkili olabiliceğini öne sürmüştür (356). Bizim çalışmamızda visseral fat ve subkutan fat dağılımları darlıklı ve darlıksız gruplarda farklılık göstermedi, ancak darlıklı olanlarda darlıksız olanlara kıyasla ortanca visseral fat/subkutan fat oranı (VSO) (0,7 vs 0,4; p=0,003) ve ortanca CRP (14,3 vs 4,6; p=0,018) daha yüksek saptandı.Ortanca VSO düzeyi ise darlıksız olanlarda diğer gruplara kıyasla daha düşük saptandı (Darlıksız: 0,4 vs Non-opere darlıklı: 0,7 vs Opere: 0,6; p=0,011), non-opere darlıklı ve opere olanlarda ise VSO düzeyi anlamlı farklılık göstermedi.Ortanca VSO düzeyi ise penetran ve striktüre olan gruplarda anlamlı farklılık göstermemekle birlikte penetran/striktüre olmayanlara kıyasla daha yüksek saptandı.Bu bulgu VSO'nun hastalık davranışı/olası komplikasyonlar konusunda fikir verebileceğini düşündürdü. VSO, hastalık davranışı ile anlamlı düzeyde korelasyon gösterirken tutulum yeri ve hastalık süresi ile korelasyon göstermedi. Visseral yağ ve subkutan yağ değerleri ile hastalık davranışı, tutulum yeri ve ekstraintestinal bulgu arasında ilişki saptanmadı.Perianal hastalık olanlarda olmayanlara kıyasla ortanca visseral fat düzeyi daha yüksek saptandı (12476,5 vs 8989,5; p=0,041), ancak VSO ile perianal hastalık varlığı arasında korelasyon tesbit edilmedi.VSO düzeyi ile yaş (r= 0,304; p=0,001), VKI düzeyi (r= 0,267; p=0,004), arasında pozitif korelasyon saptandı. Yaşla birlikte artan VKI ve uzayan steroid kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.Ancak 2003 yılında Katznelson ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışma daha önce steroid kullanmayan 20 erkek CH'li hastada karın içi/toplam vücut yağ oranının, eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermişti (357).

Darlık bağımsız prediktörleri cok değişkenli analiz modelinde incelendiğinde VSO her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da p:0,06 değeri ile anlamlıya yakındır. Hastaların kaşektik olmaması, metabolik sendromun yaygınlaşması nedeniyle sonuçlar etkilenmiş olabilir. Ayrıca Visseral yağın ölçümünde retroperitoneal yağ odaklarının ölçümde farklılıklar oluşturabileceği yönünde bir fikir belirtilmiştir (1).

Li Y ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yüksek visseral fat değeri ($P = 0.019$) ve medyanın üzerinde MFI (Visseral/Subkutan yağ oranı)değeri ($P = 0.008$) postoperatif endoskopik nüks ile ilişkili bulundu (358). *VFA değerleri, endoskopik nüks (* $r = 0.895$, $P = 0.040$) ve endoskopik lezyonlar ($r = 0.617$, $P < 0.0001$) ile anlamlı şekilde korele idi (383). Ek olarak, MFI değerleri endoskopik nüks ($r = 0.918$, $P = 0.02$) ve endoskopik skorlarla ($r = 0.584$, $P <$) iyi korelasyon gösterdi. 0.0001) (358). Buna karşılık, SFA'nın, endoskopik veya klinik nüks ile ilişkisi saptanmadı (358). Çalışmamızda Opere olan hastaların Rutgeerts skoru çoğunlukla i3-i4 (%73,1) idi.Opere olan hastalarda ileokolonik tutulum olanlarda ileal tutulum olanlara kıyasla rutgeerts skoru anlamlı farklılık göstermedi. Rutgeerts skoru i3-i4 olanlarda i0-i2 olanlara kıyasla ortanca VSO düzeyi düşük saptandı (0,6 vs 1,1; p=0,030), bunun da Rutgeerts skoru bakılabilen hasta sayısının 26 olmasıyla ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Zaten hastaların VSO skorları preoperatif dönemde Rutgeerts skorları da postoperatif dönemde hesaplandığı için korelasyon görememiş olabiliriz. Bu çalışmanın daha büyük hasta gruplarında çalışılması uygun olabilir. Ancak opere hastalarda cerrahinin VSO skorlarını değiştirme ihtimali bulunmaktadır (359).

CF dansite (CF dansitesi Hounsfield eğrisi ve formülü kullanılarak yapılan 1.25 mm kalınlığındaki rekonstrüksiyon görüntüleri üzerinden ölçümler yapılmış olup genel yaklaşımda hava -1000, yağ -100, su 0, iyotlu kontrast madde +100, kemik +1000 olarak değerlendirilmektedir.) darlıklı ve darlıksız gruplarda farklılık göstermedi.CF dansite düzeyi ile CRP düzeyi (r= 0,339; p=0,001) ve Sedim (r= 0,313; p=0,002) arasında pozitif korelasyon saptandı.Bu ilişkinin adipositlerin CRP ‘nin ekstrahepatik kaynağı olmasından kaynaklanma ihtimali hipotize edilebilir. Ancak CF dansite ölçümlerinde, önemli bir grup hasta, istenilen düzeyde ölçüm

yapılamadığı için CF dansite analizi dışında bırakılmıştı.Bu nedenle bu da analiz sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Crohn hastalarında Creeping Fat olarak ifade edilen sürünen yağ, bağırsağın antimezenterik serozal yüzünde immun hücre infiltrasyonu beraberinde yağ sarmalının barsak ansını sarmasıyla oluşmaktadır. Yakın tarihli bir yayın, bağırsak fibrostenozu ile ilişkili olan cerrahi numunelerdeki mezenterik yağ sargısının derecesini doğru bir şekilde karakterize etmek için bilgisayarlı tomografiye dayalı yeni bir mezenterik sürünen yağ indeksi kullanmıştır (1). Crohn hastalığının ciddi komplikasyon ve morbidite oranları hastalığın ciddiyeti ve seyri konusunda bir erken belirtece olan ihtiyacı ortaya koymaktadır.Bizim çalışmamızda da bu mezenterik yağ indeksine benzer bir creeping fat indeksi olan BÇYA'da,BT'de Barsak çevresi yüzey alanının ne kadarını kapsayan bir CF yaygınlığı saptandığı yüzde olarak belirlenerek kategorize edilmiştir. Althoff ve arkadaşlarının Manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilen 90 hastanın dahil edildiği çalışmasında sürünen yağ, daha yüksek bir komplikasyon riski ile ilişkili bulunmuştur (360). Li Xue ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada MCFI (mezenterik creeping fat indeksi) ile cerrahi numunelerdeki CF'nin kapsamı arasında mükemmel bir korelasyon görülmüş ve retrospektif kohortta MCFI'nın orta-şiddetli fibrostenozu hafif fibrostenozdan ayırt etmede orta düzeyde doğruluğa sahip olduğu gösterilmiş (1). Bizim çalışmamızda darlıklı olanlarda darlıksız olanlara kıyasla CF tutulum indeksi BÇYA %37,5 (%27,1 vs %18,2; p<0,001) ve BÇYA %37,5 üzerinde olanların oranı yüksek saptandı. Tutulum olmayanlar yada BÇYA %25 ve altında tutulum olanlara kıyasla BÇYA %37,5 tutulum olanlarda darlık olasılığı 17,07 kat (OR= 17,07; p=0,007) ve BÇYA %50 ve üzeri tutulum olanlarda darlık olasılığı 184,57 kat (OR= 184,57; p<0,001) daha fazla saptandı.Hastalar 3 grup halinde incelendiğinde CF tutulum indeksi BÇYA %37,5, %50 ve %62,5 olanların oranı opere grupta diğer gruplara kıyasla daha yüksek iken, BÇYA %75 ve üzeri olanların oranı non-opere darlıklı grupta daha yüksek saptandı, tutulum olmayanların oranı ise darlıksız grupta daha yüksek belirlendi.CF tutulum indeksi BÇYA %37,5 ve üzeri olanların oranı ileokolonik olan hastalarda ileal olanlara kıyasla daha yüksek saptandı.CF tutulum indeksi %37,5 ve %50 olanların oranı penetran grupta diğer gruplara kıyasla daha yüksek iken, %62,5 ve üzeri olanların oranı darlıklı grupta daha yüksek saptandı, tutulum olmayanların oranı ise penetran/striktüre olmayan grupta daha yüksek belirlendi.Bu bulgular ise

ileokolonik tutulumun ve CF tutulum indexinin kötü seyirle ilişkili olabileceğini göstemektedir.CF indeksi BÇYA yüzdesi CH'da negatif prognostik faktör olabilir.Ancak bu konuda daha geniş hasta grupları içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Darlıklı olanlarda darlıksız olanlara kıyasla CDAI skoru 221-450 arasında olanlar (%52,9 vs %4,5; p<0,001) ve 150-220 arasında olanlar (%34,3 vs %13,6; p<0,001) yüksek saptandı, 0-149 arasında olanlar ise düşük saptandı (%12,9 vs %81,8; p<0,001). Daraltıcı davranış ile ilişkili bulunan değişkenlerin dahil edildiği çok değişkenli regresyon modelinde; CDAI ve CF tutulum indeksi darlığın bağımsız prediktörleri olarak saptandı. Buna göre; CDAI skoru 150-220 arasında olanlarda 0-149 arasında olanlara kıyasla darlık olasılığı 44,35 kat (OR= 44,35; p<0,001), CDAI skoru 221-450 arasında olanlarda ise darlık olasılığı 418,16 kat (OR=184,57; p<0,001) daha fazla saptandı.CDAI skoru 221-450 arası olanların oranı opere olanlarda diğer gruplara kıyasla daha yüksek iken, non-opere darlıklı grupta ise darlıksız gruba kıyasla daha yüksek saptandı (Darlıksız: %4,5 vs Non-opere darlıklı: %23,1 vs Opere: %90,3; p<0,001). Ayrıca CDAI skoru 221-450 arası olanların oranı penetran olanlarda diğer gruplara kıyasla daha yüksek iken, darlıklı olanlarda ise penetran/striktüre olmayanlara kıyasla daha yüksek saptandı. Bunlar, CDAI skoru hesaplanmasında bir komponent olan karın ağrısı, genel durum gibi darlık varlığıyla ilişkili komponentlerin ve fistül varlığının puanlamasının yüksek olmasına bağlı olup esasen CDAI yüksekliği darlık varlığı ve ciddiyetinin veya penetran hastalığın bir sonucudur.Tüm hastalarda ileokolonik tutulum olanlarda ileal tutulum olanlara kıyasla CDAI skoru 221-450 arasında olanların oranı daha yüksek saptandı (%50,8 vs %14,3; p<0,001), 221 altı skorun oranı ise ileal grupta daha yüksek saptandı. Bu da yine ileokolonik hastalığın hastalık aktivitesiyle ve prognozla ilşkisinin araştırılmasının önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki hastaların (BT tarihi referans alınarak o döneme kadar alınan tedaviler not edildi.) %36,8 i klasik tedaviler (5-aminosalisilik asit, azathioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat vb.) almışken %55,3 ü biyolojik ajan(Anti-TNF, vedolizumab, ustekinumab) almış.Önemli bir kısmında biyolojik ajan kullanılmış olması (n:63, %55,3) hastalarımızın büyük bir kısmının (n:70) darlık geliştirmiş ciddi hasta grubu olmasından kaynaklanmaktadır.Darlıklı hastaların %67,1 i biyolojik ajan

