

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK
HASTALIKLARININ HASTALIK GRUPLARINA VE SEMPTOM
BAŞLAMA YAŞINA GÖRE ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zeynep BALIK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA

2018

TC.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARININ
HASTALIK GRUPLARINA VE SEMPTOM BAŞLAMA YAŞINA GÖRE
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zeynep BALIK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aysel YÜCE

ANKARA

2018

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Tez Danışmanının Prof. Dr. Aysel YÜCE danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığımı beyan ederim.

Dr. Zeynep BALIK

ÖZET

BALIK Z., Çocukluk çağı inflamatuvar bağırsak hastalıklarının hastalık gruplarına ve semptom başlama yaşına göre özelliklerinin değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemin multifaktöriyel kronik idiyopatik inflamasyonu ile karakterize bir grup multisistemik hastalıktır. Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve sınıflanamayan kolit formları mevcuttur. Aynı zamanda yaş gruplarına göre de sınıflandırılmakta olup yaşa göre hastalık seyri değişkenlik göstermektedir.

Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda 2000-2017 yılları arasında İBH tanısıyla izlenmekte olan 92 hasta dahil edildi. Hastalar ülseratif kolit veya Crohn hastalığı tanısına göre ve semptom başlama yaşının 6 yaştan önce veya sonra başlamasına göre gruplandırılarak değerlendirildi. Semptom başlangıcı 6 yaştan önce olanlar erken başlangıçlı İBH olarak adlandırıldı. Hastaların 57'si (%61,9) Crohn hastalığı, 33'ü (%35,8) ülseratif kolit ve 2'si (%2,2) sınıflanamayan kolit tanısı ile izlenmekte idi. Semptom başlama yaşı Crohn hastalığında ülseratif kolite göre daha düşüktü ($6,9 \pm 5,6$ yıl/ $9,6 \pm 5,0$ yıl). Semptom başlama ile tanı arasında geçen süre 0,1 ile 13,8 yıl arasında değişmekte idi. Crohn hastalığında semptom başlangıcı ile tanı arasında geçen süre daha uzundu ($1,4 \pm 2,0$ yıl/ $1,1 \pm 1,9$ yıl). Crohn hastalığında en sık başvuru yakınmaları karın ağrısı ve ishal iken, ülseratif kolitte kanlı dışkılama idi. Laboratuvar tetkiklerinde en sık dışkıda gizli kan pozitifliği, anemi ve CRP yüksekliği görüldü. Crohn hastalığında eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP ülseratif kolite göre daha yüksekti. On sekiz hastada akut faz reaktanları normal sınırlardaydı. Özefagogastroduodenoskopide en sık midede tutulum saptandı. Kolonoskopide ülseratif kolit hastalarının tümünde anormal bulgu saptanmış olup en sık pankolit (%54,5) mevcuttu. Beş (%15,1) hastada “backwash ileit” saptandı. Crohn hastalarında en sık ileokolonik tutulum (%45,6) görüldü. Yedi hastada kolon normalken terminal ileumda tutulum vardı. Histopatolojik değerlendirmede en sık rastlanan anormal bulgu aktif kolitti. Tedavide en sık 5-ASA, steroid ve azatiyopürin kullanıldı. Konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen 10 hastaya anti-TNF tedavisi verildi. İmmünolojik değerlendirme yapılan 48 hastanın 20'sinde (%41,7) immün yetmezlik saptandı. Dördüne kök hücre transplantasyonu yapıldı. Transplantasyon sonrası 2 hastanın kliniği düzeldi ve tedavileri kesildi. Semptom başlangıcı 6 yaşın altında olan 36 (%39,1) hasta mevcuttu. Altı yaş altındaki hastalarda Crohn hastalığı daha sıklıkla (%75,0/%53,6). İlk semptomdan tanıya kadar geçen süre 6 yaş altı grupta daha uzundu ($2,0 \pm 2,7$ yıl/ $0,9 \pm 1,0$ yıl). Altı yaş altında en sık yakınma ishal (%80,6) iken 6 yaş üzerinde yakınma karın ağrısı (%87,5) idi. Crohn hastalığında izole üst GİS tutulumu 6 yaş altında hiçbir hastada görülmedi. Ülseratif kolitte her iki yaşta en sık pankolit görülmüş olup 6 yaş altında proktit veya sol kolon tutulumu gözlenmedi. Altı yaş altında büyüme geriliği, komplikasyonlar ve dirençli hastalık daha sıklıkla görüldü.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, Çok erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalıkları, Ülseratif kolit, Crohn hastalığı

ABSTRACT

BALIK Z., Evaluation of the characteristics of childhood inflammatory bowel diseases according to disease groups and the age at symptom onset, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara, 2018

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of multisystemic diseases characterized by multifactorial chronic idiopathic intestinal inflammation. Inflammatory bowel disease encompasses the diagnoses which include Crohn's disease, ulcerative colitis and unclassified colitis. It is also classified according to age groups and disease characteristics change between different age groups.

This study included 92 patients who were diagnosed with IBD between 2000-2017 in the Department of Child Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Hacettepe University. Patients were divided into groups according to the diagnosis of ulcerative colitis or Crohn's disease and the age at symptom onset before or after 6 years of age. The patient who's age at symptom onset is before 6 years, defined as very early onset IBD. 57 patients (61,9%) were diagnosed with Crohn's disease, 33 (35,8%) with ulcerative colitis and 2 (2,2%) unclassified colitis. The mean age at symptom onset was earlier in Crohn's disease than in ulcerative colitis ($6,9 \pm 5,6$ years/ $9,6 \pm 5$ years). The time between symptom onset and diagnosis was longer in Crohn's disease than in ulcerative colitis ($1,4 \pm 2,0$ years/ $1,1 \pm 1,9$ years). Abdominal pain and diarrhea were the most common symptoms in Crohn's disease while bloody stool was in ulcerative colitis. Occult blood in stool, anemia and elevated C-reactive protein levels were the most common laboratory results. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level were higher in Crohn's disease. Acute phase reactants were within normal limits in 18 (%19,6) patients. The most abnormal finding was detected on gastric mucosa in esophagogastroduodenoscopy. All patients with ulcerative colitis had abnormal colonoscopy findings and pancolitis was the most common finding (54,5%). "Backwash ileitis" was detected in 5 (15,1%) patients. Ileocolonic involvement was the most common finding (45,6%) in Crohn's disease. Seven patients had terminal ileum involvement while colon was normal. The most common abnormal finding in histopathological evaluation was active colitis. Corticosteroids, 5-aminosalicylate and azathiopurine were used mostly as therapeutic agents whereas 10 patients treated with anti-TNF drugs. Immunodeficiency was detected in 20 of the 48 patients (41,7%) who underwent immunologic evaluation and 4 of them underwent stem cell transplantation. Two of them had reached clinical remission after stem cell transplantation and all treatment was with-drawn. There were 36 patients (39,1%) who were under 6 years of age at symptom onset. In which Crohn disease was much more common (%75,0/%53,6) and the mean time between symptom onset and diagnosis was longer ($2,0 \pm 2,7$ years/ $0,9 \pm 1,0$ years). The most common complaint was diarrhea (80,6%) in very early onset IBD patients whereas it was abdominal pain (87,5%) in the older onset group. Isolated upper gastrointestinal system involvement in Crohn's disease was not seen in very early onset IBD patients. Ulcerative colitis mostly gone with pancolitis in both ages and no proctitis or left colon involvement was seen in very early onset group. Growth retardation and refractory disease were more common in very early onset group.

Key words: Inflammatory bowel disease, very early onset inflammatory bowel disease, Ulcerative colitis, Crohn's disease

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tasarımı ve yürütülmesinde her aşamada katkıda bulunan, her türlü yardım ve desteği sağlayan çok değerli hocam Prof. Dr. Aysel YÜCE'ye, çalışma sürecinde bana sürekli destek olup yol gösteren Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Hasan Özen, Prof. Dr. İnci Nur Saltık Temizel ve Prof. Dr. Hülya Demir'e sonsuz teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yetkin ve donanımlı bir çocuk hekimi olma yolunda desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, birlikte çalışma fırsatı bulduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamın başlangıcından itibaren değerli katkıları ile bana yardımcı olan Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji yandal araştırma görevlilerine, hemşirelerine ve sekreterlerine teşekkür ederim.

Ve herşeyden önce tüm hayatım boyunca sevgi ve destekleriyle her zaman yanımda olan canım aileme, hoşgörü, anlayış ve dostluğuyla hayatımı kolaylaştıran ev arkadaşım Dr. Merve Güvenoğlu'na, manevi kardeşlerim Erva ve Bera'ya, Kandemir ailesinin tüm bireylerine, ve sevgili arkadaşlarım Emine ve Sümeyye'ye,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım ve sınıflama	2
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Etiyoloji.....	4
2.4. Patogenez	7
2.5. Klinik	8
2.6. Fizik Muayene	13
2.7. Ekstraintestinal Bulgular.....	14
2.8. Laboratuvar Tetkikleri	15
2.9. Görüntüleme Yöntemleri	17
2.10. Endoskopik ve Histopatolojik Değerlendirme	18
2.11. Tedavi	19
2.12. Komplikasyon	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR	26
4.1. Hastalık Türüne Göre Değerlendirme.....	26
4.1.1. Hastaların Genel Özellikleri	26
4.1.2. Başvuru Yakınmaları.....	28
4.1.3. Fizik İnceleme	29
4.1.4. Ekstraintestinal Bulgular	31
4.1.5. Laboratuvar Tetkikleri.....	32

4.1.6. Görüntüleme Yöntemleri.....	35
4.1.7. Endoskopik Bulgular	36
4.1.8. Histopatolojik Bulgular	39
4.1.9. FMF Değerlendirilmesi	41
4.1.10. İmmünolojik Değerlendirme	42
4.1.11. Tedavi	43
4.1.12. Hastalık Şiddeti	45
4.1.13. İlaç Yan Etkisi	46
4.1.14. İzlemde Gelişen Komplikasyonlar	46
4.1.15. İzlem	47
4.2. Semptom Başlama Yaşına Göre Hastaların Değerlendirilmesi	49
4.2.1. Hastaların Genel Özellikleri	49
4.2.2. Başvuru Yakınmaları.....	50
4.2.3. Fizik İnceleme	51
4.2.4. Ekstraintestinal Bulgular	52
4.2.5. Laboratuvar Tetkikleri.....	53
4.2.6. Görüntüleme Yöntemleri.....	56
4.2.7. Endoskopik Bulgular	57
4.2.8. Histopatolojik Bulgular	60
4.2.9. FMF Değerlendirilmesi	61
4.2.10. İmmünolojik Değerlendirme	62
4.2.11. Tedavi	62
4.2.12. Hastalık Şiddeti	64
4.2.13. İzlemde Gelişen Komplikasyonlar	65
4.2.14. İzlem	65
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	78
7. KAYNAKLAR	81

KISALTMALAR

5-ASA:	5-Aminosalisilik asit
ADA:	Adenozin deaminaz
ALP:	Alkalen fosfataz
ALT:	Alanin aminotransferaz
ASCA:	Anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> antikoru
AST:	Aspartat aminotransferaz gamaglutamil transferaz (GGT) ve
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CH:	Crohn hastalığı
CRP:	C-reaktif protein
CVID:	Yaygın değişken immün yetmezlik “ <i>Common variable immunodeficiency</i> ”
ÇEB-İBH:	Çok erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığı
EB-İBH:	Erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığı
EEN:	Tek başına enteral beslenme (Exclusive enteral nutrition)
EİB:	Ekstraintestinal bulgu
ESPGHAN:	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
ESR:	Eritrosit sedimentasyon hızı
FMF:	Ailevi Akdeniz ateşi (Familial Mediterranean Fever)
GGT:	Gamaglutamil transferaz
GİS:	Gastrointestinal sistem
HLA:	“ <i>Human Leucocyte Antigen</i> ”
IL:	İnterlökin
IL10RA:	İnterlökin 10 reseptör A
IL10RB:	İnterlökin 10 reseptör B
İBH:	İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
KMD:	Kemik mineral dansitometrisi
LRBA:	“ <i>Lipopolysaccharides responsive beige-like anchor protein</i> ”
MRCP:	Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi
MRE:	Manyetik rezonans enterografi
MRI:	Manyetik rezonans görüntüleme

NBT:	Nitroblue tetrazolyum
NOD2:	Nükleotid oligomerizasyon bölgesi “nucleotide oligomerization domain”
ÖGD:	Özefagogastroduodenoskopi
pANCA:	Perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor
PCDAI:	Pediyatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
PSK:	Primer sklerozan kolanjit
PUCAI:	Pediyatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi
SCID:	Ağır kombine immün yetmezlik “ <i>Severe combined immunodeficiency</i> ”
Th1:	Yardımcı T hücresi 1 “ <i>T helper 1</i> ”
Th2:	Yardımcı T hücresi 2 “ <i>T helper 2</i> ”
TNF:	Tümör nekrozis faktör
USG:	Ultrasonografi
ÜK:	Ülseratif kolit

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. Yaşa göre pediatrik İBH sınıflaması ⁵	3
2.2. Monogenik İBH düşünülmesi gereken durumlar ⁵	7
2.3. Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUCAI) ⁴¹	11
2.4. Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (PCDAI) ⁴²	12
2.5. Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin karşılaştırılması	13
4.1. Hastaların genel değerlendirmesi	28
4.2. Hastaların başvuru yakınmalarının değerlendirilmesi	29
4.3. Hastalarda izlemde gelişen ekstraintestinal bulgular	32
4.4. Hastaların başvurudaki laboratuvar bulgularının değerleri	34
4.5. Hastaların başvurudaki laboratuvar bulguları	34
4.6. Hastaların özefagogastroduodenoskopi bulgularının değerlendirilmesi	37
4.7. Crohn hastalarının endoskopik bulgularına göre sınıflandırılması ⁴	38
4.8. Ülseratif kolit hastalarının kolonoskopi bulgularının sınıflaması ⁴	38
4.9. Hastaların kolonoskopi bulgularının değerlendirilmesi	39
4.10. Üst sindirim sistemi histopatolojik bulgularının değerlendirilmesi	40
4.11. Alt sindirim sistemi histopatolojik bulgularının değerlendirilmesi	41
4.12. Hastaların MEFV mutasyonlarının değerlendirilmesi	41
4.13. Hastaların immünolojik değerlendirmesi	43
4.14. Hastalara tedavide verilen ilaçlar	44
4.15. Hastaların ilk başvurudaki ve kontroldeki hastalık şiddetlerinin değerlendirilmesi	46
4.16. Hastaların izlemde gelişen komplikasyonlarının değerlendirilmesi	47
4.17. Hastaların izlem, relaps ve remisyon sürelerinin değerlendirilmesi	48
4.18. Semptom başlama yaşına göre hastaların demografik özellikleri	49
4.19. Semptom başlama yaşına göre hastaların değerlendirmesi	50
4.20. Semptom başlama yaşına göre başvuru yakınmalarının değerlendirilmesi	51
4.21. Semptom başlama yaşına göre izlemde gelişen ekstraintestinal bulgular	53

4.22.	Semptom başlama yaşına göre laboratuvar değerleri	55
4.23.	Anormal laboratuvar bulgularının yaş gruplarına göre değerlendirilmesi	56
4.24.	Semptom başlama yaşına göre özefagogastroduodenoskopi bulgularının değerlendirilmesi	57
4.25.	Semptom başlama yaşına göre Crohn hastalarının endoskopik bulgularının sınıflandırılması ⁴	58
4.26.	Semptom başlama yaşına göre ülseratif kolit hastalarının kolonoskopi bulgularının sınıflaması ⁴	59
4.27.	Semptom başlama yaşına göre kolonoskopi bulgularının değerlendirilmesi	59
4.28.	Semptom başlama yaşına göre üst sindirim sistemi histopatolojik bulgularının değerlendirilmesi	60
4.29.	Semptom başlama yaşına göre alt sindirim sistemi histopatolojik bulgularının değerlendirilmesi	61
4.30.	Semptom başlama yaşına göre MEFV mutasyonlarının değerlendirilmesi	61
4.31.	Semptom başlama yaşına göre hastaların immünolojik değerlendirmesi	62
4.32.	Semptom başlama yaşına göre hastalara tedavide verilen ilaçlar	63
4.33.	Semptom başlama yaşına göre başvurudaki hastalık şiddetinin değerlendirilmesi	64
4.34.	Semptom başlama yaşına göre izlemde gelişen komplikasyonların değerlendirilmesi	65
4.35.	Semptom başlama yaşına göre izlem, relaps ve remisyon sürelerinin değerlendirilmesi	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
4.1. Hastaların tanı ve cinsiyet özellikleri.....	26
4.2. Hastaların başvurusundaki boy z skorlarının değerlendirilmesi	30
4.3. Hastaların MEFV gen mutasyonlarının değerlendirilmesi	42



1. GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemin ataklar halinde seyreden, multifaktöriyel, kronik, idiyopatik inflamasyonu ile karakterize bir grup multisistemik hastalıktır. Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere başlıca iki formu olmakla birlikte makroskobik ve mikroskobik özelliklerine göre tam olarak ayırt edilemeyen, tüm inflamatuvar bağırsak hastalıklarının %10-15'ini oluşturan sınıflanamayan “unclassified kolit” formu da mevcuttur (1).

2009 yılında yapılan Paris sınıflamasına göre inflamatuvar bağırsak hastalıkları yaşa göre 5 gruba ayrılmaktadır: On yedi yaş altı pediatrik başlangıçlı İBH, 10 yaş altı erken başlangıçlı İBH (EBİBH), 6 yaş altı çok erken başlangıçlı İBH (ÇEBİBH), 2 yaş altı infantil/toddler İBH ve ilk 28 günde başlayanlar neonatal İBH olarak sınıflandırılmaktadır (2). Altı yaş altı İBH, tüm İBH'ların %6-15'ini, 1 yaş altı olanlar ise %1'ini oluşturur (3, 4).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının patogenezinde genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkileşimi sonucu gelişen bağırsak florasında bozulma ve anormal immün cevabın rol aldığı düşünülmektedir. Özellikle çok erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalıkları olarak adlandırılan 6 yaştan önce başlayan grupta genetik etkenler daha ön plandadır (5, 6). Bu yaş grubunda hastalar daha ağır seyir ve yaygın kolonik tutulum gösterme eğilimindedir. Aynı zamanda konvansiyonel tedaviye daha az cevap vermekte, inflamasyon daha yoğun, hastalık süresi ve komplikasyon riski 6 yaş üstünde başlangıç gösteren çocuklardan ve erişkin hastalardan daha yüksektir. Daha ağır seyir, erken başlangıç, aile öyküsü olması dolayısıyla çok erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalıklarının monogenik bir hastalık olabileceği, özellikle primer immün yetmezliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (5, 7, 8).

Çalışmamızda 6 yaş altında ve 6 yaş üstünde tanı alan inflamatuvar bağırsak hastalarının demografik, klinik, laboratuvar, endoskopik, histopatolojik bulguları ile tedavi cevaplarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması, aynı zamanda eşlik eden immün yetmezlik varlığı ve bunun etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve sınıflama

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal sistemin ataklar halinde seyreden, multifaktöriyel kronik idiyopatik inflamasyonu ile karakterize bir grup multisistemik hastalıktır. Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) olmak üzere başlıca iki formu olmakla birlikte makroskopik ve mikroskopik özelliklerine göre tam olarak ayırt edilemeyen, tüm inflamatuvar bağırsak hastalıklarının %10-15'ini oluşturan sınıflanamayan “unclassified kolit” formu da mevcuttur. İndeterminate kolit zaman içerisinde Ülseratif kolit veya daha sıklıkla Crohn hastalığına dönüşebilir (1). Ülseratif kolit, kolonu rektumdan proksimale doğru yaygın bir şekilde tutarken, Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar tüm sindirim kanalını segmenter ve transmural tarzda, arada sağlam bölgeler bırakarak tutar.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının ilk sınıflaması 1998 yılında yapılan Viyana sınıflamasıdır. Bu sınıflamada semptomların başlangıç yaşı, hastalık tutulum bölgesi ve davranış paterni olmak üzere üç kategori bulunmakta, yaş sınıflaması 40 yaş altı ve 40 yaş üstü olmak üzere iki gruba ayrılmakta, bu nedenle çocukluk yaş grubuna yönelik katkısı olmamaktaydı (2). Çocukluk yaş grubunu içeren ilk sınıflama 2005 yılında yapılan Montreal sınıflamasıdır. Viyana sınıflamasından farklı olarak 17 yaş altı A1, 17-40 yaş arası A2 olarak ayrılmış olup çocukluk yaş grubu erişkinlerden ayrı tutulmuştur (3). Ancak ilerleyen dönemlerde yapılan araştırmalarda yaşa göre hastalık kliniği ve seyrinin farklı olması yeni bir tanımlamaya ihtiyaç oluşturmuş, böylelikle Montreal sınıflaması modifiye edilerek 2009 yılında Paris sınıflaması oluşturulmuştur. Bu sınıflamaya göre inflamatuvar bağırsak hastalıkları yaşa göre 5 gruba ayrılmaktadır: On yedi yaş altı pediatrik başlangıçlı İBH (Montreal A1, Paris A1b), 10 yaş altı erken başlangıçlı İBH (Paris A1a, EBİBH), 6 yaş altı çok erken başlangıçlı İBH (ÇEBİBH), 2 yaş altı infantil/toddler İBH, ilk 28 günde gelişirse neonatal İBH olarak sınıflandırılmaktadır (4).

Tablo 2.1. Yaşa göre pediatrik İBH sınıflaması⁵

Grup	Sınıflama	Yaş aralığı
Pediatrik başlangıçlı İBH	Montreal A1	17 yaş altı
Erken başlangıçlı İBH	Paris A1a	10 yaş altı
Çok erken başlangıçlı İBH		6 yaş altı
İnfanıl/toddler İBH		2 yaş altı
Neonatal İBH		İlk 28 gün

2.2. Epidemiyoloji

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının görülme sıklığı 10-20'li yaşlar ve 50'li yaşlarda artış göstermekle birlikte %10-25'i çocukluk yaş grubunda görülmektedir (5). Çok erken başlangıçlı İBH'lar pediatrik İBH'ların %6-15'ini oluştururken 1 yaş altında başlayan İBH'lar yaklaşık %1 'ini oluşturur (6-8).

Coğrafi olarak ÜK ve CH benzer dağılım göstermektedir. Kuzey Amerika, Avrupa ve İskandinav ülkelerinde İBH daha sık görülürken, Afrika ve Avustralya'da daha az sıklıkla görülmektedir. Kentsel kesimde kırsal kesime göre, beyaz ırkta zencilere göre daha sık görülmektedir. Cinsiyete göre İBH sıklığı değişkenlik göstermekle birlikte 2 yaş altında erkek cinsiyeti daha hakimdir (8).

Pediatrik yaş grubunda İBH insidansı farklı çalışmalarda 4,3-9,6/100 bin, prevelans 12-38,2/100 bin olarak değişkenlik göstermektedir (9, 10). Çok erken başlangıçlı İBH insidansı 4,3/100 bin, prevelans 14/100 bin olarak gösterilmiş olup son yıllarda sıklığı giderek artmaktadır. 2011 yılında Benchimol ve arkadaşları¹⁵ tarafından 169 makalenin incelendiği bir çalışmada, makalelerin %77,8'inde İBH sıklığında artış olduğu gösterilmiş olup bu artışın ön planda yaşam tarzı değişikliklerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Prevelansın düşük olduğu bölgelerden yüksek olduğu bölgelere göç eden kişilerde İBH riski artış göstermezken, bu kişilerin çocuklarında İBH riskinin arttığı ve yaşadıkları bölgenin prevelansına ulaştığı saptanmıştır (11).

2.3. Etiyoloji

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkın bireylerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle gelişen bağırsak florasında bozulma ve anormal immün cevabın rol oynadığı düşünülmektedir. Sigara, enfeksiyöz patojenler, anne sütü emmeme, beslenme düzeni, ilaçlar, sosyoekonomik etkenler ve stres başlıca tetikleyicilerdir. Sigara içmek erişkinlerde Crohn hastalığı riskini artırırken ülseratif kolit riskini azaltmaktadır. Ancak çocuklarda yeterli çalışma yoktur (12).

Azalmış fiziksel aktivite ve obezitenin inflamatuvar sitokinleri artırıp intestinal bariyeri bozarak inflamatuvar bağırsak hastalığı riskini artırdığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte etkisi olmadığını düşündüren çalışmalar da mevcuttur (13, 14).

Anne sütü ile ilgili pek çok çalışma olup içerdiği kazein, whey proteini, büyüme faktörleri ve immünglobulinler ile anti-infektif ve anti-inflamatuvar etkisi bilinmektedir. Böylelikle intestinal mikrobiyotayı düzenlediği ve İBH sıklığını azalttığını gösteren çalışmalar vardır (15).

Diyetle fazla miktarda doymamış yağ ve omega-6 alımının İBH riskini artırdığı, yüksek lifli ve sebze ve meyveden zengin beslenmenin riski azalttığı gösterilmiştir (16). Izgara et, kızartma yağı ve margarinlerde, poliansature yağ asiti olan linoleik asit yüksek oranda bulunur. Linoleik asit vücutta önce araşidonik aside dönüşür, ardından prostaglandin, lökotrien ve tromboksan sentezine katılarak inflamasyonu tetiklemektedir (17).

Salmonella, Shigella, Campylobacter türleri, Mikobakteri, kızamık virüsü gibi enfeksiyöz etkenlerin direkt olarak salgıladıkları toksinlerle ve enzimlerle ya da sitokinler aracılığıyla inflamasyonu tetikleyerek İBH etiyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir (18).

Çocukluk yaş grubunda etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte oral kontraseptif ilaçların ve steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların İBH ile ilişkili olduğu, hastalarda nöksleri tetiklediği gösterilmiştir (19).

Çocukluk çağında erişkinlere göre çevresel etkenlerle karşılaşma daha az olduğundan genetik faktörlerin etkisi daha ön plandadır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerin birinci derece akrabalarında İBH riski oldukça artmış olup yaşam boyu Crohn hastalığı gelişme riski %5, ülseratif kolit gelişme riski %1,6

bulunmuştur. Ebeveynlerden her ikisinde İBH olması durumunda çocuklarda İBH gelişme riski %30'dan fazladır. Crohn hastalığında monozigotik ikizler için konkordans %20-50 iken, dizigotik ikizlerde bu oran %0-10 arasındadır. Ülseratif kolit hastalığında konkordans monozigotik ikizlerde %15-20, dizigotiklerde %0-7 arasında bulunmuştur. Sonuç olarak ailesinde Crohn hastalığı olan kişilerin İBH gelişme riski, ailesinde ülseratif kolit olanlara göre daha fazladır (20).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının etiyolojisi net olmamakla birlikte özellikle son 15 yılda yapılan çalışmalar ışığında genetik faktörlerin etkisi ortaya çıkmaktadır. Şimdiye kadar 163 adet genetik lokus, 300'den fazla İBH ilişkili gen bölgesi tanımlanmıştır. İnflamatuvar bağırsak hastalığıyla ilişkili olduğu gösterilen ilk gen doğal immün sistemde rol alan NOD2 (nükleotid oligomerizasyon bölgesi "nucleotide oligomerization domain" genidir. Bu gen sitozolik bir protein olan NOD2 proteinin kodlar. NOD2 proteini lenfosit, monosit, makrofaj, dendritik hücreler ve bağırsak epitel hücrelerinde bulunur (21, 22). Bu gendeki 3 farklı mutasyondan birini taşıyanlarda Crohn hastalığı tanımlanmıştır (23). Ayrıca interleukin (IL) yolağındaki; özellikle IL-10 yolağındaki bozukluklar, IL-23 reseptörü ve ATG16L1 gen mutasyonları, SLC22A4-5 varyantları, HLA DRB1*0103 taşıyıcılığı İBH ile ilişkili bulunan diğer genetik nedenlerdir. Çok erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalığında şimdiye kadar en az 58 gen tanımlanmıştır (24).

