

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI OLAN  
ÇOCUKLARDA FİZİKSEL BÜYÜMENİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Sinem NALÇACI**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Zarife KULOĞLU**

**ANKARA-2017**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI OLAN  
ÇOCUKLARDA FİZİKSEL BÜYÜMENİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Sinem NALÇACI**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Zarife KULOĞLU**

**ANKARA-2017**

## KABUL VE ONAY

### ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Sinem Nalçacı	Sınav tarihi: 18/04 / 2017
Anabilim/Bilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Zarife Kuloğlu	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: <i>Myokardiyal Bypass cerrahisinde fizyolojik büyüme değerlendirilmesi</i>	
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

#### Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı  
Prof. Dr. Semra Atalay  
Anabilim Dalı Başkanı



#### Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Zarife Kuloğlu  
Pediyatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı



#### Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı  
Prof. Dr. Figen Özçay  
Başkent Üniversitesi Hastanesi



## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında her aŐamada değerli katkıları olan, bu süreci oldukça kolaylaŐtıran değerli hocam ve tez danıŐmanım sayın Prof. Dr. Zarife KULOğLU'na;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım bizleri her konuda destekleyen Anabilim Dalı BaŐkanımız sayın Prof. Dr. Semra ATALAY'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve uzmanlarına;

Asistanlığım süresince karŐımlık dayanıŐma ve birlik içinde çalıŐtıęım asistan arkadaşlarıma, bilim dalımızda görev yapan hemŐireler, yardımcı sağlık personeli ve diğer bütün personellere;

Tez çalıŐmamın sonuçlarının yorumlanmasında kullandığım istatistiksel verilerin oluşmasında emekleri geçen Sayın Dr. Zeynep YAVUZ'a,

Benim bugünlere ulaŐmamda en büyük emeğe sahip olan ve hiçbir fedakarlıktan çekinmeyerek sürekli desteklerini sunan sevgili annem, babam ve kardeşlerime;

Zorlu uzmanlık eğitimi ve tez hazırlanması dönemi boyunca her zaman manevi desteğini hissettiğim sevgili eŐime sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY .....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları .....	2
2.1.1. Tanım .....	2
2.1.2. Tarihçe.....	2
2.1.3. Epidemiyoloji .....	3
2.1.4. Etiyoloji.....	3
2.1.5. Patogenez .....	5
2.1.6. Tanı ve Hastalığın Sınıflandırılması .....	6
2.1.7. Klinik Bulgular.....	7
2.1.8. Fizik Muayene.....	8
2.1.9. Laboratuvar İnceleme.....	9
2.1.10. Endoskopik Bulgular.....	10
2.1.11. Histopatoloji .....	11
2.1.12. Görüntüleme.....	13
2.1.13. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tutulum ve Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi .....	13
2.1.14. Ayırıcı Tanı .....	17
2.1.15. Komplikasyonlar .....	19
2.1.15.1. Ülseratif kolit komplikasyonları .....	19
2.1.15.2. Crohn hastalığı komplikasyonları .....	20
2.1.16. Tedavi.....	20
2.1.16.1. Aminosalisilatlar .....	22

2.1.16.2. İmmünesüpresifler .....	22
2.1.16.3. İmmünmodölatörler .....	23
2.1.16.4. Biyolojik ajanlar .....	24
2.1.16.5. Enteral beslenme tedavisi .....	25
2.1.16.6. Antibiyotik .....	25
2.1.16.7. Cerrahi .....	26
2.1.16.8. Diğer tedaviler .....	26
2.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Büyüme Geriliği.....	27
2.2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Büyüme Geriliği Etiyolojisi ve Sıklığı .....	28
2.2.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Büyüme Geriliğinin Patofizyolojisi.....	29
2.2.2.1. Hormonal ve inflamatuvar faktörler .....	30
2.2.2.2. Beslenme ile ilgili faktörler .....	31
2.2.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Puberte Gecikmesi .....	32
2.2.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Kemik Metabolizması Bozukluğu .....	33
2.2.5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tedavisinde Kullanılan İlaçların Fiziksel Büyümeye Etkileri.....	33
2.2.6. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Olan Çocuklarda Büyüme Geriliğine Yaklaşım .....	37
2.2.6.1. Büyümenin izlemi.....	37
2.2.6.2. Enteral beslenme.....	38
2.2.6.3. Büyüme hormonu tedavisi.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	40
3.1. Hastalar .....	40
3.2. Yöntem.....	40
3.2.1. Öykü .....	40
3.2.2. Fizik Muayene.....	41
3.2.3. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi.....	41
3.2.4. Hastalığın Lokalizasyonunun ve Davranışının Değerlendirilmesi ..	42
3.2.5. Hastalığın Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	42

3.2.6. Laboratuvar .....	42
3.3. İstatistiksel Analiz.....	43
4. BULGULAR.....	45
4.1. Hastaların tanı anındaki değerlendirmeleri .....	45
4.1.1. Demografik Özellikleri .....	45
4.1.2. Hastaların Başvuru Yakınmaları .....	46
4.1.3. Endoskopik Tutulum Yeri.....	48
4.1.4. Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Bulguları .....	48
4.1.5. Tanı Anında Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	51
4.1.6. Tanı Anında Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi.....	52
4.2. Hastaların Maksimum İzlemdeki Değerlendirmeleri.....	54
4.2.1. Hastaların Maksimum İzlemdeki Laboratuvar Bulguları.....	54
4.2.2. Maksimal İzlemede Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	62
4.2.3. Tedavi.....	62
4.2.4. Relaps .....	64
4.2.5. Maksimum İzlemede Hastaların Antropometrik Ölçümlerinin ve Büyüme Geriliğinin Değerlendirilmesi.....	65
4.3. Fiziksel Büyümeye Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi.....	71
5. TARTIŞMA .....	76
5.1. Demografik Verilerin Yorumlanması .....	76
5.2. Klinik Bulguların ve Hastalık Şiddetinin Yorumlanması .....	77
5.3. Laboratuvar Bulgularının Yorumlanması .....	79
5.4. Uygulanan Tedavilerin ve Relaps Oranlarının Yorumlanması.....	81
5.5. Hastaların Fiziksel Büyüme Durumunun Yorumlanması .....	83
6. SONUÇLAR .....	90
ÖZET .....	96
SUMMARY .....	97
KAYNAKLAR .....	98
EKLER.....	119
Ek-1: Hasta Kayıt Formu .....	119
Ek-2: Etik Kurul Kararı .....	121

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AAA</b>	: Ailevi Akdeniz Ateşi
<b>ANCA</b>	: Anti nötrofilik sitoplazmik antikor
<b>ASCA</b>	: Anti-Saccharomyces cerevisiae antikor
<b>AZA</b>	: Azatioprin
<b>BGA</b>	: Boya göre ağırlık
<b>BH</b>	: Büyüme hormonu
<b>CDC</b>	: Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
<b>CH</b>	: Crohn hastalığı
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>İFA</b>	: İmmün Flüoresans Antikor
<b>İFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon-gama
<b>İGF-1</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü – 1
<b>İGFBP</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
<b>İL</b>	: İnterlökin
<b>İBH</b>	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
<b>KS</b>	: Kortikosteroid
<b>MTX</b>	: Metotreksat
<b>PCDAİ</b>	: Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
<b>PUCDAİ</b>	: Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekrozis Faktör - $\alpha$
<b>ÜK</b>	: Ülseratif kolit
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>YGA</b>	: Yaşa göre ağırlık
<b>YGB</b>	: Yaşa göre boy
<b>5-ASA</b>	: 5- Aminosalisilik asit
<b>6- MP</b>	: 6- Merkaptopürin



## TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

<b>Tablo 2.1.</b>	İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda başvuru belirtileri .....	7
<b>Tablo 2.2.</b>	İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda görülen ekstraintestinal bulgular.....	8
<b>Tablo 2.3.</b>	Çocuklarda inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı için önerilen basit tetkikler .....	10
<b>Tablo 2.4.</b>	İnflamatuvar bağırsak hastalığında tanı koydurucu endoskopik bulgular .....	12
<b>Tablo 2.5.</b>	İnflamatuvar bağırsak hastalığında tanı koydurucu histopatolojik bulgular .....	13
<b>Tablo 2.6.</b>	ÜK ve CH için Paris Sınıflandırması .....	15
<b>Tablo 2.7.</b>	Pediyatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi.....	15
<b>Tablo 2.8.</b>	Pediyatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi .....	16
<b>Tablo 2.9.</b>	Hastalık aktivite indekslerine göre hastalık şiddetinin değerlendirilmesi .....	17
<b>Tablo 2.10.</b>	İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ayırıcı tanısı .....	18
<b>Tablo 2.11.</b>	Büyüme geriliğinin patofizyolojisi .....	30
<b>Tablo 3.1.</b>	Anemi tanımlamasında kullanılan hemogloblin alt sınır değerleri .....	43
<b>Tablo 4.1.</b>	Hastaların demografik özellikleri .....	46
<b>Tablo 4.2.</b>	Hastaların tanı anındaki yaş gruplarına göre dağılımı.....	46
<b>Tablo 4.3.</b>	Hastaların tanı anındaki yakınmaları .....	47
<b>Tablo 4.4.</b>	Tanı anında ekstraintestinal hastalıklar .....	47
<b>Tablo 4.5.</b>	Tanı anında perianal hastalık .....	47
<b>Tablo 4.6.</b>	Tanı anında hastalığın lokalizasyonu ve davranış fenotipi.....	48
<b>Tablo 4.7.</b>	Tanı anında ANCA ve ASCA pozitifliği.....	49
<b>Tablo 4.8.</b>	Tanı anında hastaların hemogram, albümin, AFR değerleri .....	49

<b>Tablo 4.9.</b> Tanı anında hastaların anemi, lökositoz, trombositoz, hipoalbuminemi, CRP ve sedim yüksekliği sıklıkları ve iki grubun karşılaştırılması .....	50
<b>Tablo 4.10.</b> Tanı anında hastaların ferritin, vit B12, folik asit, çinko değerleri .....	50
<b>Tablo 4.11.</b> Tanıda hastaların demir, çinko, vitamin B12, folik asit eksikliği sıklıkları açısından ülseratif kolit ve Crohn hastalarının karşılaştırılması .....	51
<b>Tablo 4.12.</b> Tanı anında Crohn ve Ülseratif kolitli hastaların hastalık aktivite indeksleri .....	52
<b>Tablo 4.13.</b> Tanı anında hastaların antropometrik ölçümleri.....	52
<b>Tablo 4.14.</b> Tanı anında hastaların fiziksel büyüme geriliği açısından değerlendirilmesi .....	53
<b>Tablo 4.15.</b> Tanı anında akut malnütrisyon sıklığı .....	54
<b>Tablo 4.16.</b> Hastaların tanı anındaki ve maksimal izlemdeki hemogram, albümin ve AFR değerlerinin kıyaslanması .....	55
<b>Tablo 4.17.</b> Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının tanı anındaki ve maksimal izlemdeki hemogram, albümin ve AFR düzeylerinin kıyaslanması .....	56
<b>Tablo 4.18.</b> Hastaların tanı ve maksimal izlemdeki anemi, AFR yüksekliği, trombositoz ve hipoalbuminemi sıklığının karşılaştırılması .....	56
<b>Tablo 4.19.</b> Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının tanı anında ve maksimal izlemdeki anemi, AFR yüksekliği, trombositoz ve hipoalbuminemi sıklığının kıyaslanması .....	58
<b>Tablo 4.20.</b> Hastaların tanı anındaki ve maksimal izlemdeki ferritin, vitamin B12, folik asit, çinko düzeyinin kıyaslanması.....	59
<b>Tablo 4.21.</b> Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının tanı anında ve maksimal izlemdeki ferritin, vitamin B12, folik asit, çinko değerlerinin kıyaslanması .....	60
<b>Tablo 4.22.</b> Hastaların tanı anında ve maksimal izlemdeki vitamin ve eser element eksikliği sıklığının kıyaslanması.....	61

<b>Tablo 4.23.</b> Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının tanı anında ve maksimal izlemdeki vitamin ve eser element eksikliği sıklığının kıyaslanması .....	61
<b>Tablo 4.24.</b> Tanı anında ve maksimal izlemde ülseratif kolit ve Crohn hastalarının hastalık aktivite indeksleri .....	62
<b>Tablo 4.25.</b> Hastaların aldığı tedaviler ve ÜK ve Crohn hastalarının tedavi açısından kıyaslanması .....	63
<b>Tablo 4.26.</b> İndüksiyonda steroid tedavisi kullanımının hastalık aktivite indeksleri ve CRP ile ilişkisi .....	63
<b>Tablo 4.27.</b> ÜK ve CH gruplarının relaps oranlarının karşılaştırılması.....	64
<b>Tablo 4.28.</b> Relaps olan hastalar ile relaps olmayan hastaların aldıkları tedavilerin karşılaştırılması.....	64
<b>Tablo 4.29.</b> Hastaların tanı anındaki ve maksimal izlemdeki antropometrik ölçümlerinin kıyaslanması.....	65
<b>Tablo 4.30.</b> Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının tanı anında ve maksimal izlemdeki antropometrik ölçümlerinin kıyaslanması .....	66
<b>Tablo 4.31.</b> Hastaların tanı anındaki ve maksimal izlemdeki fiziksel büyüme geriliğinin kıyaslanması.....	67
<b>Tablo 4.32.</b> Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının tanı anında ve maksimal izlemdeki fiziksel büyüme geriliğinin kıyaslanması .....	68
<b>Tablo 4.33.</b> Hastaların tanı anındaki ve maksimal izlemdeki akut malnütrisyon oranlarının kıyaslanması.....	69
<b>Tablo 4.34.</b> Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının tanı anında ve maksimal izlemdeki fiziksel büyüme geriliğinin kıyaslanması .....	70
<b>Tablo 4.35.</b> Hastaların cinsiyetine göre tanı anında ve maksimal izlemde antropometrik parametreler .....	71
<b>Tablo 4.36.</b> Hastaların yaş gruplarına göre tanı anında ve maksimal izlemdeki antropometrik ölçümleri .....	72
<b>Tablo 4.37.</b> Tanı yaşının fiziksel büyüme etkisi .....	72
<b>Tablo 4.38.</b> Ekstraintestinal hastalık varlığının antropometrik parametrelere etkisi.....	73

<b>Tablo 4.39.</b> Tanıda CRP yüksekliğinin antropometrik değerlendirmeye etkisi.....	73
<b>Tablo 4.40.</b> Antikor pozitifliğinin antropometrik ölçümlere etkisi.....	74
<b>Tablo 4.41.</b> Steroid maruziyetinin antropometrik ölçümlere etkisi .....	75
<b>Tablo 4.42.</b> Relaps geçirmenin antropometrik parametrelere etkisi .....	75



## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Sayfa No:**

**Şekil 2.1.** İnflamatuvar bağırsak hastalığında 'step-up' tedavi yaklaşımı..... 21

**Şekil 2.2.** Büyüme geriliği etiyojisi ..... 28



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları olarak (İBH) bilinen Crohn hastalığı (CH) ve Ülseratif kolit (ÜK) nedeni bilinmeyen, yaşam boyu süren, tipik olarak çocukluk ve erişkinlik dönemlerinde başlayan gastrointestinal sistemin inflamatuvar hastalıklarıdır. Crohn hastalığı ve ÜK epidemiyolojik, genetik, immünolojik ve klinik özellikleri bakımından birçok benzerlikler taşıdıkları için birlikte gruplandırılırlar. Bu kronik, tekrarlayan hastalıkların fizyolojik yükünün yarattığı kalıcı etkiler özellikle çocuklar ve adölesanlarda önemli sonuçlara yol açabilir (1).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının klinik bulguları çok değişken olup en sık görülen bulgular ishal, ateş, karın ağrısı, rektal kanama ve büyüme gelişme geriliğidir. Büyüme gelişme geriliği; İBH olan çocuklarda görülen en önemli bağırsak dışı komplikasyonlardan biridir (2).

Kronik inflamasyon, malabsorpsiyon, yetersiz beslenme, hipogonadizm ve glukokortikoid tedavisi büyüme geriliğinin en önemli sebeplerindedir. Büyüme gelişme geriliği CH'lilerde ÜK'li hastalara göre daha sık görülür (3).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının yönetiminde büyüme gelişme geriliğinin oluşmasını önlemek tedavide önemli hedeflerden birisidir. Düzenli takiplerde hastaların boy uzamaları, kilo alımları ve puberte gelişimleri değerlendirilmeli ve gereken kalori desteği sağlanmalıdır (4).

İnflamatuvar bağırsak hastalığının büyüme gelişme üzerine olan etkisi son yıllarda araştırma konusu olmuştur. Konunun tüm dünyada güncelliğini koruması ve halen çalışmaların devam etmesine rağmen ülkemizde henüz bu konuda yapılmış çalışma yoktur. Bu çalışmada İBH tanısı alan çocuk hastalarda büyüme gelişme durumunu, büyüme gelişmenin hangi faktörlerden etkilendiğini, hangi tedavilerden fayda gördüğünü, laboratuvar bulgularıyla ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

#### 2.1.1. Tanım

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları etiyojisi ve patogenezi tam olarak bilinmeyen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik seyirli bir hastalık grubudur. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları 3 grupta ele alınır. Bunlar CH, ÜK ve iki hastalık arasında net ayrımın yapılamadığı indeterminate kolittir (1).

#### 2.1.2. Tarihçe

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının binlerce yıllık bir geçmişi olduğu düşünülmektedir, ancak günümüze ulaşan bir bilgi yoktur. Hippocrates (M.Ö. 460-377) kronik kanlı ishalden bahsetmiştir. Crohn hastalığı ile ilgili tanımların ilk kez M.S. 9. yüzyılda Alfred the Great (M.S. 849-899) tarafından yapıldığını tarihçiler bildirmektedir. O dönemlerde ishalin bulaşıcı olup olmadığı konusunda fikir yürütebilecek bilgi birikiminin olmadığı göz önüne alındığında, hastalığın geçmişte bulaşıcı kolit kavramı içinde kaybolduğu olasılığı oldukça yüksektir. Hastalık birkaç yüzyıl önce tek tük bildirilen izole vakalarla ilk kez ortaya çıkmış, sanayi devrimi ve kentleşmeyle birlikte görülme sıklığı giderek artmış, tıp alanındaki gelişmelere paralel olarak hastalığın özellikleri tanımlanmış ve 19. yüzyılın son yarısında tıbbi araştırmaların ilgi odağı haline gelmiştir (5).

Thomas Sydenham (1624-1689)'ın 1666 yılında kronik kanlı dışkılaması olan bir vakayı tanımlamasından yaklaşık 200 yıl sonra, 1859 yılında Londra'lı hekim Samuel Wilks (1824-1911) tarafından ÜK hastalığının özellikleri ilk kez tanımlanmıştır. 1800'lü yılların başında Sanders ve Combe'nin ileo-kolik lezyonlarla karakterize bir hastalık bildirmesinin üzerinden yaklaşık 100 yıl geçtikten sonra, 1932 yılında B. B. Crohn, L. Ginzburg ve G. D. Oppenheimer daha sonra CH olarak adlandırılacak "Regional ileitis" hastalığının klinik ve patolojik bulgularını bildirmişlerdir.

19. yüzyılın ikinci yarısından sonra, özellikle İngiltere ve Amerika kaynaklı, konuyla ilgili yayınların arttığı, İngiltere ve Kuzey Avrupa ülkelerinden oluşan belli coğrafik bölgede İBH olgularında artış olduğu dikkat çekmektedir. Özellikle de Avrupa kökenli Yahudilerde (Askenazi) daha sık görüldüğü bildirilir. 20. yüzyılın ilk yarısında ÜK daha sık görülen bir hastalık iken, 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren CH'nin daha sık görülür hale geldiği bilinmektedir (6).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

İnflamatuvar bağırsak hastalığı genel olarak adolesan ve genç erişkin döneminin hastalığıdır. İnflamatuvar bağırsak hastalarının yaklaşık %25'i 20 yaşından önce tanı alır (7). Çocuklarda en sık ergenlik döneminde görülür, ancak nadir de olsa daha küçük yaşlarda da ortaya çıkabilir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocukların %4'ü 5 yaş öncesinde, %18'i ise 10 yaş öncesinde tanı alır (8).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı insidans ve prevalansı coğrafik bölgelere göre değişmektedir. Hastalık sıklığının yaş, zaman ve coğrafik bölgelere göre değişmesi çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında belirgin rol oynadığını düşündürmektedir. Kuzey Amerika ve Kuzey-batı Avrupa'da hastalık daha sık görülmektedir (9). Hastalığın sıklığı ABD'de 100-200/100.000 olarak bildirilmiştir (8,10). İnflamatuvar bağırsak hastalığı insidansı İsveç'te 12,8/100,000 (11) iken İtalya'da ise 0,39–0,89/100000 olarak saptanmıştır (12). ABD ve Kanada'da çocuklarda sıklığı 10/100 000 olup, giderek artmaktadır. Ülkemizde hastalığın çocuklarda görülme sıklığı bilinmemektedir. Çok merkezli, çocuk ve erişkinleri içeren bir çalışmada ülkemizde CH insidansı 2,2/100000, ÜK insidansı 4,4/100000 saptanmıştır (13). Bu veri Kuzey ve Batı Avrupa'dan düşük, Ortadoğu verilerine ise yakındır (13).

### **2.1.4. Etiyoloji**

Hastalığın etiyopatogenezi, yapılan yoğun çalışmalara rağmen tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalığın gelişiminde tek bir faktörden çok birçok faktörün birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Genetik yatkınlık sonucu gelişen immün



bozukluğun yanı sıra, çevresel bazı faktörlerin ve bağırsak mikrobiyatasındaki bozukluğun (disbiyozis) patogenezi başlattığı düşünülmektedir. Her iki hastalıkta inflamasyon kaskadının regülasyonunda, özellikle baskılanmasında bozukluk olduğu düşünülmektedir (14).

Genetik faktörler hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynar. Genetik faktörlerin rolü, CH'de ÜK'ye göre daha fazladır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan bir hastanın 1. ve 2. derece akrabalarında hastalığın görülme riski % 6 – 32 olarak bildirilmiştir. Ebeveynlerin her ikisinde İBH varsa çocukta İBH görülme ihtimali % 35'in üzerine çıkar. Crohn hastasının kardeşlerinde hastalık görülme riski erkek çocuklara göre kız çocuklarda daha fazladır (K: % 12,6, E: %7,9). Crohn hastalığında monozigotik ikizlerde konkordans dizigotik ikizlerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%58,3 & %3,9). Ülseratif kolitte ise bu oran %6,3 & %0 olarak saptanmıştır (15).

Crohn hastalığının mendelian bir kalıtım (otozomal resesif veya dominant) sonucu oluşmayıp çoklu genetik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda 16. kromozomda NOD2 genlerinde oluşan 3 önemli mutasyonun CH ile ilişkisi saptanmış bulunmaktadır. NOD2 genleri apoptoziste ve immün yanıtta önemli olan nükleer faktör aktivasyonundan sorumlu proteinleri sentezlemektedir. Bu proteinler yoğun olarak monositlerde eksprese olur ve interlökin-4 reseptörleri ile ilgilidir. Crohn hastalarının % 29'unda en az bir adet NOD2 değişime uğramış gen çifti bulunduğu saptanmış, ancak ÜK ile NOD2 arasında ilişki bulunmamıştır. Bu bölgede oluşan mutasyonların sadece hastalığa yatkınlığı değil, hastalığın tipini (darlıkla birlikte görülen ileal hastalık) ve görülme yaşını da belirlediği gösterilmiştir (16).

Genetik faktörler, İBH gelişimi için birinci derecede önemli olsa da hastalığın oluşumu için genler tek başına yeterli değildir, karmaşık çevresel faktörler hastalık oluşumunda önem taşır.

Üç önemli gözlem, İBH gelişiminde çevrenin etkisini doğrulamaktadır. Birincisi; CH'da monozigotik ikizlerde hastalığın görülme olasılığı yüksekken ÜK'li hastalarda bu oran oldukça düşüktür (15). İkincisi son 60 yılda İBH insidansında çok hızlı bir artış olup, bu durum sadece genetik yapıdaki değişiklikler ile açıklanamamaktadır (17). Üçüncüsü; hastalık gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş

ülkelere nazaran daha düşük insidansa sahiptir. Çevresel faktörler hastalığın patogeneğinde genetik duyarlı bireylerde hastalığın ortaya çıkışını sağlayan veya hızlandıran etkenler olarak önem taşımaktadır. Oral kontraseptif kullanımı, gastrointestinal enfeksiyonlar, yağ ve karbonhidrattan zengin beslenme, kentsel yaşam ve endüstrileşme, hava kirliliği, antibiyotiklere erken maruziyet İBH için risk faktörü olarak; anne sütü ile beslenme, lifli gıda alımı, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve çocukluk döneminde paraziter enfeksiyon geçirmek ise İBH'den koruyucu çevresel faktörler olarak bildirilmiştir (18).

İnsanlar gastrointestinal sistemlerindeki yaklaşık 10 trilyon bakteri ve fungus ile uyum içinde yaşamaktadır. Bu mikroorganizma topluluğuna intestinal mikrobiyom denilmekte olup, mukozal immünite hücreleri ile bu mikrobiyomu sadece intestinal epitelyum hücreleri ayırmaktadır. Bu nedenle, son 10 yılda bazı moleküler araçların da kullanımının artmasıyla mikrobiyotadaki bozulmanın İBH gelişiminde temel bir role sahip olduğu kabul edilmiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı görülen çocuk ve erişkinlerde bazı türlerde aşırı çoğalma ve bazı bakteri türlerinde ise azalma görülen bir disbiyozis durumu olduğu bilinmektedir (19).

### **2.1.5. Patogenez**

Bağırsak homeostazını sağlamak için normal mukozal immün sistem, proinflamatuvar, antiinflamatuvar ve düzenleyici sitokinleri içeren inflamatuvar mediyatörler arasında bir denge kurmuştur. Normal bağırsak mukozasında, antijenle uyarılan immün yanıt ile doku hasarını hafifleten immün kuvvetler arasında dengeli bir etkileşim vardır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı patogeneğinde en çok kabul gören hipotez, bağırsak mikrobiyotası ile mukozadaki etkileşimlerin genetik olarak yatkın bir konakçıda baskılanamayan bir inflamasyona yol açmasıdır. Genetik olarak indüklenmiş ya da mukozal hasarlanmaya ikincil bağırsak mukozasının bariyer işlevinin bozulması, bakteriler veya diğer antijenlere geçirgenliğin artmasına, lokal immün hücrelerin kontrolsüz uyarılmasına ve sonuç olarak kontrolsüz bir inflamasyona yol açabileceği ileri sürülmüştür (20).

Geçirgenliğin artmasıyla lamina propriaya ulaşan antijenler, antijen sunan hücrelerce değerlendirilip yardımcı T (helper) lenfositlerine sunulur. Bu hücreler

arası etkileşimde tümör nekrozis faktor-alfa (TNF- $\alpha$ ), interferon gama (IFN- $\gamma$ ) gibi bir dizi sinyal molekülü rol oynar. Yardımcı T lenfositler özellikle IL-17, IL-23, IL-4, IL-10 aracılığıyla Th1, Th2 veya Thr (regülatör Th) yönüne farklılaşır. Eğer farklılaşma Thr yönüne olursa immün yanıt azalarak söner. İnflamasyon yönünde yani Th1 ve Th2 yönünde farklılaşırsa İBH gelişir. Yardımcı T lenfositler Th1 yönüne farklılaştığında hücrel immün yanıtın daha baskın olduğu CH fenotipi, Th2 yönünde farklılaştığında ise humoral immün yanıtın ağırlıklı olduğu ÜK fenotipi görülür. İnterlökin 12 tarafından uyarılan Th1 lenfositler IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ , Th2 lenfositler ise IL-4, 5, 6, 10 gibi proinflatuvar sitokinleri salgırlar. Son yıllarda doku inflamasyonunun oluşumunda Th17 tarafından salgılanan IL-17'nin çok önemli bir rolü olduğu düşünölmektedir. İnterlökin 23 hem doğal hem de kazanılmış immüitenin temel sitokinlerinden birisidir, mikroplara karşı erken yanıt sürecinde önemli rol oynar. İnflatuvar bağırsak hastalığına duyarlılığı etkileyen IL-23 polimorfizmleri hem CH'de hem de ÜK'de saptanmıştır. Son yıllardaki çalışmalar IL-23 'ün Th17 hücrelerinin aktivitesi üzerindeki etkileri yanı sıra doğal bağışıklık sistem hücreleri üzerinde de etkileri olduğunu göstermiştir. İnterlökin -23 doğal immün sistem hücrelerinden Th17 sitokin yapımını uyarmaktadır (14,21).

Yardımcı T lenfositlerinin farklılaşmasının ardından inflamasyon alanındaki endotelde interselüler hücre adezyon molekülü-1, mukozal adetin hücre adezyon molekülü-1 gibi çeşitli adezyon molekülleri belirir. Daha sonra bu bölgeye lökosit göçü başlar. İnflamasyon alanına çekilen lökositlerin, diğer immunolojik faktörlerin ve enterositlerin membranında prostaglandin, lökotirien, trombosit aktive edici faktör ve reaktif oksijen radikalleri sentezi gelişir. Sonuç olarak inflamasyon giderek artar ve genişler. İnflamasyona ikincil mukozal mukus kaybı, ülserasyon ve erozyon gelişir, goblet hücreleri azalır. Mukoza ve submukozada ödem, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, kript apsesi, granülom oluşumu gibi histopatolojik değişiklikler ortaya çıkar (14).

#### **2.1.6. Tanı ve Hastalığın Sınıflandırılması**

İnflatuvar bağırsak hastalığı tanısı için patognomonik klinik, endoskopik veya histolojik bulgu yoktur. Öykü, klinik ve fizik muayene bulgularıyla serolojik ve ileri tanısal tetkikler (endoskopi, histopatoloji, kesitsel görüntülemeler) bir arada

değerlendirilerek hastalık ÜK ve CH olarak sınıflandırılmaktadır. Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemde her yeri tutabilir. Fokal, asimetrik transmural tutulumla seyreden inflamasyonla karakterizedir. Ülseratif kolit ise kalın bağırsağın sadece mukoza tabakasına sınırlı yaygın, devamlılık gösteren inflamasyon ile karakterize bir hastalıktır. Crohn hastalığında en sık terminal ileum etkilenirken ülseratif kolitte ise en sık rektum etkilenir. Ancak %10 hastada bu ayırım tam olarak yapılamamaktadır. Bu hastalar ise indetermine (belirsiz) kolit olarak tanımlanmaktadır (22).

### 2.1.7. Klinik Bulgular

Çocuklarda ve erişkinlerde İBH'nin kliniği değişkenlik gösterir. Bildirilen bulgu ve belirtilerin sıklığı Tablo 2.1'de belirtilmiştir (2,3,23). Hastalar en sık karın ağrısı, ishal, rektal kanama, ateş ve kilo kaybı gibi tipik belirtilerle başvururlar. Başvuru yakınmaları arasında büyüme geriliği, anemi, perianal hastalık veya diğer ekstraintestinal bulgular gibi atipik bulgular olabilir (2). İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili ekstraintestinal bulgular Tablo 2.2'de belirtilmiştir (24). İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocukların %20'sinde aile öyküsü pozitif olduğundan ayrıntılı aile öyküsü alınmalıdır (25).

**Tablo 2.1.** İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda başvuru belirtileri

Başvuru belirtileri		Crohn Hastalığı	Ülseratif Kolit
<b>Genel belirtiler</b>	Kilo kaybı (%)	55-80	31-38
	Ateş (%)	38	belirtilmemiş
	Büyüme geriliği (%)	3-4	0
	Letarji (%)	13-27	2-12
<b>Gastrointestinal belirtiler</b>	Karın ağrısı (%)	67-86	43-62
	İshal (%)	30-78	74-98
	Rektal kanama (%)	22-49	83-84
	Bulantı/Kusma (%)	6	<1
	Kabızlık (%)	1	0
	Perianal hastalık (%)	6-15	0
	Ağız yarası (%)	5-28	13

**Tablo 2.2.** İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda görülen ekstraintestinal bulgular

<b>Dermatolojik</b>	Aftöz stomatit
	Eritema nodosum
	Piyoderma gangrenosum
<b>Kas-iskelet</b>	Artrit
	Büyüme geriliği
	Osteopeni
	Osteoporoz
<b>Karaciğer</b>	Ankilozan spondilit
	Primer sklerozan kolanjit
<b>Göz</b>	Otoimmün hepatit
	Episklerit
<b>Böbrek</b>	Üveit
	İritis
<b>Pankreas</b>	Nefrolityazis
<b>Hematolojik</b>	Pankreatit
	Anemi
	Venöz tromboembolizm

### 2.1.8. Fizik Muayene

Dikkatli bir fizik muayene, altta yatan patolojik özelliklere dair bilgi verir. Büyüme eğrilerinin değerlendirilmesi çok önemlidir, bazı hastalarda hastalık akut kilo kaybı ile ortaya çıkarken, bazılarında boy ve kilo eğrilerinin kronik bir plato çizdiği görülebilir. Tam tersi bir şekilde, şişman çocuklarda İBH ihtimali göz ardı edilmemelidir, çünkü İBH hastalarının %25'i şişmandır (26). Karın muayenesinde hassasiyet ve sertlik tespit edilebilir. Defans, rebound ve hassasiyet varlığı, perforasyon veya apse bulgusu olabilir. Bu durumda görüntüleme gereklidir. Perianal bölge; deri takısı, fissür, fistül veya apseler açısından dikkatlice muayene edilmelidir. Rektal muayene anal striktürler, apse fluktasyonu ve gizli kan açısından yapılmalıdır. Muayenede saptanabilecek diğer bulgular; ağızda aftöz ülserler, parmaklarda çomaklaşma (clubbing), büyük eklemlerde artrit, gecikmiş puberteye ait bulgular,

eritema nodosum veya pyoderma gangrenozum gibi cilt bulgularıdır. Göz muayenesinde episklerit veya üveit saptanabilir (27).

