

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

**CROHN HASTALARINDA SERUM BİLİRUBİN,
ÜRİK ASİT, ALBUMİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. GİZEM BEDİR KESER

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. TARKAN KARAKAN

ANKARA
TEMMUZ 2021

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

**CROHN HASTALARINDA SERUM BİLİRUBİN,
ÜRİK ASİT, ALBUMİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. GİZEM BEDİR KESER

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. TARKAN KARAKAN

ANKARA
TEMMUZ 2021

KABUL VE ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Gizem Bedir Keser
Baba Adı	Kemal
Doğum Yeri/Tarihi	Kırıkkale / 13.06.1991
Diploma Tarihi / Diploma No	21/07/2016 / 13/2016/193039
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 48
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: "Crohn Hastalarında Serum Bilirubin, Albümin, Ürik Asit Düzeylerinin Değerlendirilmesi"

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Gizem Bedir Keser'in "Crohn Hastalarında Serum Bilirubin, Albümin, Ürik Asit Düzeylerinin Değerlendirilmesi" isimli tezi, komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof. Dr. Tarkan KARAKAN

ÜYE
Prof. Dr. Mehmet CİNDORUK

ÜYE
Prof. Dr. Taylan KAV

TEŞEKKÜR

Tez öğrencisi olmaktan ve beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, tezimin hazırlanma aşamasında ve asistanlık eğitimim süresince bilgisi ve tecrübesiyle bana yol gösteren değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Tarkan

Karakan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca, mesleki ve bilimsel anlamda gelişmemi

sağlayan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İlhan Yetkin

başta olmak üzere İç Hastalıkları Anabilimdalı'ndaki tüm öğretim üyelerine,

Tezin her aşamasında benden bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen Dr.

Öğr. Üyesi Nergiz Ekmen'e,

İhtisas süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizdeki

değerli asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemi sağlayan, hayatımın her anında bana en büyük desteği

vermiş olan canım annem ve babama, varlığıyla her zaman mutluluk ve güven veren

sevgili kardeşim Alikemal'e,

Bilgi ve tecrübesiyle hayatıma ışık tutan canım dedeme,

Sonsuz desteği ile her zaman yanımda olan ve hissettirdiği güven ve sevgi ile zorlu

süreçlerin üstesinden gelmemi sağlayan sevgili eşim Can'a

ve uzmanlık eğitim sürecinde hayatın bana en güzel hediyesi canım oğlum Doruk'a

En içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gizem Bedir Keser

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Crohn Hastalığı.....	4
2.2 Tanım ve Tarihçe.....	5
2.3 Epidemiyoloji	6
2.4 Etyoloji	7
2.4.1 Çevresel Faktörler.....	8
2.4.1.1 Sigara	9
2.4.1.2 Diyet.....	10
2.4.1.3 İlaçlar.....	11
2.4.1.4 Coğrafi, sosyal, ekonomik, eğitim ve mesleki durum.....	12
2.4.1.5 Stres.....	13
2.4.1.6 Mikrobiyal faktörler	19
2.4.1.7 İntestinal permeabilite	20
2.4.1.8 Apendektomi	20
2.4.2 Genetik.....	21
2.4.3 Mikrobiyota	22
2.5 Histopatoloji	23

2.6 Klinik.....	23
2.6.1 Klinik Sınıflama.....	25
2.6.2 Semptom ve Bulgular	26
2.6.3 Ekstraintestinal Tutulum.....	27
2.7 Hastalık Aktivitesi.....	28
2.8 Tanı.....	31
2.8.1 Laboratuvar.....	32
2.8.2 Endoskopi	33
2.8.3 Görüntüleme Yöntemleri	35
2.8.4 Ayırıcı Tanı.....	36
2.9 Tedavi.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ	66
7. KAYNAKLAR	67
8. ÖZET.....	75
9.ABSTRACT	77
10.ÖZGEÇMİŞ	79

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Montreal ve Viyana Sınıflaması	26
Tablo 2. CDAI	29
Tablo 3. HBI	31
Tablo 4. Crohn hastalığı ayırıcı tanısı	36
Tablo 5. Crohn Hastalığı ve Ülseratif kolit arasındaki farklar	37
Tablo 6. Crohn hastası ve sağlıklı kontrol grubu demografik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 7. Crohn hastalarının demografik ve klinik özellikleri	49
Tablo 8. CH'nin demografik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	51
Tablo 9. Sağlıklı kontrol grubu ve aktif Crohn hastalarının laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 10. Sağlıklı kontrol grubu ve remisyonda Crohn hastalarının laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 11. Hastalık aktivitesine göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması ...	53
Tablo 12. Hastalık aktivitesi ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon	53
Tablo 13. Sadece azatiyopürin tedavisi alan ve diğer tedavi türlerini alan Crohn hastalarının laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	55
Tablo 14. Kadın ve erkek Crohn hastalarının laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi.....	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. IBH de çevresel faktörlerin rolü	9
Şekil 2. CH hastalarının hastalık aktivitesine göre dağılımı	50
Şekil 3. Aktif CH’de hastalık şiddetine göre dağılım	50
Şekil 4.Hastalık aktivitesine göre CRP, albümin, serum bilirubin, ürik asit düzeyleri	54



KISALTMALAR DİZİNİ

5-ASA	5-Aminosalisilik Asit
6 -MP	6 - Mercaptopurin
ASCA	Anti-Saccharomyces cerevisiae antikor
AZT	Azatiyopürin
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CDAI	Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
CH	Crohn Hastalığı
CRP	C-Reaktif Protein
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FK	Fekal Kalprotektin
GİS	Gastrointestinal Sistem
GSH	Glutasyon
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
GÜTF	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hb	Hemoglobin
HBI	Harvey-Bradshaw İndeksi
HO	Hem Oksijenaz
IL	İnterlökin
İBH	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
İV	İntravenöz
MDA	Malondialdehit
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTX	Metotreksat
NO	Nitrik oksit
NOD	Nucleotide-binding Oligomerization Domain
NSAI	Nonsteroid Antiinflatuar İlaç
OCT	Organic Cation Transporter
OCTN	Organic Cation Transporter Novel
Omp C	Outer membrane protein C

ÖGD	Özofagogastroduodenoskopi
P-ANCA	Perinuclear Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies
PN	Peroksinitrit
PRR	Pattern Recognition Receptor
RNS	Reactive Nitrogen Species
ROS	Reactive Oxygen Species
SC	Subkutan
SOD	Süperoksit Dismutaz
TI	Terminal İleum
TLR	Toll –like Receptor
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör-alfa
Treg	Regulator T hücreleri
USG	Ultrasonografi
ÜA	Ürik Asit
ÜK	Ülseratif Kolit
XO	Ksantin oksidaz

1. GİRİŞ

Crohn hastalığı (CH), ağızdan rektuma kadar herhangi bir noktada gastrointestinal sistemi etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). CH'nin patogenezi ve etiyolojisi net bilinmemektedir (2). Tedavisi esas olarak semptomatik ve destekleyicidir, hastalık alevlenmesini önlemek için etkili kesin bir yol yoktur (3). Tedavide amaç CH aktivitesini remisyona çevirmektir. C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), tümör nekroz faktörü ve dışkıda kalprotektin gibi birden fazla laboratuvar indeksi CH'yi teşhis etmek ve CH'deki hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılır. Maliyet ve hastaların uyumu dikkate alındığında CH de hastalığın aktivitesini değerlendirmek için düşük maliyetli ve invaziv olmayan biyolojik indekslere ihtiyaç vardır.

Kronik kolon inflamasyonu, artmış oksidatif stres ve bağırsak homeostazının bozulması ile ilişkilidir (1). Reaktif oksijen türleri (ROS) inflamasyon sürecine katkıda bulunduğundan oksidatif stres inflamatuvar barsak hastalığı (IBH) için potansiyel bir etiyolojik ve / veya tetikleyici faktördür (2). Bu nedenle inflamatuvar barsak hastalığı ile tanımlı hastalarda artmış oksidatif stresin potansiyel mekanizmasının belirlenmesi gereklidir (1). Oksidatif stres, ROS oluşumunda dengesizlik olarak tanımlanır ve hastalık patogenezinde önemli rol oynar. Enzimatik ve non-enzimatik antioksidan sistemler, ROS üretimini azalatarak ya da ROS'u vücuttan temizleyerek hücrel redoks dengesini korur. Artmış ROS üretimi ve / veya azalmış antioksidan kapasiteden kaynaklanan değişiklikler, membranların ve biyolojik moleküllerin serbest radikallerle reaksiyona girme duyarlılığının artmasına neden olur (2).

HO (hem oksijenaz) sistemi, hemoglobinin (Hb) hem kısmının safra pigmentleri gibi (örneğin bilirubin) toksik atık ürünlere indirgenmesinden sorumludur. Yenidoğan sarılığı ile ilişkisi ve yüksek konsantrasyonlarda beyin hasarına yol açma ihtimali nedeniyle bilirubin uzun yıllar sitotoksik olarak kabul edilmiştir. Bilirubinin antioksidan özellikleri aslında uzun zamandır bilinmesine rağmen; güçlü bir antioksidan olarak bilirubinin fizyolojik rolü ancak 1990'ların başında anlaşılmıştır (2). Son yıllarda bilirubinin güçlü antioksidan, antiinflamatuvar ve immünsüpresif özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir. Nöromyelitis optika, Myastenia Gravis, sistemik lupus eritematozus ve polimiyozit tanılı hastalarda bilirubinin antioksidan özelliğine daha önceki yayınlarda değinilmiştir (1).

Pürin metabolizmasının son ürünü olan ÜA, bilinen bir peroksinitrit (PN) temizleyicisidir. ÜA, insan kanındaki serbest radikal temizleme aktivitesi olan doğal bir antioksidandır (2). ÜA'nın gut ve idrar yolu taşları ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Buna rağmen kanıtlar, ÜA'nın antioksidasyonda önemli bir rol oynadığını ve insan kanındaki serbest radikallerin yarısından fazlasını temizleyebileceğini ileri sürmüştür. Aynı zamanda antioksidan kapasitesi C vitamini ve E vitamininden çok daha yüksektir. Bazı çalışmalar, ÜA'nın antioksidan özelliğinin nöromyelitis optika, myastenia gravis ve akut iskemik inme hastalarında hastalık patogenezi ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir (1).

İn vivo bazı çalışmalarda albüminin oksidasyon ve tiyol değişim reaksiyonları ile plazma tiyol dağılımını düzenleyerek redoks reaksiyonlarda görev aldığı gösterilmiştir. Aynı zamanda in vitro çalışmalarda albüminin antioksidan olarak E vitamini, C vitamini ve bilirubinden 3 ile 7 kat daha fazla antioksidan

kapasiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak albümin, ÜA ve bilirubin oksidatif stres durumunda ROS' un temizlenmesinde görev yaptığı bilinmektedir (3).

Araştırmalar, inflamasyonla ilişkili hastalıklarda bilirubin, albümin ve ÜA'nın antioksidan özelliklerini gösterirken, CH ile ilgili araştırma az sayıdadır. Son zamanlarda literatürde Crohn hastalarında oluşan gastrointestinal hasarın patogenezinde artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan kapasitenin rol oynadığı rapor edilmiştir (4-6). Bu çalışmada medikal öykü, klinik özellikler, endoskopik, histopatolojik, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testleri dahilinde Crohn hastalığı tanısı alan, medikal tedavisi devam eden hastalar ile sağlıklı bireyler arasında serum bilirubin, ürik asit, albumin düzeylerinin karşılaştırılması planlanmıştır. Aynı zamanda Crohn hastalığı tanısı olan hastalarda, hastalık aktivitesi ile serum bilirubin, albumin, ürik asit düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Elde edilen veriler ışığında bu non-invaziv biyokimyasal metodun Crohn hastalarında hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için kullanılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Crohn Hastalığı

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBH), gastrointestinal sistemin kronik, idiyopatik ve kompleks hastalıklarıdır. En yaygın iki formu ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığıdır (CH) (7). Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) gibi inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBH) aktif (sempomatik) ve inaktif (asemptomatik) periyotlarda seyreder. Akut atağı tetikleyen faktör net bilinmemekle birlikte IBH'nin aktif dönemdeki doku hasarının patofizyolojik mekanizması araştırılmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalığının etiyolojisi multifaktöriyeldir. Etiyolojide genetik duyarlılık, konakçı bağışıklığı, çevresel faktörler ve kommensal enterik bakteriler rol oynar (8).

Bu faktörlerin birbirleriyle etkileşimi bağırsak mukozal homeostazının bozulmasına ve immünolojik değişikliklere yol açarak IBH gelişimine ve ilerlemesine yol açar. IBH'de bağırsak mukozasında çok sayıda enflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcuttur. Lenfositlerin artmış immün aktivitesi ile proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin artması kronik kontrolsüz immün yanıt oluşturur; bu durumda regulatuvar immün hücreler doku homeostazını sürdürmede başarısız olur (2).

Kronik aktif inflamasyon, immün hücreleri tarafından reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesi ve salınmasıyla doğrudan ilişkilidir (9). Aktif inflamatuvar bağırsak hastalığında, bağırsak mukozasındaki yapısal hasarın nedeni tam olarak belirlenememiş olsa da büyük ölçüde polimorf ve mononükleer fagositik lökositlerin, süperoksit anyon, hidrojen peroksit ve hipokloröz asit gibi reaktif oksijen türleri

(ROS) üreterek katkıda bulunduğu düşünülmektedir. ROS, reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak adlandırılan bir nitrik oksit (NO) türevi bileşiklerle birlikte çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik etkilere yol açar. Özellikle süperoksit ve NO arasındaki reaksiyonla oluşan peroksinitrit, tüm hücre ve doku bileşenlerini etkileyebilen ve bunlara zarar verebilen son derece reaktif bir ara üründür (10). ROS ve RNS, IBH'nın kısır döngüsüne katkıda bulunan kritik bir proinflamatuvar faktör grubunu temsil eder. Bu oksidanlar protein oksidasyonu, DNA zincir kırılmaları ve ATP depleasyonu ile doku hasarına neden olabilirler (11).

2.2 Tanım ve Tarihçe

Crohn hastalığı (CH) ilk olarak 1932 yılında Dr Burrill B.Crohn ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (12). 1932'de New York City'deki Mount Sinai Hastanesinde bir gastroenterolog olan Burrill B. Crohn, iki cerrahi meslektaşıyla birlikte, terminal ileumunda inflamasyon olan 14 hastadan oluşan bir vaka serisi tanımlamıştır. Tüm hastalar, hastanenin baş cerrahı olan Dr. Albert Berg tarafından ameliyat edilmiş olup yeni hastalığa "bölgesel ileit" adı verilmiştir, ancak kısa sürede hastalık "Crohn hastalığı" olarak anılmaya başlanmıştır. Daha önceki yayınlar incelendiğinde hastalığın yüzyıllardır zaten var olduğu ve 1932'den önce birçok kez, özellikle 1769'da Giovanni Morgagni, 1903'te Antoni Lesniowski ve 1913'te Thomas K. Dalziel tarafından keşfedildiği açıkça ortaya çıkmış olup aslında "Crohn hastalığı" başka bir isimlerle bilinmektedir. Yine de, 1932 tarihli Crohn hastalığına dair yayını ve daha sonra kendi hastalığına yaptığı katkıların önemi göz önünde bulundurulduğunda hastalığın Crohn hastalığı olarak dünya çapında kullanımına devam edilmesi makul görülmüştür (13).

Crohn hastalığı (CH), karakteristik atlamalı lezyonlarıyla ve transmural enterik enflamasyonla karakterize kronik inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. Gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü etkileyebilir. İnce bağırsak değişen derecelerde sıklıkla tutulur, terminal ileum en sık tutulan kısımdır (14). CH'de inflamasyon, bağırsak duvarının tüm katları boyunca mukozadan serozaya kadar uzanır. Hastalık relaps ve remisyon dönemleriyle seyreder. CH başlangıçta hafif ile orta derecede inflamatuvar hastalık olarak seyrederken sık tekrarlayan relapslar sonucu, şiddetli penetran ve /veya stenoizan hastalığa ilerleyebilir. Crohn hastalarının yaklaşık 1 / 3'ünde, özellikle terminal ileumda olmak üzere ince bağırsak tutulumu, % 20'sinde sadece kolon tutulumu ve yaklaşık % 50'sinde de hem kolon hem de ince bağırsak tutulumu vardır (15). Enflamasyonun konumuna bağlı olarak CH ileal, kolonik, ileokolonik ve üst gastrointestinal fenotip olarak sınıflandırılmıştır. CH hastaları arasında en sık görülen fenotip, ileokolonik hastalıktır (16). Hastalık aktif döneminde karın ağrısı, kilo kaybı, kronik ishal ve ateş gibi semptomlarla ve malnütrisyon, intestinal darlıklar, fistüller ve karın içi abse gibi ciddi komplikasyonlarla kendini gösterir (17).

2.3 Epidemiyoloji

Crohn hastalığının yıllık insidansı 100000'de 3 ile 20 arasında değişmektedir (18). CH'nin görülme sıklığı(insidans) ve dağılımı(prevelans) coğrafi bölge, çevre, göçmen nüfusu ve etnik gruplara göre değişkenlik gösterir (19).CH, Batı dünyasında 2,5 milyondan fazla kişiyi etkilemiştir ve gelişmekte olan dünyada artan bir insidansa sahiptir (20).

İBH, yüksek sosyoekonomik düzeye ve daha iyi sağlık koşullarına sahip Batı toplumunda daha sık görülmektedir. En yüksek insidans Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da görülmektedir. Türkiye, sosyoekonomik düzey, sanitasyon ve sanayileşme açısından doğu ile batı arasında geçiş konumunda olan gelişmekte olan bir ülkedir. Hastalık görülme sıklığı batı toplumlarında olduğu gibi yüksek olmayıp doğu topluluklarında olduğu gibi de düşük değildir (21).

İBH derneğinin 2007 yılına ait verilerinde İBH insidansı Türkiye’de 100000’de 4 olarak bildirilmiştir. İBH kırsal kesimde yaşayanlarda şehirde yaşayanlara göre daha az görülmektedir. CH ülkemizde kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (22).

CH özellikle 20-30 yaş arasında sık görülür. 60-80 yaş arasında da ikinci kez pik yapar. Genel olarak kadınlarda sıklığı nispeten daha fazladır ($K/E = 1.2/1$) (18). Crohn hastalığında kadın hasta hakimiyeti olmakla birlikte, bazı CH yönünden düşük insidanslı bölgelerde erkek hasta hakimiyeti görülebilmektedir. Geç ergenlik ve erken yetişkinlik dönemindeki kadınlarda, hormonal faktörlerin hastalık oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (23).