Hiper/otoinflamatuvar hastalıklar:

- Mevalonat kinaz eksikliği
- Ailevi akdeniz ateşi (FMF)
- Otoinflamasyon, antikor eksikliği ve immün disregülasyon bozukluğu sendromu
- Ailevi soğuk otoinflamasyon sendromu 2
- Otoinflamasyon, infantil enterokolit sendromu

İmmün regülasyon/disregülasyon bozukluğu ile giden hastalıklar (doğal ve kazanılmış immün sistem):

- X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom 2
- Ailevi hemofagositik lenfohistiyositoz tip 5
- Hermansky-Pudlak sendromu tip 1,4,6
- İmmün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati

- Otoimmün poliendokrinopati, kandidiazis, ektodermal distrofi
- IL-10 sinyal defekti, IL10RA, IL10RB mutasyonları

Fagositer sistem defektleri ve nötropeni:

- Glikojen depo tip 1b
- Ağır konjenital nötropeni tip 4
- Lökosit adezyon defekti tip 1
- Kronik granülomatöz hastalık

T ve B lenfosit fonksiyon bozuklukları:

- Wiscott-Aldrich sendromu
- Omenn sendromu
- LIG4 sendromu
- Parsiyel adenoazin deaminaz (ADA) eksikliği
- Ağır kombine immün yetmezlik (SCID)
- Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID)
 - Tip 1: ICOS gen defekti
 - Tip 8: LRBA (*lipopolysaccharides responsive beige-like anchor protein*) gen defekti
- IL-21 eksikliği
- Otoimmün lenfoproliferatif sendrom tip 5
- TACI eksikliği
- Konjenital glikozilasyon defekti tip 3
- Agamaglobulinemi
- İzole büyüme hormonu eksikliği tip 3
- Hiper IgM sendromu

Apoptozis defektleri:

- Kaspaz 8 eksikliği
- Otoimmünite, fasyal dismorfizm
- MASP2 eksikliği

Erken başlangıçlı İBH ile birlikte görülen iyi tanımlanmış sendromlar:

- Multipl intestinal atrezi sendromu
- Trikohepatoenterik sendrom

- X'e bağılı ektodermal displazi, immün yetmezlik
- Ailevi diyare

İntestinal bariyerde bozulma ile giden sendromlar:

- Distrofik epidermolizis bülloza
- Neonatal inflamatuvar cilt ve bağırsak hastalığı tip 1, tip 2
- Kindley sendromu
- Loeys-Dietz sendromu tip 1, tip 2

Tablo 2.2. Monogenik İBH düşünülmesi gereken durumlar⁵

Çok küçük yaşta İBH semptomları görülmesi (özellikle 2 yaştan önce)
Aile öyküsü olması
Atipik endoskopik/histolojik bulgular
Konvansiyonel tedaviye yanıtızsızlık
Cilt lezyonları, tırnak distrofisi veya saç anormallikleri
Ağır/çok erken başlangıçlı perianal hastalık
Lenfoid organ anomalisi (splenomegali, lenf nodu apsisi)
Tekrarlayan atipik enfeksiyonlar (intestinal veya sistemik)
Hemofagositik lenfositosis
Eşlik eden otoimmünite (tiroidit, tip 1 Diabetes Mellitus, artrit, serozit..)
Erken başlayan malignite (Non-Hodgkin lenfoma, tiroid veya cilt tümörü)

2.4. Patogenezi

Sağlıklı bireylerde gastrointestinal sistemde inflamatuvar ve anti-inflamatuvar süreçler birbiri ile denge halindedir. Bu kişilerde diyetle alınan veya mikroorganizmaların ürettiği antijenler barsak duvarında yer alan bağışıklık sistemi elemanlarını uyarak fizyolojik sınırlar içinde inflamasyon oluşturur. Ancak bu inflamasyon yine bağışıklık sistemi tarafından baskılanarak bağırsak harabiyeti önlenir. Genetik yatkın bireylerde çevresel risk faktörlerinin de etkileşimi sonucunda bu dengenin inflamasyon lehine bozulmasıyla inflamatuvar bağırsak hastalıklarının geliştiği düşünülmektedir. Temel patofizyolojik mekanizma yardımcı T hücreleri olan

‘T helper 1’ ve ‘T helper 2’ aktivitesinde bir bozukluk veya proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, tümör nekrozis faktör “TNF” alfa, interferon gama, tromboksan A2, lökotrien B4) ile anti-inflamatuvar sitokinler (IL-1 reseptör A, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, prostaglandin A2 ve TNF bağlayıcı proteinler) arasındaki dengenin bozulmasıdır. Yatkın bireylerde tetikleyici ajan, artmış intestinal geçirgenlik varlığında lümen den barsak duvarına geçerek antijen sunan hücreler aracılığı ile lenfoid folliküllerden T lenfositlerine sunulur. Crohn hastalığında ön planda T helper 1 (Th1), ülseratif kolitte T helper 2 (Th2) hücreler inflamasyonda rol almaktadır. Th1 hücrelerin uyarılması ile interlökin-1, interlökin-2, tümör nekrozis faktör alfa, interferon gama gibi proinflamatuvar sitokinler salgınır. Azalmış apoptozis fonksiyonu yüzünden bu hücreler temizlenemez ve yoğun bir hücre birikimi olur. Ülseratif kolitte ise Th2 aktivasyonu ile IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 gibi sitokinler salgınır. Bu sitokinler B lenfositleri uyararak immünglobulin G yapımına yol açar. İmmünglobulin G, kompleman sistemini ve fagositleri aktive ederek inflamasyonu artırır. İmmün aktivasyon sırasında nötrofillerden reaktif oksijen metabolitleri açığa çıkar, bunlara inflamatuvar sitokinlerin ve nitrik oksidin eklenmesi ile doku hasarı oluşur. Doku koruyucu mekanizmaların (prostaglandin E2) yetersiz kalmasıyla inflamasyon ve hasar giderek artar. Sonuç olarak ülserasyon, kanama ve nekroz gelişir (25-27).

2.5. Klinik

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (28) tarafından 2005 yılında yayınlanan Porto kriterlerine göre 4 haftadan uzun süren ya da 6 ay içerisinde 2 veya daha fazla tekrarlayan karın ağrısı, ishal, kanlı dışkılama veya kilo kaybı durumunda inflamatuvar bağırsak hastalığının araştırılması önerilmektedir (29). İnflamatuvar bağırsak hastalığının anatomik lokalizasyonu, yaygınlığı, biyolojik davranışı, ekstraintestinal tutulum bulgularının varlığı ve hastanın yaşına göre klinik tablo ve semptomlar değişkenlik gösterir (30, 31). Klasik triadı karın ağrısı, ishal ve kilo kaybı olmakla birlikte bu üç durum aynı anda ancak hastaların %25’inde görülebilmektedir (31). Hastaların %22’si büyüme geriliği, anemi, perianal hastalık veya ekstraintestinal bulgular gibi klasik olmayan bulgularla başvurabilir (32). Bu hastalarda tanı ve tedavide gecikme olmaması için dikkatli olmak gerekir.

Ülseratif kolitte tipik başvuru yakınması kanlı, mukuslu, kronik ishaldir. Kanama genellikle makroskobik olmakla birlikte gizli kan pozitifliği de olabilir. Sadece rektum tutulumu (proktit) varsa ishal yerine kabızlık görülebilir. Tenesmus, gece dışkılaması ve özellikle dışkılama sırasında olan karın ağrısı diğer bulgulardır. Karın ağrısı uykudan uyandıracak kadar şiddetli olabilmektedir. Hastaların bir kısmı ateş, anemi, hipoalbuminemi, lökositoz ve günde 5’den fazla olan kanlı ishal ile seyreden akut fulminant kolit kliniğiyle başvurmakta olup bu tabloya taşikardi, hipotansiyon ve genel durum bozukluğu eşlik etmektedir. İştahsızlık, kilo kaybı ve büyüme geriliği gibi bulgular ülseratif kolitte Crohn hastalığına göre daha az görülür. Ekstraintestinal bulgular Crohn hastalığında daha sıklıkla görülmekle birlikte piyoderma gangrenozum, sklerozan kolanjit, kronik aktif hepatit ve ankilozan spondilit ülseratif kolitte daha sık görülmektedir (33).

Crohn hastalığında semptomlar oldukça değişkendir. Sistemik bulgular ülseratif kolite göre oldukça sık görülür. En sık görülen belirti karın ağrısı ve ishal olmakla birlikte ateş, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı yaygındır. Gastrik veya duodenal tutulumu bağlı olarak epigastrik ağrı ve kusma görülebilir. İntestinal darlık ve buna bağlı kısmi obstrüksiyonlarda aralıklı karın şişliği gelişebilir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanların %2’sinde tek belirti ateş olabilirken, nedeni bilinmeyen ateş olgularının %5’ini de İBH’lar oluşturur (34). Erişkinlerden farklı olarak bazen çocuklarda tek bulgu büyüme geriliği olabilir. Bunun nedeninin iştahsızlık ve alım azlığı, malabsorbsiyona bağlı kayıp ya da kronik inflamasyona bağlı kemik metabolizmasında bozukluk olabileceği düşünülmektedir (35). Primer amenore ve puberte gecikmesi görülebilir. Ülseratif kolitle kıyaslandığında perianal hastalık (cilt katlantısı “skin tag”, fissür, fistül ve apse) oldukça sıktır (1).

Crohn hastalığında görülen enteroenterik ve enterokolik fistüller genellikle yakınmaya yol açmazlar. Ancak debisi yüksekse emilim bozukluğuna ya da bakteriyel aşırı çoğalmaya yol açarlar. Enterovezikal fistüller ileum veya sigmoid kolon ile mesane arasında olup fekalüri, pnömotüri ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ile başvurabilirler. Enterovajinal fistüller rektum ile vajen arasında olup vajenden dışkı içeriğinin gelmesine neden olurlar. Enterokütanöz fistüller bağırsak segmenti ile cilt arasında görülür. Başvuru anında ya da cerrahi sonrasında görülebilir. Bağırsak fistüllerine ikincil gelişen psoas apsesi varlığında hastalar ateş, kalçada ağrı ve hareket

kısıtlılığı ile başvurabilirler. Perianal apseler Morgagni kriptlerinden köken almakta olup ağrılıdır. Perianal fistüllerde hastalar pürülan akıntı ile başvurumaktadırlar (1).

Crohn hastalığında ekstraintestinal sistem bulguları olarak oral aft, çomak parmak, cilt bulguları (eritema nodozum, piyoderma gangrenozum), üveit, hepatomegali, artrit, sklerozan kolanjit, pankreatit, tromboz, vitamin D eksikliğine bağlı osteopeni, safra asit emilim bozukluğuna bağlı olarak safra taşları, böbrek taşları görülebilmektedir (36).

Altı yaş altında klinik bulgular 6 yaş üstünde başlayanlara göre değişkenlik göstermektedir. Altı yaş üstünde karın ağrısı ve kilo kaybı ön planda iken, çok erken başlangıçlı İBH grubunda kanlı dışkılama ve ishal daha sık görülmektedir. Büyüme geriliği de çok erken başlangıçlı grupta daha yüksek orandadır (37).

Ülseratif kolitte hastalık derecesinin belirlenmesi için Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUCAI) kullanılmaktadır (38) (Tablo 3).

Crohn'da hastalık derecesinin belirlenmesi için ise Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (PCDAI) kullanılmaktadır (39)(Tablo 4).

Tablo 2.3. Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUCAI)⁴¹

Ölçütler	Puan
Karın ağrısı	
Yok	0
Önemsinmeyen ağrı	5
Önemsinen ağrı	10
Rektal kanama	
Yok	0
Az miktarda kan (dışkıların < % 50)	10
Az miktarda kan (dışkıların çoğunda)	20
Çok miktarda kan (dışkı içeriğinin > % 50)	30
Dışkı kıvamı	
Şekli	0
Kısmen şekilli	5
Tamamen şekilsiz	10
24 saatteki dışkılama sayısı	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
Gece dışkılama	
Yok	0
Var	10
Aktivite düzeyi	
Aktivitede kısıtlama yok	0
Aktivitede sınırlı kısıtlılık	5
Belirgin olarak kısıtlanmış aktivite	10
Toplam	85

Toplam skora göre hastalık aktivitesi:

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

Tablo 2.4. Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (PCDAI)⁴²

Ölçütler	Puan			
Karın ağrısı				
Yok	0			
Önemsiz ağrı	5			
Önemli ağrı	10			
Dışkı				
1-2 sıvı dışkılama, kan yok	0			
2-5 sıvı dışkılama veya 1-2 az kanlı dışkılama	5			
Belirgin kanama, >6 ishal veya gece dışkılama	10			
Aktivite düzeyi				
Aktivitede kısıtlama yok	0			
Aktivitede sınırlı kısıtlılık	5			
Belirgin olarak kısıtlanmış aktivite	10			
FİZİK MUAYENE				
Kilo				
Kilo alımı veya istemli kilo kaybı	0			
İstemsiz %1-9 kilo kaybı	5			
Kilo kaybı ≥ %10	10			
Boy				
<1 eğri düşüşü	0			
1-2 eğri düşüşü	5			
>2 eğri düşüşü	10			
Karın				
Hassasiyet/kitle yok	0			
Hassasiyet var veya hassasiyet olmadan kitle	5			
Hassasiyet/istemli defans/belirgin kitle	10			
Peri-rektal hastalık				
Yok/asemptomatik “skin tag”	0			
1-2 ağrısız fistül, sınırlı drenaj, apse (hassas)	5			
Aktif fistül, drenaj, apse (hassas)	10			
Ekstraintestinal bulgular (Ateş>38.5 haftada 3 gün, artrit, üveit, eritema nodozum, piyoderma gangrenozum)				
Yok	0			
1	5			
2	10			
LABORATUVAR				
Hct %	<10 yaş 11-14 (erkek) 11-19(kız) 15-19(erkek)			
≥33	≥35	≥34	≥37	0
28-32	30-34	29-33	32-36	2.5
<28	<30	<29	<32	5
ESR (mm/saat)	<20			0
	20-50			2.5
	>50			5
Albumin (g/L)	≥35			0
	31-34			5
	<30			10
Toplam				150

Toplam skora göre hastalık aktivitesi:

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

Tablo 2.5. Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin karşılaştırılması

Belirti/Bulgu	Crohn hastalığı	Ülseratif kolit
Rektal kanama	Bazen	Sık
Mukuslu ishal	Değişken	Sık
Karın ağrısı	Sık	Değişken
Karında kitle	Sık	Görülmez
Büyüme geriliği	Sık	Değişken
Perianal hastalık	Sık	Nadir
Rektal hastalık	Nadir	Hemen her zaman
Piyoderma gangrenozum	Nadir	Görülebilir
Eritema nodozum	Sık	Daha az
Oral ülser	Sık	Nadir
Tromboz	Daha az	Görülebilir
Kolonik hastalık	%50-75	%100
İleal hastalık	Sık	“Backwash ileit” dışında beklenmez
Mide-özefagusta hastalık	Sık	Kronik gastrit görülebilir
Striktür	Sık	Nadir
Fissür	Sık	Nadir
Fistül	Sık	Nadir
Toksik megakolon	Yok	Görülebilir
Sklerozan kolanjit	Daha az	Görülebilir
Kanser riski	Artmış	Belirgin artmış
Skip lezyon	Sık	Görülmez
Transmural tutulum	Sık	Nadir
Kript apsesi	Daha az	Sık
Granülom	Sık	Hiç
Lineer ülser	Nadir	Sık
pANCA pozitifliği	Sık değil	Sık
ASCA pozitifliği	Sık	Sık değil

2.6. Fizik Muayene

Pediyatrik İBH tanısında dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Özellikle büyümenin değerlendirilmesi önemli olup hastaların bir kısmı akut kilo kaybıyla başvururken bir kısmı kronik malnutrisyon ve büyüme geriliği ile başvurabilir. İlginç olarak hastaların %25’i obez olup, obezite varlığı İBH tanısını dışlamaz (40). Karın

muayenesinde fokal veya yaygın hassasiyet olabilir. Defans, rebound varlığı perforasyon veya apseyi düşündürmekle birlikte akut gelişen tabloda akut apendisitle karışabilir. Perianal muayene “skin tag”, fissür, fistül ve apse yönünden ayrıntılı değerlendirilmelidir. Rektal muayene anal darlık, apse fluktuasyonu ve kan varlığı açısından yol göstermektedir. Karın ve perianal muayene sonrasında tam sistemik muayene tamamlanmalı; oral aft, çomak parmak, cilt lezyonları, artrit, puberte gecikmesi gibi ekstraintestinal bulgular açısından hastalar değerlendirilmelidir.

2.7. Ekstraintestinal Bulgular

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları multisistemik bir hastalık olup gastrointestinal sistem dışındaki bulguları ekstraintestinal bulgular (EİB) olarak adlandırılır. Ekstraintestinal bulgular pediatrik İBH’larda yaklaşık %15 oranında görülmekte olup bu bulgular İBH tanısından önce gelişebilmekte, tanının gecikmesine ya da yanlış tanı koyulmasına neden olabilmektedir (36). Erişkinlerde bu oran %50’lere ulaşabilmektedir (41).

Ekstraintestinal bulgular temel olarak başlıca 4 organı etkilemektedir: 1) Cilt (eritema nodozum, piyoderma gangrenozum), 2) Kas iskelet sistemi (periferik artrit, ankilozan spondilit, sakroileit), 3) Hepatobiliyer sistem (primer sklerozan kolanjit, kolelitiazis, hepatit), ve 4) Göz (üveit, episklerit). Daha az sıklıkla akciğerler, kalp, pankreas ve vasküler sistem de etkilenebilmektedir. Bunun dışında primer hastalığa bağlı malabsorbsiyon ve mikrobeyin eksiklikleri, osteopeni/osteoporoz, periferik nöropatiler ve nefrolitiazis de görülebilmektedir (33).

Ekstraintestinal bulgular Crohn hastalığında ülseratif kolite göre daha sıklıkla görülür ve hastalık süresi uzadıkça EİB görülme riski artar (42). Artralji ve anemiden sonra en sık görülen EİB periferik artrit ve aftöz stomatittir (%7,9 ve %7,3). En az görülenler ise primer sklerozan kolanjit ve piyoderma gangrenozumdur (%1,2 ve %0,6). Hastaların %25’inden çoğunda birden fazla EİB birlikte görülür (43). Tüm EİB’ların %27,6’sı İBH tanısından önce gelişir (36).

İnflamatuvar bağırsak hastalarında en sık EİB eklem bulguları olup hastaların %16-33’ünde tanı anında veya izlemde eklem yakınması gözlenir. Asimetrik, gezici ve hasar bırakmayan periferik artrit ve spondiloartropatiler (ankilozan spondilit ve sakroileit) olmak üzere 2 şekilde görülmektedir. Periferik artritin derecesi hastalık

aktivitesiyle korelasyon gösterirken, spondiloartropatiler ile hastalık aktivitesi arasında ilişki yoktur. Sakroileit hastalarının yarısı asemptomatiktir. Ülseratif kolit hastalarında, pankolit varlığında distal tutulumu göre eklem bulguları daha fazla görülmektedir (44-46).

Eritema nodozum, Crohn hastalarında %4-15, ülseratif kolit hastalarında %3-10 oranında ve kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. Hastalık aktivasyonu ile alevlenir, hastalığın kontrol altına alınmasıyla düzeliş iz bırakmadan iyileşir (47-49).

Piyoderma gangrenozum, İBH'nin nadir görülen, ağır bir komplikasyonu olup %0,4-2 arasında görülür. Ülseratif kolit hastalarında, kadınlarda ve Afrika kökenlilerde daha sıktır. Ekstremitelerin ekstansör yüzleri veya cerrahi sonrası stoma etrafında gelişmektedir. Püstül şeklinde başlayıp ardından nodül ve derin ülser şeklinde görülebilir ve içerisindeki pürülan materyal sterilidir. İz bırakarak iyileşir (49).

Cilt ve eklem bulgularından sonra en sık 3.EİB göz bulgularıdır. Üveit ve episklerit olarak 2 farklı şekilde ve Crohn hastalığında %3,5-6,3 ülseratif kolitte %1,6-4-6 sıklığında görülmektedir. Üveit daha sık olup hastalık aktivitesinden bağımsız olarak gelişmektedirler (50).

Primer sklerozan kolanjit (PSK), safra yollarının inflamasyonu ve fibrozisi ile karakterize kronik kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. Ülseratif kolit hastalarında Crohn hastalarına göre daha sık görülür. Ülseratif kolitlerin %6-7'nde PSK eşlik ederken, PSK hastalarının yaklaşık %75'i İBH'dir. Tanısında manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) yol gösterici olarak kullanılabilir (36, 51).

2.8. Laboratuvar Tetkikleri

İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısında enfeksiyöz nedenler ile özellikle çocuk hastalarda besin protein alerjisinin dışlanması önemlidir. İlk aşamada yapılan kan tetkikleri tam kan sayımı, akut faz reaktanları olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP), albümin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gamaglutamil transferaz (GGT) ve alkalen fosfataz (ALP)'dir. Öykü ve fizik muayenesi uyumlu hastada anemi, trombositoz, hipoalbuminemi ve akut faz reaktanlarında yükseklik varlığında İBH tanısı düşünülmelidir. Akut faz reaktanları %10-20 hastada normal sınırlarda olabilir ve İBH tanısını dışlamaz. Hafif şiddetli Crohn hastalarının %21'inde, hafif ülseratif kolit hastalarının %54'ünde kan

tetkikleri normalken; ağır hastalıkta da sırasıyla %3,8 ile %4,3 oranında kan tetkikleri normaldir (52).

İnflamatuvar bağırsak hastalarında anemi demir eksikliği, B12 eksikliği, folik asit eksikliği ya da kronik hastalık anemisine bağlı olabileceği için eritrosit morfolojisi mikrositer, normositer ya da makrositer olabilmektedir. Hipoalbuminemi Crohn hastalığında ülseratif kolite göre daha sık görülmektedir. Karaciğer enzimlerinde yükseklik olması durumunda ekstaintestinal hepatobiliyer bulgular, özellikle primer sklerozan kolanjit açısından değerlendirilmelidir. Özellikle ishale başvuran hastalarda dışkı tetkikleri (gizli kan, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* türleri ve *E.coli* için dışkı kültürleri, *C.difficile* toksin, amip ve parazit) yapılmalıdır.

Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antikoru (ASCA) ve perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor (pANCA) İBH tanısında kullanılan serolojik testlerdir. Crohn hastalığında ASCA yaklaşık %40-50 pozitif iken ülseratif kolitte pozitiflik nadirdir. pANCA ise ülseratif kolit hastalarında yaklaşık %70 pozitif iken Crohn hastalarında %20 sıklıkta pozitif saptanabilmektedir. Her iki belirtece birlikte bakıldığında Crohn hastalığı için duyarlılığı %65, ülseratif kolit için %76, özgüllük %94'tür. Bu testlerin inflamatuvar bağırsak hastalığını İBH dışı durumlardan ayırmada özgüllüğü oldukça yüksek olmakla birlikte duyarlılığı düşük olduğu için rutin tarama testi olarak kullanılması önerilmemektedir (53).

Fekal kalprotektin, laktoferrin, lizozim ve S100A12 fekal inflamasyon belirteçleri olup İBH tanısında en sıklıkla kullanılan fekal kalprotektindir. Fekal kalprotektin nötrofillerde ve epitel hücrelerinde bulunan kalsiyum bağlayıcı sitozolik bir proteindir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısında duyarlılığı %98 olup oldukça yüksektir. Özgüllüğü ise %68'dir ve İBH'nın tanı ve izleminde, hastalık aktivitesinin belirlenmesinde kullanılabilmektedir (54). Yapılan bir çalışmada İBH tanısı olan hastaların %15'inde kan sayımı, ESR ve CRP değerleri normal olmasına karşın fekal kalprotektin düzeyi yüksek olarak bulunmuştur (55).

Tüm bu tetkiklerin yanında çok erken başlangıçlı İBH'larda eşlik eden primer immün yetmezlik olabileceği için hastalar immünolojik açıdan da değerlendirilmelidir. Özellikle 2 yaş altındaki hastalarda immünglobulin düzeyleri, lenfosit alt grupları, kan grubu ve aşı yanıtları, nitroblue tetrazolyum (NBT) tetkiki

yapılmalıdır. İnterlökin-10 sinyal yolağı ve diğ er monogenik hastalıklar açısından da değerlendirilmelidir.

2.9. Görüntüleme Yöntemleri

Direk grafil r İBH'ya özgü bulgu saptayamamakla birlikte akut karın kliniği ile gelen hastaların ilk değerlendirmesinde obstrüksiyon, hava sıvı seviyesi, karında serbest hava ve genişlemiş bağırsak anslarını göstermek amaçlı kullanılabilir.

Ultrasonografi (USG) ucuz ve non-invaziv olması nedeniyle İBH tanısında sıklıkla kullanılmaktadır. Ultrasonografi ile bağırsak duvar kalınlığı, peristaltizm, mezenterik lenf nodu ve  evre yağ dokusu değerlendirilebilmektedir. Özellikle terminal ileumun değerlendirmesinde daha yararlı olup Crohn hastalığında terminal ileum değerlendirmesinde USG ve ileokolonoskopi karşılaştırıldığında USG duyarlılık %74 özgüllük %93, ileokolonoskopinin duyarlılığı %78 özgüllük %93 saptanmıştır. Ultrasonografi, proksimal ince bağırsak ve kolonu değerlendirmede ise daha az yararlıdır. Crohn hastalığında aktivitenin değerlendirilmesinde de yol gösterici olabilmektedir (56, 57).

Özefagus-mide-duodenum grafisi ile ince bağırsak pasaj grafisi, ince bağırsakların değerlendirilmesinde, mukozal düzensizlik, nodülarite, kaldırım taşı görüntüsü, darlık ve fistüllerin saptanmasında yararlı olabilir (58).

Kolon tetkiki ile kolon mukozasında ödem, haustrasyonlarda kayıp ilk aşamada gözlenirken patoloji ilerledikçe mukozal ülserasyon, psodopolip görüntüsü, fibrozis ve daralmaya bağlı kurşun boru görünümü saptanabilmektedir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) bağırsak duvar kalınlığı, lenf nodları,  evre yağ dokusu ve apse, fistül gibi komplikasyonları göstermede etkili olmakla birlikte yüksek dozda radyasyon içermesi nedeniyle pediatrik yaş grubunda sıklıkla tercih edilmemektedir.

Pediatrik İBH tanısında ESPGHAN'ın  nerisi manyetik rezonans enterografi (MRE)'dir. Manyetik rezonans enterografi, bağırsak duvar kalınlığı, inflamatuvar değişiklikler, hastalığın yaygınlığı ile ilgi bilgi verdiği gibi apse, fistül, darlık gibi komplikasyonların saptanmasında da etkilidir. Radyasyon içermemesi nedeniyle İBH'lı  ocuk hastalarda BT ve fluroskopiy  tercih edilir (59).

Crohn ön tanısında, mukozal lezyonları göstermede konvansiyonel endoskopi görüntüleme yöntemlerinin tanısız olmadığı, küçük yaş veya özel sebeplerle MRE çekilemediği durumlarda kapsül endoskopi alternatif olarak önerilmektedir. Aktif Crohn hastalığında kapsül endoskopinin negatif prediktif değeri oldukça yüksektir (60).

2.10. Endoskopik ve Histopatolojik Değerlendirme

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının tanısında pek çok laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılabilmekle birlikte altın standart özefagogastroduodenoskopi (ÖGD), ileokolonoskopi tetkiki ve histopatolojik değerlendirmedir. Erişkinlerin aksine pediatrik İBH tanısında her hastada mutlaka ÖGD yapılması ve terminal ileumun değerlendirilerek çoklu biyopsiler alınması önerilmektedir. Bu şekilde İBH tanısı, ÜK-Crohn ayrımının yapılması, hastalığın yaygınlığının belirlenmesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi, striktür dilatasyonu ve malignite taraması yapılabilmektedir. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı endoskopik ve histopatolojik olarak farklı özellikler göstermektedir (60).