### 2.1.9. Laboratuvar İnceleme

İnflamatuvar bağırsak hastalığı şüphesi olan hastalarda ilk basamakta tam kan sayımı, akut faz reaktanları dahil ayrıntılı biyokimyasal değerlendirmeler ve dışkı incelemesi yapılmalıdır (Tablo 2.3). İnflamatuvar bağırsak hastalığında yaygın görülen laboratuvar bulguları anemi, trombositoz, hipoalbüminemi ve akut faz reaktanlarında artıştır. İshalin şiddetine bağlı olarak dehidratasyon ve çeşitli elektrolit bozuklukları görülebilir. Anemi demir eksikliğine ve/veya B12 vitamin eksikliğine bağlı olabilir. Laboratuvar incelemesinin normal olması tanıyı dışlamaz. Yaklaşık olarak %10 ila 20 hastada laboratuvar incelemesi normaldir (28).

Dışkının direkt incelemesinde inflamatuvar hücrelerin olması İBH tanısı için gereklidir. Dışkı ayrıca gizli kan, bakteriyel patojenler (*C. difficile* dahil) ve parazitler açısından da değerlendirilmelidir. İdrar tahlilinde nefrolitiyazise bağlı olarak artmış kalsiyum oksalat kristalleri ve eritrosit olabilir (27).

İntestinal inflamasyon varlığında artmış konsantrasyonda görülen nötrofil kaynaklı bir protein olan fekal kalprotektin kullanışlı bir belirteçtir. Şüpheli vakalarda %98 duyarlılık ve %68 özgünlüğe sahiptir (27).

Tanıda serolojik belirteçlerden de yararlanılır. Genel olarak İBH'de hastalık belirteçleri olarak kullanılan antikolar Anti-Saccharomyces cerevisiae antikoları (ASCA) ve anti-nötrofil sitoplazmik antikordur (ANCA). Ülseratif kolit hastalarında ANCA pozitifliği %70-92 oranındadır (29,30). ANCA'nın perinükleer paterni (p-ANCA) ile birlikte bakılması özgünlüğü artırır. Pediatrik ÜK'li olgularda ANCA'nın duyarlılığı %83, özgüllüğü ise %90 olarak bildirilmiştir. Anti saccharomyces cerevisiae antikoları ise CH olan çocuk ve erişkinlerin %50-60'ında pozitif saptanmaktadır (31).

**Tablo 2.3.** Çocuklarda inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı için önerilen basit tetkikler

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

#### 2.1.10. Endoskopik Bulgular

Mukozanın doğrudan görülmesini ve biyopsi alınabilmesini sağladığından endoskopi İBH tanısında ve sınıflandırılmasında çok önemli bir yere sahiptir. İnflamatuvar bağırsak hastalığından şüphelenilen tüm hastalarda özefagogastroduodenoskopi ve ileokolonoskopi yapıp, her segmentten biyopsi alınması önerilir. Histopatolojik bulgular hastalık şiddetini tanımlamak ve ÜK ile CH ayrımı yapmak açısından çok önemlidir (27). Crohn hastalığında ince bağırsak tutulumunu değerlendirmede klasik endoskopik görüntüleme yetersiz kaldığı durumlarda video kapsül endoskopi kullanılabilir.

Endoskopik incelemede vasküler pattern kaybı, eritem, ödem ve granüler görünüm gibi özgün olmayan inflamasyon bulgularına her iki hastalıkta da rastlanır. Bağırsak mukozası frajildir, kolay kanayabilir. Her iki hastalıkta görülen endoskopik bulgular Tablo 2.4’de özetlenmiştir (32).

Ülseratif kolitli hastalarda toplu iğne başı şeklinde yaygın minik kanamalar görülebilir. Mukozada daha büyük ülserlerin olması ağır hastalıkla uyumlu olmasına rağmen bu ülserler genellikle yüzeyledir. Ülserlerin bazen üzerlerinde eksüdasyonlar görülebilir. Tipik olarak ülserler arasında normal mukoza yoktur ve birbiriyle devamlılık gösterir niteliktedir. Ülseratif kolit çekum ve ileumu nadiren tutar. Terminal ileum tutulduğu zaman “Backwash İleitis” olarak adlandırılmaktadır. İleoçekal kapak özellikle pankolit durumunda gevşektir ve kolayca geçişe izin verir.

'Backwash İleitis'' ileum mukozasının çekum içeriğine maruz kalması sonucunda geriye doğru gelişen inflamasyon olarak tanımlanmaktadır. Bu durumun CH'den ayrımı bu bölgeden alınan biyopsilerle yapılabilir. Kronik vakalarda postinflamatuvar polipler görülebilir (32).

Crohn hastalığında lezyonların arasında sağlam mukozal alanlar vardır. Hastaların %35'inde özofagogastroduodenoskopide makroskopik anormallikler vardır ve bu anormallikler hastaların %24'ünde Crohn hastalığına özgüdür (aftöz ülserler, kaldırım taşı manzarası ve darlık). Hastaların %2-21'inde granülom saptanır. İzole kolonik tutulum hastaların yaklaşık %10-20'sinde vardır (33).

Crohn hastalığı; gastrointestinal sistemin ağızdan anüse kadar her seviyesini etkileyebilir. Terminal ileum ve kolon en sık tutulan yerlerdir. Üst gastrointestinal sistem tutulumu nadirdir. Perianal hastalık görülme oranı %14-76 arasında değişmekte olup, bunlar deri katlantıları, fissürler, fistüller ve/veya apselerdir. Fistüller genelde darlıkla sonuçlanır. Perforasyon görülebilir. Mukozal görünüm genellikle heterojendir. Mukoza normal olabildiği gibi nokta şeklinde, yuvarlak nodüler veya "aftöz lezyonlar" olarak bilinen yüzeysel erozyonlar şeklinde çok sayıda küçük (1-2 mm boyutta) lezyonlar da görülebilir. Bu erozyonlar birleşerek daha büyük boyutta ülserler oluşturabilir. Ödemli mukozadaki enine ve boyuna olan ülserlerin birleşimi CH'ye özgü "kaldırım taşı manzarası"nı oluşturur. Ülserler mükülaris propriyaya ulaşarak derin yerleşimli fissürlere dönüşebilirler. Hatta bitişik organlara penetrasyon gösterebilirler (32).

### **2.1.11. Histopatoloji**

Ülseratif kolitin aktif fazdaki tipik mikroskopik bulgusu diffüz plazmositik infiltrasyondur. Ülseratif kolitte inflamasyon temel olarak mukozaya sınırlı iken aktif inflamasyon durumunda bazen submukozaya kadar uzanabilir. Kriptlerin nötrofilik infiltrasyonu (kriptit), kript apseleri, goblet hücresi mükün kaybı ve lamina propriyadaki kronik inflamatuvar hücreler hastalığın primer histolojik bulgularını oluşturur. Buna ek olarak, kript düzensizliği, yüzey epitelinde papiller yapılanma, mükülaris mukozanın kalınlaşması ve Paneth hücre metaplazisi gibi kronikleşme



bulguları görülebilir. Bu bulguların hiçbiri ÜK için patognomonik değildir, şiddetli Crohn kolitinde de benzer değişiklikler görülebilir (34).

Crohn hastalığında transmural tutulum vardır. Fokal kronik inflamasyon, fokal kript hasarı ve granülomlar Crohn hastalığında görülen tanı koydurucu mikroskopik bulgulardır. Fokal kronik inflamasyonda biyopsi örneği boyunca lamina propriyada lenfosit ve plazma hücrelerinde artış gözlenir. Granülom görülmesi Crohn hastalığını ÜK'den ayıran önemli bir histolojik bulgudur. Granülomlar epitelooid histiyositlerin (monosit/makrofaj hücreleri) birikmesiyle oluşur. Kript hasarı ile ilişkisiz granülomlar tanısız açıdan daha değerlidir. Paneth hücre metaplazisi nadir de olsa görülebilir. Rezeksiyon örneklerinde transmural lenfoid agregatlar ile ülserasyon alanlarında kript hasarına bağlı olmayan granülom görülmesi CH'yi ÜK'den ayıran en önemli histopatolojik bulgulardır (32) (Tablo 2.5).

**Tablo 2.4.** İnflamatuvar bağırsak hastalığında tanı koydurucu endoskopik bulgular

	<b>Ülseratif Kolit</b>	<b>Crohn Hastalığı</b>
Tutulum yeri	Özellikle kolon ve rektum	Tüm GİS
İleum	Backwash ileitis dışında tutulmaz	Sıklıkla tutulur
Kolon	Sol > sağ	Sağ > sol
Rektum	Genellikle tutulur	Genellikle korunur
Tutulum	Devamlı	Kesintili
Ülserler	Yüzeyel	Aftöz, birleşen derin lineer ülserler
Pseudopolipler	Sık	Çok nadir
Atlayıcı lezyonlar	Yok	Var
Kaldırım taşı manzarası	Yok	Var
Derin fissürler	Fulminan kolit haricinde görülmez	Var
Fistül	Fulminan kolit haricinde görülmez	Var
Mukozal atrofi	Belirgin	Az
Duvar kalınlığı	Normal	Artmış
Mezenterik yağ dokusunun inflamasyon bölgesini sarması	Yok	Var
Darlık	Çok nadir	Var

**Tablo 2.5.** İnflamatuvar bağırsak hastalığında tanı koydurucu histopatolojik bulgular

	<b>Ülseratif Kolit</b>	<b>Crohn Hastalığı</b>
Kript düzensizliği	Diffüz (devamlı)	Fokal (devamlılığı olmayan)
Kronik inflamasyon	Diffüz (devamlı)	Fokal (devamlılığı olmayan)
Tutulum	Proksimalde daha az Yüzeysel Transmukozal Bazen submukozaya kadar	Değişken Transmural
Serozit	Fulminan kolit haricinde yok	Var
Lenfoid agregat	Genellikle mukoza, submukoza	Yaygın, transmural
Granülomlar	Yok (kript hasarı olmadan)	Var
Akut inflamasyon	Diffüz (devamlı)	Fokal (devamlılığı olmayan)
Kript apsesi	Sık	Çok nadir
Müsin azalması	Var	Nadiren, hafif
Kas hipertrofisi	Yok	Var
Paneth hücre metaplazisi	Var	Çok nadir

### **2.1.12. Görüntüleme**

İnce bağırsak görüntülemesi hastalığın lokalizasyonunu belirlemek, şiddetini değerlendirmek ve fistül, apse ve intestinal striktür gibi komplikasyonları tanımlamak için kullanılır. Görüntüleme kolonik ve ince bağırsak hastalıkları için özgün ve duyarlı değildir. Kesitsel enterografi (BT ve MR) ve floroskopi bu amaçla seçilebilecek görüntüleme yöntemleridir. Her ikisi de lümeni, mukozayı, bağırsak duvarını ve karın içi komplikasyonları değerlendirmeye olanak sağlar. Pelvik MR ve endoskopik USG ise perianal apse ve fistülleri tanımlamak için kullanılan yöntemlerdir (35).

### **2.1.13. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tutulum ve Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi**

Yetişkinlerde İBH sınıflandırılmasında kullanılan “Montreal Sınıflaması” çocuk hastalara uygulandığında bazı kısıtlamalar fark edildiği için “Paris Sınıflaması” tasarlanmıştır. Sınıflandırmada CH için tanı yaşı, hastalık tutulum yeri,

hastalığın fenotipi ve antropometrik parametreler, ÜK için ise tutulum yeri ve hastalık şiddeti parametreleri kullanılmıştır (36) (Tablo 2.6).

Ülseratif kolitte hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUCAİ) kullanılır (37) (Tablo 2.7). Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi ölçümünde klinik bulgulardan yararlanır. Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi skoru 0 ila 85 puan arasında değişir ve günlük karın ağrısı, rektal kanama, dışkı kıvamı, günlük dışkılama sayısı, gece dışkılama ve aktivite kısıtlılığı derecesi ile hesaplanır. Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi, çeşitli klinik araştırmalarda ve kohort çalışmalarında değerlendirilmiş olup hastalığın kısa vadeli değişimlerini değerlendirmede geçerli, güvenilir, duyarlı ve invaziv olmayan bir ölçüm aracı olduğu gösterilmiştir (38). Duyarlılık ve özgüllüğü %90'ın üzerinde saptanmıştır (37–39).

Crohn hastalığında hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde klinik pratikte ve bilimsel araştırmalarda sıklıkla Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (PCDAİ) kullanılmaktadır. Bu skorlama sisteminde öykü, fizik muayene bulguları, büyüme parametreleri ve laboratuvar testleri kullanılır (40) (Tablo 2.8). Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi hesaplanmasında laboratuvar verilerinin de kullanılması nedeniyle inflamasyon derecesi hakkında da güvenilir bilgi verir. Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi'nin güvenilir ve duyarlı invaziv olmayan bir ölçüm aracı olduğu gösterilmiştir (41).

Fekal kalprotektin son yıllarda Crohn hastalığı ile irritabl bağırsak hastalığının ayırımında sık kullanılan bir belirteçdir. Fekal kalprotektinin bağırsak inflamasyonunu göstermede kan testlerine kıyasla duyarlılığının oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir (42).

Hastalık aktivitesinin belirlenmesinde skorlama yöntemlerinde kullanılan kesim değerleri Tablo 2.9'da belirtilmiştir (39,40).

**Tablo 2.6.** ÜK ve CH için Paris Sınıflandırması

	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı
Tanı yaşı	-	A1a: 0-<10y A1b: 10-<17 y A2: 17-40 y A3: >40 y
Tutulmuş yeri	E1:Proktit E2:Sol kolon (splenik fleksura distali) E3:Yaygın kolit (hepatik fleksura distali) E4:Pankolit (hepatik fleksura proksimali)	L1:Distal 1/3 ileum ±kısıtlı çekum L2:Kolon L3:İleokolonik L4a:Treitz ligamentinin proksimali L4b:Treitz ligamentinin distali ve distal 1/3 ileumun proksimali
Fenotip	-	B1:Darlık ve penetrasyon yok B2:Darlık B3:Penetrasyon B2B3:Darlık+penetrasyon
Şiddet	S0: PUCAI <65 S1: PUCAI ≥65	-
Büyüme geriliği	-	G0: yok G1: var

**Tablo 2.7.** Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi

Madde	Puan
<b>1. Karın Ağrısı</b> Ağrı yok İhmal edilebilir ağrı Şiddetli ağrı	0 5 10
<b>2. Rektal Kanama</b> Rektal kanama yok Az miktarda, dışkı miktarının %50'sinden azında Az miktarda, dışkının tamamında Çok miktarda, dışkının %50'sinden fazlası	0 10 20 30
<b>3. Dışkı kıvamı</b> Şekilli Kısmen cıvık Tamamen cıvık	0 5 10
<b>4. Dışkı sayısı (24 saatte)</b> 0-2 3-5 6-8 >8	0 5 10 15
<b>5. Gece uykudan uyandıran dışkılama</b> Yok Var	0 10
<b>6. Aktivite derecesi</b> Aktivite kısıtlılığı yok Ara sıra aktivite kısıtlılığı var Şiddetli aktivite kısıtlılığı	0 5 10

**Tablo 2.8.** Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi

<b>ÖYKÜ (Son 1 hafta içerisinde)</b>			
1. Karın ağrısı			
Yok		0	
Hafif, aktiviteyi engellemiyor		5	
Şiddetli, her gün, uzun süreli ve geceleri de olabilen		10	
2. Dışkı (bir gün içinde)			
0-1 cıvık dışkı, kansız		0	
>2 az miktarda kanlı yarı cıvık ya da 2-5 arası cıvık		5	
Bariz kanlı ya da $\geq 6$ cıvık dışkılama veya gece ishali		10	
3. Hastanın genel hali			
İyi, aktivite kısıtlılığı yok		0	
Yaşa uygun aktivitelerin sürdürülmesinde ara sıra zorluk		5	
Sıklıkla aktivite kısıtlılığı		10	
<b>LABORATUVAR</b>			
Hct (%)			
<u>&lt;10 yaş:</u> >33 <u>11-14 E:</u> $\geq 35$ <u>15-19 E:</u> >37 <u>11-19 K:</u> $\geq 34$		0	
28-32                      30-34                      32-36                      29-33		2,5	
<28                              <30                              <32                              <29		5	
Sedimantasyon (mm/sa)	<20	0	
	20-50	2,5	
	>50	5	
Albumin (g/dL)	$\geq 3,5$	0	
	3,1-3,4	5	
	$\leq 3,0$	10	
<b>MUAYENE</b>			
<b>Kilo</b>			
Kilo alımı var ya da kasıtlı olarak almamış ya da kilo vermiş		0	
İstemsiz olarak kilo sabit kalmış ya da %1-9 arasında kaybetmiş		5	
$\geq 10$ kilo kaybı		10	
<b>Boy</b>			
<u>Tanıda:</u> <b>ya da</b> <u>Takipte:</u>			
<1 YGB z skorunda düşme		Boy SDS $\geq -1$ SD	0
$\geq 1$ , <2 arasında YGB z skorunda düşme		Boy SDS <-1 SD, >-2 SD	5
$\geq 2$ YGB z skorunda düşme		Boy SDS $\leq -2$ SD	10
<b>Abdomen</b>			
Hassasiyet, kitle yok		0	
Hassasiyet ya da kitle var		5	
Hassasiyet, istemsiz defans, kitle var		10	
<b>Perianal hastalık</b>			
Tamamen normal ya da asemptomatik deri takısı var		0	
1-2 ağrısız fistül, sınırlı akıntı, hassasiyet yok		5	
Aktif fistül, akıntı, hassasiyet, ya da abse		10	
<b>Extraintestinal Bulgular</b>			
(Son 1 haftada 3 gün süren $\geq 38,5$ ateş, belirgin artrit, üveit, eritema nodosum, piyoderma gangrenosum)			
Yok		0	
1		5	
$\geq 2$		10	

**Tablo 2.9.** Hastalık aktivite indekslerine göre hastalık şiddetinin değerlendirilmesi

	<b>PUCAİ</b>	<b>PCDAİ</b>
<b>Şiddetli aktif hastalık</b>	≥ 35	≥ 30
<b>Orta aktif hastalık</b>	10-35	10-30
<b>İnaktif hastalık</b>	<10	<10

#### **2.1.14. Ayırıcı Tanı**

Kronik ishal veya rektal kanama yakınması olan her hastada akla İBH olasılığı gelmelidir. İnflamatuvar barsak hastalığından ayırımı yapılması gereken hastalıklar başlıca irritabl bağırsak hastalıkları, enfeksiyöz kolit ve alerjik kolittir. İrritabl bağırsak hastalığı özellikle kronik ishal yakınması ile başvuran hastalarda akla gelmelidir. İrritabl bağırsak hastalığı asla bir rektal kanamaya yol açmadığı gibi, gece bulgu vermez, kilo kaybı çok nadir görülür. Dışkıda gizli kan ve lökosit saptanması irritabl bağırsak hastalığını dışlar. Fekal kalprotektinde İBH ve irritabl bağırsak hastalığı ayırımında yardımcı olabilir (43).

Enfeksiyöz kolit ile İBH arasındaki en önemli ayırım enfeksiyöz hastalıklarda ishal birkaç gün veya birkaç hafta sürerken, İBH’de ise ishalin daha uzun seyirli olmasıdır. Ancak giardia, amebiyazis gibi parazit enfestasyonlarında da uzun süreli ishal görülebileceği akılda tutulmalı, bu etkenlere yönelik dışkı ve serolojik incelemeler planlanmalıdır. C difficile tanısında dışkıda bakteri toksinlerinin varlığından yararlanılır. Amebiasis İBH’yi taklit edebilir, endoskopik bulgular erken dönem Crohn kolitine benzer. Kesin tanı dışkıda E. Histolitica antijenlerinin saptanması ile konur. Viral ajanlardan CMV ve Herpes simplex infeksiyonu benzer klinik tablo yapabilir, serolojik incelemeler ve PCR çalışmaları ile kesin tanı konulur (43).

Allerjik kolit ayırımında ise atopi öyküsünün olması, besin alımı ile belirtiler arasında ilişki olması ve akut faz reaktanlarının normal olması yol gösterici olabilir (44).

Antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalarda C. Difficile’e sekonder psödomembranöz kolit mutlaka akla gelmelidir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımına ikincil gelişen kronik ishal ve rektal kanama da İBH’yi taklit edebilir.

Hemolitik üremik sendrom koliti, başlangıçta erken dönem ülseratif koliti taklit edebilir, ancak mikroanjiyopatik hemoliz, trombositopeni ve böbrek yetmezliğinin gelişmesiyle ÜK'den ayrılır. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklar radyasyon koliti, viral kolit ve iskemik kolittir (Tablo 2.10) (44).

**Tablo 2.10.** İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ayırıcı tanısı

<b>Enfeksiyon</b>	Bakteriyel: <i>C. jejuni</i> , <i>Y. enterocolitica</i> , <i>C. difficile</i> , <i>E. coli O 157:H7</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Edwardsiella Tarda</i> , <i>Aeromonas hydrophilia</i> , <i>Plesiomonas</i> , Tüberküloz Parazit: <i>Entamoeba Hystolytica</i> , <i>Giardia Lamblia</i>
<b>AIDS ile ilişkili</b>	
<b>Toksin</b>	
<b>İmmün-inflamatuvar</b>	<i>Konjenital immün yetmezlik</i> <i>Edinsel immün yetmezlik</i> <i>Diyetsel protein enterokoliti</i> <i>Behçet hastalığı</i> <i>Lenfoid nodüler hiperplazi</i> <i>Eozinofilik gastroenterit</i> <i>Greft versus host hastalığı</i>
<b>Vasküler-iskemik bozukluklar</b>	<i>Sistemik vaskülit (SLE, dermatomiyozit)</i> <i>Henoch Schönlein purpurası</i> <i>Hemolitik üremik sendrom</i>
<b>Diğer</b>	<i>Prestenotik kolit</i> <i>Diversiyon koliti</i> <i>Radyasyon koliti</i> <i>Yenidoğan nekrotizan enterokoliti</i> <i>Tiflit</i> <i>Hirschsprung koliti</i> <i>İntestinal lenfoma</i> <i>Laksatif bağımlılığı</i>

## 2.1.15. Komplikasyonlar

### 2.1.15.1. Ülseratif kolit komplikasyonları

**Kanama:** Hematokezya sık görülse de ağır masif kanama olasılığı < %5' dir (31).

**Perforasyon:** Serbest perforasyon nadir görülen ancak önemli bir komplikasyondur. Peritonit ve septik şoka sebep olan bu komplikasyon yaşamı tehdit edici, acil sıvı replasmanı, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve acil cerrahi gerektiren bir durumdur. Akut fulminant kolit, toksik megakolon, kontrastlı radyolojik inceleme veya kolonoskopi sırasında görülme ihtimali artar. Hastanın genel durum değişikliği, laboratuvar değerlerinde bozulma olduğunda akla gelmelidir (45).

**Toksik megakolon:** Ülseratif kolitin akut kolonik dilatasyonla birlikte oluşan acil bir komplikasyonudur. Ülseratif kolitli çocuk ve ergenlerin %5'inde görüldüğü belirtilmesine rağmen 1980-1990 yılları arasında izlenen 171 ülseratif kolitli çocuğun sadece birinde toksik megakolon geliştiği bildirilmiştir (46). Ateş, taşikardi, elektrolit bozukluğu ve dehidratasyon en sık klinik bulgularıdır. Radyolojik olarak kolon çapının 5,6 cm'nin üzerinde olması toksik megakolonu düşündürmelidir. Tanıda gecikme durumunda ciddi elektrolit bozuklukları, hipoalbuminemi, kanama, perforasyon, sepsis ve / veya şok ile komplike olarak ölümcül seyredebilir (47).

**Karsinom:** Ülseratif kolit seyrinde bağırsak tümörü gelişme riski artmıştır. Sıklıkla displastik zeminde gelişir. Hastalığın tutulum yerine göre kanser görülme riski değişir (pankolit > sol kolon tutulumu > proktit). Ayrıca aile öyküsü olanlarda ve ÜK ile beraber primer sklerozan kolanjit varlığında kanser riskinin arttığı belirtilmiştir. Hastalığın 10. yılından itibaren kanser görülme riski artar. Bu nedenle displazi veya kanserin erken teşhisi için tarama amaçlı kolonoskopiler takipte önerilmektedir (48).

**Büyüme ve Gelişme:** Ülseratif kolitte büyüme geriliği Crohn hastalığındaki kadar sık değildir.



### 2.1.15.2. Crohn hastalığı komplikasyonları

**Kanama:** Masif akut gastrointestinal kanama hastaların %1'inden azında görülür.

**Obstrüksiyon:** Bağırsak duvarının kronik inflamasyonu sonucu gelişip flegmon veya apse formasyonu ile birlikte olabilir.

**Perforasyon:** Serbest perforasyon CH'de oldukça nadir görülür. Cerrahi tedavi gerektirir (49).

**Apse:** Bağırsağın transmural enflamasyonu, fistülizasyon ve perforasyonla apseye yol açar. Hasta ateş ve karın ağrısı bulgularıyla gelir.

**Fistül oluşumu:** En sık perianal ve perirektal fistüller görülür. Enteroenterk, enterovezikal, enterovajinal ve enterokütanöz fistüller de görülebilir (31).

**Toksik megakolon:** Crohn hastalığında çok nadir görülür.

**Karsinom:** Kolon tutulumu gösteren CH'de adenokanser riski ÜK'ye benzer. İnce bağırsakta yapışıklık-fistüller nedeni ile gelişebilmektedir. Ayrıca gastrointestinal lenfoma riski de artmıştır (31).

**Pankreatit:** Akut pankreatit ve daha nadir görülen kronik pankreatit CH'de hastalığın kendisinin bir sonucu olarak ya da tedavide kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı olarak görülebilir (50).

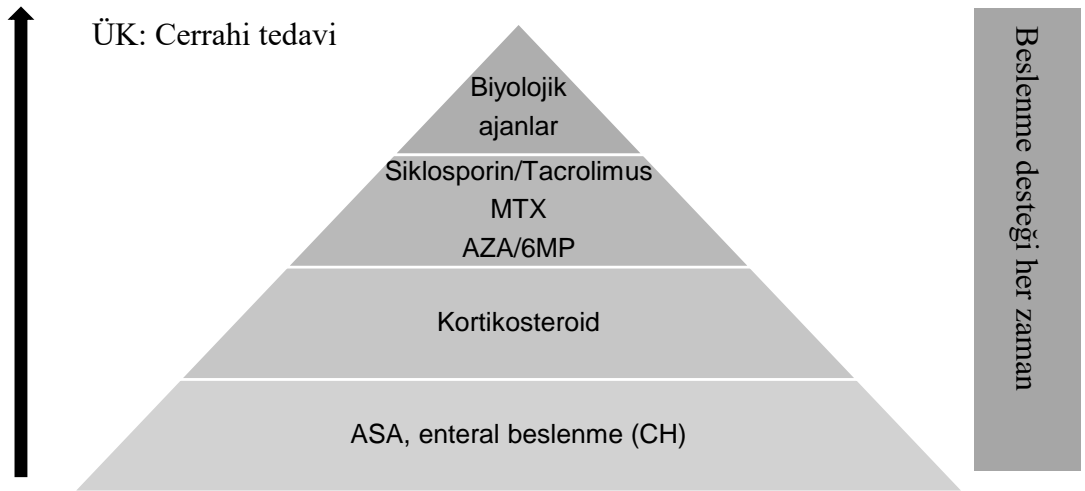
**Büyüme gelişme geriliği:** Crohn hastalığının en önemli komplikasyonlarından biridir. Tanı anında büyüme geriliği sıklığı literatürde %10-56 arasında belirtilmiştir (51).

### 2.1.16. Tedavi

Tedavinin amaçları, hastalık alevlenmelerini kontrol etmek, iyilik halini koruyarak yaşam kalitesini artırmak, normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak ve hastalık seyrinde oluşabilecek komplikasyonları engellemektir (7). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar antiinflamatuvarlar, kortikosteroidler, immunomodülatörler, antibiyotikler, nutrisyonel ve destekleyici tedaviler şeklinde gruplandırılmaktadır.

İnflamatuvar barsak hastalıklarının yönetiminde bu tedaviler genellikle kombinasyonlar halinde kullanılır. Tedavi, aktif hastalıkta remisyonu sağlayıcı ‘‘indüksiyon tedavisi’’ ve remisyondaki hastada nüksü önleyici ‘‘idame tedavisi’’ olmak üzere iki bölüme ayrılır. Tedavi seçiminde hastalığın anatomik lokalizasyonu, inflamasyonun şiddeti, hastalık aktivitesi, hastalık süresi, hastanın yaşı, komplikasyon varlığı ve daha önce uygulanan tedavilere verdiği yanıt belirleyici olmaktadır (52).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında agresif tedavi (top-down) ve klasik tedavi (step-up) olmak üzere iki farklı tedavi yaklaşımı bulunmaktadır. Klasik tedavi (step-up) yaklaşımında genellikle daha az güçlü olan ve dolayısıyla daha az yan etkisi olan ilaçlarla tedaviye başlanır, ancak bu ilaçların etkisi istenilen düzeyde olmazsa daha güçlü tedavi yöntemlerine geçilir. Agresif tedavi (top-down) yaklaşımında ise biyolojik tedaviler, immünmodülatör ajanlar gibi daha güçlü ilaçlar hastalığın erken döneminde kullanılmaktadır. Agresif tedavi yaklaşımının uzun dönem faydalarının net olmaması ve yan etkileri konusundaki soru işaretleri nedeniyle çocuk hastalarda tercih edilmemektedir. Çocuklarda önerilen klasik tedavi yaklaşımı Şekil 2.1’de gösterilmiştir (53).



**Şekil 2.1.** İnflamatuvar bağırsak hastalığında ‘step-up’ tedavi yaklaşımı

‘Step up’ tedavide indüksiyon tedavisine hafif ve orta dereceli hastalığı olan çocuklarda aminosalisilatlar ile başlanır. Bu tedaviye yanıt vermeyen ya da daha ciddi yakınmalarla başvuran hastalarda 1-2 mg/gün sistemik kortikosterid tedavisi tercih edilir. İlk basamak ilaçlarla remisyon sağlandıktan hemen sonra tekrar relaps görülen hastalar; uygun dozlarda steroid ve 5- aminosalisilik asit (5-ASA) tedavisine rağmen hala semptomatik olan hastalar; glukokortikoid doz azaltımında ya da kesildiğinde hemen alevlenme görülen hastalar “refrakter” olarak kabul edilmektedir. Refrakter hastalarda, azatiopürin (AZA), 6-merkaptapürin (6-MP), metotreksat (MTX) gibi immünmodülatör ilaçlar takrolimus, siklosporin gibi diğer immünsüpresif tedaviler ve biyolojik tedaviler kullanılmaktadır (53).

İdame tedavisi ise aminosalisilatlar ile yapılır. Aminosalisilatlara rağmen relaps gelişmiş ise idame tedavide uzun etkili immünmodülatör ilaçlara geçilir (54).

#### **2.1.16.1. Aminosalisilatlar**

İnflamatuvar bağırsak hastalığının temel ilacı antiinflamatuvar etki eden aminosalisilatlardır. Aminosalisilatlar hem remisyonu sağlamada hem de idame tedavide kullanılırlar. Kronik tedavide ise kolon kanseri gelişim riskini azaltırlar.

Aminosalisilatların orta derecede antiinflamatuvar etkileri vardır. Sistemik ya da lokal uygulanabilirler. Aminosalisilatlar intestinal mukoza üzerine topikal antiinflamatuvar etki yapmaktadır. Araşidonik asit metabolizmasında lipooksijenaz yolağındaki güçlü bir kemotaktik faktör olan lökotrien B4 üretimi baskırlar. Döküntü, bulantı, baş ağrısı gibi sık görülen yan etkilerinin yanı sıra hemolitik anemi, agranülositoz, toksik hepatit, pankreatit, fibrozan alveolit, intersitisyel nefrit, perikardit, oligo-azospermi ve paradoks olarak kolitin şiddetlenmesi gibi daha nadir görülen yan etkileri de vardır (55,56).

#### **2.1.16.2. İmmünsüpresifler**

Kortikosteroidler (KS) indüksiyon tedavisinde en sık kullanılan immünsüpresif ilaçlardır. İdame tedavisinde yeri yoktur. Şiddetli hastalık ya da yaygın anatomik tutulumla gelen hastalarda tercih edilmektedir (metil prednizolon,

1-2 mg/kg/gün, en fazla 40-60 mg/gün). Etkilerini hücrel immünite inhibisyonu ve proinflatuar sitokinlerin salgılanmasını (IL-1, IL-2) azaltarak yaparlar. Tedaviye yanıt alındıkça kortikosteroid tedavisi yavaş yavaş doz azaltılarak kesilir.

Steroidlerin bilinen yan etkilerini azaltmak için karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrayan budesonid hafif ve orta derecedeki ileokolonik hastalıkta remisyonunun indüksiyonunda kullanılabilir, ancak budesonid daha az yan etkiye sahip olmasına karşın, aktif hastalık üzerinde geleneksel kortikosteroidler kadar etkili değildir (57).