2.4 Etiyoloji

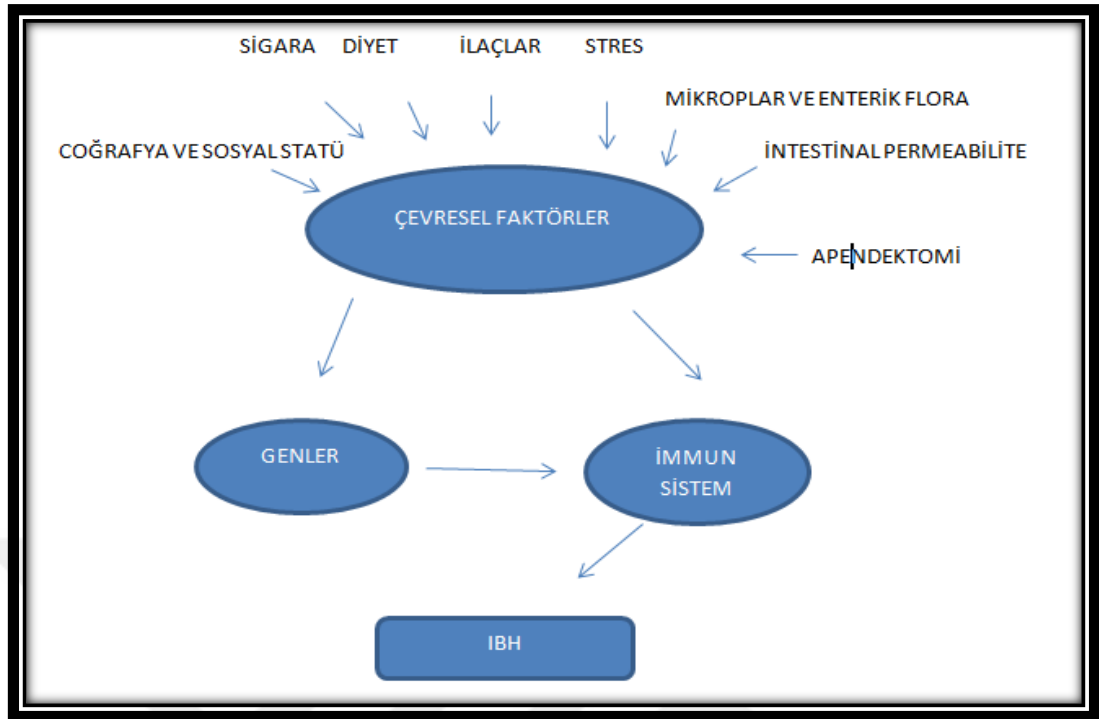
Epidemiyolojik, genetik ve immünolojik veriler dahilinde, CH, genetik ve çevresel etkenlerin etkileşimi ile meydana gelen multifaktöriyel etiyolojiye sahip heterojen bir hastalık olarak kabul edilir (19). İBH, genetik varyasyon, bağırsak mikrobiyotası, konağın bağışıklık sistemi, ilaçlar, diyet, emzirme ve sigara gibi çevresel faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanır, ancak hastalığın kesin nedeni bilinmemektedir (24). Genetik faktörler, immun sistem ve çevresel faktörler (diyetler

ve mikrobiyolojik ajanlar dahil) dahil olmak üzere çeşitli faktörler arasındaki etkileşimlerin, bağırsak homeostazını bozmada önemli rol oynadığı ve bağırsakta düzensiz inflamatuvar tepkilere yol açtığı düşünülmektedir.

İnflamasyon, reaktif oksijen türleri dahil olmak üzere reaktif ara ürünlerin oluşumu ile yakından ilişkili olduğundan, oksidatif stresin, CH'nin patofizyolojisinde altta yatan bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (25). Çevresel faktörler ve mikrobiyota, epigenetik mekanizmalar yoluyla gen ekspresyonunu etkileyerek hastalığın oluşumuna yol açıyor olabilir (24). İntestinal lümen diyetteki oksitlenmiş bileşikler ve mikroplar sebebiyle tekrarlayan oksidatif strese maruz kalır (26). Redoks sistemindeki dengesizlik; bağırsak epitel hücreleri ile geçirgen bariyer arasındaki bağırsak homeostazını bozarak anormal immün yanıtı neden olur (27).

2.4.1 Çevresel Faktörler

CH etyolojisinde başlıca çevresel faktörler: sigara, diyet, ilaçlar, coğrafî, sosyal, ekonomik ve mesleki durum, eğitim durumu, stres, mikrobiyal faktörler, intestinal permeabilite, apendektomidir.



Şekil 1. IBH de çevresel faktörlerin rolü(28)

2.4.1.1 Sigara

Sigara dumanı, her nefeste hem gaz hem de partikül fazında 10^{14} ve 10^{16} arasında serbest radikal içerir. Aldehitler, kinonlar, benzo (a) piren, epoksitler ve peroksitler gibi aktif kimyasallar reaktif oksijen türlerinin üretimini indükler. Bunlar antioksidanlarla nötralize edilmezse, oksidatif stres oluşur ve bu da doku hasarına neden olur. Sigara kullanımının CH görülme sıklığını ve nüksünü artırdığı gösterilmiştir (29). Sigaraya erken yaşta maruziyet CH riskini önemli ölçüde artırır (30). Ayrıca sigara içen CH hastaları daha kötü hastalık seyrine ve yaşam kalitesine sahiptir. Sigara içen CH hastalarında komplikasyon gelişme olasılığı, hastane yatış oranı daha yüksektir, tedavi yanıtları daha kötüdür ve komplikasyonlar nedeniyle ameliyat ihtiyacı daha sık görülür (31). Sigara etkisinin altında yatan mekanizma net olmamakla birlikte sigara içmek hem sistemik hem de mukozal bağışıklığı etkiler.

Doğuştan ve adaptif immün sistem üzerinde değişikliklere yol açar. Örneğın sigara, T helper hücrelerinin T supresor hücrelere oranını değiştirir, T hücre çoğalmasını azaltır, apoptozu modüle eder. Serum ve mukozal immünoglobulin düzeylerini önemli ölçüde azaltır. Hayvan deneylerinde sigaranın mukozal sitokin üretimini azalttığı ve lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasını desteklediğı gösterilmiştir. Ayrıca sigara ince bağırsak geçirgenliğini ve kolon mukus üretimini artırır (28).

2.4.1.2 Diyet

Yiyeceklerin, Crohn hastalığının inflamasyon sürecinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Çok sayıda çalışma, basitleştirilmiş sıvı diyetlerin kullanılmasının, serum inflamasyon belirteçleriyle ve endoskopik olarak değerlendirildiğinde bağırsak iltihabında belirgin bir azalma ve semptomatik fayda sağlayabileceğini göstermiştir. Yalnızca basit aminoasitler biçiminde protein içeren temel diyetler ve sınırlı sayıda basit protein içeren bazı polimerik diyetler, benzer şekilde etkili görünmektedir. Aktif Crohn hastalığı olan hastalarda bazı kontrollü çalışmalar, bu sıvı diyetlerle tedavinin remisyonu indüklemeye oral steroidlere benzer etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, gıdalarda bulunan kompleks proteinlerin inflamasyon sürecine katkıda bulunabileceğı mantıklı bir hipotezdir (32).

Kesin patofizyolojik mekanizmalar bilinmemekle birlikte, çevresel faktörler arasında, diyet IBH'nın gelişiminde çok önemli bir role sahiptir. Birincisi, diyet, insan bağırsağı mikrobiyotasının ve dolayısıyla mikrobiyal metabolitlerin bileşiminin tanımlanmasında anahtar bir role sahiptir. İkincisi, yüksek miktarda kırmızı et, şekerli tatlılar, yüksek yağlı yiyecekler ve rafine tahıllarla karakterize edilen Batı diyetiyle ilişkili gıda ve besinler, insan deneklerinde dışkı kalprotektin seviyeleri ile

ölçülen artan mukozal inflamasyonla ilişkilendirilmiştir. Son olarak, hayvan çalışmaları, diyet bileşiminin IBH patogeneğinde çok önemli bir faktör olan mukozal bariyer fonksiyonunu düzenlediğini göstermiştir (33).

Anne sütü ile beslenmenin de CH üzerinde koruyucu etkisi olduğunu düşündüren veriler mevcuttur (34).

2.4.1.3 İlaçlar

Oral kontraseptifler ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI'ler), IBH ile olası neden-sonuç ilişkisi için araştırılan iki ana ilaç sınıfıdır. Nedensel bir ilişki için doğrudan kanıt bulunmamasına rağmen, oral kontraseptif alan kadınlarda CH riski, kontrol grubuna göre yaklaşık iki kat daha yüksek saptanmıştır (35). Oral kontraseptif kullanan kadınların IBH için daha kötü bir klinik sonuca sahip olup olmadığı çoğu kez tartışma konusu olmakla birlikte düşük doz oral kontraseptifler, CH'de klinik hastalık aktivitesini önemli ölçüde etkilememektedir. Aynı zamanda kesin veriler hala net olmamakla birlikte, aktif IBH'de bulunan hiperkoagülasyon durumu göz önüne alındığında, oral kontraseptiflerin eş zamanlı kullanımı tromboembolik olay riskini artırabilir (36). Bu ilaçlar, koagülasyonun önceden aktivasyonunun mevcut olduğu durumlarda fokal tromboz eğilimini artırabilir. 50 mg etinilestradiol seviyesinin üzerindeki östrojenler, hem pıhtılaşma hem de fibrinolitik enzim sistemlerine etki eder. Aktif Crohn hastalığında doku plazminojen aktivatör aktivitesi, muhtemel monosit / vasküler endotel hücre kaynaklı doku plazminojen aktivatör inhibitörünün varlığının sonucu olarak azalır ve bu durum fokal tromboz eğilimine katkıda bulunabilir (37).

Asetaminofenden farklı olarak, non steroid antiinflamatuvar ilaçların genellikle IBH alevlenmesi riskinin artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. NSAİ'lerin kullanımının gastrointestinal sistemdeki mukozal ülserler ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ek olarak, NSAİ'lerin kronik kullanımı CH gelişimi ile de ilişkilendirilmiştir. Klinik uygulamada, IBH'si olan hastalar, hastalık aktivitesi üzerindeki potansiyel olumsuz etkileri nedeniyle NSAİ'lerin kullanımından kaçınmaya ve bunun yerine ağrı yönetimi için asetaminofen kullanmaya teşvik edilir (38).

2.4.1.4 Coğrafi, sosyal, ekonomik, eğitim ve mesleki durum

İnflamatuvar bağırsak hastalığının (IBH) epidemiyolojisi zaman ve coğrafyaya göre değişiklik göstermektedir. Bu da çevresel faktörlerin hastalık ekspresyonunu üzerinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Hastalığın gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkması, yaşam tarzının batılılaşması ve sanayileşme ile ilişkili olduğunu göstermektedir (39). Sedenter yaşam tarzı ve iç mekanlarda yapılan hareketsiz meslekler, daha yüksek inflamatuvar bağırsak hastalığı riski ile ilişkili görünmektedir. Benzer şekilde ve muhtemelen aynı mekanizmalarla, prestijli ve fiziksel aktivitenin az olduğu meslekler de inflamatuvar barsak hastalığı yönünden artmış risk teşkil eder. Bunun aksine, fiziksel olarak zorlayıcı meslekler hastalık yönünde daha az risk taşırlar. Daha genel bir ifadeyle, açık havada olmak ve egzersiz yapma zorunluluğu koruyucu çalışma koşulları gibi görünürken, klimalı veya yapay çalışma ortamlarıyla sınırlı, uzun veya olağandışı çalışma saatlerine sahip olmak, inflamatuvar bağırsak hastalığı açısından riskli çevre koşulları olarak görünmektedir (40).

Bu durumu açıklamak için bir dizi teori geliştirilmiştir. Bunlardan birisi bağırsak pasajında gecikme ve gıda antijenlerinin bağırsak duvarı ile daha uzun temas süresine bağlı olarak inflamasyon sürecinin tetiklenmesidir. Fakat hala sosyal, ekonomik, eğitimsel ve mesleki statü ile IBH arasındaki ilişki net olarak açıklanamamıştır.

2.4.1.5 Stres

Sağlıklı bir organizmada stres genellikle bir uyarı veya tehdide karşı koruyucu bir tepki olarak görülür. Bu bir enflamatuar uyaransa ve inflamasyon ilerlese strese yanıt vücuda zarar verebilir. Deneysel gözlemlerde, inflamataur bağırsak hastalığı da dahil olmak üzere insanlarda inflamataur bozuklukların oluşumunda stresin de rol oynadığına dair görüşler sunulmuştur. Stres T lenfositler aracılığıyla barsak geçirgenliğini artırarak önceden var olan enflamasyonu yeniden etkinleştirebilir (41).

Hem kronik hem de akut stres bağışıklık fonksiyonunu etkileyebilir. IBH'nin kronik olması, relaps ve remisyonlarla seyreden doğası nedeniyle psikolojik stresin hastalığın etiyolojisinde ve patogenezinde rol oynadığı düşünülmüştür (42).

2.4.1.5.1 Oksidatif stres

Oksidatif stres, hücre içinde hücrel hasara yol açan reaktif türlerin üretimi ve ortadan kaldırılması arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Oksidatif strese kronik maruziyet, genomda kalıcı değişikliklere neden olabilir. Oksidatif stresin IBH için etyolojik rolü, artan ilgi konusu olmuştur.

İnflamatuvar reaksiyonlar, lökositlerden ve aktive edilmiş makrofajlardan serbest radikal salınımına yol açar. IBH'de mukozaya ulaşan aktive edilmiş bağışıklık hücreleri, süperoksit ve nitrik oksit (NO) gibi reaktif türlerin üretimini ve güçlü oksitleyici aktiviteye sahip hipokloröz asit (HOCl) üreten miyeloperoksidaz (MPO) salınımını uyarır, bu durum daha fazla inflamasyon ve doku hasarına neden olur (43).

Aktif IBH'li hastalarda nötrofil ve monositlerin, kontrol grubundakilere göre daha yüksek konsantrasyonlarda oksijen türevi serbest radikal ürettiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, diğer dokularla karşılaştırıldığında, bağırsak, esas olarak epitel hücrelerinde lokalize olan antioksidan enzimlerin (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) düşük konsantrasyonu nedeniyle potansiyel olarak oksidan hasarına daha fazla maruz kalmaktadır (5). Lih-Brody ve arkadaşları inflamatuvar barsak hastalığı olan hastaların kolonik mukozal biyopsilerinde oksidatif stresin arttığını ve antioksidan savunmanın azaldığını göstermiştir (44). Neubauer K ve arkadaşları, IBH'de oksidatif stres ile ilgili çalışmada sistemik non-enzimatik antioksidan kapasitenin azaldığını göstermişlerdir. Oksidatif stress hem serumda hem de eritrositlerde enzimatik antioksidanların azalması ve oksidatif hasara bağlı lipid ve proteinden türevli maddelerin sistemik birikimi ile sonuçlanır (45).

ROS, antioksidan savunmaları zayıflatabilen ve oksidatif strese yol açabilen inflamatuvar sitokinlerin salınımını teşvik edebilir. Antioksidan moleküllerin proinflamatuvar sitokin üretimini engellediği gösterilmiştir (46). İnsan bağırsağı da çeşitli enzimatik olmayan antioksidan bileşikler içerir (47). Bunlar glutatyon, metalotiyonin, askorbik asit (C vitamini), ürik asit ve bazı plazma proteinleri gibi suda çözünür ajanlar ile α -tokoferol (E vitamini), bilirubin ve ubikinoldur (48).

Oksidatif stresin en doğrudan indeksleri SOD(süperoksit dismutaz), glutatyon (GSH), malondialdehit (MDA) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) olmasına rağmen, CH'li hastalarda bu antioksidan maddelerin saptanması, nispeten yüksek tıbbi maliyetler nedeniyle mümkün olmamaktadır. Buna karşılık serum bilirubin, ürik asit, albümin gibi biyokimyasal parametreler kan örneklerinden düşük maliyetle kolaylıkla tespit edilebilmekte ve klinik uygulamada rutin testler arasında yer almaktadır. Bu nedenle, bu serum parametreleri CH'li hastalarda antioksidan durumunun tespiti için uygun biyobelirteçler olabilir (1).

Sitotoksik bir atık ve Hem metabolizmasının son ürünü olarak kabul edilen bilirubin, antiinflamatuvar ve immünsüpresif özelliklere sahiptir. Bilirubin, a-tokoferol (vitamin E), katalaz ve süperoksit dismutaz dahil olmak üzere diğer birçok antioksidandan çok daha güçlü antioksidan özelliğe sahiptir (49). Bilirubinin antioksidan özelliği, reaktif hidrojen atomu ve konjuge çift bağlar içermesinden kaynaklanmaktadır. Bilirubin, peroksil radikallerini etkin bir şekilde temizlediğinden sistemik antioksidan kapasite için önemli olup intestinal yolu oksidatif yıkıma karşı korur (49, 50)

Bilirubin, lipid peroksidasyon ürünlerinin güçlü antioksidanıdır. Son klinik çalışmalar, CH hastalarının artan bilirubin metabolizmasına sahip olabileceğini ve bu da dolaşımdaki toplam serum bilirubininin azalmasına neden olabileceğini göstermiştir. Bilirubinin, aynı zamanda süperoksit üretiminden sorumlu bir enzim olan NADPH oksidazın güçlü bir inhibitörü olduğu bilinmektedir. CH'li hastaların bağırsaklarındaki lenfosit ve makrofajlar tarafından bu enzimin aşırı ekspresyonu inflamatuvar bağırsak hastalığının patogenezinde rol oynamaktadır. Antioksidan etkisinin yanı sıra, bilirubin diğer olası mekanizmalarla da bağırsak

inflamasyonundan korur. Son bulgulara göre CH'nin patogenezinde, reglutar T hücrelerinin (Tregler) de rol oynadığı düşünülmektedir. Bilirubin, sitoplazmik aril hidrokarbon reseptörünün güçlü bir ligandı olduğundan, Treg farklılaşmasının önemli bir düzenleyicisidir. CH'li hastalarda gözlenen düşük serum bilirubin seviyelerinin immünolojik yanıtı da etkilemesi mümkündür. Bilirubinin Treg farklılaşması üzerindeki doğrudan etkisi yakın zamanda rapor edilmiştir (51).

Dolaşımdaki diğer önemli antioksidan, beslenme durumunun bir belirteci olan ve birçok biyoaktif fonksiyonda yaygın olarak rol alan albümindir (52). Plazma redoks durumunu sürdürmekten sorumlu ana hücre dışı molekül olan albüminin spesifik antioksidan özellikleri; molekülün yapısı, çoklu ligand bağlama kapasitesi ve serbest radikal yakalama özelliğinden kaynaklanmaktadır (53). Ayrıca albümin, oksidasyon ve albümine bağlı tiyol / disülfür (SH / SS) değişim reaksiyonları ile plazmadaki tiyollerin redoks reaksiyonlarında da anahtar rol oynar (54).

Pürin metabolizması ortak yolunun son ürünü olan ürik asit, metal şelatlama özelliği olan doğal bir antioksidandır. Önceki çalışmalar, ÜA'nın nitrojen radikallerini ve süperoksiti temizleme yeteneğine sahip olduğunu ve böylece güçlü oksidan peroksinitrit oluşumunu engellemeye yardımcı olduğunu göstermiştir (49). Ek olarak, ÜA, lipid peroksidasyonunu inhibe etmek için hidroksil radikallerini, singlet moleküler oksijeni, okso-hem oksidanları ve lipid hidroperoksit radikallerini temizlemek amaçlı üreye oksitlenir. ÜA, linoleik asit stabilitesini ve eritrosit membran bütünlüğünü korur (55, 56). Ayrıca, ÜA ve C vitamini, geçiş metal iyonları ile stabil kompleksler oluşturup askorbat oksidasyonunu inhibe ederek antioksidasyon kapasite üzerinde sinerjik etkiye sahiptir (57).

Sonuç olarak, serumdaki bilirubin, ÜA, albümin antioksidan etkilere sahiptir ve oksidatif stresi azaltma potansiyeline sahiptir (49).

IBH ayrıca malnutrisyon, antioksidan enzim seviyelerinin düşük aktivesi ve malabsorbsiyon nedeniyle düşük antioksidan kapasiteye sahiptir. Artmış oksidatif stres bağırsakta lipid peroksidasyonu, protein karbonilasyonu ve DNA hasarı gibi mekanizmalarla mukozal erozyon; artmış bağırsak geçirgenliği ve mukozal defans bariyerinin bozulmasına yol açar. Bu durum bağırsak duvarının inflamasyonuna ve ülsera yol açarken klinik olarak ishal ve malabsorbsiyon ile kendini gösterir (43).