kullanırken %4,3 ü (tedavi uyumsuzluğu, hasta reddi, referans aldığımız görüntüleme tarihine değin henüz darlık belirtilerinin kendini göstermemiş olması vb. nedenlerle)ilaçsız izlenmekteymiş.Darlıksız hastaların ise %36,4 ü biyolojik ajan,%50 si ise klasik tedavileri almış. Ancak hastalar 3 grup halinde incelendiğinde opere grupta BT öncesi biyolojik ajan kullanımı %58,1 iken non-opere darlıklı grupta %74,4 darlıksız grupta ise %36,4 olduğu görülmüştür.Bu farkın non-opere darlıklı grupta operasyona gidişi ve kısa barsak riskini önlemek için daha agresif tedavi verilmiş olmasına bağlı olduğu düşünüldü.Opere grupta ise yine önemli biyolojik ajan kullanım oranları görülmesine rağmen non-opere darlıklı gruba göre daha az biyolojik tedavi almış olduklarının görülmesi; hastalığın seyrini öngörmedeki güçlüğü ve Crohn hastalığında sık rastlanılan bir durum olarak obstrüksiyona veya abse gelişimine bağlı acil sartlarda yapılan görüntüleme ile operasyon kararı alınmış ve bilahire tanı-tedavi almış olabileceğini düşündürmektedir.Opere gruptaki postoperatif tedavilere bakıldığında ise hastaların %90.3 ünün biyolojik ajan aldığı, %6,4 ünün klasik tedaviler (5-aminosalisilik asit, azathioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat vb.) aldığı,%3,2 sinin ise ilaçsız olduğu görüldü.Bu hastaların laboratuar parametrelerinde inflamatuar göstergeleri halen yüksek olduğu için, reoperasyon ve kısa barsak riskini engellemek için, daha agresif tedavi verildiği düşünüldü. Opere gruptaki bazı hastaların thiopurin tedavisi altında operasyona gittiği için tedavi başarısızlığı olarak kabul edilip postoperatif dönemde biyolojik tedaviler ile devam edilmiş olması da bir faktör olabilir.Operasyon sonrası Rutgeertsi iyi(0-1) olan hastalarda klasik tedavi ile devam edildiği düşünüldü.Diğer grupların tedavi dağılımında BT sonrası farklılık yoktu.Prognostik açıdan en iyi grubu temsil eden darlıksız grupta ise biyolojik ajan oranları daha düşüktür.Bu da Crohn hastalığının doğal seyri ile uyumlu olarak düşünüldü. Literatür bilgilerine göre Crohn hastalarının yaklaşık yarısında takip süresince ciddi bir komplikasyon gelişmemektedir. İleokolonik hastaların %61,9 unun ileal hastaların %44,9 unun, ve bunlardan ayrı olarak non-penetran ve non-striktüre(non-komplike) hastaların ise %30,6 sı biyolojik ajan aldığı görüldü. Biyolojik ajan deneyimsiz hastalarda yapılan bir çalışmada tedavi öncesinde daha az visseral yağ alanı ve daha düşük mezenterik yağ indexi olan hastaların infliximab sonrası mukozal iyileşme oranlarının daha iyi olduğu saptanırken subkutan yağ alanı açısından böyle bir farklılık görülmemiş (361). Bu da viseral yağ artışı olan hastalarda daha erken infliksimab dozlarına ihtiyaç olduğunu gösteriyordu (361). Burada anti TNF sink fenomeninden de bahsetmekte fayda

vardır. TNF sink fenomeni kısaca adipoz dokudan salgılanan TNF'nin anti TNF ajanı bağlaması olarak tanımlanabilir. Obez hastalarda anti TNF yanıtının daha kötü olduğunu öne süren yayınlar da bu durumu destekleyici olarak öne sürülmektedir (362). İlerleyen çalışmalarda visseral yağın, CH'nın seyri dışında tedavi seçimi ve dozlamada yönlendirici olup olamayacağı araştırılabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Örneklem büyüklüğünün sınırlı olması genel CH çalışmalarının bir özelliği olup çok merkezli çalışmalarda örneklem büyüklüğünün artırılması sonuçları güçlendirebilir. Bu sefer de verilerin tek elden yorumlanması ve hasta sınıflamalarında güçlükler görülmektedir. Çalışmamızın retrospektif olması, çalışmayı etkilemesi mümkün ilaç kullanımı öyküsünün bilinmemesi, (hastaların obezite ile ilgili direkt ilişkili olan steroid kullanım hikayesi net karakterize edilemedi), ölçümlerin BT'ye dayalı veriler olması ve yalnızca çeşitli nedenlerle (çoğunlukla da komplikasyon şüphesi nedeniyle) görüntüleme yapılmış hastaların dahil edilebilmiş olması, hastalarla iletişime dayalı bir yanı olması (görüntüleme tarihindeki boy kilo verilerinin elde edilmeye çalışılmasının VKI konusunda güvenilirliğinden emin olunamaması), visseral fat hesaplanmasında retroperitoneal yağın ölçümlere yanlış olarak dahil olabilmesi, dışkıda intestinal tutulum şiddeti ile orantılı olarak artan bir inflamasyon belirteci olarak Fekal kalprotektinin hastanemizde çalışılamamasından dolayı akut faz reaksiyonunun indirek belirteçleri üzerinden değerlendirilme yapılmış olması çalışmamızın kısıtlılıklarındır.

Çalışmamızdan çıkarılabilecek önemli sonuçlar da vardır. Literatürde negatif prognostik faktör olarak üzerinde fikir birliği olan sigara ile biz negatif sonuçlarla korelasyon saptayamadık. Bu hasta sayısının azlığına bağlı olabileceği gibi bazı hastaların tanı sonrası sigarayı bırakmış olması da analizleri etkilemiş olabilir. Sigara konusundaki farklı sonuçlarımız yeni çalışmalara duyulan ihtiyacı gösterir.CF indexi ve BÇYA oranında saptadığımız bulgular bu parametrelerin negatif sonlanım noktalarıyla ilişkisini araştıran gelecekteki araştırmaların konusu olabilir.Sonuç olarak CF indeksi daraltıcı hastalıkla korele bir seyir göstermiş olup hastalık için prognozu öngören, tedavi başlangıcında değerlendirilebilecek, non invaziv bir radyolojik belirteç olabilir.Daraltıcı hastalıkla visseral fat ve subkutan fat düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ancak darlıklı hasta grubunda ortanca VSO darlıksız gruba

kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu.CF dansite ölçümü ve VKI ile fibrostenoz arasında anlamlı ilişki saptanmadı.Ayrıca İleokolonik hastalık kötü bir seyirle ilişkili bulundu.CF indeksi ve ileokolonik tutulum erken tedavi planlamasında uyarıcı bir negatif prognostik faktör olabilir. Bu çalışma literatürde bu konuya ilişkin az sayıda çalışmadan olması nedeniyle literatüre önemli katkısı olacağı kanaatindeyiz.Daha geniş örneklem gruplarında yapılabilinecek prospektif çalışmalarda; CH ile visseral-subkutan yağ, Creeping fat, VKI ve obezite ilişkisinin ortaya konması, ilerleyen zamanlarda hastalık seyrini öngörmede ve erken farmakoterapötik yaklaşımda yol gösterici olabilecek görüntülemeye dayalı bir belirteç olarak Creeping fat indeksinin klinik kullanıma alınması mümkün olabilir.Darlıksız hasta gruplarıyla izleme dayalı yapılacak olan geniş örneklemli prospektif bir çalışma VSO ve CF nin yıllar içerisindeki muhtemel komplikasyonlarla ilişkisini zamansal olarak ortaya koyabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Çalışmamız 50 kadın (%43,9) ve 64 (%56,1) erkek olmak üzere 114 hastadan oluşmakta olup erkeklerin oranı darlıksız, non-opere darlıklı ve opere sıralamasına göre gittikçe yükselen bir artış gösterdi(p=0,003).
- İleokolonik tutulum oranının opere grupta %80.6 non-opere darlıklı grupta %56,4 darlıksız grupta %36,4 saptandı.İleokolonik hastaların yalnızca %17,5 oranında non penetre non-striktüre, ileal hastaların ise %53,1 oranında non-penetre non-striktüre olduğu görüldü.
- Ekstraintestinal bulgular ile darlık, CF indeksi, VSO, VKI ve CF dansite arasında ilişki saptanmadı.
- Sigara kullanımı ile hastalığın yeri, daraltıcı hastalık davranışı ve Creeping Fat İndeksi(BÇYA oranı) arasında direk bir ilişki saptanmadı.Ancak sigara kullanmayanlarda ortanca VSO(Visseral/Subkutan yağ Oranı) sigarayı bırakan ve kullananlara kıyasla daha düşük saptandı.Literatürde negatif prognostik faktör olarak üzerinde fikir birliği olan sigara ile biz negatif sonuçlarla korelasyon saptayamadık.
- Darlıklı ve darlıksız gruplarda VKI, Visseral fat ve subkutan fat değerleri farklılık göstermedi ancak darlıklı olanlarda darlıksız olanlara kıyasla ortanca visseral fat/subkutan fat oranı (VSO)(0,7 vs 0,4; p=0,003) daha yüksek saptandı.VSO, tutulum yeri ve hastalık süresi ile korelasyon göstermedi.VSO düzeyi ile yaş (r= 0,304; p=0,001), VKI düzeyi (r= 0,267; p=0,004), arasında pozitif korelasyon saptandı.
- Darlık bağımsız prediktörleri cok değişkenli analiz modelinde incelendiğinde VSO her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da p:0,06 değeri ile anlamlıya yakındır.
- CF dansite darlıklı ve darlıksız gruplarda farklılık göstermedi.
- Darlıklı olanlarda darlıksız olanlara kıyasla CF tutulum indeksi BÇYA %37,5 (%27,1 vs %18,2; p<0,001) ve BÇYA %37,5 üzerinde olanların oranı yüksek saptandı.Tutulum olmayanlar yada BÇYA %25 ve altında tutulum olanlara kıyasla BÇYA %37,5 ve üzeri tutulum olanlarda darlık olasılığı 17,07 kat (OR= 17,07; p=0,007) ve BÇYA %50 ve üzeri tutulum

olanlarda darlık olasılığı 184,57 kat (OR= 184,57; p<0,001) daha fazla saptandı.CF tutulum indeksi BÇYA %37,5 ve üzeri olanların oranı ileokolonik olan hastalarda ileal olanlara kıyasla daha yüksek saptandı.CF indexi ve BÇYA oranında saptadığımız bulgular bu parametrelerin negatif sonlanım noktalarıyla ilişkisini araştıran gelecekteki araştırmaların konusu olabilir.