Ülseratif kolit rektumdan başlayarak proksimale doğru ilerler. İnflamasyon mukozaya sınırlı olup etkilediği tüm alan boyunca yaygın olarak tutulum yapar. Paris sınıflamasında tutulan lokalizasyona göre sadece rektum tutulumu ülseratif proktit E1; rektum, sigmoid kolon ve inen kolon tutulumu sol kolon tutulumu E2; transvers kolon da tutulursa yaygın tutulum E3; çekuma kadar tüm kolon tutulursa pankolit E3 olarak adlandırılmaktadır (4). Pankolit varlığında, ileoçekal valv ve terminal ileumda tutulum varsa “backwash ileit” olarak adlandırılır. Ülseratif kolitte inflamasyon mukozaya sınırlı olup hafif şiddetli olgularda ödem, hiperemi ve damarsal yapılarda azalma gözlenirken, inflamasyon ağırlaştıkça hastrasyonda kayıp, mukozada kırılgnlık, ülser, polip ve psödopolipler görülmektedir. Histopatolojik değerlendirmede ülseratif kolitin bulguları mukozaya sınırlı olup, fulminan kolit varlığında tam kat tutulum olabilmektedir. Aktif ülseratif kolitte yoğun nötrofil infiltrasyonu, goblet hücrelerinde müsin kaybı, kriptit, kript apsisi ve kript distorsiyonu görülebilmektedir. Kronik ülseratif kolitte lenfosit, plazma hücresi, mast hücresi ve eozinofil lökositlerde artış gözlenmektedir (1).

Crohn hastalığı ülseratif kolitin aksine gastrointestinal sistemde ağızdan anüse kadar her bölgeyi tutabilmektedir. Paris sınıflamasında tutulan lokalizasyona göre ileal veya sınırlı çekum tutulumu L1, kolonik tutulum L2, ileokolonik tutulum L3 ve izole üst gastrointestinal sistem tutulumu L4 (L4a: Treitz ligamentinin proksimali, L4b:Treitz ligamenti ile distal 1/3 ileum) olarak değerlendirilmektedir (4). Tutulum mukozaya sınırlı olmayıp tam kat şeklinde, arada sağlam bölgeler bırakan yamalı tarzda ve segmenter tutulum şeklindedir. Arada sağlam kalan mukoza ve etrafındaki ülserlerin oluşturduğu görüntü kaldırım taşı manzarası olarak adlandırılmakta olup Crohn hastalığı için tipiktir. Enteroenterik, enterovaginal, enterokütanöz fistüller de endoskopi sırasında görülebilmektedir.

Crohn hastalığında mikroskopik bulguların bir kısmı ülseratif kolit ile benzerdir. Kriptit, kript apsesi ve kript distorsiyonu Crohn hastalığında da görülebilmektedir. Crohn'a özgül olan patolojik bulgu non kazeifiye granülomlardır. Granülom sıklığı çocuklarda erişkinlere göre oldukça sık olup, mukozalar biyopsilerde %7-43, cerrahi rezeksiyon biyopsilerinde %60'lara varan oranda saptanabilmektedir (61, 62).

Çok erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalıklarının 6 yaş üzerinde başlayan İBH'lara göre endoskopik ve patolojik olarak farklılıkları vardır. Çok erken başlangıçlı inflamatuvar bağırsak hastalarında inflamasyon, perianal hastalık ve ekstraintestinal bulgular daha şiddetli olup izole kolonik tutulum daha sıktır. Kolonda yaygın tutulum (pankolit) yaptıkları için ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve sınıflanamayan kolit ayrımını yapmak güçleşir. Yapılan bir çalışmada 2 yıllık takip sonunda sınıflanamayan kolit hastalarının %15'i Crohn, %6'sı ülseratif kolit tanısı almıştır. Başlangıçta ÜK tanısı olan hastaların ise %6'sının tanısı Crohn olarak, %2'si sınıflanamayan kolit olarak değişmiştir (8). Bu hastalarda ayrıca ailede İBH öyküsü ve immün yetmezlikler daha sıklıkla görülmektedir.

2.11. Tedavi

Pediyatrik inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisindeki amaçlar; maksimum mukozal iyileşmeyi sağlamak, komplikasyonları önlemek, yan etkileri en aza indirmek, hayat kalitesini artırmak ve ideal fiziksel büyüme ve psikososyal

gelişmeyi sağlamaktır. Uygun tedavinin seçilmesi hastanın tanısına ve hastalığın şiddetine göre değişkenlik göstermektedir.

Ülseratif kolitte hafif-orta hastalıkta indüksiyon tedavisinde 5-Aminosalisilik asit (5-ASA) ilk basamak tedavidir. Çocuklarda pankolitin daha yaygın olması nedeniyle 5-ASA sıklıkla oral olarak kullanılmaktadır. Ancak proktit durumunda tek başına topikal veya oral+topikal 5-ASA kombinasyonu verilebilmektedir. Kombine tedavi tek başına topikal tedaviden daha etkilidir. Rektal 5-ASA, rektal steroidden daha etkilidir ve öncelikle tercih edilmelidir. Ağır ülseratif kolit veya toksik megakolon durumunda indüksiyonda steroid tedavisi verilebilir. Oral steroidler, aynı zamanda sistemik semptomları olan orta şiddetli ülseratif kolitte, sistemik semptomları olmayan seçilmiş ağır hastalıkta veya 5-ASA tedavisini tolere edemeyen hastalarda önerilmektedir. Çok ağır hastalıkta kısa süreli intravenöz tedavi denenebilir. Önerilen steroid dozu 1-2 mg/kg/gün; maksimum 40-60 mg/gün, tek doz şeklindedir. Steroidler uzun süreli kullanımdaki yan etkileri nedeniyle idame tedavide önerilmemektedir (63).

Tiyopürinler (azatiyopürin ve merkaptopürin), idame tedavisinde 5-ASA'yı tolere edemeyen veya maksimum dozda 5-ASA ile sık relaps (yılda 2-3) olan hastalarda, ya da steroid bağımlı hastalarda idame tedavisinde kullanılmaktadır. Tiyopürinler remisyon indüksiyonu tedavisinde önerilmemektedirler. İdeal kullanımları ağır ülseratif kolitte steroid ile remisyon indüksiyon yaptıktan sonra idame tedavide kullanmak şeklindedir. Siklosporin veya takrolimus da indüksiyon tedavisinde kullanılabilir ancak yaklaşık 4 ayda kesilerek tiyopürinlere geçilmesi önerilmektedir. Metotreksatın pediatrik ülseratif kolitte kullanımı ile ilgili yeterli kanıt yoktur (63).

Anti-TNF ilaçlardan İBH tedavisinde çocukluk yaş gurubunda infliksimab ve adalimumab onaylı ilaçlardır. İnfliksimab, tedaviye rağmen dirençli hastalık, steroid bağımlılığı ve 5-ASA/tiyopürin ile kontrol altına alınamayan ülseratif kolitte önerilmektedir. Adalimumab, infliksimab tedavisine yanıt vermeyen ya da infliksimabı tolere edemeyen hastalarda tercih edilmelidir. Maksimum dozda 5-ASA, tiyopürin, anti-TNF tedaviye rağmen dirençli hastalık ve steroid bağımlılığı durumunda ya da displazi varlığında elektif kolektomi yapılmalıdır.

Cerrahi sonrası yapılan poшта gelişen inflamasyon (poşit) durumunda 2 hafta antibiyotik önerilmektedir (siprofloksasin, metronidazol). Probiyotikler, tekrarlayan

poşit durumunda faydalı olabilirler. Topikal meselazin inflamasyonu düzeltmek amaçlı kullanılabilir (63).

Crohn hastalığında indüksiyon tedavisinde ilk basamakta önerilen tedavi 6-8 hafta boyunca tek başına enteral beslenme (exclusive enteral nutrition-EEN) olup EEN tedavisi tek başına steroid kadar faydalıdır (64, 65). Oral steroidler orta-ağır hastalıkta remisyon indüksiyonunda 1-2 mg/kg/gün prednizolon günde tek doz olarak kullanılır. Hafif-orta ileoçekal Crohn hastalığında budesonid, sistemik steroidlere alternatif olarak önerilmektedir. Steroidlerin idame tedavide yeri yoktur. İdame tedavide tiyopürinler veya metotreksat önerilmektedir. Metotreksat idamede ilk seçenek olabileceği gibi tiyopürin ile remisyon idamesi sağlanamayan hastalarda da kullanılabilir. Anti-TNF tedavi; indüksiyon ve immünmodulator tedaviye yanıt vermeyen aktif luminal hastalıkta, steroidlere cevap vermeyen hastalarda indüksiyon tedavisinde, ya da aktif fistülizan hastalıkta indüksiyon ve idamede ilk tercih olarak kullanılabilir. Tek başına 5-ASA sadece çok hafif hastalıkta, seçilmiş vakalarda önerilmektedir (66).

2.12. Komplikasyon

Tüm bu tedavilere rağmen İBH'da komplikasyonlar oldukça sıktır. Ülseratif kolitte kanama, perforasyon, toksik megakolon ve karsinom; Crohn hastalığında kanama, obstrüksiyon, perforasyon, apse, fistül ve karsinom gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Kronik kan kaybı, intestinal malabsorbsiyon, azalmış alım ve kronik inflamatuvar süreç nedeniyle demir, vitamin B12, folat, vitamin D gibi mikrobelerin eksiklikleri sıklıkla görülmektedir. Hastaların %35'inde 25-hidroksivitamin D düzeyi 15 ng/ml'nin, %60'ında 25 ng/ml'nin altındadır (67). Crohn hastalarının %40'ında, ülseratif kolitlerin %10'unda büyüme geriliği vardır. Çok erken başlangıçlı İBH'da bu oranlar daha yüksektir (68). Hastaların %20'sinin erişkin boyu, hedef boydan yaklaşık 8 cm daha kısadır (69). İBH'lı hastalarda kronik malnutrisyon, gecikmiş puberte, azalmış fiziksel aktivite ve steroid kullanımının bir sonucu olarak kemik metabolizmasında bozukluklar sıklıkla görülmektedir (70). Bu hastaların kemik mineral dansitometrisi (KMD) ile değerlendirilmeleri önerilmektedir. Hastaların günlük elemental kalsiyum alımı 1000-1600 IU, vitamin D alımı 800-1000 IU olacak şekilde düzenlenmelidir (71). İnflamatuvar bağırsak hastalarında kronik inflamatuvar

sürece bağlı olarak tanıdan 7-10 yıldan sonra kanser riski artmaktadır. Bu nedenle hastalar aralıklı olarak kolonoskopi ile değerlendirilmedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda 2000 ile 2017 yılları arasında İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı tanısı ile takipli olan 106 hasta alındı. İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı klinik, laboratuvar, endoskopi ve histopatolojik bulgular ile konuldu (60). Hasta dosyaları ve mevcut dijital medikal bilgi kayıt sistemi (Nucleus Medikal Bilgi Sistemi) kullanılarak retrospektif olarak verilerine ulaşılan toplam 92 hasta çalışmaya dahil edildi. Başka bir merkezde tanı almış olan veya tıbbi bilgilerine ulaşılamayan 14 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.04.2017 tarih ve G0 17/ 308-80 sayılı karar numaralı yazısı ile onay alındı.

Çalışmaya alınan hastaların tanı, cinsiyet, başvuru anındaki yaş, semptom başlama yaşı, tanı yaşı, semptom başlangıcı ile tanı arasında geçen süre, başvuru yakınması (karın ağrısı, ateş, ishal, kabızlık, kusma, kilo kaybı, kilo alamama, kanlı dışkılama, tenesmus, perianal hastalık ve ekstraintestinal yakınmalar), anne baba arasında akrabalık varlığı, ailede İBH öyküsü varlığı, başvuru anındaki antropometrik ölçümler dahil fizik muayene bulguları, eşlik eden/altta yatan hastalık varlığı, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) varlığı, immünolojik değerlendirme, laboratuvar bulguları (tam kan sayımı, ALT, AST, GGT, ESR, CRP, dışkıda gizli kan, fekal kalprotektin), radyolojik görüntülemeleri (USG, BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), MRCP, ÖMD, ince bağırsak pasaj grafisi, kolon tetkiki ve KMD), *Mediterranean fever*'' (MEFV) gen mutasyonu varlığı, aldıkları tedaviler (5-ASA, steroid, azatiyopürin, anti-TNF, cerrahi ve kemik iliği transplantasyonu) kaydedildiği bir veri formu oluşturuldu. İzlemde gelişen ilaç yan etkileri ve hastalık komplikasyonları kaydedildi. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için pediatrik ülseratif kolit aktivite indeksi⁴¹ ve pediatrik Crohn hastalığı aktivite indeksi⁴² kullanılarak hastaların hastalık şiddeti, ilk remisyona girme süresi, toplam remisyon süresi, ilk relaps zamanı, toplam relaps sayısı ve toplam relaps süresi not edildi. Aktivite indeksi 10'un altında olan hastalar remisyonda kabul edildi. Son kontroldeki antropometrik ölçümleri, hastalık aktivite indeksi, hastalık şiddeti ve remisyon durumu kaydedildi.

Hastaların vücut ağırlığı, boy, beden kitle indeksi, yaşa göre boy ve yaşa göre ağırlık z skorları Dünya Sağlık Örgütü'nün 2006 yılında yayınlamış olduğu büyüme eğrileri temel alınarak 5 yaş altı için WHO Anthro v3.2.2 (Cenevre, İsviçre) ve 5 yaş üstü için WHO Anthro Plus v1.0.4 (Cenevre, İsviçre) programları kullanılarak yaşa göre boy z skoru hesaplandı. Boya göre z skorunun -2'nin altında olması lineer büyüme geriliği olarak tanımlandı.

Hemoglobin düzeyleri; hastaların yaş ve cinsiyetine göre değerlendirilerek 1-23 ay arasında 10,5 g/dL, 2-9 yaş arasında 11,5 g/dL, 10 yaş ve üzeri kızlarda 12 g/dL, 10 yaş ve üzeri erkeklerde 12,5 g/dL'nin altındaki değerler anemi olarak tanımlandı. Beyaz küre sayısı; 1-23 ay arası 6.000-14.000/ μ L, 2-9 yaş arası 4.000-12.000/ μ L, ≥ 10 yaşta 4.000-10.500/ μ L aralığında normal olarak kabul edildi. Bu sınırın altındaki değerler lökopeni, üzerindeki değerler lökositoz olarak tanımlandı. Trombosit sayısının 150.000/ μ L'nin altında olması trombositopeni, 400.000/ μ L'nin üzerinde olması trombositoz; nötrofil sayısının 1.500/ μ L'nin altında olması nötropeni, lenfosit sayısının 0-1 yaş arası 2.500/ μ L'nin altında ve 1 yaş üzerinde 1.500/ μ L'nin altında olması lenfopeni olarak kabul edildi. Eritrosit sedimentasyon hızının 20 mm/saatten fazla olması sedimentasyon yüksekliği, CRP değerinin 0,8 mg/dL'den yüksek olması CRP yüksekliği olarak değerlendirildi. Albümin düzeyinin 3,5 gr/dL'den düşük olması hipoalbuminemi olarak tanımlandı. ALT 45 U/L'nin altında olması; AST 10 yaşa kadar 60 U/L'nin altında, 10 yaş ve üzerinde 40 U/L'nin altında olması normal kabul edildi. GGT'nin 4 aya kadar 90 U/L'nin altında, 4 ay-10 yıl arasında 32 U/L'nin altında, 10 yaş ve üzerinde 24 U/L'nin altında olması normal kabul edildi (72) . Kalprotektin düzeyi >50 mg/L pozitif olarak kabul edildi (Hastanemiz biyokimya laboratuvar referans aralıklarına göre). İmmünolojik değerlendirme kapsamında hastaların immünoglobülin düzeyleri, lenfosit alt grupları, aşı ve antikor cevapları, kan grubu yanıtları ve NBT tetkiki yapıldı. İlk aşama immünolojik tetkiklerinde anormallik saptanan veya yüksek olasılıkla immün yetmezlik düşünülen hastalarda ileri immünolojik değerlendirme yapıldı. Kemik mineral dansitometride lumbal vertebra z skoru -1'in üzeri normal, -1 ile -2 arası osteopeni ve -2'nin altı osteoporoz olarak sınıflandırıldı.

"*Mediterranean fever*" (MEFV) gen analizi, "*Sanger*" yöntemiyle mutasyonların en sık görüldüğü ekzon 2 ve ekzon 10 dizi analizi şeklinde yapıldı.

Ekzon 2’de 5 mutasyon (G138A, E167D, T267I, E148Q, E230K), Ekzon 10’ da 18 mutasyon (S675N, Y688X, K695R, G678E, 691delAAT 691delAAT, V704I, M680L, 692delATA 692delATA, V726A, M680I(G M680I(G >C), 693delTGA 693delTGA, A744S, M680I(G M680I(G >A), M694V, R761H, T681I, M694 I) tarandı.

Olympus GIF-Q260 cihazıyla özefagogastroduodenoskopi ve Olympus PCF-Q260 AL cihazıyla kolonoskopi yapıldı. Paris sınıflamasına göre ülseratif kolitte sadece rektum tutulumu ülseratif proktit E1; rektum, sigmoid kolon ve inen kolon tutulumu sol kolon tutulumu E2; transvers kolon da tutulursa yaygın tutulum E3; çekuma kadar tüm kolon tutulursa pankolit E3 olarak sınıflandırıldı. Crohn hastalığında tutulan lokalizasyona göre ileal veya sınırlı çekum tutulumu L1, kolonik tutulum L2, ileokolonik tutulum L3 ve izole üst gastrointestinal sistem tutulumu L4 (L4a: Treitz ligamentinin proksimali, L4b: Treitz ligamenti ile distal 1/3 ileum) olarak sınıflandırıldı (4). Çalışmanın ilk bölümünde Crohn ve ülseratif kolit hastalarının verileri, ikinci bölümünde semptom başlama yaşına göre hastalar 6 yaş altı (çok erken başlangıçlı İBH) ve üstü olarak iki gruba ayrılarak verileri karşılaştırıldı.

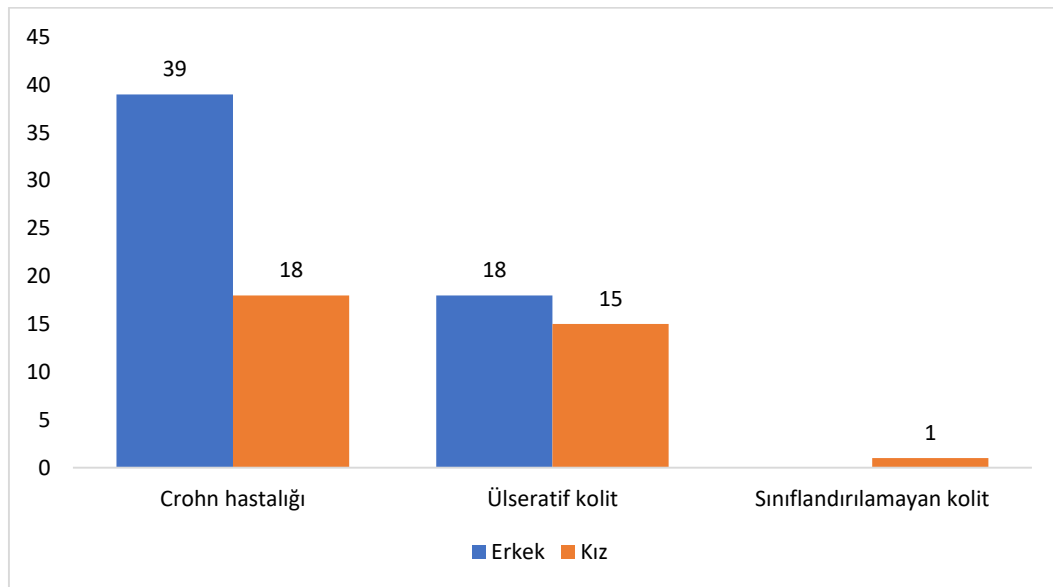
Bütün istatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 22.0 paket programı aracılığıyla yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca [minimum – maksimum] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Sayısal değişkenler bakımından iki grup arasında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ve ikiden fazla grup olduğu durumlarda ise Friedman testi ile araştırıldı. İki grup arasındaki fark değişkenlerin eşlenik olması durumunda Wilcoxon testi ile incelendi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pierson ki-kare testi kullanıldı. Farklı değişkenler arasındaki korelasyonun incelenmesi için Spearman ve Pearson korelasyon katsayıları kullanıldı. Pearson ve Spearman korelasyon analizlerinde elde edilen korelasyon katsayısı (r) 0-0,25 zayıf, 0,26-0,50 orta, 0,51-0,75 güçlü, 0,76-1 çok güçlü derecede korelasyon kabul edildi. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Hastalık Türüne Göre Değerlendirme

4.1.1. Hastaların Genel Özellikleri

Bu çalışmaya Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda 2000-2017 yılları arasında inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısıyla izlenmekte olan 106 hastanın 92'si dahil edildi. On dört hastanın verilerine ulaşılamadığı veya başka merkezde tanı alarak hastanemize gelmiş olduğu için çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların 57'si (%61,9) Crohn hastalığı, 33'ü (%35,8) ülseratif kolit ve 2 (%2,2) hasta sınıflanamayan kolit tanısı ile izlenmekte idi. Bu hastalardan 57'si (%61,9) erkek ve 35'i (%38,1) kız idi. Cinsiyete göre İBH tanısı incelendiğinde, Crohn hastalarının %68,4'ü erkek, %31,6'sı kız iken; ülseratif kolit hastalarının %54,5'i erkek, %45,5'i kız idi. Erkeklerde Crohn hastalığı %68,4 iken kızlarda %54,5 oranında görüldü. Crohn hastalığı erkeklerde daha sık görülmekle birlikte her iki hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,188$). Sınıflanamayan kolit alt grubunda 2 hasta olması nedeni ile istatistiksel değerlendirmeye dahil edilmedi. Hastaların tanı ve cinsiyet özellikleri Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Hastaların tanı ve cinsiyet özellikleri

Hastaların başvuru anındaki yaşı 0,2 ile 17,2 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $8,9 \pm 5,4$ yıl, ortanca 9,8 yıl olarak saptandı. Crohn hastalığında başvuru yaşı 2 ay ile 17,1 yıl arasında değişmekte olup ortalama $8,1 \pm 5,6$ yıl, ortanca 8 yıl olduğu görüldü. Ülseratif kolitte başvuru yaşı 0,9 ile 17,2 yıl arasında değişmekte olup ortalama $10,6 \pm 4,3$ yıl, ortanca 11,3 yıl olduğu görüldü. Crohn hastalığının başvuru yaşı daha küçük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,065$).

Hastaların semptom başlama yaşları 0,1 ile 17,2 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $7,7 \pm 5,6$ yıl, ortanca 8,2 yıl olarak görüldü. Semptom başlama yaşı Crohn hastalığında 1 ay ile 16,2 yıl arasında değişmekte olup ortalama $6,9 \pm 5,6$ yıl, ortanca 6,2 yıl olduğu görüldü. Ülseratif kolitte semptom başlama yaşı 1 ay ile 17,2 yıl arasında değişmekte olup ortalama $9,6 \pm 5$ yıl, ortanca 10,8 yıl olduğu görüldü. Crohn hastalığının ülseratif kolite göre daha erken yaşta başladığı görüldü ($p=0,030$).

Hastaların tanı yaşı 0,4 ile 17,5 yıl arasında olup, ortalama $9,1 \pm 5,4$ yıl, ortanca 9,9 yıl olduğu görüldü. Tanı yaşı Crohn hastalığında 0,4-17,2 yıl arasında değişmekte olup ortalama $8,4 \pm 5,7$ yıl, ortanca 8,1 yıl olduğu görüldü. Ülseratif kolitte tanı yaşı 1,2-17,5 yıl arasında değişmekte olup ortalama $10,8 \pm 4,3$ yıl, ortanca 11,8 yıl olduğu görüldü. Her iki hastalık arasında tanı yaşı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,073$).

Semptom başlama ile tanı arasında geçen süre 0,1 ile 13,8 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $1,3 \pm 1,9$ yıl, ortanca 0,7 yıl olduğu görüldü. İlk semptomdan tanıya kadar geçen süre Crohn hastalığında 1 ay ile 13,8 yıl arasında değişmekte olup ortalama $1,4 \pm 2$ yıl, ortanca 1 yıl olduğu görüldü. Ülseratif kolitte semptom başlangıcı ile tanı arasında geçen süre 1 ay ile 8,2 yıl arasında değişmekte olup ortalama $1,1 \pm 1,9$ yıl, ortanca 0,4 yıl olduğu görüldü. Crohn hastalığında semptom başlangıcı ile tanı arasında geçen sürenin ülseratif kolite göre anlamlı derecede uzun olduğu görüldü ($p=0,032$).

Anne-baba arasında akrabalık 32 (%34,8) hastada ve ailede İBH öyküsü 12 (%13) hastada mevcuttu. Crohn hastalığında anne-baba arası akrabalık öyküsü ülseratif kolite göre daha sık görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,212$). Ailede İBH öyküsü açısından her iki grupta farklılık saptanmadı ($p=0,982$). Hastaların genel değerlendirmesi Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.Hastaların genel değerlendirmesi

	Crohn hastalığı (n:57) n (%)	Ülseratif kolit (n:33) n (%)	P
Başvuru yaşı	8,1±5,6 (8)	10,6±4,3 (11,3)	0,065
Semptom başlama yaşı	6,9±5,6 (6,2)	9,6±5 (10,8)	0,030*
Tanı yaşı	8,4±5,7 (8,1)	10,8±4,3 (11,8)	0,073
Semptom başlangıcı ile tanı arasında geçen süre	1,4±2 (1)	1,1±1,9 (0,4)	0,032

Değerler ortalama±standart sapma (ortanca) olarak verilmiştir.

4.1.2. Başvuru Yakınmaları

Hastaların en sık başvuru yakınmasının karın ağrısı (%76,1), ishal (%75) ve kanlı dışkılama (%69,6) olduğu görüldü. Hastaların %47,8'inde kilo kaybı mevcut olup %20,7'sinde kilo kaybı olmaksızın kilo alamama yakınması mevcuttu. Hastalık türüne göre başvuru yakınmalarına bakıldığında Crohn hastalığında en sık başvuru yakınmaları karın ağrısı ve ishal iken, ülseratif kolitte kanlı dışkılama idi. Kanlı dışkılama Crohn hastalarının %54,4'ünde, ülseratif kolit hastalarının %93,9'unda mevcut olup ülseratif kolitte anlamlı derecede fazla olduğu görüldü ($p<0,0001$). Ateş, Crohn hastalarında ülseratif kolite göre 2 kat daha sık olup anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,031$). Tenesmus Crohn hastalığında oldukça nadir görülürken, ülseratif kolitte hastaların %21,2'sinde mevcuttu. Ülseratif kolitte tenesmus anlamlı derecede daha sık görüldü ($p=0,005$).

Perianal hastalık Crohn hastalarının 14'ünde (%24,5) mevcuttu. Bu hastaların 7'sinde (%12,3) perianal apse, 5'inde (%8,8) perianal aftöz lezyon, 2'sinde (%3,5) perianal fistül mevcuttu. Ülseratif kolit tanısı olan 2 (%6) hastada perianal muayenede anal fissür mevcuttu.