Kolonda IBH ile ilişkili oksidatif stres neoplastik dönüşümü tetikleyebilir ve kolorektal kanser riskinin artmasına rol açar. Sistemik oksidatif stres aynı zamanda CH 'nin ekstraintestinal belirtilerinin oluşmasına yol açar. Oksidatif stres artrit, ankilozan spondilit, psöriazis, primer sklerozan kolanjit, karaciğer sirozu, yağlı karaciğer ve aneminin patogeneğinde rol oynamaktadır. IBH'nin en yaygın ekstraintestinal belirtisi olan anemi, esas olarak demir eksikliği ve kronik hastalık anemisinin kombinasyonundan kaynaklanır. Oksidatif stres, eritrositlerin yaşam döngüsünü kısaltan mekanizma ile anemi oluşumuna yol açar (45).

IBH'de çeşitli tedavilerin etkinliğinin antioksidan etkilerle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (4). IBH tedavisinde kullanılan sülfasalazin ve metabolitleri oldukça etkili bir ROS temizleyicisidir (44). Oksidatif stres ve DNA hasarı, terapötik başarısızlığa yol açan mekanizmalarda rol oynayabilir; bununla birlikte, farklı terapötikler farklı derecelerde oksidatif stres, DNA hasarı ve ikincil hastalıklara neden olabilir.

5-aminosalisilik asit (5-ASA) bileşikleri olan mesalazin ve sülfasalazin, IBH için antiinflamatuvar etkiye sahiptir, çoğunlukla remisyonu sürdürmek için kullanılır. 5-ASA türevlerinin tedavi mekanizmalardan biri, antioksidan ve / veya radikal temizleyici özelliklerdir. 5-ASA'nın peroksinitrit aracılı radikal oluşumunu inhibe ettiği bulunmuştur. Kortikosteroidler, lenfosit proliferasyonunun azaltılması ve makrofaj tarafından salgılanan inflamatuvar mediyatörlerin inhibisyonuyla antiinflamatuvar ve immünosüpresif etki gösteren ilaçlardır. Böylece reaktif serbest radikal üretimine engel olurlar. Bağışıklık hücrelerinin ve mediyatörlerin salınmasının engellenmesiyle serbest radikal oluşumu ve salımını azalır, oksidatif stres önlenmiş olur. Tiyopürinler, azatioprin (AZT) ve 6-merkaptopurin (6-MP), pürin nükleotid metabolizması ile DNA sentezi ve onarımının yollarını inhibe ederek hücre bölünmesini ve proliferasyonunu inhibe eden antimetabolit ilaçlardır. İmmünsüpresif özelliklerin, bağışıklık sistemi hücreleri üzerindeki anti-proliferatif ve inhibe edici etkilerden kaynaklandığı düşünülmektedir. AZT'nin metabolizasyon yollarından biri olan ksantin oksidaz (XO), kritik bir ROS kaynağıdır. XO'nun insan hepatositlerinde ROS üretme potansiyeline sahip olduğu ve 6-MP'nin XO tarafından oksidasyonunun IBH'li hastalarda AZT'nin neden olduğu karaciğer hasarına yol açtığı bilinmektedir. Öte yandan, üç farklı enzimatik sistem aracılığıyla biyotransformasyona uğrayabilen ve ksantin oksidaz ile metabolize edilen azatiopürin, tiyorik asit üretir. Tiyorik asit, ürik asit gibi antioksidan kapasiteye sahip ayrıca serbest sülfhidril grubu ile donatılmış bir bileşiktir. Ürik asidin sülfür türevlerinin nöroprotektif etkiler gösterdiği ve iskemik beyin hasarını azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir. Monoklonal antikorlar (anti-TNF-a), hücre içi sinyal kaskadını tetikleyebilen bir sitokin olan TNF-a'yı antagonize eder; serbest ve

membrana bağlı TNF-a'yı bağlayarak sitokinin hücre yüzeyi reseptörüne bağlanması engel olur ve böylece enflamatuvar kaskadı inhibe ederler (43).

IBH'nin etyolojisinde, oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik bildirilmiştir. Doku hasarını engeleyebilecek ve IBH'nin doğal seyrini tersine çevirebilecek bir antioksidan tedavi potansiyeli giderek daha fazla kabul edilmektedir (45). IBH tedavisinde zaman içinde oksidatif / antioksidatif denge sağlanması için kök hücre transplantasyonu ya da bağırsak ilişkili lenfoid dokuyu hedefleyen tedavi stratejileri de gündeme gelebilir (45). CH hastalarında oksidatif stres şiddetinin değerlendirilmesiyle spesifik antioksidan ilaçlar veya besin takviyeleri, özellikle standart CH tedavisine tam yanıt vermeyen hastalarda teröpatik fayda sağlayabilir (58).

2.4.1.6 Mikrobiyal faktörler

IBH 'de, CH veya ÜK'den sorumlu bazı bulaşıcı ajanların izolasyonuna ilişkin raporlar bildirilmiştir. Mycobacterium paratuberculosis, Listeria monocytogenes, Chlamydia trachomatis, Escherichia coli, Cytomegalovirus, Saccharomyces cerevisiae gibi çeşitli mikroorganizmaların potansiyel etiyolojik role sahip olduğu öne sürülmüştür. Mycobacterium paratuberculosis'in CH'de etiyolojik rolü tartışmalıdır. Bu bakteri, CH'ye çok benzeyen, ruminantlarda kronik granümatöz ileitis olan Johne hastalığına yol açar. M. paratuberculosis yaklaşık 20 yıl önce CH dokularından izole edilmiştir. Bağırsak dokularında spesifik DNA sekanslarını test etmek ya da M. paratuberculosis'e karşı serum antikorlarını ölçmek için M. paratuberculosis'i kültür etme çabaları sonuçsuz kalmıştır.

IBH'nin, özellikle CH'nin etyolojisinde viral nedenler de suçlanmıştır. Perinatal dönemde geçirilen kızamık enfeksiyonu, Crohn hastalığı riskini önemli ölçüde artırmaktadır. CH endotel granülomlarında paramiksovirus benzeri partiküllerin bulunması, bazı epidemiyolojik ve serolojik verilere dayalı olarak, perinatal kızamık enfeksiyonu ile CH'ye yatkınlık arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Fakat bu bulgular daha sonraki çalışmalarla doğrulanmamıştır (59).

2.4.1.7 İntestinal permeabilite

İntestinal permeabilite, bağırsak bariyer fonksiyonun bir ölçüsüdür. Crohn hastalığında intestinal permeabilite ile hastalık aktivitesinin ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Crohn hastalığı etyolojisinde anormal intestinal permeabilite ile ilgili tartışmalar mevcuttur. İntestinal permeabilite, Crohn hastalığı tanısı olan hastaların bazı asemptomatik akrabalarında anormal olabilir. Bu durumun Crohn hastalığına yatkınlıkla veya hastalığın nüksü ile ilişki olabileceği öne sürülmüştür. Çok sayıda çalışmada Crohn hastalığı olan hastalarda anormal intestinal permeabilitenin hastalığın relapsı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (60).

2.4.1.8 Apendektomi

Bazı çalışmalar, apendektomi ile CH gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Akut apandisit, apendiks tutulumu olan CH'den ayırmak önemlidir. Yapılan bir çalışmada apendektomiden bu yana geçen sürenin CH gelişimi için önemli olduğu vurgulanmıştır. Apendiks çıkarıldıktan sonra CH oluşma riski ameliyattan sonraki ilk yılda önemli ölçüde artar (yaklaşık yedi kat). Ameliyat

sonrası 1-4 yıllar arası risk hala yüksek seyreder. Operasyondan 5 yıl sonra riskin anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür (61).

Özellikle kadın, 20 yıldan daha uzun süre önce apendektomi geçirmiş ve perfore apandisit öyküsü olan hastalarda artmış CH riski mevcuttur. Bu hastaların klinik açıdan daha kötü seyrettiği gösterilmiştir (62).

2.4.2 Genetik

Aile öyküsü artan riske işaret etse de, IBH'li hastaların sadece % 10 ile % 25'inin hasta birinci derece akrabası vardır. İkiz çalışmalarında CH hastalığı gelişme oranları, dizigotik ikizlerde % 10, monozigotik ikizlerde % 20 ile % 50 arasında değişmektedir. Crohn hastalığı, Aşkenaz Yahudi kökenli hastalarda Yahudi olmayanlara göre daha yaygındır. Afrikalı Amerikalılar veya Hispaniklerde daha az görülür. Genetik risk faktörleri hala tam açıklanamamasına rağmen, IBH'nin gelişmesiyle ilişkilendirilmiş 200'den fazla gen vardır. Keşfedilen ilk gen, kromozom 16'daki NOD2 lokusudur. NOD2'deki homozigotik değişikliklerle CH geliştirme riski 20 ile 40 kat artarken, heterozigot değişiklikler riski 2 ile 4 kat artırır. Birden fazla farklı yolu (örneğin, otofaji, adaptif bağışıklık ve epitel işlevi) içeren bir dizi genetik odak da CH ile ilişkilendirilmiştir (12).

CH ve ÜK, çeşitli genlerin yanı sıra çevresel faktörlerin hastalık gelişimine katkıda bulunduğu poligenik bozukluklardır. Genetik yatkınlık üzerine yapılan araştırmalardaki son gelişmeler, farklı genlerin farklı düzeylerde tanımlanmasına izin vermiştir: (1) doğuştan gelen bağışıklık; (2) Antijen sunum molekülleri; (3) Epitel bütünlüğü; (4) İlaç transportu; (5) Hücre adhezyonu. Patern tanıma reseptörleri (PRR'ler) adı verilen birçok mikrobiyal sensörün keşfi ile doğuştan gelen bağışıklığın

anlaşılmasında önemli ölçüde yol katedilmiştir. Toll benzeri reseptör (TLR) ve PRR'lerin nükleotid oligomerizasyon domain (NOD) reseptör aileleri, mukozal homeostazda önemli rol oynar ve bunların değişiklikleri IBH nin patogenezeine katkıda bulunur. NOD2 geninin spesifik mutasyonları, Batı (ancak Asya değil) popülasyonlarında ileal Crohn hastalığında artmış riskle kesin olarak ilişkilendirilmiştir: Organik katyon taşıyıcı (OCT), organik katyonlar için taşıyıcı protein ailesidir, ayrıca lipid metabolizmasının önemli bir kofaktörü olan karnitini de taşıyabilir. Bu genin iki alt tipi OCTN1 ve OCTN2 de CH gelişimi ile ilgili bazı mutasyonlar bildirilmiştir (OCTN1 için SLC22A4 1672C / T ve OCTN2 için SLC22A5-207G / C) (63).

2.4.3 Mikrobiyota

İnsan bağırsağında, mikrobiyota olarak bilinen trilyonlarca mikroorganizma vardır. Bağırsak bakterileri, yaklaşık 1000 bakteri türü ile yaklaşık 100 trilyon konsantrasyona sahiptir. Sadece kolonda, çok çeşitli spesifik mikrobiyolojik özelliklere sahip yaklaşık 160 ile 500 farklı bakteri türü vardır (64).

Bağırsak bakterilerinin% 99'undan fazlası dört filuma aittir- Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria ve Actinobacteria. Sağlıklı yetişkinlerde bağırsak mikrobiyotasına iki filum, Bacteroidetes ve Firmicutes hakimdir. Bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde ve işlevinde istenmeyen bir değişiklik, disbiyoz olarak bilinir. Bu durum, konakçı ile mikrobiyota etkileşimini etkiler ve konakçı bağışıklık sisteminin bozulmasına yol açar. Bağırsak mikrobiyotasının disbiyozunun IBH, irritabl bağırsak sendromu, alerji, astım, metabolik sendrom ve kardiyovasküler

hastalık gibi insan hastalıkları ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (65).

2.5 Histopatoloji

CH'de aktif hastalık dönemi, makrofajların ve lenfositlerin baskın olduğu inflamasyonla karakterizedir. Akut ve kronik enflamasyon sırasında bağırsak duvarının daha derin katmanlarının tutulması ÜK den ayırt edici bir özelliktir. İnflamasyon transmural tutulum gösterir. Hastalığın erken dönemlerinde, lenfoid doku alanlarının üzerinde aftöz ülserler görülebilir. Ülseratif kolitte görülen yüzeysel ülserasyonun aksine, ilerlemiş hastalıkta fissür veya serpiginöz derin lineer ülserler mevcuttur. Derin lineer ülserler araya giren dokunun göreceli olarak korunmasıyla, mukozanın kaldırım taşı görünümü almasına neden olabilir. Makrofaj aggregasyonu ile birlikte hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde nonkazeifiye granülomlar görülür. Bu granülomlar CH için patognomonik olmakla birlikte tanı için şart değildir. Ek olarak, kollajen birikimi yaygındır ve striktür oluşumuna yol açabilir (66).

2.6 Klinik

Semptomların heterojenitesi, potansiyel olarak sinsi başlangıç, diğer enflamatuvar bağırsak hastalıkları ile örtüşen özelliklerin varlığı ve GI semptomları olmadan ekstraintestinal semptomlarla ortaya çıkabilmesi CH tanısını zorlaştırabilir. Kronik veya noktürnal diyare, karın ağrısı, kilo kaybı, ateş veya rektal kanama gibi karakteristik semptomlar altta yatan enflamatuvar süreci yansıtır (rektal kanamanın olmaması ülseratif kolitten ziyade CH'ye işaret eder). Klinik belirtiler arasında solukluk, kaşeksi, abdominal kitle veya hassasiyet, perianal fissürler, fistül ve abse bulunur. Başlangıç tipik olarak sinsi olsa da, bazen CH, başlangıçta veya toksik

megakolon varlığında fulminan seyredebilir. İleum ve kolon en sık etkilenen bölgelerdir. Hastalık genellikle intestinal obstrüksiyon, abdominal kitle veya abse ile komplike hale gelebilir. Nadiren CH'de apendiks ile sınırlı tutulum görülebilir ve ileitin akut tablosu apandisit taklit edebilir. Ülseratif kolitin aksine perianal belirtiler CH'ye özgüdür ve bağırsak semptomlarının başlangıcından önce semptom verebilir (67). CH'li hastaların % 25'inde perianal tutulum gelişir, bu da perianal tag, anal fissürler, anal ülser ve stenoz, fistülve abse şeklinde kendini gösterir (68). Kolonla sınırlı CH'li hastalar tipik olarak rektal kanama, perianal komplikasyonlar, deri veya eklemleri içeren ekstraintestinal komplikasyonlar ile karşımıza çıkar. Kolonla sınırlı CH'yı ülseratif kolitten ayırt etmek zor olabilir. Diffüz jejunoileit, genellikle striktür, bakteriyel aşırı çoğalma ve protein kaybettiren enteropati ile komplike olan daha az görülen bir varyanttır. CH 'nın bu varyantı genç yaştaki hastalarda daha yaygındır. Mide ve duodenal belirtiler arasında epigastrik ağrı, mide bulantısı, kusma ve mide çıkış obstrüksiyonu bulunur. Helicobacter pylori yokluğunda fokal gastrit gösteren mide biyopsileri, indetermine kolitli hastalarda CH tanısında yardımcı olur. CH'nin inflamasyona bağlı ekstraintestinal semptomları arasında spondilartrit (ankilozan spondilit ve sakroileit), periferik artrit, kutanöz belirtiler (eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum), oküler iltihaplanma (üveit, episklerit veya sklerokonjunktivit) ve tromboza yatkınlık vardır. Ek olarak CH, malabsorpsiyona bağlı sekellerle (örn. Anemi, kolelitiazis, nefrolitiazis veya metabolik kemik hastalığı) komplike olabilir. Ayrıca, uzun süreli CH'nin GI kanalın adenokarsinomu ile komplike olabileceğine dair veriler mevcuttur (67).

2.6.1 Klinik Sınıflama

CH, klinik olarak inflamatuvar tip, penetran(fistülizan) tip ve stenoza (obstruktif) tip olmak üzere 3 gruba ayrılabilir. İnflamatuvar tip penetrasyon bulgusu ve striktürün izlenmediği, inflamasyon ile karakterize gruptur. Penetran tipte transmural inflamasyonun ilerlemesiyle komşu dokuya penetrasyon gelişir. En sık perianal fistüller görülür. Abse de fistüller gibi penetran tipte sık görülen bir bulgudur. Abse gelişmesi halinde karın ağrısı, ateş ve batında ele gelen kitle gibi bulgular ortaya çıkabilir. Obstruktif tipte ise inflamasyonun olduğu alanda ödem, zamanla da kronik inflamasyona sekonder gelişen fibrozise bağlı darlıklar gelişebilir (69, 70).

IBH'nin ilk uluslararası sınıflandırması, anatomik dağılım, ameliyat öyküsü ve klinik davranışa (inflamatuvar, fistülizan (penetran) veya stenoza (obstruktif)) dayalı olarak, Uluslararası çalışma grubu tarafından 1991 yılında Roma'da yapılmıştır. 1998'de Dünya Gastroenteroloji Kongresi tarafından önerilen, başlangıç yaşı (A), hastalık yeri (L) ve hastalık davranışı (B) göz önünde bulundurularak Viyana sınıflaması geliştirilmiştir. 2005 yılında, çalışma grubu tarafından Montreal Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde Montreal Sınıflaması önerilmiştir. Montreal sınıflaması, esasen, üç parametreyi koruyan, ancak bu üç kategorinin her birinde değişiklikler yapan Viyana sınıflamasının revizyonu şeklindedir (19) (Tablo 1).

Montreal sınıflamasında Viyana sınıflamasından farklı olarak yaş kategorisi detaylandırılmış, üst GİS tutulumu ve perianal hastalık eklenmiştir.

Tablo 1. Montreal ve Viyana Sınıflaması(19)

Parametre	Montreal Sınıflaması	Viyana sınıflaması
Tanı yaşı	A1:<16 yaş A2:17-40 yaş A3: > 40 yaş	A1:<40 yaş A2:>40 yaş
Tutulum yeri	L1: Terminal ileum L2: Kolon L3: İleokolonik L4:Üst GIS ve diğer tutulum yerleri	L1: Terminal ileum L2: Kolon L3: İleokolonik L4:Üst GIS
Hastalık tipi	B1:inflamatuar B2:stenoza B3:penetran P:perianal hastalık	B1:inflamatuar B2:stenoza B3:penetran

2.6.2 Semptom ve Bulgular

CH de hastalık manifestasyonu heterojendir. Hastalık genel olarak sinsî başlar. Diğer enflamatuar bağırsak hastalıkları ile örtüşen özellikleri vardır. Hastalık ekstraintestinal semptomlarla prezente olabilir. Bu durumda Crohn hastalığının teşhisi zorlaşır. Kronik veya nokturnal diyareye eşlik eden karın ağrısı, kilo kaybı, ateş ve rektal kanama gibi karakteristik semptomlarla hastalık kendini gösterir. Klinik bulgular arasında solukluk, kaşeksi, abdominal kitle veya hassasiyet, perianal fissürler, fistül, abse bulunur. Ekstraintestinal semptomlar arasında gözlerde, deride veya eklemlerde inflamasyon, çocuklarda büyüme gelişmede veya sekonder seks karakterlerinin gelişiminde gecikme yer alabilir. Başlangıcı tipik olarak sinsî olmakla birlikte, zaman zaman Crohn hastalığı fulminan başlangıçlı veya toksik megakolon ile ortaya çıkabilir. Hastalığın heterojenitesi, kişiye özgü belirtilere ve komplikasyonlara rağmen, hastalığın yeri ve türüne göre (inflamatuar, stenoza ve penetran) hastalık kategorize edilebilir ve bu kategorizasyon klinik sonuçların belirlenmesinde önemlidir (71).