Sonuç olarak CF indeksi daraltıcı hastalıkla korele bir seyir göstermiş olup hastalık için prognozu öngören, tedavi başlangıcında değerlendirilebilecek, non invaziv bir radyolojik belirteç olabilir.Daraltıcı hastalıkla visseral fat ve subkutan fat düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ancak darlıklı hasta grubunda ortanca VSO darlıksız gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu.CF dansite ölçümü ve VKI ile fibrostenoz arasında anlamlı ilişki saptanmadı.Ayrıca İleokolonik hastalık kötü bir seyirle ilişkili bulundu.CF indeksi ve ileokolonik tutulum erken tedavi planlamasında uyarıcı bir negatif prognostik faktör olabilir. Bu çalışma literatürde bu konuya ilişkin az sayıda çalışmadan olması nedeniyle literatüre önemli katkısı olacağı kanaatindeyiz.CH ile visseral-subkutan yağ, Creeping fat, VKI ve obezite ilişkisinin ortaya konması, ilerleyen zamanlarda hastalık seyrini öngörmede ve erken farmakoterapötik yaklaşımda yol gösterici olabilecek görüntülemeye dayalı bir belirteç olarak Creeping fat indeksinin klinik kullanıma alınması mümkün olabilir.Darlıksız hasta gruplarıyla izleme dayalı yapılacak olan geniş örneklemli prospektif bir çalışma VSO ve CF nin yıllar içerisindeki muhtemel komplikasyonlarla ilişkisini zamansal olarak ortaya koyabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Li XH, Feng ST, Cao QH, Coffey JC, Baker ME, Huang L, et al. “CT grade of creeping fat assessed by enterography, ıntestine in patients with Crohn's disease associated with fibrotic stricture: a potentially new ındex of mesenteric creeping fat”, *J Crohn's Colitis*, 2021, 15(7):1161-1173.

2. Fellows I, Freeman J, Holmes G. “Crohn's disease in the city of Derby, 1951-85”, *Gut*, 1990, 31(11):1262-1265.

3. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. “The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients”, *Medicine*, 1976, 55(5):401-412.

4. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull Jr. RB, “Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases”, *Gastroenterology*, 1975, 68:627-635.

5. Lonardo A, Tondelli E, Selmi I, Bagni A. “Isolated jejunal Crohn's disease in a young adult presenting as fever of unknown origin”, *Am J Gastroenterol.*, 1998, 93(11):2285-2287.

6. Dave M. “Crohn's disease with jejunal involvement: predictor of worse outcomes?”, *J Clin Gastroenterol.,* 2013, 47(5):379-380.

7. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. “Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis”, *Gastroenterology.,* 1985, 88(6):1818-1825.

8. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. “Long‐term evolution of disease behavior of Crohn's disease”, *Inflamm. Bowel Dis.*, 2002, 8(4):244-250.

9. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. “Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn’s disease in a population-based cohort”, *Gastroenterology,* 2010, 139(4):1147–1155.

10. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, Sandborn WJ. “The natural history of adult crohn’s disease in population-based cohorts”, *Am J Gastroenterol.,* 2010, 105(2):289.

11. Cheifetz AS. “Management of active Crohn disease”, *JAMA*, 2013, 309:2150– 2158.

12. Ginzburg L. “Regional enteritis: historical perspective (B. Crohn and L. Ginzburg)”, *Gastroenterology*, 1986, 90(5):1310-1311.

13. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. “Chirping children in 195 countries and territories, diary and national river, 1990 to 2017: An analysis of the study system for Global Burden 2017”, *Lancet Gastroenterol Hepatol,* 2020, 5:17.

14. Dağlı Ü. “Epidemy of inflammatory reproductive diseases”, *Handbook of the Society of Inflammatory Diseases*, 2006, 3-10.

15. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. “Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review”, *Gastroenterology*, 2012, 142:46-54.

16. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, 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, 39:690-697.

17. Thompson NP, Fleming DM, Charlton J, Pounder RE, Wakefield AJ. “Patients consulting with Crohn’s disease in primary care in England and Wales”, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1998, 10:1007-1012.

18. Cosnes J, Gower-Rosseau C, Seksik P. “Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases”, *Gastroenterology* 2011, 140:1785-1794.

19. Ahuja V, Tandon RK. “Inflammatory bowel disease in the Asia-Pasific area: a comparison with developed countries and regional differences”, *J Dig Dis*, 2010, 11:134-147.

20. Niriella MA, De Silva AP, Dayaratne AH, Ariyasinghe MH, Navarathne MM, Peiris RS, S et al. “Prevalence of inflammatory bowel disease in two districts of Sri Lanka: a hospital based survey”, *BMJ Gastroenterol*, 2010, 19:10-32.

21. Wilson J, Hair C, Knight R, Catto-Smith A, Bell S, Kamm M, et al. “High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective population-based Australian incidence study”, *Inflamm Bowel Dis.*, 2010, 16:1550-1556.

22. Dağlı Ü, IBD Study Group. “Epidemiology and genetics of inflammatory bowel disease in Turkey. Falk Symposium 159, IBD 2007- Achievements in research and clinical practice”, *Schölmerich J*, 2007, 3-12.

23. Swaroop PP. “Inflammatory bowel diseases in the elderly”, *Clin Geriatr Med* 2007, 23:809-821.

24. Kildebo S, Nordgaard K, Aronsen O, Breckan R, Burhol PG, Jorde R, et al. “The incidence of ulcerative colitis in Northern Norway from 1983 to 1986. The Northern Norwegian Gastroenterology Society”, *Scand J Gastroenterol*, 1990, 25:890-896.

25. Irvine EJ, Farrokhyar F, Swarbrick ET. “A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease”, *Scand J Gastroenterol*, 2001, 36(1):2-15.

26. Mayberry JF, Judd D, Smart H, Rhodes J, Calcraft B, Morris JS. “Crohn’s disease in Jewish people – an epidemiological study in South-East Wales”, *Digestion*, 1986, 35(4):237.

27. Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester A, Tarjan Z. “The epidemiyolody and the pathogenesis of inflammatory bowel disease”, *Eur J Radiol*, 2000, 35:154-167.

28. Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Mendeloff AI. Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. Dig Dis Sci. 1984 Oct;29(10):913-20.

29. Roth MP, Petersen GM, McElree C, Feldman E, Rotter JI. “Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease”, *Gastroenterology*, 1989, 97:900-904.

30. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. “Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States”, *Gastroenterology*, 1991, 100:143-149.

31. Sabatino A Di, Rovedatti L, Vidali F, MacDonald TT, Corazza GR. “Recent advances in understanding Crohn’s disease”, *Intern Emerg Med.*, 2013, 8(2):101–113.

32. Fielding JF. “The relative risk of inflammatory bowel disease among parents and siblings of Crohn's disease patients”, *J Clin Gastroenterol*, 1986, 8:655-657.

33. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. “Familial risk of inflammatory bowel disease: A population-based cohort study 1977-2011”, *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(4):564–571.

34. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. “Familial occurrence of inflammatory bowel disease”, *N Engl J Med.*, 1991, 324:84-88.

35. Sleisenger MH, Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 8th Edition, Philadelphia, Saunders, 2006: 2459-2548.

36. Satsangi J, Rosenber WMC, Jewell DP. “The prevalence of inflammatory bowel disease in families of patients with Crohn's disease”, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1994, 6:413-416.

37. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. “Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: Differences between Jews and non-Jews”, *Gut*, 1993, 34(4):517–524.

38. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. “Ulserative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozigotic and dizigotic twins: A study of heritability and the influence of smoking”, *Gut*, 1988, 29:990-996.

39. Bamias G, Nyce MR, A. De La Rue S, Cominelli F. “New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease”, *Ann Intern Med.*, 2005, 143(12):895-904.

40. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, et al. “CARD15/NOD2 gene mutational analysis and genotype phenotype correlation in 612 patient with inflammatory bowel disease”, *Am J Hum Genet*, 2002, 70(4):845-57.

41. 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, 122:867-874.

42. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C. “Mapping of susceptibility locus for Crohn’s disease on chromosome 16”, *Nature*, 1996, 379:821-823.

43. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N. “A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn’s disease”, *Nature*, 2001, 411:603-606.

44. Vermeire S. “NOD2/CARD15: Relevance in clinical practice*”, Best Pract Res Clin Gastroenterol.*, 2004, 18(3):569–575.

45. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. “A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene”, *Science*, 2006, 314(5804):1461–1463. 50

46. Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helmds WS, Bullard DC, Elson CO, et al. “Transforming growth factor-beta induces development of the T (H)17 lineage”, *Nature*, 2006, 441:231-234.

47. Rosenstiel P, Sina C, Franke A, Schreiber S. “Towards a molecular risk map—recent advances on the etiology of inflammatory bowel disease”, *Semin Immunol.*, 2009, 21(6):334-345.

48. Brand S. “Crohn’s disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: New immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn’s disease”, *Gut*, 2009, 58(8):1152–1167.

49. Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*, 24th Edition, Philadelphia, Saunders, 2015: 913-921.

50. Tözün N, Atu Ö. İltihabi Barsak Hastalıkları. In: Memik F (editör). Klinik Gastroenteroloji. Bursa, Nobel & Güneş Kitabevi, 2004: 448-461.

51. Kirsner JB. Overview of Etiology, Pathogenesis and Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease. Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (editors). Bockus Gastroenterology, 5th Edition, Philedelphia, WB Saunders Company, 1995: 1293-1317.

52. Hermon-Tylor J. “Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn’s disease”, *Gut*, 2001, 49:755-757.

53. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. “The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn’s disease”, *Cell Host Microbe*, 2014, 15(3):382–392.

54. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. “The microbiome in inflammatory bowel disease: Current status and the future ahead”, *Gastroenterology*, 2014, 146(6):1489–1499.

55. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, et al. “High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn’s disease”, *Gastroenterology*, 2004, 127(2):412–421.

56. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. “Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn’s disease and their unaffected relatives”, *Gut*, 2011, 60(5):631–637.

57. Li Y, de Haar C, Peppelenbosch MP, van der Woude CJ. “SOCS3 in immune regulation of inflammatory bowel disease and inflammatory bowel disease-related cancer”, *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2012, 23(3):127–138.

58. Sopori M. “Effects of cigarette smoke on the immune system”, *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(5):372-377.

59. Mahid SS, Minor KS, Stevens PL, Galandiuk S. “The role of smoking in Crohn’s disease as defined by clinical variables”, *Digestive Dis Sci.*, 2007, 52(11):2897-2903.