Ekstraintestinal yakınma Crohn hastalarının 37'sinde (%64,9) mevcut iken, ülseratif kolit hastalarının 8'inde (24,2) mevcuttu. Crohn hastalarında en sık görülen ekstraintestinal yakınma oral aft olup 18'inde (%31,6) mevcuttu. Altısında artralji,

6'sında oral moniliazis, 5'inde artrit, 1'inde piyojenik granülom ve 1'inde eritema nodosum mevcuttu. Ülseratif kolit hastalarında en sık ekstraintestinal yakınma olan artralji 4 hastada mevcuttu. Üçünde oral aft, 1'inde oral moniliazis mevcuttu. Crohn hastalığında ekstraintestinal yakınma ülseratif kolite göre anlamlı derecede daha sık bulundu ($p<0,0001$). Hastaların başvuru yakınmalarının değerlendirilmesi Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

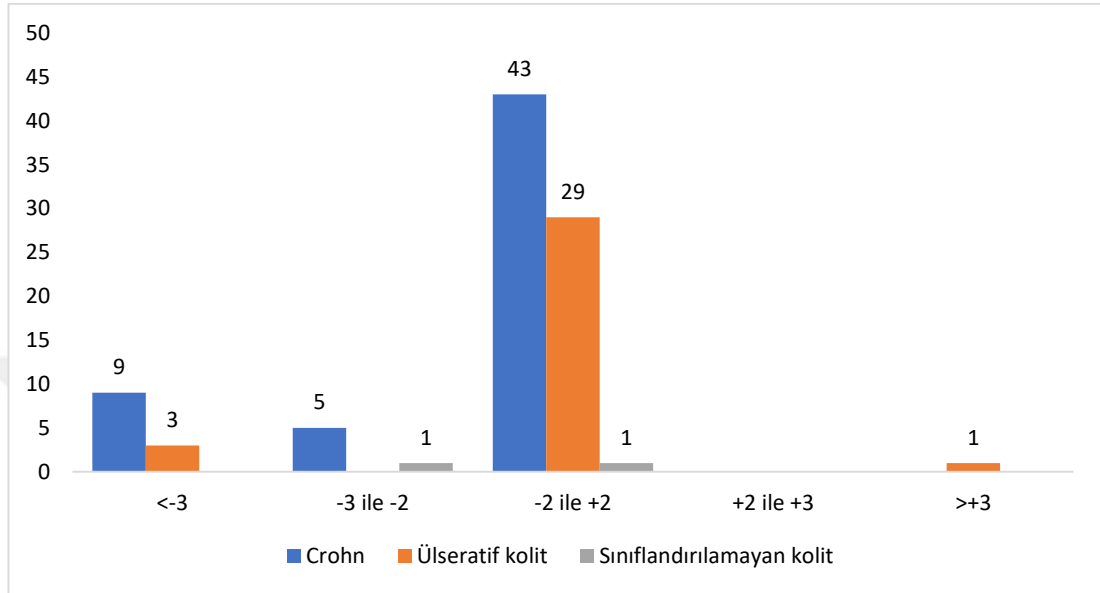
Tablo 4.2. Hastaların başvuru yakınmalarının değerlendirilmesi

	Crohn hastalığı (n:57) n (%)	Ülseratif kolit (n:33) n (%)	P
Karın ağrısı	41 (71,9)	28 (84,8)	0,206
Ateş	25 (43,9)	7 (21,2)	0,031*
İshal	41 (71,9)	26 (78,8)	0,472
Kabızlık	2 (3,5)	1 (3)	0,903
Kusma	21 (36,8)	14 (42,4)	0,601
Kilo kaybı	29 (50,9)	15 (45,5)	0,620
Kilo alamama	14 (24,6)	5 (15,2)	0,292
Kanlı dışkılama	31 (54,4)	31 (93,9)	<0,0001*
Tenesmus	1 (1,8)	7 (21,2)	0,005*

4.1.3. Fizik İnceleme

Başvuruda hastaların 73'sinin (%79,3) boyu normal sınırlarda olup 18 (%19,6) hastada lineer büyüme geriliği mevcuttu. Crohn hastalarının başvuru boy z skoru -7,53 ile 1,58 arasında değişmekte olup ortalama $-1,0\pm 1,7$ ve ortanca -0,7 idi. Kırk üçünün (%75,4) boyu normal olup, 14'ünde (%24,6) lineer büyüme geriliği vardı. Ülseratif kolit hastalarının başvuru boy z skoru -5,0 ile 3,28 arasında değişmekte olup ortalama $-0,4\pm 1,6$ ve ortanca -0,3 idi. Yirmi dokuzunun (%9,7) boyu normal sınırlarda olup, 3'ünde (%9,1) lineer büyüme geriliği vardı. Birinin (%3,0) boyu normalden uzundu. Sınıflanamayan kolit hastalarının birinin boyu normal sınırlarda olup birinde lineer büyüme geriliği mevcuttu. Crohn hastalığında lineer büyüme

geriliği ülseratif kolite göre daha fazla olmasına rağmen anlamlı fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,071$). Hastaların başvuruındaki boy z skorlarının değerlendirilmesi Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Hastaların başvuruındaki boy z skorlarının değerlendirilmesi

Başvuruındaki karın muayenesi 62 (%67,4) hastada normaldi. En sık saptanan anormal bulgu karında hassasiyet olup 19 (%20,6) hastada mevcuttu. İkinci sıklıkla görülen bulgu organomegali (hepatomegali, splenomegali, hepatosplenomegali) olup 14 (%15,2) hastada mevcuttu. Crohn hastalarının 38’inin (%66,7) karın muayenesi normal olup 10 (%17,5) hastada karında hassasiyet, 8 (%14) hastada organomegali olduğu görüldü. Bir (%1,8) hastada karında kitle saptandı. Ülseratif kolit hastalarının 22’sinin (%66,7) karın muayenesi normal olup 9 (%27,2) hastada karında hassasiyet, 2 (%4,4) hastada organomegali olduğu görüldü. Karın muayenesi bulguları açısından her iki hastalık arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,187$)

Perianal muayene 72 (%78,3) hastada normaldi. Crohn hastalarının 17’sinde (%29,8)’inde anormal bulgu görülürken, ülseratif kolit hastalarının 31’inde (%93,9) perianal muayene tamamen normaldi. Ülseratif kolit hastalarında saptanan tek anormal bulgu anal fissür olup 2 hastada mevcuttu. Crohn hastalarının 6’sında (%10,5) fistül, 5’inde (%8,8) apse, 4’ünde (%) “skin tag”, 3’ünde (%5,3) anal fissür, 1’inde (%1,7)

aftöz lezyon ve 1'inde (%1,7) hemoroid mevcuttu. Perianal muayenede anormal bulgular Crohn hastalığında ülseratif kolite göre daha sık görüldü ($p=0,008$).

Karın ve perianal muayene dışındaki diğer bulgular Crohn hastalığında ülseratif kolite göre daha sık görüldü ($p=0,035$). Oral aft 7 (%7,6) hastada, artrit 2 (%2,2) hastada, eritema nodozum 2 (%2,2) hastada, vitiligo 1 (%1,1) hastada olup bu hastaların hepsi Crohn hastası idi. Çomak parmak 4 (%4,3) hastada olup hepsi ülseratif kolit hastası idi.

4.1.4. Ekstraintestinal Bulgular

İzlemde gelişen ekstraintestinal bulgulardan en sık görülen oral aft olup 19 (%20) hastada mevcuttu. Sırasıyla artralji, osteoporoz ve transaminaz yüksekliği diğer sık görülen bulgulardı. En sık görülen ekstraintestinal bulgular cilt bulguları idi. Cilt ile ilgili komplikasyonlar Crohn hastalığında ülseratif kolite göre anlamlı derecede sıklıkla ($p=0,002$). Hepatobiliyer ve kas iskelet sistemi ile diğer ekstraintestinal bulgular arasında iki hastalık arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Hastalarda izlemde gelişen ekstraintestinal bulgular Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastalarda izlemde gelişen ekstraintestinal bulgular

	Crohn hastalığı (n:57) n (%)	Ülseratif kolit (n:33) n (%)	P
Cilt	31 (54,4)	7 (21,2)	0,002*
Oral aft	14 (24,6)	5 (15,1)	
Spesifik olmayan döküntü	6 (10,5)	1 (3,0)	
Oral ağrılı moniliasis	6 (10,5)	1 (3,0)	
Eritema nodozum	1 (1,7)	0 (0,0)	
Piyoderma gangrenozum	1 (1,7)	0 (0,0)	
Lökositoklastik vaskülit	1 (1,7)	0 (0,0)	
Oral piyojenik granülom	1 (1,7)	0 (0,0)	
Granülomatöz tonsilit	1 (1,7)	0 (0,0)	
Hepatobiliyer sistem	8 (14,0)	10 (30,3)	0,062
Transaminaz yüksekliği	6 (10,5)	6 (18,2)	
Pankreatit	0 (0,0)	2 (6,1)	
Sklerozan kolanjit	1 (1,7)	1 (3,0)	
Hepatit	1 (1,7)	0 (0,0)	
Kolelitiazis	0 (0,0)	1 (3,0)	
Kas iskelet sistemi	12 (21)	7 (21,2)	0,984
Artralji	7 (12,2)	6 (18,2)	
Artrit	3 (5,3)	1 (3,0)	
Sakroileit	2 (3,5)	0 (0,0)	
Diğer	12 (21)	13 (39,3)	0,061
Osteoporoz	6 (10,5)	7 (21,2)	
Osteopeni	6 (10,5)	5 (15,1)	
Plevral efüzyon	0 (0,0)	1 (3,0)	

4.1.5. Laboratuvar Tetkikleri

Crohn hastalığında hemogloblin düzeyi 4,4-16,6 g/dL arasında değişmekte olup ortalama $10,5 \pm 2,4$ g/dL, ortanca 10,8 g/dL idi. Ülseratif kolitte hemogloblin düzeyi 5,7-14,5 g/dL arasında değişmekte olup ortalama $10,8 \pm 2,4$ g/dL, ortanca 10,6 g/dL idi. İki hastalık arasında hemogloblin düzeyleri açısından farklılık yoktu ($p = 0,500$).

Crohn hastalığında beyaz küre sayısı 2800-38700/mm³ arasında değişmekte olup, ortalama 12642±6557/mm³, ortanca 11500/mm³ olduğu görüldü. Ülseratif kolitte beyaz küre sayısı 5200-31100/mm³ arasında değişmekte olup, ortalama 12108±6165/mm³, ortanca 9300/mm³ olduğu görüldü. İki hastalık arasında beyaz küre sayıları açısından farklılık yoktu ($p=0,530$).

Crohn hastalığında trombosit sayısı 145.000-2.650.000/mm³ arasında değişmekte olup, ortalama 532.263±349.840/mm³, ortanca 467.000/mm³ olduğu görüldü. Ülseratif kolitte trombosit sayısı 163.000-1.287.000/mm³ arasında değişmekte olup, ortalama 482.848±232.289/mm³, ortanca 435.000/mm³ olduğu görüldü. İki hastalık arasında trombosit sayıları açısından farklılık yoktu ($p=0,446$).

Crohn hastalığında eritrosit sedimentasyon hızı 2-120 mm/saat arasında değişmekte olup, ortalama 45,1±31,4 mm/saat, ortanca 45 mm/saat olduğu görüldü. Ülseratif kolitte eritrosit sedimentasyon hızı 3-82 mm/saat arasında değişmekte olup, ortalama 29,3±21,8 mm/saat, ortanca 22 mm/saat olduğu görüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı Crohn hastalığında ülseratif kolite göre belirgin yüksekti ($p=0,030$). Crohn hastalarının 15'inde (%26,3), ülseratif kolit hastalarının 15'inde (%45,5) ESR normaldi.

Crohn hastalığında CRP düzeyi 0-27 mg/dL arasında değişmekte olup ortalama 6,1±6,5 mg/dL, ortanca 4 mg/dL idi. Ülseratif kolitte CRP düzeyi 0-13 mg/dL arasında değişmekte olup ortalama 2,3±3,4 mg/dL, ortanca 0,8 mg/dL idi. CRP düzeyi Crohn hastalığında ülseratif kolite göre belirgin yüksekti ($p=0,001$). Crohn hastalarının 11'inde (%19,3), ülseratif kolit hastalarının 16'sında (%48,5) CRP düzeyi normaldi. Crohn hastalığında albümin düzeyi 1,2-5,0 g/dL arasında değişmekte olup ortalama 3,5±0,9 g/dL, ortanca 3,7 g/dL idi. Ülseratif kolitte albümin düzeyi 1,6-5,0 g/dL arasında değişmekte olup ortalama 3,7±0,9 g/dL, ortanca 4,1 g/dL idi. İki hastalık arasında albümin düzeyleri açısından farklılık yoktu ($p=0,135$). Hastaların başvuruındaki laboratuvar bulgularının değerleri Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların başvuruındaki laboratuvar bulgularının değerleri

	Crohn hastalığı (n:57)	Ülseratif kolit (n:33)	P
Hemoglobin (g/dL)	10,5±2,4 (10,8)	10,8±2,4 (10,6)	0,500
Beyaz küre (sayı/mm ³)	12642±6557 (11500)	12108±6165 (9300)	0,530
Trombosit (sayı/mm ³)	532.263±349.840 (467.000)	482.848±232.289 (435.000)	0,446
ESR (mm/saat)	45,1±31,4 (45)	29,3±21,8 (22)	0,030*
CRP (mg/dL)	6,1±6,5 (4)	2,3±3,4 (0,8)	0,001*
Albümin (g/dL)	3,5±0,9 (3,7)	3,7±0,9 (4,1)	0,135

Değerler ortalama±standart sapma (ortanca) olarak verilmiştir.

Başvuru anında bakılan laboratuvar tetkiklerinde en sık görülen bulgu olan dışkıda gizli kan pozitifliği 69 (%75) hastada mevcuttu. Kan tetkiklerinde en sık görülen bulgu CRP yüksekliği olup 65 (%70,7) hastada mevcuttu. Anemi 63 (%68,5), ESR yüksekliği 62 (%67,4), trombositoz 60 (%65,2) hastada mevcut olup en sık görülen diğer bulguları. Lökositoz 44 (%47,8) hastada, hipoalbüminemi 33 (%35,9) hastada mevcuttu. On sekiz (%19,6) hastada akut faz reaktanları normal sınırlarda idi. Kalprotektin toplam 54 (%58,7) hastaya bakılmış olup 2 hastada <50 mg/L, 15 hastada 50-300 mg/L arasında, 37 hastada ise >300 mg/L bulundu. Akut faz reaktanları normal olan 18 hastanın 7'sinde kalprotektin bakılmış olup hepsinde yüksek bulundu. Kalprotektin düzeyi hastaların 2'sinde 50-300 mg/L arasında, 5 hastada ise >300 mg/L olduğu görüldü. Hastaların başvuruındaki laboratuvar bulguları Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların başvuruındaki laboratuvar bulguları

	Crohn hastalığı (n:57) n (%)	Ülseratif kolit (n:33) n (%)	P
Anemi	40 (70,2)	22 (66,7)	0,729
Lökositoz	30 (52,6)	14 (42,4)	0,300
Trombositoz	37 (64,9)	22 (66,7)	0,552
ESR yüksekliği	42 (73,7)	18 (54,5)	0,063
CRP yüksekliği	46 (80,7)	17 (51,5)	0,004*
Hipoalbüminemi	23 (40,4)	10 (30,3)	0,340
GGT yüksekliği	10 (17,5)	5 (15,2)	0,769
ALT/AST yüksekliği	3 (5,3)	2 (6,1)	0,874
Dışkıda gizli kan pozitifliği	37 (64,9)	30 (90,9)	0,022*

4.1.6. Görüntüleme Yöntemleri

Abdomen USG 64 (%69,6) hastaya yapılmış olup 38'inde (%59,3) anormal bulgu saptanmadı. En sık görülen bulgu lenfadenopati olup 26 (%40,6) hastada mevcuttu. Sırasıyla organomegali 17 (%26,5), bağırsak duvar kalınlaşması 17 (%26,5) ve serbest sıvı 11 (%17,1) hastada görülmüştür. Organomegalisi olan 17 hastanın 9'unda (%9,8) hepatomegali, 5'inde (%5,4) hepatosplenomegali ve 3'ünde (%3,3) splenomegali görüldü. Bağırsak duvar kalınlaşması olan 17 hastanın 7'sinde (%7,6) terminal ileumda, 6'sında (%6,5) kolonda ve 4 (%4,3) hastada diğer ileal segmentlerde olduğu saptandı.

Abdomen BT, 20 (%21,7) hastaya yapılmış olup 7'sinde (%35) anormal bulgu saptanmadı. En sık görülen bulgu organomegali 13 (%65) hastada mevcuttu. Sırasıyla lenfadenopati 12 (%60), duvar kalınlaşması 12 (%60) ve serbest sıvı 6 (%30) hastada mevcuttur. Organomegalisi olan 13 hastanın 8'inde (%40) hepatomegali, 3'ünde (%15) hepatosplenomegali ve 2'sinde (%10) splenomegali görüldü. Duvar kalınlaşması olan 12 hastanın 5'inde (%25) kolonda, 4'ünde (%20) terminal ileumda ve 4 (%20) hastada diğer ileal segmentlerde duvar kalınlaşması saptandı.

Abdomen MRI, 15 hastaya yapılmış olup 7'sinde (%46) anormal bulgu saptanmadı. En sık görülen bulgu organomegali olup 7 (%46) hastada mevcuttu. Sırasıyla lenfadenopati 4 (%26,6), duvar kalınlaşması 3 (%20) ve serbest sıvı 3 (%20) hastada görüldü. Organomegalisi olan 7 hastanın 4'ünde (%26,6) hepatomegali, 2'sinde (%13,3) hepatosplenomegali ve 1 (%6,6) hastada splenomegali görüldü.

Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi toplam 18 (19,6) hastaya yapılmış olup 2'sinde (%11,1) sklerozan kolanjit ile uyumlu bulgu saptandı.

Özefagus-mide-duodenum grafisi 24 (%26,1) hastaya yapılmış olup 17'sinde (%70,8) anormal bulgu saptanmadı. Beş (%20,8) hastada gastroözefageal reflü, 1 (%4,1) hastada özefagus pasajında yavaşlama ve 1 (%4,1) hastada duodenumda darlık saptandı. İnce bağırsak pasaj grafisi toplam 22 (%23,9) hastaya yapılmış olup 13'ünde (%59) anormal bulgu saptanmadı. En sık görülen bulgu ince bağırsaklarda ödem ve genişleme olup 6 (%27,2) hastada saptandı. İki (%9) hastada ince bağırsak pasajında yavaşlama, 1 (%4,5) hastada pasajda hızlanma ve 1 (%4,5) hastada striktür görüldü. Kolon tetkiki 8 (%8,7) hastaya yapılmış olup 3'ünde (%37,5) anormal bulgu

saptanmadı. İki (%25) hastada fistül, 2 (%25) hastada kolit ile uyumlu bulgular ve 1 (%12,5) hastada kolonda darlık saptandı.

4.1.7. Endoskopik Bulgular

Tanı anında ÖGD 83 (%90) hastaya yapılmış olup 1 hastada özefagusta darlık, 1 hastada da özefagusta derin ülser nedeniyle mide ve distaline geçilemedi. Özefagogastroduodenoskopi yapılan hastaların 29'unda (%35) anormal bulgu saptanmadı. Hastaların 12'sinde (%14,4) özefagus tutulumu, 81 hastanın 45'inde (%55,5) mide tutulumu ve 15'inde (%18,5) duodenum tutulumu saptandı. Endoskopik değerlendirmede özefagus sıklıkla (%85,5) normal olup en sık görülen anormal bulgu ülserdi. Hastaların %55,5'inde midede tutulum olup en sık görülen bulgu hiperemi idi (%35,8). Sırasıyla ödem, nodülerite ve tuz biber manzarası da görülen diğer bulguları. Üç hastada midede ülser mevcuttu. Duodenum hastaların %81,5'inde normal olup en sık saptanan anormal bulgu atrofi idi. Sırasıyla hiperemi, ülser, nodülerite ve ödem diğer bulguları.

Crohn hastalarının 53'üne endoskopi yapılmış olup en sık tutulum midede saptandı. Midede tutulum hastaların 29'unda (%49,1), duodenum tutulumu 12'sinde (%21) ve özefagus tutulumu 11'inde (%19,3) mevcuttu. Ülseratif kolit hastalarının 28'ine ÖGD yapılmış olup en sık tutulum midede saptandı. Midede tutulum hastaların 15'inde (%53,6), duodenumda tutulum 3 hastada olup 1'inde ödem ve hiperemi, diğer ikisinde atrofi mevcuttu. Duodenumda atrofi olan hastalardan birinin çölyak tanısı mevcuttu. Bir hastada özefagusta varisi olup bu hasta DOCK8 eksikliği, sklerozan kolanjit ve portal hipertansiyon tanısı olan bir hasta idi. Her iki hastalık arasında özefagus, mide veya duodenum tutulumu arasında anlamlı fark görülmedi. Hastaların özefagogastroduodenoskopi bulgularının değerlendirilmesi Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Hastaların özefagogastroduodenoskopi bulgularının değerlendirilmesi

		Crohn hastalığı (n:53) n (%)	Ülseratif kolit (n:28) n (%)	P
Özefagus (n:83)	Normal	42 (79,2)	27 (96,4)	0,058
	Ülser	7 (13,2)	0 (0,0)	
	Hiperemi	3 (5,7)	0 (0,0)	
	Darlık	1 (1,9)	0 (0,0)	
	Varis	0 (0,0)	1 (3,6)	
Mide (n:81)	Normal	23 (45,1)	13 (46,4)	0,807
	Hiperemi	18 (35,3)	10 (35,7)	
	Ödem	9 (17,6)	7 (25)	
	Nodülerite	10 (19,6)	5 (17,8)	
	Tuz biber manzarası	7 (13,7)	3 (7,1)	
	Ülser	3 (5,9)	0 (0,0)	
	Portal gastropati	0 (0,0)	1 (3,6)	
Duodenum (n:81)	Normal	39 (76,5)	25 (89,2)	0,314
	Atrofi	3 (5,9)	2 (7,1)	
	Hiperemi	3 (5,9)	1 (3,6)	
	Ülser	4 (7,8)	0 (0,0)	
	Nodülerite	3 (5,9)	0 (0,0)	
	Ödem	0 (0,0)	1 (3,6)	

Tanı anında kolonoskopi tüm hastalara yapılmış olup 3 hastada inen kolon ve proksimaline geçilemeyip rektosigmoidoskopi yapıldı. Yetmiş sekiz hastada kolonun tamamı görüntülenebildi. Yetmiş beş hastada terminal ileuma kadar geçildi. Crohn hastalarının tümünde ÖGD ve/veya kolonoskopide anormal bulgu saptandı. En sık tutulum ileokolonik tutulum olup Crohn hastalarının 26'sında (%45,6) mevcuttu. Sırasıyla 11'inde (%19,3) kolonik tutulum, 7'sinde (%12,3) ileal/sınırlı çekum tutulumu ve 3'ünde (%5,3) izole üst GİS tutulumu mevcuttu. On hastada terminal ileum değerlendirilemediği için sınıflandırma yapılamadı. Crohn hastalarında kolonda tutulum toplam 47 (%82,4) hastada saptandı. En sık pankolit görünümü olup hastaların 22'sinde (%38,6) mevcuttu. Sırasıyla 11'inde (%19,3) sol kolon tutulumu, 10'unda (%17,5) atlamalı tutulum, 3'ünde (%5,3) yaygın tutulum ve 1 (%1,7) hastada proktolit

mevcuttu. Yedi (%12,3) hastada kolon tamamen normalken terminal ileumda tutulum vardı. Üç (%5,3) hastada terminal ileum ve kolon tamamen normaldi. Crohn hastalarının endoskopik bulgularına göre sınıflandırılması Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Crohn hastalarının endoskopik bulgularına göre sınıflandırılması⁴

	Sayı (n:57)	%
İleal/sınırlı çekum tutulumu (L1)	7	12,3
Kolonik tutulum (L2)	11	19,3
İleokolonik tutulum (L3)	26	45,6
İzole üst GİS tutulumu (L4)	3	5,3
Değerlendirilemeyen	10	17,5

Ülseratif kolit hastalarının tümünde kolonoskopide anormal bulgu saptandı. En sık görülen bulgu pankolit olup 18 (%54,5) hastada mevcuttu. Sırasıyla sol kolon tutulumu 8 (%24,2) hastada, yaygın tutulum 5 (%15,2) hastada ve proktit 2 (%6,1) hastada mevcuttu. Beş (%15,1) hastada “backwash ileit” mevcuttu. Ülseratif kolit hastalarının kolonoskopi bulgularının sınıflaması Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Ülseratif kolit hastalarının kolonoskopi bulgularının sınıflaması⁴

	Sayı (n:33)	%
Proktit (E1)	2	6,1
Sol kolon tutulumu (E2)	8	24,2
Yaygın tutulum (E3)	5	15,2
Pankolit (E3)	18	54,5

Kolonoskopide en sık görülen bulgu ülserdi. Hastaların 62’sinde (%67,3) kolon bölgelerinden en az birinde ülser mevcuttu. Fragilite 45 (%48,9) ve hiperemi 43 (%46,7) hastada mevcuttu. Sırasıyla vaskülaritede azalma, ödem, polip ve haustrasyon kaybı diğer sık görülen bulguları. Crohn hastalarının 4’ünde (%7) fistül ağzı görünümü ve 1’inde (%1,7) kolonda darlık mevcuttu. Fragilite, ülseratif kolit hastalarının 25’inde (%75,7), Crohn hastalarının 19’unda (%33,3) olup ülseratif kolit

hastalığında anlamlı derecede sıklıkla ($p<0,0001$). Kolonoskopide saptanan diğer bulgular açısından her iki hastalık arasında anlamlı farklılık yoktu. Hastaların kolonoskopi bulgularının değerlendirilmesi Tablo 4.9’da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Hastaların kolonoskopi bulgularının değerlendirilmesi

	Crohn hastalığı (n:57) n (%)	Ülseratif kolit (n:33) n (%)	p
Ülser	35 (61,4)	26 (78,8)	0,089
Fragilite	19 (33,3)	25 (75,7)	<0,0001*
Hiperemi	24 (42,1)	18 (54,5)	0,254
Vaskülaritede azalma	14 (24,6)	13 (39,4)	0,139
Ödem	12 (21)	9 (27,3)	0,452
Polip	9 (15,8)	4 (12,1)	0,706
Haustrasyon kaybı	5 (8,8)	7 (21,2)	0,094
Psödopolip	4 (7)	4 (12,1)	0,447
Nodülerite	5 (8,8)	0 (0,0)	NA
Fistül	4 (7)	0 (0,0)	NA
Darlık	1 (1,7)	0 (0,0)	NA

NA: Non-applicable (Uygulanamaz)

4.1.8. Histopatolojik Bulgular

Özefagusta darlık ve derin ülseri olan 2 hasta dışındaki 81 hastaya özefagus, mide ve duodenumun histopatolojik değerlendirmesi yapıldı. Özefagus hastaların %85,2’sinde normal olup 12 (%14,8) hastada özefajit mevcuttu. Mide hastaların 56’sında (%69,1) normal olup 23 (%28,4) hastada gastrit mevcuttu. Gastrit saptanan hastaların 10’unda (%43,4) *H.pylori* saptandı. Duodenum hastaların 60’ında (%74) normal olup en sık rastlanan anormal bulgu duodenitti. Duodenit 20 (%24,7) hastada olup 1 tanesi granülomatöz duodenitti. Bir hastada duodenumda giardia saptandı. Crohn hastalarının 11’inde, ülseratif kolit hastalarının 1’inde özefajit saptanmış olup anlamlı farklılık görüldü ($p=0,033$). Crohn hastalarının 16’sında gastrit, 1’inde hafif inflamasyon görüldü. Ülseratif kolit hastalarının 5’inde gastrit, 1’inde hafif

inflamasyon saptandı. Mide tutulumu açısından her iki hastalık arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,409$). Crohn hastalarının 11'inde duodenit, 1'inde granülomatöz duodenit saptanmış olup ülseratif kolit hastalarının 2'sinde duodenit, 1'inde çölyak ile uyumlu bulgular saptandı. Duodenum tutulumu açısından her iki hastalık arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,056$). Üst sindirim sistemi histopatolojik bulgularının değerlendirilmesi Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10. Üst sindirim sistemi histopatolojik bulgularının değerlendirilmesi

		Crohn hastalığı (n:51) n (%)	Ülseratif kolit (n:28) n (%)	p
Özefagus	Normal	40 (78,4)	27 (96,4)	0,033*
	Özefajit	11 (21,6)	1 (3,6)	
Mide	Normal	34 (66,7)	22 (78,6)	0,409
	Gastrit	16 (31,3)	5 (17,8)	
	Hafif inflamasyon	1 (2)	1 (3,6)	
Duodenum	Normal	35 (68,6)	25 (89,3)	0,056
	Duodenit	15 (29,4)	2 (7,1)	
	Granülomatöz duodenit	1 (2)	0 (0,0)	
	Çölyak bulguları	0 (0,0)	1 (3,6)	

Kolonoskopi tanı anında tüm hastalara yapılmış olup Crohn hastalığı tanısı olan 6 (%6,5) hastada tamamen normaldi. En sık rastlanan anormal bulgu aktif kolit olup 66 (%71,7) hastada mevcuttu. Sırasıyla kronik aktif kolit, hafif inflamasyon, kronik kolit, fokal aktif kolit ve foliküler lenfoid hiperplazi diğer bulguları. Yirmi beş (%27,1) hastada ülser, 4 (%4,3) hastada granülom mevcuttu. Kriptit, kript apsisi, kript distorsiyonu, bazal plazmositoz, lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu histopatolojik değerlendirmede görülen diğer bulguları. Her iki hastalıkta da histopatolojik değerlendirmede en sık görülen bulgu aktif kolitti. Alt sindirim sistemi histopatolojik bulgularının değerlendirilmesi Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Alt sindirim sistemi histopatolojik bulgularının değerlendirilmesi