İnflamatuvar tip hastalığı olan hastalar genellikle karın ağrısı ve ishal ile başvururlar, kilo kaybı, ateş ve yorgunluk gibi sistemik semptomlar da hastalığa eşlik edebilir. Stenozan tip hastalığı olan hastalar bağırsak obstrüksiyonu geliştirir (en yaygın olarak ince bağırsakta). Bağırsak obstrüksiyonu, şişkinlik ve bağırsak hareketlerinin olmaması ya da hiperaktif bağırsak sesleri, bulantı ve kusmayla karakterizedir. Penetran CH'li hastalarda fistül veya abse gelişebilir. Abse durumunda, karın ağrısına ek olarak, hastalarda ateş ve titreme gibi sistemik semptomlar görülebilir. Hastalar ayrıca akut peritonit bulguları ile başvurabilir. Penetran hastalık, fistül yerleşimi ne göre semptomlar verebilir: enteroenterik fistül vakalarında ishal, enteroveziküler veya enteroüreteral fistülde idrar yolu enfeksiyonu, enterokütanöz fistülde deriden veya enterovajinal fistül vakalarında vajinadan dışkı gelmesi bu duruma örnektir. Şiddetli CH kolit vakalarında kanlı dışkı olabilir fakat kanlı ishal genellikle ÜK' ye özgüdür (72, 73).

2.6.3 Ekstraintestinal Tutulum

CH, diğer organları da tutabilen sistemik bir hastalıktır. Ekstraintestinal hastalık hemen hemen her organ sistemini tutabilir. En sık tutulan organlar arasında deri, gözler, eklemler, safra yolları ve akciğerler bulunur. Oral lezyonlar, safra kesesi taşları, pankreatit, nefrolitiazis ve amiloidoz gibi bazı durumlar CH ile ilişkilidir. Bu ekstraintestinal belirtilerin bazıları (primer sklerozan kolanjit ve ankilozan spondilit) hastalık aktivitesi ile direkt ilişkili olmayabilir, ancak genel olarak IBH'nin klinik seyrini izleme eğilimindedir. Ekstraintestinal belirti ve bulgular hastalarda yaşam kalitesi, morbidite ve hatta mortalite üzerinde ciddi etkiye sahiptir (74). Crohn hastalığının ekstraintestinal semptomları arasında spondilartrit (ankilozan spondilit

ve sakroiliit), periferik artrit, kutanöz belirtiler (eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum), göz tutulumu (üveit veya sklerokonjunktivit), primer sklerozan kolanjit vardır. Crohn hastalığı, malabsorpsiyona bağlı sekellerle (örn; Anemi, kolelitiazis, nefrolitiazis veya metabolik kemik hastalığı) sonuçlanabilir. Crohn hastalığının GI trakta adenokarsinomlar ve nadiren lenfomaya yol açabileceği de bilinmektedir (71).

2.7 Hastalık Aktivitesi

Bir hastalığın izlenmesinde standartlaştırılmış bir indeksin kullanılmasının avantajı, hastalığın aktif ve remisyon dönemleri arasında kolay ilişki kurabilmektir. CH’de, klinik değerlendirme için en çok kullanılan indeksler Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI) ve Harvey-Bradshaw indeksidir (HBI). CDAI altın standart indeks olarak kabul edilmekle birlikte, pratik olmaması nedeniyle klinik araştırmalarla sınırlı kalmıştır. HBI, klinik uygulamada kullanımı daha kolaydır ayrıca CDAI ile çok iyi bir korelasyona sahiptir (75). CDAI, Ulusal Kooperatif Crohn Hastalığı Çalışması (National Cooperative Crohn’s Disease Study) başlamadan önce geliştirilmiş ve doğrulanmıştır. CDAI için sekiz değişken tanımlanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. CDAI (76)

Kriter	Skor
Son bir hafta içerisinde ishal halinde dışkılama sayısı	X2
Son bir hafta içerisinde karın ağrısı şiddeti 0 ile 3 arasında (0: yok; 3: şiddetli olacak şekilde)	X5
Son bir hafta içerisinde genel iyilik hali 0 ile 4 arasında (0: çok iyi; 4: çok kötü olacak şekilde)	X5
Ekstraintestinal komplikasyon varlığı: Eklem problemleri (Artrit/ Artralji) Göz problemleri (Üveit/ İrit) Cilt lezyonları (EN, PG, Oral aft) Anal fissür/ Fistül/ Abse varlığı Bağırsaklarla ilişkili diğer fistül varlığı Ateş (>37,8 derece)	Her bir komplikasyon için 20 puan
Son bir hafta içerisinde ishal kesici ilaç kullanımı	Yok: 0 puan Var: 30 puan
Batında ele gelen kitle varlığı	Hayır: 0 puan Şüpheli: 20 puan Var: 50 puan
Hematokrit (Hct) (Erkek: 47- Hasta Hct) (Kadın: 42- Hasta Hct)	X6
Vücut ağırlığı $100 \times [(Sağlıklı\ insan\ kilosu - Hastanın\ kilosu) / Sağlıklı\ insan\ kilosu]$	X1
Toplam Skor	<150: Remisyon 150- 220: Hafif- orta CH 221-450: Orta- ağır CH >450: Ağır- fulminan CH

CDAI puanları yaklaşık 0 ile 600 arasındadır. Remisyon ve aktif hastalık arasındaki sınırı belirlemek için, araştırmacılar, 100 ile 200 puan arasında cut off değeri üzerinde uzlaşmaya çalışmıştır. 150 puan ve altı hastalıkta remisyon, 450 puan ve üzeri ağır fulminan CH için cut off değeri olarak kabul edilmiştir. Daha sonra, bazı araştırmacılar tarafından 150-219 CDAI puanı hafif aktif hastalık ve 220- 450 puanı orta derece aktif hastalık olarak değerlendirilmiştir. Özetle; CDAI’de 0-149 puan arası asemptomatik hastalık, 150-219 puan arası hafif-orta şiddette CH, 220-

450 puan arası orta-ağır şiddette CH ve >450 puan ise ağır-fulminan şiddette CH olarak kabul edilmektedir.

CDAI sisteminin bazı sınırlamaları vardır:

1 -gözlemciler arası değişkenlik 2 - 'genel iyilik hali' ve 'karın ağrısı şiddeti' maddelerinin subjektif ve hastaların kendi algılarını yansıtan parametreler olması 3 - değerlendirmeden önceki 7 günü kapsayan sorular içermesidir. Bu durum CDAI'nin günlük uygulamada kullanılmasını zorlaştırır. Fistülizan ve stenoizan hastalık paterni olan hastalarda ve daha önce yaygın ileokolonik rezeksiyon geçirmiş veya stoması olan hastalarda kullanımı uygun değildir. Ancak şimdiye kadar, CDAI klinik araştırmalar için en sık kullanılan indekstir ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için altın standart olarak kabul edilmiştir (77).

Klinik aktivitenin değerlendirilmesi; objektif ve subjektif semptomlar, yaşam kalitesi, inflamatuvar aktiviteyi yansıtan laboratuvar parametreleri gibi bir dizi heterojen klinik değişkene bağlıdır. CDAI sekiz parametre içerir: sıvı dışkı sayısı, karın ağrısı, genel iyilik hali, abdominal kitle, ekstraintestinal komplikasyonlar, antidiyare ilaçların kullanımı, vücut ağırlığı ve hematokrit değeri. CDAI'de 70 puan veya 100 puan azalma hastalığın nispeten düzelmesi olarak yorumlanır. Ancak CDAI de ölçülen parametreler öznel ve gözlemciden gözlemciye değişiklik gösterebilir. Ayrıca CDAI hesaplaması genellikle uzun vakit alır. Harvey-Bradshaw İndeksi 0'dan 15'e kadar 1 günlük puanlama olup CDAI ile ilişkilendirilmiştir (78). HBI 5 parametreden oluşur: genel iyilik hali, karın ağrısı, günlük sıvı dışkı sayısı, abdominal kitle ve komplikasyonlar (79) (Tablo 3).

HBI de 5 puan altı değerler hastalığın remisyonu; 5 puan ve üzeri değerler aktif hastalığı temsil eder. 8 puan ve üzeri ağır şiddette CH'ı anlamına gelir (80).

Tablo 3. HBI(72)

Kriter	Skor
1. Genel iyilik hali	(0= Çok iyi, 1= Ortalamanın biraz altında, 2= Kötü, 3= Çok kötü, 4= Berbat)
2. Karın ağrısı	(0= Yok, 1= Hafif, 2= Orta, 3= Ciddi)
3. Günlük dışkılama sayısı	(Her bir dışkılama 1 puan)
4. Abdominal kitle	(0= Yok, 1= Şüpheli, 2= Kesin, 3= Belirgin)
5. Komplikasyonlar	Komplikasyonların her biri için 1 puan (Artralji, üveit, eritema nodozum, aftöz ülser, pyoderma gangrenozum, anal fissür, yeni fistül, abse)
Total skor	Tüm skorların toplamı <5: Remisyon 5–7: Hafif -orta şiddette hastalık 8–16: Orta -ağır şiddette hastalık > 16: Ağır- fulminan şiddette hastalık

2.8 Tanı

CH, başlangıç yaşı, hastalık yeri ve hastalık davranışı açısından çeşitli fenotipleri içeren heterojen bir hastalıktır. CH'da tek başına tanı koydurucu altın standart bir test yoktur. Makroskopik tanı araçları arasında fizik muayene, endoskopi, radyoloji ve patoloji spesimenin incelenmesi bulunur. Mikroskopik özellikler, mukozal biyopside kısmen; ameliyat numunesi üzerinde ise daha net değerlendirilebilir. Tanı genellikle klinik, endoskopik görünüm, radyoloji, histoloji, cerrahi bulgular ve serolojinin kombinasyonu ile konulur. Yine de tanı koymada zorluklar yaşanabilmektedir. İlk yıl boyunca vakaların yaklaşık% 5'inin tanısı ÜK olarak değişebilmektedir. CH veya ÜK kategorisine tahsis edilemeyen kolonla sınırlı

IBH, en iyi sınıflandırılmamış kolit olarak adlandırılır. İndetermine kolit tanısı, operatif örneklerle desteklendiğinde konulur. İndetermine kolit teriminin tanısı belirsiz tüm vakaları kapsayacak şekilde gelişigüzel kullanımı literatürde kafa karıştırıcı sonuçlara yol açabilmektedir (79).

2.8.1 Laboratuvar

CH'yi kesin olarak dışlayan veya teşhis eden bir laboratuvar testi olmamasına rağmen, serum ve dışkı numuneleri tanı koymaya yardımcı olabilir. Gastrointestinal semptomların ve ishalin diğer nedenlerini dışlamak için gaita tetkikleri yapılmalıdır. Hasta takibinde hastalığın alevlendiği düşünüldüğünde araya girmiş olabilecek *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, amip enfeksiyonu gibi nedenlerin dışlanması için de gaita tetkikleri tekrarlanmalıdır. Laboratuvar anormallikleri, uzun süreli ve şiddetli hastalıkla daha sık görülür. Özellikle şiddetli hastalıkta hipergamaglobulinemi, hipoalbuminemi, elektrolit imbalansı saptanabilir. Hastalarda demir eksikliği, kronik inflamasyon ve B12 eksikliğinden kaynaklanan anemi olabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve c-reaktif protein, ferritin, fibrinojen gibi inflamatuvar belirteçler yükselebilir, fakat normal seviyeler CH aktivitesini dışlamaz. Aktif inflamasyona bağlı lökositoz ve trombositoz görülebilir. Ancak bu testlerin hiçbiri IBH'ye özgü değildir ve herhangi bir bağırsak enfeksiyonu veya inflamatuvar durumla da değişebilir (78).

Escherichia coli'nin dış membran porin C proteinine (Omp C)' e karşı antikor ve Anti-Saccharomyces cerevisiae antikor (ASCA) pozitifliği Crohn hastalığını düşündürürken, perinükleer antineutrofil sitoplazmik antikor (P-ANCA) pozitifliği ülseratif koliti daha çok düşündürür. Fekal kalprotektin(FK) ve laktoferrin, bağırsak

inflamasyonunu gösteren belirteçlerdir (81).CH hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtını değerlendirmede fekal kalprotektin kullanılabilir. FK CH için duyarlı bir parametre olmakla birlikte özgül değildir. Malignite, enfeksiyon ve polip varlığı gibi durumlarda da FK düzeyi yüksek saptanabilir (78).

CH patogenezinde mikrobiyal veya endojen antijenlere karşı anormal immunolojik yanıt rol oynadığından yeni immünolojik belirteçler tanımlanmıştır. Örneğin CH'de kendi antijenlerine tolerans kaybını gösteren pankreas otoantikorunun ana hedefi GP2 ve CUZD1'e karşı otoantikorlar ile dış membran porin C ve Cbir1 flagellin gibi farklı glikanları hedefleyen mikrobiyal antikorlar bu belirteçlerdendir.

Gelecek çalışmalar, birden fazla antikorun serolojik panellerinin erken tanıda ve hastaları hastalık fenotipine ve komplikasyon riskine göre sınıflandırmada yardımcı olup olmayacağını gösterecektir (82).

2.8.2 Endoskopi

Endoskopi ve diğer görüntüleme yöntemleri, Crohn hastalığının teşhisi ve izlenmesi için temel araçlardır. Endoskopi bağırsak lümeninin doğrudan görüntülenmesine ve lümene erişime imkân sağlar. Doğrudan görüntüleme, karakteristik lezyonların tanımlanmasına, tedavinin başarısının veya başarısızlığının izlenmesine ve kolorektal kanser taramasına izin verir. Endoskopik prosedürlerle (kapsül endoskopi hariç) ayrıca biyopsi ve terapötik müdahaleler de yapılabilir (83). Üst veya alt GI endoskopi, Crohn hastalığının teşhisini doğrulamak, hastalığın yerini değerlendirmek veya patolojik değerlendirme için doku elde etmek için kullanılır. Steroid tedavisinden sonra endoskopik görünüm ile klinik hastalık aktivitesi arasında ilişki gözlenmezken, anti-tümör nekroz faktörü (anti-TNF) monoklonal antikorlar

tedavi sonrası klinik hastalık aktivitesi ile mukozal iyileşme arasında korelasyon vardır. Crohn hastalığının göstergesi fokal gastritin üst GI endoskopik bulguları, *Helicobacter pylori* ile ilgili bulgulardan ayrımı yakın zamanda tanımlanmıştır. Endoskopi ayrıca cerrahi anastomozların kolonoskopik değerlendirmesi, klinik nüks olasılığını tahmin etmek ve postoperatif tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılabilir. Endoskopik biyopsi teşhisi koyar, Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı arasında ayrım yapar, akut kendini sınırlayan koliti ekarte eder, displazi veya kanseri tanımlar (71).

CH'den şüphelenildiği zaman tanı koymak için ileokolonoskopi ile terminal ileum (TI) ve kolondan biyopsi alınması önerilir. CH'yi ülseratif kolit ve diğer kolit formlarından ayıran başlıca endoskopik özellikler arasında skip lezyonlar (segmental kolit), rektumun korunması, TI tutulumu, fistül traktları, anal / perianal hastalık yer alır. Tanı koymanın ötesinde, ileokolonoskopi hastalık yayılımını ve şiddetini değerlendirmede de yardımcı olur. Şiddetli kolon hastalığının belirteçleri arasında derin ülserasyonlar ve /veya herhangi bir kolon segmentinin (sağ, transvers ve sol kolon) üçte birinden fazlasının tutulumu bulunur. Özofagogastroduodenoskopi (ÖGD), CH'yi ÜK hastalarından ayırmada faydalı olabilir. Özofagus, mide ve / veya duodenumu içeren üst gastrointestinal sistem tutulumu (Treitz ligamentinin proksimaline kadar) popülasyon bazlı erişkin kohort çalışmalarında CH hastalarının %6'sı kadarında mevcuttur. Üst GI sistem tutulumlu CH'nin endoskopik bulguları arasında eritem, aftöz lezyonlar, ülserler, striktürler ve fistül açıklıkları bulunur. Şüpheli üst GI kanal CH'si için ÖGD sırasında özofagus, mide ve duodenumdan en az 2 biyopsi alınması önerilmektedir. Bununla birlikte, midede ekşime, disfaji,

kusma veya anemi yokluğunda CH'den şüphelenilen yetişkin hastalarda rutin ÖGD önerilmez (84).

2.8.3 Görüntüleme Yöntemleri

CH teşhisi, hastalığın yerini ve bağırsak komplikasyonlarını saptamak için kontrastlı radyografi teknikleri (hava kontrastlı baryum lavmanı, ince barsak pasaj grafisi veya enterokliz) kullanılır (85). Transabdominal ultrason veya endoskopik ultrasonografi, bilgisayar tomografisi(BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile karın içi kitle, abse veya perianal komplikasyonlar tanımlanabilir (86).

Gastroskopi ve kolonoskopik değerlendirme ile ince bağırsağın sadece proksimal ve distal kısımları izlenebildiğinden ince bağırsak hastalıklarının tanısını koymak güçtür. Bu nedenle radyolojik görüntüleme yöntemlerinin özellikle ince bağırsak hastalıklarının tanısında önemi büyüktür (87).

Transabdominal ultrason bağırsak duvarının kalınlaşmasını ve mezenterik lenfadeniti tespit etmek için kullanılan ilk görüntüleme tekniğidir. Gözlemciler arası değişkenlik göstermesi bu yöntemin dezavantajıdır. İnflamasyonun ektramural yayılımını ve komplikasyonları (obstruksiyon, fistül, abse) tespit edebilen radyasyon içermeyen manyetik rezonans (MR) enterografi gibi tekniklerle ince bağırsakta ayrıntılı inceleme yapılabilir. İnce bağırsak kapsül endoskopisi ile mukozal inflamasyon gözlemlenebilir, ancak işlem öncesi striktür varlığı dışlanmalıdır (82).

Son zamanlarda kullanılan, BT ve MR enterografisi CH'li hastalarda ince bağırsak patolojisinin erken değerlendirilmesinde etkindir. Bu modalitelerin, enflamatuvar hastalıkları diğer hastalıklardan ayırma potansiyeli vardır. Seri

görüntüleme gerektiren hastalarda, kümülatif radyasyon riskini en aza indirmek için MRG BT'ye tercih edilebilir (67).

2.8.4 Ayırıcı Tanı

Birçok durum CH'yi taklit edebilir. İshalli tüm hastalar enfeksiyon, IBH ve çölyak hastalığı açısından değerlendirilmelidir. CH'ye benzer olabilecek diğer durumlar arasında apandisit, Behçet hastalığı ve ÜK yer alır. CH'si olduğu bilinen hastalarda “alevlenme” döneminde dahi enfeksiyonu ve gastrointestinal semptomların diğer nedenlerini dışlamak önemlidir (12).

Crohn hastalığı ayırıcı tanısında yer alan başlıca hastalıklar tablo 4'te gösterilmektedir (82).