60. Lakatos PL. “Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress? ”, *Dig Dis*, 2009, 27(3):215-225.

61. Cosnes J. “Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: environmental factors and their impact on IBD”, *Dig Dis*, 2010, 28(3):411-417.

62. Ko Y, Butcher R, Leong RW. “Epidemiological studies of migration and environmental risk factors in the inflammatory bowel diseases”, *World J Gastroenterol*, 2014, 20:1238-1247.

63. Glassman MS, Newman LJ, Berezin S, Gryboski JD. “Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease”, *Am J Gastroenterol*, 1990, 85:838-840.

64. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. “Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature”, *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(4):563.

65. Koletzko S, Sherman P, Corey M, Griffiths A, Smith C. “Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood”, *BMJ*, 1989, 298(6688):1617.

66. Berg DJ, Zhang J, Weinstock JV, Ismail HF, Earle KA, Alila H, et al. “Rapid development of colitis in NSAID-treated IL- 10-deficient mice”, *Gastroenterology*, 2002, 123:1527-1542.

67. 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):751-757.

68. Godet PG, May GR, Sutherland LR. “Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease”, *Gut*, 1995, 37:668-673.

69. Cutolo M, Capellino S, Sulli A, Serioli B, Secchi ME, Villaggio B, et al. “Estrogen and autoimmune diseases.”, *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1089:538-554.

70. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson R, Korzenik J. “The risk of developing Crohn’s disease after an appendectomy: a meta-analysis”, *Am J Gastroenterol*, 2008, 103:2925-2931.

71. Grisham MB. “Oxidants and free radicals in iflammatory bowel disease”, *Lancet*, 1994, 344:859-861.

72. Geremia A, Jewell DP. “The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory bowel disease”, *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*., 2012, 6:223–237.

73. Mullin GE, Lazenby AJ. “Increased Interleukin-2 mRNA is in the itestinal mucosal lesions of Crohn’s disease but not of UC”, *Gastroenterology*, 1992, 102:1620.

74. 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):1495-1502.

75. Hart A, Kamm MA. “Mechanisms of initiation and perpetuation of gut inflammation by stress”, *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16:2017-2028.

76. Ananthakrishan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, et al. “Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn’s disease”, *Gastroenterology*, 2012, 142(3):482-489.

77. Singh S, Graff LA, Bernstein CN. “Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD?”, *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(5):1298.

78. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL. *Harrison’s Principles of Internal Medicine*, 17th Edition, New York, Mc Graw Hill, 2008: 1886-1899.

79. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen TP, Kyvik KO. “Concordance of inflammatory bowel disease among danish twins: results of a nation wide study”, *Scand J Gastroenterol*, 2000, 1075-1080.

80. Okada M, Maeda K, Yao T, Iwashita A, Nomiyama Y, Kitahara K. “Minute lesions of the rectum and sigmoid colon in patients with Crohn's disease”, *Gastrointest Endosc*, 1991, 37(3):319-324.

81. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, et al. “European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis”, *Gut*, 2006, 55:1-15.

82. Tanaka M, Riddell RH, Saito H, Soma Y, Hidaka H, Kudo H. “Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn’s disease from ulcerative colitis”, *Scand J Gastroenterol*, 1999, 34(1):55.

83. Kleer CG, Appleman HD. “Surgical pathology of Crohn’s disease”, *Surg Clin North Am*, 2001, 81:13-30.

84. Stenson WE. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. In: Goldman Lee, Ausiello D (Editörler), Şeker G, Özmen MM (Çev.). Cecil Textbook of Medicine 22. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi; 2006: 861-869.

85. Cigerciogullar› E, Goksel S, Bulbul Dogusoy G, et al. An analysis of the reliability of detection and diagnostic value of various pathological features in Crohn’s disease. *Virchows Arch,* 2005; 447: 391-392.

86. Ferrante M, de Hertogh G, Hlavaty T, D’Hanes G, Pennickx F, D’Hoore A, et al. “The value of myenteric plexitis to predict early postoperative Crohn's disease recurrence”, *Gastroenterology*, 2006, 130:1595-1606.

87. Pounder RE. “The pathogenesis of Crohn's disease”, *J Gastroenterol*, 1994, 29:11- 15.

88. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. “Disease activity courses in a regional cohort of Crohn’s disease patients”, *Scand J Gastroenterol*, 1995, 30:699-706.

89. Sands BE, Grabert S. “Epidemiology of inflammatory bowel disease and overview of pathogenesis”, *Med Health RI*, 2009, 92:73-77.

90. Schwartz DA, Loftus EV. Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. “The natural history of fistulizing Crohn’s disease in Olmsted County, Minnesota”, *Gastroenterology*, 2002, 122:875-880.

91. Schiller LR, Sellin JH. Crohn’s Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Siesenger MH (editors). *Siesenger Fordtran’s Gastrointestinal and Hepatic Disease: Pathophisiology, Diagnosis, Management*, 9th Edition, Philadelphia, Saunders, 2010: 1941-1975.

92. Auvin S, Molinie F, Gower-Rousseau C, Brazzier F, Merle V, Grandbastien B, et al. “Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988–1999)”, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005, 41:49-55.

93. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. “A comprehensive review and update on Crohn’s disease”, *Disease-a Month*, 2018, 64(2):20–57.

94. Pimentel M, Chang M, Chow EJ, Tabibzadeh S, Kirit-Kiriak V, Targan SR, et al. “Identification of a prodromal period in Crohn’s disease but not ulcerative colitis”, *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(12):3458–3462.

95. Podolsky DK. “Inflammatory bowel disease”, *N Engl J Med*, 1991, 325(13):928-937.

96. Surawicz CM, Meisel JL, Ylvisaker T, Saunders DR, Rubin CE. “Rectal biopsy in the diagnosis of Crohn’s disease: value of multiple biopsies and serial sectioning”, *Gastroenterology*, 1981, 80(1):66-71.

97. Petri M, Poulsen SS, Christensen K, Jarnum S. “The incidence of granulomas in serial sections of rectal biopsies from patients with Crohn's disease”, *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A*, 1982, 90(3):145-147.

98. Chambers TJ, Morson BC. “Large bowel biopsy in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease”, *Invest Cell Pathol*, 1980, 3(2):159-173.

99. Fenoglio C, Preiser M. *Gastrointestinal pathology*, 3rd Edition, Lippincott-Raven, 2008: 593-692.

100. Gramlich T, “Petras RE Pathology of inflammatory bowel disease”, *Semin Pediatr Surg*, 2007, 16(3):154-63.

101. Coulson WF “Pathological features of inflammatory bowel disease in childhood”, *Semin Pediatr Surg*, 1994, 3(1):8-14.

102. Yantiss RK, Odze RD. “Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology”, *Histopathology*, 2006, 48(2):116-132

103. Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th Edition, New York, McGraw Hill, 2001: 1679-1692.

104. 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, 104:465-483.

105. Greenstein AJ, Sachar DB, Mann D, Lachman P, Heimann T, Aufses AH Jr. “Spontaneous free perforation and perforated abscess in 30 patients with Crohn's disease”, *Ann Surg*, 1987, 205(1):72-76.

106. Ribeiro MB, Greenstein AJ, Yamazaki Y, Aufses AH Jr. “Intra-abdominal abscess in regional enteritis”, *Ann Surg*, 1991, 213(1):32-36.

107. Baumgart DC, Sandborn WJ. “Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies”, *Lancet*, 2007, 369(9573):1627-1657.

108. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. “Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based studies”, *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(2):347-353.

109. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. “AGA technical review on perianal Crohn’s disease”, *Gastroenterology*, 2003, 125:1508-1530.

110. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (editörler). *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*, İstanbul, Tasarım Ofset, 2003: 583-590.

111. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet. 1980 Mar 8;1(8167):514.

112. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F. “Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study”, *Gastroenterology*, 1976, 70(3):439-44.

113. Lichtenstein, GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. “ACG clinical guideline: management of crohn's disease in adults”, *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(4):481-517.

114. Bitoun A, Blanchi A, Contou JF, Delchier JC, Florent C, Gendre JP, et al. “Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn’s disease: A prospective multicentre study”, *Gut*. 1989, 30(7):983–989.

115. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. “Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD”, *Gastrointest Endosc*. 2004, 60(4):505-12

116. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. “The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications”, *Gut*, 2006, 55(6):749-753.

117. Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, Smith L, Arnott I, Satsangi J, et al. “Does cigarette smoking influence the phenotype of Crohn’s disease? Analysis using the Montreal classification”, *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(3):577-588.

118. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. “Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease: a prospective study of 792 patients”, *J Clin Gastroenterol,* 1996, 23:29-34.

119. Snook JA, de Silva HJ, Jewell DP. “The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease”, *QJM*, 1989, 72:835-840.

120. Das KM. “Relationship of extraintestinal involvement in inflammatory bowel disease”, *Dig Dis Sci*, 1999, 44:1-13.

121. Fraser AG. “Methotrexate: first-line or second-line immunomodulator? ”, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15(3):225-231.

122. Ott C, Scholmerich J. “Extraintestinal manifestations and complications in IBD”, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(10):585–595.

123. Timani S, Mutasim DF. “Skin manifestations of inflammatory bowel disease”, *Clin Dermatol*, 2008, 26(3):265–273.

124. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. "European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations", *Gut*, 2006, 55(1):36–58.

125. Roustomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, Louis E, Fanning G, Targan S, et al. "Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis", *Gastroenterology*, 1997, 112:1845-1853.

126. Satsangi J, Grootscholten C, Holt H, Jewell DP. "Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease", *Gut*, 1996, 38:738-41.

127. Wordsworth P. "Arthritis and inflammatory bowel disease", *Curr Rheumatol* Temsilcisi 2000, 2:87.

128. Brewerton DA, Nicholls A, Caffrey M, Walters D, James DCO. "HLA-B27 and arthropathies associated with ulcerative colitis and psoriasis", *Lancet*, 1974, 1:956-958.

129. Russell A. "Arthritis, inflammatory bowel disease, and histocompatibility antigens", *Ann Intern Med*, 1977, 86(6):820-821.

130. Miller MM. "Ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, psoriatic arthritis and arthritis of inflammatory bowel disease", *Prim Care*, 1984, 11:271-282.

131. Zeybel M, Yüceyar H. "Ülseratif kolitte ekstraintestinal tutulumlar", *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics*, 2009, 2:73-80.

132. Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, De Keyser F, Mielants H. "Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms", *Lancet*, 2000, 356:1821-1822.

133. Gravallese EM, Kantrowitz FG. "Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease", *Am J Gastroenterol*, 1988, 83:701-709.

134. Colombel JF, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. "The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients", *Gastroenterology*, 2004, 126(1):19-31.

135. Sargın SZ. Ülseratif Kolit Hastalarında Hastalık Aktivitesi ile Nöropeptit Düzeyindeki Değişiklikler, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Antalya: Akdeniz Üniversitesi, 2013.

136. Apgar JT. "Newer aspects of inflammatory bowel disease and its cutaneous manifestations: a selective review", *Semin Dermatol*, 1991, 10:138-147.