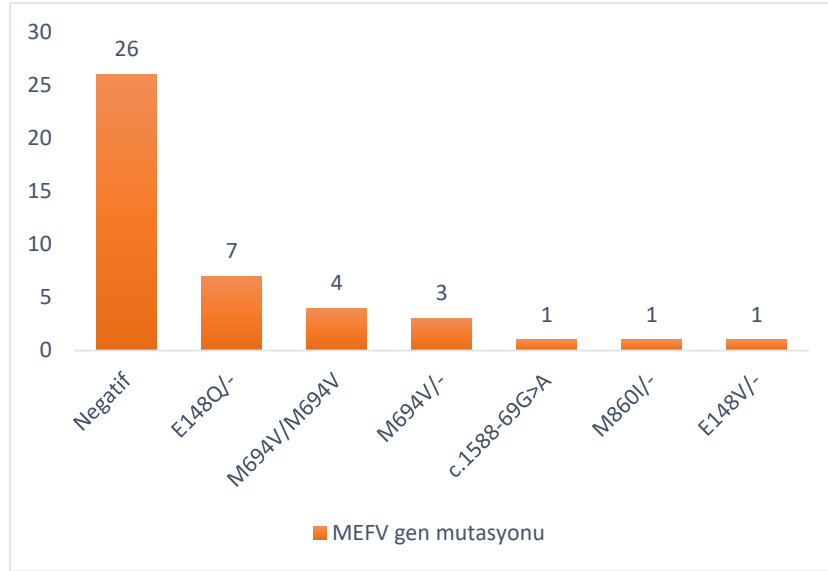
	Crohn hastalığı (n: 57) n (%)	Ülseratif kolit (n: 33) n (%)	P
Normal	6 (10,5)	0 (0,0)	0,149
Aktif kolit	39 (68,5)	26 (78,8)	
Kronik aktif kolit	3 (5,3)	6 (18,2)	
Hafif inflamasyon	4 (7)	1 (3)	
Kronik kolit	3 (5,3)	0 (0,0)	
Fokal aktif kolit	1 (1,7)	0 (0,0)	
Foliküler lenfoid hiperplazi	1 (1,7)	0 (0,0)	

4.1.9. FMF Değerlendirilmesi

Kırk altı hastada FMF için genetik çalışma yapıldı. Hastaların 29'unda (%63) herhangi bir mutasyon saptanmaz iken, 17 (%37) hastada MEFV geninde en az bir mutasyon saptandı. Seksen altı allelde 21 mutasyon saptanmış olup allel frekansı %22,8 olarak hesaplandı. Mutasyon saptanan 11 hastada Crohn hastalığı, 5 hastada ülseratif kolit ve 1 hastada sınıflanamayan kolit tanısı mevcuttu. Mutasyonu olan hastaların 7'sine (%41,2) klinik olarak FMF düşünülerek kolşisin tedavisi verildi. Kolşisin alan hastaların 4'ünde M694V homozigot, 1'inde M694V heterozigot, 1'inde E148Q heterozigot ve 1'inde M680I heterozigot mutasyonu görüldü. Hastaların MEFV mutasyonlarının değerlendirilmesi Tablo 4.12 ve Şekil 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Hastaların MEFV mutasyonlarının değerlendirilmesi

	Crohn hastalığı (n:34) n (%)	Ülseratif kolit (n: 10) n (%)	Sınıflanamayan kolit (n: 2) n (%)
Mutasyon yok	23 (64,5)	5 (50)	1 (50)
Mutasyon var	11 (35,5)	5 (50)	1 (50)



Şekil 4.3. Hastaların MEFV gen mutasyonlarının değerlendirilmesi

4.1.10. İmmünolojik Değerlendirme

Kırk sekiz (%52,1) hastaya immünolojik değerlendirme yapılmış olup 28'inde (%58,3) anormal bulgu saptanmadı. Crohn hastalarının 36'sına (%63,2) immünolojik değerlendirme yapılmış olup 21'i (%58,3) normaldi. Ülseratif kolit hastalarının 11'ine (%33,3) immünolojik değerlendirme yapılmış olup 6'sı (%54,5) normaldi. Sınıflanamayan kolit hastalarından birine immünolojik değerlendirme yapılmış olup normal sınırlarda idi. En sık saptanan hastalık hipogamaglobülinemi ve hiper immünoglobülin E olup 4'er hastada mevcuttu. Eşlik eden immünolojik anormallik açısından Crohn hastalığı ve ülseratif kolit arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,225$). Hastaların immünolojik değerlendirmesi Tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Hastaların immünolojik değerlendirmesi

	Crohn hastalığı (n:36) n (%)	Ülseratif kolit (n: 11) n (%)	P
Normal	21(58,3)	6 (54,5)	0,225
Hipogamaglobulinemi	4 (11,1)	0 (0,0)	
Hiper immünglobülin E	2 (5,5)	2 (18,2)	
CVID	2 (5,5)	1 (9,1)	
X'e bağlı agamaglobülinemi	1 (2,8)	0 (0,0)	
CD3 reseptör defekti	1 (2,8)	0 (0,0)	
IL12 reseptör mutasyonu	1 (2,8)	0 (0,0)	
IL10 reseptör eksikliği	1 (2,8)	0 (0,0)	
İzole CD4 eksikliği	1 (2,8)	0 (0,0)	
DOCK8 eksikliği	0 (0,0)	1 (9,1)	
LRBA defekti	0 (0,0)	1 (9,1)	
Kronik granülomatöz hastalık	1 (2,8)	0 (0,0)	
Siklik nötropeni	1 (2,8)	0 (0,0)	

4.1.11. Tedavi

Hastalara remisyon sağlamak için en sık 5-ASA, steroid ve azatiyopürin tedavileri verildi. Crohn hastalığında en sık steroid tedavisi verilmiş olup hastaların 47'sine (%88,7) verildi. Sırasıyla 44 (%83) hastada 5-ASA ve 39 (%73,6) hastada azatiyopürin kullanıldı. Kombinasyon tedavisinde en sık 5-ASA, steroid ve azatiyopürinin üçü birlikte verilmiş olup 31 (%58,5) hastada kullanıldı. İkili kombinasyon tedavisinde steroid ve 5-ASA 7 (%13,2) hastaya, steroid ve azatiyopürin 8 (%15,1) hastaya verildi. Ülseratif kolitte en sık 5-ASA kullanılmış olup 30 (%93,7) hastaya verildi. Sırasıyla 25 (%78,1) hastada steroid ve 25 (%78,1) hastada azatiyopürin kullanıldı. Hastaların önemli bir kısmına (%65,6) kombinasyon tedavisinde 5-ASA, steroid ve azatiyopürinin üçü birlikte kullanıldı. İkili kombinasyon tedavisinde steroid ve 5-ASA 2 (%6,2) hastaya, steroid ve azatiyopürin

2 (%6,2) hastaya, azatiyopürin ve 5-ASA 2 (%6,2) hastaya verildi. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit arasında uygulanan tedaviler arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

İzlemde konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen 10 hastaya anti-TNF tedavisi verilmiş olup 8'inde infliksimab, 2'sinde adalimumab kullanıldı. Adalimumab alan hastalardan birinde önce infliksimab verilmiş olup yarar görmemesi üzerine adalimumab tedavisine geçildi. Hastaların 9'unda anti-TNF tedavi azatiyopürin ile birlikte verilmiş olup fistülizan Crohn hastalığı ile başvurmuş olan 1 hastada azatiyopürin verilmeksizin anti-TNF tedavi verildi. Anti-TNF tedavi alan hastaların 7'si Crohn hastası, 3'ü ülseratif kolit hastası idi. Crohn hastalığında anti-TNF tedavi daha sık kullanılmış olmakla birlikte hastalıklar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Crohn hastalarında remisyon indüksiyonda tek başına enteral beslenme (EEN) tedavisi 1 hastada denenmiş olmakla birlikte hasta uyumsuzluğu nedeniyle devam edilemedi. İzlemde 29 hastaya beslenme durumunun desteklenmesi amaçlı enteral ürün verildi. Hastalara tedavide verilen ilaçlar Tablo 4.14'te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Hastalara tedavide verilen ilaçlar

	Crohn hastalığı (n: 53) n (%)	Ülseratif kolit (n:32) n (%)	p
5-ASA	44 (83)	30 (93,7)	0,153
Steroid	47 (88,7)	25 (78,1)	0,190
Azatiyopürin	39 (73,6)	25 (78,1)	0,638
5-ASA+steroid	7 (13,2)	2 (6,2)	0,312
5-ASA+azatiyopürin	0 (0,0)	2 (6,2)	0,066
Steroid+azatiyopürin	8 (15,1)	2 (6,2)	0,220
5-ASA+steroid+ azatiyopürin	31 (58,5)	21 (65,6)	0,513
Anti-TNF tedavi	7 (13,2)	3 (9,3)	
İnfliksımab	6 (11,3)	2 (6,2)	0,438
Adalimumab	1 (1,9)	1 (3,1)	0,715

İzlemde 10 hastaya cerrahi işlem yapılmış olup 3 hastaya perianal apse drenajı, 2 hastaya fistülektomi, 1 hastaya fistülektomi ve perforasyon onarımı, 1 hastaya rektosigmoidektomi, 1 hastaya hemoroidektomi ve kript apsesi eksizyonu yapıldı.

Karında kitle ile başvuran bir hastaya tanısal laparotomi ve parsiyel kolektomi operasyonu yapıldı. Tüm tedavilere rağmen dirençli hastalık olarak izlenen bir ülseratif kolit hastasına total kolektomi yapıldı. Kolektomi sonrası hasta remisyona girdi.

İmmün yetmezlik tanısı olan 20 hastanın 4'üne kemik iliği transplantasyonu yapıldı. Kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların tanıları LRBA defekti, DOCK8 eksikliği, CD3 reseptör defekti ve IL10 reseptör eksikliği idi. DOCK8 eksikliği hastanın kemik iliği nakli başarısız oldu. CD3 reseptör eksikliği tanısı olan hasta dirençli hastalık olarak izlendi. IL10 reseptör eksikliği ve LRBA defekti tanısı olan hastaların kemik iliği nakli başarılı oldu. Nakil sonrası izlemde İBH bulguları düzelen hastaların almakta olduğu tedavileri kesildi. İki hasta dışındaki remisyonda izlenen 5 hastanın almakta olduğu tedaviler kesildi.

4.1.12. Hastalık Şiddeti

Başvuruda hesaplanan aktivite indeksine göre 46 (%50) hasta ağır şiddetli hastalık, 30 (%32,6) hasta orta şiddetli hastalık ve 14 (%15,2) hasta hafif şiddetli hastalık ile başvurdu. İki (%2,2) hastanın yaşı küçük olması nedeniyle aktivite indeksi hesaplanamadı. Crohn hastalarının 31'i (%54,4) ağır hastalık, 15'i (%26,3) orta şiddetli hastalık, 10'u (%17,5) hafif hastalık olarak başvurdu. Bir hastanın yaşı küçük olması nedeniyle aktivite indeksi hesaplanamadı. Ülseratif kolit hastalarının 14'ü (%42,4) ağır hastalık, 15'i (%45,5) orta şiddetli hastalık, 4'ü (%12,1) hafif şiddetli hastalık ile başvurdu. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit arasında başvurudaki hastalık şiddetleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,182$).

İzlemde Crohn hastalarının 48'inde hastalık şiddetinin iyiye gittiği, 4 hastanın aynı kaldığı görüldü. Kötüleşen hasta olmadığı görüldü. Crohn hastalarının kontroldeki hastalık şiddetinin gelişine göre anlamlı derecede hafiflemiş olduğu görüldü ($p<0,0001$).

İzlemde ülseratif kolit hastalarının 27'sinin hastalık şiddetinin iyiye gittiği, 4 hastanın aynı kaldığı ve 1 hastanın kötüleştiği görüldü. Ülseratif kolit hastalarının kontroldeki hastalık şiddetinin gelişine göre anlamlı derecede hafiflemiş olduğu görüldü ($p<0,0001$). Her iki hastalık grubunda da hastaların büyük bir kısmının (Crohn'da %77,3 ve ülseratif kolitte %71,9) remisyona girdiği görüldü. Crohn

hastalığı ve ülseratif kolit arasında son kontroldeki hastalık şiddeti açısından anlamlı fark görülmedi ($p=0,515$). Hastaların ilk başvuru ve kontroldeki hastalık şiddetlerinin değerlendirilmesi Tablo 4.14'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Hastaların ilk başvuru ve kontroldeki hastalık şiddetlerinin değerlendirilmesi

	Crohn hastalığı n (%)			Ülseratif kolit n (%)		
	İlk başvuru (n:57)	Kontrol (n:53)	p	İlk başvuru (n:33)	Kontrol (n:32)	p
Ağır	31 (54,4)	2 (3,8)	<0,0001*	14 (42,4)	1 (3,1)	<0,0001*
Orta	15 (26,3)	2 (3,8)		15 (45,5)	4 (12,5)	
Hafif	10 (17,5)	8 (15,1)		4 (12,1)	4 (12,5)	
Remisyon	0 (0,0)	41 (77,3)		0 (0,0)	23 (71,9)	
Değerlendirilemedi	1 (1,8)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	

4.1.13. İlaç Yan Etkisi

Toplam 87 hasta kontrole gelmiş olup 18'inde (%20,6) ilaç yan etkisi gözlemlendi. En sık hematolojik yan etkiler görülmüş olup 6 (%6,9) hastada lökopeni, 1 (%1,1) hastada pansitopeni, 1 (%1,1) hastada ciltte döküntü, 1 (%1,1) hastada steroide bağlı akne, yine 1 (%1,1) hastada steroide bağlı hiperglisemi, 3 (%3,4) hastada adrenal baskılanma, 2 (%2,3) hastada infliksimaba bağlı ürtiker, 1 (%1,1) hastada infliksimaba bağlı anafilaksi, 1 (%1,1) hastada azatiyopürine bağlı tremor ve 1 (%1,1) hastada da proteinüri gelişti. Alerjik reaksiyon gelişen hastalarda ilaçlara tedavi öncesi premedikasyon yapıp desensitizasyon protokolü uygulanarak devam edildi.

4.1.14. İzlemde Gelişen Komplikasyonlar

İzlemde hastaların 19'unda komplikasyon gelişti. En sık görülen komplikasyon lineer büyüme geriliği olup son kontrolde 12 Crohn hastası, 2 ülseratif kolit olmak üzere toplam 14 hastada (%16,1) mevcuttu. Büyüme geriliği olan ülseratif kolit

hastaları, immun yetmezlik tanısı (LRBA defekti ve DOCK8 eksikliği) alan hastalardı. Crohn hastalığında büyüme geriliği ülseratif kolite göre belirgin sık görülmekle birlikte anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,058$). Crohn hastalığı tanısı olan 1 hastada perforasyon, 1 hastada enteroenterik fistül, 2 hastada striktür, 1 hastada volvulus, 1 hastada obstrüksiyon görüldü. Bir hasta, hastalık aktivasyonu ile kaybedildi. Ülseratif kolit hastalarının birinde masif GİS kanaması gelişti. Crohn hastalığında komplikasyon sıklığı ülseratif kolite göre anlamlı derecede daha sıktı ($p=0,015$). Hastaların izlemde gelişen komplikasyonlarının değerlendirilmesi Tablo 4.16'da gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Hastaların izlemde gelişen komplikasyonlarının değerlendirilmesi

	Crohn hastalığı (n:57)	Ülseratif kolit (n:33)	
	n (%)	n (%)	p
Lineer büyüme geriliği	12 (21)	2 (6,1)	0,058
Perforasyon	1 (1,7)	0 (0,0)	
Enteroenterik fistül	1 (1,7)	0 (0,0)	
Striktür	2 (3,5)	0 (0,0)	
Volvulus	1 (1,7)	0 (0,0)	
Obstrüksiyon	1 (1,7)	0 (0,0)	
Kanama	0 (0,0)	1 (3,0)	
Mortalite	1 (1,7)	0 (0,0)	
TOPLAM	19 (33,3)	3 (9,1)	0,015*

4.1.15. İzlem

İzlemde 5 hastanın hiç kontrole gelmediği görüldü. Kontrole gelen 87 (%94,6) hastanın 74'ü (%85) izlem süresince en az bir kez remisyona girerken 13'ü (%15) dirençli hastalık olarak izlendi. Dirençli 13 hastanın 8'inde (%61,5) Crohn hastalığı, 4'ünde (%30,8) ülseratif kolit ve 1'inde (%7,7) sınıflanamayan kolit tanısı mevcuttu. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit arasında remisyona girme oranları açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,739$). Kırk sekiz (%52,2) hasta erişkine devir olması veya başka

bir merkeze başvurması nedeniyle izlemiden çıkmışken, 44 (%47,8) hastanın halen bölümümüzde izlemi devam etmektedir.

Toplam izlem süresi Crohn hastalığında 1 ay ile 9,9 yıl arasında değişmekte olup ortalama $3,3\pm2,7$ yıl, ortanca 2,4 yıldır. Ülseratif kolitte 1 ay ile 7 yıl arasında değişmekte olup ortalama $2,7\pm1,9$ yıl, ortanca 2,2 yıldır. Her iki hastalık arasında izlem süresi açısından farklılık yoktu ($p=0,558$). İlk remisyona girme süresi Crohn hastalığında 2 hafta-3,6 yıl arasında değişmekte olup ortalama $0,6\pm0,8$ yıl, ortanca 0,2 yıldır. Ülseratif kolitte 1 ay ile 1,2 yıl arasında değişmekte olup ortalama $0,4\pm0,3$ yıl, ortanca 0,2 yıldır. Her iki hastalık arasında ilk remisyona girme süresi açısından farklılık yoktu ($p=0,958$).

Toplam remisyon süresi Crohn hastalığında 1 ay ile 7,9 yıl arasında değişmekte olup ortalama $3,0\pm2,1$ yıl, ortanca 2,4 yıldır. Ülseratif kolitte 0,2-6,2 yıl arasında değişmekte olup ortalama $2,1\pm1,6$ yıl, ortanca 1,7 yıldır. Her iki hastalık arasında toplam remisyon süresi açısından farklılık yoktu ($p=0,074$). Relaps sayısı Crohn hastalığında 1-5 arasında değişmekte olup ortalama $1,6\pm1,2$ ve ortanca 1 idi. Ülseratif kolitte 1-5 arasında değişmekte olup ortalama $1,5\pm1,0$ ve ortanca 1 idi. Her iki hastalık arasında toplam relaps sayısı açısından farklılık yoktu ($p=0,868$). Toplam relaps süresi Crohn hastalığında 1 ay ile 2 yıl arasında değişmekte olup ortalama $0,6\pm0,6$ yıl, ortanca 0,4 yıldır. Ülseratif kolitte 1 ay ile 2 yıl arasında değişmekte olup ortalama $0,6\pm0,5$ yıl, ortanca 0,4 yıldır. Her iki hastalık arasında toplam relaps süresi açısından farklılık yoktu ($p=0,595$). Hastaların izlem, relaps ve remisyon sürelerinin değerlendirilmesi Tablo 4.17’de gösterilmiştir.

Tablo 4.17. Hastaların izlem, relaps ve remisyon sürelerinin değerlendirilmesi

	Crohn hastalığı		Ülseratif kolit		P
	Min-Maks	Ortalama+SD (Ortanca)	Min-Maks	Ortalama+SD (Ortanca)	
İzlem süresi (yıl)	0,1-9,9	$3,3\pm2,7$ (2,4)	0,1-7,0	$2,7\pm1,9$ (2,2)	0,558
Remisyona girme süresi (yıl)	0,05-3,6	$0,6\pm0,8$ (0,2)	0,1-1,2	$0,4\pm0,3$ (0,2)	0,958
Remisyon süresi (yıl)	0,1-7,9	$3,0\pm2,1$ (2,4)	0,2-6,2	$2,1\pm1,6$ (1,7)	0,074
Relaps sayısı	1,0-5,0	$1,6\pm1,2$ (1)	1,0-5,0	$1,5\pm1,0$ (1)	0,868
Relaps süresi (yıl)	0,1-2	$0,6\pm0,6$ (0,4)	0,1-2	$0,6\pm0,5$ (0,4)	0,595

4.2. Semptom Başlama Yaşına Göre Hastaların Değerlendirilmesi

4.2.1. Hastaların Genel Özellikleri

Hastaların 36'sının (%39,1) 6 yaşından önce (çok erken başlangıçlı İBH), 24'ünün (%26,1) 2 yaşından önce, 12'sinin (%13) neonatal dönemde ilk yakınmasının başladığı görüldü. Neonatal başlangıç gösterenlerin 10'u (%83,4) Crohn hastası olup, 1'inde (%8,3) ülseratif kolit, 1'inde (%8,3) sınıflanamayan kolit tanısı mevcuttu. Altı yaş altındaki hastaların 23'ü (%63,9) erkek, 13'ü (%36,1) kızdı. Altı yaş üstündeki hastaların 34'ü (%60,7) erkek, 22'si (%39,3) kızdı. Her iki yaş grubunda kız erkek arasında farklılık görülmedi ($p=0,760$). Altı yaş altında hastaların 27'sinde (%75), 6 yaş üstünde 30'unda (%53,6) Crohn hastalığı tanısı olup çok erken başlangıçlı grupta belirgin olarak Crohn hastalığı sıklığı yüksek bulundu ($p=0,010$).

Çok erken başlangıçlı grupta anne-baba arası akrabalık ve ailede İBH öyküsü daha sık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Semptom başlama yaşına göre hastaların demografik özellikleri Tablo 4.18'de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Semptom başlama yaşına göre hastaların demografik özellikleri

		<6 yaş (n:36) n (%)	>6 yaş (n:56) n (%)	P
Cinsiyet	Erkek	23 (63,9)	34 (60,7)	0,760
	Kız	13 (36,1)	22 (39,3)	
Tanı	Crohn hastalığı	27 (75)	30 (53,6)	0,010*
	Ülseratif kolit	7 (19,4)	26 (46,4)	
Akrabalık öyküsü		14 (38,9)	18 (32,1)	0,507
Ailede İBH öyküsü		5 (13,9)	7 (12,5)	0,847

Başvuru yaşı 6 yaş altı grupta 0,2 ile 13,8 yıl arasında değişmekte olup ortalama $3,4 \pm 3,2$ yıl, ortanca 2,2 yıl olduğu görüldü. Altı yaş üstü grupta başvuru yaşı 6,3 ile 17,2 yıl arasında değişmekte olup ortalama $12,4 \pm 3$ yıl, ortanca 12,7 yıl olduğu görüldü. Çok erken başlangıçlı İBH'larda başvuru yaşı 6 yaş üstünde başlayanlara göre anlamlı derecede daha küçüktü ($p<0,0001$).

Semptom başlama yaşı 6 yaş altı grupta 1 ay ile 6 yıl arasında değişmekte olup ortalama $1,6\pm1,8$ yıl, ortanca 0,9 yıl olduğu görüldü. Altı yaş üstü grupta semptom başlama yaşı 6,2 ile 17,2 yıl arasında değişmekte olup ortalama $11,7\pm3,1$ yıl, ortanca 11,9 yıl olduğu görüldü.

Tanı yaşı 6 yaş altı grupta 0,4 ile 13,9 yıl arasında değişmekte olup ortalama $3,6\pm3,2$ yıl, ortanca 2,5 yıl olduğu görüldü. Altı yaş üstü grupta tanı yaşı 6,4 ile 17,5 yıl arasında değişmekte olup ortalama $12,6\pm3,0$ yıl, ortanca 13,2 yıl olduğu görüldü. Çok erken başlangıçlı İBH'larda tanı yaşı 6 yaş üstünde başlayanlara göre anlamlı derecede daha küçüktü ($p<0,0001$).

İlk semptomdan tanıya kadar geçen süre 6 yaş altı grupta 0,2 ile 13,8 yıl arasında değişmekte olup ortalama $2,0\pm2,7$ yıl, ortanca 1,1 yıl olduğu görüldü. Altı yaş üstü grupta semptom başlangıcı ile tanı arasında geçen süre 1 ay ile 4,1 yıl arasında değişmekte olup ortalama $0,9\pm1,0$ yıl, ortanca 0,4 yıl olduğu görüldü. Çok erken başlangıçlı İBH'larda ilk semptomdan tanıya kadar geçen süre 6 yaş üstünde başlayanlara göre anlamlı derecede daha uzundu ($p=0,003$). Semptom başlama yaşına göre hastaların değerlendirmesi Tablo 4.19'da gösterilmiştir.

Tablo 4.19. Semptom başlama yaşına göre hastaların değerlendirmesi

	<6 yaş (n:36)	>6 yaş (n:56)	P
Başvuru yaşı (yıl)	$3,4\pm3,2$ (2,2)	$12,4\pm3$ (12,7)	<0,0001*
Semptom başlama yaşı (yıl)	$1,6\pm1,8$ (0,9)	$11,7\pm3,1$ (11,9)	<0,0001*
Tanı yaşı (yıl)	$3,6\pm3,2$ (2,5)	$12,6\pm3$ (13,2)	<0,0001*
Semptom başlangıcı ile tanı arasında geçen süre (yıl)	$2\pm2,7$ (1,1)	$0,9\pm1$ (0,4)	0,003*

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma (ortanca) olarak verilmiştir.

4.2.2. Başvuru Yakınmaları

Semptom başlama yaşına göre başvuru yakınmalarının değerlendirilmesinde her iki yaş grubunda da en sık görülen 3 yakınma karın ağrısı, ishal ve kanlı dışkılama idi. Altı yaş altında en sık yakınma 29 (%80,6) hastada olan ishal olup sırasıyla kanlı

dışkılama ve karın ağrısı sıklıkla görüldü. Altı yaş üzerinde en sık yakınma 49 (%87,5) hastada olan karın ağrısı olup sırasıyla ishal ve kanlı dışkılama sıklıkla görüldü. Karın ağrısı 6 yaş altında 21 hastada (%58,3); 6 yaş üstünde 49 (%87,5) hastada mevcut olup 6 yaş üstünde anlamlı derecede sıklıkla görüldü ($p=0,002$). İshal her iki grupta da sıklıkla görülmekte olup gruplar arasında farklılık yoktu ($p=0,324$). Altı yaş üzerinde hastaların anlamlı derecede sık kilo kaybı ile başvururken ($p=0,049$), 6 yaş altında hastaların anlamlı derecede sık kilo alamama yakınmasıyla başvurduğu görüldü ($p=0,016$). Ateş 6 yaş altında daha sık görülmekle birlikte her iki grup arasında ateş sıklığı açısından anlamlı farklılık yoktu. Semptom başlama yaşına göre başvuru yakınmalarının değerlendirilmesi Tablo 4.20’de gösterilmiştir.

Tablo 4.20. Semptom başlama yaşına göre başvuru yakınmalarının değerlendirilmesi

	<6 yaş (n: 36) n (%)	>6 yaş (n: 56) n (%)	P
Karın ağrısı	21 (58,3)	49 (87,5)	0,002*
Ateş	16 (44,4)	17 (30,4)	0,169
İshal	29 (80,6)	40 (71,4)	0,324
Kabızlık	2 (5,6)	1 (1,8)	0,320
Kusma	17 (47,2)	19 (33,9)	0,202
Kilo kaybı	13 (36,1)	32 (57,1)	0,049*
Kilo alamama	12 (33,3)	7 (12,5)	0,016*
Kanlı dışkılama	27 (75)	37 (66,1)	0,364

4.2.3. Fizik İnceleme

Başvuruda hastaların boy ölçümlerine göre 6 yaş altında 14 (%38,9) hastanın, 6 yaş üstünde 4 (%7,1) hastanın yaşa göre boy z skoru -2’nin altında olduğu görüldü. Altı yaş altında lineer büyüme geriliğinin 6 yaş üstüne göre anlamlı derecede sık olduğu görüldü ($p<0,0001$).

Karın muayenesi 6 yaş üstündeki hastaların 33’ünde (%58,9) normaldi. On sekizinde (%32,1) hassasiyet ve 4’ünde (%7,1) organomegali vardı. Bir hastada kitle palpe ediliyordu. Altı yaş altındaki hastaların 29’unda (%80,6) karın muayenesi

normal olup 6'sında (%16,6) organomegali ve 1 hastada hassasiyet mevcuttu. Altı yaş üstü grupta karın muayenesinde anormal bulgu, 6 yaş altına göre anlamlı olarak fazla görüldü ($p=0,019$).