Tablo 4. Crohn hastalığı ayırıcı tanısı (81)

1.Çölyak hastalığı
2.Kronik pankreatit
3.Kolorektal kanser
4. Divertikülit
5.Enfeksiyon (örn: Yersinia, Mycobacterium)
6.İrritable barsak sendromu
7.İskemik kolit
8. İnce barsak lenfoması
9.Sarkoidoz
10. Ülseratif kolit
11.Behçet hastalığı

ÜK ile CH hastalığının tutulum bölgeleri, komplikasyonlar, serolojik testler, histopatolojik özellikler ile birbirinden ayrılabilir. ÜK ve CH ayırımında kullanılan çeşitli özellikler tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Crohn Hastalığı ve Ülseratif kolit arasındaki farklar(81, 88)

	Ülseratif kolit	Crohn hastalığı
Dağılım	Devamlı tutulum Tutulum rektumdan başlar proksimale doğru yayılır. İleal tutulum nadir (nadiren backwash ileit)	Segmental tutulum Rektal tutulum nadir İleal tutulum sıktır (%75)
Mukozal lezyonlar	Psödopolip oluşumu Mikroülserler	Kaldırım taşı manzarası Erken dönemde aftöz ülserler Lineer ülserler
İnflamasyon derinliği	Mukoza ve submukoza ile sınırlı	Transmural
Diyare Makroskopik kanama Perianal lezyonlar Anemi Kolon kanseri riski	Kalın bağırsak tipi Karakteristik Nadir Daha sık Daha sık	İnce bağırsak tipi Nadir Sıklıkla Daha Nadir Daha Nadir
Radyolojik bulgular	Haustrasyon kaybı Kurşun boru	Aftöz ülserler İp işareti
Histopatoloji	Kript absesi ve ülserler Granülom görülmez	Normal zeminde fokal belirgin inflamasyon Kript abseleri görülebilir %15-60 hastada granülom görülür
Seroloji	P-ANCA (+) ASCA (-) Anti-OmpC (-)	P ANCA (-) ASCA (+) Anti-OmpC (+)
Cerrahi	Nüks yok	Nüks sık

2.9 Tedavi

CH de klinik remisyon ya da mukozal iyileşmeyi sağlayacak basamaklı tedavi yaklaşımı kullanılır. Kortikosteroidler, aminosalisilatlar, immünomodülatörler, anti-TNF-antikorları, antibiyotikler ve diğer yeni biyolojik ilaçlar, hastalığın şiddetine, lokalizasyonuna, davranışına ve önceki veya planlanan ameliyata bağlı olarak kullanılır (82).

5-ASA: Yapılan alıřmalar genel olarak mesalaminin CH tedavisinde etkisiz olduėunu ve kullanılmaması gerektiėini dūřündürmektedir. Sūlfasalazinin kolonik CH'de remisyon indūksiyonu için orta derecede etkili olabileceėine dair bazı veriler olmasına raėmen, remisyonu sūrdürmede başarısız kalmıřtır. Buna raėmen, mesalamin hala CH için en sık reçete edilen ilaçlardan biridir. ŐK'ye benzer hafif kolonik CH'li hastalarda en sık mesalamin kullanılır. Mesalamin gūvenlik profili, kullanımını oldukça ilgi çekici kılmaktadır. İlaç etkisiyle semptomların 2 ile 4 hafta içinde dūzelmesi beklenir. Remisyon indūksiyonu saėlanırsa, remisyonu sūrdürmek için de mesalamine devam edilmelidir. Birkaç hafta sonra mesalamin etkisiz kalırsa, diėer tedavilere bařlanmalıdır. Sırf gūvenli olarak gōrūldūėu için hastalar etkisiz ilaç almamalıdır. Yan etkiler nadirdir. Vakaların% 5'inden daha azında, hastalarda artan ishale baėlı paradoksal bir reaksiyon olabilir, bu durumda ilaç kesilmelidir ve bařka bir mesalamin ajanı kullanılmamalıdır, ūnkū bu bir sınıf etkisidir. Mesalamin ile tedavi edilen hastaların% 1'den azında, interstisyel nefrit meydana gelebilir ve bōbrek fonksiyonlarının epizodik kontrolū önerilir (12).

Antibiyotikler: Mesalamin'e benzer řekilde, antibiyotiklerin aktif CH için remisyon indūksiyonu ve idamesinde etkili olduėu gōsterilmemiřtir. Antibiyotikler perianal fistūlūn kısa sūreli tedavisi ve perianal CH için anti-TNF ile kombinasyon halinde kullanılır. Bu endikasyonların yanı sıra, CH'nin sūpūratif komplikasyonlarını tedavi etmek için de antibiyotikler tercih edilir. En sık kullanılan ajanlar siprofloksasin ve metronidazoldūr. Bu ilaçların uzun sūre kullanılamamasının bařlıca nedenleri antibiyotik direnci ve yan etki profilidir.

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler, CH'de remisyon için kullanılan temel tedavidir. Sistemik kortikosteroidler, aktif hastalığı kontrol altına almak için ilk basamak tedavi olarak kullanılırlar. Kortikosteroidlerin yüksek doz budesonide (6 mg /gün doz üzerinde) benzer etkinliğe sahip olduğunu, ancak remisyon indüksiyonunda yüksek doz mesalazinden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Budesonid, nispeten düşük biyoyararlanımı nedeniyle geleneksel kortikosteroidlere kıyasla daha iyi bir güvenlik profili ile yüksek topikal glukokortikoid aktivitesine sahip sentetik bir steroidir. Bu nedenle hafif orta şiddetli lokalize terminal ileal veya ileoçekal hastalığı olan hastalarda geleneksel kortikosteroidlere tercih edilmesi önerilir (89).

İmmunsupresanlar:

Tiyopürinler-Azatioprin (AZT) ve 6-merkaptopürin (6-MP), steroide bağımlı orta ile şiddetli IBH tedavisinde uzun zamandır kullanılan oral tiyopürin analoglarıdır. Etkinliklerinin başlaması zaman aldığından (yaklaşık 6-12 hafta) remisyon indüksiyonunda tek başına kullanımları tercih edilmez. Orta şiddetli CH'li hastalarda remisyonu indüklemek için bir tedavi stratejisi olarak tiopurin kortikosteroidlerle kombine kullanılır. Bu ilaç sınıfı, remisyonun sürdürülmesinde ve anti-TNF ajanlarına karşı immünojenisitenin azaltılmasında büyük role sahiptir. Tiyopürinlerin yan etkileri doza bağımlı ve dozdan bağımsız olarak ikiye ayrılabilir. En önemli yan etki, tiyopürinlerde lenfoma riskidir. 1 yıllık maruziyet sonrası, 50 yaş üzeri ve erkek hastalarda lenfoma gelişim riski belirgin derecede artar. Riskin, tiyopürinin kesilmesinden sonra azaldığı görülmektedir (89).

Tiyopürinlerin kullanımı, yan etki profilleri nedeniyle sınırlıdır. Hastaların yaklaşık % 15 ile % 20'si yan etkiler nedeniyle ilacı bırakmaktadır. Hem sitopeniler hem de hepatotoksisite herhangi bir zamanda görülebilir ve bu yüzden rutin laboratuvar testleriyle taranmalıdır. Bu yan etkiler tipik olarak ilaç metabolizmasıyla ilgilidir ve bu durumlarda ilaç metabolitleri klinik olarak kontrol edilebilir. İlaç başlama anında ortaya çıkabilecek diğer yan etkiler arasında bulantı, kusma alerjik reaksiyonlar ve akut pankreatit yer alır. Tiyopürinler ayrıca melanom dışı deri kanserleri, servikal displazi, lenfoma ve heptosplenik T hücreli lenfoma riskini artırır. Ek olarak, 25 yaşından küçük hastalarda Epstein-Barr virüsü kontrol edilmeli, negatifse, artmış hemofagositik lenfohistiyositoz ve primer tiroid lenfoma riski göz önüne alınarak bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.

Tiyopürinler başlamadan önce, karaciğerin ilacı metabolize etme kapasitesini değerlendirmek için tiyopürin metiltransferaz (TPMT) enzimatik aktivitesi değerlendirilmelidir. Orta düzeyde TPMT enzimatik aktivite varsa, AZA veya MP'nin başlangıç dozu% 25 ile % 50 azaltılmalıdır. TPMT aktivitesine sahip olmayan hastalarda AZA ve MP kullanımından kaçınılmalıdır (12).

Metotreksat- Kılavuzlar, remisyonun sürdürülmesi için AZT'ye alternatif olarak metotreksat (MTX, 15 mg / hafta intramüsküler) kullanımını önermektedir. MTX, steroide bağımlı, steroide dirençli veya AZT'ye dirençli CH'li hastalarda önerilir ve ayrıca diğer immünomodülatör ajanları tolere edemeyen hastalarda endikedir. MTX'in en yaygın yan etkisi mide bulantısıdır (tedavi edilen hastaların yaklaşık % 25'i kadar). MTX, hepatotoksisite ve kemik iliği supresyonunu da yapabileceğinden, tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerinin kontrol edilmesi

gerekir. Potansiyel teratojenite nedeniyle, MTX hamilelik sırasında kontrendikedir (89) .

Anti-TNF Ajanlar-

Anti-TNF ilaçlar yani infliksimab (intravenöz (iv)), adalimumab (subkutan (sc)) ve certolizumab pegol (sc); mesalamin, antibiyotikler, kortikosteroidler ve immünomodülatörler dahil diğer tedavilere yanıt vermeyen orta şiddetli CH'de remisyon indüksiyonu için kullanılır. Bu anti-TNF'ler, orta şiddetli CH'de remisyonu indüklemeye tiyopürin monoterapisinden üstündür. Tiyopürin ile anti-TNF kombinasyonu, orta şiddetli CH'de remisyonu indüklemeye tek başına anti-TNF'den üstündür.

Anti-TNF ilaçlarının monoterapi olarak veya tiyopürinlerle kombinasyon halinde idame kullanımı, genel olarak ciddi enfeksiyon riskinde artış yapmasa da gözlemsel çalışmalarda mikobakteriyel ve endemik mantar enfeksiyonları için potansiyel duyarlılığı artırdığı yönünde veriler vardır (histoplazmoz, koksidioidomikoz) (84).

Anti-TNF tedavi başlamadan evvel hastalar latent tüberküloz ve hepatit B enfeksiyonları açısından taramalı ve gerekli durumlarda hastalara profilaksi verilmelidir (90).

Hastaların anti-TNF monoterapisi ile takibinde artmış lenfoma riski görülmemiştir. Bununla birlikte, tiyopürin ile kombinasyon halinde anti-TNF'nin kullanılması durumunda lenfoma riski artar ancak tiyopürin monoterapisine kıyasla ne kadar arttığı net değildir. Tek başına veya anti-TNF ile kombinasyon halinde

tiyopurine maruz kalma sonucu riski artan malignite olan Hepatosplenik T hücreli lenfoma, nonHodgkin lenfomanın (NHL) ölümcül bir alt tipidir. Özellikle uzun süreli (en az 2 yıl) tiyopürin tedavisine maruz kalan 35 yaşından küçük erkek hastalarda risk yüksektir. Bu yüzden ikili tedavi ile remisyon sağlandıktan sonra bir süre remisyonunda kalan hastalarda, tiyopurin azaltılabilir ya da kesilebilir. Hem melanomlar hem de non-melanom cilt kanserleri olmak üzere cilt kanseri riski, IBH'de anti-TNF tedavisi ile de artar. Non melanom cilt kanseri riski, tiyopürine maruz kalma ile daha yüksek, tiyopürin ve anti-TNF kombinasyonu ile en yüksektir (84).

Selektif Adhezyon Molekül İnhibitörleri:

Vedolizumab, orta şiddetli CH'de kullanılan ilk bağırsak selektif adezyon molekül inhibitörüdür. Vedolizumab, remisyon indüksiyonu için kullanılabilir, ancak etki başlangıcı oldukça yavaştır. İlacın başlanmasından sonra 12 hafta içinde ilk yanıt görülür. Tedaviye yanıtı olan hastalarda remisyon yaklaşık 1 yılda daha devam eder. Vedolizumab bağırsak selektif olduğundan, nazofarenjit dışında ciddi yan etki veya enfeksiyon riskinde artış görülmemektedir (91).

İnterlökin İnhibitor:

Ustekinumab, IL12 ve IL-23'ün p40 alt birimini bloke eden ve bunların T hücre yüzey reseptörü ile etkileşimini ve ayrıca sitokin aktivasyonunu önleyen, human IgG1 kappa monoklonal antikordur. Faz III denemeleri, anti-TNF'ye yanıt vermeyenler de dahil olmak üzere, orta-şiddetli CH'de remisyonun hem indüksiyonu hem de idamesi için umut verici veriler elde etmiştir (84).

Cerrahi:

CH için cerrahi tedavi küratif değildir. Ancak hastaların birçoğu yağamlarında en az bir kez CH ile iliğkili operasyon geçirir. Enfeksiyöz komplikasyonlar ile giden fistülizan veya perianal CH, obstrüksiyon semptomları olan stenoza CH, ,medikal tedavi yanıtıslığı, steroid bağımlılığı, displazi veya kanser dahil olmak üzere birçok durumda cerrahi endikedir (92).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 7/12/2020 tarihli 834 numaralı karar ile izin alındı. Çalışmamız tek merkezli retrospektif kohort bir çalışma olup 1 Ekim 2015 –1 Ekim 2020 tarihleri arasında GÜTF gastroenteroloji polikliniğine başvuran Crohn hastalığı ile takipli 114 hasta ve GÜTF genel dahiliye polikliniğine kontrol amaçlı başvuran 120 sağlıklı çalışmaya dahil edildi. %95 güven aralığında %80 analizi güç ile örneklem hesabı yapıldığında örneklem büyüklüğü 87 kişi olarak hesaplandı. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmamıza medikal öykü, klinik özellikler, endoskopik, histopatolojik, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testler dahilinde Crohn hastalığı tanısı almış, takip ve medikal tedavisi devam eden 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. Crohn hastalığı tanısı alan hastaların hastane veritabanından elde edilen anamnez formunda cinsiyet, yaş, tanı tarihi, hastalığın tutulum lokalizasyonu, sistemik hastalık varlığı, ekstraintestinal bulgular, mevcut ve geçmiş medikal tedavinin dökümantasyonu; serum total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, GGT, ALP, AST, ALT, albumin, ürik asit, CRP, ESR, RDW, globulin, hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, lenfosit, nötrofil, monosit, GFR, ferritin, MPV değerleri incelendi. Crohn hastalığı hastalık aktivitesi değerlendirmesi için hastaların belirtilen zaman diliminde hastaneye başvurduğu tarihte, veritabanından elde edilen anamnez formundaki bilgilerle klinik özellikler ve laboratuvar parametreleri dahilinde hesaplanan CD aktivite indeks (CDAI) skoru kullanıldı. CDAI skorlamasında 150 puanın altındaki hastalar remisyonda kabul edildi. Puan durumuna göre 150- 220: Hafif- orta, 221-450: Orta- ağır ,>450: Ağır- fulminan Crohn hastalığı olarak

değerlendirildi. Tanı yaşı, tutulum yeri, hastalığın tipi ve perianal hastalık varlığı Montreal sınıflamasına göre belirlendi.

İstatistiksel analiz

Çalışmamızda istatistiksel analizler ‘SPSS for Windows Version 22’ programı kullanılarak gerçekleştirilecekti. Kategorize veri tipindeki değişkenler (kalitatif) için sıklıklar ve sayısal veri tipindeki (kantitatif) değişkenler için normal dağılıma uygun ise ortalamalar $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uygun değil ise ortanca (min-maks) değerleri belirtildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Değişkenlerden normal dağılıma uyanlar için parametrik testler (Independent Sample T Test), uymayanlar için nonparametrik testler (Ki Kare, Mann Withney U Test) kullanıldı. Üçlü sayısal verinin karşılaştırılması için Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Bu çalışmanın istatistiksel anlamlılık değeri $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 234 hastanın 114'ü Crohn hastası, 120'si sağlıklı kontrol grubu idi. Crohn hastalarının %49'u (n=56) erkek, %51'i (n=58) kadın iken, sağlıklı kontrol grubunun %39'u (n=47) erkek, %61'i (n=73) kadındı. Her iki grup arasında cinsiyet bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p= 0,125). Crohn hastalarının yaş ortalaması $39,36 \pm 12,26$; sağlıklı kontrol grubu hastalarının yaş ortalaması $39,12 \pm 13,63$ saptandı. Gruplar arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,886). Tablo 5 'te Crohn hastası ve sağlıklı kontrol grubunda laboratuvar değerleri karşılaştırmalı olarak verildi. Crohn hastası ile sağlıklı kontrol grubu arasında laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında total bilirubin, direkt bilirubin, albümin, globülin, ALP, ferritin, hemoglobin, nötrofil, lenfosit, platelet, RDW, MPV değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (p=0,045; p=<0,01; p=<0,01; p=<0,01; p= 0,003; p=0,007; p=0,007; p=0,002; p=0,002; p=0,001; p=<0,01; p=0,002). İndirekt bilirubin, ürik asit, AST, ALT, GGT, lökosit, monosit, hematokrit değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,128; p=0,481; p=0,477; p=0,48; p=0,140; p=0,488; p=0,174) (Tablo 6).