137. Gelernt I, Kreel I. "Pyoderma gangrenosum in ulcerative colitis: prevention of the gangrenous component", *MSJM*, 1976, 43(4):467.

138. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T, Cheng H, Welsh KI, Jewell DP, et al. "Uveitis and erythema nodusum In İnflammatory bowel disease: Clinical features and the role of HLA genes", *Gastroenterology*, 2002, 123:714-718.

139. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. “The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis”, *J Crohn's Colitis*, 2010, 4(1):7-62.

140. Thorton JR, Teague RH, Low-Beer TX, Read AE. “Pyoderma gangrenosum in ulcerative colitis”, *Gut*, 1980, 21:247-278.

141. Kimble RM, Tickler AK, Nicholis VS, Cleghorn G. “Succesful topical tacrolimus (FK506) therapy in a child with pyoderma gangrenosum”, *J Pediatr Gastroenterol Nutr,* 2002, 34:555-557.

142. Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, Fleischer AB Jr, White WL, Callen JP. “Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions”, *Medicine (Baltimore)*, 2000, 79(1):37-46.

143. Fausa O, Schrumpf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. Semin Liver Dis. 1991 Feb;11(1):31-9.

144. Tung BY, Brentnall TA, Kowdley KV. “Diagnosis and prevalence of ulcerative colitis in patients with sclerosing cholangitis (abstract) ”, *Hepatoloji*, 1996, 24:169A.

145. Joo M, Abreu-e-Lima P, Farraye F, Smith T, Swaroop P, Gardner L, et al. “Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study ”, *Ben J Surg Pathol*, 2009, 33:854.

146. Chapman R. Hepatobiliary Disease in Inflammatory Bowel Disease. In: Inflammatory Bowel Disease, 3rd Edition, New York, Churchill Livingstone, 1999: 637-44.

147. Baiocco PJ, Gorman BD, Korelitz BI. “Uveitis occurring after colectomy and ileal-rectal sleeveanastomosis for ulcerative colitis”, *Dig Dis Sci*, 1984, 29(6):570-572.

148. Ghanchi FD, Rembacken BJ. “Inflammatory bowel disease and the eye”, *Surv Ophthalmol*, 2003, 48:663-676.

149. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, Lauer AK, Kurz DE, Pickard TD, et al. “A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes”, *Arch Ophthalmol*, 2005, 123:903-912.

150. Higenbottam T, Cochrane GM, Clark TJ, Turner D, Millis R, Seymour W. “Bronchial disease in ulcerative colitis”, *BMJ*, 1980, 35:581.

151. Johnson N, AS Mee, Jewell DP. “Pulmonary function in inflammatory bowel disease”, *Digestion*, 1978, 18:416-418.

152. Fenoglio C, Preiser M. “Gastrointestinal Pathology”, 2nd Edition, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999: 631-712, 767-775, 795-807, 845-849.

153. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, McCarthy JT. “Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease”, *Am J Gastroenterol*, 1998, 93:504-514.

154. Domenico C, Claudio R. “Renal involvement in inflammatory bowel diseases”, *J Crohn's Colitis*, 2016, 10(2):226–235.

155. Lossos A, River Y, Eliakim A, Steiner I. “Neurologic aspects of inflammatory bowel disease”, *Neurology*, 1995, 45:416-421.

156. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW, Jr. “Vascular complications of inflammatory bowel disease”, *Mayo Clin Proc*, 1986, 61:140-145.

157. Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M. “Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn’s disease”, *Gastroenterology*, 2000, 119:639-646.

158. Bourikas LA, Papadakis KA. “Musculoskelatal manifestation of inflamatory bowel disease”, *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15:1915-1924.

159. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory Bowel Disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Lango DL, Jameson JL (editors), *Harrison’s Principles of Internal Medicine*. 16th Edition, USA, McGraw-Hill Companies, 2005: 1776-1788.

160. Jewel DP. Ulcerative Colitis. In: Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger MH (editors), Gastrointestinal and Liver Disease, 6th Edition, Philedelphia, WB Saunders Company, 1998: 1735-1761.

161. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML. “National Cooperative Crohn’s Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications”, *Gastroenterology*, 1979, 77:914-920.

162. Aygün B. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında p-ANCA ve ASCA’nın Tanıdaki Rolü, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Adana: Çukorova Üniversitesi, 2008.

163. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. “Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys? ”, *Gut*, 2006, 55(3):426–431.

164. Florin TH, Paterson EW, Fowler EV. “Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein”, *Scand J Gastroenterol*, 2006, 41:306-311.

165. Desai D, Faubion WA, Sandborn W. “Biological activity markers in inflammatory bowel disease”, *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(3):247-255.

166. Kalla R, Ventham NT, Satsangi J, Arnott IDR. “Crohn’s disease”, *BMJ*, 2014, 349:1–11.

167. Angriman I, Scarpa M, D'Incà R. “Enzymes in feces: useful markers of chronic inflammatory bowel disease”, *Clin Chim Acta*, 2007, 381:63-68.

168. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. “A meta-analysis of the utility of Creactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS”, *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(3):444–454.

169. Van Rheenen PF, Van De Vijver E, Fidler V. “Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: Diagnostic meta-analysis”, *BMJ*, 2010, 341(7765):188.

170. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, et al. “Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn’s disease after surgery”, *Gastroenterology*, 2015, 148(5):938-947.

171. Røseth A, Schmidt P, Fagerhol M. “Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease”, *Scand J Gastroenterol*, 1999, 34(1):50-54.

172. Cohavy O, Bruckner D, Gordon LK, Misra R, Wei B, Eggena ME, Targan SR, et al. “Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA- related protein epitope”, *Infect Immun*, 2000, 68(3):1542-1548.

173. Peyrin-Biroulet L, Standaert-Vitse A, Branche J. “IBD serological panels: facts and perspectives”, *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13:1561-1566.

174. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C. “Diagnostic precision of antiSaccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclearantineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease”, *Am J Gastroenterology*, 2006, 101:2410-2422.

175. Reumaux D, Sendid B, Poulain D. “Serological markers in inflammatory bowel diseases”, *Best Pract Res Clin Gastroenterology*, 2003;17:19-35.

176. Myren J, Bouchier I, Watkinson G, Softley A, Clamp S. “The OMGE Multinational Inflammatory Bowel Disease Survey 1976-1982. A further report on 2,657 cases”, *Scand J Gastroenterol*, 1984, 95:1-27.

177. Halligan S. The Large Bowel. In: Sutton D (editor), Textbook of Radiology and Imaging, London, Churchill Livingstone, 2003: 635-662.

178. Podolsky DK. “Inflammatory bowel disease”, *N Engl J Med*, 2002, 347:417-429.

179. Scotiniotis I, Rubesin SE, Ginsberg GG. “Imaging modalities in inflammatory bowel disease”, *Gastroenterol Clin North Am*, 1999, 28:391.

180. Herlinger H. “A modified technique for the double-contrast small bowel enema”, *Gastrointest Radiol*, 1978, 3(1):201-207.

181. İlkgül Ö, İçöz G. “İnce barsak lezyonlarının gösterilmesinde enteroklizisin yeri”, *EgeTıp Derg*, 2001, 40(2):131-135. 186 aynı

182. Maglinte DD, Hall R, Miller RE, Chernish SM, Rosenak B, Elmore M, et al. “Detection of surgical lesions of the small bowel by enteroclysis”, *Am J Surg*, 1984, 147(2):225-229.

183. Maglinte D, Burney BT, Miller RE. “Technical factors for a more rapid enteroclysis”, *Am J Roentgenol*, 1982, 138(3):588-591.

184. Herlinger H. “The small bowel enema and diagnosis of Crohn’s disease”, *Radiol Clin North Am*, 1982, 20(4):721-74.

185. Nolan DJ, Cadman PJ, Jeffree MA. “Detailed per-oral small-bowel examination versus enteroclysis”, *Radiology*, 1985, 157(3):836-837.

186. Prassopoulos P, Papanikolaou N, Grammatikakis J, Rousomoustakaki M, Maris T, Gourtsoyiannis N. “MR enteroclysis imaging of Crohn disease”, *Radiographics*, 2001, 21(1):161-172.

187. Saibeni S, Rondonotti E, Iozzelli A, Spina L, Tontini GE, Cavallaro F, et al. “Imaging of the small bowel in Crohn's disease: a review of old and new techniques”, *WJG*, 2007, 13(24):3279-3287.

188. Laufer I, Hamilton J. “The radiological differentiation between ulcerative and granulomatous colitis by double contrast radiology”, *Am J Gastroenterol*, 1976, 66(3):259-269.

189. Calabrese E, Zorzi F, Pallone F. “Ultrasound of the small bowel in Crohn’s disease”, *Int J Inflamm*, 2012, 964720.

190. Hirche TO, Russler J, Braden B, Schuessler G, Zeuzem S, Wehrmann T, et al. “Sonographic detection of perihepatic lymphadenopathy is an indicator for primary sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease”, *Int J Colorectal Dis*, 2004, 19(6):586-594.

191. Dietrich C, Zeuzem S, Caspary W, Wehrmann T. “Ultrasound lymph node imaging in the abdomen and retroperitoneum of healthy probands”, *Ultraschall Med*, 1998, 19(6):265-269.

192. Maconi G, Carsana L, Fociani P, Sampietro GM, Ardizzone S, Cristaldi M, et al. “Small bowel stenosis in Crohn's disease: clinical, biochemical and ultrasonographic evaluation of histological features”, *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18(7):749-756.

193. Dietrich CF, Brunner V, Lembcke B. [Intestinal ultrasound in rare small and large intestinal diseases]. *Z Gastroenterol,* 1998, 36:955.

194. Maconi G, Di AS, Ardizzone S, Greco S, Colombo E, Russo A, et al. “Prevalence and clinical significance of sonographic detection of enlarged regional lymph nodes in Crohn's disease”, *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40(11):1328-1333.

195. Hirche T, Russler J, Schröder O, Schuessler G, Kappeser P, Caspary W, et al. “The value of routinely performed ultrasonography in patients with Crohn disease”, *Scand J Gastroenterol*, 2002, 37(10):1178-1183.

196. Maconi G, Bollani S, Porro GB. “Ultrasonographic detection of intestinal complications in Crohn's disease”, *Dig Dis Sci*, 1996, 41(8):1643-1648.

197. Pera A, Cammarota T, Comino E, Caldera D, Ponti V, Astegiano M, et al. “Ultrasonography in the detection of Crohn’s disease and in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease”, *Digestion*, 1988, 41(3):180-184.

198. Hollerweger A, Macheiner P, Dirks K, Dietrich C. “Differential diagnosis of severe hypoechoic oedema of the small bowel”, *Ultraschall Med*, 2006, 27(3):234-239.

199. Maconi G, Sampietro G, Russo A, Bollani S, Cristaldi M, Parente F, et al. “The vascularity of internal fistulae in Crohn's disease: an in vivo power Doppler ultrasonography assessment”, *Gut*, 2002, 50(4):496-500.