### ***Diğer immün süpresif ajanlar***

Kortikosteroid tedavisine yanıt alınamayan hastalarda indüksiyon tedavisinde siklosporin veya takrolimus kullanılabilir. Her iki ilaç kalsinörin inhibitörü olup, T helper hücrelerde IL-2 üretimini baskılayarak hücrel immüniteyi baskırlar. Nefrotoksisite, parestezi, hipertrikoz, tremor, bulantı- kusma gibi yan etkileri vardır.

### **2.1.16.3. İmmünmodülatörler**

En sık kullanılan immünmodülatörler 6-merkaptopurin ve azatioprin'dir. Bu pürin analoglarının, RNA ve DNA sentezini önlediği, böylece sitotoksik T hücresi aktivitesini azalttığı ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarını geciktirdiği düşünülmektedir. Pürin analogları 30 yılı aşkın bir süredir İBH tedavisinde kullanılmaktadır. İdame tedavisinde etkilidir, ancak etkileri geç (8-16 hafta) ortaya çıkar. Kemik iliği baskılanması, transaminaz düzeylerinde artış ve pankreatite yol açabilirler (58). Uzun süreli tedavi alanlarda lenfoma riskinin arttığına yönelik veriler çelişkili olmakla birlikte, lenfoma gelişimi genel pediatrik popülasyonda 0.6/10000 iken tiyopürin alan çocuklarda 4.5/10000 olarak bildirilmiştir (59).

Metotreksat sodyum diğer bir immünmodülatör olup, DNA sentezini, folik asidin tetrahidrofolata dönüşümünü inhibe ederek azaltır. Retrospektif kohort çalışmalarında CH'li çocukların 1/3'ü kadarında klinik remisyonu sağladığı bildirilmiştir (60). İnflatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda MTX indüksiyon ve/veya idame tedavisinde kullanılabilir. Metotreksata bağlı bulantı, kusma,

hepatotoksisite ve myelosüpresyon görülebilir. Hastalar MTX alırken günlük olarak folik asit desteği yapılmalıdır.

#### **2.1.16.4. Biyolojik ajanlar**

İnflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisinde en sık kullanılan biyolojik ajanlar TNF- $\alpha$  blokörleridir. Tümör nekrozis faktör-  $\alpha$  intestinal inflamasyonun anahtar inflamatuvar sitokini ve aracısıdır (mediyatördür). İnflamatuvar barsak hastalıklarında dokuda TNF- $\alpha$  ekspresyonu artmaktadır. TNF- $\alpha$  antagonistlerinin steroide bağımlı veya dirençli CH'de, fistülizan tip CH'de ve refrakter ÜK'de etkili olduğu gösterilmiştir. Günümüzde üç adet TNF- $\alpha$  inhibitörü bulunmaktadır; bunlar infliksimab, etanersept ve adalimumab'dır. İnfliksimab TNF- $\alpha$  ya karşı geliştirilmiş kimerik monoklonal bir antikordur, kompleman fiksasyonu ve/veya antikor aracılı sitotoksisite aracılığıyla TNF- $\alpha$  üreten makrofaj ve T hücrelerini parçalar. İnfliksimab CH'de hem çocuk hem de erişkin için, ÜK'de ise sadece erişkinler için FDA tarafından onaylanmıştır (61). Adalimumab ise tamamen insan kaynaklı IgG1 monoklonal antikor olup, benzer endikasyonlarda kullanılmaktadır. İnfliksimab tedavisine göre üstün yanı antikor oluşumun çok düşük olması ve kullanım kolaylığı sağlamasıdır (54).

Biyolojik ajanlar tipik olarak KS tedavisine dirençli ya da immünmodülatör tedaviye rağmen KS bağımlı hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. İnfliksimab ve azatioprin kombinasyonu her iki ilacın tek başına kullanımından daha etkilidir (62). Ayrıca anti-TNF ajanlar mukozal onarım açısından tiyoprinlere üstündür ve CH'de oluşan fistüller üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. İnfliksimab tedavisinin çocuklardaki büyüme-gelişme üzerinde de olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu sebeplerden ötürü son yıllarda anti-TNF ajanlar şiddetli ve komplike CH vakalarında ilk seçenek haline gelmektedir (54).

TNF- $\alpha$  blokerlerinin en sık görülen yan etkileri küçük infüzyon reaksiyonları ve artmış enfeksiyon riskidir. Daha ciddi yan etkileri ise anafilaksi, latent tüberkülozun reaktivasyonu, demiyelinizan hastalık ve ilaca bağlı lupus gelişimidir (27).

Daha nadir olarak kullanılan diğer biyolojik ajanlar  $\alpha$ -integrin blokörleri olan natalizumab ve vedolizumabdır. Progresif lökoensefalopati riski nedeniyle kullanımları yaygın değildir, henüz araştırma aşamasındadır (63).

#### **2.1.16.5. Enteral beslenme tedavisi**

Yapılan çalışmalarda enteral beslenme tedavisinin CH'li çocuklarda remisyon üzerine etkisinin KS'lerle aynı olduğu gösterilmiştir (64). Günümüzde enteral beslenme (EN) aktif CH'de KS tedavisine alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır. Enteral nütrisyona tedavisi, kalori ihtiyacının tamamını ya da en az %80'ini karşılayan likit ürünlerin verilmesinden oluşur. Genellikle EN tedavisi 8-12 hafta süreyle verilir. Yan etkisinin tedavide kullanılan diğer ilaçlara göre neredeyse yok olması, nutrisyonel rehabilitasyonu sağlaması, kortikosteroide bağlı ciddi yan etkilerden hastayı koruması ve mukoza bütünlüğünün korunmasını sağlaması en önemli avantajlarıdır. En önemli dezavantajı ise tat sorunu nedeniyle her akşam hastaya nazogastrik tüp takılmasının gerekli olmasıdır. Enteral nütrisyona tedavisinin ÜK'nin primer tedavisinde yararı henüz gösterilememiştir (65).

#### **2.1.16.6. Antibiyotik**

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında antibiyotik tedavisi çeşitli endikasyonlarda kullanılmaktadır. Crohn hastalığında hem hastalık aktivasyonunda hem de apse, fistül gibi süpüratif komplikasyonların olduğu durumlarda çoğunlukla siprofloksasin ve metronidazol tedavileri kullanılır. Periferik nöropati metronidazol tedavisinin en ciddi yan etkisidir. Nadiren, ilacın kesilmesine rağmen parestezi devam edebilir. Abdominal ve anorektal apselerin cerrahi tedavisi veya perkütan drenajı sonrası gram negatif bakterileri ve anaeroblara kapsayan antibiyotik tedavisi uygundur. Florokinolonların veya sefalosporinlerin metronidazol ile kombinasyonu önerilir (54).

Ülseratif kolitte antibiyotik tedavisinin yalnızca akut enfeksiyon ve poşit düşünüldüğünde kullanılması önerilmektedir. Hafif ve orta şiddetli hastalıkta, 5-ASA'yı tolere edemeyen veya alerjik reaksiyon geliştiren hastalarda metronidazol

kullanılabilir. Akut kolitte oral veya intravenöz metronidazol, tobramisin, siprofloksasin veya vankomisin ile yapılan kontrollü çalışmalar konvansiyonel tedaviye ek fayda sağlamadığını göstermiştir (66).

#### **2.1.16.7. Cerrahi**

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında cerrahi bir diğer tedavi seçeneğidir. Cerrahi tedavi ÜK'de kür sağlarken, CH için kür sağlamaz ve genellikle darlık, yapışıklıklar gibi komplikasyonlara yol açabilir (67).

Ülseratif kolitte medikal tedaviye yanıtız ya da perforasyon, toksik megakolon, fulminant kolit, displazi ve kolorektal kanser gibi ciddi komplikasyonlar geliştiği durumlarda cerrahi tedavi uygulanır. İleal poş anal anastomozlu total kolektomi medikal tedaviye dirençli ÜK hastalarında tercih edilmektedir. Kalıcı ileostomiden kaçınmak için hastalıklı kolon kısmı çıkartılır ve distal ileumda bir poş rezervuarı oluşturulup rektuma açılarak süreklilik sağlanır. Bu cerrahi işlemin uygulandığı çocuklarda yaşam kalitesinin genel toplumdakine benzer olduğu ve uzun dönem sonuçlarının çok iyi olduğu gösterilmiştir (68).

Crohn hastalığında ise abdominal apse, fistül, striktür, masif kanama, penetrasyon ve perforasyon gibi komplikasyonlar meydana geldiğinde cerrahi tedavi düşünülür. Rezeksiyon, by-pass fistülektomi ve striktüroplastiler CH'de sık uygulanan cerrahi tedavilerdir. Crohn'lu çocukların %14'ünde tanı sonrası ilk 5 yıl cerrahi gereksinimi olmaktadır (69).

#### **2.1.16.8. Diğer tedaviler**

**Probiyotikler:** Ülseratif kolitli hastalarda inflamasyonu azaltmada etkili olabileceği düşünülmele beraber CH'de nüksü azaltmada etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ülseratif kolitlilerde özellikle poşit tedavisinde etkilidir. Probiyotik tedavi uygulanan immün süprese ya da santral venöz kateteri olan hastalarda sepsis vakaları bildirildiğinden bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (54).

**Omega-3:** İnflamatuvar sitokin üretimini azaltır. Remisyonu sürdürmede etkili değildir (70).

**Kolestiramin:** Safra asidi bağlayıcı bir reçine olan kolestiramin özellikle terminal ileum rezeksiyonu olan CH'lilerde veya geniş ileal hastalığı olanlarda geçişi yavaşlatarak ishali azaltabilir (45).

**Fekal mikrobiyal transplantasyon:** Ülseratif kolitte intestinal disbiyozisin tanımlanmasıyla fekal mikrobiyal transplantasyon gündeme gelmiştir. Aktif CH olanlar üzerinde yapılan bir çalışmada 9 hastanın 7'sinde 2 haftada remisyona sağlanmış ve PCDAİ skorunda belirgin düşme gözlenmiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalığında bu tedavinin güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendirebilmek için daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (71).

**Talidomid:** Refrakter CH olan bazı pediatrik vakalarda tedavi etkinliğini gösteren raporlar olmasına rağmen çok sayıda yan etki ve teratojenite nedeniyle bu tedaviyi öneren yeterli görüş yoktur. Anti-TNF ajanlara cevapsız hastalarda alternatif olarak düşünülebilir (54).

**Lökositoferez:** Bu yöntemle işlemden geçirilen ve aktive granülosit, monosit, trombositlerden arındırılmış kan tekrar hastaya verilir. Reaktif oksijen üreten granülositlerin, aktive trombositlerin azalması, lenfosit popülasyonundaki değişiklikler ve dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerin azalması gibi birtakım olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir. İşlem sırasında en sık görülen yan etki hipotansiyondur (72,73).

**Destekleyici tedaviler:** Yeterli kalori desteğinin sağlanması ve vitamin, eser element eksikliklerinin yerine konulması çocuklarda son derece önemlidir.

Çocuklarda anti kemokinler, IL-12 ve IL-23 blokörleri, anti adhezyon tedaviler (natalizumab, vedolizumab, etrolizumab, AMG-181 v.b), antioksidanlar, rosiglitazon, statinler, gen ve hücre tedavileri konusunda araştırmalar devam etmektedir (53).

## 2.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Büyüme Geriliği

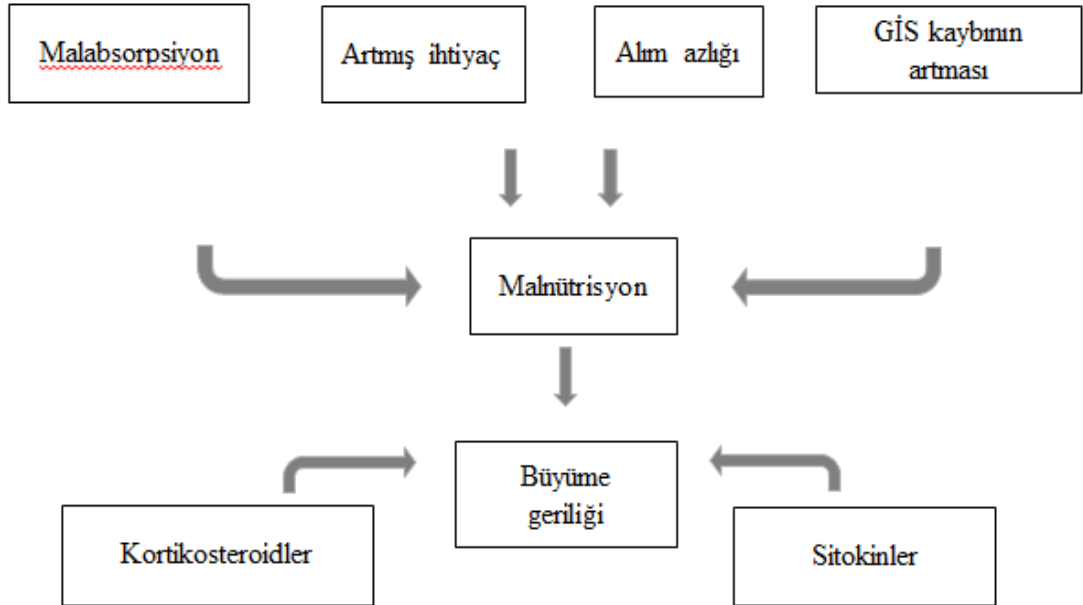
İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda büyüme geriliği ve malnütrisyon en sık görülen ekstraintestinal bulgulardandır. Büyüme geriliği hastalığın önemli bir komplikasyonu olarak görülmekte olup, hastalık aktivitesinin



artışı ile ilişkilidir. Öte yandan büyüme hızındaki iyileşme, tedavi etkinliğinin bir belirtisi olarak düşünülmektedir. Yaşamın bu döneminde, büyüme akran grubunu tanımlayan önemli parametrelerden biridir ve fiziksel büyüme geriliği psikososyal gelişim ve çocukluktan erişkinliğe geçiş üzerinde çok büyük negatif etkiye sahiptir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı yönetiminde ideal büyümenin sağlanması ve hedef boyun yakalanması önemli hedeflerdendir (3).

### 2.2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Büyüme Geriliği Etiyolojisi ve Sıklığı

İnflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan çocuklarda büyüme geriliği; azalmış besin alımı, dolaşımda artmış proinflamatuvar sitokinlerin (örn; IL6, TNF- $\alpha$ ) zararlı etkileri, büyüme hormonu-insülin benzeri büyüme faktörü 1 aksınının (GH-IGF-1) bozulması, protein malabsorpsiyonu, glukokortikoid tedavinin yan etkisi gibi birçok nedene bağlıdır (4) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Büyüme geriliği etiyolojisi

Büyüme geriliği CH'lilerde ÜK'li hastalara göre daha sık görülür. Bu durumun iki hastalıktaki farklı sitokinlerle ve CH'de bulunan NOD2/CARD15

mutasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu mutasyon hastalığın ileokolonik lokalizasyonu ve daha şiddetli seyir göstermesi ile ilişkilidir. Bu durumun malnütrisyon ve büyüme geriliği ile sonuçlanabileceği ileri sürülmüş, yapılan bir çalışmada bu görüşü destekleyecek şekilde NOD2/CARD15 mutasyonu olan çocuklarda hastalık şiddetinin daha fazla olduğu gözlenmiştir. Ancak, NOD2/CARD15 mutasyonu ile büyüme geriliği arasında doğrudan bir ilişki gösterilememiştir. Büyüme geriliği ile hastalık şiddeti arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (74).

Crohn hastalığında büyüme geriliği genelde gastrointestinal semptomlar başlamadan önce oluşur. Nadiren de hastalığın tek bulgusu olarak görülebilir. Toplum kaynaklı çalışmalarda CH olanlarda büyüme geriliği sıklığı tanıda %10-56 arasında iken ÜK hastalarında ise %0-10 arasında değişmektedir (51). Sağlıklı kontrol grubu ya da ÜK'lilerle yapılan kıyaslamalarda CH'lilerde büyüme geriliği daha sık görülmektedir (75-77).

Lineer büyüme, inflamasyon ve malnütrisyon durumlarında çabuk etkilenir ve İBH'li çocuklarda 'boy kısalığı' yaygındır. İngiltere'de yapılan toplum kaynaklı bir araştırmada, CH olanların %13'ü ve ÜK hastalarının yüzde %3'ünün tanıda boy persentili üçün altında saptanmıştır (23). Fransa'da yapılan toplum kaynaklı başka bir araştırmada CH olan çocukların %9,5'unda boy kısalığı, % 32'sinde ciddi malnutrisyon (VKİ z skoru -2'den daha düşük) saptanmış ve altı yıllık izlem süresince, tedaviye rağmen, büyüme geriliği, hastaların yaklaşık %7'sinde devam etmiştir (78).

### **2.2.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Büyüme Geriliğinin Patofizyolojisi**

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda büyüme geriliği oluşmasında pek çok farklı mekanizma eş zamanlı ve iç içedir. Bu durum büyüme geriliğine neden olan faktörlerin analizinde göz önünde bulundurulmalıdır. Büyüme geriliğine neden olan faktörler ve etki mekanizmaları Tablo 2.11'de özetlenmiştir (79-86).

**Tablo 2.11.** Büyüme geriliğinin patofizyolojisi

<b>Etyopatogenez</b>	<b>Mekanizma</b>
Enerji ve besin eksiklikleri	Enerji, makro ve mikro besin öğeleri eksiklikleri
İnflamasyon (pro-inflamatuvar sitokinler)	Anoreksik etki BH-IGF1 aksı Kemik metabolizma bozukluğu Katabolik etki
Hastalık şiddeti ve lokalizasyonu	Şiddetli hastalık Jejunal lokalizasyon
Anormal kemik metabolizması	Proinflamatuvar sitokin etkileri BH-IGF 1 aksı disfonksiyonu Kalsiyum ve D vitamini eksikliği Gecikmiş puberte Kortikosteroidler
Gecikmiş puberte	Hipogonadizm
Anormal IGF-1 aksı	Düşük IGF-1 ve IGFBP3 düzeyi İnflamatuvar sitokinler
İlaçlar	Kortikosteroidler

### **2.2.2.1. Hormonal ve inflamatuvar faktörler**

İnflamasyonun İBH'li çocuklarda büyüme geriliği oluşturduğuna dair bazı kanıtlar vardır. Bu düşünce, cerrahi rezeksiyon, infliksimab veya özel enteral beslenme de dahil olmak üzere İBH'li çocuklarda inflamasyonu azaltacak çeşitli tedaviler ile doğrusal büyümede gözlenen düzelmelerle desteklenmektedir. Büyümedeki düzelme, kilo alımı veya kortikosteroid dozundaki azalmadan bağımsızdır (87).

İnflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi (TNF-alfa, IFN-  $\gamma$ , IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, IL-1 beta), büyüme sürecini uyarıcı hormonal faktörlere karşı oluşan doku direncinde anahtar bir rol oynar. Hayvan deneylerinde IL-6'nın temel rol oynadığı

gösterilmiştir; IL-6, IGF-1 sekresyonunu baskılayarak büyümede olumsuz etkiler yapar. Deneysel çalışmalarda, farelere anti IL-6 antikor verildiğinde, büyümede belirgin ilerleme gözlenir. Crohn hastalarında yapılan bir çalışmada IL-6-174 polimorfizminin IL-6'nın yüksek düzeyde üretimi, salınımı ve daha yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ilişkili olduğu görülmüştür (88).

İnterlökin-6'nın kemik sistemine osteoklast olgunlaşması ve aktivasyonunu sağlamanın yanı sıra osteoblast inhibisyonu gibi doğrudan etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak da büyümede duraklama görülür. Sonuç olarak sitokin aktivitesinden bağımsız olarak, büyüme hormonuna karşı duyarsızlaşmaya neden olur. Bu durum büyüme sürecini olumsuz olarak etkilemekte ve büyüme plağında erken kapanmaya neden olmaktadır (89).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda BH uygunsuz salınımı veya yokluğu; IGF-1, GH/IGF-1 aks sorunları ve bu faktörlere karşı görülen doku direnci büyüme geriliğinde rol oynayan başlıca faktörlerdendir. IGF-1'in (somatomedin C) biyoyararlanımı, serum serbest fraksiyonuna ve serumda taşıyan proteinlere (IGFBP 1-6) bağlıdır. Taşıyıcı proteinler, IGF-1'e değişen ilgi gösterirler. Büyüme hormonu; büyüme plağındaki öncü (prekürsör) hücrelerin uyarılmasından sorumludur. IGF-1 kondrosit farklılaşmasında rol oynar. STAT5 proteini transkripsiyondan sorumlu bir faktör ve aktivatör olup, BH bağımlı büyümede temel öneme sahiptir. STAT5 proteininin A ve B olmak üzere 2 farklı tipi vardır. STAT5B tipi büyüme düzenlenmesinde rol oynar (89). Büyüme hormonunun biyolojik etkisinin baskılanması; bazı özgün reseptörlerin sayısında azalma (downregülasyon) ve baskılayıcı protein seviyelerinde artış (upregülasyon) ile ilişkilidir. Büyüme geriliğinden başka belirtisi ön planda olmayan İBH'li, özellikle CH olan çocuklar bazen tanıda somatotropik hipofiz yetmezliği nedeniyle BH ile tedavi edilirken başvurabilirler. Büyüme hormonu tedavisi ile beklenen yanıt alınmadığı için ayrıntılı incelemelerle daha sonra İBH tanısı konulmuş boy kısalığı vakaları bildirilmiştir (90).

#### **2.2.2.2. Beslenme ile ilgili faktörler**

Beslenme ile ilgili faktörlerin etkisi son derece karmaşıktır. Bu hastalarda genelde belirgin bir iştahsızlık ve besin alımında kısıtlılık gözlenmektedir. Bu süreç

en önemli proinflamatuvar sitokinlerden biri olan TNF- $\alpha$  aktivitesine bağlıdır. Bu sitokin fazlalığı hipotalamik açlık ve tokluk merkezine etki ederek besin miktarında ve kalori alımında azalmaya neden olur. Öte yandan, intestinal emilim bozukluğu, ishal, intestinal pasaj problemleri, karın ağrısı, geçirilmiş cerrahi tedavi besin öğelerinin az alımına neden olurken, artmış katabolizmada fazla tüketime neden olur (4).

Aktif hastalık döneminde enerji gereksinimi artmışken, remisyondaki çocukların enerji gereksinimi sağlıklı çocuklardan farklı değildir. Bu yüzden tedavi etkililiğinin bir ölçütü de uygun büyümenin sağlanmasıdır. Önerilen özel mamalar, özellikle küçük çocuklar tarafından tatları nedeniyle kabul edilmemektedir. Bundan dolayı, artmış enerji kullanımına karşın azalmış enerji alımı görülür. Bu nedenle inflamasyonun arttığı alevlenme dönemlerinde çocukların beslenme planlamasında enerji dengesinin kurulması büyük önem taşımaktadır. Yavaş yavaş, kötüleşen niceliksel ve niteliksel eksiklikler yetersiz beslenme ve büyüme geriliği ile sonuçlanabilir (3).

### **2.2.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Puberte Gecikmesi**

Puberte gecikmesi İBH'de sık görülmektedir ve hastalığın başlangıç yaşına bağlıdır. Erken başlangıçlı CH olan 11 kadından oluşan bir seride hastaların %75'inde menarş yaşının 16 yaş ve üzeri olduğu saptanmıştır, ancak ÜK olanlarda pubertal gecikme nadirdir (76). Ortalama pubertal gecikme kızlar için 1,5 yıl, erkekler için 0,8 yıldır (91). Puberte gecikmesi olan hastalarda kemik yaşının da geri olması nedeniyle, puberte ile birlikte büyümenin yakalanabilmesi mümkündür. Bununla birlikte uzun süren inflamasyon, malnütrisyon ve kortikosteroid tedavisi pubertal büyümeyi olumsuz etkileyerek final boyun kısa kalmasına sebep olabilir (92).

İnflamasyon ve malnütrisyonun her ikisi de hipogonadizme katkıda bulunmaktadır. Proinflamatuvar sitokinler, gonadal seks steroid üretimini ve periferik dokudaki androjen ve östrojen reseptör ekspresyonunu doğrudan düşürür (93,94). Bununla birlikte vücut ağırlığının normal olması da ergenliğin başlaması için gereklidir.

#### **2.2.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Kemik Metabolizması Bozukluğu**

Kemik hastalığı (osteoporoz ve/veya osteomalazi) ÜK ve CH ile takipli erişkinlerde sık görülen bir sorundur. Her iki grupta görülme sıklığı benzerdir (95). Risk faktörleri; kortikosteroid kullanımı, hastalık aktivitesi, hastanın yaşı, puberte gecikmesi, kalsiyum, vitamin D ve K eksiklikleridir (96,97). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında kemik kaybının önlenmesinde ve tedavisinde risk faktörlerini en aza indirmek esastır (95).

Çocuk ve adolesan yaş grubundaki İBH'lilerde 'düşük kemik yoğunluğu' sık görülen bir problemdir. Crohn hastalığı olanlarda ÜK olan çocuklardan daha düşük kemik yoğunluğu görülür. Yapılan çalışmalarda CH olan çocukların %43-46'sının tanıda KMD z skorlarının -1'in altında olduğu raporlanmıştır (98). İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda korteksin kalınlığından çok trabeküler kemik yoğunluğundaki azalma daha belirgindir. Normal kemik mineralizasyonu için seks steroidlerinin gerekliliği göz önüne alındığında pubertal gecikme ile düşük kemik yoğunluğu ilişkilidir (99). Düşük kemik yoğunluğunun erişkin yaşta kırık riskini artırdığına dair kanıtlar olsa da çocuk yaş grubunda risk artışı tanımlanmamıştır (100,101).

#### **2.2.5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tedavisinde Kullanılan İlaçların Fiziksel Büyümeye Etkileri**

**1) Kortikosteroidler:** Tüm dünyada glukokortikoidler güçlü antiinflamatuvar etkileri nedeniyle İBH'li çocuklarda akut hastalık alevlenmelerinde en yaygın kullanılan ilaçlardır. Ancak glukokortikoidlerin belirtileri hızla hafifletmesine rağmen mukozal iyileşme üzerine olan etkileri zayıftır (102). Özellikle ÜK'li hastalarda tam mukozal iyileşme oranları oldukça düşüktür. Yapılan bir çalışmada 8 hafta kortikosteroid ile tedavi edilen 20 ÜK hastasının yalnızca %15'inde tam mukozal iyileşme sağlanmıştır (103).

Glukokortikoidlerin büyüme baskılayan mekanizmaları karmaşıktır. Aktif hastalık döneminde olan çocuklarda kemik metabolizması zaten bozulmuştur. Glukokortikoid maruziyeti osteoblast üretimini baskılar, osteoblast ve osteosit apoptozunu artırır. Bu durum azalmış kemik oluşumuyla sonuçlanır. Bu etki kortikosteroid tedavinin kesilmesiyle ortadan kalkar (104). Bununla birlikte, yeni veriler, hastalık aktivasyonundaki yüksek IL-6 seviyelerinin, osteoklastik kemik rezorpsiyonu üzerindeki uyarıcı etkisine rağmen, kortikosteroidlerin kemik oluşumunu baskılayıcı etkisine karşı koruyabileceğini göstermektedir. Glukokortikoidler bağırsaktaki kalsiyum emilimini azaltır ve sekonder hiperparatiroidizm ile birlikte idrarda kalsiyum atılımını artırarak kemik rezorpsiyonunu artırır (105).

Glukokortikoidlerin BH - IGF 1 aksı üzerinden de büyüme baskılayıcı etkileri vardır. İn vitro çalışmalarda glukokortikoid maruziyetinden sonra hipofizden BH üretimi azalırken, in vivo çalışmalarda BH sekresyonunun aslında hipotalamik somatostatin etkisindeki artış ve pulsatil salınım kaybı nedeniyle zayıfladığını göstermektedir (106). Glukokortikoidler ayrıca karaciğerde BH reseptörlerinin ekspresyonunu düşürür ve IGF-1 üretimini azaltır. Büyüme plağı düzeyinde IGF-1 üretimini ve aktivitesini bozarlar. Son olarak, glukokortikoidler kondrositlerin proliferasyonunu ve kollajen sentezini inhibe eder. Tüm bu mekanizmalar fiziksel büyüme etkilemekle birlikte, glukokortikoidlerle tedavi edilen İBH'li çocuklarda devam eden inflamasyon ve mukozal iyileşmenin olmamasının büyüme geriliğinden ne derece sorumlu olduğu netlik kazanmamıştır (92).

Önce karaciğerde metabolize olduğu için düşük sistemik dağılımı olan 'budesonid' sistemik yan etkileri daha az olduğu için prednizolona alternatif olarak önerilmektedir. Budesonid her ne kadar prednizolon kadar etkili olmasa da sadece terminal ileum ve sağ kolon tutulumu olan hafif-orta şiddetteki CH'de önerilmektedir. Kundhal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada budesonid uygulanan bütün çocukların lineer büyümelerinin tedaviden önceki 6 aylık dönemle kıyaslandığında düştüğü görülmüştür. Bu durumun glukokortikoid tedavinin büyüme baskılayıcı etkisinden mi, kontrolsüz inflamasyondan mı yoksa her ikisinden mi kaynaklı olduğu halen bilinmemektedir (107).

**2)Aminosalisilatlar:** 1980'lerin başından bu yana, hafif-orta şiddetteki ÜK'de remisyonu sağlamak ve sürdürmek için 5-ASA (sülfasalazin, ardından mesalazin) yaygın olarak kullanılmaktadır (92). Transmural inflamasyon nedeniyle, 5-ASA'nın CH'de remisyonu sağlamada, özellikle de nüksü önlemedeki etkinliği tartışmalıdır (108). 5-ASA kullanan çocukların fiziksel büyüme durumu ile ilgili az sayıda çalışma vardır ve aminosalisilatların büyüme üzerine doğrudan bir yararlı etkileri yoktur.

**3) İmmünmodülatörler:** İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocukların tedavisinde birçok farklı immünoşüpresan kullanılmış olmasına rağmen, immünoşüpresanların büyüme üzerindeki muhtemel etkileri hakkında yalnızca 6-MP, azatioprin ve metotreksat ile ilgili çalışmalar vardır.

Azatioprin ve 6-MP, özellikle CH olan çocuklarda remisyon sağlamak için oldukça sık kullanılan tedaviler haline gelmiştir. 6-MP'nin büyüme üzerine etkisi ile ilgili yapılan randomize kontrollü bir çalışmada steroid tedavisi ile birlikte plasebo verilen gruba göre kullanılan toplam steroid dozunun ve relaps oranının daha düşük olduğu saptanmıştır. Ancak her iki grup arasında büyüme açısından anlamlı fark bulunmamıştır (109).

Metotreksat sodyum tedavisi ile ilgili deneyimler çocuklarda sınırlı olmasına rağmen metotreksat, azatioprin ve 6-MP'ye yanıt vermeyen ya da tolere edemeyen çocuklar için iyi bir alternatif tedavi seçeneğidir. Crohn hastalığı olan, tiyopürin tedavisine yanıt vermeyen, metotreksat tedavisi uygulanan bir grup çocuk üzerinde yapılan çalışmada tedavi sonrası 3 yıl içerisinde hastaların 1/3'ünde biyolojik ajan ya da cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmamış, %13'ünde ciddi enfeksiyon, hematolojik komplikasyonlar (nötropeni, anemi, trombositopeni), transaminazların yükselmesi, bulantı ve teratojenite gibi yan etkileri nedeniyle tedavinin kesilmesi gerekmiştir. Düşük doz metotreksat ile tedavi edilen hastalar geriye dönük olarak tarandığında 1. yılda yaşa göre boy (YGB) z skorlarında belirgin düzelme gözlenmiştir (110). İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda metotreksatın büyüme üzerindeki olumlu etki mekanizmasını daha iyi değerlendirebilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



İmmünmodülatör tedavinin optimal uygulama zamanı ile ilgili belirsizlik vardır. Daha erken ve agresif tedavi yöntemlerinin hastalığın doğal seyri üzerine etkisi olup olmadığı hakkında güvenilir veri yoktur. Steroid maruziyetinin azalması, epifizlerin geç kapanması, büyüme üzerindeki olumsuz etkilerin ortadan kalkması halinde büyümenin yakalanmasına olanak tanır (111).

**4) Biyolojik ajanlar:** İnflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisinde çocuklarda en sık kullanılan biyolojik ajan bir TNF- $\alpha$  blokörü olan “infliksimab”dır. Crohn ve ÜK’li hastalarda remisyona devam ettirilmesinde güvenilir ve iyi tolere edilen bir tedavidir (61).

Anti TNF- $\alpha$  tedavinin büyüme üzerine olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada orta ve şiddetli aktif Crohn’lu çocuklarda tedavinin 30 ve 54. haftalarında YGB z skorlarında belirgin düzelme saptanmıştır. Bu tedaviyle büyüme hızındaki en belirgin düzelme çalışmaya alındıklarında kortikosteroid tedavisi kullananlar ve kemik yaşı en az 1 yıl geri saptananlarda gözlenmiştir (112). İnfliksimab tedavisiyle mukozal iyileşme sağlandığından büyüme üzerine olumlu etkisi olabileceği düşünülmektedir. Bununla ilgili yapılan bazı çalışmalarda şiddetli aktif CH olan, ergenliğin erken safhasında ya da henüz ergenliğe girmemiş çocuklarda infliksimab tedavisi sonrası büyüme hızında belirgin artış saptanmış ve puberte evresinde ilerleme gözlenmiştir. Klinik olarak tedaviye tam yanıt veren çocukların, beklenildiği gibi, YGB z skorunda en iyi artışa sahip olduğu gösterilmiştir (113,114). Başka bir çalışmada ise, idame tedavisinde tekrarlanan infliksimab infüzyonlarının IGF-1/BH düzeylerini normale döndürmedeki başarısızlığı vurgulanmıştır. İndüksiyon evresi boyunca normale dönen IGF-1/BH düzeylerinin, idamede tekrar gerilediği gözlenmiştir (115).