Tablo 6. Crohn hastası ve sağlıklı kontrol grubu demografik özellikler ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Crohn hastası(n=114)	Sağlıklı Kontrol (n=120)	P
Cinsiyet n (%)			
Erkek	56(%49)	47(%39)	,125
Kadın	58(%51)	73(%61)	
Yaş(yıl)*	39,36±12,26	39,12±13,63	,886
CRP, mg/L**	7,30(1-206)		
T.bil, mg/dL	0,52(0,13-2,45)	0,58(0,26-2,37)	,045
D.bil, mg/dL	0,10(0,03-0,37)	0,13(0,05-0,51)	<0,01
İ.bil, mg/dL	0,42(0,05-2,14)	0,46(0,11-1,86)	,128
Albumin, g/dL	4,30(1,50-8,40)	4,50(3,60-5,10)	<0,01
ÜA, mg/dL	4,85(2,20-8,80)	4,70(2,20-8,30)	,481
AST, U/L	19,00(10-225)	20,00(11-42)	,477
ALT, U/L	16,00(2-271)	17,00(7-69)	,486
ALP, U/L	90,00(47-230)	77,50(38-164)	,003
GGT, U/L	22,00(7-277)	18,00(8-127)	,054
Globulin, g/dL	3,15(2,30-4,70)	2,90(2,30-3,90)	<0,01
Ferritin, ng/mL	35,00(2-595)	21,00(2-175)	,007
Hemoglobin, g/dL	13,60(7,40-18,10)	13,95(10,00-18,30)	,007
Lökosit, x10.e3/uL	7380,00(3110-22620)	7100,00(3790-12720)	,140
Nötrofil, x10.e3/uL	4425,00(1150-18450)	3960,00(670-7170)	,002
Lenfosit, x10.e3/uL	2035,00(300-4550)	2275,00(990-4770)	,002
Monosit,x10.e3/uL	560,00(120-1610)	560,00(230-1140)	,488
Platelet, x10.e3/uL	303000,00(110000-766000)	276500,00(163000-439000)	,001
RDW,%	13,65(12-32)	13,00(11-19)	<0,01
MPV, fL	9,70(8,10-21,70)	10,20(8,40-12,90)	,002
Hematokrit,%	41,50(22-53)	42,05(34-54)	,174
Sedimentasyon, mm/St	20,50(2-105)		

*ortalama ±standart sapma, **ortanca(minimum-maksimum), ALT=alanin aminotransferaz,

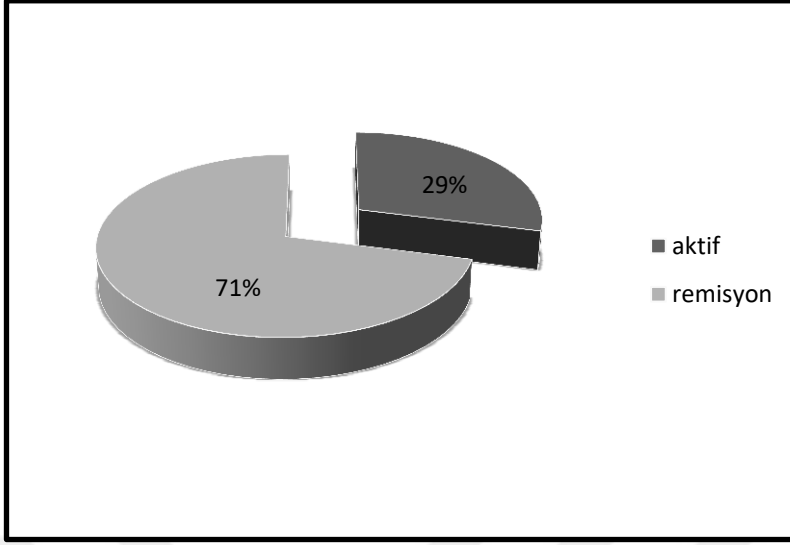
ALP=alkalen fosfataz, AST=aspartat aminotransferaz, CRP=C reaktif protein, D.bil=direkt bilirubin;

GGT=gamaglutamyl transferaz, İ.bil=indirekt bilirubin, MPV=ortalama trombosit hacmi, RDW=eritrosit dağılım genişliği, T.bil=total bilirubin, ÜA=ürik asit

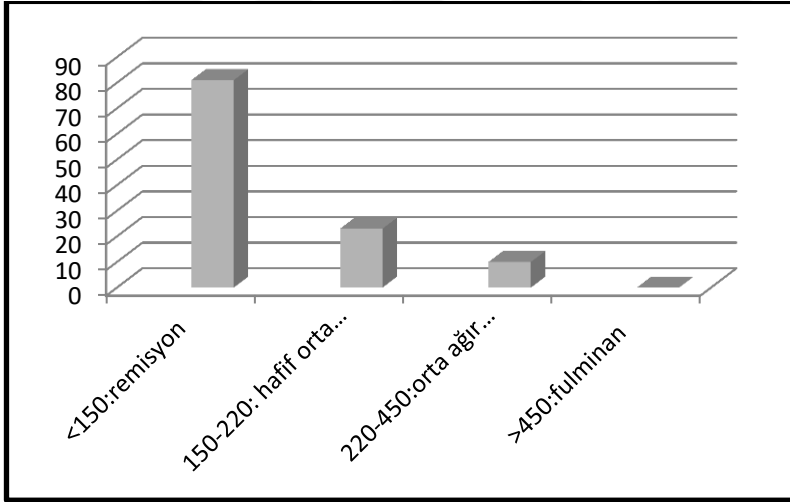
Crohn hastalarının demografik ve klinik özellikleri incelendiğinde 114 hastanın %28,9'u (n=33) hastalığın aktif döneminde iken, %71,1'i (n=81) remisyonda idi. Ek hastalık durumu yönünden incelendiğinde %73,6 (n=84) hastada ek hastalık yokken, %26,4 (n= 30) hastada ek hastalık öyküsü mevcuttu. Hastaların tanı anında yaş durumları incelendiğinde %6,1'i (n=7) 16 yaşından küçük, %68,4'ü (n=78) 17-40 yaş arası, %25,5' i (n=29) 40 yaş üzeri olduğu görüldü. Hastalık lokalizasyonu yönünden değerlendirildiğinde hastaların %29,6'sı (n=32) ileal yerleşimli, %33,3'ü (n=36) kolonik yerleşimli, %35,2'si (n=38) ileokolonik yerleşimli, %1,9'u (n=2) üst GIS tutulumu ve diğer yerlerin tutulumu şeklinde tutulumuna sahip idi. 6 hastanın tanı anında hastalık lokalizasyonuna yönelik verilere ulaşılamadı. Hastaların %54,8'inde (n=62) inflamatuvar tipte; %16,8' inde (n=19) obstruktif /stenozan tipte; %17,6'sında (n=20) penetran/fistülizan tipte; %10,6'sında (n=12) perianal tipte tutulum gösteren hastalık davranışı mevcuttu. 1 hastanın hastalık davranış paternine yönelik verilere ulaşılamadı. Hastaların %20,5'inde (n=24) ektraintestinal semptomlar hastalığa eşlik ediyorken; %79,5'inde (n=90) ektraintestinal semptom yoktu. Hastalık aktivitesine göre %71,1 (n=81) hasta remisyonda; %20,2 (n=23) hasta hafif-orta şiddette hastalık; %8,8 (n=10) hasta orta-ağır şiddette hastalığa sahipken ağır- fulminan şiddette hastalığa sahip hasta yoktu. Hastaların %11,4'ü (n=13) vedolizumab ya da sertolizumab; %16,6'sı (n=19) 5-ASA türevleri; %32,4'ü (n=37) azatiyopürin ve / veya anti TNF; %32,4'ü (n=37) azatiyopürin ve/veya 5-ASA türevleri tedavisi almaktayken %7'si (n=8) prednol tedavisi alan ya da tedavi bilgisine ulaşılamayan gruba dahildi. Tüm hasta grubundan %15,7'si (n=18) sadece azatiyopürin ile tedavi edilmekteydi (Tablo 7) .

Tablo 7. Crohn hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Crohn hastası(n=114)		
Hastalık aktivitesi	n	%
Aktif	33	28,9
Remisyon	81	71,1
Cinsiyet		
Erkek	56	49
Kadın	58	51
Ek hastalık		
Var	30	26,4
Yok	84	73,6
Tanıda yaş		
<16yaş(A1)	7	6,1
17-40 yaş(A2)	78	68,4
>40 yaş(A3)	29	25,5
Hastalık lokalizasyonu		
İleal (L1)	32	29,6
Kolonik(L2)	36	33,3
İleokolonik(L3)	38	35,2
Üst GIS tutulumu ve diğer tutulumlar(L4)	2	1,9
Hastalık davranışı		
İnflamatuvar (B1)	62	54,85
Obstruktif/stenozan(B2)	19	16,85
Penetran/fistülizan(B3)	20	17,65
Perianal(P)	12	10,65
Ekstraintestinal semptom		
Var	24	20,5
Yok	90	79,5
Hastalık aktivitesi (CDAI skor)		
<150 remisyon	81	71,1
150-220 hafif orta şiddette	23	20,2
220-450 orta ağır şiddette	10	8,8
>450 fulminan	0	0
Tedavi türüne göre		
Vedolizumab/sertolizumab	13	11,4
5-ASA	19	16,6
Azatiyopürin±anti TNF	37	32,4
Prednol veya bilinmeyen	8	7,0
Azatiyopürin±5-ASA	37	32,4
Sadece Azatiyopürin tedavisi alan	18	15,7
Diğer	96	84,2



Şekil 2. CH hastalarının hastalık aktivitesine göre dağılımı



Şekil 3. Aktif CH'de hastalık şiddetine göre dağılım

Remisyonunda ve aktif Crohn hastalarının demografik özellikleri değerlendirildiğinde remisyonunda izlenen Crohn hastalarının %51,9'u (n= 42) erkek; %48,1'i (n=39) kadın hasta iken; aktif izlenen CH hastalarının %42,4'ü (n=14) erkek, %57,6'sı (n=19) kadın hasta idi. Remisyonunda ve aktif Crohn hasta grubunun laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında CRP ve albümin düzeyi arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p<0,01$; $p<0,01$); cinsiyet, yaş, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin ve ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,361$; $p=0,476$; $p=0,170$; $p=0,280$; $p=0,233$; $p=0,478$) (Tablo 8).

Tablo 8. CH'nin demografik özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Remisyonunda CH (n=81)	Aktif CH (n=33)	P
Cinsiyet n (%)			
Erkek	42 (51,9)	14 (42,4)	,361
Kadın	39 (48,1)	19 (57,6)	
Yaş(yıl)*	39,77±12,03	38,36±12,95	,476
CRP, mg/L**	47,37(1-73)	78,36(12-105)	<0,01
T.bil, mg/dL	0,52(0,13-2,45)	0,50(0,26-0,83)	,170
D.bil, mg/dL	0,11(0,03-0,37)	0,09(0,06-0,19)	,280
İ.bil, mg/dL	0,42(0,05-2,14)	0,40(0,20-0,66)	,233
Albumin, g/dL	4,40(1,50-8,40)	4,00(2,90-7,80)	<0,01
ÜA, mg/dL	4,95(2,30-8,80)	4,45(2,20-7,70)	,478

*ortalama ±standart sapma, **ortanca(minimum-maksimum), ALT=alanin aminotransferaz, AST=aspartat aminotransferaz, CRP=C reaktif protein, D.bil=direkt bilirubin, İ.bil=indirekt bilirubin, T.bil=total bilirubin, ÜA=ürik asit

Sağlıklı kontrol grubu ve aktif Crohn hastalarının laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında iki grup arasında total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, albümin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p=0,009$; $p=0,001$; $p=0,037$; $p<0,01$); ürik asit düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,992$) (Tablo 9).

Tablo 9. Sağlıklı kontrol grubu ve aktif Crohn hastalarının laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Sağlıklı kontrol(n=120)	Aktif CH(n=33)	P
T.bil, mg/dL*	0,58(0,26-2,37)	0,50(0,26-0,83)	,009
D.bil, mg/dL	0,13(0,05-0,51)	0,09(0,06-0,19)	,001
İ.bil, mg/dL	0,46(0,11-1,86)	0,40(0,20-0,66)	,037
Albumin, g/dL	4,50(3,60-5,10)	4,00(2,90-7,80)	<0,01
ÜA, mg/dL	4,70(2,20-8,30)	4,45(2,20-7,70)	,992

*ortanca(minimum-maksimum) ,D.bil=direkt bilirubin, İ.bil=indirekt bilirubin, T.bil=total bilirubin, ÜA=ürik asit

Sağlıklı kontrol grubu ve remisyonda Crohn hastalarının laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında iki grup arasında direkt bilirubin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p=0,005$); total bilirubin, indirekt bilirubin, albümin, ürik asit düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,263$; $p=0,440$; $p=0,112$; $p=0,365$) (Tablo10).

Tablo 10. Sağlıklı kontrol grubu ve remisyonda Crohn hastalarının laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Sağlıklı kontrol(n=120)	Remisyonda CH(n=81)	P
T.bil, mg/dL*	0,58(0,26-2,37)	0,52(0,13-2,45)	,263
D.bil, mg/dL	0,13(0,05-0,51)	0,11(0,03-0,37)	,005
İ.bil, mg/dL	0,46(0,11-1,86)	0,42(0,05-2,14)	,440
Albumin, g/dL	4,50(3,60-5,10)	4,40(1,50-8,40)	,112
ÜA, mg/dL	4,70(2,20-8,30)	4,95(2,30-8,80)	,365

*ortanca(minimum-maksimum), D.bil=direkt bilirubin, İ.bil=indirekt bilirubin, T.bil=total bilirubin, ÜA=ürik asit

Hastaların hastalık aktivitesi ile laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde albümin ve CRP düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunurken ($p<0,01$; $p<0,01$); total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,300$; $p=0,378$; $p=0,340$; $p=0,173$) (Tablo 11) .

Tablo 11. Hastalık aktivitesine göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Remisyonunda CH (<150)(n=81)	Hafif orta şiddette CH (150-220)(n=23)	Orta ağır şiddette CH (220-450)(n=10)	P
T.bil, mg/dL*	0,52(0,13-2,45)	0,52(0,30-0,83)	0,48(0,26-0,69)	,300
D.bil, mg/dL	0,11(0,03-0,37)	0,10(0,06-0,18)	0,08(0,06-0,19)	,378
İ.bil, mg/dL	0,42(0,05-2,14)	0,42(0,22-0,66)	0,38(0,20-0,56)	,340
Albumin, g/dL	4,40(1,50-8,40)	4,00(2,90-4,80)	3,50(2,90-7,80)	<0,01
ÜA, mg/dL	4,95(2,30-8,80)	4,80(3,20-7,70)	4,05(2,20-5,30)	,173
CRP,mg/L	6,00(1,00-73,00)	9,10(2,00-130,00)	51,00(16,00-206,00)	<0,01

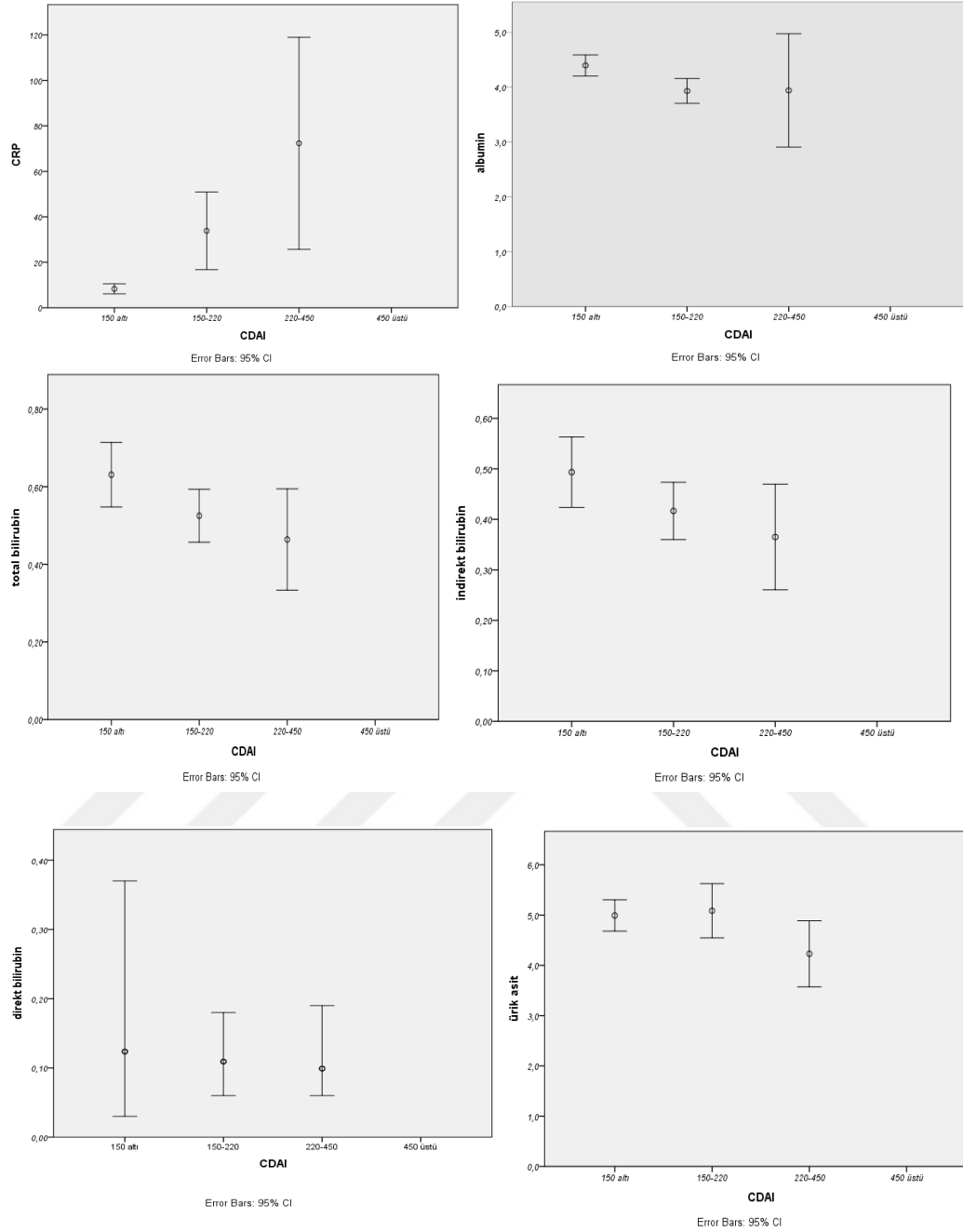
*ortanca(minimum-maksimum) , CRP=C reaktif protein, D.bil=direkt bilirubin, İ.bil=indirekt bilirubin, T.bil=total bilirubin, ÜA=ürik asit

Serum total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin ve albümin düzeyi CRP ile negatif korele idi (p= 0,002 r= -0,293; p=0,003 r= -0,281; p=0,006 r= -0,261; p=<0,01 r= -0,438). Hastalık aktivitesi ile albümin, total bilirubin, indirekt bilirubin düzeyi negatif korele iken; CRP düzeyi pozitif korele saptandı (p=<0,01, r= -0,510; p=0,034 r= -0,201; p=0,021 r= -0,219; p:<0,01 r:0,503) (Tablo 12).

Tablo 12. Hastalık aktivitesi ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon

		CDAI	CRP
T.bil, mg/dL	P değeri R değeri	,034 -,201	,002 -,293
D.bil, mg/dL	P değeri R değeri	,055 -,182	,003 -,281
İ.bil, mg/dL	P değeri R değeri	,021 -,219	,006 -,261
ÜA, mg/dL	P değeri R değeri	,374 -,085	,073 -,172
Albumin, g/dL	P değeri R değeri	<0,01 -,510	<0,01 -,438
CRP, mg/L	P değeri R değeri	<0,01 ,503	

CRP=C reaktif protein, D.bil=direkt bilirubin, İ.bil=indirekt bilirubin, T.bil=total bilirubin, ÜA=ürik asit



Şekil 4.Hastalık aktivitesine göre CRP, albümin, serum bilirubin, ürik asit düzeyleri

CDAI: Crohn's Disease Activity Index, CRP: C-reaktif protein

Sadece azatiyopürin tedavisi alan ile diğer tedavi türlerini alan CH hastalarının laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, albümin, ürik asit değerleri arasında istatistiksel olarak

anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,887$; $p=0,832$; $p=0,657$; $p=0,617$; $p=0,317$) (Tablo 13).

Tablo 13. Sadece azatiyopürin tedavisi alan ve diğer tedavi türlerini alan Crohn hastalarının laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Sadece azatiyopürin tedavisi alan hasta grubu(n=18)	Diğer tedavi türlerini alan hasta grubu(n=96)	P
T.bil, mg/dL*	0,52(0,23-1,35)	0,52(0,13-2,45)	,887
D.bil, mg/dL	0,10(0,05-0,26)	0,11(0,03-0,37)	,832
İ.bil, mg/dL	0,40(0,09-0,66)	0,42(0,05-2,14)	,657
Albumin, g/dL	4,30(3,90-4,80)	4,30(1,50-8,40)	,617
ÜA, mg/dL	4,50(2,60-6,90)	4,90(2,20-8,80)	,317

*ortanca(minimum-maksimum), D.bil=direkt bilirubin, İ.bil=indirekt bilirubin, T.bil=total bilirubin, ÜA=ürik asit

Crohn hastalarında cinsiyet ile laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında total bilirubin, direkt bilirubin ve ürik asit düzeyi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunurken ($p=0,022$; $p=0,034$; $p=<0,01$); indirekt bilirubin ve albümin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,078$; $p=0,105$) (Tablo 14).

Tablo 14. Kadın ve erkek Crohn hastalarının laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

	Kadın hasta	Erkek hasta	P
T.bil, mg/dL*	0,48(0,13-1,43)	0,60(0,22-2,45)	,022
D.bil, mg/dL	0,10(0,04-0,30)	0,12(0,03-0,37)	,034
İ.bil, mg/dL	0,40(0,05-1,13)	0,46(0,09-2,14)	,078
Albumin, g/dL	4,20(2,50-7,90)	4,30(1,50-8,40)	,105
ÜA, mg/dL	4,20(2,20-7,70)	5,70(2,30-8,80)	<0,01

*ortanca(minimum-maksimum), D.bil=direkt bilirubin, İ.bil=indirekt bilirubin, T.bil=total bilirubin, ÜA=ürik asit

Tedavi süresi ile serum total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, ürik asit, albümin değerleri arasında korelasyon saptanmadı ($p=0,845$ $r=0,019$; $p=0,728$ $r=0,033$; $p=0,997$ $r=0,000$; $p=0,894$ $r=0,013$; $p=0,965$ $r=0,004$).