Perianal muayene 6 yaş altında 26 (%72,2) hastada normal olup 5'inde (%13,9) perianal fistül, 3'ünde (%8,3) perianal apse, 3'ünde (%8,3) anal fissür ve 1'inde (%2,8) aftöz lezyon mevcuttu. Altı yaş üstünde perianal muayene 47 (%83,9) hastada normal olup 4'ünde (%7,1) "skin tag", 2'sinde (%3,6) anal fissür, 2'sinde (%3,6) apse, 1'inde fistül (%1,8) ve 1'inde (%1,8) hemoroid mevcuttu. Yaş grupları arasında perianal muayene açısından anlamlı fark görülmedi ($p=0,196$).

4.2.4. Ekstraintestinal Bulgular

Altı yaş altında en sık görülen ekstraintestinal bulgu oral aft olup 13 (%69,4) hastada mevcuttu. Altı yaş üstünde en sık görülen ekstraintestinal bulgular olan artralji 12 (%21,4) hastada ve osteoporoz 12 (%21,4) hastada mevcuttu. Altı yaş altında cilt bulguları hastaların 25'inde (%69,4), 6 yaş üstünde hastaların 13'ünde (%23,2) mevcut olup 6 yaş altında cilt bulguları anlamlı derecede daha sıklıkla ($p=0,001$). Altı yaş altında hepatobiliyer sistem bulguları hastaların 6'sında (%16,7), 6 yaş üstünde hastaların 12'sinde (%21,4) mevcut olup her iki yaş grubu arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,575$). Altı yaş altında kas iskelet sistemi bulguları hastaların 3'ünde (%8,3), 6 yaş üstünde hastaların 17'sinde (%30,3) mevcut olup 6 yaş üstünde kas iskelet sistemi bulguları anlamlı derecede daha sıklıkla ($p=0,012$). Altı yaş üstünde 10 (%17,8) hastada osteoporoz, 10 (%17,8) hastada osteopeni ve 1 (%1,8) hastada plevral efüzyon mevcut olup 6 yaş altına göre anlamlı derecede sık görüldü ($p=0,001$). Semptom başlama yaşına göre izlemde gelişen ekstraintestinal bulgular Tablo 4.21'de gösterilmiştir.

Tablo 4.21: Semptom başlama yaşına göre izlemde gelişen ekstraintestinal bulgular

	<6 yaş (n:36) n (%)	>6 yaş (n:56) n (%)	P
Cilt	25 (69,4)	13 (23,2)	0,001*
Oral aft	13 (36,1)	6 (10,7)	
Spesifik olmayan döküntü	5 (13,9)	2 (3,6)	
Oral ağrılı moniliazis	5 (13,9)	2 (3,6)	
Eritema nodozum	0 (0,0)	1 (1,8)	
Piyoderma gangrenozum	0 (0,0)	1 (1,8)	
Lökositoklastik vaskülit	0 (0,0)	1 (1,8)	
Oral piyojenik granülom	1 (2,8)	0 (0,0)	
Granüloamatöz tonsilit	1 (2,8)	0 (0,0)	
Hepatobiliyer sistem	6 (16,7)	12 (21,4)	0,575
Transaminaz yüksekliği	4 (11,1)	8 (14,3)	
Pankreatit	0 (0,0)	2 (3,6)	
Sklerozan kolanjit	1 (2,8)	1 (1,8)	
Hepatit	1 (2,8)	0 (0,0)	
Kolelitiazis	0 (0,0)	1 (1,8)	
Kas iskelet sistemi	3 (8,3)	17 (30,3)	0,012*
Artralji	2 (5,6)	12 (21,4)	
Artrit	1 (2,8)	3 (5,3)	
Sakroileit	0 (0,0)	2 (3,6)	
Diğer	2 (5,6)	23 (41,0)	0,001*
Osteoporoz	1 (2,8)	12 (21,4)	
Osteopeni	1 (2,8)	10 (17,8)	
Plevral efüzyon	0 (0,0)	1 (1,8)	

4.2.5. Laboratuvar Tetkikleri

Laboratuvar tetkikleri incelendiğinde 6 yaş altında hemoglobin düzeyi 4,2-13,4 g/dL arasında değişmekte olup ortalama $9,5 \pm 2,2$ g/dL, ortanca 9,6 g/dL olduğu görüldü. Altı yaş üstünde hemoglobin düzeyi 5,7-16,6 g/dL arasında değişmekte olup ortalama $11,3 \pm 2,2$ g/dL, ortanca 11,3 g/dL olduğu görüldü. Altı yaş altında hemoglobin düzeyi 6 yaş üstüne göre anlamlı derecede düştü ($p < 0,0001$).

Altı yaş altında beyaz küre sayısı 3300-38700/mm³ arasında değişmekte olup ortalama 14325±7145/ mm³, ortanca 13250/ mm³ bulundu. Altı yaş üstünde beyaz küre sayısı 2800-31100/mm³ arasında değişmekte olup ortalama 11269±5534/ mm³, ortanca 9700/ mm³ bulundu. Altı yaş altında beyaz küre sayısı 6 yaş üstüne göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,025$).

Altı yaş altında trombosit sayısı 145.000-1.287.000/ mm³ arasında değişmekte olup ortalama 527.888±231.641/ mm³, ortanca 486.500/ mm³ olduğu görüldü. Altı yaş üstünde trombosit sayısı 163.000-2.650.000/mm³ arasında değişmekte olup ortalama 504.196±352.716/ mm³, ortanca 449.000/ mm³ olduğu görüldü. Her iki grup arasında trombosit sayıları açısından farklılık yoktu ($p=0,183$).

Altı yaş altında albümin düzeyi 1,2-5,0 g/dL arasında değişmekte olup ortalama 3,5±0,9 g/dL, ortanca 3,7 g/dL olduğu görüldü. Altı yaş üstünde albümin düzeyi 1,4-5 g/dL arasında değişmekte olup ortalama 3,7±0,9 g/dL, ortanca 4 g/dL olduğu görüldü. Her iki grup arasında albümin düzeyleri açısından farklılık yoktu ($p=0,258$).

Altı yaş altında eritrosit sedimentasyon hızı 2-120 mm/saat arasında değişmekte olup ortalama 43,2±27 mm/saat, ortanca 48,5 mm/saat olduğu görüldü. Altı yaş üstünde eritrosit sedimentasyon hızı 2-120 mm/saat arasında değişmekte olup ortalama 36±30 mm/saat, ortanca 31 mm/saat olduğu görüldü. Altı yaş altı grupta eritrosit sedimentasyon hızı daha yüksek görülmekle birlikte her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,192$).

Altı yaş altında CRP düzeyi 0-27 mg/dL arasında değişmekte olup ortalama 6,5±7,5 mg/dL, ortanca 3,3 mg/dL saptandı. Altı yaş üstünde CRP düzeyi 0-15 mg/dL arasında değişmekte olup ortalama 3,4±3,9 mg/dL, ortanca 1,7 mg/dL saptandı. Altı yaş altında CRP düzeyi, 6 yaş üstüne göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,045$).

Dışkıda gizli kan 6 yaş altında 25 (%69,4) hastada, 6 yaş üstünde 44 (%78,6) hastada pozitif olup gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,475$). Semptom başlama yaşına göre laboratuvar değerleri Tablo 4.22’de gösterilmiştir.

Tablo 4.22. Semptom başlama yaşına göre laboratuvar değerleri

	<6 yaş (n:36)	>6 yaş (n:56)	P
Hemoglobin (g/dL)	9,5±2,2 (9,6)	11,3±2,2 (11,3)	<0,0001*
Beyaz küre (sayı/mm ³)	14325±7145 (13250)	11269±5534 (9700)	0,025*
Trombosit (sayı/mm ³)	527.888±231.641 (486.500)	504.196±352.716 (449.000)	0,183
Albümin (g/dL)	3,5±0,9 (3,7)	3,7±0,9 (4)	0,258
ESR (mm/saat)	43,2±27 (48,5)	36±30 (31)	0,192
CRP (mg/dL)	6,5±7,5 (3,3)	3,4±3,9 (1,7)	0,045*
Dışkıda gizli kan; n (%)	25 (69,4)	44 (78,6)	0,475

Değerler ortalama±standart sapma (ortanca) olarak verilmiştir.

Altı yaş altında anemi 26 (%72,2) hastada olup 6 yaş üstünde 37 (%66,1) hastada mevcuttu. Her iki grup arasında anemi sıklığı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,535$).

Altı yaş altında lökositoz 21 (%58,3) hastada olup 6 yaş üstünde 24 (%42,9) hastada mevcuttu. Her iki grup arasında lökositoz sıklığı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,303$).

Altı yaş altında trombositoz 26 (%72,2) hastada olup 6 yaş üstünde 34 (%60,7) hastada mevcuttu. Her iki grup arasında trombositoz sıklığı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,064$).

Altı yaş altında hipoalbüminemi 15 (%41,7) hastada olup 6 yaş üstünde 18 (%32,1) hastada mevcuttu. Her iki grup arasında hipoalbüminemi sıklığı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,353$).

Altı yaş altında sedimentasyon yüksekliği 28 (%77,8) hastada olup 6 yaş üstünde 34 (%60,7) hastada mevcuttu. Her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,088$).

Altı yaş altında CRP yüksekliği 29 (%80,6) hastada olup 6 yaş üstünde 36 (%64,3) hastada mevcuttu. Her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,094$).

Anemi, lökositoz, trombositoz, hipoalbüminemi ve akut faz reaktanlarında yükseklik çok erken başlangıçlı İBH'larda 6 yaş üstünde başlayanlara göre daha sık görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Anormal laboratuvar bulgularının yaş gruplarına göre değerlendirilmesi Tablo 4.23'te gösterilmiştir.

Tablo 4.23. Anormal laboratuvar bulgularının yaş gruplarına göre değerlendirilmesi

	<6 yaş (n:36) n (%)	>6 yaş (n:56) n (%)	P
Anemi	26 (72,2)	37 (66,1)	0,535
Lökositoz	21 (58,3)	24 (42,9)	0,303
Trombositoz	26 (72,2)	34 (60,7)	0,064
Hipoalbüminemi	15 (41,7)	18 (32,1)	0,353
Yüksek ESR	28 (77,8)	34 (60,7)	0,088
Yüksek CRP	29 (80,6)	36 (64,3)	0,094

Kalprotektin 6 yaş altında 23 hastaya bakılmış olup 6'sında (%26,1) 50-300 mg/L arasında, 17'sinde (%73,9) >300 mg/L olduğu görüldü. Altı yaş üstünde 31 hastaya bakılmış olup 2'sinde (%6,5) <50 mg/L, 9'unda (%29) 50-300 mg/L arasında, 20'sinde (%64,5) >300 mg/L olduğu görüldü. Her iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,521$).

4.2.6. Görüntüleme Yöntemleri

Abdomen USG 6 yaş altında 23 hastaya yapılmış olup 9'unda; 6 yaş üstünde 41 hastaya yapılmış olup 17'sinde anormal bulgu mevcuttu. Her iki yaş grubu arasında USG bulguları açısından fark yoktu ($p=0,627$). Abdomen BT 6 yaş altında 6 hastaya yapılmış olup 3'ünde; 6 yaş üstünde 14 hastaya yapılmış olup 10'unda anormal bulgu mevcuttu. Her iki yaş grubu arasında BT bulguları açısından fark yoktu ($p=0,546$). Abdomen MR 6 yaş altında 3 hastaya yapılmış olup tamamında; 6 yaş üstünde 12 hastaya yapılmış olup 5'inde anormal bulgu mevcuttu. Her iki yaş grubu arasında MR bulguları açısından fark yoktu ($p=0,280$).

Özefagus mide duodenum tetkiki 6 yaş altında 14 hastaya yapılmış olup 5'inde; 6 yaş üstünde 10 hastaya yapılmış olup 2'sinde anormal bulgu mevcuttu. Her iki yaş grubu arasında ÖMD bulguları açısından fark yoktu ($p=0,079$). İnce bağırsak pasaj grafisi 6 yaş altında 14 hastaya yapılmış olup 5'inde; 6 yaş üstünde 8 hastaya yapılmış olup 4'ünde anormal bulgu mevcuttu. Her iki yaş grubu arasında İB pasaj grafisi bulguları açısından fark yoktu ($p=0,062$). Kolon tetkiki 6 yaş altında 7 hastaya yapılmış olup 5'inde anormal bulgu mevcuttu. Altı yaş üstünde 1 hastaya yapılmış olup sonucu normaldi. Altı yaş altında kolon tetkikinde anormal bulgu sıklığı 6 yaş

üstüne göre daha fazla olmakla birlikte anlamlılık değeri tam sınırdı bulundu ($p=0,050$).

4.2.7. Endoskopik Bulgular

Özefagogastroduodenoskopi, 6 yaş altında 35 hastaya yapılmış olup 17'sinde (%47,2) normal, 18'inde (%50) anormal bulundu. Altı yaş üstünde 48 hastaya yapılmış olup 12'sinde (%21,4) normal, 36'sında (%64,3) anormal bulundu. Altı yaş üstünde ÖGD'de anormal bulgu anlamlı derecede sık görüldü ($p=0,015$). Her iki yaş grubunda da en sık midede tutulum görülmekte olup 6 yaş altında anlamlı derecede sık görüldü. Semptom başlama yaşına göre özefagogastroduodenoskopi bulgularının değerlendirilmesi Tablo 4.24'te gösterilmiştir.

Tablo 4.24. Semptom başlama yaşına göre özefagogastroduodenoskopi bulgularının değerlendirilmesi

		<6 yaş (n:35) n (%)	>6 yaş (n:48) n (%)	p
Özefagus N:83	Normal	30 (85,7)	41 (85,4)	0,193
	Ülser	3 (8,6)	4 (8,3)	
	Hiperemi	1 (2,8)	2 (4,2)	
	Darlık	1 (2,8)	0 (0,0)	
	Varis	0 (0,0)	1 (2,1)	
Mide N:81	Normal	21 (60)	15 (31,2)	0,010*
	Hiperemi	9 (25,7)	20 (41,7)	
	Ödem	3 (8,6)	14 (29,2)	
	Nodülerite	1 (2,8)	15 (31,2)	
	Tuz biber manzarası	4 (11,4)	8 (16,7)	
	Ülser	1 (2,8)	2 (4,2)	
	Portal gastropati	0 (0,0)	1 (2,1)	
Duodedum N:81	Normal	27 (77,1)	39 (81,2)	0,690
	Atrofi	2 (5,7)	3 (6,2)	
	Hiperemi	0 (0,0)	4 (8,3)	
	Ülser	3 (8,6)	1 (2,1)	
	Nodülerite	1 (2,8)	2 (4,2)	
	Ödem	0 (0,0)	1 (2,1)	

Altı yaş altında Crohn hastalarının 10'unda terminal ileuma geçilemediği için sınıflama yapılamadı. En sık tutulum ileokolonik tutulum olup 9 (%33,4) hastada mevcuttu. Sırasıyla kolonik tutulum 5 (%18,5) hastada ve ileal tutulum 3 (%11,1) hastada görüldü. İzole üst GİS tutulumu 6 yaş altında hiçbir hastada görülmedi. Altı

yaş üstünde en sık görülen tutulum ileokolonik tutulum olup 17 (%56,7) hastada mevcuttu. Sırasıyla kolonik tutulum 6 (%20) hastada, ileal tutulum 4 (%13,3) hastada ve izole GİS tutulumu 3 (%10) hastada görüldü. Her iki yaş grubunda da en sık tutulum ileokolonik tutulum olmakla birlikte 6 yaş üstünde daha sık görüldü. Crohn hastalarında yaş grupları arasında anlamlı farklılık görüldü ($p=0,004$). Semptom başlama yaşına göre Crohn hastalarının endoskopik bulgularının sınıflandırılması Tablo 4.25'te gösterilmiştir.

Tablo 4.25. Semptom başlama yaşına göre Crohn hastalarının endoskopik bulgularının sınıflandırılması⁴

	<6 yaş (n:27) n (%)	>6 yaş (n:30) n (%)	P
İleal/sınırlı çekum tutulumu (L1)	3 (11,1)	4 (13,3)	0,004*
Kolonik tutulum (L2)	5 (18,5)	6 (20)	
İleokolonik tutulum (L3)	9 (33,4)	17 (56,7)	
İzole üst GİS tutulumu (L4)	0 (0,0)	3 (10)	
Değerlendirilemeyen	10 (37)	0 (0,0)	

Altı yaş altında ülseratif kolit hastalarının 6'sı (%85,7) pankolit ile başvurmuş olup 1 (%14,3) hastada yaygın tutulum mevcuttu. Proktit veya sol kolon tutulumu 6 yaş altında görülmedi. Altı yaş üstünde en sık görülen tutulum pankolit olup 12 (%46,1) hastada mevcuttu. Sırasıyla kol kolon tutulumu 8 (%30,8) hastada, yaygın tutulum 4 (%15,4) hastada ve proktit 2 (%7,7) hastada görüldü. Ülseratif kolit hastalarının yaş grupları arasında kolonoskopik tutulum açısından anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,233$). Semptom başlama yaşına göre ülseratif kolit hastalarının kolonoskopi bulgularının sınıflaması Tablo 4.26'da gösterilmiştir.

Tablo 4.26. Semptom başlama yaşına göre ülseratif kolit hastalarının kolonoskopi bulgularının sınıflaması⁴

	<6 yaş (n:7) n (%)	>6 yaş (n:26) n (%)	P
Proktit (E1)	0 (0,0)	2 (7,7)	0,233
Sol kolon tutulumu (E2)	0 (0,0)	8 (30,8)	
Yaygın tutulum (E3)	1 (14,3)	4 (15,4)	
Pankolit (E3)	6 (85,7)	12 (46,1)	

Her iki yaş grubunda da kolonoskopide en sık gözlenen bulgu ülserdi. Sırasıyla fragilite, hiperemi ve vasküleritede azalma diğer bulguları. Kolonoskopide fistül saptanan 4 hastanın tümünün semptom başlangıcı 6 yaş altındaydı. Her iki yaş grubu arasında kolonoskopi bulguları açısından anlamlı farklılık görülmedi. Semptom başlama yaşına göre kolonoskopi bulgularının değerlendirilmesi Tablo 4.27’de gösterilmiştir.

Tablo 4.27: Semptom başlama yaşına göre kolonoskopi bulgularının değerlendirilmesi

	<6 yaş (n:36) n (%)	>6 yaş (n:56) n (%)	P
Ülser	25 (69,4)	37 (66,1)	0,736
Fragilite	17 (47,2)	28 (50)	0,795
Hiperemi	17 (47,2)	26 (46,4)	0,941
Vasküleritede azalma	10 (27,8)	18 (32,1)	0,657
Ödem	10 (27,8)	12 (21,4)	0,486
Polip	8 (22,2)	5 (8,9)	0,081
Psödopolip	3 (8,3)	6 (10,7)	0,888
Haustrasyon kaybı	4 (11,1)	8 (14,3)	0,659
Nodülerite	2 (5,5)	3 (5,3)	0,862
Fistül	4 (11,1)	0 (0,0)	NA
Darlık	1 (2,8)	0 (0,0)	NA

NA: Non-applicable (Uygulanamaz)

4.2.8. Histopatolojik Bulgular

Altı yaş altında 33 hastada üst sindirim sisteminin histopatolojik değerlendirmesi yapılmış olup 2 hastada özefajit, 8 hastada gastrit, 9 hastada duodenit ve 1 hastada granülomatöz duodenit mevcuttu. Altı yaş üstünde 48 hastada üst sindirim sisteminin histopatolojik değerlendirmesi yapılmış olup 10 hastada özefajit, 15 hastada gastrit, 2 hastada midede hafif inflamasyon, 9 hastada duodenit ve 1 hastada çölyak bulguları mevcuttu. Altı yaş altında 1 hastada, 6 yaş üstünde 9 hastada *H.pylori* gastriti mevcuttu. Semptom başlama yaşına göre tutulum bulguları açısından anlamlı farklılık yoktu. Semptom başlama yaşına göre üst sindirim sistemi histopatolojik bulgularının değerlendirilmesi Tablo 4.28’de gösterilmiştir.

Tablo 4.28. Semptom başlama yaşına göre üst sindirim sistemi histopatolojik bulgularının değerlendirilmesi

		<6 yaş (n:33) n (%)	>6 yaş (n:48) n (%)	p
Özefagus	Normal	31 (93,9)	38 (79,2)	0,240
	Özefajit	2 (6,1)	10 (20,8)	
Mide	Normal	25 (75,8)	31 (64,6)	0,171
	Gastrit	8 (24,2)	15 (31,2)	
	Hafif inflamasyon	0 (0,0)	2 (4,2)	
Duodenum	Normal	23 (69,7)	38 (79,2)	0,577
	Duodenit	9 (27,3)	9 (18,7)	
	Granülomatöz duodenit	1 (3,0)	0 (0,0)	
	Çölyak bulguları	0 (0,0)	1 (2,1)	

Her iki yaş grubunda da kolonda en sık görülen histopatolojik bulgu aktif kolitti. Semptom başlama yaşına göre alt sindirim sistemi histopatolojik bulgularının değerlendirilmesi Tablo 4.29’da gösterilmiştir.

Tablo 4.29. Semptom başlama yaşına göre alt sindirim sistemi histopatolojik bulgularının değerlendirilmesi

	<6 yaş (n:36) n (%)	>6 yaş (n:56) n (%)	p
Aktif kolit	28 (77,8)	38 (67,8)	0,184
Kronik aktif kolit	2 (5,5)	7 (12,5)	
Hafif inflamasyon	4 (11,1)	2 (3,6)	
Kronik kolit	1 (2,8)	2 (3,6)	
Fokal aktif kolit	0 (0,0)	1 (1,8)	
Foliküler lenfoid hiperplazi	1 (2,8)	0 (0,0)	
Normal	0 (0,0)	6 (10,7)	

4.2.9. FMF Değerlendirilmesi

MEFV gen mutasyonu 6 yaş altında 21 hastaya bakılmış olup 11’inde (%52,4) herhangi bir mutasyon saptanmadı. Dört hastada (%19,0) E148Q heterozigot, 4 hastada (%19,0) M694V homozigot, 1 (%4,7) hastada M694V heterozigot ve 1 (%4,7) hastada c.1588-69G>A mutasyonu saptandı. Altı yaş üstünde 25 hastaya bakılmış olup 18’inde (%72) herhangi bir mutasyon saptanmadı. Üç (%12) hastada E148Q heterozigot, 2 (%8) hastada M694V heterozigot, 1 (%4) hastada M680I heterozigot ve 1 (%4) hastada E148V heterozigot mutasyon saptandı. M694V/M694V mutasyonu olan hastaların ise tümünün 6 yaş altı grupta olduğu görülmekle birlikte iki grup arasında MEFV mutasyonu varlığı açısından belirgin farklılık saptanmadı ($p=0,185$). Semptom başlama yaşına göre MEFV mutasyonlarının değerlendirilmesi Tablo 4.30’da gösterilmiştir.

Tablo 4.30. Semptom başlama yaşına göre MEFV mutasyonlarının değerlendirilmesi

	<6 yaş (n:21) n (%)	>6 yaş (n:21) n (%)	p
Mutasyon yok	11 (%52,4)	18 (%72)	0,185
Mutasyon var	10 (%47,6)	7 (%28)	

4.2.10. İmmünolojik Değerlendirme

Kırk sekiz hastaya immünolojik değerlendirme yapılmış olup 28’inde (%58,3) anormal bulgu saptanmadı. Altı yaş altında 9 (%33,3) hastada, 6 yaş üstünde 11 (%52,4) hastada immün bozukluk saptandı. Yaş grupları arasında immün anormallik açısından anlamlı fark görülmedi ($p=0,184$). Semptom başlama yaşına göre hastaların immünolojik değerlendirmesi Tablo 4.31’de gösterilmiştir.

Tablo 4.31. Semptom başlama yaşına göre hastaların immünolojik değerlendirmesi

	<6 yaş (n:27) n (%)	>6 yaş (n:21) n (%)	p
Normal	18 (66,7)	10 (47,6)	0,184
Hipogamaglobulinemi	3 (11,1)	1 (4,8)	
Hiper immünglobülin E	0 (0,0)	4 (19,0)	
CVID	1 (3,7)	2 (9,5)	
X’e bağlı agamaglobülinemi	1 (3,7)	0 (0,0)	
CD3 reseptör defekti	1 (3,7)	0 (0,0)	
IL12 reseptör mutasyonu	0 (0,0)	1 (4,8)	
IL10 reseptör eksikliği	1 (3,7)	0 (0,0)	
İzole CD4 eksikliği	1 (3,7)	0 (0,0)	
DOCK8 eksikliği	0 (0,0)	1 (4,8)	
LRBA defekti	0 (0,0)	1 (4,8)	
Kronik granülomatöz hastalık	1 (3,7)	0 (0,0)	
Siklik nötropeni	0 (0,0)	1 (4,8)	

4.2.11. Tedavi

Altı yaş altında en sık steroid tedavisi verilmiş olup hastaların 30’una (%88,2) verildi. Sırasıyla 24 (%70,6) hastada azatiyopürin, 23 (%67,7) hastada 5-ASA kullanıldı. Kombinasyon tedavisinde en sık 5-ASA, steroid ve azatiyopürinin üçü birlikte verilmiş olup 16 (%47,0) hastada kullanıldı. İkili kombinasyon tedavisinde steroid ve 5-ASA 6 (%17,6) hastaya, steroid ve azatiyopürin 8 (%23,5) hastaya verildi. Altı yaş üstünde en sık 5-ASA kullanılmış olup 51 (%96,2) hastaya verildi. Sırasıyla

42 (%79,2) hastada steroid ve 40 (%75,5) hastada azatiyopürin kullanıldı. Hastaların 36'sında (%67,9) kombinasyon tedavisinde 5-ASA, steroid ve azatiyopürinin üçü birlikte kullanıldı. İkili kombinasyon tedavisinde steroid ve 5-ASA 4 (%7,5) hastaya, steroid ve azatiyopürin 2 (%3,8) hastaya, azatiyopürin ve 5-ASA 2 (%3,8) hastaya verildi. Altı yaş altında hastaların %67,7'sine, 6 yaş üstünde %96,2'sine 5-ASA verilmiş olup 6 yaş üstünde anlamlı derecede daha sık kullanıldığı görüldü ($p=0,001$). Altı yaş altında hastaların %23,5'ine, 6 yaş üstünde %3,8'ine steroid+azatiyopürin verilmiş olup 6 yaş altında anlamlı derecede daha sık kullanıldığı görüldü ($p=0,005$). Yaş grupları arasında infliksimab ($p=0,923$) veya adalimumab ($p=0,252$) kullanımı açısından farklılık görülmedi.

Kolşisin tedavisi 6 yaş altında 7 (%20,6) hastaya, 6 yaş üstünde 3 (%5,7) hastaya verilmiş olup 6 yaş altında daha sık verildiği görüldü ($p=0,033$).

Enteral ürün desteği 6 yaş altında 19 (%55,9) hastaya, 6 yaş üstünde 10 (%18,9) hastaya verilmiş olup 6 yaş altında enteral ürün desteği anlamlı derecede daha sık kullanıldığı görüldü ($p=0,002$).

İmmün yetmezlik tanısıyla 6 yaş altında 2 (%5,9) hastaya, 6 yaş üstünde 2 (%3,8) hastaya KİT yapılmış olup yaş grupları arasında KİT yapılması açısından anlamlı görülmedi ($p=0,647$).

Cerrahi 6 yaş altında 7 (%20) hastaya, 6 yaş üstünde 3 (%56,6) hastaya yapılmış olup yaş grupları arasında cerrahi yapılma sıklığı açısından farklılık görülmedi ($p=0,113$). Semptom başlama yaşına göre hastalara tedavide verilen ilaçlar Tablo 4.32'de gösterilmiştir.