**5) Cerrahi tedavi:** İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda cerrahi tedavi endikasyonu var ise geciktirilmemelidir. Ergenlik döneminde geciken cerrahi müdahale ve lokalize aktif hastalığın devam etmesi Crohn’lu çocuklarda yetersiz büyümeye neden olur. Son yetişkinlik boyu tehlikeye girebilir. Puberteye girmemiş çocuklarda lokalize hastalığın rezeksiyonundan sonra rezidü hastalık olmaz ve ameliyat sonrası remisyona sağlanırsa, ameliyat sonrası büyümeyi yakalama en üst düzeyde görülür (116).

Kolektominin kesin tedavi olduğu ve büyümei sağlayacağı düşünölen ÜK’li çocuklarda steroid bağımlılığı ve büyüme geriliği tolere edilmemeli ve cerrahi ertelenmemelidir (117). Başka bir çalışmada önerilen ise ileostomi ve subtotal kolektomi her ne kadar iyi tolere edilebilse de büyüme, gelişim ve eğitim döneminde bu gibi büyük ameliyatların ertelenmesidir (67).

### **2.2.6. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Olan Çocuklarda Büyüme Geriliğine Yaklaşım**

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocukların büyüme bozukluğunun başarılı bir şekilde tedavisi için oldukça dar zaman vardır, çünkü büyüme geriliği çoğu zaman erken ergenlik öncesi veya sırasında bulgu verir. Öncelik, hastalığın remisyonusunu ve ideal büyüme atağını sağlamaktır (80).

Tedavilerin büyüme üzerindeki etkisini ölçmek zordur. Çünkü büyüme hızı üzerindeki etkisini belirleyebilmek için en az 3-4 aylık bir takibe ihtiyaç vardır. Bu sürede hastalık seyrinin değişkenlik gösterebileceği ve yardımcı tedavilere başvurma ihtiyacı olabileceğinden sıklıkla karışır (87).

Büyüme için klinik remisyona sağlanması yanında mukozal iyileşme gerekip gerekmediği açık değildir. Çoğu hastada iyi bir yaşam kalitesi sağlamak için klinik remisyona yeterli olabilmesine rağmen büyümei sağlamak için yetmeyebilir. Crohn hastalığı olan ergenlerde maksimum büyümei sağlamak için gerekli remisyona kalitesi tanımlanmamıştır (87).

#### **2.2.6.1. Büyümenin izlemi**

Her kontrolde hastaların ağırlık ve boyları ölçülmeli, standart bir büyüme eğrisine kaydedilmelidir. Büyüme hızında azalma özellikle CH’de ilk belirti olabilir. Benzer şekilde remisyonda olan bir hastada gastrointestinal belirtilerden önce büyümede görölen duraklama nüksün ilk belirtisi olabilir. Puberte evresinin dikkatli ve doğru kaydı da oldukça önemlidir. Puberte gelişimin duraklaması da nüks belirtisi olabilir. Puberte gelişimin duraklaması durumunda acil hastalık remisyona sağlanmalıdır. Radyolojik olarak kemik yaşının belirlenmesi büyüme izlemi ve

seyrinde önemlidir. Kemik yaşının geri olması büyüme potansiyeli için iyi prognoz belirtisidir (118).

#### **2.2.6.2. Enteral beslenme**

Aktif hastalığı olan İBH'lilerde özellikle de CH olanlarda sıklıkla görülen malnütrisyon, pediatrik gastroenterologlar için her zaman endişe kaynağı olmuştur. Normal büyümeyi sağlamak ya da yakalamak için ve muhtemel hiperkatabolik durumu dengelemek için genellikle kalori takviyelerine ihtiyaç duyulur (119). 1970'lerden günümüze uygulanan EN günümüzde aktif CH olan çocuklarda birinci basamak tedavide ilk seçenek olarak önerilmektedir. Kuzey Avrupa ve Amerika'da daha popüler olan EN uygulanma sıklığında, muhtemelen tedaviye uyumun zorluğu nedeniyle, büyük coğrafi farklılıklar gözlemlenmektedir (79).

Enteral beslenme tüm besin gereksinimlerini karşılar. Altı-sekiz hafta süreyle ağızdan besin alımının tümü özel diyetle karşılanır. Sonrasında kademeli olarak azaltılarak normal beslenmeye geçilir. Yüksek volümde ağızdan alım gerektiğinden, bazen nazogastrik tüp takılması gerekmesi erken tedavi başarısızlığının en önemli sebeplerinden birisidir. Başlangıçta EN'de elementer mamalar kullanılmış olsa da polimerik mamalar hastalık aktivitesi kontrolünde ve kilo alımında daha etkilidir. Ayrıca, polimerik mamalar daha lezzetlidir ve nazogastrik tüp uygulamasına olan ihtiyacın azalmasını sağlar (120).

Enteral beslenme, inflamatuvar sitokin üretimini baskılar ve kısmen IGF-1'in güçlü bir inhibitörü olan IL-6 salınımını azaltarak büyümeyi iyileştirebilir (121). Enteral beslenme başladıktan sonraki 14 gün içinde IGF-1 ve IGFBP-3'ün eş zamanlı olarak artmasıyla birlikte CRP düzeyinde çarpıcı azalma gösterilmiştir (122).

Enteral beslenmenin uzun vadede büyümeye etkisi ile ilgili sınırlı kanıt bulunmaktadır. Bir meta-analiz, enteral beslenme ve kortikosteroidlerin tedavi etkinliklerinin eşit olduğunu ve kortikosteroidlere kıyasla enteral beslenmenin büyüme üzerinde olumlu etkisini göstermiştir (64). Enteral beslenmeyi her 4 ayda bir, 1 ay süreyle 20 ay boyunca uygulamanın, gün aşırı prednizolon kullanımına kıyasla büyüme üzerinde istatistiksel olarak önemli bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir (123).

Kanada'da yürütülen bir çalışmada CH olan çocuklarda EN ile remisyonun sürdürülmesi araştırılmıştır. Enteral beslenme ile remisyona giren 8 çocukta gün boyu alınan normal diyetin yanında geceleri kısmi EN devam edilmiş, 19 çocukta ise EN tedavisi tamamen kesilmiş, 1 yıllık izlemin sonunda EN kesilen hastalarda relaps oranının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (%79 & %43) (65). Başka bir çalışmada remisyon sağlandıktan sonra günde 1 litre EN alan 44 çocuk retrospektif olarak incelendiğinde, % 62'sinde 1-7 yıllık gözlem döneminde relaps görülmüştür. Bununla birlikte bu hastaların yarısında kortikosteroid tedavisinden kaçınılabildiği, diğer yarısında ise ertelenebildiği gösterilmiştir (124).

Enteral beslenme ile büyümenin yakalanması (catch up growth) ile ilgili üç ana hipotez ileri sürülmüştür. Birinci hipoteze göre beslenme bozukluğunun düzeltilmesi ve gereken kalori alımının sağlanmasının yanı sıra mukozal iyileşmeyi hızlandırarak ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak, ikinci hipoteze göre bağırsakta metabolik yükü azaltarak bağırsak dinlenmesini sağlayarak, üçüncü hipoteze göre ise bağırsak florasının düzenlenmesi, makromoleküler antijenin alımının ve inflamatuvar mediyatörlerin azalması gibi immünolojik etkilerle büyüme yakalamayı sağladığı ileri sürülmektedir (125).

### **2.2.6.3. Büyüme hormonu tedavisi**

Büyüme hormonu tedavisinin Crohn'lu çocuklarda final boyu değiştireceğini gösteren veri bulunmamaktadır. Aktif hastalıkta IGF-1 düzeylerinin genellikle düşük olduğu açıkça görülse de, Crohn'lu çocuk ve adolesanlarda kendiliğinden ve uyarılmış BH seviyeleri normal olduğundan tedaviyi etkisiz hale getiren BH direnci olduğu düşünülmektedir (126,127). Bunun yanında bir başka çalışmada kortikosteroid bağımlı hastalarda yüksek doz rekombinant BH tedavisi verildiğinde kortikosteroidlerin büyüme baskılayıcı etkisinin azaldığı, vücut kompozisyonunda ve lineer büyümede olumlu etkiler olduğu gösterilmiştir (128). Rekombinant BH tedavisinin substrat metabolizması, enerji harcamaları ve karbonhidrat metabolizması üzerine zararlı etkisi olmadığı düşünülmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı özellikle de Crohn'lu çocuk ve ergenlerde BH'nin büyüme ve final boya etkisini değerlendirmek için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır (92).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İBH tanısı alan çocuklarda beslenme bozukluğu ve gelişme geriliğinin sıklığını ve etkileyen etmenleri araştırmak amacıyla yapılan geriye dönük bir araştırmadır.

#### 3.1. Hastalar

Bu araştırmanın örneklemini Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji kliniğinde 2000-2015 yılları arasında İBH tanısı alan ve en az 1 yıllık izlemi olan 0-18 yaş aralığındaki hastalar oluşturmuştur. İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı, İBH düşündürülen öykü, klinik, laboratuvar, endoskopi ve histopatolojik bulguların olmasına dayanılarak konulmuştur. Endoskopik ve/veya histopatolojik inceleme yapılmayan ya da yetersiz olan hastalar ve 1 yıldan az izlemi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Her bir hastanın demografik bilgileri, tanı anındaki belirti ve bulguları, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları, endoskopi bulguları, bağırsak biyopsileri, tedavisi ile en son kontrolüne kadar yıllık belirti, bulgu, fizik inceleme, laboratuvar bulguları ve aldığı tedavi oluşturulan standart bir form eşliğinde dosya bilgilerinden kaydedilmiştir. Hastaların tanı anındaki ve en son izlemedeki bulguları istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Araştırma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi - Etik kurulu tarafından 11.05.2015 tarihindeki 46004091-302.14.06/24060 no'lu karar ile onaylanmıştır (Ek-2).

#### 3.2. Yöntem

##### 3.2.1. Öykü

Hastaların başvuruda ve izlemde ishal, ateş, karın ağrısı, kilo kaybı, rektal kanama, ekstraintestinal hastalık ve perianal hastalık varlığı sorgulanmıştır.

### 3.2.2. Fizik Muayene

Hastaların boy (cm) – kilo (kg) ölçümleri, puberteleri ve perianal bulguları kaydedilmiştir

### 3.2.3. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Hastaların antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesinde 2 yaşından küçüklerde DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) standartları (129), 2 yaşından büyüklerde ise Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin (Centers for disease control and prevention) (CDC) standartları kullanılmıştır (130).

Vücut ağırlığı (kg), boy (cm) ve bu parametrelerden hesaplanan antropometrik ölçümler yaşa göre ağırlık (YGA), yaşa göre boy (YGB), vücut kitle indeksi (VKİ), boya göre ağırlık (BGA) kullanılarak hastaların beslenme durumu değerlendirilmiştir. İki yaş altındaki çocukların YGA, YGB, VKİ persentil ve z skorlarının hesaplanması için DSÖ'nün standartlarını kullanan Software programı olan 'WHO Anthro' kullanılmıştır (129). İki yaş üzerindeki çocukların YGA, YGB, VKİ, persentil ve z skorlarının hesaplanması için CDC standartlarını kullanan Baylor Collage of Medicine'in Software programı kullanılmıştır (131).

Yaşa göre boy z skoru <-2 SD olanlar kısa boylu (büyüme geriliği) YGA z skoru <-2SD olanlar düşük kilolu (undernutrition), VKİ z skoru <-2SD olanlar ise ağır malnutrisyon olarak tanımlanmıştır. VKİ z skoru +1 SD ile +2 SD arasında olanlar fazla kilolu,  $\geq$ +2SD olanlar ise şişman olarak tanımlanmıştır. İki yaşın altında DSÖ standartları (132,133), 2 yaşın üzerinde CDC standartları kullanılarak aşağıdaki formüle göre BGA ortanca yüzdesi hesaplanmıştır (134,135).

Boya göre ağırlık (ortanca %):

$$\frac{\text{Hastanın vücut ağırlığı}}{\text{Boyuna göre olması gereken ağırlık (50 persentil)}} \times 100$$

Boya göre ağırlığın %90'nın altında olması akut malnütrisyon olarak değerlendirilmiştir. Boya göre ağırlığın %80-90 arasında olması hafif derecede akut malnütrisyon, %70-80 arasında olması orta derecede akut malnütrisyon, %70'in altında olması ise ağır derecede akut malnütrisyon olarak tanımlanmıştır (136).

### **3.2.4. Hastalığın Lokalizasyonunun ve Davranışının Değerlendirilmesi**

Hastalığın anatomik tutulumu ve fenotipi 'Paris Sınıflandırması'na göre değerlendirilmiştir (Tablo 2.6. bkz. sayfa 15) (36).

### **3.2.5. Hastalığın Aktivitesinin Değerlendirilmesi**

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde ÜK olanlar için PUCAI (Tablo 2.7. bkz. sayfa 15), PCDAI (Tablo 2.8. bkz. sayfa 16) kullanılmıştır (38,137).

Aldıkları puana göre hastalık aktivitesi inaktif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 2.9. bkz. sayfa 17) (138). Hastalık aktivitesinin "inaktif hastalık" ile uyumlu olması "remisyon" olarak tanımlanmıştır.

### **3.2.6. Laboratuvar**

Hastaların başvuruda ve izlemde tam kan sayımı, albümin, sedimentasyon, CRP, ferritin, B12, folik asit, çinko, 25- OH D vitamini düzeyleri, p-ANCA ve ASCA değerleri kaydedilmiştir.

Anemi tanımlaması DSÖ kriterlerine göre yapılmıştır (Tablo 3.1) (139). Beyaz küre (BK) sayısı  $>15000/\text{mm}^3$  ise lökositoz, BK sayısının  $<4000/\text{mm}^3$  ise lökopeni olarak kabul edilmiştir. Trombosit sayısı  $>450000/\text{mm}^3$  ise trombositoz, trombosit sayısı  $<150000/\text{mm}^3$  ise trombositopeni olarak kabul edilmiştir (140). C-reaktif proteinin 0-5 mg/L arasında olması normal,  $>10$  mg/L olması CRP yüksekliği olarak alınmıştır (141). Sedimentasyon (ESR) düzeyinin 0-20 mm/sa arasında olması normal kabul edilmiştir.

**Tablo 3.1.** Anemi tanımlamasında kullanılan hemogloblin alt sınır değerleri

Yaş/Cinsiyet	Hemogloblin (g/dL)
6-59 aylık çocuk	11
5-11 yaşında çocuk	11,5
12-14 yaşında çocuk	12
>15 y, hamile olmayan kadın	12
Hamile kadın	11
>15 y, erkek	13

Hipoalbuminemi serum albümin düzeyinin  $< 3,5$  g/dL olması olarak tanımlanmıştır. Demir eksikliği; CRP $<10$  mg/dL iken ferritin düzeyi $< 30$  mcg/L ise ya da CRP $>10$  mg/dL iken ferritin  $<100$  mcg/L olması olarak tanımlanmıştır (142). Vitamin B12 düşüklüğü; serum vit B12  $<200$  pg/ml olması (143), folik asit eksikliği; serum folat düzeyinin  $<3$  ng/dL olması (144), çinko (Zn) eksikliği; serum Zn düzeyinin  $<70$  mcg/mL olması olarak tanımlanmıştır (145). 25-OH Vit D düzeyinin  $\geq 30$  nmol/L normal,  $< 30$  nmol/L olması D vitamini eksikliği,  $<10$  nmol/L olması ise ciddi D vitamini eksikliği olarak kabul edilmiştir (21).

Serolojik belirteçler p-ANCA ve ASCA; İFA (immün flüoresans antikor) yöntemi ile çalışılmıştır, antikor pozitifliği var ya da yok olarak tanımlanmıştır.

### **Tedavi**

Hastanın izlemde aldıkları tedaviler oral 5-aminosalisilik asid, kortikosteroid (oral budesonid, prednisolon veya iv metil prednisolon), immünmodülatör (azatioprin, ve/veya methotreksat), biyoterapi (infliksimab veya adalimumab), enteral beslenme ve cerrahi tedavi başlıkları altında gruplandırılmıştır. Cerrahi tedavi sadece rezeksiyon cerrahisi ile sınırlandırılmıştır. İzlem süresince bu tedavilerden birini bir kez almış olması “maruziyet” olarak kabul edilmiştir.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizi “SPSS for Windows 11.5” paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için frekans (%), sürekli değişkenler



için ise verilerin dağılımının normallik durumuna göre ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında; bağımlılık durumu ve gözlemlere düşen gözlem sayısının beklenen değerleri göz önünde bulundurularak Ki kare, Fisher'ın Exact testi veya McNemar testleri kullanılmıştır. Bağımlı iki sürekli değişkenin karşılaştırılmasında Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek testi, bağımsız iki sürekli değişkenin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümle elde edilmiş yüzdelerin karşılaştırılmasında ise Cochran Q testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

Bu çalışmaya toplam 49 hasta alındı, bunlardan 2 tanesi takiplerinin yetersiz olması, 1 tanesi ise patoloji tanısının dış merkezde konulmuş olması nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Sonuç olarak çalışmaya İBH tanısı konulan ve en az bir yıllık izlemi olan toplam 46 hasta dahil edildi. Tanı anındaki klinik, laboratuvar, endoskopik ve histopatolojik özelliklerine göre 46 hastanın 28'i ÜK (%60,9), 15'i CH (%32,9), 3'ü ise İndetermine Kolit (%6,5) tanısı aldı. İndetermine kolitli olan hasta sayısı istatistiksel analiz yapılması açısından yetersiz olduğu için alt grup analizleri ÜK ile CH için yapıldı.

### 4.1. Hastaların tanı anındaki değerlendirmeleri

#### 4.1.1. Demografik Özellikleri

Kırkaltı hastanın 24'ü erkek (%52,2), 22'si ise kız (%47,8) idi (Tablo 4.1). Hastaların tanı anındaki ortalama yaşları  $107,6 \pm 67,2$  ay (6-217) idi (Tablo 4.1). Tanı anında 8 hasta (%17,4) 2 yaş altında, 6 hasta (%13) 2-5 yaş arasında, 17 (%37) hasta 5-12 yaş arasında, 15 (%32,6) hasta ise 12 yaşından büyüktü (Tablo 4.2). Hastaların %69,5'ini 5 yaş üstündeki çocuklar oluşturmaktadır.

Alt grup analizi yapıldığında, ÜK'li hastalarda E/K oranı 1,3; CH olanlarda 0,8 idi. İstatistiksel olarak grupların cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,64$ ) (Tablo 4.1). Tanı anında ÜK'li hastaların yaş ortalaması  $108,2 \pm 64,6$  ay olup, CH olanların ise  $109,5 \pm 72,2$  idi. Arada istatistiksel olarak fark bulunmadı ( $p=0,89$ ). Yaş grupları dağılımları açısından her iki grup kıyaslandığında ÜK'li hastalar ile CH olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p:0,96$ ) (Tablo 4.2).

Akraba evliliği hastaların 9'unda (%19,5) saptandı. Bunların 7'sinde (%15,2) 2. derece kuzen evliliği, 2'sinde ise (%4,3) 3. derece kuzen evliliği bulunmakta idi. Kırkaltı hastanın sadece 4'ünde (%8,7) ailede İBH öyküsü vardı.

**Tablo 4.1.** Hastaların demografik özellikleri

	Tüm hastalar n=46	ÜK (n=28)	CH (n=15)	P
Tanı alma yaşı (ay) (ortalama ± SD)	107,6 ± 67,2	108,3 ± 64,6	109,5 ± 72,3	0,89
Cinsiyet n, (%)				
Erkek	24, (52,2)	16, (57,1)	7, (46,7)	0,64
Kız	22, (47,8)	12, (42,9)	8, (53,3)	

**Tablo 4.2.** Hastaların tanı anındaki yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları	Tüm hastalar n=46		ÜK (n=28)		CH (n=15)		P
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
<2 yaş	8	(17)	4	(14)	3	(20)	0,96
2-5 yaş	6	(13)	3	(10,7)	2	(13,3)	
5-12 yaş	17	(37)	12	(43)	5	(33,3)	
>12 yaş	15	(32)	9	(32)	5	(33,3)	

#### 4.1.2. Hastaların Başvuru Yakınmaları

Hastalarımızda tanı anında en sık görülen belirtiler sırasıyla ishal (%87), rektal kanama (%56,5), karın ağrısı (%56,5), kilo kaybı (%45,7) ve ateş (%30,4) idi (Tablo 4.3). Rektal kanama ÜK hastalarında daha sık görülürken ( $p<0,001$ ), ateş Crohn hastalarında daha fazla görüldü ( $p=0,004$ ). Tanı anında kilo alımında duraklama tüm hastaların %17,4'ünde mevcut olup ÜK'li hastalara (%7,1) göre CH'li hasta (%40) grubunda daha fazla saptandı ( $p=0,025$ ) (Tablo 4.3).

Tanı anında ekstraintestinal hastalık 12 hastada (%26,1) saptandı. Ülseratif kolit ve CH'liler arasında ekstraintestinal hastalık sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=1,0$ ) (Tablo 4.4). Ekstraintestinal bulguların %75'ini ağız yaraları, %25'ini ise hepatobiliyer tutulum ve artrit gibi diğer ekstraintestinal tutulumlar oluşturmaktaydı. Ayrıca hastaların 6'sına (%13) Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) eşlik etmekte idi. Bu hastaların 3'ü CH, 3'ü ÜK idi. Ailevi akdeniz ateşi ile

birlikte görülme oranı CH olanlarda %20 iken, ÜK olanlarda %10 idi.

**Tablo 4.3.** Hastaların tanı anındaki yakınmaları

	Tüm hastalar (n=46)		ÜK (n=28)		CH (n=15)		p değeri
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
İshal	40	(87)	25	(89,3)	13	(86,7)	1,0
Rektal kanama	26	(56,5)	23	(82,1)	2	(13,3)	<b>&lt;0,001</b>
Karın ağrısı	26	(56,5)	15	(53,6)	8	(53,3)	0,98
Kilo alımında duraklama	8	(17,4)	2	(7,1)	6	(40)	<b>0,025</b>
Kilo kaybı	15	(32)	10	(35,7)	9	(60)	0,12
Ateş	14	(30)	4	(14,3)	9	(60)	<b>0,004</b>

**Tablo 4.4.** Tanı anında ekstraintestinal hastalıklar

	Tüm hastalar (n=46)		ÜK (n=28)		CH (n=15)		p değeri
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Ağız yarası	10	(21,7)	5	(17,9)	4	(26,7)	0,69
Artrit	2	(4)	2	(7,1)	-	-	0,53
Hepatobiliyer hastalık	1	(2)	1	(3,6)	-	-	1,0
Böbrek taşı	-	-	-	-	-	-	
Göz	-	-	-	-	-	-	

Perianal hastalık tanı anında tüm hastaların 13'ünde görüldü (%28,3). Perianal hastalık ÜK'li hastalara kıyasla CH olanlarda daha fazla saptandı (%17,9 & %53,3) (p=0,034). Perianal bulgulardan deri takısı CH'li hastalarda daha fazla saptandı (p=0,04). Anal fissür ve fistül de CH'lilerde daha sık görülmesine rağmen anal fissür ve fistül sıklığı açısından ÜK ve CH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Tanı anında perianal hastalık

	Tüm hastalar (n=46)		ÜK (n=28)		CH (n=15)		p değeri
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
<b>Perianal hastalık</b>	<b>13</b>	<b>(28,2)</b>	<b>5</b>	<b>(17,9)</b>	<b>8</b>	<b>(53,3)</b>	<b>0,03</b>
Deri takısı	7	(16,3)	2	(7,1)	5	(33,3)	<b>0,04</b>
Anal fissür	10	(23,3)	4	(14,3)	6	(40)	0,073
Fistül	2	(4,7)	-	-	2	(13,3)	0,11
Apse	-	-	-	-	-	-	

#### 4.1.3. Endoskopik Tutulum Yeri

Paris sınıflamasına göre tanıda ÜK olan hastaların %50'sinde pankolit (E4), %25'inde sol kolon tutulumu (E2), %14,3'ünde yaygın tutulum (E3), %10,7'sinde ise ülseratif proktit (E1); CH olanların %53,3'ünde ileokolonik (L3), %40'ında kolonik, %6,7'sinde ise proksimal üst GİS tutulumu (L4a) mevcuttu. Crohn fenotipine bakıldığında bir hasta dışında tüm CH'li hastalar (%93,3) darlık ve penetrasyon bulunmayan inflamatuvar tip (B1) hastalığa sahipti. Sadece bir hastada (%6,6) penetrasyon fenotipinde (B3) CH mevcuttu (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Tanı anında hastalığın lokalizasyonu ve davranış fenotipi

ÜK (n=28)		CH (n=15)			
	n, (%)		n, (%)		n, (%)
<b>E1</b>	3, (10,7)	<b>L1</b>	-	<b>B1</b>	14, (93,3)
<b>E2</b>	7, (25)	<b>L2</b>	6, (40)	<b>B2</b>	-
<b>E3</b>	4, (14,3)	<b>L3</b>	8, (53,3)	<b>B3</b>	1, (6,6)
<b>E4</b>	14, (50)	<b>L4a</b>	2, (6,7)	<b>B2-B3</b>	-
		<b>L4b</b>	-		

#### 4.1.4. Hastaların Tanı Anındaki Laboratuvar Bulguları

Serolojik belirteçlerden ANCA 37 hastada, ASCA ise 34 hastada bakılmış idi. ANCA hastaların 14'ünde (%37,8), ASCA ise 3'ünde (%8,8) pozitif saptandı. ANCA ve ASCA pozitifliği açısından ÜK'li ve CH'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Tanı anında ANCA ve ASCA pozitifliği

	Tüm hastalar (n=46)		ÜK (n=28)		CH (n=15)		p değeri
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
ANCA (n=37)	14	(37,8)	9	(39,1)	5	(38,5)	1,0
ASCA (n=34)	3	(8,8)	1	(5,3)	2	(15,4)	0,55

Tanı anında hemogram, albümin ve akut faz reaktanlarına hastaların hepsinde bakılmış idi. Albümin değeri CH olanlarda ÜK'li hastalara göre daha düşük, CRP düzeyi ise daha yüksek saptandı (Tablo 4.8). Diğer laboratuvar parametreleri açısından gruplar arasında fark bulunmadı.

**Tablo 4.8.** Tanı anında hastaların hemogram, albümin, AFR değerleri

	Tüm hastalar (n=46)	ÜK (n=28)	CH (n=15)	p
Hb (g/dL)	11,4±2,3	11,8±2,2	10,7±2,4	0,12
MCV (fL)	76,8±8,9	77,6±8,2	76,2±9,1	0,75
RDW (%)	16,4±4,0	15,7±4,0	17,7±4,1	0,66
BK (x10 <sup>9</sup> /L)	12,8±6,9	12,6±6,6	14,1±7,8	0,48
Plt (x10 <sup>9</sup> /L)	455,3±175,7	450,0±148,3	469,0±234,7	0,74
Alb (g/dL)	3,6±0,7	3,7±0,7	3,15±0,8	<b>0,013</b>
CRP (mg/L)	25,8±40,3	17,4±31,4	46,6±50,9	<b>0,047</b>
Sedim (mm/sa)	39,4±28,6	36,0±23,7	50,9±35,0	0,23

\*Veriler ortalama ± SD olarak verildi.

Hastalarda tanı anında en sık görülen laboratuvar bozuklukları sırasıyla sedimantasyon yüksekliği, anemi, trombositoz, hipoalbüminemi ve CRP yüksekliği idi. Tanı anında anemi, lökositoz, trombositoz, hipoalbüminemi, sedim ve CRP yüksekliği ÜK'li hastalara kıyasla CH'li hastalarda daha sık görülmesine rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4.9). Tanıda ferritin, albümin, sedim, CRP, trombosit parametrelerinin hepsi normal olan yalnızca 2 hasta vardı. Bunlardan biri ÜK, diğeri ise CH olan bir hasta idi.

**Tablo 4.9.** Tanı anında hastaların anemi, lökositoz, trombositoz, hipoalbüminemi, CRP ve sedim yüksekliği sıklıkları ve iki grubun karşılaştırılması

	Tüm hastalar (n=46)		ÜK (n=28)		CH (n=15)		p değeri
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Anemi	23	(50)	13	(46,4)	9	(60)	0,39
Lökositoz	9	(19,5)	5	(17,9)	4	(26,7)	0,49
Trombositoz	21	(45,6)	12	(42,9)	8	(53,3)	0,51
Hipoalbüminemi	20	(43,4)	10	(35,7)	9	(60)	0,12
CRP yüksekliği	19	(41,3)	10	(35,7)	9	(60)	0,12
Sedim yüksekliği	30	(65)	18	(64,3)	11	(73,3)	0,54

Eser element, vitamin düzeyleri açısından bakıldığında tanı anında ferritin ortalaması Crohn hastalarında daha yüksek bulundu ( $p=0,009$ ), vitamin B12, folik asit, çinko ortalamaları açısından ise gruplar arasında fark bulunmadı (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Tanı anında hastaların ferritin, vit B12, folik asit, çinko değerleri

	Tüm hastalar (n), ortalama $\pm$ SD		ÜK (n), ortalama $\pm$ SD		CH (n), ortalama $\pm$ SD		p değeri
	(n)	ortalama $\pm$ SD	(n)	ortalama $\pm$ SD	(n)	ortalama $\pm$ SD	
Ferritin (ng/mL)	(39)	58,5 $\pm$ 83,1	(22)	24,5 $\pm$ 22,6	(14)	139,9 $\pm$ 141,2	<b>0,009</b>
Vit B12 (pg/mL)	(32)	455,8 $\pm$ 357,0	(18)	387,0 $\pm$ 218,4	(11)	620,2 $\pm$ 512,7	0,11
Folik asit (ng/mL)	(30)	9,9 $\pm$ 4,8	(17)	10,9 $\pm$ 5,0	(11)	8,9 $\pm$ 4,7	0,2
25-OH D vitamini (nmol/L)	(41)	17,6 $\pm$ 13,0	(24)	19,0 $\pm$ 14,8	(14)	16,3 $\pm$ 10,5	0,56
Çinko (mcg/mL)	(33)	89,2 $\pm$ 25,7	(18)	93,0 $\pm$ 25,8	(12)	79,0 $\pm$ 25,2	0,15

\*Veriler ortalama  $\pm$  SD olarak verildi.

Tanı anında demir eksikliği çalışmaya alınan hastaların %66'sında (26/39), çinko eksikliği %31,3'ünde (10/32), B12 vitamin eksikliği %6,3'ünde (2/32), D vitamini eksikliği %92,1'inde (35/41), ciddi D vitamini eksikliği ise %21,1'inde (8/41) mevcuttu. Demir eksikliği ÜK'li hastalarda Crohn hastalarına kıyasla daha sık görüldü. Çinko, B12 ve ciddi D vitamini eksikliği Crohn hastalarında daha sık görülmesine rağmen gruplar arasında fark bulunmadı. Çalışmaya alınan ve folik asit düzeyi bakılan 30 hastanın hiçbirinde folik asit eksikliği saptanmadı (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Tanıda hastaların demir, çinko, vitamin B12, folik asit eksikliği sıklıkları açısından ülseratif kolit ve Crohn hastalarının karşılaştırılması

	Tüm hastalar		ÜK		CH		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
<b>Demir eksikliği (n=39)</b>	26	(66)	18/22	(81,8)	5/14	(35,7)	<b>0,005</b>
<b>B12 eksikliği (n=32)</b>	2	(6,3)	0		1 /11	(9,1)	0,27
<b>Folik asit eksikliği (n=30)</b>	-		-		-		
<b>D vit eksikliği (n=41)</b>	38	(92,7)	22/24	(91,7)	13/14	(92,9)	1,0
<b>Ciddi D vit eksikliği (n=41)</b>	8	(21,1)	4/27	(16,7)	4/15	(28,6)	0,43
<b>Çinko eksikliği (n=33)</b>	10	(31,3)	4 /18	(22,2)	6 /12	(50)	0,13

#### 4.1.5. Tanı Anında Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Tanı anında hastaların PCDAİ ve PUCAİ ortalamaları ile hastalık aktivitesini dereceleri Tablo 4.12'de verilmiştir. Buna göre tanı anında CH olanların %66,7'sinde (10/15) şiddetli aktif hastalık, %33,3'ünde (5/15) ise orta derece aktif hastalık mevcuttu. Ülseratif kolitli hastaların ise tanıda %64,2'sinde (18/28) orta aktif hastalık, %35,7'sinde (10/28) ise şiddetli aktif hastalık mevcuttu. Crohn hastalarında şiddetli aktif hastalık oranının ÜK'lilere göre yüksek olduğu saptandı (p=0,052).