Hastalık lokalizasyonu ile serum total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, ürik asit, albümin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,390$; $p=0,382$; $p=0,527$; $p=0,846$; $p=0,529$).

Hastalık davranışı ile albümin arasında istatistiksel anlamlı fark bulunurken ($p=0,360$); serum total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, ürik asit, değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,785$; $p=0,559$; $p=0,729$; $p=0,724$).

5. TARTIŞMA

Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız medikal tedavi ile izlenen Crohn hastalarında nonenzimatik antioksidan moleküller olan serum bilirubin, albümin, ürik asitin değerlendirilmesine ve bu parametrelerin hastalık aktivitesi ile ilişkisinin incelenmesine yönelik Türkiye’ den bildirilen ilk çalışmadır.

İnflamasyon ilişkili oksidatif stresin artmasına bağlı olarak serum antioksidan kapasitenin değişimini değerlendirmek amaçlı serumda bulunan nonenzimatik antioksidan olan serum bilirubin, albümin, ürik asit düzeylerini incelemeyi hedeflediğimiz çalışmamızda medikal tedavisi devam eden CH hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre serum total bilirubin, direkt bilirubin ve albümin düzeylerini anlamlı düşük saptadık. İndirekt bilirubin ve ürik asit düzeyinde anlamlı fark yoktu. SU Q ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(1), henüz medikal tedavi almamış yeni tanı CH hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre serum bilirubin, albümin ve ÜA seviyeleri düşük saptanmış ve bu durum serum bilirubin, albümin ve ÜA’nın aşırı tüketimi ve yıkımı ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ve Crohn hastaları arasında ürik asit düzeyinde anlamlı fark saptanmaması hasta grubun medikal tedavi alması, medikal tedavinin redoks dengesine muhtemel etkisi, medikal tedavi türünün redoks reaksiyonları üzerindeki farklı etkileri ya da ürik asitin nutrisyonel durumdan etkilenen bir parametre olması ile ilişkili olabilir. Ayrıca vücutta oksidatif stres yönetimi enzimatik ve nonenzimatik mekanizmalarla sağlanmakta olup medikal tedavinin enzimatik antioksidan sistem üzerine net etkisini bilmemekteyiz.

Çalışmamızda hastaların hastalık aktivitesine göre yapılan değerlendirmede albümin ve CRP düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunurken; total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, ürik asit düzeyleri arasında anlamlı fark saptamadık. Hastalık şiddeti ile albümin, total bilirubin, indirekt bilirubin düzeyinin negatif korele, CRP düzeyinin pozitif korele olduğunu saptadık. Serum direkt bilirubin ve ürik asit düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında korelasyon yoktu. Albumin ve CRP inflamasyondan etkilenen parametrelerdir. Albümin düzeyi negatif akut faz reaktanı olup hastalık aktivitesi arttıkça azalmakta; CRP düzeyi de inflamasyonun şiddeti doğrultusunda artmaktadır. Aynı zamanda albümin hastaların nutrisyonel durumundan etkilenebilmektedir. SU Q ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (1); hastalık aktivitesi ile ürik asit düzeyi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu yönüyle bizim çalışmamıza benzerdir. Hastalık şiddeti arttıkça serum bilirubin, albümin ve ürik asit düzeylerinin azaldığını; CRP düzeyinin arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan farkı çalışmaya yeni tanı, henüz medikal tedavi almamış CH hasta grubu dahil edilmiş olmasıdır.

Çalışmamızda medikal tedavisi devam eden hastaların hastalık aktivitesiyle serum bilirubin ve ÜA düzeylerinde fark olmaması aktif hasta sayısının azlığı, hastaların medikal tedavi altında olması ve kullanılan ilaçların redoks dengesinde yaptığı farklı etkilerden kaynaklanıyor olabilir.

Zhu F ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde IBH' da kontrol grubuna göre ürik asit düzeyleri yüksek saptanmıştır. Hastalık aktivitesi ile ürik asit düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Ürik asit renal eliminasyona uğrayan ve böbrek fonksiyonlarından etkilenen bir parametredir.

Kreatinin kas kitlesi ve diyetle alınan proteine bağılı değişen biyokimyasal bir parametre olup hem böbrek fonksiyonları hem de nutrisyonel durumdan kaynaklanabilecek yorum hatalarını en aza indirmek için hastaların endojen antioksidan kapasitesinde azalmayı gösterecek parametrelerden biri olan ürik asit düzeyini ürik asit/kreatinin oranı şeklinde değerlendirmişlerdir. Hastalık aktivitesi ile bu oranın pozitif korele olduğunu saptamışlardır; aynı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde hastalık şiddeti ile albümin düzeyinin negatif korele olduğunu göstermişlerdir (93).

Çalışmamızda remisyonda ve aktif CH hastalarında yapılan değerlendirmede aktif hasta grubunda CRP düzeyi anlamlı yüksek; albümin düzeyi ise anlamlı düşüktü. Buna karşın serum bilirubin ve ürik asit düzeyi arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık.

Aktif CH grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre serum bilirubin ve albümin düzeylerini anlamlı düşük saptadık. Ürik asit değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Nonenzimatik antioksidan kapasitedeki değişimin kandaki endojen göstergeleri olan serum bilirubin, albumin ve ÜA'nın aktif hasta ile remisyon ya da sağlıklı kontrol grubu arasındaki bu düzey farkı çalışmaya dahil olan aktif hasta sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Sağlıklı kontrol grubu ile remisyonda CH hasta grubu arasında sadece direkt bilirubin düzeyinde anlamlı fark varken; serum total bilirubin, indirekt bilirubin, albümin, ürik asit düzeyinde anlamlı fark yoktu.

Bu bilgiler ışığında medikal tedavi ile remisyona sağlanan hastalarda vücutta redoks dengesinin kurulduğu ve serum antioksidan kapasitesinin sağlıklı popülasyona benzer düzeylere ulaştığı sonucuna varılabilir

Çalışmamız daha önce yapılan çalışmalarla tutarlıdır. Aktif CH'de artmış oksidatif stres ile azalmış antioksidan kapasite mevcuttur ve remisyona sağlanan hastalarda serum antioksidan kapasitesi sağlıklı kontrol grubuna benzer düzeylere ulaşmaktadır (4, 94, 95).

Szczeklik K ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; serum bilirubin ve albümin düzeyleri aktif CH'de; kontrol grubu ve inaktif CH hastalarına göre anlamlı düşük saptanmış, mevcut değerler hastalık şiddeti ile negatif korele bulunmuştur (52).

Lenicek M ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada serum bilirubinindeki her 1 mmol / L düşüşün, CH görülme riskinde % 13'lük bir artışla ilişkili olduğunu bildirmiştir (51).

Schieffer ve arkadaşları, düşük serum bilirubininin enflamasyondan kaynaklandığını ve bu fenomenin sadece CH'de değil aynı zamanda çeşitli enflamatuvar hastalıklarda da gözlemlendiğini ileri sürmüştür (52).

Oksidatif stresin klinik bir belirteci olarak toplam antioksidan kapasitesinin tahmin edilmesi, vücut sıvılarındaki antioksidan konsantrasyonunun belirlenmesine dayanır. Antioksidanlar hücre dışı (plazmada) ya da hücre içinde; enzimatik (örn. süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz) ve non-enzimatik (örn. glutatyon, bilirubin, albümin, ürik asit, A, C, E vitaminleri) bileşiklerden oluşur. ROS üretimi fazlalığı ve antioksidanların azalmış aktivitesi, rejeneratif kapasiteyi bozarak bağırsak mukozasının iltihaplanmasına ve intestinal hasara yol açar. Artan bağırsak

geçirgenliği, birçok alerjen ve mikroorganizma gibi çevresel faktörlerin toksik etkilerini artırır (52).

Avustralya'da yapılan bir araştırma, şiddetli astımda bilirubin düzeylerinin önemli ölçüde daha düşük olduğunu bildirerek, astımlılarda inflamasyonun antioksidan vitaminleri ve bilirubin düzeylerini etkilediği düşünülmüştür (52). Bu çalışma çalışmamıza benzer şekilde inflamasyon durumunda bilirubin ve albuminin değişen serum konsantrasyonu ile oksidatif dengesizlik arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Yang D ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, otoimmün bir hastalık olan myastenia graves hastalarında sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum bilirubin; ürik asit; albümin ve kreatinin değerleri düşük bulunmuştur. Hastalık progresyon derecesine göre gruplandırıldığında serum bilirubin düzeyinde anlamlı fark saptanmamış; serum ürik asit, albümin ve kreatin düzeyi hastalık progresyonu ile negatif korele saptanmıştır (49).

Peng F ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; nöromyelitis optica tanılı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum total bilirubin; indirekt bilirubin; ürik asit; albümin düzeyleri anlamlı düşük bulunmuştur (3).

Li W ve arkadaşları; otoimmün şiddetli büllöz dermatoz olan yeni tanı pemfigus vulgarisli hastaların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum bilirubin, ürik asit, albumin düzeyleri anlamlı düşük bulmuştur. Erkek ve kadın cinsiyette sonuçlar benzer olarak değerlendirilmiştir (96).

Çalışmamızda CH hastalarında cinsiyet ile laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında total bilirubin, direkt bilirubin ve ürik asit düzeyini kadınlarda

anlamli düşük saptadık. İndirekt bilirubin ve albümin düzeyleri arasında anlamli fark yoktu. Peng F ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (3); nöromyelitis optika tanıli hastalarda serum bilirubin; ürik asit ve albümin düzeyi kadınlarda anlamli düşük saptanmıştır. Çalışmamızda CH hastalarında cinsiyete göre ürik asitteki istatistiksel anlamli fark erkek ve kadın bireyler arasındaki kas kitlesi farkından, cinsiyet hormonlarının renal ürik asit atılımı üzerine etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Serum bilirubin ve ürik asit düzeyi arasındaki anlamli fark CH insidansının kadınlarda daha yüksek olmasıyla ilişkili olabilir. Her iki cinsiyette albümin düzeyi arasında anlamli fark olmaması albüminin kas kitlesi ve nutrisyonel durumdan etkilenen bir parametre olmasıyla ilişkilendirilebilir.

CH de inflamatuvar bir hastalık olduğundan azalmış antioksidan rezervin muhtemelen CH’de de patojenik mekanizma olduğu öne sürülmüştür. Oksidatif stres ve antioksidan eksikliği, CH ile ilişkili gastrointestinal hasarın patogenezinde anahtar rol oynar (4).

Çalışmamızda sadece AZT ile tedavi edilen hasta grubunda diğer tedavi türleri ile tedavi edilen hasta grubuna göre serum bilirubin, ürik asit, albümin düzeyleri arasında anlamli fark saptamadık. Hastalarda gözlemlenen net etkinin bu şekilde sonuçlanmasının ilacın karşıt etkileri nedeniyle olabileceğini düşündük.

Bizim çalışmamıza benzer şekilde Neubauer K ve arkadaşları, enzimatik olmayan antioksidanlar ile azatiopürin tedavisi arasındaki olası ilişkiyi araştırmışlardır. Azatiopürin, steroide bağımlı IBH hastalarında ve remisyonu sürdürmek için kullanılan immünosüpresandır. Azatiopürin, sistemik antioksidanlar üzerinde zıt etkilere sahip olabilir. Bir yandan sistemik hidrojen peroksitte artışa

neden olarak, hepatositlerde veya T lenfositlerde ilaca bağı oksidatif stresin aracılık ettiğı sitotoksositeye yol açar. Öte yandan, üç farklı enzimatik sistem aracılığıyla biyotransformasyona uğrayabilen ve ksantin oksidaz ile metabolize edilen azatiopürin, tiyorik asit üretir. Tiyorik asit, ürik asit gibi antioksidan kapasiteye sahip ayrıca serbest sülfhidril grubu ile donatılmış bir bileşiktir. Ürik asidin sülfür türevlerinin nöroprotektif etkiler gösterdiği ve iskemik beyin hasarını azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan çalışmada AZT ile tedavi edilen ve tedavi edilmeyen hastalar arasında serum ürik asit düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (45).

Lemarachel H ve arkadaşları, infliksimab tedavisi gören romatoid artritli hastalarda protein oksidasyon seviyelerini ölçmüş; infliksimab tedavisinden sonra serum protein karbonil gruplarındaki düşüş, redoks dengesinin sağlandığı yönünde yorumlamıştır (97). Monoklonal antikorlar (anti-TNF-a), aktive edilmiş makrofajlarda ve T hücrelerinde hücre infiltrasyonunu azaltan diğer proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe edebilir; TNF nötralizasyonu, aktive edilmiş immün hücrelerin lizisi ve apoptoz indüksiyonu dahil olmak üzere güçlü bir anti-enflamatuvar etkiye sahiptir (43).

Bednarek J ve arkadaşları, infiltratif Graves oftalmopatisi olan ve kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalar arasında oksidatif stres parametreleri üzerine bir çalışma yürütmüştür. Tedavi sırasında oksidatif stres parametrelerinin azaldığını bulmuşlar ve kortikosteroidlerin oksidatif yükü geçici olarak azaltabileceğı sonucuna varmışlardır (98). Kortikosteroidler, lenfosit proliferasyonunun azaltılması ve makrofaj tarafından salgılanan inflamatuvar mediyatörlerin inhibisyonuyla antiinflamatuvar ve immünosüpresif etki gösteren ilaçlardır. Böylece reaktif serbest

radikal üretimine engel olurlar. Bağışıklık hücrelerinin ve mediyatörlerin salınmasının engellenmesiyle serbest radikal oluşumu ve salımını azalır, oksidatif stres önlenmiş olur.

Çalışmamızda serum bilirubin, albümin, ürik asit düzeylerinde medikal tedaviyle remisyona sağlanan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu ile arasında fark saptanmaması; remisyonunda CH'de serum antioksidan kapasitesinin sağlıklı popülasyona benzer düzeylere ulaşmasında ilaçların da rolü olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda bazı sınırlamalar mevcuttur. Birincisi, bu çalışma CH'li hastaların retrospektif bir çalışmasıdır ve küçük örneklem boyutu, aktif CH hastası sayısının azlığı nedeniyle bilirubin, albümin, ÜA ve CH arasında korelasyon hakkında kesin sonuçlara varmamızı engellemektedir. İkinci olarak, bazı antioksidan enzimler (SOD, GSH-Px, katalaz) ile CH hastalarının hastalık aktivitesi arasındaki korelasyonlar çalışmamızda değerlendirilmemiştir. Üçüncüsü, CH'li hastaların bir kısmı azatiopürin ile tedavi edilmiş olup bu ilacın sonuçlar üzerindeki etkisini göz ardı edemeyiz.

Çalışmamız dahilinde söyleyebiliriz ki kronik inflamasyon durumunda meydana gelen oksidatif strese karşı serumda bulunan bilirubin ve albümin endojen antioksidanlar olarak görev almakta ve muhtemel aşırı yıkım ve tüketime bağlı düzeyleri azalmaktadır. Hastalık şiddetinin artmasıyla düzeylerinde anlamlı derecede azalma görülmektedir. Medikal tedavi ile remisyon sağlanan hastalarda serum antioksidan kapasitesi sağlıklı popülasyona benzer düzeylere ulaşmaktadır. Serumda bakılan bilirubin ve albümin düzeyinin CH'de tanı değeri vardır. CH hastalarında

oksidatif stresin prognostik markerları olarak kullanılabilirler. CH'li hastalarda bu bulguların daha fazla klinik kanıtlarla desteklenmeye ve oksidatif stresin biyobelirteçlerini değerlendiren ileriye dönük daha geniş ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ

Serum bilirubin, albümin, ürik asit gibi biyokimyasal parametreler kan örneklerinden düşük maliyetle kolaylıkla tespit edilebilmekte ve klinik uygulamada rutin testler arasında yer almaktadır. Bu nedenle, bu serum parametreleri CH'li hastalarda antioksidan durumunun tespiti için uygun biyobelirteçler olabilir ve erken tanıda kullanılabilirler. Araştırmalar oksidatif stres ile ilgili mekanizmaları, antioksidan enzimlerin CH patogenezindeki rolünü keşfetmeye devam etmelidir. CH'de oksidatif stres için kesin bir rol oluşturmak, diyet yönetiminden moleküler modülasyona kadar değişen yeni tedavi yaklaşımlarını mümkün kılacaktır. CH'de serum bilirubin, albümin ve ürik asit seviyelerinin hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesine yönelik kullanımı için daha geniş ölçekli araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Su Q, Li X, Mo W, Yang Z. Low serum bilirubin, albumin, and uric acid levels in patients with Crohn's disease. *Medicine*. 2019;98(19).
2. Naito Y, Takagi T, Yoshikawa T. Molecular fingerprints of neutrophil-dependent oxidative stress in inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology*. 2007;42(10):787-98.
3. Peng F, Yang Y, Liu J, Jiang Y, Zhu C, Deng X, et al. Low antioxidant status of serum uric acid, bilirubin and albumin in patients with neuromyelitis optica. *European journal of neurology*. 2012;19(2):277-83.
4. Koutroubakis IE, Malliaraki N, Dimoulis PD, Karmiris K, Castanas E, Kouroumalis EA. Decreased total and corrected antioxidant capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 2004;49(9):1433-7.
5. D'Odorico SB, R. Cardin, R. D'Inca', D. Martines, A. Ferronato, GC Sturniolo, A. Reduced plasma antioxidant concentrations and increased oxidative DNA damage in inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2001;36(12):1289-94.
6. Buffinton GD, Doe WF. Depleted mucosal antioxidant defences in inflammatory bowel disease. *Free Radical Biology and Medicine*. 1995;19(6):911-8.
7. Krzystek-Korpacka M, Kempirński R, Bromke MA, Neubauer K. Oxidative Stress Markers in Inflammatory Bowel Diseases: Systematic Review. *Diagnostics*. 2020;10(8):601.
8. Almenier HA, Al Menshawyy HH, Maher MM, Al Gamal S. Oxidative stress and inflammatory bowel disease. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012;4:1335-44.
9. Bourgonje AR, Feelisch M, Faber KN, Pasch A, Dijkstra G, van Goor H. Oxidative Stress and Redox-Modulating Therapeutics in Inflammatory Bowel Disease. *Trends in Molecular Medicine*. 2020.
10. Kruidenier L, Kuiper I, Lamers CB, Verspaget HW. Intestinal oxidative damage in inflammatory bowel disease: semi-quantification, localization, and association with mucosal antioxidants. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2003;201(1):28-36.
11. Keshavarzian A, Banan A, Farhadi A, Komanduri S, Mutlu E, Zhang Y, et al. Increases in free radicals and cytoskeletal protein oxidation and nitration in the colon of patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2003;52(5):720-8.
12. Feuerstein JD, Cheifetz AS, editors. *Crohn disease: epidemiology, diagnosis, and management*. Mayo Clinic Proceedings; 2017: Elsevier.