Tablo 4.32. Semptom başlama yaşına göre hastalara tedavide verilen ilaçlar

	<6 yaş (n:34) n (%)	>6 yaş (n:53) n (%)	P
5-ASA	23 (67,7)	51 (96,2)	0,001*
Steroid	30 (88,2)	42 (79,2)	0,072
Azatiyopürin	24 (70,6)	40 (75,5)	0,961
5-ASA+steroid	6 (17,6)	4 (7,5)	0,150
5-ASA+azatiyopürin	0 (0,0)	2 (3,8)	0,252
Steroid+azatiyopürin	8 (23,5)	2 (3,8)	0,005*
5-ASA+steroid+ azatiyopürin	16 (47,0)	36 (67,9)	0,100
Anti-TNF tedavi	3 (8,8)	7 (13,2)	
İnfliksımab	3 (8,8)	5 (9,4)	0,923
Adalimumab	0 (0,0)	2 (3,8)	0,252

4.2.12. Hastalık Şiddeti

Başvuruda hastalık aktivite indekslerine göre iki grupta da hastaların yarısının ağır şiddetli hastalık kliniği ile başvurduğu, gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0,169$). Semptom başlama yaşına göre başvurudaki hastalık şiddetinin değerlendirilmesi Tablo 4.33'te gösterilmiştir.

Tablo 4.33. Semptom başlama yaşına göre başvurudaki hastalık şiddetinin değerlendirilmesi

	<6 yaş (n:36) n (%)	>6 yaş (n:56) n (%)	p
Ağır	18 (50)	28 (50)	0,169
Orta	12 (33,3)	18 (32,1)	
Hafif	4 (11,1)	10 (17,9)	
Değerlendirilemedi	2 (5,6)	0 (0)	

Crohn hastalarında; 6 yaş altındaki 24 hastanın 22'sinin iyiye gittiği, 2'sinin aynı kaldığı; 6 yaş üstünde 28 hastanın 26'sının iyiye gittiği, 2'sinin aynı kaldığı; hiçbir hastanın kötüleşmediği görüldü. Crohn hastalarının her iki yaş grubunda da kontroldeki aktivite indeksinin ilk başvuruya göre anlamlı derece düşük olduğu görüldü ($p<0,0001$).

Ülseratif kolit hastalarında; 6 yaş altındaki 7 hastanın 6'sının iyiye gittiği, 1'inin aynı kaldığı; 6 yaş üstünde 25 hastanın 21'inin iyiye gittiği, 3'ünün aynı kaldığı ve 1 hastanın kötüleştiği görüldü. Ülseratif kolit hastalarının (6 yaş altında ve 6 yaş üstünde) kontroldeki aktivite indeksinin ilk başvuruya göre anlamlı derece düşük olduğu görüldü ($p=0,024$, $p<0,0001$).

6 yaş altında 33 hastanın 24'ü (%72,7) remisyona girerken 9'u (%27,3) dirençli hastalık olarak izlendi. 6 yaş üstünde 54 hastanın 50'si (%92,6) remisyona girerken 4'ü dirençli hastalık olarak izlendi. Altı yaş altında başlayan hastalarda dirençli hastalık sıklığı 6 yaş üstünde başlayanlara göre anlamlı derecede sık olduğu görüldü ($p=0,012$).

4.2.13. İzlemde Gelişen Komplikasyonlar

İzlemde 19 hastada komplikasyon görülmüş olup 14'ünün semptom başlama yaşı 6 yaşın altında, 5'inin semptom başlama yaşı 6 yaşın üstünde idi. Toplam komplikasyon sıklığına bakıldığında 6 yaş altında 17 komplikasyon, 6 yaş üstünde 5 komplikasyon görülmüş olup 6 yaş altında komplikasyon sıklığı, 6 yaş üstüne göre anlamlı derecede sıklı ($p=0,001$). Büyüme geriliği olan 14 hastanın 11'i 6 yaş altında olup 3'ü 6 yaş üstünde idi. Altı yaş altında başlayanlarda lineer büyüme geriliği 6 yaş üstünde başlayanlara göre anlamlı derecede daha sıklı ($p=0,001$). Semptom başlama yaşına göre izlemde gelişen komplikasyonların değerlendirilmesi Tablo 4.34'te gösterilmiştir.

Tablo 4.34. Semptom başlama yaşına göre izlemde gelişen komplikasyonların değerlendirilmesi

	<6 yaş (n:36) n (%)	>6 yaş (n:56) n (%)	P
Lineer büyüme geriliği	11 (30,5)	3 (5,3)	0,001*
Perforasyon	1 (2,8)	0 (0,0)	
Enterik fistül	0 (0,0)	1 (1,8)	
Striktür	2 (5,5)	0 (0,0)	
Volvulus	1 (2,8)	0 (0,0)	
Obstrüksiyon	1 (2,8)	0 (0,0)	
Kanama	0 (0,0)	1 (1,8)	
Mortalite	1 (2,8)	0 (0,0)	
TOPLAM	17 (47,2)	5 (8,9)	0,001*

4.2.14. İzlem

Toplam izlem süresi 6 yaş altında 1 ay ile 9,9 yıl arasında değişmekte olup ortalama $3,4 \pm 2,8$ yıl ve ortanca 2,4 yıldır. Altı yaş üstünde 1 ay ile 8,7 yıl arasında değişmekte olup ortalama $2,9 \pm 2,2$ yıl ve ortanca 2,4 yıldır. Her iki yaş grubu arasında izlem süresi açısından farklılık yoktu ($p=0,576$). İlk remisyona girme süresi 6 yaş

altında 1 ay ile 3,6 yıl arasında değişmekte olup ortalama $0,7\pm0,9$ yıl ve ortanca 0,3 yıldır. Altı yaş üstünde 2 hafta ile 2,3 yıl arasında değişmekte olup ortalama $0,4\pm0,5$ yıl ve ortanca 0,2 yıldır. Altı yaş altında ilk remisyona girme süresi daha uzun görünmekle birlikte her iki yaş grubu arasında anlamlı farklılık yoktur ($p=0,065$).

Toplam remisyon süresi 6 yaş altında 1 ay ile 7,9 yıl arasında değişmekte olup ortalama $3,4\pm2,3$ yıl ve ortanca 3,8 yıldır. Altı yaş üstünde 0,2-6,9 yıl arasında değişmekte olup ortalama $2,3\pm1,8$ yıl ve ortanca 1,8 yıldır. Altı yaş altında toplam remisyon süresi daha uzun görünmekle birlikte her iki yaş grubu arasında anlamlı farklılık yoktur ($p=0,089$).

Relaps sayısı 6 yaş altında 1-4 arasında değişmekte olup ortalama $1,6\pm1,1$ ve ortanca 1 idi. Altı yaş üstünde 1-5 arasında değişmekte olup ortalama $1,5\pm1,1$ ve ortanca 1 idi. Her iki yaş grubu arasında toplam relaps sayısı açısından farklılık yoktur ($p=0,652$).

Toplam relaps süresi 6 yaş altında 1 ay ile 1,2 yıl arasında değişmekte olup ortalama $0,5\pm0,4$ yıl ve ortanca 0,5 yıldır. Altı yaş altında 1 ay ile 2 yıl arasında değişmekte olup ortalama $0,6\pm0,6$ yıl ve ortanca 0,4 yıldır. Her iki yaş grubu arasında toplam relaps süresi açısından farklılık yoktur ($p=0,768$). Semptom başlama yaşına göre izlem, relaps ve remisyon sürelerinin değerlendirilmesi Tablo 4.35'te gösterilmiştir.

Tablo 4.35. Semptom başlama yaşına göre izlem, relaps ve remisyon sürelerinin değerlendirilmesi

	<6 yaş		>6 yaş		
	Min-Maks	Ortalama+SD (Ortanca)	Min-Maks	Ortalama+SD (Ortanca)	p
İzlem süresi (yıl)	0,1-9,9	$3,4\pm2,8$ (2,4)	0,1-8,7	$2,9\pm2,2$ (2,4)	0,576
Remisyona girme süresi (yıl)	0,1-3,6	$0,7\pm0,9$ (0,3)	0,05-2,3	$0,4\pm0,5$ (0,2)	0,065
Remisyon süresi (yıl)	0,1-7,9	$3,4\pm2,3$ (3,8)	0,2-6,9	$2,3\pm1,8$ (1,8)	0,089
Relaps sayısı	1,0-4,0	$1,6\pm1,1$ (1)	1,0-5,0	$1,5\pm1,1$ (1)	0,652
Relaps süresi (yıl)	0,1-1,2	$0,5\pm0,4$ (0,5)	0,1-2	$0,6\pm0,6$ (0,4)	0,768

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, gastrointestinal sistemin ataklar halinde seyreden, multifaktöriyel kronik idiyopatik inflamasyonu ile karakterize bir grup multisistemik hastalıktır. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olmak üzere başlıca iki formu olmakla birlikte daha az sıklıkta sınıflanamayan kolit formu da mevcuttur. Tüm İBH'ların %10-25'i çocukluk yaş grubunda görülmekte olup erken başlangıçlı olanlar daha geç başlayanlara göre daha ağır seyir ve yaygın tutulum göstermekte, komplikasyonlar daha sık görülmektedir (5-8). Bu çalışmamızda polikliniğimizde İBH tanısıyla izlenmekte olan toplam 92 hastanın demografik, klinik, laboratuvar, endoskopik ve histopatolojik özellikleri, aldıkları tedaviler, tedavi cevapları ve izlemde gelişen komplikasyonlar incelendi. Hastalar ülseratif kolit veya Crohn hastalığı tanısına göre ve semptom başlama yaşının 6 yaştan önce veya sonra başlamasına göre gruplandırılarak aradaki farklılıklar değerlendirildi.

Epidemiyolojik çalışmalar çocuklarda İBH sıklığının giderek arttığını göstermekle birlikte bu konuda kesin bir bilgi yoktur (73). Kuzey Amerika ve Kanada'da Crohn hastalığı sık iken, Norveç'te çocukluk çağında ülseratif kolitin daha sık olduğu bildirilmiştir (10, 32, 74). Hastalarımızın da çoğunluğu (%61,9) Crohn hastası iken %35,8'i ülseratif kolit hastası idi.

Hastalarımızın 57'si (%61,9) erkek, 35'i (%38,1) kız olup erkeklerde İBH'nın daha sık olduğu görüldü. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde İBH, Batı Avrupa ve Amerika'da kız çocuklarda daha sık iken Asya'da hastalarımızda olduğu gibi erkek çocuklarda daha sıktır (75).

Çalışmamızda Crohn hastalığında ülseratif kolite göre semptom başlama yaşının anlamlı olarak daha erken olduğu, semptom başlama yaşı ile tanı arasında geçen sürenin daha uzun olduğu görüldü. Semptom başlangıcı ile tanı arasında geçen süre için ortanca değer 8,5 ay bulundu. Literatür ile karşılaştırıldığında ortanca 5 ay (ortalama 11 ay) olup Crohn hastalığında gecikme süresi daha uzundu (31, 76). Tanıdaki bu gecikme Crohn hastalığının daha çok özgül olmayan semptomlarla seyretmesi ile açıklanabilir.

Anne-baba arasında akrabalık oranı %34,8 olup ülkemiz genel sıklığı olan %23,2'den (Türkiye İstatistik Kurumu 2016 verilerine göre) daha yüksekti. Ülseratif

kolit hastalarındaki anne-baba arasındaki akrabalık oranı (%27,3) Türkiye geneline daha yakın iken, Crohn hastalığında daha yüksek (%40,4) bulundu. Bu bulgular İBH hastalarında özellikle Crohn hastalığının etiyopatogenezinde çevresel faktörlerin yanında genetik faktörlerin ve monogenik hastalıkların rolüne işaret edebilir.

Ailede İBH öyküsü hastalarımızda %12 civarında bulunmuş olup literatürde %12-29 arasında değişmektedir (8, 77-79). Yapılan çalışmalarda İBH'lı bireylerin birinci derece akrabalarında İBH riski oldukça artmış olup yaşam boyu Crohn hastalığı gelişme riski %5, ülseratif kolit gelişme riski %1,6 bulunmuştur. Ebeveynlerden her ikisinde İBH olması durumunda çocuklarda İBH gelişme riski %30'dan fazladır. Crohn hastalığında monozigotik ikizler için konkordans %20-50 iken, dizigotik ikizlerde bu oran %0-10 arasındadır. Ülseratif kolit hastalığında konkordans monozigotik ikizlerde %15-20, dizigotiklerde %0-7 arasında bulunmuştur. Özellikle erken başlangıçlı hastalarda aile öyküsü daha sıktır (8). Ailesinde Crohn hastalığı olan kişilerin İBH gelişme riski, ailesinde ülseratif kolit olanlara göre daha fazla olması da genetik etkenlerin İBH patogenezindeki rolüne işaret etmektedir (20).

Öykü ve fizik inceleme İBH tanısında oldukça önemlidir. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği'nce 2005 yılında yayınlanan Porto kriterlerinde 4 haftadan uzun süren ya da 6 ay içerisinde 2 veya daha fazla tekrarlayan karın ağrısı, ishal, kanlı dışkılama veya kilo kaybı durumunda inflamatuvar bağırsak hastalığının araştırılması önerilmektedir (29). İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireyler gastrointestinal sistem ve gastrointestinal sistem dışı yakınmalarla başvurabilmektedir. Hastalarımızda görülen en sık gastrointestinal sistem yakınmaları karın ağrısı, ishal ve kanlı dışkılama idi. Kanlı dışkılama, ülseratif kolit hastalarının çoğunda (%93,9) ve önemli oranda ilk yakınma iken Crohn hastalığında karın ağrısı ve ishal sık görülen yakınmalardı. Literatürde de Crohn hastalığında karın ağrısı, ülseratif kolitte kanlı dışkılama en sık yakınma olarak bildirilmekte olup karın ağrısı, ishal ve kilo kaybı birlikteliği hastaların %25'inde tanımlanmaktadır (31). Ateş yakınmasının Crohn hastalarında %44 oranında ve ülseratif kolite göre anlamlı derecede sık olduğu saptandı. Kilo kaybı her iki hastalıkta da önemli bir yakınma idi.

Fizik incelemede en sık görülen bulgu lineer büyüme geriliği idi. Crohn hastalarında daha sık olmak üzere hastalarımızın %19,6'sında mevcuttu. Her iki hastalık arasında istatistiksel açıdan fark olmaması hasta sayısının az olmasından

kaynaklanmış olabilir. Crohn hastalığında ince bağırsak tutulumuna bağlı malabsorbsiyon bunda etken olabilir. İnflamatuvar bağırsak hastalarında lineer büyüme geriliği malabsorbsiyon, iştahsızlık, kronik inflamasyon gibi nedenlere bağlı olabilir (80).

Karın muayenesinde en sık görülen bulgu hassasiyet olup her iki grupta da aynı oranda idi. Perianal hastalık beklenildiği gibi Crohn hastalığında daha sık olup ülseratif kolit hastalarında anal fissür dışında herhangi bir bulgu yoktu. Crohn hastalarının 14'ünde (%24,5) perianal hastalık olup %12,3'ünde perianal apse, %8,8'inde perianal aftöz lezyon, %3,5'inde perianal fistül mevcuttu. Pediatrik Crohn hastalığında perianal hastalık sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte çalışmalarda %13,6 ile %62 arasında değişmektedir (81). Palder ve arkadaşlarının (82) yaptığı bir çalışmada 325 Crohn hastasının %62'sinde perianal hastalık gelişmiş olup %35'inde skin tag, %51'inde fissür, %15'inde fistül ve %13'ünde apse görülmüştür. Başka bir çalışmada ise Crohn hastalığında perianal hastalık sıklığı %26,5 olarak bildirilmiş olup çalışmamızla uyumludur (83).

İnflamatuvar bağırsak hastalarında patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte ekstraintestinal bulgular da görülebilmektedir. Hastalarımızda literatürle uyumlu olarak Crohn hastalarında ekstraintestinal bulgular daha fazla idi. Bu bulgulardan en sık oral aft görüldü. Literatürde tanımlanan eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, transaminaz yüksekliği, hepatit, kolelitiazis, sklerozan kolanjit, eklem ve kemik bulguları da hastalarımızda tanımlanırken göz bulgusu hiçbir hastamızda yoktu (49, 76).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı düşünülen hastalarda kan sayımı, karaciğer enzimleri, albümin, ESR ve CRP bakılması önerilmektedir. Hastalarımızın büyük bir kısmında anemi (%68,5) ve trombositoz (%65,2) görüldü. Cabrera-Abreu JC ve arkadaşlarının (84) 103 İBH, 50 kontrol hastasında yaptığı bir çalışmada İBH'lı hastalarda intestinal ve beslenme problemleri nedeniyle anemi ve trombositozun sıklıkla görüldüğü saptanmış olup hassasiyeti %90,8 ve özgüllüğü %80 olarak bildirilmiştir. Hastalarımızda en sık görülen laboratuvar bozukluğu %75 hastada görülen dışkıda gizli kan pozitifliği idi ve ülseratif kolit hastalarında daha sıklıkla (%93,9) saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP yüksekliği hastaların yaklaşık %70'inde, hipotalbüminemi ise %35,9'unda saptandı. Holtram ve arkadaşları (85)

tarafından yapılan kronik GİS semptomları olan çocuklardaki 19 çalışmayı içeren bir meta analizde CRP yüksekliği ve hipoalbuminemisinin yüksek risk göstergesi olduğu bildirilmiştir. Fekal kalprotektin bakılan hastaların %96,3'ünde yüksek, %3,7'sinde düşük bulundu. Nötrofillerde bulunan bir protein olan kalprotektin, mukozal inflamasyonu göstermede oldukça hassas olup İBH tanı ve izleminde, hastalık aktivitesinin belirlenmesinde kullanılabilmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısında duyarlılığı %98, özgüllüğü %68 olup normal olması çok büyük oranda İBH tanısını dışlar ancak bizim 2 hastamızda kalprotektin normal olmasına rağmen İBH tanısı mevcuttu. Yapılan başka bir çalışmada İBH tanısı olan hastaların %15'inde kan sayımı, ESR ve CRP değerleri normal olmasına karşın fekal kalprotektin düzeyi yüksek olarak bulunmuştur (55). Çalışmamızda da akut faz reaktanları normal olan 18 hastanın 7'sinde kalprotektin düzeyi bakılıp hepsinde yüksek olduğu görüldü. Pediatrik İBH hastalarının klinikleri sıklıkla özgül olmayıp fonksiyonel GİS hastalıkları ile benzerlik göstermektedir. Bu nedenle tanıda laboratuvar testleri; özellikle ESR, CRP ve kalprotektinin birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Fekal kalprotektinin non invaziv bir test olması nedeniyle tanısal testler arasında endoskopiye yönlendirmede önemli bir yeri vardır (54).

NASPGHAN ve ESPGHAN, pediatrik İBH tanısında ÖGD ve kolonoskopinin birlikte yapılmasını ve tanı için çok sayıda biyopsi yanında ince bağırsak değerlendirmesini de önermektedir. Bunlardan USG, ince bağırsak pasaj grafisi, BT ve MRI arasında tanısal yönden önemli bir farklılık olmadığı, görüntüleme metodunu seçmede avantaj ve dezavantajların değerlendirilmesi gerektiği önerilmektedir (86). Hastalarımızda da bu tetkiklerle görüntüleme yapılmış olup USG'de İBH düşündüran duvar kalınlaşması %26,5; BT'de %60 ve MRI'da %20 oranında gösterilmiştir. Bremner A.R. ve arkadaşları (57) yaptıkları çalışmada USG'de terminal ileumda >2,5 mm ve kolonda >3 mm duvar kalınlaşmasının orta-ağır şiddetli hastalık ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. USG'de bağırsak duvar kalınlaşmasının İBH tanısında yol göstermekle birlikte biz USG yapılan hastalarımızın sadece dörtte birinde USG'de duvar kalınlığı saptadık. BT'nin duvar kalınlığını gösterme oranı daha yüksek olmasına rağmen iyonize radyasyon dezavantajı nedeniyle çocuk hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

2014 yılında yeniden düzenlenerek yayınlanan Porto kriterlerine göre İBH tanısında altın standart endoskopidir. Özellikle terminal ileumun entübasyonu ile birlikte kolonoskopi yapıp histopatoloji için çok sayıda biyopsi alınması Crohn hastalığı-Ülseratif kolit ayırıcı tanısının yapılmasında, hastalığın şiddetinin ve yaygınlığının belirlenmesinde gereklidir (60).

Erişkinlerin aksine çocukluk yaş grubunda İBH tanısında ÖGD tüm hastalara önerilmektedir (60). Hastalarımızın %90'ına ÖGD yapılmış olup %35'inde normaldi. Kolonoskopi tüm hastalarımıza yapılmış olup ülseratif kolit hastalarının tamamında anormal bulgu saptandı. En sık pankolit görülmüş olup %54,5 hastada mevcuttu. Yaygın tutulum ve pankolit birlikteliği hastaların %69,7'sinde görüldü. Pediatrik hastalarda erişkinlere göre yaygın tutulum ve pankolit daha sık olup çalışmalarda %80-82 oranında bildirilmiştir (79, 87).

Ülseratif kolitte kolon tutulumu belirgin iken terminal ileum tutulumu özellikle Crohn hastalığında görülmektedir. Ancak ÜK hastalığında pankolit durumu varlığında inflamasyon terminal ileuma ilerleyerek "backwash ileit" tablosu gelişebilir. Backwash ileit sıklığı hastalarımızda %15,1 saptanmış olup literatürde bu oran yaklaşık %10 olarak bildirilmiştir (28).

Crohn hastalığında en sık %45,6 oranında ileokolonik tutulum görüldü. Yapılan bir çalışmada ileokolonik tutulum %45 oranında gösterilmiş olup hastalarımızla uyumlu idi (78).

Crohn hastalığı tanısı olan hastalarımızın 7'sinde (%12,3) kolon tamamen normal iken terminal ilumda tutulum saptanmış olması terminal ileumun entübe edilmesinin önemini göstermektedir. Bir çalışmada kolon normal olan hastaların %9'unda izole ileal inflamasyon saptanmıştır (31). Crohn hastalarının %5,3'ünde üst GİS tutulumu saptanmış olup yapılan çalışmalarda bu oran %2,2 ile %9,8 arasında değişmektedir (78, 87). Crohn hastalığı tanısı alan 3 hastada kolonoskopi tamamen normal iken ÖGD'de tutulum bulguları saptanarak hastalar tanı aldı. Yapılan bir araştırmada Özefagogastroduodenoskopinin hastaların %10'unda kesin tanı için yardımcı olduğu gösterilmiştir (88). Çocuk hastalarda ÖGD'nin tanıda önemli bir yeri vardır ve her hastaya yapılmalıdır.

Histopatolojik değerlendirmede üst GİS tutulumu Crohn hastalığında sıklıkla beklenen bir bulgu olmasına rağmen ülseratif kolit hastalarının %3'ünde özefajit,

%18'inde gastrit ve %6'sında duodenit saptandı. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ülseratif kolit hastalarında da hastalarımızda olduğu gibi özefagus, mide ve duodenumda tutulum gösterilmiştir (89, 90).

Crohn hastalarının histopatolojik bulguları ülseratif kolit hastalarıyla benzerlik göstermekle birlikte ayırt edici olarak 4'ünde (%7) granülom saptandı. Bu hastalardan birinin hem duodenum hem de kolon örneklerinde granülom mevcuttu. Crohn hastalığı tanısında önemli bir bulgu olan ve tanıyı kolaylaştıran granülom varlığı Crohn hastalığında çocuklarda erişkinlere göre oldukça sık olup mukozalar biyopsilerde %7-43, cerrahi rezeksiyon biyopsilerinde %60'lara varan oranda saptanabilmektedir (61, 62). Çalışmamızda granülom az sayıda hastada görülebilmektedir.

Hastalarımızın 46'sına FMF için mutasyon analizi yapıldı. 6 yaş altında 10 (%47,6), 6 yaş üstünde 7 (%28) hastada olmak üzere toplam 17 hastada MEFV geninde mutasyon saptanmış olup allel frekansı %22,8 (17/92) olarak hesaplandı. FMF kontrolsüz inflamatuvar cevabın olduğu otoinflamatuvar bir hastalık olup İBH ile benzer epidemiyolojik ve klinik bulgular göstermektedir. Beşer ve arkadaşları (91) 2013 yılındaki bir çalışmalarında FMF hastalarında İBH sıklığını araştırmış olup 78 FMF hastasında %15,4 oranında İBH saptamışlardır. 2014'de yaptıkları başka bir çalışmada İBH'lı bireylerde FMF sıklığını %26,4 olarak bulmuşlardır (92). Uslu ve arkadaşları (93) ülkemizde İBH'lı bireylerde MEFV mutasyonu allel frekansını %25,7 olarak saptamışlardır. Bu oran genel popülasyondaki MEFV mutasyonu allel frekansından (%14,8) oldukça yüksek olup MEFV geninin literatürde de belirtildiği gibi potansiyel bir İBH geni olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle İBH tanısı alan kişilerde diğer monogenik hastalıklar yanında FMF de araştırılmalıdır.

İBH etyolojisinde monogenik hastaların rol oynadığı bilinmekte olup 48 hastamıza immün yetmezlikler açısından değerlendirme yapıldı. Hastaların 15'ine (%31,2) immün yetmezlik tanısı konuldu. İmmün yetmezlik her iki hastalıkta da aynı oranda saptandı. Teknolojik olanaksızlıklar nedeniyle hastalarımızın tamamına ileri genetik analizler yapılamadı. Anne-baba arası akrabalık öyküsünün yüksek olduğu ülkemizde, genetik analizler yapılabildiği takdirde immün yetmezlik oranının daha yüksek olabileceği düşünülmektedir.

Pediyatrik inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisindeki amaçlar; maksimum mukozal iyileşmeyi sağlamak, komplikasyonları önlemek, yan etkileri en

aza indirmek, hayat kalitesini artırmak ve ideal fiziksel büyüme ve psikososyal gelişmeyi sağlamaktır (94). Uygun tedavinin seçilmesi hastanın tanısına ve hastalığın şiddetine göre değişkenlik göstermektedir. Tedavide yaklaşım “step up” veya “top down” şeklinde olabilmektedir. “Step up” yaklaşımı genellikle tercih edilen yaklaşım olup 5-ASA, steroid ve immün modulator ilaçların ilk aşamada kullanılması, tedaviye yanıtızsızlık veya komplikasyon gelişmesi durumunda anti-TNF tedavilere geçilmesi şeklindedir. “Top down” yaklaşımı ise son yıllarda İBH’larda kullanılan bir yaklaşım olup Hommes D.W. ve arkadaşları (95) tarafından 129 Crohn hastası ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada “step up” tedavisi gibi etkili olduğu gösterilmiştir. “Top down” yaklaşımında ilk aşamada immün modulator ve anti-TNF ilaçların birlikte kullanılıp inflamasyonu hızlıca baskılamak amaçlanmadır. Hastalarımızın tedavisi “step up” yaklaşımı ile ECCO ve ESPGHAN önerileri doğrultusunda düzenlendi. Crohn hastalarına en sık steroid tedavisi verilirken ülseratif kolit hastalarına en sık 5-ASA tedavisi verildi. Hastaların önemli bir kısmında 5-ASA, steroid ve azatiyopürin tedavileri üçlü kombinasyon halinde kullanıldı.

Crohn hastalığında indüksiyon tedavisinde ilk basamakta önerilen tedavi 6-8 hafta boyunca tek başına enteral beslenme olup bu tedavinin tek başına steroid kadar faydalı olduğunu, inflamasyonu azaltıp mukozal iyileşmeyi artırdığını gösteren yayınlar mevcuttur (64, 65). Bir hastamıza EEN verildi ancak hasta uyumu iyi olmadığı için deneyimimiz olmadı. Enteral ürünler hastalara daha çok ilaç tedavilerinin yanında ve beslenmesini düzenlemek amaçlı verildi. Steroid, 5-ASA ve azatiyopürin tedavisine yanıt vermeyen 10 hastaya anti-TNF tedavi verildi. Hastalarımızın anti-TNF tedavi ile hastalık seyri iyiye gittiği görüldü. Hyams J.S. ve arkadaşlarının (96) yaptığı çalışmada anti-TNF tedavinin 12.haftada hastalık aktivite indeksini belirgin olarak düşürdüğü gösterilmiştir. Benzer şekilde Ruemmele F.M. ve arkadaşları (97) 10.haftada hastaların %85’inin remisyona girdiğini ve fistüllerde kapanma olduğunu göstermiştir. Anti-TNF tedavi alan hastaların 9’unda anti-TNF tedavi azatiyopürin ile birlikte verildi. Retrospektif bir çalışmada anti-TNF tedaviye immün modulator eklenmesinin anti-TNF tedavisinin daha uzun süre yarar sağlamasını desteklediği gösterilmiştir (98) .