**Tablo 4.12.** Tanı anında Crohn ve Ülseratif kolitli hastaların hastalık aktivite indeksleri

	PCDAI	PUCAI	p
Ortalama $\pm$ SD	42,0 $\pm$ 19,2	33,9 $\pm$ 13,3	
İnaktif hastalık n, (%)	-	-	
Orta aktif hastalık n,(%)	5, (33,3)	18, (64,2)	
Şiddetli aktif hastalık n,(%)	10, (66,7)	10, (35,7)	0,052

#### 4.1.6. Tanı Anında Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Tanı anında hastaların antropometrik ölçümleri Tablo 4.13’de verilmiştir. Tanı anında hastaların ortalama YGA z skoru  $-1,07 \pm 2,0$ , YGB z skoru  $-0,77 \pm 1,5$ , VKİ z skoru ise  $-0,7 \pm 1,5$  olarak saptandı. Tanı anında ÜK ve Crohn hastalarının antropometrik ölçümlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 4.13.** Tanı anında hastaların antropometrik ölçümleri

	Tüm hastalar (n=46)	ÜK (n=28)	CH (n=15)	p değeri
VA persentili	29,2 $\pm$ 28,0	31,4 $\pm$ 27,3	24,0 $\pm$ 31,8	0,1
Boy persentili	34,1 $\pm$ 28,1	35,0 $\pm$ 27,8	32,4 $\pm$ 32,0	0,9
VKİ	16,7 $\pm$ 3,1	17,2 $\pm$ 3,3	15,7 $\pm$ 2,7	0,3
YGA z skoru	-1,07 $\pm$ 2,0	-0,65 $\pm$ 1,1	-1,9 $\pm$ 3,0	0,11
YGB z skoru	-0,77 $\pm$ 1,5	-0,6 $\pm$ 1,2	-1,1 $\pm$ 2,2	0,64
BGA z skoru	0,98 $\pm$ 0,14	0,88 $\pm$ 0,15	0,95 $\pm$ 0,14	0,13
VKİ z skoru	-0,7 $\pm$ 1,5	-0,45 $\pm$ 1,2	-1,4 $\pm$ 1,9	0,6

\*Veriler ortalama  $\pm$  SD olarak verildi.

Tanı anında 10 hastanın (%21,7) vücut ağırlığı, 8 hastanın (%17,4) ise boyu 3 persentilin altında idi. Vücut ağırlığı 3. persentilin altında olan hasta sayısı CH’li hasta grubunda daha fazla idi (p=0,019).

Tanı anında hastaların %19,5'unun VKİ percentili 5'in altındaydı. Vücut kitle indeksi 5 percentilin altında olan hasta sayısı CH'li hasta grubunda daha fazla idi (p=0,046).

Tanı anında hastaların %71,7'sinin VKİ z skorları normal sınırlarda idi. Fazla kilolu (+1 SD  $\leq$  VKİ z skoru < +2 SD) olan 5 (%10,9) hasta vardı. Bunların 4'ü ÜK, 1 tanesi ise Crohn hastası idi. Arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,64). Şişman hasta hiç yoktu. Tanı anında hastaların %17,4'ü düşük kilolu (YGA<-2 SD) idi. Düşük kilolu çocukların oranı CH'de daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmadı (p=0,1). Hastaların %17,4'ünde ağır malnutrisyon (VKİ z skoru <-2), %13'ünde ise büyüme geriliği (YGB z skoru < -2) mevcut idi. Ağır malnutrisyonun ÜK hastalarına kıyasla Crohn hastalarında daha sık görüldüğü saptandı (p=0,031) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Tanı anında hastaların fiziksel büyüme geriliği açısından değerlendirilmesi

	Tüm hastalar (n=46)		ÜK (n=28)		CH (n=15)		p değeri
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
VAp<3p	10	(21,7)	3	(10,7)	7	(46,7)	<b>0,019</b>
Boy p <3p	8	(17,4)	5	(17,9)	3	(20,0)	1,0
VKİ p < 5p	9	(19,5)	3	(10,7)	6	(40)	<b>0,046</b>
YGA z skoru < -2 SD	8	(17,4)	3	(10,7)	5	(33,3)	0,1
YGB z skoru < -2 SD	6	(13,0)	4	(14,3)	2	(13,3)	1,0
VKİ z skoru < -2 SD	8	(17,4)	2	(7,1)	6	(40)	<b>0,031</b>
+1 SD $\leq$ VKİ z skoru < +2 SD	5	(10,9)	4	(14,3)	1	(6,7)	0,64
VKİ z skoru $\geq$ +2 SD	0	-	0	-	0	-	

Tanı anında 44 hastanın 16'sında (%36,4) akut malnütrisyon saptandı. Akut malnütrisyonun ağırlık derecesine baktığımızda 16 hastanın %81,2'sinin hafif, %12,5'unun ağır, % 6,2'sinin ise orta derece akut malnütrisyonu olduğu gözlemlendi. Tanı anında akut malnütrisyonu ÜK hastalarına göre Crohn hastalarında belirgin

olarak daha fazla rastlanmasına rağmen (%28,6& %61,5) hasta sayısının az olmasına bağlı olarak p değeri istatistiksel olarak sınırdan anlamlı saptandı (p=0,05) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** Tanı anında akut malnütrisyon sıklığı

	<b>Tüm hastalar (n=44)</b>	<b>ÜK (n=28)</b>	<b>CH (n=13)</b>	<b>p değeri</b>
	n,(%)	n, (%)	n, (%)	
<b>Toplam</b>	16, (36,4)	8, (28,6)	8, (61,5)	0,05
Hafif	13, (%29,5)	7, (25,0)	6, (46,1)	
Orta	1, (%2,27)	1, (3,0)	-	
Ağır	2, (%4,5)	-	2, (15,3)	

#### 4.2. Hastaların Maksimum İzlemdaki Değerlendirmeleri

Hastalar ortalama  $44,6 \pm 34,4$  ay (12-150) takip edildiler. Ülseratif kolitli hastaların ortalama izlem süreleri ( $46,4 \pm 38,7$  ay) ile Crohn hastalarının ortalama izlem süreleri ( $44,4 \pm 28,9$  ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,8).

##### 4.2.1. Hastaların Maksimum İzlemdaki Laboratuvar Bulguları

Maksimal izlemden hastaların hepsinde hemogram, albümin ve akut faz reaktanlarına bakılmış idi. Maksimal izlemden tanı anına kıyasla, Hb ve albumin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı ve akut faz reaktanlarında ise istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** Hastaların tanı anındaki ve maksimal izlemdeki hemogram, albümin ve AFR değerlerinin kıyaslanması

	Tanı anında (n=46)	Maksimal izlem (n=46)	p değeri
Hb (g/dL)	11,4±2,3	13,1±1,5	<0,001
MCV (fL)	76,8±8,9	80,7±8,2	<0,001
RDW (%)	16,4±4,0	14,7±1,9	0,001
BK (x10 <sup>9</sup> /L)	12,8±6,9	8,07±2,46	<0,001
Plt (x10 <sup>9</sup> /L)	455,3±175,7	310,0±86,9	<0,001
Alb (g/dL)	3,6±0,7	4,3±0,44	<0,001
CRP (mg/L)	25,8±40,3	6,7±13,6	0,003
Sedimantasyon (mm/sa)	39,4±28,6	15,3±16,6	<0,001

\*Veriler ortalama ± SD olarak verildi.

Ülseratif kolitli hastaların tanı anındaki ve maksimal izlemdeki hemogram, albumin ve akut faz reaktanları kıyaslandığında Hb ve albumin değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı ve akut faz reaktanlarında ise istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. MCV ve RDW ortalamaları arasında ise anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.17).

Crohn hastalarının tanı anındaki ve maksimal izlemdeki hemogram, albumin ve akut faz reaktanları kıyaslandığında; Hb, albumin, MCV ve RDW değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı ve akut faz reaktanlarında ise istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (Tablo 4.17).

Maksimal izlemde ÜK'li ve CH'li hastaların hemogram, albumin ve akut faz reaktanları kıyaslandığında CH'li hastaların Hb ortalaması ÜK'li hastalardan anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,048), MCV, RDW, BK, Plt, albümin, CRP ve sedimantasyon ortalamaları arasında ise fark saptanmadı (Tablo 4.17).

**Tablo 4.17.** Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının tanı anındaki ve maksimal izlemdeki hemogram, albümin ve AFR düzeylerinin kıyaslanması

	ÜK			CH			P3
	Tanı (n=28)	Maksimal izlem (n=28)	P1	Tanı (n=15)	Maksimal izlem (n=15)	P2	
Hb (g/dL)	11,8±2,2	13,4±1,36	<0,001	10,7±2,4	12,5±1,65	0,005	0,048
MCV (fL)	77,6±8,2	81,0±8,1	0,059	76,2±9,1	80,4±8,8	0,009	0,9
RDW (%)	15,7±4,0	14,5±1,9	0,068	17,7±4,1	14,9±2,0	0,002	0,48
BK (x10 <sup>9</sup> /L)	12,6±6,6	8,03±1,93	<0,001	14,1±7,8	8,2±3,46	0,01	0,79
Plt (x10 <sup>9</sup> /L)	450,0±148,3	307,7±74,9	<0,001	469,0±234,7	303,0±104,4	0,02	0,86
Alb (g/dL)	3,7±0,7	4,36±0,45	<0,001	3,15±0,8	4,3±0,47	0,001	0,78
CRP (mg/L)	17,4±31,4	7,43±13,3	0,06	46,6±50,9	6,2±15,8	0,009	0,68
Sedimentasyon (mm/sa)	36,0±23,7	13,7±15,0	<0,001	50,9±35,0	18,4±20,1	0,008	0,41

\*Veriler ortalama ± SD olarak verildi.

P1: ÜK'li çocukların tanı anında ve maksimal izlemde kıyaslanması

P2: CH'li çocukların tanı anında ve maksimal izlemde kıyaslanması

P3: Maksimal izlemde ÜK'li ve CH'li hastaların kıyaslanması

Tanı anına kıyasla maksimal izlemde anemi, trombositoz, lökositoz, hipoalbuminemi, sedim ve CRP yüksekliği sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (Tablo 4.18).

**Tablo 4.18.** Hastaların tanı ve maksimal izlemdeki anemi, AFR yüksekliği, trombositoz ve hipoalbuminemi sıklığının karşılaştırılması

	Tanı anında (n=46)		Maksimal izlem (n=46)		p değeri
	n	(%)	n	(%)	
Anemi n,(%)	23	(50)	6	(13)	<0,001
Lökositoz n,(%)	9	(19,5)	1	(2,2)	0,021
Trombositoz n,(%)	21	(45,6)	4	(8,7)	<0,001
Hipoalbuminemi n,(%)	20	(43,4)	2	(4,3)	<0,001
CRP yüksekliği n,(%)	19	(41,3)	8	(17,8)	0,021
Sedim yüksekliği n,(%)	30	(65)	11	(23,9)	<0,001

Ülseratif kolitli hastalarda tanı anına göre maksimal izlemde anemi, trombositoz, hipoalbuminemi ve sedimantasyon yüksekliği sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede azalırken, lökositoz ve CRP yüksekliği sıklığı açısından ise fark bulunmadı (Tablo 4.19, P1).

Crohn hastalarında ise tanı anına kıyasla maksimal izlemde anemi, trombositoz, hipoalbuminemi, CRP ve sedimantasyon yüksekliği sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede azalırken, lökositoz sıklığı açısından fark bulunmadı (Tablo 4.19, P2).

Anemi, trombositoz, lökositoz, hipoalbuminemi ve AFR yüksekliği sıklığı açısından maksimal izlemde ülseratif kolitli ve Crohn hastaları kıyaslandığında; anemi CH'li hastalarda daha sık görülmesine rağmen istatistiksel olarak aradaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0,16$ ) (Tablo 4.19, P3). Diğer parametreler açısından da fark saptanmadı.

**Tablo 4.19.** Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının tanı anında ve maksimal izlemdeki anemi, AFR yüksekliği, trombositoz ve hipoalbuminemi sıklığının kıyaslanması

	ÜK					CH					
	Tanı anında (n=28)		Maksimal izlemde (n=28)		P1	Tanı anında (n=15)		Maksimal izlemde (n=15)		P2	P3
<b>Anemi n,(%)</b>	13	(46,4)	2	(7,1)	<b>0,001</b>	9	(60)	4	(26,7)	<b>0,063</b>	0,16
<b>Lökositoz n,(%)</b>	5	(17,9)	-	-	-	4	(26,7)	1	(6,7)	0,37	0,34
<b>Trombositoz n,(%)</b>	12	(42,9)	2	(7,1)	<b>0,002</b>	8	(53,3)	1	(6,7)	0,016	1,0
<b>Hipoalbuminemi n,(%)</b>	10	(35,7)	1	(3,6)	<b>0,004</b>	9	(60)	1	(6,7)	<b>0,008</b>	1,0
<b>CRP yüksekliği n,(%)</b>	10	(35,7)	8	(28,6)	0,34	9	(60)	3	(21,4)	<b>0,031</b>	0,72
<b>Sedim yüksekliği n,(%)</b>	18	(64,3)	6	(21,4)	<b>&lt;0,001</b>	11	(73,3)	4	(26,7)	<b>0,039</b>	0,71

P1: ÜK'li çocukların tanı anında ve maksimal izlemde kıyaslanması

P2: CH'li çocukların tanı anında ve maksimal izlemde kıyaslanması

P3: Maksimal izlemde ÜK'li ve CH'li hastaların kıyaslanması

Hastaların tanı anında ve maksimal izlemdeki ferritin, vitamin B 12, folik asit, 25-OH D vitamini ve çinko düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.20).

**Tablo 4.20.** Hastaların tanı anındaki ve maksimal izlemdeki ferritin, vitamin B12, folik asit, çinko düzeyinin kıyaslanması

	Tanı anında		Maksimal izlem		p değeri
	n	ortalama±SD	n	ortalama±SD	
Ferritin (ng/mL)	39	58,5±83,1	33	43,7±42,9	0,99
Vit B12 (pg/mL)	32	455,8±357,0	16	493,8±315,2	0,67
Folik asit (ng/mL)	30	9,9±4,8	12	14,0±6,5	0,4
25-OH D vitamini (nmol/L)	41	17,6±13,0	41	20,8±12,5	0,27
Çinko (mcg/mL)	33	89,2±25,7	15	90,0±32,9	0,58

\*Veriler ortalama ± SD olarak verildi.

Ülseratif kolitli hastaların tanı anındaki ve maksimal izlemdeki ferritin, vitamin B12, folik asit, 25 OH D vitamini, çinko düzeyleri kıyaslandığında ferritin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken, diğer parametreler açısından fark bulunmadı (Tablo 4.21, P1).

Crohn hastalarının tanı anındaki ve maksimal izlemdeki ferritin, vitamin B12, folik asit, 25 OH D vitamini, çinko düzeyleri kıyaslandığında ise ferritin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanırken, diğer parametreler açısından fark bulunmadı (Tablo 4.21, P2).

Maksimal izlemde ülseratif kolitli ve CH'li hastaların ferritin, vitamin B12, 25 OH D vitamini, folik asit, çinko düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.21, P3).



**Tablo 4.21.** Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının tanı anında ve maksimal izlemdeki ferritin, vitamin B12, folik asit, çinko değerlerinin kıyaslanması

	ÜK			CH			P3
	Tanı	Maksimal izlem	P1	Tanı	Maksimal izlem	P2	
<b>Ferritin (ng/mL)</b>	24,5±22,6 (n=22)	38,7±33,2 (n=22)	<b>0,039</b>	139,9±141,2 (n=14)	69,8±61,3 (n=8)	<b>0,036</b>	0,22
<b>Vit B12 (pg/mL)</b>	387,0±218,4 (n=18)	395,8±223,3 (n=9)	0,75	620,2±512,7 (n=11)	751,0±381,4 (n=5)	0,46	0,06
<b>Folik asit (ng/mL)</b>	10,9±5,0 (n=17)	11,8±5,7 (n=6)	1,0	8,9±4,7 (n=11)	18,5±5,0 (n=5)	0,27	0,053
<b>25-OH D vitamini</b>	19,0±14,8 (n=24)	21,0±13,0 (n=24)	0,53	16,3±10,5 (n=14)	18,6±12,7 (n=14)	1,0	0,46
<b>Çinko (mcg/mL)</b>	93,0±25,8 (n=18)	73,2±15,9 (n=8)	0,6	79,0±25,2 (n=12)	109,1±37,9 (n=7)	0,22	0,09

\*Veriler ortalama ± SD olarak verildi.

P1: ÜK'li çocukların tanı anında ve maksimal izlemde kıyaslanması

P2: CH'li çocukların tanı anında ve maksimal izlemde kıyaslanması

P3: Maksimal izlemde ÜK'li ve CH'li hastaların kıyaslanması

Maksimal izlemde hastalarda vitamin ve eser element eksikliği sıklıkları Tablo 4.22'de verilmiştir. Çalışmaya alınan hastalar tanı anında ve maksimal izlemde vitamin ve eser element eksikliği açısından kıyaslandığında, arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tanı anına kıyasla maksimal izlemde gerek ÜK'li hastalarda gerek CH'li hastalarda demir, vit B12, 25-OH D vitamini ve çinko eksikliği sıklığı azalmakla birlikte istatistiksel olarak arada anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.23).

Maksimal izlemde ÜK'li ve CH'li hastalar demir, vit B12, 25-OH D vitamini ve çinko eksikliği sıklığı açısından kıyaslandığında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.23).

**Tablo 4.22.** Hastaların tanı anında ve maksimal izlemdeki vitamin ve eser element eksikliği sıklığının kıyaslanması

	Tanı anında		Maksimal izlem		p değeri
	n	(%)	n	(%)	
Demir eksikliği	26/39	(66)	17/33	(36,9)	0,45
B12 eksikliği	2/32	(6,3)	2/16	(12,5)	0,37
D vitamini eksikliği	38/41	(92,6)	31/41	(75,6)	0,22
Ciddi D vitamini eksikliği	9/41	(22)	7/41	(17)	0,79
Çinko eksikliği	10/33	(31,3)	3/15	(20)	0,28
Folik asit eksikliği	-/30		-/12	-	

**Tablo 4.23.** Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının tanı anında ve maksimal izlemdeki vitamin ve eser element eksikliği sıklığının kıyaslanması

	ÜK					CH					P3
	Tanı anında		Maksimal izlemde		P1	Tanı anında		Maksimal izlemde		P2	
	n	(%)	n	%		n	%	n	%		
Demir eksikliği	18/22	(81,8)	12/22	(54,5)	0,2	5/14	(35,7)	2/8	(28,6)	1,0	0,39
B12 eksikliği,	-	-	2/9	(22,2)	-	1 /11	(9,1)	-/5	-	-	0,5
D vitamini eksikliği	22/27	(91,7)	18/27	(75,0)	0,45	13/15	(92,9)	12/13	(85,7)	1,0	0,68
Ciddi D vitamini eksikliği	4/27	(16,7)	4/27	(16,7)	1,0	4/15	(28,6)	3/13	(21,4)	1,0	1,0
Çinko eksikliği	4 /18	(22,2)	3/9	(37,5)	1,0	6 /12	(50)	-/5	-	-	0,2
Folik asit eksikliği	-	-	-/8	-	-	-	-	-/7	-	-	-

P1: ÜK'li çocukların tanı anında ve maksimal izlemde kıyaslanması

P2: CH'li çocukların tanı anında ve maksimal izlemde kıyaslanması

P3: Maksimal izlemde ÜK'li ve CH'li hastaların kıyaslanması

#### 4.2.2. Maksimal İzlemede Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Hem CH'li hastaların hem ÜK'li hastaların hastalık aktivite indekslerinde maksimal izlemede tanı anına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı. Maksimum izlemede remisyon hastaların %61'inde sağlandı. Maksimum izlemede remisyon Crohn hastalarının %53,3'ünde, ÜK'li hastaların ise %71,4'ünde görüldü. Maksimal izlemede şiddetli aktif hastalık oranının CH'li hastalarda %66,7'den %6,7'ye; ÜK'lilerde ise %64,2'den %3,6'ya gerilediği saptandı (Tablo 4.24). Maksimal izlemede ÜK'li ve CH'li hastalar arasında hastalık şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,38).

**Tablo 4.24.** Tanı anında ve maksimal izlemede ülseratif kolit ve Crohn hastalarının hastalık aktivite indeksleri

	PCDAI		p	PUCAI		p
	Tanı anında	Maksimal izlemede		Tanı anında	Maksimal izlemede	
Ortalama ± SD	42,0±19,2	10,7±12,02	<0,001	33,9±13,3	6,07±9,1	<0,001
İnaktif hastalık n, (%)	-	8, (53,3)		-	20 (71,4)	
Orta aktif hastalık n,(%)	5, (33,3)	6, (40,0)		18, (64,2)	7, (25,0)	
Şiddetli aktif hastalık n,(%)	10, (66,7)	1 (6,7)		10, (35,7)	1, (3,6)	

#### 4.2.3. Tedavi

Hastaların izlem süresince aldıkları tedaviler Tablo 4.25'te belirtilmiştir. Hastaların %95,7'si (44/46) sistemik 5-ASA, %47,8'i (22/46) sistemik kortikosteroid tedavisi, %34,8'i (16/46) enteral beslenme, %32,6'sı (15/46) immünmodülatör tedavi %23,9'u (11/46) topikal 5-ASA, %6,5'u (3/46) infliksimab tedavisi aldı. Cerrahi tedavi hastaların %15,2'sine (7/46) uygulandı ve bu hastaların hepsi ÜK'li hastalar idi. Sistemik kortikosteroid kullanımı CH'li hastalarda daha fazla olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sistemik ASA kullanım sıklığı

ÜK'li ve CH'li hastalarda benzerdi. Enteral beslenme ve infliksimab tedavisinin CH'li hastalarda, topikal ASA tedavisinin ise ÜK'li hastalarda daha sık kullanıldığı saptandı (Tablo 4.25).

**Tablo 4.25.** Hastaların aldığı tedaviler ve ÜK ve Crohn hastalarının tedavi açısından kıyaslanması

	Tüm hastalar (n=46)	ÜK (n=28)	CH (n=16)	P değeri
5-ASA (sistemik) n, (%)	44 (95,7)	27, (96,4)	14, (93,3)	1,0
İndüksiyonda STR kullanımı n, (%)	22, (47,8)	12, (42,9)	10, (66,7)	0,13
Enteral beslenme n, (%)	16, (34,8)	7, (25,0)	9, (60,0)	<b>0,024</b>
İmmün modülatuvar n, (%)	15, (32,6)	9, (32,1)	6, (40,0)	0,6
5-ASA (topikal) n, (%)	11, (23,9)	10, (35,7)	-	<b>0,008</b>
Cerrahi n, (%)	7, (15,2)	7, (25,0)	-	0,07
İnfliksimab n, (%)	3, (6,5)	-	3, (20,0)	<b>0,037</b>

İndüksiyon tedavisinde steroid kullanılan hastaların tanı anındaki PUCAİ/PCDAİ ve CRP değerlerinin steroid kullanılmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (Tablo 4.26).

**Tablo 4.26.** İndüksiyonda steroid tedavisi kullanımının hastalık aktivite indeksleri ve CRP ile ilişkisi

	STR kullanımı (+)	STR kullanımı (-)	p değeri
Tanı anında			
PUCAİ	42,1 ± 11,9	27,9 ± 10,6	<b>0,006</b>
PCDAİ	49,7 ± 17,8	26,5 ± 11,4	<b>0,008</b>
CRP	36,1 ± 45,5	16,3 ± 33,1	<b>0,013</b>

\*ortalama ± SD

#### 4.2.4. Relaps

Hastalarımızın %26'sında (12/46) izlem süresince en az 1 kez relaps gözlemlendi. Ülseratif kolitli hastaların %28,6'sının (8/28), Crohn hastalarının ise %26,7'sinin (4/15) izlem süresince en az 1 kez relaps geçirdiği saptandı. İstatistiksel olarak relaps sıklığı açısından ÜK ve CH arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=1,0$ ) (Tablo 4.27). Relaps olan hastalarda cerrahi tedavinin (%41,6) relaps olmayan hastalara göre (%5,8) daha fazla uygulandığı gözlemlendi ( $p=0.009$ ). Ayrıca relaps olan hastalarda olmayanlara göre sistemik steroid tedavisinin (%91,7 & %32,4) ve immünmodülatör tedavisinin (%66,7 & %14,7) istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla kullanıldığı saptandı. Enteral beslenme, infliksimab ve aminosalisilat tedavilerinin kullanımında ise relaps olan grup ve relaps olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.28).

**Tablo 4.27.** ÜK ve CH gruplarının relaps oranlarının karşılaştırılması

	ÜK (n=28)	CH (n=15)	p değeri
Relaps (+) n, (%)	8, (28,6)	4 (26,7)	1,0
Relaps (-) n, (%)	20, (71,4)	11, (73,3)	

**Tablo 4.28.** Relaps olan hastalar ile relaps olmayan hastaların aldıkları tedavilerin karşılaştırılması

	Relaps(+) (n=12)	Relaps (-) (n=34)	p değeri
Cerrahi tedavi n, (%)	5, (41,6)	2, (5,8)	<b>0,009</b>
Sistemik steroid n, (%)	11, (91,7)	11, (32,4)	<b>&lt;0,001</b>
İmmün modulator n, (%)	10, (66,7)	5, (14,7)	<b>&lt;0,001</b>
Enteral beslenme n, (%)	5, (41,7)	11, (32,4)	0,72
İnfliksimab n, (%)	2, (16,7)	1, (2,9)	0,16
5-ASA (sistemik) n, (%)	12, (100)	32, (94,1)	1,0
5-ASA (topikal) n, (%)	4, (33,3)	7, (20,6)	0,44

#### 4.2.5. Maksimum İzlemede Hastaların Antropometrik Ölçümlerinin ve Büyüme Geriliğinin Değerlendirilmesi

Tanı anına kıyasla maksimal izlemede çalışmaya alınan tüm hastaların antropometrik parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme izlendi (Tablo 4.29).

**Tablo 4.29.** Hastaların tanı anındaki ve maksimal izlemedeki antropometrik ölçümlerinin kıyaslanması

	Tanı (n=46)	Maksimal izlem (n=46)	p değeri
<b>VA persentili</b>	29,2 ± 28,0	43,8 ± 27,9	<b>&lt;0,001</b>
<b>Boy persentili</b>	34,1 ± 28,1	40,2 ± 29,8	<b>0,03</b>
<b>VKİ</b>	16,7 ± 3,1	19,1 ± 3,5	<b>0,005</b>
<b>YGA z skoru</b>	-1,07 ± 2,0	-0,32 ± 1,2	<b>&lt;0,001</b>
<b>YGB z skoru</b>	-0,77 ± 1,5	-0,45 ± 1,3	<b>0,01</b>
<b>BGA z skoru</b>	0,98 ± 0,14	1,04 ± 0,14	<b>0,001</b>
<b>VKİ z skoru</b>	-0,7 ± 1,5	-0,02 ± 1,05	<b>0,001</b>

\*Veriler ortalama ± SD olarak verildi.

Tanı anına kıyasla maksimal izlemede CH olanlarda tüm antropometrik parametrelerde anlamlı artış izlenirken, ÜK'li hastalarda ise vücut ağırlığı persentili, VKİ ortalaması, YGA z skoru ve BGA z skorunda anlamlı artış görüldü. Maksimal izlemede ÜK ve CH'lilerin antropometrik ölçümleri kıyaslandığında arada anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.30).

**Tablo 4.30.** Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının tanı anında ve maksimal izlemdeki antropometrik ölçümlerinin kıyaslanması

	ÜK			CH			P3
	Tanı anında (n=28)	Maksimal izlemde (n=28)	P1	Tanı anında (n=15)	Maksimal izlemde (n=15)	P2	
<b>VA persentili</b>	31,4 ± 27,3	42,1 ± 26,7	<b>0,008</b>	24,0 ± 31,8	45,8 ± 29,8	<b>0,01</b>	0,62
<b>Boy persentili</b>	35,0 ± 27,8	37,3 ± 27,3	0,34	32,4 ± 32,0	45,7 ± 34,1	<b>0,017</b>	0,53
<b>VKİ</b>	17,2 ± 3,3	19,2 ± 3,8	<b>0,019</b>	15,7 ± 2,7	19,2 ± 3,15	<b>0,008</b>	0,9
<b>YGA z skoru</b>	-0,65 ± 1,1	-0,21 ± 0,91	<b>0,018</b>	-1,9 ± 3,0	-0,56 ± 1,7	<b>0,008</b>	0,91
<b>YGB z skoru</b>	-0,6 ± 1,2	-0,39 ± 0,93	0,15	-1,1 ± 2,2	-0,57 ± 1,9	<b>0,016</b>	0,5
<b>BGA z skoru</b>	0,88 ± 0,15	1,04 ± 0,16	<b>0,037</b>	0,95 ± 0,14	1,03 ± 0,11	<b>0,01</b>	0,86
<b>VKİ z skoru</b>	-0,45 ± 1,2	-0,11 ± 1,14	0,14	-1,4 ± 1,9	0,1 ± 0,9	<b>0,009</b>	0,6

\*Veriler ortalama ± SD olarak verildi

P1: ÜK'li çocukların tanı anında ve maksimal izlemde kıyaslanması

P2: CH'li çocukların tanı anında ve maksimal izlemde kıyaslanması

P3: Maksimal izlemde ÜK'li ve CH'li hastaların kıyaslanması

Maksimal izlemde vücut ağırlığı 3 persentilin altında olan hasta oranının %21,7'den %6,5'e (p=0.016), boyu 3 persentilin altında olan hasta oranının %17,4'den %6,5'e (p=0.12), VKI 5 persentilin altında olan hasta oranının ise %19,5'dan %10,9'a gerilediği (p=0.29) saptandı (Tablo 4.31).

Maksimal izlemde düşük kilolu olan hasta oranının %17,4'den %4,3'e (p=0,031), ağır malnütrisyon sıklığının %17,4'den %4,3'e (p=0,07), büyüme geriliği sıklığının ise %13'den %4,3'e (p=0,12) gerilediği gözlemlendi (Tablo 4.31).

**Tablo 4.31.** Hastaların tanı anındaki ve maksimal izlemdeki fiziksel büyüme geriliğinin kıyaslanması

	Tanı anında (n=46)		Maksimal izlem (n=46)		p değeri
	n	(%)	n	(%)	
<b>VA &lt;3p</b>	10	(21,7)	3	(6,5)	<b>0,016</b>
<b>Boy &lt;3p</b>	8	(17,4)	3	(6,5)	0,12
<b>VKİ &lt; 5p</b>	9	(19,5)	5	(10,9)	0,29
<b>YGA z skoru &lt; -2</b>	8	(17,4)	2	(4,3)	<b>0,031</b>
<b>YGB z skoru &lt; -2</b>	6	(13,0)	2	(4,3)	0,12
<b>VKİ z skoru &lt; -2</b>	8	(17,4)	2	(4,3)	0,07

Maksimal izlemde tanı anına kıyasla, hem ÜK'li hastalarda hem CH'li hastalarda büyüme geriliği, ağır malnütrisyon ve düşük kilolu olma sıklığında azalma olmasına rağmen hasta sayısının az olmasından dolayı istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmadı. Maksimal izlemde ÜK ve CH hastaları karşılaştırıldığında büyüme geriliği, ağır malnütrisyon ve düşük kilolu olma sıklığında açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.32).



**Tablo 4.32.** Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının tanı anında ve maksimal izlemdeki fiziksel büyüme geriliğinin kıyaslanması

	ÜK					CH					P3
	Tanı anında (n=28)		Maksimal izlemde (n=28)		P1	Tanı anında (n=15)		Maksimal izlemde (n=15)		P2	
	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)		
<b>VAp&lt;3p</b>	3	(10,7)	1	(3,6)	0,5	7	(46,7)	2	(13,3)	0,06	0,53
<b>Boy p &lt;3p</b>	5	(17,9)	1	(3,6)	0,21	3	(20,0)	2	(13,3)	1,0	0,53
<b>VKİ p &lt; 5p</b>	3	(10,7)	4	(14,3)	1,0	6	(40)	1	(6,7)	0,06	0,83
<b>YGA z skoru &lt; -2</b>	3	(10,7)	1	(3,6)	0,5	5	(33,3)	1	(6,7)	0,12	0,1
<b>YGB z skoru &lt; -2</b>	4	(14,3)	-	-	-	2	(13,3)	2	(13,3)	1,0	0,11
<b>VKİ z skoru &lt; -2</b>	2	(7,1)	2	(7,1)	1,0	6	(40)	-	-	-	0,53

P1: ÜK'li çocukların tanı anında ve maksimal izlemde kıyaslanması

P2: CH'li çocukların tanı anında ve maksimal izlemde kıyaslanması

P3: Maksimal izlemde ÜK'li ve CH'li hastaların kıyaslanması

Tanı anı ile karşılaştırıldığında maksimal izlemde akut malnütrisyon sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü (Tablo 4.33) ( $p= 0,013$ ). Malnütrisyonun ağırlık derecesine baktığımızda maksimal izlemde akut malnutrisyonu olan 6 hastanın %83,3'ünün hafif, %16,6'sının ise orta derece malnütrisyonu olduğu gözlemlendi. Maksimal izlemde ağır malnutrisyonu olan hastaya rastlanmadı.

**Tablo 4.33.** Hastaların tanı anındaki ve maksimal izlemdeki akut malnütrisyon oranlarının kıyaslanması

	Tanı anında (n=44)		Maksimal izlem (n=45)		p değeri
	n	(%)	n	(%)	
Toplam	16	(36,4)	6	(13,3)	<b>0,013</b>
Hafif	13	(29,5)	5	(11)	
Orta	1	(2,3)	1	(2,2)	
Ağır	2	(4,5)	-	-	

Crohn hastalarında tanı anına göre, maksimal izlemde akut malnütrisyon sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanırken ( $p=0,03$ ), ÜK hastalarında da akut malnütrisyon sıklığında azalma olmasına rağmen, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,28$ ) (Tablo 4.34).