13. Van Hootegem P, Travis S. Is Crohn's Disease a Rightly Used Eponym? *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;14(6):867-71.
14. Cordeiro R, Sousa R, Amante S, Chaves M, Mesquita A, Garrido D, et al., editors. *Crohn's disease findings on cross-sectional imaging 2020: European Congress of Radiology 2020*.
15. Ranasinghe IR, Hsu R. *Crohn Disease*: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020 2020.
16. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *The Lancet*. 2012;380(9853):1590-605.
17. Szczeklik K, Krzyściak W, Cibor DA, Domagała-Rodacka R, Pytko-Polończyk J, Mach T, et al. Markers of lipid peroxidation and antioxidant status in the serum and saliva of patients with active Crohn disease. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2018;128(6).
18. Molodecky NA, Soon S, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54. e42.
19. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-month*. 2018;64(2):20-57.
20. Boyapati R, Satsangi J, Ho G-T. Pathogenesis of Crohn's disease. *F1000Prime Rep*. 2015;7:44-.
21. Can G, Poşul E, Yılmaz B, Can H, Korkmaz U, Ermiş F, et al. Epidemiologic features of inflammatory bowel disease in Western Blacksea region of Turkey for the last 10 years: retrospective cohort study. *Korean J Intern Med*. 2019;34(3):519-29.
22. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *Journal of clinical gastroenterology*. 2009;43(1):51-7.
23. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-17.
24. Bernstein CN. Review article: changes in the epidemiology of inflammatory bowel disease-clues for aetiology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(10):911-9.
25. Alzoghaibi MA. Concepts of oxidative stress and antioxidant defense in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6540-7.
26. Patel KK, Stappenbeck TS. Autophagy and intestinal homeostasis. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:241-62.
27. Alemany-Cosme E, Sáez-González E, Moret I, Mateos B, Iborra M, Nos P, et al. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Crohn's Disease and the Interconnection with Immunological Response, Microbiota, External Environmental Factors, and

Epigenetics. Antioxidants 2021, 10, 64. s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in ...; 2021.

28. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmunity reviews*. 2004;3(5):394-400.
29. Berkowitz L, Schultz BM, Salazar GA, Pardo-Roa C, Sebastián VP, Álvarez-Lobos MM, et al. Impact of Cigarette Smoking on the Gastrointestinal Tract Inflammation: Opposing Effects in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Frontiers in Immunology*. 2018;9(74).
30. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 1989;34(12):1841-54.
31. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Cattan S, Gendre J. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1999;13(11):1403-11.
32. Van Den Bogaerde J, Cahill J, Emmanuel A, Vaizey C, Talbot I, Knight S, et al. Gut mucosal response to food antigens in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(11):1903-15.
33. Khalili H, Chan SS, Lochhead P, Ananthakrishnan AN, Hart AR, Chan AT. The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2018;15(9):525-35.
34. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(5):1342-52.
35. Godet P, May G, Sutherland L. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1995;37(5):668-73.
36. Alstead E. The pill: safe sex and Crohn's disease? *Gut*. 1999;45(2):165-6.
37. Wakefield A, Sawyerr A, Hudson M, Dhillon A, Pounder R. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*. 1991;36(8):1147-50.
38. Moninuola OO, Milligan W, Lochhead P, Khalili H. Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018;47(11):1428-39.
39. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(4):630-49.
40. Sonnenberg A. Occupational distribution of inflammatory bowel disease among German employees. *Gut*. 1990;31(9):1037-40.

41. Collins SM. IV. Modulation of intestinal inflammation by stress: basic mechanisms and clinical relevance. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2001;280(3):G315-G8.
42. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & hepatology*. 2010;6(5):339.
43. Pereira C, Grácio D, Teixeira JP, Magro F. Oxidative stress and DNA damage: implications in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(10):2403-17.
44. Lih-Brody L, Powell SR, Collier KP, Reddy GM, Cerchia R, Kahn E, et al. Increased oxidative stress and decreased antioxidant defenses in mucosa of inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 1996;41(10):2078-86.
45. Neubauer K, Kempinski R, Matusiewicz M, Bednarz-Misa I, Krzystek-Korpacka M. Nonenzymatic Serum Antioxidant Capacity in IBD and Its Association with the Severity of Bowel Inflammation and Corticosteroids Treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(4):88.
46. Maor I, Rainis T, Lanir A, Lavy A. Oxidative stress, inflammation and neutrophil superoxide release in patients with Crohn's disease: distinction between active and non-active disease. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53(8):2208-14.
47. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annual review of nutrition*. 1996;16(1):33-50.
48. Kruidenier La, Verspaget H. oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease—radicals or ridiculous? *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(12):1997-2015.
49. Yang D, Su Z, Wu S, Bi Y, Li X, Li J, et al. Low antioxidant status of serum bilirubin, uric acid, albumin and creatinine in patients with myasthenia gravis. *International Journal of Neuroscience*. 2016;126(12):1120-6.
50. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*. 1987;235(4792):1043-6.
51. Leníček M, Ďuricová D, Hradsky O, Dušátková P, Jirásková A, Lukáš M, et al. The Relationship Between Serum Bilirubin and Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014;20(3):481-7.
52. Szczeklik K, Krzyściak W, Cibor DA, Kozioł K, Pocztar H, Pytko-Polończyk J, et al. Evaluation of plasma concentrations of selected antioxidant parameters in patients with active Crohn's disease. *Folia Medica Cracoviensia*. 2018;58(2).
53. Taverna M, Marie A-L, Mira J-P, Guidet B. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Annals of intensive care*. 2013;3(1):1-7.

54. Di Giuseppe D, Ulivelli M, Bartalini S, Battistini S, Cerase A, Passero S, et al. Regulation of redox forms of plasma thiols by albumin in multiple sclerosis after fasting and methionine loading test. *Amino acids*. 2010;38(5):1461-71.
55. Hediger M. Physiology and biochemistry of uric acid. *Therapeutische Umschau Revue therapeutique*. 2004;61(9):541-5.
56. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant-and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1981;78(11):6858-62.
57. Davies K, Sevanian A, Muakkassah-Kelly S, Hochstein P. Uric acid-iron ion complexes. A new aspect of the antioxidant functions of uric acid. *Biochemical Journal*. 1986;235(3):747-54.
58. Rezaie A, Ghorbani F, Eshghtork A, Zamani MJ, Dehghan G, Taghavi B, et al. Alterations in Salivary Antioxidants, Nitric Oxide, and Transforming Growth Factor- β 1 in Relation to Disease Activity in Crohn's Disease Patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1091(1):110-22.
59. Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L, Gal I, Papp J. Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease-crosstalk between genetic and microbial factors: pathogenic bacteria and altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take "toll" ? *World J Gastroenterol*. 2006;12(12):1829-41.
60. Arnott I, Kingstone K, Ghosh S. Abnormal intestinal permeability predicts relapse in inactive Crohn disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2000;35(11):1163-9.
61. Loureiro ACCF, Barbosa LER. Appendectomy and Crohn's disease. *Journal of Coloproctology*. 2019;39(4):373-80.
62. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;124(1):40-6.
63. Yamamoto-Furusho J-K. Genetic factors associated with the development of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13(42):5594-7.
64. Tomasello G, Mazzola M, Leone A, Sinagra E, Zummo G, Farina F, et al. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016;160(4):461-6.
65. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical journal of gastroenterology*. 2018;11(1):1-10.
66. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(13):928-37.

67. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Gastroenterology PPCotACo. Management of Crohn's disease in adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2009;104(2):465-83.
68. McLean LP, Shea-Donohue T, Cross RK. Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Immunotherapy*. 2012;4(9):883-98.
69. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2002;8(4):244-50.
70. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian journal of gastroenterology*. 2005;19(Suppl A):5A-36A.
71. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adults. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(3):635.
72. Cheifetz AS. Management of active Crohn disease. *Jama*. 2013;309(20):2150-8.
73. Shanahan F. Crohn's disease. *The Lancet*. 2002;359(9300):62-9.
74. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006;12(30):4819-31.
75. Echarri A, Vera I, Ollero V, Arajol C, Riestra S, Robledo P, et al. The Harvey–Bradshaw Index Adapted to a Mobile Application Compared with In-Clinic Assessment: The MediCrohn Study. *Telemedicine and e-Health*. 2020;26(1):78-86.
76. Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, Lavagna A, Rocca R, Pera A. Crohn's disease: monitoring disease activity. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;17:11-7.
77. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey–Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(4):357-63.
78. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55(3):426-31.
79. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010;4(1):7-27.
80. Tun G, Cripps S, Lobo A. Crohn's disease: Management in adults, children and young people-concise guidance. *Clinical Medicine*. 2018;18:231-6.
81. Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *American family physician*. 2011;84(12):1365-75.

82. Laass MW, Roggenbuck D, Conrad K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):467-71.
83. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's disease: Diagnosis and management. *American family physician*. 2018;98(11):661-9.
84. Deepak P, Park SH, Ehman EC, Hansel SL, Fidler JL, Bruining DH, et al. Crohn's disease diagnosis, treatment approach, and management paradigm: what the radiologist needs to know. *Abdominal Radiology*. 2017;42(4):1068-86.
85. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55 Suppl 1(Suppl 1):i1-15.
86. Hara AK, Leighton JA, Heigh RI, Sharma VK, Silva AC, De Petris G, et al. Crohn disease of the small bowel: preliminary comparison among CT enterography, capsule endoscopy, small-bowel follow-through, and ileoscopy. *Radiology*. 2006;238(1):128-34.
87. Antes G, Eggemann F. *Small bowel radiology: Introduction and atlas*: Springer Science & Business Media; 2012.
88. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An update on inflammatory bowel disease. *Primary care*. 2017;44(4):673-92.
89. Shi HY, Ng SC. The state of the art on treatment of Crohn's disease. *Journal of gastroenterology*. 2018;53(9):989-98.
90. Singh S, Heien HC, Sangaralingham LR, Schilz SR, Kappelman MD, Shah ND, et al. Comparative effectiveness and safety of anti-tumor necrosis factor agents in biologic-naïve patients with Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(8):1120-9. e6.
91. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(8):711-21.
92. Yamamoto T, Watanabe T. Surgery for luminal Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(1):78.
93. Zhu F, Feng D, Zhang T, Gu L, Zhu W, Guo Z, et al. Uric acid metabolism was altered in isolated colonic Crohn's disease but not ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018.
94. Boehm D, Krzystek-Korpacka M, Neubauer K, Matusiewicz M, Paradowski L, Gamian A. Lipid peroxidation markers in Crohn's disease: the associations and diagnostic value. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2012;50(8):1359-66.
95. Wendland BE, Aghdassi E, Tam C, Carrier J, Steinhart AH, Wolman SL, et al. Lipid peroxidation and plasma antioxidant micronutrients in Crohn disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2001;74(2):259-64.

96. Li W, Mo L, Shi X, Lin Z, Li Y, Yang Z, et al. Antioxidant status of serum bilirubin, uric acid and albumin in pemphigus vulgaris. *Clinical and experimental dermatology*. 2018;43(2):158-63.
97. Lemarechal H, Allanore Y, Chenevier-Gobeaux C, Kahan A, Ekindjian O, Borderie D. Serum protein oxidation in patients with rheumatoid arthritis and effects of infliximab therapy. *Clinica Chimica Acta*. 2006;372(1-2):147-53.
98. Bednarek J, Wysocki H, Sowiński J. Peripheral parameters of oxidative stress in patients with infiltrative Graves' ophthalmopathy treated with corticosteroids. *Immunology letters*. 2004;93(2-3):227-32.



8. ÖZET

Crohn hastalarında serum bilirubin, ürik asit, albümin düzeylerinin değerlendirilmesi

Oksidatif stres ve antioksidan eksikliği, Crohn hastalığı (CH) ile ilişkili gastrointestinal hasarın patogeneğinde anahtar rol oynar. Serum bilirubin, ürik asit ve albümin oksidatif stres kontrolünde rol olan non-enzimatik antioksidanlardır. Bu biyokimyasal parametreler kan örneklerinden düşük maliyetle kolaylıkla tespit edilebilmekte ve klinik uygulamada rutin testler arasında yer almaktadır. Bu serum parametreleri CH'li hastalarda antioksidan durumunun tespiti için uygun biyobelirteçler olabilir. En iyi bilgimize göre; şimdiye kadar serum bilirubin, albümin ve ürik asit düzeyi ile CH arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı az sayıdadır ve daha önce Türkiye'den böyle bir çalışma bildirilmedi. Amacımız medikal tedavisi devam eden Crohn hastalarında serum bilirubin, albumin ve ürik asit düzeylerini değerlendirmek, hastalık aktivitesi ve medikal tedavi ile bu parametrelerin değişimini gözlemlemektir.

Çalışmamız tek merkezli retrospektif kohort bir çalışma olup 234 hastanın 114' ü Crohn hastası, 120'si sağlıklı kontrol grubu idi. Crohn hastalarının %49'u (n=56) erkek, sağlıklı kontrol grubunun %39' u (n=47) erkekti. Crohn hastalarının yaş ortalaması $39,36 \pm 12,26$; sağlıklı kontrol grubunun $39,12 \pm 13,63$ saptandı. Hastaların %71,1'i (n=81) remisyonda iken, %20,2'si (n=23) hafif- orta şiddette , %8,8'i (n=10) orta -ağır şiddette hastalık aktivitesine sahipti.

Çalışmamızda Crohn hasta grubunda total bilirubin, direkt bilirubin, albümin düzeyleri sağlık kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p=0,045$; $p<0,01$; $p<0,01$). İndirekt bilirubin ve ürik asit değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,128$; $p=0,481$). Hastaların hastalık aktivitesi ile total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, ürik asit düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,300$; $p=0,378$; $p=0,340$; $p=0,173$). Hastalık aktivitesi ile albümin, total bilirubin, indirekt bilirubin düzeyi negatif korele iken; CRP düzeyi pozitif korele saptandı ($p<0,01$ $r=-0,510$; $p=0,034$ $r=-0,201$; $p=0,021$ $r=-0,219$; $p<0,01$ $r=0,503$).

Remisyonda ve aktif Crohn hasta grubunda CRP ve albümin düzeyi arasında anlamlı fark bulunurken ($p<0,01$; $p<0,01$); total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt

bilirubin ve ürik asit düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,170$; $p=0,280$; $p=0,233$; $p=0,478$).

Sağlıklı kontrol grubu ve aktif Crohn hastaları arasında total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, albümin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunurken ($p=0,009$; $p=0,001$; $p=0,037$; $p<0,01$); ürik asit düzeyi ile anlamlı fark saptanmadı ($p=0,992$). Sağlıklı kontrol grubu ve remisyonda Crohn hastaları arasında direkt bilirubin düzeyi arasında anlamlı fark bulunurken ($p=0,005$); total bilirubin, indirekt bilirubin, albümin, ürik asit düzeyleri ile fark saptanmadı ($p=0,263$; $p=0,440$; $p=0,112$; $p=0,365$). Azatiyopürin tedavisi alan hasta grubu ile diğer tedavileri alan hastalar arasında serum total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, ürik asit, albümin düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p=0,887$; $p=0,832$; $p=0,657$; $p=0,617$; $p=0,317$).

Crohn hasta grubunda endojen antioksidan olan serum total bilirubin, direkt bilirubin ve albümin düzeylerinin daha düşük saptanması inflamasyon durumunda endojen antioksidan moleküllerin aşırı tüketimi ve/veya yıkımı sonucu düzeylerinin azalmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmektedir. Medikal tedavi ile remisyon sağlanan hastalarda antioksidan kapasite sağlıklı popülasyona benzer düzeylere ulaşmaktadır. Serum bilirubin, ürik asit ve albümin endojen antioksidanlar olup kronik inflamasyon durumunda kandaki değişimleri bize Crohn hastalığının patogeneğinde oksidatif hasarın rolünü göstermektedir.

Anahtar kelimeler: albümin, bilirubin, Crohn hastalığı, oksidatif stres, ürik asit

9.ABSTRACT

Evaluation of serum bilirubin, uric acid, albumin levels in patients with Crohn's disease

Oxidative stress and antioxidant deficiency play key roles in the pathogenesis of Crohn's disease (CH) -related gastrointestinal injury. Serum bilirubin, uric acid and albumin are nonenzymatic antioxidants that play a role in oxidative stress control. These biochemical parameters can be easily determined from blood samples at low cost and are among the routine tests in clinical practice. These serum parameters may be suitable biomarkers for the determination of antioxidant status in patients with CD. According to our best knowledge; until now, serum bilirubin, albumin and uric acid levels with the number of studies examining the relationship between CH are few and not previously reported such a study from Turkey. Our aim is to evaluate serum bilirubin, albumin and uric acid levels in Crohn's patients undergoing medical treatment, and to observe the changes in these parameters with disease activity and medical treatment.

Our study was a single-center retrospective cohort study, of which 114 of 234 patients were Crohn's disease and 120 were healthy controls. 49% (n=56) of the Crohn's patients were male and 39% (n=47) of the healthy control group were male. The mean age of the Crohn's patients was 39.36 ± 12.26 ; the healthy control group was found to be $39,12 \pm 13,63$. While 71,1% (n=81) of the patients were in remission, 20,2% (n=23) had mild-moderate, and 8,8% (n=10) had moderate-severe disease activity.

In our study, total bilirubin, direct bilirubin and albumin levels were found to be significantly lower in the Crohn's patient group compared to the health control group ($p = 0,045$; $p = <0,01$; $p = <0,01$). There was no significant difference between indirect bilirubin and uric acid values ($p = 0,128$; $p = 0,481$). There was no significant difference between the disease activity of the patients and the levels of total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, and uric acid ($p=0,300$; $p=0,378$; $p=0,340$; $p= 0,173$). While the disease activity was negatively correlated with albumin, total bilirubin, and induced bilirubin levels; the CRP level was found to be

positively correlated ($p = <0,01$ $r = -0,510$; $p = 0,034$ $r = -0,201$; $p = 0,021$ $r = -0,219$; $p: <0,01$ $r = 0,503$).

While there was a significant difference between CRP and albumin levels in remission and active Crohn's group ($p = <0,01$; $p = <0,01$); there was no significant difference between total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin and uric acid levels ($p = 0,170$; $p = 0,280$; $p = 0,233$; $p = 0,478$). While there was a significant difference in total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, albumin levels between healthy control group and active Crohn's patients ($p = 0,009$; $p = 0,001$; $p = 0,037$; $p = <0,01$); there was no significant difference with uric acid level ($p = 0,992$). While a significant difference was found between the healthy control group and Crohn's patients in remission ($p = 0,005$); there was no difference between total bilirubin, indirect bilirubin, albumin, and uric acid levels ($p = 0,263$; $p = 0,440$; $p = 0,112$; $p = 0,365$). There was no difference in serum total bilirubin, direct bilirubin, indirect bilirubin, uric acid, albumin levels between the patients who received azathioprine treatment and the patients who received other treatments ($p = 0,887$; $p = 0,832$; $p = 0,657$; $p = 0,617$; $p = 0,317$).

The lower serum total bilirubin, direct bilirubin and albumin levels, which are endogenous antioxidants in the Crohn's patient group, may be due to the decrease in their levels as a result of excessive consumption and / or destruction of endogenous antioxidant molecules in case of inflammation. Antioxidant capacity reaches levels similar to the healthy population in patients who achieve remission with medical treatment. Serum bilirubin, uric acid and albumin are endogenous antioxidants, and their changes in blood in the case of chronic inflammation show us the role of oxidative damage in the pathogenesis of Crohn's disease.

Keywords: albumin, bilirubin, Crohn's disease, oxidative stress, uric acid

10.ÖZGEÇMİŞ

Ad: Gizem

Soyadı: BEDİR KESER

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitimi:

1- Araştırma Görevlisi Dr. (2017- Halen)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları ABD

2- Pratisyen Hekim(2016-2017)

Eleşkirt İlçe Devlet Hastanesi / Ağrı

Patnos İlçe Devlet Hastanesi / Ağrı (Görevlendirme)

Yabancı Dili: İngilizce