Çocukluk çağı inflamatuvar bağırsak hastalıkları, semptom başlama yaşına göre farklı özellikler göstermektedir. Erken başlangıçlı İBH’lar, ileri yaşta

başlayanlara göre daha daha şiddetli hastalık kliniği, konvansiyonel tedaviye cevabın az olması, inflamasyonun daha şiddetli olması, yaygın tutulum varlığı, komplikasyonların daha sık olması ve hastalık sürecinin daha uzun olması gibi farklılıklar göstermektedir (76, 99).

Semptom başlangıcı 6 yaştan önce olan hastaların oranı literatürde %7,4 ile %20 arasında değişmektedir (76, 100). Bu oran hastalarımızda %39,1 olup oldukça yüksektir. Bunun nedeni ülkemizdeki akraba evliliği sıklığının fazla olmasının yanında bir 3.basamak referans merkezi olan hastanemize bu hastaların daha çok sevk edilmesi olabilir.

Çok erken başlangıçlı İBH'larda Crohn hastalığı oranı %75 olup ülseratif kolite göre daha sık olduğu görüldü. Yapılan bir çalışmada Crohn sıklığı bu yaş grubunda %60 oranında olup hastalarımızla benzerlik göstermekle birlikte ülseratif kolitin sık olduğu yayınlarda mevcuttur (8, 37).

İlk semptom ile tanı arasında geçen süre, erken başlangıçlı İBH'larda ortalama 2 yıl olup 6 yaş üstü hastalara göre anlamlı derece uzun bulundu. Bir çalışmada 6 yaş altı Crohn hastalarında bu süre 22 ay, ülseratif kolit hastalarında ise yaklaşık 11 ay olarak bildirilmiştir (76). Tanı gecikmesinin ÇEB-İBH olanlarda daha uzun olmasının nedeni; bu hastaların sıklıkla özgül olmayan bir semptom olan ishal ile başvurmaları ve enfeksiyöz süreçler, inek sütü protein alerjisi gibi nedenlerin İBH'dan daha ön planda düşünülmesi olabilir.

Hastalarımızda her iki yaş grubunda anne-baba arası akrabalık oranları arasında fark bulunmadı. Tüm hastalar genelinde zaten yüksek olan anne-baba arası akrabalık oranının 6 yaş altında %38,9 olduğu görüldü. Literatürde bir çalışmada 6 yaş altında anne baba arasında akrabalık oranı %40,9 olup hastalarımızla benzerlik göstermektedir (78). Akrabalık oranını yüksek olması İBH kliniği ile giden monogenik hastalık ihtimalini arttırmaktadır.

Hastalarımızda ailede İBH öyküsü, 6 yaş altında %13,9 ve 6 yaş üstünde %12,5 olarak saptandı. Yapılan bir çalışmada aile öyküsü %29 oranında saptanmış olup 3 yaş altında tanı alan ülseratif kolit hastalarında bu oranın %44'e kadar çıktığı bildirilmiştir (8). Çalışmamızdaki orana yakın olarak Norveç'ten yapılan başka bir çalışmada aile öyküsü %10, Wisconsin'de yapılan bir çalışmada ise %11 oranında bulunmuştur (30, 74).

Hastaların yakınmalarına bakıldığında 6 yaş altında ishal ve kanlı dışkılama, 6 yaş üstünde ise karın ağrısı ve ishal en sık görülen yakınmalar olup literatür ile uyumluydu (37). Büyüklerde karın ağrısının sık olması küçük çocukların karın ağrısını ifade edememesine bağlı olabilir.

Perianal muayenede anormal bulgu varlığı 6 yaş altında daha sık olmakla birlikte her iki yaş grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Yapılan bir çalışmada da benzer şekilde perianal hastalık 6 yaş altında daha sık görülüp (%8 ve %6), 6 yaş üstüne göre anlamlı fark görülmemiştir (37).

Ekstraintestinal bulgu sıklığına bakıldığında 6 yaş altında cilt bulguları, en çok da oral aft sık iken, 6 yaş üstü hastalarda kas iskelet sistemi ile ilgili bulgular ve osteopeni/osteroporoz daha fazla görüldü. Yapılan bir çalışmada hastalarımıza benzer şekilde oral aft ve anemi küçük çocuklarda sık görülürken, artralji ve osteopeninin yaşla birlikte artış gösterdiği bildirilmiştir (101). Hastalarımızın hiçbirinde göz muayenesinde anormal bulguya rastlanmadı.

Laboratuvar bulguları her iki yaş grubunda karşılaştırıldığında, 6 yaş altında hemoglobin değeri anlamlı derece düşük, beyaz küre ve CRP değeri anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak anemi ve hipoalbuminemi gibi laboratuvar bulgularında her iki grup arasında farklı görülmedi. C-reaktif protein yüksekliği açısından her iki grup arasında fark olmamasına rağmen, değer olarak bakıldığında 6 yaş altında anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu da 6 yaş altında inflamasyonun daha şiddetli olduğunun bir göstergesi olabilir.

Özefagogastroduodenoskopi bulguları değerlendirildiğinde 6 yaş üstü hastalarda ÖGD’de anormal bulgu daha sıklı. Bu fark özellikle midede belirgindi. Altı yaş üstü hastalarda *H.pylori* gastriti %60 oranında görülürken 6 yaş altında %12,5 oranında görülmesi bu farkı açıklayabilir. *H.pylori* görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı bilgisi 6 yaş üstünde *H.pylori* gastriti sıklığını açıklamaktadır (102).

Kolonoskopi tanı anında tüm hastalara yapıldı. Crohn hastalarında her iki grupta en sık ileokolonik tutulum görülmekle birlikte 6 yaş üstünde daha sıklı. Al-Hussaini ve arkadaşlarının (78) yaptığı çalışmada 352 inflamatuvar bağırsak hastasında benzer bulgular saptamışlardır. Hastalarımızda izole kolonik tutulum her iki yaşta benzer oranlarda görüldü. Literatürdeki pek çok çalışmada hastalarımızdan

farklı olarak 6 yaş altında izole kolonik tutulumun 6 yaş üstüne göre daha sık olduğu bildirilmiştir (37, 79, 103).

Ülseratif kolit hastalarında en sık kolon tutulumu pankolit şeklinde olup 6 yaş altında daha sıklıkla. Ayrıntılı değerlendirildiğinde 6 yaş altında hastaların tamamında pankolit ve yaygın tutulum mevcuttu. Nambu ve arkadaşlarının (99) yaptığı çalışmada da 6 yaş altı hastaların tümünde benzer şekilde pankolit görülürken, 6 yaş üstünde bu oran %70 idi. Başka bir çalışmada her iki yaş grubunda ÜK'lı hastalarda pankolit oranı arasında fark bulunmamıştır (78). Çalışmamızda kolonoskopik bulgular ve histopatolojik değerlendirme açısından iki grup arasında fark yoktu.

MEFV genindeki mutasyon sıklığı 6 yaş altında daha fazla iken immün yetmezlik varlığı her iki yaş grubunda farklı değildi. Son yıllarda İBH'larda özellikle ÇEB-İBH'larda monogenik hastalıkların rolü üzerinde çalışmalara hız verilmiştir. İleri genetik araştırmalarla gastrointestinal sistem immünitesinin düzenlenmesinde rolü olan çeşitli gen lokuslarındaki mutasyonların İBH için risk olduğu bildirilmektedir (6). Çok merkezli 207 ÇEB-İBH'ları kapsayan bir çalışmada hastaların %32'sinde moleküler yöntemlerle monogenik hastalık tanısı konulabilmiştir (104).

Girardelli ve arkadaşlarının (105) yaptığı bir çalışmada da monogenik hastalık görülme sıklığının yaş gruplarında, çalışmamızda olduğu gibi, farklılık olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle çocukluk inflamatuvar bağırsak hastalığında çağında yaş grubuna bakılmaksızın her hastada monogenik hastalıklar taranması erken tanı ve kök hücre transplantasyonu gibi tedavilerle klinik remisyon şansını artırmaktadır. Literatürde kök hücre naklinin İBH tedavisinde faydası olduğu ilk defa 1993 yılında gösterilmiştir. Fistülizan Crohn hastalığı ve lenfoma tanısıyla izlenen hastanın, lenfoma tedavisi için yapılan kök hücre naklinden sonra İBH tablosu da düzelmiştir (106). İlerleyen yıllarda malignite tanısı olmadan, refraktör hastalık nedeniyle kök hücre nakli yapıp fayda gören hastalar olduğu ve kök hücre naklinin İBH tedavisinde yeri olduğu bildirilmiştir (107, 108). İki hastamızın da benzer şekilde kök hücre nakli sonrası İBH bulgularının tamamen düzeldiği görüldü.

Tedavide altı yaş üstünde 5-ASA daha sık kullanılmış olup Al-Hussaini ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer olduğu görüldü. Ancak bu çalışmada 6 yaş altında infliksimab kullanımı daha sık bulunmuşken, hastalarımızda her iki grupta infliksimab kullanımı benzer oranda bulundu. Hastalarımızda 6 yaş altında kolşisin

tedavisi daha sık kullanıldı. Bunun nedeni daha ağır klinikle seyreden M694V homozigot mutasyonun tamamının bu yaş grubunda olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (109). Büyüme geriliği 6 yaş altında daha sık görülmüş olup yapılan çalışmalarla benzer bulundu (78). Büyüme geriliğinin bu yaş grubunda sık olması nedeniyle enteral ürün desteği de 6 yaş üstüne göre daha fazla kullanıldı. Hastalık şiddeti arasında her iki yaş grubu arasında anlamlı fark görülmedi. Altı yaş altında ağır şiddetli hastalık daha fazla beklenmekte iken her iki yaş grubunda da hastaların %50'si ağır şiddetli hastalıktı. Bunun nedeni hastanemizin 3.basamak referans merkezi olup 6 yaş üstünde hastalığı şiddetli olanların refere edilmesi olabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1.Hastalarımızda Crohn hastalığı ülseratif kolite göre daha sıklıkla. Crohn hastalığının daha erken yaşlarda başladığı, karın ağrısı, büyüme geriliği gibi özgül olmayan semptomlarla başvurduğu görüldü. Crohn hastalığında semptom başlama zamanı ve tanı arasında geçen süre anlamlı derecede daha uzundu.

Erken tanı için ishal, karın ağrısı, büyüme geriliği gibi özgül olmayan semptomlarla başvuran hastalarda Crohn hastalığı düşünülmelidir.

2. Ülseratif kolit hastalarının en sık kanlı ishal ile başvurduğu görüldü.

Kanlı ishali olan hastalar enfeksiyöz nedenler yanında hastalar İBH açısından da değerlendirilmelidir.

3. Tanıda büyüme geriliği %19,6 hastada saptandı. Crohn hastalığında büyüme geriliği istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha sıklıkla.

Hastaların ideal büyümesinin sağlanması için ilaç tedavisi yanında beslenmesinin de düzenlenmesi gereklidir.

4. Perianal hastalık ülseratif kolit tanılı 2 hastada anal fissür şeklinde iken Crohn hastalarında apse, fistül, fissür ve cilt katlantısı şeklinde olup daha sıklıkla.

Perianal hastalık varlığında öncelikle Crohn hastalığı akla getirilmelidir.

5. Hastaların %80,4'ünde ESR ve/veya CRP yüksekliği görüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP'nin normal olduğu hastaların 7'sine fekal kalprotektin bakılmış olup hepsinde yüksek bulundu.

Akut faz reaktanları normal olan hastalarda yüksek bulunan fekal kalprotektin ilk aşamada bakılması gereken bir testtir.

Normal laboratuvar tetkikleri İBH tanısını dışlamaz, tanıda altın standart endoskopidir.

6. Endoskopik değerlendirmede ülseratif kolit hastalarında en sık pankolit, Crohn hastalarında ileokolonik tutulum saptandı. Crohn hastalarının %12,3'ünde kolon tutulumu olmaksızın ileum tutulumu saptandı. ÜK hastalarında %15 oranında backwash ileit dışında terminal ileum tutulumu görülmedi.

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ayırıcı tanısı için terminal ileum entübasyonu önemlidir.

7. Üç Crohn hastasında kolonoskopik bulgular tamamen normal iken ÖGD de patoloji saptanarak tanı konuldu.

Ayırıcı tanı ve hastalık yaygınlığını belirlemek için tüm hastalara ÖGD yapılmalı ve terminal ileum entübe edilmeye çalışılmalıdır.

8. Hastalarda MEFV geninde mutasyon varlığı ülkemiz geneline göre daha fazla oranda saptandı. Crohn hastalarında MEFV geninde mutasyon sıklığı daha yüksek olup MEFV geni İBH da patojenik bir gen olabilir. Araştırılan hastalarda immün yetmezlik %41,7 oranında tanımlandı. Bulgular İBH patogenezinde çevresel faktörler yanında genetik faktörlerin önemini göstermektedir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklar, FMF dahil monogenik hastalıklar açısından taranmalıdır. Taramanın sık görülen hastalıkları içeren bir genetik panel olarak yapılması uygun olacaktır.

9. Hastaların çoğunluğu steroid ve önemli bir kısmı kombine tedavi aldı. On hastaya biyolojik ajan başlandı.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisi uzun ve zor bir süreç olup ailelerin süreç hakkında bilgilendirilmesi tedavi uyumunu ve cevabını artıracaktır.

10. İmmün yetmezlik tanılı 2 hastada hematopoetik kök hücre transplantasyonundan sonra tedavi kesilebilmiştir.

İmmün yetmezlik saptanan hastalar tanıdan itibaren kesin tedavi için kök hücre transplantasyonu açısından değerlendirilip hazırlıklar yapılmalıdır.

11. Semptomları 6 yaş altında başlayan ÇEB-İBH'lar bazı özellikleri nedeniyle farklılık göstermektedir. Hastalarımızın önemli bir kısmını (%39,1) bu grup oluşturmaktadır. Çok erken başlangıçlı grupta da Crohn hastalığı daha sıktı. Bu grup hastalarda tanı gecikme süresi uzundu. En sık başvuru nedeni kronik ishaldi.

Erken tanı için İBD hastalığının erken yaşlarda ve özgül olmayan semptomlarla da başlayabileceği unutulmamalıdır.

12. MEFV mutasyon sıklığı ÇEB-İBH'larda daha yüksek iken immün yetmezlik tanısı açısından iki grup arasında fark görülmedi.

Monogenik hastalıklar sadece ÇEB-İBH'larda değil yaş gruplarına bakılmaksızın tüm pediatrik İBH'larda taranmalıdır.

13. Büyüme geriliği ÇEB-İBH'larda daha fazla oranda görüldü.

Hastalar erken tanınıp tedavi edilmelidir. İlaç tedavisinin yanında beslenme desteği de verilmelidir.

14. ÇEB-İBH’larda steroid tedavisi, 6 yaş üstünde 5-ASA tedavisi anlamlı derecede sık kullanılmakla birlikte diğer tedaviler açısından farklılık yoktu. Ancak dirençli hastalık ve komplikasyon sıklığı ÇEB-İBH’larda daha fazla olup bu hastalarda yeni tedavi protokolleri araştırılmalıdır.



7. KAYNAKLAR

1. Griffiths A.M. BHBIW, Durie, Hamilton (eds), editor. Pediatric Gastrointestinal Disease 3rd edition ed. Ontario: B.C. Decker Inc2000.
2. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6(1):8-15.
3. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749-53.
4. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314-21.
5. Kelsen J, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14 Suppl 2:S9-11.
6. Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2014;147(5):990-1007 e3.
7. Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, Rabeneck L, Mack DR, Brill H, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut.* 2009;58(11):1490-7.
8. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr.* 2005;146(1):35-40.
9. Abramson O, Durant M, Mow W, Finley A, Kodali P, Wong A, et al. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr.* 2010;157(2):233-9 e1.
10. Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Carroll MW, Singh H, Otley AR, et al. Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(7):1120-34.
11. Logan I, Bowlus CL. The geoepidemiology of autoimmune intestinal diseases. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A372-8.
12. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(11):1462-71.
13. Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernandez-Real JM. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PLoS One.* 2012;7(5):e37160.

14. Chan SS, Luben R, Olsen A, Tjønneland A, Kaaks R, Teucher B, et al. Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study). *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):575-82.
15. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WH, Satsangi J, Wilson DC. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr*. 2009;155(3):421-6.
16. 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):563-73.
17. Investigators IBDiES, Tjønneland A, Overvad K, Bergmann MM, Nagel G, Linseisen J, et al. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut*. 2009;58(12):1606-11.
18. Feller M, Huwiler K, Stephan R, Altpeter E, Shang A, Furrer H, et al. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(9):607-13.
19. Feagins LA, Cryer BL. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs cause exacerbations of inflammatory bowel disease? *Dig Dis Sci*. 2010;55(2):226-32.
20. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(23):3668-72.
21. Yao Q. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2: structure, function, and diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(1):125-30.
22. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):603-6.
23. Vermeire S, Wild G, Kocher K, Cousineau J, Dufresne L, Bitton A, et al. CARD15 genetic variation in a Quebec population: prevalence, genotype-phenotype relationship, and haplotype structure. *Am J Hum Genet*. 2002;71(1):74-83.
24. Bianco AM, Girardelli M, Tommasini A. Genetics of inflammatory bowel disease from multifactorial to monogenic forms. *World J Gastroenterol*. 2015;21(43):12296-310.
25. Plevy S. The immunology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31(1):77-92.
26. Thoreson R, Cullen JJ. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: an overview. *Surg Clin North Am*. 2007;87(3):575-85.
27. Mullin GE, Lazenby AJ, Harris ML, Bayless TM, James SP. Increased interleukin-2 messenger RNA in the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1992;102(5):1620-7.

28. Levine A, de Bie CI, Turner D, Cucchiara S, Sladek M, Murphy MS, et al. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(2):370-7.
29. Ibd Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology H, Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(1):1-7.
30. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr*. 2003;143(4):525-31.
31. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003;88(11):995-1000.
32. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(3):509-23.
33. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006;12(30):4819-31.
34. Miller LC, Sisson BA, Tucker LB, Schaller JG. Prolonged fevers of unknown origin in children: patterns of presentation and outcome. *J Pediatr*. 1996;129(3):419-23.
35. Shamir R, Phillip M, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and interventions. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(5):620-8.
36. Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, Straumann A, Biedermann L, Zeitz J, et al. Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence, Presentation, and Anti-TNF Treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(2):200-6.
37. Bequet E, Sarter H, Fumery M, Vasseur F, Armengol-Debeir L, Pariente B, et al. Incidence and Phenotype at Diagnosis of Very-early-onset Compared with Later-onset Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study [1988-2011]. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(5):519-26.
38. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007;133(2):423-32.
39. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991;12(4):439-47.
40. Long MD, Crandall WV, Leibowitz IH, Duffy L, del Rosario F, Kim SC, et al. Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(10):2162-8.

41. Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Diaz-Rubio M. [Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis]. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(8):297-300.
42. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *Journal of clinical gastroenterology*. 1996;23(1):29-34.
43. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119-24.
44. De Vos M, Van Praet L, Elewaut D. Osteoarticular manifestations: specific treatments and/or treating intestinal disease? *Dig Dis*. 2013;31(2):239-43.
45. Cardile S, Romano C. Current issues in pediatric inflammatory bowel disease-associated arthropathies. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):45-52.
46. Gravallesse EM, Kantrowitz FG. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1988;83(7):703-9.
47. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):110-9.
48. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, Chosidow O, Seksik P, Beaugerie L, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(5):281-93.
49. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982-92.
50. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1116-22.
51. Valentino PL, Feldman BM, Walters TD, Griffiths AM, Ling SC, Pullenayegum EM, et al. Abnormal Liver Biochemistry Is Common in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Associations. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(12):2848-56.
52. Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths A, Bousvaros A, et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2007;119(6):1113-9.
53. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(11):2235-41.
54. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory

- bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(5):637-45.
55. Quail MA, Russell RK, Van Limbergen JE, Rogers P, Drummond HE, Wilson DC, et al. Fecal calprotectin complements routine laboratory investigations in diagnosing childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(5):756-9.
 56. Haber HP, Busch A, Ziebach R, Stern M. Bowel wall thickness measured by ultrasound as a marker of Crohn's disease activity in children. *Lancet*. 2000;355(9211):1239-40.
 57. Bremner AR, Griffiths M, Argent JD, Fairhurst JJ, Beattie RM. Sonographic evaluation of inflammatory bowel disease: a prospective, blinded, comparative study. *Pediatr Radiol*. 2006;36(9):947-53.
 58. Ott DJ, Chen YM, Gelfand DW, Van Swearingen F, Munitz HA. Detailed per-oral small bowel examination vs. enteroclysis. Part II: Radiographic accuracy. *Radiology*. 1985;155(1):31-4.
 59. 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. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(7):556-85.
 60. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):795-806.
 61. Keller KM, Bender SW, Kirchmann H, Ball F, Schmitz-Moormann P, Wirth S, et al. Diagnostic significance of epithelioid granulomas in Crohn's disease in children. Multicenter Paediatric Crohn's Disease Study Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990;10(1):27-32.
 62. Rubio CA, Orrego A, Nesi G, Finkel Y. Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's colitis. *J Clin Pathol*. 2007;60(11):1268-72.
 63. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(3):340-61.
 64. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31(1):8-15.
 65. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;26(6):795-806.
 66. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(10):1179-207.

67. Pappa HM, Gordon CM, Saslowsky TM, Zholudev A, Horr B, Shih MC, et al. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2006;118(5):1950-61.
68. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(6):839-49.
69. Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset Crohn's disease. *Pediatrics*. 2006;118(1):124-9.
70. Semeao EJ, Stallings VA, Peck SN, Piccoli DA. Vertebral compression fractures in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1710-3.
71. Pappa H, Thayu M, Sylvester F, Leonard M, Zemel B, Gordon C. Skeletal health of children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(1):11-25.
72. Kliegman RM. *Nelson Textbook of Pediatrics* 2015.
73. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdya P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423-39.
74. Olafsdottir EJ, Fluge G, Haug K. Chronic inflammatory bowel disease in children in western Norway. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1989;8(4):454-8.
75. Ng SC. Epidemiology of inflammatory bowel disease: focus on Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(3):363-72.
76. Castro M, Papadatou B, Baldassare M, Balli F, Barabino A, Barbera C, et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996-2003). *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(9):1246-52.
77. Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ, Gold DM, Kessler BH, Levine JJ. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(5):609-13.
78. Al-Hussaini A, El Mouzan M, Hasosah M, Al-Mehaidib A, K AL, Saadah OI, et al. Clinical Pattern of Early-Onset Inflammatory Bowel Disease in Saudi Arabia: A Multicenter National Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(8):1961-70.
79. Oliva-Hemker M, Hutfless S, Al Kazzi ES, Lerer T, Mack D, LeLeiko N, et al. Clinical Presentation and Five-Year Therapeutic Management of Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease in a Large North American Cohort. *J Pediatr*. 2015;167(3):527-32 e1-3.
80. Mamula P, Telega GW, Markowitz JE, Brown KA, Russo PA, Piccoli DA, et al. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):2005-10.

81. Keljo DJ, Markowitz J, Langton C, Lerer T, Bousvaros A, Carvalho R, et al. Course and treatment of perianal disease in children newly diagnosed with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(3):383-7.
82. Palder SB, Shandling B, Bilik R, Griffiths AM, Sherman P. Perianal complications of pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Surg*. 1991;26(5):513-5.
83. Eglinton TW, Roberts R, Pearson J, Barclay M, Merriman TR, Frizelle FA, et al. Clinical and genetic risk factors for perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(4):589-96.
84. Cabrera-Abreu JC, Davies P, Matek Z, Murphy MS. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. *Arch Dis Child*. 2004;89(1):69-71.
85. Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Reitsma JB, Berger MY. Noninvasive Tests for Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(1).
86. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology*. 2008;247(1):64-79.
87. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1114-22.
88. Kovacs M, Muller KE, Arato A, Lakatos PL, Kovacs JB, Varkonyi A, et al. Diagnostic yield of upper endoscopy in paediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Subanalysis of the HUPIR registry. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012;6(1):86-94.
89. Hummel TZ, ten Kate FJ, Reitsma JB, Benninga MA, Kindermann A. Additional value of upper GI tract endoscopy in the diagnostic assessment of childhood IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(6):753-7.
90. Sullivan KJ, Wei M, Chernetsova E, Hallani S, de Nanassy J, Benchimol EI, et al. Value of upper endoscopic biopsies in predicting medical refractoriness in pediatric patients with ulcerative colitis. *Hum Pathol*. 2017;66:167-76.
91. Beser OF, Kasapcopur O, Cokugras FC, Kutlu T, Arsoy N, Erkan T. Association of inflammatory bowel disease with familial Mediterranean fever in Turkish children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(5):498-502.
92. Beser OF, Cokugras FC, Kutlu T, Erginoz E, Gulcu D, Kasapcopur O, et al. Association of familial Mediterranean fever in Turkish children with inflammatory bowel disease. *Turk Pediatri Ars*. 2014;49(3):198-202.
93. Uslu N, Yuce A, Demir H, Saltik-Temizel IN, Usta Y, Yilmaz E, et al. The association of inflammatory bowel disease and Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in Turkish children. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):3488-94.
94. Lahad A, Weiss B. Current therapy of pediatric Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6(2):33-42.

95. Hommes DWea. Management of recent onset Crohn's disease: a controlled randomized trial comparing step-up and top-down therapy. *Gastroenterology*. 2005;128(Suppl 2):A577.
96. Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr*. 2000;137(2):192-6.
97. Ruemmele FM, Lachaux A, Cezard JP, Morali A, Maurage C, Ginies JL, et al. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(3):388-94.
98. Grossi V, Lerer T, Griffiths A, LeLeiko N, Cabrera J, Otley A, et al. Concomitant Use of Immunomodulators Affects the Durability of Infliximab Therapy in Children With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(10):1748-56.
99. Nambu R, Hagiwara S, Kubota M, Kagimoto S. Difference between early onset and late-onset pediatric ulcerative colitis. *Pediatr Int*. 2016;58(9):862-6.
100. Benchimol EI, Mack DR, Nguyen GC, Snapper SB, Li W, Mojaverian N, et al. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(4):803-13 e7; quiz e14-5.
101. Herzog D, Fournier N, Buehr P, Rueger V, Koller R, Heyland K, et al. Age at disease onset of inflammatory bowel disease is associated with later extraintestinal manifestations and complications. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2018;30(6):598-607.
102. Janjetic MA, Mantero P, Cueto Rua E, Balcarce N, Zerbetto de Palma G, Catalano M, et al. Dietary and anthropometric indicators of nutritional status in relation to *Helicobacter pylori* infection in a paediatric population. *Br J Nutr*. 2015;113(7):1113-9.
103. Szymanska E, Szymanska S, Szczepanski M, Landowski P, Czaja-Bulsa G, Jarocka-Cyrta E, et al. Demographic characteristics of children with early clinical manifestation of inflammatory bowel disease. *Prz Gastroenterol*. 2016;11(1):14-7.
104. Charbit-Henrion F, Parlato M, Hanein S, Duclaux-Loras R, Nowak J, Begue B, et al. Diagnostic Yield of Next-Generation Sequencing in Very Early-Onset Inflammatory Bowel Diseases: A Multicenter Study. *Journal of Crohn's & colitis*. 2018.
105. Girardelli M, Basaldella F, Paolera SD, Vuch J, Tommasini A, Martelossi S, et al. Genetic profile of patients with early onset inflammatory bowel disease. *Gene*. 2018;645:18-29.
106. Drakos PE, Nagler A, Or R. Case of Crohn's disease in bone marrow transplantation. *Am J Hematol*. 1993;43(2):157-8.
107. Oyama Y, Craig RM, Traynor AE, Quigley K, Statkute L, Halverson A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;128(3):552-63.

108. Swenson E, Theise N. Stem cell therapeutics: potential in the treatment of inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2010;3:1-10.
109. Ece A, Cakmak E, Uluca U, Kelekci S, Yolbas I, Gunes A, et al. The MEFV mutations and their clinical correlations in children with familial Mediterranean fever in southeast Turkey. *Rheumatol Int*. 2014;34(2):207-12.