Maksimal izlemde CH ve ÜK'li hastalar arasında akut malnütrisyon sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4.34).

**Tablo 4.34.** Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının tanı anında ve maksimal izlemdeki fiziksel büyüme geriliğinin kıyaslanması

	ÜK					CH					P3
	Tanı anında (n=28)		Maksimal izlemde (n=28)		P1	Tanı anında (n=15)		Maksimal izlemde (n=15)		P2	
	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)		
<b>Toplam</b>	8	(28,5)	4	(14,2)	0,28	8	(61,5)	2	(14,2)	<b>0,03</b>	1,0
<b>Hafif</b>	7	(25,0)	3	(10,7)		6	(46,2)	2	(14,2)		
<b>Orta</b>	1	(3,6)	1	(3,6)		-	-	-	-		
<b>Ağır</b>	-	-	-	-		2	(15,4)	-	-		

P1: ÜK'li çocukların tanı anında ve maksimal izlemde kıyaslanması

P2: CH'li çocukların tanı anında ve maksimal izlemde kıyaslanması

P3: Maksimal izlemde ÜK'li ve CH'li hastaların kıyaslanması

### 4.3. Fiziksel Büyüme Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi

#### *Cinsiyet*

Gerek tanıda gerek maksimal izlemde kız ve erkek cinsiyet arasında antropometrik parametreler arasında farklılık bulunmadı (Tablo 4.35).

**Tablo 4.35.** Hastaların cinsiyetine göre tanı anında ve maksimal izlemde antropometrik parametreler

	Erkek (n=24)	Kız (n=22)	P değeri
<b>Tanı anında</b>			
YGA z skoru	-1,2 ± 2,5	-0,89 ± 1,4	0,85
YGB z skoru	-1,0 ± 1,9	-0,52 ± 1,12	0,33
VKI zskoru	-0,6 ± 1,5	-0,84 ± 1,54	0,66
<b>Maksimal izlemde</b>			
YGA z skoru	-0,53 ± 1,55	-0,09 ± 0,74	0,31
YGB z skoru	-0,6 ± 1,7	-0,28 ± 0,74	0,53
VKI z skoru	-0,14 ± 1,1	0,1 ± 0,96	0,32

#### *Yaş*

Yaş gruplarına göre antropometrik değerler kıyaslandığında, yaş grupları arasında hem tanı anında hem de maksimal izlemde fark saptanmadı (Tablo 4.36).

Beş yaş altında ve 5 yaş üstünde tanı alan hastaların antropometrik değerleri kıyaslandığında gerek tanı anında, gerekse maksimal izlemde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.37).

**Tablo 4.36.** Hastaların yaş gruplarına göre tanı anında ve maksimal izlemdeki antropometrik ölçümleri

	<2 yaş (n=8)	2-5 yaş (n=6)	5-12 yaş (n=17)	>12 yaş (n=15)	P
<b>Tanı anında</b>					
<b>YGA z skoru</b>	-1,8±1,7	-0,6 ±1,5	-1,4 ±2,8	-0,3 ±0,7	0,06
<b>YGB z skoru</b>	-1,6 ±1,3	-0,4 ±1,0	-0,9 ±2,2	-0,3 ±0,7	0,14
<b>VKI z skoru</b>	-1,5 ±1,9	-0,3 ±1,2	-0,9 ±1,7	-0,3 ±1,0	0,33
<b>Maksimal izlemde</b>					
<b>YGA z skoru</b>	-0,5 ±1,3	0,1 ±0,7	-0,4 ±1,7	-0,3 ±0,7	0,8
<b>YGB z skoru</b>	-0,7 ±1,6	-0,1 ±1,0	-0,6 ±1,6	-0,2 ±0,8	0,65
<b>VKI z skoru</b>	0,03±1,4	0,3±0,6	0,1±1,1	-0,3±1,0	0,55

**Tablo 4.37.** Tanı yaşının fiziksel büyümeye etkisi

	< 5 yaş (n=14)	> 5 yaş (n=32)	P değeri
<b>Tanı anında</b>			
<b>YGA z skoru</b>	1,37 ± 1,7	0,94 ± 2,1	0,36
<b>YGB Z skoru</b>	-1,1 ± 1,3	-0,62 ± 1,6	0,15
<b>VKI Z skoru</b>	-1,02 ± 1,7	-0,6 ± 1,4	0,46
<b>Maksimal izlemde</b>			
<b>YGA Z skoru</b>	-0,2 ± 1,09	-0,36 ± 1,3	0,72
<b>YGB Z skoru</b>	-0,43 ± 1,42	-0,46 ± 1,3	0,84
<b>VKI Z skoru</b>	0,13 ± 1,1	1,04 ± -0,09	0,45

### *Extraintestinal hastalık*

Tanı anında ekstraintestinal hastalığı olan hastalarla olmayanların antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında gerek tanı anında gerekse maksimal izlemde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.38).

**Tablo 4.38.** Ekstraintestinal hastalık varlığının antropometrik parametrelere etkisi

	Ekstraintestinal hastalık (+)	Ekstraintestinal hastalık (-)	P değeri
<b>Tanı anında</b>			
<b>YGA z skoru</b>	-1,2 ± 3,2	-1,03 ± 1,4	0,3
<b>YGB z skoru</b>	-0,75 ± 2,4	-0,78 ± 1,2	0,16
<b>VKI z skoru</b>	-0,46 ± 1,26	-0,86 ± 1,6	0,7
<b>Maksimal izlemde</b>			
<b>YGA z skoru</b>	-0,45 ± 1,87	-0,28 ± 0,96	0,59
<b>YGB z skoru</b>	-0,39 ± 1,94	-0,47 ± 1,07	0,22
<b>VKI z skoru</b>	-0,1 ± 1,1	0,0 ± 1,05	0,7

### *CRP*

Gerek tanı anında gerekse maksimal izlemde, YGA, YGB, VKI z skorları CRP düzeyi yüksek olan hastalarda, CRP düzeyi normal olan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı (Tablo 4.39).

**Tablo 4.39.** Tanıda CRP yüksekliğinin antropometrik değerlendirmeye etkisi

	CRP yüksekliği (+)	CRP yüksekliği (-)	P değeri
<b>Tanı anında</b>			
<b>YGA z skoru</b>	-2,03 ± 2,56	-0,39 ± 1,1	<b>0,002</b>
<b>YGB z skoru</b>	-1,43 ± 2,05	-0,31 ± 0,92	<b>0,024</b>
<b>VKI z skoru</b>	-1,4 ± 1,6	-0,3 ± 1,3	<b>0,007</b>
<b>Maksimal izlemde</b>			
<b>YGA z skoru</b>	-0,88 ± 1,5	0,07 ± 0,83	<b>0,013</b>
<b>YGB z skoru</b>	-0,97 ± 1,6	-0,08 ± 0,98	<b>0,043</b>
<b>VKI z skoru</b>	-0,16 ± 1,27	0,08 ± 0,9	0,44

### *Antikor pozitifliği*

Tanıda ANCA ya da ASCA ölçümlerinin en az birinde pozitiflik saptanan hastalar negatif olan hastalarla kıyaslandığında gerek tanıda gerekse maksimal izlemde YGA, YGB ve VKİ Z skorlarında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.40).

**Tablo 4.40.** Antikor pozitifliğinin antropometrik ölçümlere etkisi

	Antikor (+)	Antikor (-)	P değeri
<b>Tanı anında</b>			
YGA z skoru	-0,86 ± 1,37	-1,4 ± 2,9	0,76
YGB z skoru	-0,7 ± 1,05	-1,01 ± 2,2	0,97
VKI z skoru	-0,78 ± 1,78	-0,69 ± 1,6	0,85
<b>Maksimal izlemde</b>			
YGA z skoru	-0,38 ± 0,88	-0,3 ± 1,7	0,37
YGB z skoru	-0,57 ± 1,3	-0,45 ± 1,65	0,52
VKI z skoru	0,02 ± 1,1	0,04 ± 1,14	0,82

### **Steroid maruziyeti**

Steroid tedavisi kullanılan hastalar ile kullanılmayan hastaların tanı anında antropometrik parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Maksimal izlemde ise steroide maruz kalan hastaların YGB z skoru ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı (Tablo 4.41). Steroid dışında kullanılan diğer tedavilerin (5-ASA, enteral beslenme, immünmodölatör, infliksimab, cerrahi ve enteral beslenme) hiçbirinin hastaların antropometrik ölçümlerine etkisi olmadığı saptandı.

**Tablo 4.41.** Steroid maruziyetinin antropometrik ölçümlere etkisi

	STR kullanımı (+)	STR kullanımı (-)	p değeri
<b>Tanı anında</b>			
YGA z skoru	-1,6 ± 2,6	-0,57 ± 1,1	0,14
YGB z skoru	-1,07 ± 1,94	-0,5 ± 1,1	0,3
BGA z skoru	0,93 ± 0,17	0,97 ± 0,1	0,15
VKI z skoru	-1,1 ± 1,74	-0,4 ± 1,1	0,1
<b>Maksimal izlemde</b>			
YGA z skoru	-0,57 ± 1,47	-0,09 ± 0,96	0,37
YGB z skoru	-0,9 ± 1,6	-0,03 ± 0,87	<b>0,025</b>
BGA z skoru	1,08 ± 0,16	1,0 ± 0,1	0,16
VKI z skoru	0,06 ± 1,05	-0,1 ± 1,07	0,57

\*Veriler ortalama ± SD olarak verilmiştir

### *Relaps*

En az 1 kez relaps geçiren hastalar ile hiç relaps olmayan hastaların antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.42).

**Tablo 4.42.** Relaps geçirmenin antropometrik parametrelere etkisi

	Relaps (+) (n=12)	Relaps (-) (n=34)	p değeri
<b>Tanı anında</b>			
YGA z skoru	-0,75 ± 1,46	-1,1 ± 2,1	0,79
YGB z skoru	-0,77 ± 1,4	-0,77 ± 1,6	0,79
VKI z skoru	-1,02 ± 0,25	-0,12 ± 1,0	0,7
<b>Maksimal izlemde</b>			
YGA z skoru	-0,36 ± 0,97	-0,3 ± 1,3	0,65
YGB z skoru	-0,83 ± 1,3	-0,31 ± 1,3	0,07
VKI z skoru	0,25 ± 1,02	-0,12 ± 1,06	0,18



## 5. TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları olarak bilinen ÜK ve CH, nedeni bilinmeyen, yaşam boyu süren gastrointestinal sistemin inflamatuvar hastalıklarıdır. İnflamatuvar bağırsak hastalığının genetik olarak duyarlı kişilerde, birden fazla iç ve dış çevre etkenlerin katkısıyla normal bağırsak florasına kontrolsüz inflamatuvar yanıt sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir.

### 5.1. Demografik Verilerin Yorumlanması

Ülkemizde İBH insidansı, Ortadoğu ülkelerine benzerdir. Kuzey ve Batı Avrupa'daki bölgelerden daha düşük olup, ÜK insidansı 4.4/100.000; CH insidansı ise 2.2/100.000 olarak bildirilmiştir (13). Kuzey Amerika ve Avrupa'dan yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğunda çocukluk döneminde ÜK'ye kıyasla CH'nin daha sık görüldüğü gözlenmektedir (146,147). Güney Avrupa'dan, İtalya'dan yapılan bir çalışmada ise tüm İBH'li çocukların %40'ında CH, %52'sinde ise ÜK görüldüğü saptanmıştır (12). Ülkemizden yapılan 127 İBH'li çocuğun verilerinin analiz edildiği bir çalışmada ise İBH'lilerin %70'ini ÜK, %22'sini ise Crohn hastalarının oluşturduğu görülmüştür (148). Çalışmamızdaki sonuçlar daha çok güney ülkelerinin sonuçlarıyla uyumluluk göstermekte olup olgularımızın %32,9'u CH tanısı, %60,9'u ise ÜK tanısı almıştır. Hastalarımızın %6,5'unda ÜK ve CH ayırımı tam olarak yapılamamış, bu hastalar indeterminate kolit olarak sınıflandırılmıştır.

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları en sık 25-35 yaşlarında gözlenmekle birlikte her yaşta başlayabilir. Erişkinlerde İBH sıklığı çocuklardan daha fazla olsa da son yıllarda hastalığın çocukluk yaş grubunda görülme sıklığı artmaktadır. Hastalarımızın tanı anındaki ortalama yaşları 8,9 yıl olup, diğer çalışmalardan biraz düşüktür (149). Ayrı bir alt grup olduğu düşünülen, klinik belirtileri ve seyri klasik İBH'den daha farklı olan, gelişiminde çevresel faktörler yanı sıra daha çok genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülen erken başlangıçlı (<6 yaş) İBH; İBH'lilerin yaklaşık %15'ni oluşturmaktadır (150). Ülkemizden yapılan bir çalışmada 5 yaş altında tanı alan hastaların oranı % 11,8 olarak bildirilmiştir (148). Çalışmamızda 46 hastanın 14'ünü (%30,4) 5 yaş altında tanı alan hastalar oluşturmaktadır. Bunun

İBH'nin belirtileri konusunda farkındalığın artmasının yanı sıra endoskopik ünitelerin gelişmesi ve sağlık kurumlarına ulaşılabilirliğin artmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı erişkinlerde daha çok kadınlarda görülürken, çocuklarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda erkeklerde daha fazla görüldüğü gözlenmektedir (12,149). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olacak şekilde erkek cinsiyet üstünlüğü izlenmekle birlikte, cinsiyet açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. Bu durumun hasta sayısının az olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Anne ve babanın her ikisinde İBH olması durumunda çocukta İBH gelişme riski %30'dan fazladır (151). Literatüre baktığımızda farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda İBH'de aile öyküsü varlığının %3-21 arasında saptandığını ve Asya ülkelerinde Avrupa'dan daha düşük olduğunu görmekteyiz (25,152). Ülkemizde Tozun ve arkadaşlarının yetişkinlerde yaptığı çalışmada ailede İBH öyküsü %5,3 saptanmıştır (13). Çalışmamızda olguların sadece 4'ünün (%8,7) ailesinde İBH olduğu saptanmıştır. Sonuçlarımız literatür bilgileri ile uyumludur.

## **5.2. Klinik Bulguların ve Hastalık Şiddetinin Yorumlanması**

Hastalarımızda başvuru anında ishal, karın ağrısı, rektal kanama ve ateş gibi daha önce birçok çalışmada bildirilmiş klasik İBH belirtileri gözlenmiştir. Çocuklarda karın ağrısı, ishal ve kilo kaybı CH'de görülen en sık başvuru yakınmaları iken, kanlı dışkılama, ishal ve karın ağrısı ise ÜK'de en sık rastlanan yakınmalardır. Daha önce yapılmış birçok çalışmaya benzer şekilde, çalışmamızda rektal kanama ÜK'li hastalarda daha sık görülürken, ateş ve kilo alımında duraklama CH'de daha fazla görülmüştür (23,153).

Perianal hastalık tanı anında hastalarımızın %28'inde görülmüştür. Ülseratif kolitli hastalara kıyasla CH olanlarda daha fazla saptanmıştır. Perianal hastalık sıklığı bizim çalışmamızda Avrupa'da 18 ülke ve 44 merkezden oluşan EUROKIDS veritabanındaki sonuçlardan daha sık saptanmıştır (%28&%8,2) (33). Kore'de 2015 yılında 63 İBH'li hasta ile yapılan bir çalışmada ise perianal hastalık sıklığı bizim çalışmamıza benzer bulunmuştur (%28&%33) (154).

Ekstraintestinal hastalık sıklığı tanı anında hastaların %26'sında mevcut olup, literatürle benzerdi (25). Ekstraintestinal bulguların %75'ini ağız yaraları, %25'ini ise hepatobiliyer tutulum ve artrit gibi diğer ekstraintestinal tutulumlar oluşturmaktadı. Ağız yarası çıkarıldığında ise ekstraintestinal bulgular %6,5 sıklık ile diğer çalışmalara benzer şekilde oldukça nadir gözlenmiştir (149).

Son yıllarda inflamatuvar bağırsak hastalığı ve ailevi akdeniz ateşi (AAA) birlikteliğine dikkat çekilmiştir. Ailevi Akdeniz ateşi olan hastalarda İBH görülme sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir (155,156). Ailevi akdeniz ateşi ve İBH çok benzer klinik ve davranış göstermektedirler. Her iki hastalık da kronik enflamasyon atakları ile seyreden, hasar bölgelerinde nötrofil göçünün ve apoptoz mekanizmasının bozuk olduğu hastalıklardır. Türk çocuklarında yapılan bir çalışmada İBH-AAA birlikteliği %20 oranında gösterilmiş olup, İBH olanlarda MEFV gen mutasyonu pozitifliği ise %25 oranında bulunmuştur (157). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %13'üne AAA'nın eşlik ettiği saptanmıştır. Sonuçlarımız ülkemizde yapılan başka bir çalışma ile benzerdi (148). Ayrıca çalışmamızda İBH-AAA birlikteliğinin CH'lilerde %20, ÜK'lilerde ise %10 oranında olduğu saptanmıştır. Literatürde de Crohn hastalığına AAA eşlik etme oranının ÜK'lilere göre daha sık olduğu bildirilmiştir (157).

Crohn hastalığı tipik olarak terminal ileumu tutsa da, ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemi tutabilen bir hastalıktır. Ülseratif kolitli hastaların hemen hepsinde kalın bağırsağın son kısmı olan rektum bölümünün tutulumu vardır. Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde, ÜK'li hastalarda pankolit, CH'li hastalarda ise ileokolonik tutulumun daha sık görüldüğü saptanmıştır (148,149). Crohn olanların davranış fenotipine baktığımızda ise 14 hastada (%93,3) darlık ya da penetrasyon yokken sadece 1 hastada (%6,6) penetrasyon vardı. Başvuruda darlık saptanan hastamız yoktu. Literatürde benzer çalışmalarda da inflamatuvar tipte olan hasta sayısı belirgin olarak fazla saptanmakla birlikte darlık saptanan hasta sayısı bizim çalışmamızdan daha sık görülmektedir. Bu durum bizim çalışmamızda Crohn hastalarının sayıca az olmasına bağlı olabileceği gibi genetik ya da etnik faktörlere de bağlı olabilir (78,158).

Çalışmamızda hastalık şiddeti tanı anında ve izlemde PCDAİ ve PUCAİ indeksleri ile değerlendirilmiştir. Maksimal izlemde PUCAİ ve PCDAİ ortalamalarının tanı anına göre anlamlı derecede azaldığı gözlemlenmiştir. Tanı anında ÜK'li hastalara göre Crohn hastalarının daha ağır hastalığa sahip oldukları, izlemde tedavi ile hem ÜK'li hem CH'li hastalarda hastalık aktivitesinin dramatik gerilediği gözlenmiştir. Ortalama yaklaşık 4 yıllık izlem sonunda remisyon hastaların %61'inde gözlenmiştir. Bu oran literatürle benzer bulunmuştur (159).

### **5.3. Laboratuvar Bulgularının Yorumlanması**

Daha önceki çalışmalara benzer şekilde tanıda hastalarda en sık görülen laboratuvar bozuklukları anemi, trombositoz, hipoalbüminemi ve akut faz reaktanı yüksekliği idi (160). Anemi, lökositoz, trombositoz, hipoalbüminemi, sedim ve CRP yüksekliği ÜK'li hastalara kıyasla CH'li hastalarda daha sık görülmesine rağmen arada anlamlı fark bulunmamıştır. Verilerimiz literatürle uyumludur (148). Maksimal izlemde tedavi ile hastalığın kontrol altına alınmasıyla bu bozuklukların belirgin şekilde düzeldiği izlenmiştir. Hemoglobün, trombosit, albümin, sedim ve CRP'nin sayısal ortalamalarına baktığımızda ise albümin ortalamasının tanıda CH'lilerde anlamlı derecede düşük olduğunu, CRP ortalamasının ise anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık. Sedim, trombosit, beyaz küre ortalamaları ise CH'de daha yüksek olmasına rağmen hasta sayımızın az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Mack ve arkadaşlarının 526 İBH'li çocukla yaptığı çalışmada sedim ve trombosit ortalamaları tanıda CH'lilerde ÜK'lilerden anlamlı derecede yüksek, albümin ortalamaları ise düşük saptanmıştır (28).

Çalışmamızda trombosit, sedim, CRP, ferritin ve albümin değerlerinin hepsinin normal olduğu iki hasta (%4,3) vardı. Bunlardan 1'i ÜK'li (%3,5), diğeri CH'li (%6,6) idi. Literatürde benzer bir çalışmada laboratuvar parametreleri normal olan hasta oranı ÜK'lilerde %19, CH'lilerde %9 saptanmıştır (28). Çalışmamızda laboratuvar parametreleri normal olan hasta sayısının literatürle uyumsuz saptanmasının nedeni, ünitemizde daha belirgin laboratuvar bozuklukları olan hastalara endoskopi uygulanması ve bu konuda seçici davranılması olabilir.

Başvuru anında tüm olgularımızın %66'sında demir eksikliği anemisi olduğu gözlenmiştir. Demir eksikliği anemisi Crohn hastalarına kıyasla ÜK'li hastalarda daha sık görülmüştür. Bu durumun sebebinin ÜK'li hastalarımızda başvuruda rektal kanamanın daha fazla görülmesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Goodhand ve arkadaşları İBH olan çocuklarda tanı anında aneminin %70 oranında görüldüğünü, tedaviyle bunun %40'a gerilediğini gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda saptadığımız oranlar bu verilerle uyumludur (161).

Tanı anında hastalarımızın %92'sinde D vitamini eksikliği saptanmıştır. D vitamini eksikliği sıklığı açısından ÜK ve CH'li hastalar arasında fark saptanmamıştır. Literatürde inflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuk ve yetişkinlerde, özellikle de CH'lilerde sağlıklı kontrol gruplarına göre D vitamini eksikliğini sık olduğu belirtilmiştir (162). Bizim çalışmamıza benzer şekilde retrospektif, mevsimden bağımsız ve tedavi öncesi yapılan ölçüm sonuçlarını içeren başka bir çalışmada D vitamini eksikliği %68 oranında saptanmıştır (163). Çalışmamızda D vitamini eksikliğini bu kadar sık saptanmasının sebebi; ülkemizde normal sağlıklı toplumda da D vitamini eksikliğini oldukça sık görülmesi olabilir (164,165).

Çinko eksikliği tanı anında hastalarımızın %31'inde saptanmıştır. Çalışmamızda çinko eksikliği sıklığı açısından ÜK ve CH'liler arasında fark bulunmamıştır. Verilerimiz literatürle uyumludur (166). Maksimal izlemde çinko eksikliği sıklığının %31'den %20'ye gerilediği gözlemlenmiş, ancak istatistiksel fark saptanmamıştır.

Vitamin B12 eksikliği tanı anında hastalarımızın %6,3'ünde saptanmıştır. Çakır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanıda vitamin B12 eksikliği bizimkine benzer şekilde %6 saptanmıştır (148). Alkhouri ve arkadaşlarının 61 İBH'lide yaptıkları çalışmada ise hiçbir hastada vitamin B12 eksikliği saptanmamıştır (166). Maksimal izlemde ise B12 vitamin eksikliği hastaların %12,5'inde gözlenmiştir. Bunun nedeni tanı anında 35 hastanın B12 vitamini düzeyine bakılması, maksimal izlemde sadece 16 hastanın B12 düzeyine bakılmış olmasıdır. B12 eksikliği sıklığında artış var gibi görünse de klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Literatürle benzer şekilde hastalarımızın hiçbirisinde ne tanı anında ne de maksimal izlemde folik asit eksikliği saptanmamıştır (166). Alkhouri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin hiçbir hastada görülmemesi nedeniyle İBH'lilerde folat ve vitamin B12 eksikliğinin rutin taranmasının gerekli olmadığı önerilmiştir.

Anti-Saccharomyces cerevisiae antikorları sıklıkla CH'de saptanırken p-ANCA ise ÜK'de daha fazla oranda görülmektedir (29). Serolojik belirteçlerden ANCA hastalarımızın %80'inde, ASCA ise %74'ünde bakılmıştır. ANCA pozitifliği hastaların %38'inde, ASCA ise %9'unda saptanmıştır. Literatürden farklı olarak çalışmamızda gerek ANCA gerek ASCA pozitifliği açısından ÜK'li ve CH'li hastalar arasında fark saptanmamıştır. Bu durumun hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (24).

#### **5.4. Uygulanan Tedavilerin ve Relaps Oranlarının Yorumlanması**

Antiinflamatuvarlar, kortikosteroidler, immunomodülatörler, enteral beslenme, ve destekleyici tedaviler İBH tedavisinde sıklıkla kullanılan tedavi seçenekleridir. Genellikle bu tedaviler kombinasyonlar halinde kullanılır. Tedavi seçiminde hastalığın anatomik lokalizasyonu, inflamasyonun şiddeti, hastalık aktivitesi, hastalık süresi, hastanın yaşı, komplikasyon varlığı ve daha önce uygulanan tedavilere verdiği yanıt belirleyici olmaktadır. Hastalarımızın %95,7'si sistemik 5-ASA, %47,8'i sistemik kortikosteroid tedavisi, %34,8'i enteral beslenme, %32,6'sı immünmodülatör tedavi, %23,9'u topikal 5-ASA, %6,5'u ise infliksimab tedavisi almıştır.

Sistemik steroid tedavisi hastalarımızın yaklaşık yarısında kullanılmış olup, bu oran literatürle benzerdir (167). Ülseratif kolitlilerde steroid kullanımı bizim çalışmamızda %42,8 iken, Malaty ve arkadaşlarının bir çalışmasında %60 olarak belirtilmiştir (168). Crohn hastalarımızda ise %66,7 olup başka çalışma sonuçları ile benzerdir (68). Aradaki fark anlamlı olmasa da, steroid maruziyeti sıklığındaki bu farklılığın ÜK'li hastalara göre CH'li hastalarımızın daha ağır bir klinik tablo ile başvurma oranlarının daha fazla olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Steroid kullanılan hastalarda hastalık aktivite indeksi ortalamalarının hem CH'li hem de

ÜK'li hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olduğunun saptanmış olması da bunu desteklemektedir. Beklendiği şekilde CRP ortalaması da steroid tedavisi kullanılan grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Aminosalisilatlar hem remisyonu sağlamada hem de idame tedavide kullanılırlar. İnflamatuvar bağırsak hastalığının temel ilacı olan sistemik aminosalisilatlar, bizim hasta grubumuzda da en sık kullanılan ilaçlar idi. İlk olarak ÜK'de ana tedavide kullanılan aminosalisilatlar son yıllarda orta dereceli antiinflamatuvar etkileri nedeniyle CH'li hastalarda da kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmamızda ÜK'li ve CH'li hastalar arasında 5-ASA kullanım sıklığı açısından fark saptanmamıştır. Crohn hastalarımızın %93,3'ünde aminosalisilat kullanılmıştır ve bu oran Vasseur ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ile benzerdir (78). Topikal ASA ise tüm hastaların %23,9'unda kullanılmış olup, bu hastaların tamamını ÜK'li hastalar oluşturmaktadır.

Crohn hastalığında remisyonu sağlamada kortikosteroidlerle etkinlik açısından benzer olan enteral beslenme bizim çalışmamızda tüm hastaların %34,8'ine, Crohn hastalarının ise %60'ına uygulanmıştır. Sonuçlarımız literatürle benzerdir (78). Enteral beslenme tedavisinin ÜK'lilerde primer tedavide yeri net değildir. Bizim çalışmamızda da ÜK'lilerde %25 oranında uygulanmış olup, bu oran CH'lilerden belirgin derecede düşüktür. Çalışmamızda kullanılan enteral beslenme tedavisinde doz ve süre ile ilgili veri eksikliği daha ileri bir yorum yapmamızı kısıtlamaktadır.

İnflamatuvar bağırsak hastalığında eğer aminosalisilat veya steroid ile yanıt alınamazsa ya da relaps gelişirse immün modulator ilaçlara geçilir. Hastalarımızın yaklaşık 1/3'ünde izlemin her hangi bir döneminde immünmodulator kullanımı gerekmiştir. İmmünmodulator ilaç kullanımı açısından ÜK'li ve CH'li hastalar arasında fark saptanmamıştır.

İnfliksımab tipik olarak steroide dirençli ya da immünmodulator tedaviye rağmen steroid bağımlı hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca fistülizan CH'de tercih edilen bir ilaçtır. Crohn hastalarımızın yaklaşık %20'sinde izlemin her hangi bir döneminde remisyunun sürdürülebilmesi için infliksımab tedavisine başvurulmuştur. İnfliksımab tedavisi alan hastaların hepsi CH'li hastalardır. Bunun

nedeni infliksimab tedavisinin kullanıma girdiği ilk yıllarda sadece CH'li hastalarda kullanılan bir tedavi seçeneği olmasıdır. Zaman içinde ÜK'li hastalarda da kullanılabileceği konusunda bilgi birikiminin artmasına paralel olarak standart tedavilere direngen olan ÜK'li hastalarda kullanılması önerilmektedir (169).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisinde cerrahi daha çok ÜK'li hastalara önerilir. Ülseratif kolitte medikal tedaviye yanıtız ya da perforasyon, toksik megakolon gibi ciddi komplikasyonlar geliştiği durumlarda cerrahi tedavi uygulanır. Çalışmamızdaki hastaların %15,2'sinde medikal tedaviye yanıtızlık ya da komplikasyonlar nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmış olup, bu hastaların tamamı ülseratif kolit hastası idi. Çalışmamızda ÜK'li çocukların ¼'üne cerrahi tedavi uygulanmıştır. Crohn hastalığında ise bilindiği gibi cerrahi rezeksiyon kür sağlamaz, sadece komplikasyon gerçekleştiğinde tercih edilir. Yapılan bir çalışmada 854 Crohn'lu çocuğun %14'ünün tanı sonrası ilk 5 yıl cerrahi gereksinimi olmuştur (69). Bizim çalışmamızda hiçbir hastada cerrahi gereksiniminin olmayışı medikal tedaviye yanıtın iyi olması ya da CH fenotipinin daha iyi seyirli olmasıyla ilişkili olabilir.

Hastalarımızın %26'sı izlem süresince en az 1 kez relaps geçirmiştir. Bu oran ÜK ve CH olanlarda benzerdir. Relaps olan hastalarda olmayanlara göre istatistiksel olarak sistemik steroid, cerrahi tedavi ve immünmodülatör tedavilerinin daha fazla uygulandığı saptanmıştır. Bunun sebebi relaps ile hastalık şiddeti ve tedavi cevapsızlığı arasında ilişki olması, buna paralel olarak bu hastalarda ileri tedavi seçeneklerine daha fazla gereksinin duyulmasıdır.

### **5.5. Hastaların Fiziksel Büyüme Durumunun Yorumlanması**

Çocukluk döneminde ortaya çıkan İBH'de hem hastalığın doğası gereği hem de tedavinin komplikasyonu olarak büyüme geriliği sık görülür. Büyüme geriliği çocukluk döneminde İBH'nin en önemli bağırsak dışı komplikasyonlarından biri olarak kabul edilir (2). Artmış hastalık aktivitesinin bir sonucu olarak ortaya çıkan iştahsızlığa bağlı gelişen uzun süreli besin alımının azalması, emilim ve sindirim bozukluğu, intestinal kayıplar, hipermetabolik durum ve ilaçlar büyüme geriliğinin nedenlerinden bazılarıdır.



Kilo kaybı İBH'li çocuklarda sık görülen bir belirti olup, çalışmamızda hastaların %32'sinde görülmüştür. Gerek Avrupa gerek Ortadoğu ülkelerinden yapılan çalışmalarda kilo kaybının ÜK'li hastalara kıyasla CH'li çocuklarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Kilo kaybı CH hastalarının %40-90'ında görülürken, ÜK'li hastaların %20-55'inde görülür (170). Çalışmamızda literatür bilgileri ile uyumlu olarak, kilo kaybı CH'li çocuklarda (%60), ÜK'li çocuklara göre (%35.5) daha fazla görülmüştür. Bu bulgular CH'nin beslenme durumu üzerinde ÜK'ye göre daha önemli etkileri olduğunu düşündürmektedir.

Uzun süreli besin alım azlığı veya kayıplar zamanla malnütrisyona ve büyüme gelişme geriliğine neden olur. Malnutrisyon, İBH'nin en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Kugathasan ve arkadaşları tanı anında VKI'nin hastalık tipiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nden yapılan, 783 yeni tanı alan İBH'li çocuğun dahil edildiği bu çalışmada tanı aşamasında İBH'li çocukların %68'inin VKI değerlerinin yaşa ve cinsiyet göre normal persentilde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca İBH'li çocukların %31'inin, CH'li çocukların %35'inin, ÜK'li çocukların ise %24'ünün VKI'nin 5. persentilin altında olduğu bildirilmiştir (171). Vasseur F ve arkadaşlarının 265 Crohn hastasını dahil ettikleri bir çalışmada, tanıda Crohn hastalarının %32'inde ağır malnutrisyon olduğunu göstermişlerdir (78). Suudi Arabistan'dan yapılan 374 İBH'li çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise İBH'li çocukların %53'ünün VKI z skorlarının normal olduğu, İBH'li çocukların %24'nün, CH'li çocukların %35'nin, ÜK'li çocukların ise %31'nin VKI z skorlarının  $<-2SD$  olduğu bildirilmiştir (172). Çalışmamızda VKI değerleri z skoru ile değerlendirilmiş ve z skorunun  $<-2 SD$  olması ağır malnutrisyon olarak değerlendirilmiştir. Tanı anında İBH'li hastalarımızın %71,7'sinin VKI z skorları normal sınırlarda idi. Tanı anında hastalarımızın %17,4'ünde, CH'li hastalarımızın %40'ında, ÜK'li hastalarımızın ise %7,1'inde VKI z skoru  $<-2 SD$  saptanmıştır. Bulgularımız literatür bilgileri ile uyumludur.