200. Seitz K, Reuss J. “Sonographic detection of fistulas in Crohn disease”, *Ultraschall Med,* 1986, 7(6):281-283.

201. Orsoni P, Barthet M, Portier F, Panuel M, Desjeux A, Grimaud J. “Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease”, *Br J Surg*, 1999, 86(3):360-364.

202. Fraquelli M, Sarno A, Girelli C, Laudi C, Buscarini E, Villa C, et al. “Reproducibility of bowel ultrasonography in the evaluation of Crohn’s disease”, *Dig Liver Dis*, 2008, 40(11):860–866.

203. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. “Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines”, *J Crohn’s Colitis*, 2013, 7(7):556–585.

204. Gore RM, Balthazar EJ, Ghahremani GG, Miller FH. “CT features of ulcerative colitis and Crohn's disease”, *Am J Roentgenol*, 1996, 167:3.

205. Carucci LR, Levine MS. “Radiographic imaging of inflammatory bowel disease”, *Gastroenterol Clin North Am,* 2002, 31:93-117.

206. Fleischer AC, Muhletaler CA, James Jr AE. “Sonographic assessment of the bowel wall”, *AJR*, 1981, 136(5):887-891.

207. Rhodes AI, Shorvon PJ. “Recent advances in small-bowel imaging: a review”, *Curr Opin Gastroenterol*, 2001, 17(2):132-139.

208. Bodily KD, Fletcher JG, Solem CA, Johnson CD, Fidler JL, Barlow JM, et al. “Crohn Disease: mural attenuation and thickness at contrast-enhanced CT Enterography--correlation with endoscopic and histologic findings of inflammation”, *Radiology,* 2006, 238(2):505-516.

209. Hara AK, Leighton JA, Sharma VK, Heigh RI, Fleischer DE. “Imaging of small bowel disease: comparison of capsule endoscopy, standard endoscopy, barium examination, and CT”, *Radiographics,* 2005, 25:697-711.

210. Macari M, Megibow AJ, Balthazar EJ. “A pattern approach to the abnormal small bowel: observations at MDCT and CT enterography”, *AJR*, 2007, 188:1344-1355.

211. Maglinte DD, Sandrasegaran K, Tann M. “Advances in alimentary tract imaging”, *World J Gastroenterol,* 2006, 12:3139-3145.

212. Sailer J, Peloschek P, Schober E, Schima W, Reinisch W, Vogelsang H, et al. “Diagnostic value of CT enteroclysis compared with conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease”, *American Journal of Roentgenology*, 2005, 185(6):1575-1581.

213. Reittner P, Goritschnig T, Petritsch W, Doerfler O, Preidler KW, Hinterleitner T, et al. “Multiplanar spiral CT enterography in patients with Crohn's disease using a negative oral contrast material: initial results of a noninvasive imaging approach”, *Eur Radiol*, 2002, 12(9):2253-2257.

214. Booya F, Fletcher JG, Huprich JE, Barlow JM, Johnson CD, Fidler JL, et al. “Active Crohn disease: CT findings and interobserver agreement for enteric phase CT enterography”, *Radiology*, 2006, 241(3):787-795.

215. Lauenstein TC, Schneemann H, Vogt FM, Herborn CU, Ruhm SG, Debatin JF. “Optimization of oral contrast agents for MR imaging of the small bowel”, *Radiology*, 2003, 228(1):279-283.

216. Paulsen SR, Huprich JE, Fletcher JG, Booya F, Young BM, Fidler JL, et al. “CT enterography as a diagnostic tool in evaluating small bowel disorders: review of clinical experience with over 700 cases”, *Radiographics*, 2006, 26(3):641-657.

217. Berther R, Patak MA, Eckhardt B, Erturk SM, Zollikofer CL. “Comparison of neutral oral contrast versus positive oral contrast medium in abdominal multidetector CT”, *Eur Radiol*, 2008, 18(9):1902-1909.

218. 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, 229:275-281.

219. Desreumaux P, Ernst O, Geboes K, Gambiez L, Berrebi D, Müller-Alouf H, et al. “Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease”, *Gastroenterology*, 1999, 117(1):73-81.

220. Doğru M. Crohn Hastalığının Tanı ve Takibinde BT Enterografinin Rolü, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2012.

221. Maglinte DD, Siegelman ES, Kelvin FM. “MR enteroclysis: the future of smallbowel imaging? ”, *Radiology,* 2000, 215:639-641.

222. Bender GN, Maglinte DD, Kloppel VR, Timmons JH. “CT enteroclysis: a superfluous diagnostic procedure or valuable when investigating small-bowel disease? ”, *AJR,* 1999, 172:373-378.

223. Frokjaer JB, Larsen E, Steffensen E, Nielsen AH, Drewes AM. “Magnetic resonance imaging of the small bowel in Crohn's disease”, *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40:832-842.

224. Lomas DJ. “Technical developments in bowel MRI”, *Eur Radiol,* 2003, 13:1058-1071.

225. Umschaden HW, Szolar D, Gasser J, Umschaden M, Haselbach H. “Small-bowel disease: comparison of MR enteroclysis images with conventional enteroclysis and surgical findings”, *Radiology,* 2000, 215:717-725.

226. Schreyer AG, Geissler A, Albrich H, Schölmerich J, Fueuerbach S, Rogler G, et al. “Abdominal MRI after enteroclysis or with oral contrast in patients with suspected or proven Crohn's disease”, *Clin Gastroenterol Hepatol,* 2004, 2(6):491-497.

227. Lomas DJ, Graves MJ. “Small bowel MRI using water as a contrast medium”, *Br J Radiol*, 1999, 72:994-997.

228. Leyendecker JR, Bloomfeld RS, DiSantis DJ, Waters GS, Mott R, Bechtold RE. “MR enterography in the management of patients with Crohn disease”, *Radiographics,* 2009, 29:1827-1846.

229. Feuerbach S. “MRI enterography: The future of small bowel diagnostic? ”, *Dig Dis,* 2010, 28:433-438.

230. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez De Guereñu B, et al. “Systematic review: The use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance 34 imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn’s disease”, *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(2):125–145.

231. Gourtsoyiannis NC, Grammatikakis J, Papamastorakis G, Koutroumbakis J, Prassopoulos P, Rousomoustakaki M, et al. “Imaging of small intestinal Crohn’s disease: Comparison between MR enteroclysis and conventional enteroclysis”, *Eur Radiol*, 2006, 16(9):1915–1925.

232. Pera A, Belland DC, Ponti V, Astegiano M, Barletti C, David E, et al. “Colonoscopy in inflammatory bowel disease”, Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology*, 1987, 92(1):181-185.

233. Hommes DW, van Deventer SJ. “Endoscopy in inflammatory bowel diseases”, *Gastroenterology*, 2004, 126(6):1561-1573.

234. Farrel RJ, Peppercon MA. “Ulcerative colitis”, *Lancet*, 2002, 359:331-340.

235. Çavuşoğlu H. İnflamatuvar Barsak Hastalığı. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar, Ünal S (editörler). İç Hastalıkları, Ankara, Güneş Kitabevi, 2005: 1580-1581.

236. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, 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, 98:811-818.

237. Hashash JG, Binion DG. "Endoscopic evaluation and management of the postoperative crohn's disease patient", *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2016, 26(4):679–692.

238. Terheggen G, Lanyi B, Schanz S, Hoffmann RM, Böhm SK, Leifeld L, et al. "Safety, feasibility, and tolerability of ileocolonoscopy in inflammatory bowel disease", *Endoscopy*, 2008, 40:656-663.

239. Ersoy O, Bayraktar Y. "Gastroenterolojide yeni görüntüleme yöntemi: kapsül endoskopi", *Hacettepe Tıp Derg*, 2004, 35:212-215.

240. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. "European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease", *J Crohn's Colitis*, 2013, 7(12):982–1018.

241. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Gurudu SR, Fleischer DE, Hara AK, et al. "A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with nonstricturing small bowel Crohn's disease", *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(5):954-964.

242. Eliakim R, Suissa A, Yassin K, Katz D, Fischer D. "Wireless capsule video endoscopy compared to barium follow-through and computerised tomography in patients with suspected Crohn's disease--final report", *Dig Liver Dis,* 2004, 36:519-522.

243. Yamamoto H, Kita H, Sunada K, Hayashi Y, Sato H, Yano T, et al. "Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases", *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2(11):1010-1016.

244. Monkemuller K, Weigt J, Treiber G, Kolfenbach S, Kahl S, Röcken C, et al. "Diagnostic and therapeutic impact of double-balloon enteroscopy", *Endoscopy*, 2006, 38:67-72.

245. Bourreille A, Ignjatovic A, Aabakken L, Loftus EV, Jr., Eliakim R, Pennazio M, et al. "Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus", *Endoscopy*, 2009, 41(7):618-637.

246. Berkow R (editor). "The Merck Manual of Medical Information", *Nat Med*, 1998, 4:242-243.

247. Stathaki MI, Koukouraki SI, Karkavitsas NS, Koutroubakis IE. “Role of scintigraphy inflammatory bowel disease”, *World J Gastroenterol,* 2009, 15:2693-2700.

248. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, deBruyn J, Jette N, Fiest KM, et al. “Risk of surgery for ınflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies”, *Gastroenterology,* 2013, 145(5):996-1006.

249. Probert CS, Jayanthi V, Pinder D, Wicks AC, Mayberry JF. “Epidemiology study of ulcerative proaocolttis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire”, *Gut*, 1992; 33(5):687-693.

250. Sands BE. “From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation”, *Gastroenterology*, 2004, 126(6):1518-1532.

251. Hanauer SB, Sandborn W. “Management of Crohn's disease in adults”, *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(3):635.

252. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. “Systematic review with meta-analysis: Mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn’s disease”, *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(3):317–333.

253. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. “American gastroenterological association institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-α biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn’s disease”, *Gastroenterology*, 2013, 145(6):1464–1478.

254. Sutherland LR, Martin F, Bailey RJ, Fedorak RN, Poleski M, Dallaire C, et al. “A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of mesalamine in the maintenance of remission of Crohn's disease”, The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology,* 1997, 112:1069-1077.

255. Ursing B, Alm T, Barany F, Bergelin I, Ganrot-Norlin K, Hoevels J, et al. “A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden: II. Result”, *Gastroenterology*, 1982, 83(3):550-562.

256. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, Bouhnik Y, Duclos B, Dupas JL, et al. “Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease”, *Am J Gastroenterol,* 1999, 94:674-678.

257. Hanauer SB, Stromberg U. “Oral pentasa in the treatment of active Crohn’s disease: a meta analysis of double blind, placebo controlled trials”, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2:379-388.

258. Sutherland L, MacDonald JK. “Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis”, *Cochrane Database Syst Rev* 2003, 10:CD000543.

259. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, Peppercorn MA, Robinson MG, Wruble LD, et al. “Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial”, *Gastroenterology* 1993, 104:1293301.

260. Feagan BG. “Editorial: 5-ASA therapy for active Crohn's oldf riends, old data and a new conclusion”, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2:3768.

261. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. “Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease”, *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 7(7):CD008870.

262. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. “Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn’s disease”, *Cochrane Database Syst Rev.* 2003, 4: CD000301.

263. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. “Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults”, *Gut*, 2011, 60(5):571–607.

264. Otley A, Steinhart AH. “Budesonide for induction of remissionin Crohn's disease”, *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 4:CD000296.

265. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, et al. “Budesonide for induction of remission in Crohn’s disease”, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 6.

266. Faubion Jr WA, Loftus Jr EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. “The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study”, *Gastroenterology*, 2001, 121(2):255-260.

267. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al. “European cooperative Crohn’s disease study: results of drug treatment”, *Gastroenterology*, 1984, 86(2):249-266.

268. Fraser A, Orchard T, Robinson E, Jewell D. “Long‐term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine”, *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16(7):1225-1232.

269. Korelitz BI, Mirsky FJ, Fleisher MR, Warman JI, Wisch N, Gleim GW. “Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine”, *Am J Gastroenterol,* 1999, 94(11):3248-3253.

270. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard MA. “Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn’s disease”, *Gut*, 2011, 60(7):930–936.

271. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. “Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn ’ s disease (Review) ”, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 4:CD000545.

272. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, Macdonald JK. “Azathioprine or 6- mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn’s disease”, *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 10:CD000067.

273. Prefontaine E, Macdonald J, Sutherland L. “Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn’s disease”, *Cochrane Database Sys Rev*, 2010, 6(9):CD000545.

274. Ünal HÜ. “Crohn hastalığında tedaviye güncel bakış”, *Güncel Gastroenteroloji*, 2012, 16(1):11-25.

275. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H. “Genotypic analysis of thiopurine Smethyltransferase in patients with Crohn’s disease and severe myelosuppression during azathiopurine therapy”, *Gastroenterology*, 2000, 118:1025-1030.

276. Patel V, Wang Y, Macdonald JK, Mcdonald JWD, Chande N. “Methotrexate for maintenance of remission in Crohn’s disease”, *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 8:CD006884.

277. McDonald JW, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. “Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn’s disease”, *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 8:CD005439.

278. Torres J, Mehandru S, Colombel J, Peyrin-Biroulet L. “Seminar Crohn ’ s disease”, *Lancet*, 2017, 389(16):1741–1755.

279. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN. “A placebo-controlled, doubleblind, randomized trial of cyclosporine therapy in active, chronic Crohn's disease”, *N Engl J Med*, 1989, 321:845-855.

280. Ierardi E, Principi M, Francavilla R, Pisani A, Rendina M, Ingrosso M, et al. “Oral tacrolimus longterm therapy in patients with Crohn's disease and steroid resistance”, *Aliment Pharmacol Ther* 2001, 15(3):371-377.

281. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, deSuray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF, et al. “Efficacy and safety of antitumor necrosis factor agents in Crohn's disease: a meta-analysis of placebocontrolled trials”, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(6):644-653.

282. Baert F, Noman M, Vermeire S, Assche GV, D’Haens G, Carbonez A, et al. “Influence of immunogenecity on the long therm efficacy of infliximab in Crohn’s disease”, *N Eng J Med.,* 2003, 348:601-608.

283. Singh S, Heien HC, Sangaralingham LR, Schilz SR, Kappelman MD, Shah ND, et al. “Comparative effectiveness and safety of anti–tumor necrosis factor agents in biologicnaive patients with crohn’s disease”, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(8):1120-1129.

284. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. “Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease”, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(4):444–447.

285. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. “Etanercept for active Crohn’s disease; a randomised double blind placebo controlled trial”, *Gastroenterology*, 2001, 121:1088-1094.

286. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, et al. “CDP870 Crohn's Disease Study Group.A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease”, *Gastroenterology*, 2005, 129(3):807-818.

287. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. “Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease”, *Gastroenterology*, 2008, 134(4):929-936.

288. Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, Feagan BG. “A Test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with crohn’s disease who lose responsiveness to infliximab”, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(6):654–666.

289. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. “Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial”, *Lancet*, 2002, 359(9317):1541–1549.

290. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. “Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn’s disease”, *N Engl J Med*, 2013, 369(8):711–721.

291. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. “Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn’s disease”, *N Engl J Med*, 2005, 353(18):1912–1925.

292. Poritz LS, Rowe WA, Koltun WA. “Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease”, *Dis Colon Rectum*, 2002, 45:771-775.

293. Heuman R, Boeryd B, Bolin T, Sjodahl R. “The influence of disease at the margin of resection on the outcome of Crohn's disease”, *Br J Surg*, 1983, 70:519-521.

294. Roy P, Kumar D. “Strictureplasty”, *Br J Surg*, 2004, 91(11):1428–1437.

295. Jobanputra S, Weiss EG. “Strictureplasty”, *Clin Colon Rectal Surg*, 2007, 20(4):294–302.

296. Benoist S, Panis Y, Beaufour A, Bouhnik Y, Matuchansky C, Valleur P. “Laparoscopic ileocecal resection in Crohn's disease: a case-matched comparison with open resection”, *Surg Endosc*, 2003, 17:814–818.

297. Thomas-Gibson S, Brooker JC, Hayward CM, Shah SG, Williams CB, Saunders BP. “Colonoscopic balloon dilation of Crohn's strictures: a review of long-term outcomes”, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15:485–488.

298. de Oca J, Sanchez-Santos R, Rague JM, Biondo S, Pares D, Osorio A, et al. “Long-term results of ileal pouchanal anastomosis in Crohn's disease”, *Inflamm Bowel Dis*, 2003, 9(3):171–175.

299. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. “Corticosteroids and immunomodulators: Postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients”, *Gastroenterology*, 2003, 125(2):320–327.

300. Pascua M, Su C, Lewis JD, Brensinger C, Lichtenstein GR. “Meta-analysis: Factors predicting post-operative recurrence with placebo therapy in patients with Crohn’s disease”, *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(5):545–556.

301. Rahmani J, Kord-Varkaneh H, Hekmatdoost A, Thompson J, Clark C, Salehisahlabadi A, et al. “Body mass index and risk of inflammatory bowel disease: A systematic review and dose-one Response meta-analysis of cohort studies of over million participants”, *Obez Rev,* 2019, 20(9):1312-1320.

302. Uko V, Vortia E, Achkar JP, Caracas P, Fiocchi C, Worley S, Kay MH. “Effect of abdominal visceral adipose tissue on disease outcome in pediatric Crohn's disease. Inflammation” *Intestine Dis*, 2014, 20:2286–2291.

303. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. “Obesity and inflammation: Attachment mechanism and complications”, *Arch Med Sci*, 2017, 13(4):851-863.

304. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. “Metabolic syndrome: A comprehensive perspective based on the interactions between obesity, diabetes, and inflammation”, *Circulation*, 2005, 111:1448-1454.

305. Sheehan AL, Warren BF, Gear MW, Shepherd NA. “Oil wrap in Crohn's disease: Pathological basis and relevance to surgical practice”, *Br J Surg*, 1992, 79:955-958.

306. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. “Regional ileitis: a pathological and clinical entity”, *JAMA,* 1932, 99(16):1323-1329.

307. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. “Regional ileitis; a pathologic and clinical entity”, *Am J Med*, 1952, 13:583–590.

308. Fink C, Karagiannides I, Bakirtzi K, Pothoulakis C. “Adipose tissue and inflammatory bowel disease pathogenesis”, *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18:1550–1557.

309. Schaffler A, Herfarth H. “Creeping fat in Crohn’s disease: travelling in a creeper lane of research? ”, *Gut*. 2005, 54:742–744.

310. Peyrin-Biroulet L, Chamaillard M, Gonzalez F, Beclin E, Decourcelle C, Antunes L, et al. “Mesenteric fat in Crohn's disease: Is it a pathogenetic stamp? Or an innocent bystander? ”, *Gut,* 2007, 56:577-583.

311. Buning C, von Kraft C, Hermsdorf M, Gentz E, Wirth EK, Valentini L, et al. “Visceral adipose tissue in patients with Crohn's disease activity, inflammatory markers, and outcome”, *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(11):2590–2597.

312. Feng Q, Xu XT, Zhou Y, Yan YQ, Ran ZH, Zhu J. “Creeping fat is associated with disease activity and severity of inflammation in patients with ileo-colonic Crohn's disease: A preliminary study using energy spectral computed tomography”, *J Dig Dis*, 2018, 19(8):475-484.

313. Ha CWY, Martin A, Sepich-Poore GD, Shi B, Wang Y, Gouin K, et al. “Mesenteric adipose translocation of living gut microbiota promotes creeping fat formation in humans”, *Cell*, 2020, 183(3):666-683.

314. Fazio VW. Surgery for Crohn's Disease of the Small Intestine, In: Allan R, Keighley MRB, Alexander-Williams J (editors), Inflammatory Bowel Diseases, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1983: 452-461.

315. Peyrin-Biroulet L, Gonzalez F, Dubuquoy L, Rousseaux C, Dubuquoy C, Decourcelle C, et al. “A C reactive protein mesenteric fat as a source and target of bacterial translocation in Crohn's disease”, *Gut*, 2012, 61:78-85.

316. Kaser A, Tilg H. ““Metabolic aspects” in inflammatory bowel diseases”, *Curr Drug Deliv*, 2012, 9:326–332.

317. Mao R, Kurada S, Gordon IO, Baker ME, Gandhi N, McDonald C, et al. “The mesenteric fat and ıntestinal muscle ınterface: creeping fat affecting stenosis formation in crohn's disease”, *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(3):421–426.

318. Erhayiem B, Dhingsa R, Hawkey CJ, Subramanian V. “Ratio of visceral to subcutaneous fat area is a biomarker of complicated Crohn’s disease”, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9:684–687.

319. Siegmund B. “Mesenteric fat in Crohn’s disease: the hot spot of inflammation?”, *Gut*, 2012, 61:3–5.

320. Ding Z, Wu XR, Remer EM, Lian L, Stocchi Y, Li A, et al. “Association between high visceral fat area and This article is protected by copyright. All rights reserved. Postoperative complications in patients with Crohn’s disease following the primary surgery”, *Colorectal Dis*, 2016, 18(2):163-172.

321. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. “The metabolic syndrome: a new worldwide definition”, *Lancet*, 2005, 366:1059–1062.

322. Bertin B, Desreumaux P, Dubuquoy L. “Obesity, visceral fat and Crohn's disease”, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010, 13(5):574-580.

323. Kredel LI, Siegmund B. “Adipose tissue and intestinal inflammation-Visceral obesity and creeping fat. ”, *Pref Immunol*, 2014, 5:462.