Çalışmamızda akut malnutrisyon boya göre (median) ağırlığın %90'ın altında olması olarak kabul edilmiştir. Akut malnutrisyon tanı anında hastalarımızın %36,4'ünde saptanmıştır. Akut malnutrisyonun çoğu hastada hafif düzeyde olduğu, sadece hastaların %6,2'sinde ağır derecede olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda

akut malnutrisyon ÜK'li hastalara kıyasla Crohn hastalarında daha fazla görülmüştür.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı genellikle kilo kaybı ve malnutrisyonla ilişkilendirilse de; İBH'li çocuklarda fazla kilolu olma veya şişmanlık da görülebilmektedir. Kugathasan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tanı esnasında hafif şişman olan çocukların oranı CH'de %10; ÜK'de ise %20-30 olarak bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise İBH'li çocuklarda tanı esnasında ÜK'li hastaların %8'nin, Crohn hastalarının ise %5'inin şişman ya da aşırı kilolu olduğu saptanmıştır (171,173). Çalışmaya alınan hastalarımızın hiç birisi şişman değildi, ancak tanı anında hastalarımızın %10,9'u fazla kilolu idi. Mevcut bulgular İBH'nin VKI normal olan hatta şişman çocuklarda bile görülebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda fazla kilolu olan hastaların %80'ini ÜK'li hastalar, %20'sini ise CH'li hastalar oluşturmaktaydı. Bu durumun Crohn hastalığının daha ağır seyirli olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Büyüme geriliği ve malnutrisyon her iki hastalıkta görülse de, Crohn hastalığında daha sık görülmektedir. Büyüme geriliği 41 çalışmanın dahil edildiği bir sistematik derlemede CH'li çocuklarda %10-56, ÜK'li çocuklarda ise %0-17 sıklığında görüldüğü saptanmıştır. Veriler arasındaki farklılığın temel nedeni büyüme geriliğinin farklı parametreler ile değerlendirilmesidir. Büyüme geriliği ölçütü olarak bu çalışmaların bazılarında boy percentili, bazılarında ise kilo percentili temel alınmıştır (51). Çalışmamızda tanı anında hastalarımızın %21,7'sinin vücut ağırlığı, %17,4'nün ise boyu 3. Percentilin altında saptanmıştır. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, vücut ağırlığı 3 percentilin altında olan hasta sayısı ÜK'li hastalara (%10,7) göre Crohn hastalarında (%46,7) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Boyu 3 percentin altında olan hasta sayısı ÜK'li ve CH'li hasta gruplarında benzerdi.

İnflamatuvar bağırsak hastalarının yaklaşık ¼'ü erişkin boy uzunluğu için belirleyici bir dönem olan çocukluk döneminde tanı almaktadır (7). Büyüme geriliğinin İBH'li çocukların %22'sinde görüldüğü ve büyüme geriliği olan çocukların daha çok Crohn hastası olduğu bildirilmiştir (174). Her iki hastalık arasındaki bu farkın nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, Crohn hastalarında gözlenen CRP yüksekliği ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Büyüme geriliği

tanı anında hastalarımızın %13'ünde gözlenmiştir. Büyüme geriliği sıklığı açısından ÜK'li ve CH'li çocuklar arasında fark bulunmamıştır.

Hastalarımız ortalama  $44,6 \pm 34,4$  ay (12-150), (~ 4 yıl) takip edildiler. Ülseratif kolitli ve Crohn hastalarının izlem süreleri arasında fark yoktu. Maksimal izlemde İBH'li hastaların %67,4'ü remisyonda idi. Crohn hastalarında remisyon oranı %53,3 iken, ÜK'li hastalarda ise %71,4 saptandı. Steroid maruziyeti hastalarımızın %47,8'inde, Crohn hastalarının %42,9'unda, ÜK'li çocukların ise %66,7'inde mevcuttu. İzlem süresince hastaların ¼'ünde relaps gelişti.

Maksimal izlemde hastalarımızın beslenme durumunda dramatik bir düzelme gözlemlenmiştir. Maksimal izlemde vücut ağırlığı 3 persentilin altında olan hasta oranının %21,7'den %6,5'a, boyu 3 persentilin altında olan hasta oranının %17,4'den %6,5'e, VKI 5 persentilin altında olan hasta oranının ise %19,5'dan %10,9'a gerilediği saptanmıştır. Çalışmamızda maksimal izlemde düşük kilolu olan hasta oranının %17,4'den %4,3'e, ağır malnutrisyonlu hasta sıklığının %17,4'den %4,3'e, büyüme geriliği sıklığının ise %13'den %4,3'e gerilediği gözlemlenmiştir. Beslenme durumunda düzelme ÜK'li çocuklarda daha belirgin izlenmekle birlikte Crohn hastaları ile kıyaslandığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durumun hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. İnflamatuvar süreçle büyüme arasında oldukça yakın bir ilişki vardır ve iyi bir inflamasyon kontrolü çocuklarda çok önemlidir. Çalışmamız uygun tedavi stratejileri ve takip ile İBH olan çocukların yaşa uygun büyümeyi yakalayabileceğini göstermektedir.

Hastalarımızda tanı anına göre maksimal izlemde akut malnütrisyon sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. Ayrıca malnütrisyonun ağırlık derecesinde de azalma gözlemlenmiştir. Maksimal izlemde ağır malnutrisyonu olan hastaya rastlanmamıştır. Ülseratif kolitli hastalardan farklı olarak Crohn hastalarında tanı anına göre izlemde akut malnutrisyon sıklığındaki azalma anlamlı bulunmuştur. Fransa'dan Vasseur ve arkadaşları ortalama izlem süresi 6 yıl olan 261 Crohn hastasında maksimal izlemde büyüme geriliği ve ağır malnutrisyon sıklığının anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir (78). Sonuçlarımız literatür bilgileri ile uyumludur.

Büyüme ve beslenme durumunu olumsuz etkileyen faktörlerin belirlenmesi İBH'li çocuklarda büyüme geriliği ve malnutrisyonun önlenmesinde çok önemlidir. Bu nedenle birçok çalışmada İBH'li çocuklarda büyüme ve beslenme durumunu olumsuz etkileyen ön belirteçler araştırılmıştır. Cinsiyet ile beslenme durumu arasında ilişki saptayan araştırmalar olduğu gibi, herhangi bir ilişki saptanmayan çalışmalar da vardır (78,175). Çalışmamızda hem tanıda hem de maksimal izlemde antropometrik parametreler üzerinde yaş ve cinsiyetin bir etkisi gösterilememiştir.

Hastalığın yaygın bir tutulum göstermesi ve inflamasyonun çok yoğun olması büyüme ve beslenme durumunu olumsuz etkiler. Vasseur ve arkadaşları gerek tanı anında gerekse izlemde beslenme durumundaki bozukluğun Crohn hastalığının küçük yaşlarda ortaya çıkması, erkek cinsiyet, darlıkla seyreden Crohn hastalığı tipi ve yüksek CRP düzeyi ile ilişkili olduğu olduğunu göstermişlerdir. Yüksek CRP kronik inflamasyonun bir belirteci olması yanısıra büyüme ve beslenme durumunun kötü gideceğinin de bir ön belirtecidir. İnflamatuvar sürecin büyüme üzerinde önemli olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Kronik inflamasyona bağlı artmış çeşitli sitokinler büyümeyi etkileyebilir. Aktif Crohn hastalarında IGF-I düzeyinin azalmış olduğu gösterilmiştir. İnflamatuvar süreçte önemli bir sitokin olan TNF-alfa birçok yolağı etkileyerek büyüme üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir. Çalışmalarda bu etkisinin infliksimab ile geri dönüşlü olduğu gösterilmiştir (119). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda tanı anındaki CRP yüksekliği olan hastalarda maksimal izlem sonunda ağırlık, boy ve VKI z skorlarının anlamlı derecede düşük olduğu ortaya konulmuştur.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda fiziksel büyüme üzerine etkileri en çok tartışılan ilaçlar kortikosteroidlerdir. İnflamatuvar bağırsak hastalığında remisyonu tetiklemek için kullanılan steroid tedavisinin çocukların büyümesini olumsuz etkileyebileceği konusunda çeşitli kaygılar vardır. Uzun süre kullanılan yüksek doz steroid kullanımının kalıcı büyüme geriliği açısından önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (176–178). Bir başka çalışmada ise büyüme üzerinde steroid tedavisinden çok inflamatuvar sürecin daha etkili olduğu gösterilmiştir (179). Vasseur ve arkadaşları steroid tedavisi dahil kullanılan tüm tedavilerin büyüme ve beslenme durumu üzerinde etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise toplam steroid dozu ile serum IGF-1 düzeyi boy z skoru

arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (180). Bizim çalışmamızda steroid maruz kalan çocuklarda boy uzamasının etkilendiği saptanmıştır. Bu durum steroidlerin büyüme baskılayıcı etkilerine bağlı olabileceği gibi, kortikosteroid tedavisi ağır hastalık durumunda başlanan bir tedavi seçeneği olduğu için ağır, kronik inflamasyon sürecinin büyüme olumsuz etkilemesine de bağlı olabilir. Çalışmamızda kullanılan kortikosteroid doz ve süresi ile ilgili veri eksikliği, steroid tedavisinin büyüme üzerindeki olumsuz etkisinin doz ve süre bağımlı olup olmadığı konusunda kesin bir yorum yapmamızı kısıtlamaktadır.

Çalışmamızda steroid dışında kullanılan diğer tedavilerin (5-ASA, enteral beslenme, immünmodülatör, infliksimab, cerrahi) hastaların antropometrik ölçümlerine etkisi olmadığı saptanmıştır. Literatürde infliksimab tedavisi alan orta veya şiddetli Crohn hastalığı ile başvuran çocukların boy z skorlarında belirgin düzelme kanıtlanmış olup, bizim çalışmamızda Crohn hastalarının ve infliksimab tedavisi alanların sayısının azlığından dolayı böyle bir sonuca ulaşamamıştır (112).

Çalışmamızda ANCA ya da ASCA'dan birinin ya da her ikisinin pozitif olduğu hastalar ile antikor negatif hastaların antropometrik ortalamaları kıyaslandığında hem tanıda hem de maksimal izlemde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. Literatürde benzer çalışma Crohn hastaları üzerinde yapılmış olup, antikor pozitif hastaların boy ve kilo z skorları antikor negatif olanlardan daha düşük saptanmıştır (181).

Çalışmamızda maksimal izlemde antropometrik parametreler üzerinde cinsiyet, yaş, oto antikor pozitifliği ve relapsın yanı sıra ekstraintestinal hastalık varlığının da bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, büyüme geriliği olan İBH'liler ile olmayanların arasında ekstraintestinal hastalık sıklığı açısından fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada ekstraintestinal hastalık varlığının final boya bir etkisi olmadığı saptanmıştır (182).

Sonuç olarak; inflamatuvar bağırsak hastalıkları yaşam kalitesini etkileyen önemli bir hastalıktır. Bu kronik, tekrarlayan hastalığın fizyolojik yükünün yarattığı kalıcı etkiler özellikle çocukluk ve ergenlerde önemli sonuçlara yol açabilir. Büyüme gelişme geriliği; İBH'li çocuklarda görülen en önemli bağırsak dışı komplikasyonlardan biridir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının yönetiminde

büyüme gelişme geriliğinin oluşmasını önlemek tedavide önemli hedeflerden birisidir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığının büyüme gelişme üzerine olan etkisi son yıllarda araştırma konusu olmuştur. Konunun tüm dünyada güncelliğini koruması ve halen çalışmaların devam etmesine rağmen ülkemizde henüz bu konuda çalışma olmaması nedeniyle planlanan bu çalışmada İBH tanısı alan çocuk hastalarda büyüme gelişme durumunu, büyüme gelişmenin hangi faktörlerden etkilendiğini, hangi tedavilerden fayda gördüğünü, laboratuvar bulgularıyla ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Tanı anında İBH'li hastalarımızın %71,7'sinin VKI z skorları normal sınırlarda idi. Tanı anında hastalarımızın %13'ünde büyüme geriliği, %34,7'inde akut malnutrisyon, %17,4'ünde ise ağır malnutrisyon saptanmıştır. Yaklaşık 4 yıllık bir izlemin sonunda remisyon hastaların %67,4'ünde sağlanmış olup, hem laboratuvar bozukluklarında hem de antropometrik parametrelerde belirgin düzelme olduğu görülmüştür. İnflamasyonu iyi kontrol edilen, CRP düzeyi düşük olan hastaların büyüme parametrelerinin daha iyi olduğu ve kortikosteroid maruziyetinin boy uzamasını olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Maksimal izlemde antropometrik parametreler üzerinde cinsiyet, yaş, ekstraintestinal hastalık, oto antikor pozitifliği ve relapsın bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Gerek tanıda gerekse takipte büyüme, İBH'li çocukların, özellikle de Crohn hastalarının yönetiminde önemli olup, tedavi etkinliğinin önemli bir belirteci olarak kabul edilmelidir. Çocukluk dönemindeki inflamatuvar süreci kontrol altına almak ve büyüme ve beslenme durumu üzerindeki uzun vadeli olumsuz sonuçlarını azaltmak için yeni stratejiler geliştirilmelidir.

## 6. SONUÇLAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı ile en az 1 yıllık takibi olan 46 hasta çalışmamıza dahil edilmiş ve her bir hastanın demografik bilgileri, tanı anındaki belirti ve bulguları, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları, endoskopi bulguları, bağırsak biyopsileri, tedavisi ve en son kontrolüne kadar yıllık belirti ve bulguları fizik inceleme ve laboratuvar bulguları ve aldığı tedavi oluşturulan standart bir form eşliğinde dosya bilgilerinden kaydedilmiştir. Hastaların tanı anındaki ve en son izlemdeki bulguları istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Esas olarak İBH olan çocuklarda fiziksel büyüme durumunun değerlendirilmesi hedeflenmiş olup sonuçlarımız aşağıda özetlenmiştir.

1. Kırkaltı hastanın 24'ü erkek (%52,2), 22'si ise kız (%47,8) idi. Alt grup analizi yapıldığında, ülseratif kolitli hastalarda E/K oranı 1,3; CH olanlarda 0,8; İK olanlarda 0,5 idi. Grupların cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,64$ ).
2. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşları  $107,6 \pm 67,2$  ay (6-217) idi. Tanı anında 8 hasta (%17,4) 2 yaş altında, 6 hasta (%13) 2-5 yaş arasında, 17 (%37) hasta 5-12 yaş arasında, 15 (%32,6) hasta ise 12 yaşından büyüktü. Yaş grupları dağılımları açısından ÜK'li hastalar ile CH olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p:0,96$ ).
3. Akraba evliliği hastaların 9'unda (%19,5) saptandı. Kırkaltı hastanın sadece 4'ünde (%8,7) ailede İBH öyküsü vardı.
4. Tanı anında en sık görülen belirtiler sırasıyla ishal (%87), rektal kanama (%56,5), karın ağrısı (%56,5), kilo kaybı (%45,7) ve ateş (%30,4) idi. Rektal kanama ÜK hastalarında daha sık görülürken ( $p<0,001$ ), ateş Crohn hastalarında daha fazla görülmüştür ( $p=0,004$ ).

5. Tanı anında kilo alımında duraklama tüm hastaların %17,4'ünde mevcut olup ÜK'li hastalara (%7,1) göre CH'li hasta (%40) grubunda daha fazla görülmüştür (p=0,025).
6. Tanı anında ekstraintestinal hastalık 12 hastada (%26,1) saptandı. Ülseratif kolit ve Crohn hastaların arasında ekstraintestinal hastalık sıklığı açısından fark bulunmadı (p=1,0). Ekstraintestinal bulguların %75'ini ağız yaraları, %25'ini ise hepatobiliyer tutulum ve artrit gibi diğer ekstraintestinal tutulumlar oluşturmaktaydı.
7. Hastaların %13'üne AAA eşlik etmekteydi.
8. Perianal hastalık tanı anında tüm hastaların 13'ünde görüldü (%28,3). Perianal hastalık ÜK'li hastalara kıyasla Crohn hastalarında daha fazla saptandı (p=0,034).
9. Serolojik belirteçlerden ANCA hastaların 14'ünde (%37,8), ASCA ise 3'ünde (%8,8) pozitif saptandı. ANCA ve ASCA pozitifliği açısından ÜK'li ve CH'li hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).
10. Tanı anında albümin değeri Crohn hastalarında ÜK'li hastalara göre daha düşük (p=0,013), CRP düzeyi ise daha yüksek (p=0,04) saptandı. Hemoglobin, trombosit ve beyaz küre ortalamalarında ise arada fark saptanmadı.
11. Tanı anında anemi, lökositoz, trombositoz, hipoalbüminemi, sedim ve CRP yüksekliği ÜK'li hastalara kıyasla CH'li hastalarda daha sık görülmesine rağmen aradaki fark hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
12. Tanıda ferritin, albümin, sedim, CRP, trombosit değerlerinin hepsi normal olan 2 hasta vardı. Bunlardan biri ÜK'li bir hasta, diğeri CH olan bir hasta idi.
13. Eser element, vitamin düzeyleri açısından bakıldığında tanı anında ferritin ortalaması Crohn hastalarında daha yüksek bulundu (p=0,009),



vitamin B12, folik asit, çinko ortalamaları açısından ise gruplar arasında fark bulunmadı.

14. Demir eksikliği ÜK'li hastalarda Crohn hastalarına kıyasla daha sık görülürken (%81,8&%35,7 p=0,005), çinko, B12 ve D vitamin eksikliği sıklığı açısından gruplar arasında fark bulunmadı.
15. Tanı anında CH olanların %66,7'sinde (10/15) şiddetli aktif hastalık, %33,3'ünde (5/15) ise orta derece aktif hastalık mevcuttu. Ülseratif kolitli hastaların ise tanıda %64,2'sinde (18/28) orta aktif hastalık, %35,7'sinde (10/28) ise şiddetli aktif hastalık mevcuttu. Crohn hastalarında şiddetli aktif hastalık oranının ÜK'lilere göre sınırdan yüksek olduğu saptandı (p=0,052).
16. Tanı anında 10 hastanın (%21,7) vücut ağırlığı, 8 hastanın (%17,4) ise boyu 3 persentilin altında idi. Vücut ağırlığı 3. persentilin altında olan hasta sayısı CH'li hasta grubunda daha fazla idi (p=0,019).
17. Tanı anında hastaların %70,7'sinin VKI z skorları normal sınırlarda, %19,5'unun ise VKİ persentili 5'in altındaydı. Vücut kitle indeksi 5 persentilin altında olan hasta sayısı CH'li hasta grubunda daha fazla idi (p=0,046).
18. Tanı anında hastaların %17,4'ünde ağır malnutrisyon (VKZ z skoru <-2) mevcut idi. Ağır malnutrisyonun ÜK hastalarına kıyasla Crohn hastalarında daha sık görüldüğü saptandı (p=0,031).
19. Tanı anında hastaların %17,4'ü düşük kilolu idi. (VA z skoru<-2). Düşük kilolu çocukların oranı CH'de daha fazla olmasına rağmen hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmadı (p=0,1).
20. Fazla kilolu (+1 SD ≤ VKİ z skoru < +2 SD) olan 5 (%10,9) hasta vardı. Bunların %80'ini ÜK'li hastalar, %20'sini ise CH'li hastalar oluşturmaktaydı. Hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,64). Çalışmamızda hiç obez hasta yoktu.

21. Tanı anında akut malnütrisyonu ÜK hastalarına göre Crohn hastalarında belirgin olarak fazla rastlanmasına rağmen (%28,6& %61,5) hasta sayısının az olmasına bağlı olarak p değeri istatistiksel olarak sınırda anlamlı saptandı (p=0,05).
22. Hastalar ortalama 44,6 ± 34,4 ay (12-150) takip edildiler. Ülseratif kolitli hastaların ortalama izlem süreleri (46,4 ± 38,7 ay) ile Crohn hastalarının ortalama izlem süreleri (44,4 ± 28,9 ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,8).
23. Maksimal izlemde PUCAİ ve PCDAİ ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi.
24. Maksimal izlemde remisyon İBH'lı hastaların %67,4'ünde sağlandı. Crohn hastalarında maksimal izlemde remisyon oranı %53,3 iken, ÜK'li hastalarda ise %71,4 saptandı.
25. Maksimal izlemde tanı anına kıyasla, Hb ve albumin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı ve akut faz reaktanlarında ise istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p<0,05).
26. Tanı anına kıyasla maksimal izlemde anemi, trombositoz, lökositoz, hipoalbuminemi, sedim ve CRP yüksekliği sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p<0,05).
27. Sistemik kortikosteroid kullanımı CH'li hastalarda daha fazla olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,13)
28. Sistemik ASA kullanım sıklığı ÜK'li ve CH'li hastalarda benzerdi (p=1,0).
29. Enteral beslenme ve infliksimab tedavisinin CH'li hastalarda (p=0,02, p=0,03), topikal ASA tedavisinin ise ÜK'li hastalarda daha sık kullanıldığı saptandı (p=0,008).

30. İndüksiyon tedavisinde steroid kullanılan hastaların tanı anındaki PUCAİ/PCDAİ ve CRP değerlerinin steroid kullanılmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ( $p<0,005$ ).
31. Hastalarımızın %26'sında izlem süresince en az bir kez relaps görülmüştür.
32. ÜK'li hastaların %28,6'sının (8/28), Crohn hastalarının ise %26,7'sinin (4/15) izlem süresince en az 1 kez relaps geçirdiği saptandı. İstatistiksel olarak arada anlamlı fark bulunmadı ( $p=1,0$ ).
33. Relaps olan hastalarda cerrahi tedavinin, sistemik steroidin ve immün modulator tedavinin relaps olmayan hastalara göre daha fazla uygulandığı saptandı ( $p<0,05$ ).
34. Maksimal izlemde hastaların tüm antropometrik parametrelerinin ortalamalarında tanı anına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış saptandı ( $p<0,05$ ).
35. Maksimal izlemde tanı anına kıyasla, hem ÜK'li hastalarda hem CH'li hastalarda büyüme geriliği, ağır malnütrisyon ve düşük kilolu olma sıklığında azalma olmasına rağmen hasta sayısının az olmasından dolayı istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmadı. ( $p>0,05$ ).
36. Tanı anı ile karşılaştırıldığında maksimal izlemde akut malnütrisyon sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ( $p= 0,013$ ).
37. Crohn hastalarında tanı anına göre, maksimal izlemde akut malnütrisyon sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanırken ( $p=0,03$ ), ÜK hastalarında da akut malnütrisyon sıklığında azalma olmasına rağmen, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,28$ ).
38. Hastaların tanı yaşı gruplarına göre antropometrik değerleri hem tanı anında hem de maksimal izlemde karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
39. Gerek tanıda gerek maksimal izlemde kız ve erkek cinsiyet arasında antropometrik parametreler arasında farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

40. Tanı anında CRP yüksekliği olan hastaların tanı anındaki YGA, YGB ve VKİ Z skorları ile maksimal izlemedeki YGA ve YGB z skorlarının CRP düzeyi normal olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).
41. Tanıda ANCA ya da ASCA ölçümlerinin en az birinde pozitiflik saptanan hastalar negatif olan hastalarla kıyaslandığında; tanıda ve maksimal izlemede boy, kilo ve VKİ Z skorlarında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
42. Maksimal izlemede ise steroide maruz kalan hastaların YGB z skoru ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı ( $p=0,02$ ).
43. Steroid dışında kullanılan diğer tedavilerin hiçbirinin hastaların antropometrik ölçümlerine etkisi olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).
44. En az 1 kez relaps geçiren hastalar ile hiç relaps olmayan hastaların antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

## ÖZET

### İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Olan Çocuklarda Büyümenin Değerlendirilmesi

**Amaç:** Beslenme bozukluğu ve büyüme geriliği inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olanlarda, özellikle aktif Crohn hastalığında (CH) sık görülen bir sorundur. Bu çalışmada İBH'li çocuklarda tanı anında ve izlemde malnütrisyon ve büyüme geriliği sıklığının saptanması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** 2000-2016 yılları arasında İBH tanısı almış (<18 yaş) ve en az 1 yıl izlenen hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Demografik, klinik, laboratuvar bulguları, kullanılan ilaçlar, hastalık aktivitesine ait veriler standart bir form eşliğinde kaydedildi. Hastalığın tutulum yeri ve fenotipi Paris sınıflandırılmasına göre yapıldı. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde CH için Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite Skoru (PCDAİ), ülseratif kolit (ÜK) için Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite Skoru (PUCAİ) kullanıldı. PCDAİ veya PUCAİ'nin <10 olması durumunda "inaktif hastalık", PCDAİ'nin  $\geq 10$  ve <30 olması veya PUCAİ'nin  $\geq 10$  ve <35 olması durumunda orta aktif hastalık", PCDAİ  $\geq 30$  veya PUCAİ  $\geq 35$  ise "şiddetli aktif hastalık" olarak kabul edildi. Beslenme durumu yaşa göre ağırlık (YGA), yaşa göre boy (YGB), vücut kitle indeksi (VKİ) z skorları ve boya göre ağırlık (BGA) median yüzdesi ile değerlendirildi. Büyüme geriliği YGB z skorunun <-2 SD olması, düşük kilolu olma YGA z skorunun <-2 SD olması, ağır malnütrisyon ise VKİ z skorunun <-2 SD olması olarak tanımlandı. Boya göre ağırlığın % 90'ın altında olması ise akut malnütrisyon olarak tanımlandı. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 46 hasta (ortalama yaş  $107.6 \pm 67.2$  ay, 24 erkek) dahil edildi. Kırkaltı hastanın 28'inde (% 60.9) ÜK, 15'inde (% 32.9) CH, 3'ünde (% 6.5) ise indeterminate kolit saptandı. Ortalama takip süresi  $44,6 \pm 34,4$  ay (12-150) idi. Tanıda perianal hastalık hastaların %28.3'ünde, ekstraintestinal bulgu ise % 26.1'inde saptandı. Paris sınıflamasına göre tanıda ÜK olan hastaların %50'sinde pankolit (E4), %25'inde sol kolon tutulumu (E2), %14,3'ünde yaygın tutulum (E3), %10,7'sinde ise ülseratif proktit (E1); CH olanların %53,3'ünde ileokolonik (L3), %40'ında kolonik, %6,7'sinde ise proksimal üst GİS tutulumu (L4a) mevcuttu. Crohn hastalarının % 93.3'ünde inflamatuvar, % 6.6'sında ise penetran tipte hastalık vardı. Oral aminosalisilat (ASA) hastaların % 95.7'sinde, steroid tedavisi % 47.8'inde, beslenme tedavisi % 34.8'inde, immünomodülatör % 32.6'sında, lokal ASA % 23.9'unda, biyoterapi % 6.5'inde ve cerrahi tedavi %15.2'sinde uygulandı. Maksimal izlemde tüm hastaların % 67.4'ü remisyonunda idi. Hastaların % 26'sında (CH:% 26.7, ÜK:% 28.7 p = a.d) izlem süresince en az bir kez relaps görüldü. Maksimal izlemde hastaların tüm antropometrik ortalamalarında belirgin artış görüldü. Akut malnütrisyonu ve düşük kilolu olan hasta sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Maksimal izlemde ağır malnütrisyonu ve büyüme geriliği olan hastalar mevcut olmasına rağmen, bu oranın tanı anına göre anlamlı derecede azaldığı saptandı. Maksimal izlemde YGB z skoru steroid maruziyeti olan çocuklarda anlamlı derecede düşük saptandı (p=0.025). YGA ve VKİ z skorlarının ise steroid maruziyetinden etkilenmediği gözlemlendi. Antropometrik parametreler ile cinsiyet, yaş, ekstraintestinal hastalık, relaps ve antikor pozitifliği arasında ilişki saptanmadı. Tanıda CRP yüksekliği olan hastaların maksimal izlemde hem YGA (p=0.013) hem de YGB (p = 0.043) z skorları düşük saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda, büyüme geriliği ve malnütrisyon maksimal izlemde mevcut olmasına rağmen ortalama  $44,6 \pm 34,4$  aylık izlemde belirgin bir düşüş gözlemlendi. Tanıda yüksek CRP düzeyine sahip olan veya takip sırasında steroid tedavisine maruz kalan hastalarda büyüme geriliği daha sık gözlemlendi.

**Anahtar kelimeler:** İnflamatuvar bağırsak hastalığı, Crohn, Ülseratif kolit, büyüme, malnütrisyon

## SUMMARY

### Nutritional Status and Linear Growth in Children With Inflammatory Bowel Disease

**Objectives and study:** Nutritional impairment and growth retardation is a common problem in children with IBD (inflammatory bowel diseases), especially in active Crohn Disease (CD). We aimed to identify the prevalence of malnutrition and growth retardation from diagnosis to maximal follow-up in children with IBD.

**Methods:** Medical records of patients (<18 years) diagnosed with IBD between 2000-2016 who followed up for at least 1 year were analyzed retrospectively both at diagnosis and maximal follow-up (T-max). Data were collected through standardized questionnaire including demographics, clinical type and characteristics, biochemical markers, medication, disease location, behavior and activity. Disease status were classified by Paris Classification. PCDAI and PUCAI scores were categorized as follows ‘ ‘ *inactive disease* ‘ ‘ if PCDAI or PUCAI were <10, ‘ *mild disease* ‘ ‘ if PCDAI was  $\geq 10$  and <30 or PUCAI was  $\geq 10$  and <35; ‘ *moderate–severe disease* ‘ ‘ if PCDAI was  $\geq 30$  or PUCAI was  $\geq 35$ . The z score of height/age (HAZ), weight/age (WAZ) and body mass index (BMI) (BMIZ) were determined. Growth retardation was defined as HAZ less than -2 SD, undernutrition as WAZ less than -2 SD, severe malnutrition as BMIZ less than -2 SD. Acute malnutrition was accepted as weight for height less than 90%. *p*-value of < 0.05 was considered to be statistically significant.

**Results:** Forty-six patients (mean age  $107.6 \pm 67.2$  months, 24 male) were enrolled. Of the 46 patients, 28 (60.9%) were UC, 15 (32.9%) were CD and 3 (6.5%) were indeterminate colitis. Mean follow up was  $44.6 \pm 34.4$  months (12-150). At diagnosis, perianal disease and extraintestinal manifestation were present 28.3% and 26.1%. Disease localisation was L2 (40%), L3 (53.3%), L4a (6.7%) in CD; E1 (10.7%), E2 (25%), E3 (14.3%), E4 (50%) in UC. Disease behavior in CD was inflammatory (93.3%) and penetrating (6.6%). A total of 95.7% patients were exposed to oral ASA, 47.8% to steroid, 34.8% to nutritional therapy, 32.6% to immunomodulator, 23.9% local ASA, 6.5% biotherapy and 15.2% surgery at diagnosis or during follow-up. A significant decrease was observed in both PUCAI and PCDAI at maximal follow-up compared to the diagnosis. At Tmax, 67.4% of all patients had inactive disease. During follow-up at least once relapse was observed in 26% of patients (CD:26.7%;UC:28.7% *p*=n.s). At maximal follow-up, a significant improvement was observed in all anthropometric parameters including mean WAZ, HAZ and BMIZ. Also, there was a statistically significant decrease in frequency of acute malnutrition and undernutrition. Despite the presence of severe malnutrition and growth retardation at maximal follow-up, this ratio was significantly lower than the diagnosis. HAZ at T max was significantly lower in children with steroid exposure (*p*=0.025) whereas WAZ and BMIZ were not affected by steroid exposure. No difference was found in anthropometric parameters in terms of gender, age, extraintestinal disease, relapse and antibody positivity. WAZ (*p*=0.013) and HAZ (*p*=0.043) at Tmax were significantly lower in patients with high CRP level at diagnosis.

**Conclusions:** In our study, growth retardation and malnutrition were still present in at T max, however, dramatic decrease was observed within mean 4 year. Patients with high CRP level at diagnosis or exposure to steroid therapy during follow-up have a higher risk for growth failure.

**Key words:** IBD, Crohn’s Disease, Ulcerative Colitis, Growth, Malnutrition

## KAYNAKLAR

1. Özden A. İnflamatuvar bağırsak hastalığının tarihi. Güncel gastroenteroloji. 2013; 17(4):279-293.
2. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004;18(3):509–523.
3. Lee JJ, Essers JB, Kugathasan S, Escher JC, Lettre G, Butler JL, Stephens MC, Ramoni MF, Grand RJ. Association of linear growth impairment in pediatric crohn’s disease and a known height locus: a pilot study. Ann Hum Genet. 2010;74(6):489–497.
4. Pytrus T, Iwańczak B. Growth retardation in pediatric inflammatory bowel diseases - pathogenesis and treatment. Prz Gastroenterol. 2013;8(2):86–92.
5. Kirsner, B J. The historical basis of the idiopathic inflammatory bowel diseases. Historical review. Crohn’s & Colitis Foundation of America. İnflammatory Bowel Dis. 1995;1(1):2–26.
6. Baron JH. İnflammatory bowel disease up to 1932. Mt Sinai J Med. 2000;67(3):174–189.
7. Baldassano RN, Piccoli DA. İnflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. Gastroenterol Clin North Am. 1999;28 (2):445–458.
8. Abramson O, Durant M, Mow W, Finley A, Kodali P, Wong A, Tavares V, McCroskey E, Liu L, Lewis JD, Allison JE, Flowers N, Hutfless S, Velayos FS, Perry GS, Cannon R, Herrinton LJ. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. J Pediatr. 2010;157(2):233-239.
9. Göktürk S KÇ. İnflamatuvar barsak hastalıkları epidemiyolojisi. Türkiye Klin J Gastro-enterohepatol. 2012;5(3):11–16.
10. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van Den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends. Vol. 17, İnflammatory Bowel

Diseases. 2011. p. 423–439.

11. Malmborg P, Grahnquist L, Lindholm J, Montgomery S, Hildebrand H. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm County, 2002-2007. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(1):29–34.
12. Castro M, Papadatou B, Baldassare M, Balli F, Barabino A, Barbera C, Barca S, Barera G, Bascietto F, Berni Canani R, Calacoci M, Campanozzi A, Castellucci G, Catassi C, Colombo M, Covoni MR, Cucchiara S, D'Altilia MR, De Angelis GL, De Virgilis S, Di Ciommo V, Fontana M, Guariso G, Knafelz D, Lambertini A, Licciardi S, Lionetti P, Liotta L, Lombardi G, Maestri L, Martelossi S, Mastella G, Oderda G, Perini R, Pesce F, Ravelli A, Roggero P, Romano C, Rotolo N, Rutigliano V, Scotta S, Sferlazzas C, Staiano A, Ventura A, Zaniboni MG. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996-2003). *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(9):1246–1252.
13. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, Dagli U, Ulker A, Hulagu S, Akpinar H, Tuncer C, Suleymanlar I, Ovunc O, Hilmioglu F, Aslan S, Turkdogan K, Bahcecioglu HI, Yurdaydin C; Members of the Turkish IBD Study Group. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(1):51-57.
14. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2011;474(7351):307–317.
15. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut.* 1988;29(7):990–996.
16. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJP, Mascheretti S, Jahnsen J, Moum B, Klump B, Krawczak M, Mirza MM, Foelsch UR, Vatn M, Schreiber S. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: A cohort study. *Lancet.* 2002;359(9318):1661–1665.



17. Malaty HM, Fan X, Opekun AR, Thibodeaux C, Ferry GD. Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):27–31.
18. Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clinical Epidemiology.* 2013;(5):237-247
19. Hold GL, Smith M, Grange C, Watt ER, El-Omar EM, Mukhopadhy I. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: What have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol.* 2014;20(5):1192–1210.
20. Kaistha A, Levine J. Inflammatory bowel disease: the classic gastrointestinal autoimmune disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2014;44(11):328-334.
21. Wallace KL, Zheng L-B, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):6–21.
22. Lemberg DA, Day AS. Crohn disease and ulcerative colitis in children: An update for 2014. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(3):266-270.
23. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child.* 2003;88(11):995-1000.
24. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2011;7(4):235-241.
25. Adamiak T, Walkiewicz-Jedrzejczak D, Fish D, Brown C, Tung J, Khan K, Faubion W Jr, Park R, Heikenen J, Yaffee M, Rivera-Bennett MT, Wiedkamp M, Stephens M, Noel R, Nugent M, Nebel J, Simpson P, Kappelman MD, Kugathasan S. Incidence, clinical characteristics, and natural history of pediatric IBD in Wisconsin: A population-based epidemiological study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(6):1218–1223.
26. Long MD, Crandall WV, Leibowitz IH, Duffy L, del Rosario F, Kim SC, Integlia MJ, Berman J, Grunow J, Colletti RB, Schoen BT, Patel AS, Baron H, Israel E, Russell G, Ali S, Herfarth HH, Martin C, Kappelman MD. Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(10):2162-2168.

27. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015;169(11):1053–1060.
28. Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths a, Bousvaros a, et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics.* 2007;119(6):1113–1119.
29. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1998;115(4):822–829.
30. Mulder AH, Broekroelofs J, Horst G, Limburg PC, Nelis GF, Kallenberg CG. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in inflammatory bowel disease: characterization and clinical correlates. *Clin Exp Immunol.* 1994;95(3):490–497.
31. Özkan TB. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. *J Curr Pediatr.* 2003;1-.
32. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R; European Society of Pathology (ESP); European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2013;7(10):827–851.
33. de Bie CI, Buderus S, Sandhu BK, de Ridder L, Paerregaard A, Veres G, Dias JA, Escher JC; EUOKIDS Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUOKIDS registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(3):374–380.
34. Ajioka Y, Nishikura K, Watanabe G. Pathomorphology of ulcerative colitis. *Nihon Rinsho.* 2005; 63 (5):763–769.
35. Maltz R, Podberesky DJ, Saeed SA. Imaging modalities in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(5):590–596.
36. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, Fell J, Ruemmele FM, Walters T, Sherlock M, Dubinsky M, Hyams JS. Pediatric

modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314–1321.

37. Turner D, Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Mack DR, Evans J, Pfefferkorn M, Rosh J, Kay M, Crandall W, Keljo D, Otley AR, Kugathasan S, Carvalho R, Oliva-Hemker M, Langton C, Mamula P, Bousvaros A, LeLeiko N, Griffiths AM; Pediatric IBD Collaborative Research Group. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity Index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(8):1218–1223.
38. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, Dias JA, Bronsky J, Braegger CP, Cucchiara S, de Ridder L, Fagerberg UL, Hussey S, Hugot JP, Kolacek S, Kolho KL, Lionetti P, Paerregaard A, Potapov A, Rintala R, Serban DE, Staiano A, Sweeny B, Veerman G, Veres G, Wilson DC, Ruemmele FM; European Crohn's and Colitis Organization; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):340-361.
39. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2007;133(2):423–432.
40. Turner D, Griffiths AM, Walters TD, Seah T, Markowitz J, Pfefferkorn M, Keljo D, Otley A, Leleiko NS, Mack D, Hyams J, Levine A. Appraisal of the pediatric Crohn's disease activity index on four prospectively collected datasets: recommended cutoff values and clinimetric properties. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(9):2085–2092.
41. Hyams J, Markowitz J, Otley A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A, Kugathasan S, Pfefferkorn M, Tolia V, Evans J, Treem W, Wyllie R, Rothbaum R, del Rosario J, Katz A, Mezoff A, Oliva-Hemker M, Lerer T, Griffiths A; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Evaluation of the pediatric Crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(4):416–421.

42. Henderson P, Casey A, Lawrence SJ, Kennedy N a, Kingstone K, Rogers P, Gillett PM, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(6):941–949.
43. Walsham NE, Sherwood RA. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;28(9):21-29.
44. Baldassano R, Andrew B. Inflammatory Bowel Disease. In: Kliegman R, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Elsevier; 2015. p. 1830.
45. Wyllie R, Hyams J, Kay M. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 5th ed. Elsevier; 2016.p. 508-546.
46. Hyams JS, Davis P, Grancher K, Lerer T, Justinich CJ, Markowitz J. Clinical outcome of ulcerative colitis in children. *J Pediatr*. 1996;129(1):81–88.
47. Benchimol EI, Turner D, Mann EH, Thomas KE, Gomes T, McLernon RA, Griffiths AM. Toxic megacolon in children with inflammatory bowel disease: Clinical and radiographic characteristics. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1524–1531.
48. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990;323(18):1228–1233.
49. Steinberg1 DM, Cooke WT, Alexander-Williams J. Free perforation in Crohn's disease. *Gut*. 1973;14(3):187–190.
50. Pitchumoni CS, Rubin A, Das K. Pancreatitis in inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(4):246–253.
51. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(7):581–589.
52. Friedman S. General principles of medical therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33(2):191–208.
53. Aloï M, Nuti F, Stronati L, Cucchiara S. Advances in the medical management of paediatric IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(2):99–108.

54. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheenen P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D. European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(10):1179–207.
55. Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD000543.
56. Hauso Ø, Martinsen TC, Waldum H. 5-Aminosalicylic acid, a specific drug for ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(8):933–941.
57. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, Danielsson A, Goebell H, Thomsen OO, Lorenz-Meyer H, Hodgson H, Persson T, Seidegard C. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1994;331(13):842–845.
58. Amin J, Huang B, Yoon J, Shih DQ. Update 2014: Advances to optimize 6-mercaptopurine and azathioprine to reduce toxicity and improve efficacy in the management of IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(2):445–452.
59. Bachrach LK, Sills IN. Clinical report—bone densitometry in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;127(1):189–194.
60. Sunseri W, Hyams JS, Lerer T, Mack DR, Griffiths AM, Otley AR, Rosh JR, Carvalho R, Grossman AB, Cabrera J, Pfefferkorn MD, Rick J, Leleiko NS, Hitch MC, Oliva-Hemker M, Saeed SA, Kappelman M, Markowitz J, Keljo DJ; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Retrospective cohort study of methotrexate use in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(8):1341–1345.

61. Ruemmele FM, Lachaux A, Cézard JP, Morali A, Maurage C, Giniès JL, Viola S, Goulet O, Lamireau T, Scailion M, Breton A, Sarles J; Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(3):388–394.
62. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362(4):1383-1395.
63. Bickston SJ, Muniyappa K. Natalizumab for the treatment of Crohn's disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6(4):513–519.
64. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31(1):8–15.
65. Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut.* 1996;38(4):543–548.
66. Nitzan O, Elias M, Peretz A, Saliba W. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1078–1087.
67. Shand WS. Surgical therapy of chronic inflammatory bowel disease in childhood. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1994;8(1):149–180.
68. Pakarinen MP, Natunen J, Ashorn M, Koivusalo A, Turunen P, Rintala RJ, Kolho KL. Long-term outcomes of restorative proctocolectomy in children with ulcerative colitis. *Pediatrics.* 2009;123(5):1377-1382.
69. Schaefer ME, Machan JT, Kawatu D, Langton CR, Markowitz J, Crandall W, Mack DR, Evans JS, Pfefferkorn MD, Griffiths AM, Otley AR, Bousvaros A, Kugathasan S, Rosh JR, Keljo DJ, Carvalho RS, Tomer G, Mamula P, Kay MH, Kerzner B, Oliva-Hemker M, Kappelman MD, Saeed SA, Hyams JS, Leleiko NS. Factors that determine risk for surgery in pediatric patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(9):789-794.

70. Lev-Tzion R, Griffiths AM, Ledder O, Turner D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2).
71. Suskind DL, Brittnacher MJ, Wahbeh G, Shaffer ML, Hayden HS, Qin X, Singh N, Damman CJ, Hager KR, Nielson H, Miller SI. Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(3):556–563.
72. Martín de Carpi J, Vilar P, Prieto G, García Novo MD, Ribes C, Varea V. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in paediatric inflammatory bowel disease: a prospective pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(4):386–391.
73. Ruuska T, Wewer V, Lindgren F, Malmberg P, Lindquist M, Marthinsen L, Browaldh L, Casswall T, Kalliomäki M, Grönlund J. Granulocyte-monocyte adsorptive apheresis in pediatric inflammatory bowel disease: results, practical issues, safety, and future perspectives. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(7):1049–1054.
74. Wine E, Reif SS, Leshinsky-Silver E, Weiss B, Shaoul RR, Shamir R, Wasserman D, Lerner A, Boaz M, Levine A. Pediatric Crohn's disease and growth retardation: The role of genotype, phenotype, and disease severity. *Pediatrics.* 2004;114(5).
75. Turunen P, Ashorn M, Auvinen A, Iltanen S, Huhtala H, Kolho KL. Long-term health outcomes in pediatric inflammatory bowel disease: A population-based study. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(1):56–62.
76. Ferguson A, Sedgwick DM. Juvenile onset inflammatory bowel disease: height and body mass index in adult life. *Br Med Journal.* 1994;308(6939):1259–1263.
77. Ferguson A, Sedgwick DM. Juvenile-onset inflammatory bowel disease: predictors of morbidity and health status in early adult life. *J R Coll Physicians L.* 1994;28(3):220–227.

78. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B, Lerebours E, Savoye G, Salomez JL, Cortot A, Colombel JF, Turck D. Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(8):1893–1900.
79. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2009;15(21):2570–2578.
80. Kirschner BS, Klich JR, Kalman SS, deFavaro M V, Rosenberg IH. Reversal of growth retardation in Crohn's disease with therapy emphasizing oral nutritional restitution. *Gastroenterology*. 1981;80(1):10–15.
81. Koniaris SG, Fisher SE, Rubin CT, Chawla A. Experimental colitis impairs linear bone growth independent of nutritional factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;25(2):137-141.
82. Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset Crohn's disease. *Pediatrics*. 2006;118(1):124–129.
83. Paganelli M, Albanese C, Borrelli O, Civitelli F, Canitano N, Viola F, Passariello R, Cucchiara S. Inflammation is the main determinant of low bone mineral density in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(4):416–423.
84. Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Delayed puberty associated with inflammatory bowel disease. *Pediatr Res*. 2003;53(2):205-210.
85. Corkins MR, Gohil AD, Fitzgerald JF. The insulin-like growth factor axis in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36(2):228–234.
86. Alemzadeh N, Rekers-Mombarg LTM, Mearin ML, Wit JM, Lamers CBHW, van Hogezaand RA. Adult height in patients with early onset of Crohn's disease. *Gut*. 2002;51(1):26–29.
87. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(6):839–849.



88. Sawczenko A, Azooz O, Paraszczuk J, Idestrom M, Croft NM, Savage MO, Ballinger AB, Sanderson IR. Intestinal inflammation-induced growth retardation acts through IL-6 in rats and depends on the -174 IL-6 G/C polymorphism in children. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(37):13260-13265.
89. Street ME, de'Angelis G, Camacho-Hübner C, Giovannelli G, Ziveri MA, Bacchini PL, Bernasconi S, Sansebastiano G, Savage MO. Relationships between serum IGF-1, IGFBP-2, interleukin-1beta and interleukin-6 in inflammatory bowel disease. *Horm Res Paediatr*. 2004;61(4):159–164.
90. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1988;95(6):1523–1527.
91. Gupta N, Lustig RH, Kohn MA, Vittinghoff E. Menarche in pediatric patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2012;57(11):2975–2981.
92. Ezri J, Marques-Vidal P, Nydegger A. Impact of disease and treatments on growth and puberty of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012;85(4):308–319.
93. Azooz OG, Farthing MJ, Savage MO, Ballinger AB. Delayed puberty and response to testosterone in a rat model of colitis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;281(5):1483–1491.
94. Terranova PF, Rice VM. Review: cytokine involvement in ovarian processes. *Am J Reprod Immunol*. 1997;37(1):50–63.
95. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1997;40(2):228–233.
96. Laakso S, Valta H, Verkasalo M, Toiviainen-Salo S, Mäkitie O. Compromised peak bone mass in patients with inflammatory bowel disease--a prospective study. *J Pediatr*. 2014;164(6):1436–1443.

97. Abraham BP, Prasad P, Malaty HM. Vitamin D deficiency and corticosteroid use are risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease patients. *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1878–1884.
98. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Davis PM, Lerer T, Vance K, Hawker G, Griffiths AM. Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(1):42–50.
99. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM. A longitudinal evaluation of bone mineral density in adult men with histories of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(3):1152–1155.
100. Targownik LE, Bernstein CN, Nugent Z, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA, Leslie WD. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture after controlling for FRAX. *J Bone Miner Res*. 2013;28(5):1007–1013.
101. Kappelman MD, Galanko JA, Porter CQ, Sandler RS. Risk of diagnosed fractures in children with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(5):1125–1130.
102. Landi B, Anh TN, Cortot A, Soule JC, Rene E, Gendre JP, Bories P, See A, Metman EH, Florent C. Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial. *The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology*. 1992;102(5):1647–1653.
103. Beattie RM, Nicholls SW, Domizio P, Williams CB, Walker-Smith JA. Endoscopic assessment of the colonic response to corticosteroids in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;22(4):373–379.
104. Vihinen MK, Kolho K-L, Ashorn M, Verkasalo M, Raivio T. Bone turnover and metabolism in paediatric patients with inflammatory bowel disease treated with systemic glucocorticoids. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(6):693–698.
105. Kriel M, Sayers A, Fraser WD, Williams AM, Koch A, Zacharowski K, Probert CS, Tobias JH. IL-6 may modulate the skeletal response to glucocorticoids during exacerbations of inflammatory bowel disease. *Calcif*

- Tissue Int. 2010;86(5):375–381.
106. Giustina A, Wehrenberg WB. The role of glucocorticoids in the regulation of Growth Hormone secretion: mechanisms and clinical significance. *Trends Endocrinol Metab.* 1992;3(8):306–311.
  107. Kundhal P, Zachos M, Holmes JL, Griffiths AM. Controlled ileal release budesonide in pediatric Crohn disease: efficacy and effect on growth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33(1):75–80.
  108. Ford AC, Kane S V, Khan KJ, Achkar J-P, Talley NJ, Marshall JK, Moayyedi P. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):617–629.
  109. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2000;119(4):895–902.
  110. Turner D, Grossman AB, Rosh J, Kugathasan S, Gilman AR, Baldassano R. Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(12):2804–2812.
  111. Punati J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, Otley A, Rosh J, Pfefferkorn M, Mack D, Evans J, Bousvaros A, Moyer MS, Wyllie R, Oliva-Hemker M, Mezoff A, Leleiko N, Keljo D, Crandall W; Pediatric IBD Collaborative Research Group. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(7):949–954.
  112. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanss J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R; REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology.* 2007;132(3):863–873.
  113. Cezard J-P, Nouaili N, Talbotec C, Hugot J-P, Gobert J-G, Schmitz J, Mougnot JF, Alberti C, Goulet O. A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factors (remicade) in severe

- pediatric crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36(5):632–636.
114. Walters TD, Gilman AR, Griffiths AM. Linear growth improves during infliximab therapy in children with chronically active severe Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(4):424–430.
  115. Gentilucci UV, Caviglia R, Picardi A, Carotti S, Ribolsi M, Galati G, Petitti T, Afeltra A, Cicala M. Infliximab reverses growth hormone resistance associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(9):1063–1071.
  116. Lipson AB, Savage MO, Davies PS, Bassett K, Shand WS, Walker-Smith JA. Acceleration of linear growth following intestinal resection for Crohn disease. *Eur J Pediatr.* 1990;149(10):687–690.
  117. Nicholls S, Vieira MC, Majrowski WH, Shand WS, Savage MO, Walker-Smith JA. Linear growth after colectomy for ulcerative colitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995;21(1):82–86.
  118. Walker-Smith JA. Management of growth failure in Crohn's disease. *Arch Dis Child.* 1996;75(4):351–354.
  119. Shamir R, Phillip M, Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's disease: Pathogenesis and interventions. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2007;13(5):620–628.
  120. Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, Stenhammar L, Lindquist B. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatr.* 2004;93(3):327–335.
  121. Bannerjee K, Camacho-Hübner C, Babinska K, Dryhurst KM, Edwards R, Savage MO, Sanderson IR, Croft NM. Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(3):270–275.
  122. Fell, Paintin, Arnaud-Battandier, Beattie, Hollis, Kitching, Donnet-Hughes A, MacDonald TT, Walker-Smith JA. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(3):281–289.

123. Seidman E, Jones A IR. Relapse prevention/ growth enhancement in pediatric Crohn's disease: multicenter randomized controlled trial of intermittent enteral nutrition versus alternate day prednisone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;23:344.
124. Knight C, El-Matary W, Spray C, Sandhu BK. Long-term outcome of nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Clin Nutr.* 2005;24(5):775–779.
125. Ezri J, Marques-Vidal P, Nydegger A. Impact of disease and treatments on growth and puberty of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2012;85(4):308–319.
126. Tenore A, Berman WF, Parks JS, Bongiovanni AM. Basal and stimulated serum growth hormone concentrations in inflammatory bowel disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;44(4):622-628.
127. Calenda KA, Schornagel IL, Sadeghi-Nejad A, Grand RJ. Effect of recombinant growth hormone treatment on children with Crohn's disease and short stature: A pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(5):435–441.
128. Mauras N, George D, Evans J, Milov D, Abrams S, Rini A, Welch S, Haymond MW. Growth hormone has anabolic effects in glucocorticosteroid-dependent children with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Metabolism.* 2002;51(1):127–135.
129. [www.who.int/childgrowth/standards/technical\\_report/en](http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en) WHO Child Growth Standards: Methods and development. 11 Aralık 2016
130. [www.cdc.gov/growthcharts/percentile\\_data\\_files.htm](http://www.cdc.gov/growthcharts/percentile_data_files.htm) Growth Charts - Percentile Data Files with LMS Values. 8 Aralık 2016
131. [www.bcm.edu/bodycomplab/Flashapps/bmiVAgeChartpage.html](http://www.bcm.edu/bodycomplab/Flashapps/bmiVAgeChartpage.html) Pediatric Growth Reference. 8 Aralık 2016
132. [www.who.int/childgrowth/standards/wfh\\_boys\\_p\\_exp.txt](http://www.who.int/childgrowth/standards/wfh_boys_p_exp.txt) WHO Child Growth Standards. 11 Aralık 2016

133. [www.who.int/childgrowth/standards/wfh\\_girls\\_p\\_exp.txt](http://www.who.int/childgrowth/standards/wfh_girls_p_exp.txt) WHO Child Growth Standards. 11 Aralık 2016
134. [www.cdc.gov/growthcharts/html\\_charts/statage.htm](http://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/statage.htm) Growth Charts - Data Table of Stature-for-age Charts. 8 Aralık 2016
135. [www.cdc.gov/growthcharts/html\\_charts/wtage.htm#females](http://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/wtage.htm#females) Growth Charts - Data Table of Weight-for-age Charts. 8 Aralık 2016
136. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J.* 1972;3:566–569.
137. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12(4):439–447.
138. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, Walters TD, Zachos M, Mamula P, Beaton DE, Steinhart AH, Griffiths AM. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2007;133(2):423-432.
139. WHO, Chan M. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva, Switz World Heal Organ. 2011;1–6.
140. Robert J. Arceci, Ian M. Hann OPS. *Pediatric Hematology.* 3rd ed. 2006. 548-549
141. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut.* 2008;57(11):1518–1523.
142. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, Gomollon F, Hjortswang H, Koutroubakis I, Kulnigg S, Oldenburg B, Rampton D, Schroeder O, Stein J, Travis S, Van Assche G. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2007;13(12):1545-1553.

143. Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(2):666–672.
144. Abdelrahim II, Mahgoub HM, Mohamed AA, Ali NI, Elbashir MI, Adam I. Anaemia, folate, zinc and copper deficiencies among adolescent school girls in Eastern Sudan. *Biol Trace Elem Res.* 2009;132(1–3):60–66.
145. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc.* 2001;101(3):294–301.
146. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, Merle V, Salomez JL, Branche J, Marti R, Lerebours E, Cortot A, Gower-Rousseau C, Colombel JF. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1106–1113.
147. Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, Rabeneck L, Mack DR, Brill H. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut.* 2009;58(11):1490–1497.
148. Cakir M, Unal F, Dinler G, Baran M, Yuksekkaya HA, Tumor G, Kasirga E, Kalayci AG, Aydogdu S. Inflammatory bowel disease in Turkish children. *World J Pediatr.* 2015;11(4):331–337.
149. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, Weisdorf-Schindele S, San Pablo W Jr, Perrault J, Park R, Yaffe M, Brown C, Rivera-Bennett MT, Halabi I, Martinez A, Blank E, Werlin SL, Rudolph CD, Binion DG; Wisconsin Pediatric Inflammatory Bowel Disease Alliance. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr.* 2003;143(4):525–531.
150. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, Winter HS, Fain P, King C, Smith T, El-Serag HB. Children with early-onset

- inflammatory bowel disease (IBD): Analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr.* 2005;146(1):35–40.
151. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12(23):3668–3672.
  152. Gasparetto M, Guariso G. Highlights in IBD epidemiology and its natural history in the paediatric age. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:829040.
  153. Zhou Y, Huang Y. Inflammatory bowel disease in Chinese children: A retrospective analysis of 49 cases. *Exp Ther Med.* 2016;12(5):3363–3368.
  154. Lee HA, Suk JY, Choi SY, Kim ER, Kim YH, Lee CK, Huh KC, Lee KM, Park DI. Characteristics of pediatric inflammatory bowel disease in Korea: Comparison with EUROKIDS data. *Gut Liver.* 2015;9(6):756–760.
  155. Cattan D, Notarnicola C, Molinari N, Touitou I. Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. *Lancet.* 2000;355(9201):378–379.
  156. Odes HS, Fraser D, Krawiec J. Inflammatory bowel disease in migrant and native Jewish populations of Southern Israel. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24(170):36–38.
  157. Uslu N, Yüce A, Demir H, Saltik-Temizel IN, Usta Y, Yilmaz E. The association of inflammatory bowel disease and Mediterranean fever gene (MEFV) mutations in Turkish children. *Dig Dis Sci.* 2010;55(12):3488–3494.
  158. Müller KE, Lakatos PL, Kovacs JB, Arato A, Varkonyi A, Nemes E. Baseline characteristics and disease phenotype in inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(1):50–55.
  159. Dykes D, Williams E, Margolis P, Ruschman J, Bick J, Saeed S, Opiari L. Improving pediatric Inflammatory Bowel Disease (IBD) follow-up. *BMJ Qual Improv Rep.* 2016;5(1).



160. Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch of Disease Child*. 1995;73(4):354–355.
161. Goodhand JR, Kamperidis N, Rao A, Laskaratos F, McDermott A, Wahed M. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(3):513–519.
162. Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, Skaros S, Zadvornova Y, Binion DG. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease. *J Parenter Enter Nutr*. 2011;35(3):308–316.
163. Santucci NR, Alkhoury RH, Baker RD, Baker SS. Vitamin and zinc status pretreatment and posttreatment in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(4):455–457.
164. Andıran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4(1):25–29.
165. Pehlivan I, Hatun S, Aydoğan M, Babaoğlu K, Gökalp AS. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. *Turk J Pediatr*. 2003;45(4):315–320.
166. Alkhoury RH, Hashmi H, Baker RD, Gelfond D, Baker SS. Vitamin and mineral status in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(1):89–92.
167. Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott IDR, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: Analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(2):319–330.
168. Malaty HM, Abraham BP, Mehta S, Garnett EA, Ferry GD. The natural history of ulcerative colitis in a pediatric population: a follow-up population-based cohort study. *Clin Exp Gastroenterol*. 2013;6:77–83.
169. Levin A, Shibolet O. Infliximab in ulcerative colitis. *Biologics*. 2008;2(3):379–388.

170. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: Special considerations. *Gastroenterology Clinics of North Am.* 2003;32(3):967-995.
171. Kugathasan S, Nebel J, Skelton JA, Markowitz J, Keljo D, Rosh J, LeLeiko N, Mack D, Griffiths A, Bousvaros A, Evans J, Mezoff A, Moyer S, Oliva-Hemker M, Otley A, Pfefferkorn M, Crandall W, Wyllie R, Hyams J; Wisconsin Pediatric Inflammatory Bowel Disease Alliance; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. *J Pediatr.* 2007;151(5):523–527.
172. El Mouzan MI, Al Edreesi MH, Al-Hussaini AA, Saadah OI, Al Qourain AA, Al Mofarreh MA. Nutritional status of children with inflammatory bowel disease in Saudi Arabia. *World J Gastroenterol.* 2016;22(5):1854–1858.
173. Pituch-Zdanowska A, Banaszkiwicz A, Dziekiewicz M, Łazowska-Przeorek I, Gawrońska A, Kowalska-Duplaga K. Overweight and obesity in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Adv Med Sci.* 2016;61(1):28–31.
174. Lee JJ, Escher JC, Shuman MJ, Forbes PW, Delemarre LC, Harr BW, Kruijer M, Moret M, Allende-Richter S, Grand RJ. Final adult height of children with inflammatory bowel disease is predicted by parental height and patient minimum height Z-score. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(10):1669–1677.
175. Wiskin AE, Wootton SA, Hunt TM, Cornelius VR, Afzal NA, Jackson AA, Beattie RM. Body composition in childhood inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2011;30(1):112–115.
176. Markowitz J, Grancher K, Rosa J, Aiges H, Daum F. Growth failure in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;16(4):373–380.
177. Pfefferkorn M, Burke G, Griffiths A, Markowitz J, Rosh J, Mack D, Otley A, Kugathasan S, Evans J, Bousvaros A, Moyer MS, Wyllie R, Oliva-Hemker M,

- Carvalho R, Crandall W, Keljo D, Walters TD, LeLeiko N, Hyams J. Growth abnormalities persist in newly diagnosed children with Crohn disease despite current treatment paradigms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(2):168–174.
178. Gryboski JD. Crohn's disease in children 10 years old and younger: comparison with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;18(2):174–182.
179. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology.* 1993;105(3):681–691.
180. Shono T, Kato M, Aoyagi Y, Haruna H, Fujii T, Kudo T, Ohtsuka Y, Shimizu T. Assessment of growth disturbance in Japanese children with IBD. *Int J Pediatr.* 2010;2010:958915.
181. Trauernicht AK, Steiner SJ. Serum antibodies and anthropometric data at diagnosis in pediatric Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2012;57(4):1020–1025.
182. Lee JJ, Escher JC, Shuman MJ, Forbes PW, Delemarre LC, Harr BW, Kruijer M, Moret M, Allende-Richter S, Grand RJ. Final adult height of children with inflammatory bowel disease is predicted by parental height and patient minimum height Z-score. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(10):1669–1677.

## EKLER

### Ek-1: Hasta Kayıt Formu

#### HASTA KAYIT FORMU

Adı-Soyadı: ..... DT: ..... Tanı Tarihi: ..... Tanı Yaşı: .....

Akrabalık: ..... Ailede İBH: .....

Tanı: 1.ÜK 2.CH 3. İK

Başvuru Şikayeti: 1. İshal 2.Ateş 3. Karın Ağrısı 4. Kilo kaybı 5. Rektal kanama

6. Extraintestinal hastalık a.Ağız yarası / b.Artrit / c. Göz / d.Hepatobiliyer/ e. Böbrek taşı

7. AAA:

\*\*8. Perianal Hastalık a.Deri takısı / b. Anal fissür / c. Fistül / d. Abse

9. Kilo alımında duraklama

ANCA: ASCA:

Endoskopik tutulum yeri(Paris sınıflamasına göre\*):

CH: L1 L2 L3 L4.....L4a L4b

ÜK: E1 E2 E3 E4

CH fenotip (Paris sınıflamasına göre\*): B1 B2 B3 B2B3 P

#### İZLEM VERİLERİ Antropometri

	VA	Va (p)	Boy	Boy(p)	YGA Z skoru	YGB Z skoru	VKI	VKI p	VKI Z
Tanı									
1.yıl									
2.yıl									
3.yıl									
4.yıl									
5.yıl									
Tmaks									

	**Perianal H.	Extr.İnt.B	Puberte	PCDAI/PUCAI	Tedavi (indüksiyon)	Tedavi (idame)	Relaps	PCAI/PCDAI	Endosk. Değ.
Tanı									
1. yıl									
2. yıl									
3. yıl									
4. yıl									
5. yıl									
Tmaks									

#### İZLEMDE LABORATUVAR DEĞERLERİ

	Hb	MCV	RDW	BK	Plt	CRP	Sed	Alb	Ca	P	ALP	Ferritin	TFR	Fe	DBK	B12	FA	Zn	Dvit	KMD Z	PTH	
Tanı																						
1.yıl																						
2.yıl																						
3.yıl																						
4.yıl																						
5.yıl																						
Tmaks																						

Tedavi: 1. ASA a.Topikal  
b.Sistemik

2. Steroid

3. İmmünmodulator a. AZT b.Mtx c.6-MP d.Siklosporin

4. İnfliksimab

5. Cerrahi

6. Enteral beslenme (günlük kalorinin %80'inden fazlası ise)

**Ek-2: Etik Kurul Kararı**



T.C.  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 46004091-302.14.06/24060

15.05.2015

Konu : Prof.Dr.Zarife KULOĞLU'nun çalışması  
hk.

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA**

Anabilim Dalınız öğretim üyelerinden Prof.Dr.Zarife KULOĞLU'nun sorumluluğunda yürütülecek olan "İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olan Çocuklarda Büyümenin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma dosyası Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11 Mayıs 2015 tarihli toplantısında görüşülmüş olup, alınan karar örneği ilişikte sunulmuştur. Bilgilerinizi ve ilgiliye tebliğini saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr. GÜLFEM ELİF ÇELİK  
Dekan Yardımcısı

Not: 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu gereği bu belge elektronik imza ile imzalanmıştır.

Ayrıntılı bilgi için:  
A.BOZER  
Memur

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olan Çocuklarda Fiziksel Büyümenin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	ILAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
Diğer:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:08-346-15	Tarih: 11 Mayıs 2015		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmannın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	F <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			M. Mellî
Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	F <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>			Yurtdiğinda
Prof.Dr.Mehmet GÜREL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	F <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>			Ameliyatta
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY	Farmakoloji	A.Ü.Eczacılık Fakültesi	F <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			M. Anıl
Prof.Dr.Cem ATBAŞOĞLU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	F <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>			Derste
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tabii Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	F <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			Prof.Dr.Serdar
Prof.Dr.Serap SIVRİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	F <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			Serap Sivri
Prof.Dr.Zafer ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	F <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			Zafer Şenocak
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	F <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			Banuçakır
Doç.Dr.A. Rühr SOYLU	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	F <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			A. Rühr
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyostatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	F <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			Derya Öztuna
Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	F <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>			Toplantıda
Yrd.Doç.Dr.Nuket KUTLAY	Tabii Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	F <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			Nuket Kutlay
Uz.Dr.Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü.Tıp Fakültesi	F <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			Önder İlgili
Mülûbe SUTAY	İşletme	-	F <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			M. SUTAY

\* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.