324. Kredel LI, Batra A, Stroh T, Kuhl AA, Zeitz M, Erben U, et al. “Adipokines from local fat cells shape the macrophage compartment of creeping fat in Crohn's disease”, *Gut*, 2013, 62:852-862.

325. Gewirtz AT. “Deciphering the role of mesenteric fat in inflammatory bowel disease”, *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2015, 1:352–353.

326. Ye BD, Yang SK, Cho YK, Park SH, Yang DH, Yoon SM, et al. “Clinical features and long-term prognosis of Crohn's disease in Korea”, *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45:1178-1185.

327. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. “The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study”, *Am J Gastroenterol*, 2006, 101:1559-568.

328. Ozin Y, Kilic MZ, Nadir I. “Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkey”, *J Gastrointestin Liver Disease*, 2009, 18:157-162.

329. Vahedi H, Merat S, Momtahen S, Olfati G, Kazazi ASAD, Tabrizian T, et al. “Epidemiologic characteristics of 500 patients with ınflammatory bowel disease”, *Arch Iranian Med*, 2009, 12:454-460.

330. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. “Members of the Turkish IBD Study Group. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey”, *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43(1):51-57.

331. Freeman HJ. Age-dependent phenotypic clinical expression of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol.* 2005, 39(9):774-777.

332. Hwang SW, Kim JH, Im JP, Ye BD, Koo HS, Huh KC, Cheon JH, Kim YS, Kim YH, Han DS, Kim WH, Kim JS. “Crohn's disease clinical network and cohort (CONNECT) study. Influence of age at diagnosis on the clinical characteristics of Crohn's disease in Korea: Results from the CONNECT study”, J Gastroenterol Hepatol. 2017, 32(10):1716-1722.

333. Ozdil S, Demir K, Boztas G, Danalioglu A, Karaca C, Akyüz F, et al. “Crohn's disease; analysis of 105 patients”, *Hepato*, 2003, 50(2):287-291.

334. Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD, Lichtenstein GR. “The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn’s disease”, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4:482–488.

335. Zheng LH, Zhang AZ, Shi YY, Li X, Jia LS, Zhi CC, et al. “Impact of smoking on anal abscess and anal fistula diseases”, *Chin Med J*, 2018, 131:1034–1037.

336. Kayar Y, Baran B, Ormeci AC, Akyuz F, Demir K, Besisik F, et al. “Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn disease”, *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(20):2423-2429.

337. Danese S, De La Motte C, Fiocchi C. “Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications”, *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(5):938-945.

338. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, Nikolaus S, Bauditz J, Gasche C, et al. “Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease”, *N Engl J Med*, 1996, 334:619-623.

339. Demirbulat A. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri ve Bulguların Hastalık Aktivitesi İle Korelasyonu”, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, 2013.

340. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. “C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease”, *Inflamm Bowel Dis*, 2004, 10:661-665.

341. Jiang L, Xia B, Li J, Ye M, Yan W, Deng C, et al. “Retrospective survey of 452 patients with inflammatory bowel disease in Wuhan city, central China”, *Inflamm Bowel Dis*, 2006, 12(3):212-217.

342. Re GL, Cappello M, Tudisca C, Galia M, Randazzo C, Craxì A, et al. “CT enterography as a powerful tool for the evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease: relationship of CT findings with CDAI and acute-phase reactants”, *Radiol Med*, 2014, 119(9):658-666.

343. Kayar Y. Crohn Hastalığında İntestinal Komplikasyon Gelişimi ile Risk Faktörleri Arasındaki İlişki, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2012.

344. Bruining DH, Siddiki HA, Fletcher JG, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Loftus EV Jr. “Prevalence of penetrating disease and extraintestinal manifestations of Crohn's disease detected with CT enterography”, *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14(12):1701-1706.

345. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. “Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history”, *Gut*, 1998, 42:387-391.

346. Blain A, Cattan S, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP, Cosnes J. “Crohn’s disease clinical course and severity in obese patients”, *Clin Nutr*, 2002, 21:51–57.

347. Moran GW, Dubeau MF, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. “The increasing weight of Crohn's disease subjects in clinical trials: a hypothesis-generatings time-trend analysis”, *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(13):2949-2956.

348. Chan SSM, Luben R, Olsen A, Tjonneland A, Kaaks R, Teucher B, et al. “Body mass index and the risk for Crohn’s disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study)”, *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4):575-582.

349. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, Higuchi LM, Fuchs CS, Richter JM, et al. “Measures of obesity and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis”, *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(2):361-368.

350. Seminerio JL, Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Hashash JG, Dudekula A, Regueiro M, et al. “Impact of obesity on the management and clinical course of patients with ınflammatory bowel disease”, *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(12):2857-2863.

351. Flores A, Burstein E, Cipher DJ, Feagins LA. “Obesity in ınflammatory bowel disease: a marker of less severe disease”, *Dig Dis Sci*, 2015, 60(8):2436-2445.

352. Hu Q, Ren J, Li G, Wu X, Li J. “The impact of obesity on the clinical course of inflammatory bowel disease: a meta-analysis”, *Med Sci Monit*, 2017, 23:2599-2606.

353. Pringle PL, Stewart KO, Peloquin JM, Sturgeon HC, Nguyen D, Sauk J, et al. “Body Mass Index, Genetic Susceptibility, and Risk of Complications Among Individuals with Crohn's Disease”, *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(10):2304-2310.

354. Jensen CB, Ängquist LH, Mendall MA, Sørensen TIA, Baker JL, Jess T. Childhood body mass index and risk of inflammatory bowel disease in adulthood: a population-based cohort study. Am J Gastroenterol. 2018 May;113(5):694-701. doi: 10.1038/s41395-018-0031-x. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29535417.

355. Bryant RV, Schultz CG, Ooi S, Goess C, Costello SP, Vincent AD, et al. “Visceral adipose tissue ıs associated with stricturing crohn's disease behavior, fecal calprotectin, and quality of life”, *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(3):592-600.

356. Van Der Sloot KW, Joshi AD, Bellavance DR, Gilpin KK, Stewart KO, Lochhead P, et al. “Visceral adiposity, genetic susceptibility, and risk of complications among ındividuals with crohn's disease”, *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(1):82-88.

357. Katznelson L, Fairfield WP, Zeizafoun N, Sands BE, Peppercorn MA, Rosenthal DI, et al. “ Effects of growth hormone secretion on body composition in patients with Crohn’s disease”, *J Clin Endocrinol Metabol*, 2003, 88(11), 5468–5472.

358. Li Y, Zhu W, Gong J, Zhang W, Gu L, Guo Z, et al. “Visceral fat area is associated with a high risk for early postoperative recurrence in Crohn's disease”, *Colorectal Dis*, 2015, 17(3):225-234.

359. Zhu Y, Qian W, Huang L, Xu Y, Guo Z, Cao L, Gong J, Coffey JC, Shen B, Li Y, Zhu W. “Role of Extended Mesenteric Excision in Postoperative Recurrence of Crohn's Colitis: A Single-Center Study”, Clin Transl Gastroenterol. 2021, 12(10):e00407.

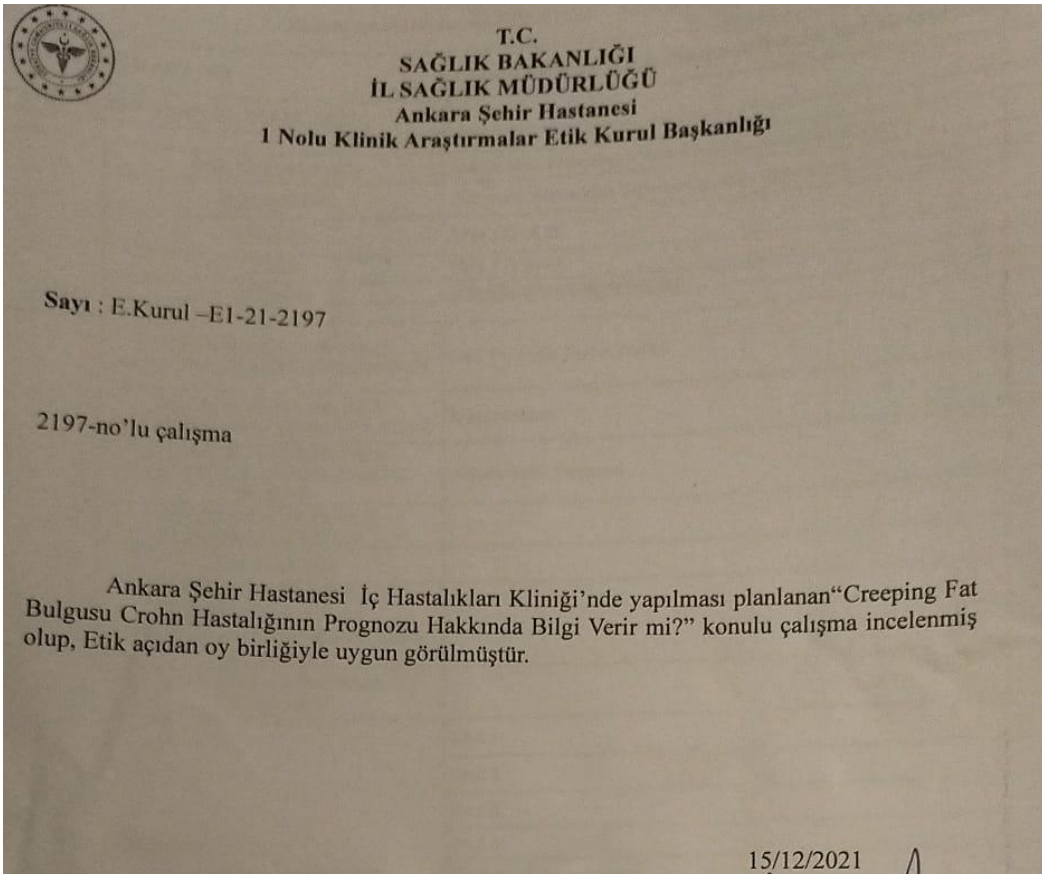
360. Althoff P, Schmiegel W, Lang G, Nicolas V, Brechmann T. “Creeping fat assessed by small bowel mrı ıs linked to bowel damage and abdominal surgery in Crohn's disease”, *Dig Dis Sci*, 2019, 64(1):204-212.

361. Shen W, Cao L, Li Y, Cai X, Ge Y, Zhu W. “Visceral fat is associated with mucosal healing of infliximab treatment in crohn's disease”, *Dis Colon Rectum*, 2018, 61(6):706-712.

362. Bhalme M, Sharma A, Keld R, Willert R, Campbell S. “Does weight-adjusted anti-tumour necrosis factor treatment favour obese patients with Crohn's disease?” Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013, 25(5):543-9.

8. EKLER

EK-1. Etik Kurul Onam Formu



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-21-2197

2197-no'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde yapılması planlanan"Creeping Fat Bulgusu Crohn Hastalığının Prognozu Hakkında Bilgi Verir mi?" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

15/12/2021