

# İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tanılı Çocukların Uzun Süreli İzlemi: 53 Olgunun Değerlendirilmesi

## Long-Term Follow-Up of Children with Inflammatory Bowel Disease: Evaluation of 53 Cases

Ömer Faruk Beşer, Tufan Kutlu, Fügen Çullu Çokuğraş, Tülay Erkan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye



### Anahtar kelimeler

Crohn hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, ülseratif kolit

### Keywords

Crohn's disease, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis

Geliş Tarihi/Received : 05.05.2014

Kabul Tarihi/Accepted : 17.02.2015

DOI:10.4274/jcp.27247

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Ömer Faruk Beşer, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 506 556 66 23  
E-posta: ofbeser@gmail.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

### Öz

**Giriş:** Bu çalışmada inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) tanısı ile izlenen çocukların uzun dönem demografik, klinik, laboratuvar, tedaviye yanıt özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 0-18 yaş aralığında İBH tanısı ile izlenmekte olan 53 olgu dahil edilmiştir. Hasta grubu; klinik, serolojik, endoskopik, histopatolojik ölçütlere göre İBH tanısı konulan hastaları içermiştir. Hastaların doğum tarihleri, özofagogastroduodenoskopi/kolonoskopi bulguları, tanı anındaki ve izlem sırasındaki laboratuvar tetkikleri, yakınmaları ve süreleri, daha önce almış olduğu ve şu an almakta olduğu tedaviler ve eşlik eden hastalık varlığı gözden geçirilmiştir. Tanı anındaki ve tedavi sonrasındaki boy ve vücut ağırlığı Z skorları hesaplanıp karşılaştırılmıştır. Hastaların fizik muayene bulguları ile ailede İBH ve otoimmün hastalık öyküleri sorgulanarak kayıt edilmiştir.

**Bulgular:** Olgularımızın 18'i Crohn hastalığı (CH), 35'i ülseratif kolit (ÜK) tanısı ile izlenmekteydi. Erkek/kız oranı CH'de 3,5/1, ÜK'de 1,33/1 idi. On olgunun (%18,9) akrabalarından birisinde İBH tanılı başka bir hasta bulunmaktaydı ve bu olgularda yakınma başlama yaş ortalamasının ailesinde İBH olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık (p=0,042). Olguların 20'sinin (%37,8) anne babaları arasında akrabalık olduğunu tespit ettik. Akrabalık saptanan 20 olgunun yakınma başlama yaş ortalamasının akrabalık olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu gözlemledik (p=0,025). Yaşa göre ağırlık Z skoru %18,9 olguda -2'nin altındaydı ve bu olguların yedisi CH tanısı ile izlenmekteydi. Yaşa göre boy Z skoru %17 olguda -2'nin altındaydı ve bu olguların dokuzu yine CH tanısı ile takip edilmekteydi. Tanı anındaki beyaz küre sayılarının, eritrosit çökme hızının ve C-reaktif protein değerlerinin tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derecede gerilediği gözlenmiştir (p<0,001). İlk basamak tedaviye direnç ÜK'de %14,3 iken CH'de %33,3 idi.

**Sonuç:** Ailede İBH tanılı başka hastanın olması ve anne-baba arasında akrabalık olması gibi durumlarda etiyolojide genetik mutasyonların olabileceğini düşünerek hastalığın daha erken yaşta ortaya çıktığını saptadık. Büyüme geriliğinin, fizik muayene bulgularının ve laboratuvar göstergelerin tedaviyle normale gelmesi İBH'de aktif hasta izleminin değerini ortaya koymaktadır.

### Abstract

**Introduction:** In this study it was aimed to determine the long-term demographic, clinical and laboratory characteristics, together with the responses to therapy, in children diagnosed with inflammatory bowel disease (IBD).

**Materials and Methods:** Fifty-three cases, aged 0 to 18 years, followed-up with the diagnosis of IBD were included in this study. The study group

consisted of patients diagnosed as IBD according to clinical, serologic, endoscopic and histopathological criteria. Dates of birth, esophagogastroduodenoscopy/colonoscopy findings, laboratory results at the time of diagnosis and during follow-up, complaints and their durations, treatments received presently and previously and comorbid diseases were documented. Patients' heights, weights and Z scores at the time of diagnosis and following treatment were documented, calculated and compared. Family history of IBD and autoimmune disorders were questioned and recorded together with physical examination findings.

**Results:** Among our cases, 18 were followed up with the diagnosis of Crohn's disease (CD) and 35 had the diagnosis of ulcerative colitis (UC). Male to female ratio was 3.5/1 in CD and 1.33/1 in UC. Ten cases (18.9%) had the history of having a relative with IBD in their families. Mean age for start of complaints of this group was statistically significantly lower than the group having no family history of IBD ( $p=0.042$ ). Twenty of the cases (37.8%) had history of consanguinity between parents. Mean age for start of complaints of this group, whose parents were consanguine, was statistically significantly lower than the group with non-related parents ( $p=0.025$ ). Weight-for-age Z-score was below -2 in 18.9% of cases and seven of them were diagnosed with CD. Height-for-age Z-score was below -2 in 17% of cases and nine of them were also followed-up with the diagnosis of CD. The white blood cell count, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein value at the time of diagnosis were statistically significantly decreased following treatment ( $p<0.001$ ). Resistance to first-line treatment was 14.3% in UC and 33.3% in CD.

**Conclusions:** We determined an earlier onset of IBD in cases having consanguineous parents or another relative with IBD, considering that genetic mutations may play a role in etiology of the disease. Reversal of growth retardation, physical examination findings and laboratory parameters by treatment reveals the value of active patient follow-up in IBD.

## Giriş

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) gelişmiş ülkelerde yaşayan çocuklarda en sık görülen sindirim sistemi hastalıklarının başında gelmektedir (1). Hastalığın iki baskın tipi olan Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK), tutulum yeri, enflamasyon dağılımı ve derinliği, tedaviye verilen yanıtlar açısından farklılıklar göstermektedir (2). Etiyoloji tam olarak bilinmese de, genlerdeki mutasyonlar sonucu oluşan genetik yatkınlığın, çevresel ve immünolojik etmenlerin bir araya gelmesiyle sindirim sistemi florasının bozulması ve buna bağlı bozuk savunma sistemi yanıtlarının bu hastalıklara neden olduğu düşünülmektedir (3). Son yıllardaki çalışmalarda 50'den fazla gende genetik çeşitliliğin İBH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu genlerin çoğu barsak epitel bütünlüğünü sağlayan doğal veya edinilmiş bağışıklık sisteminin moleküllerini kodlamaktadır (4). Günümüzde hala İBH'nin genetik nedenlerinin ancak bir kısmı anlaşılabilmiştir. Özellikle son dönemde yapılan gen geçişli fare örnekli çalışmalar barsakta enflamasyona neden olan genetik nedenleri daha iyi anlamamızı sağlamıştır (5). Bu yaklaşımlar kullanılarak İBH patogenezinde birçok genin rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Bu genler doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminin kontrolünü, otofaji sürecini, epitelin engel işlevini ve endoplazmik retikulum aktivasyonunu kontrol eden genlerdir (6). İnterlökin-10 (İL-10) aşırı bağışıklık yanıtlarını kısıtlayan bir İL'dir (7). İL-10 almaç direnci olan farelerde enterokolit oluştuğu saptanmıştır ve İL-10'un sindirim sistemi mukozası üzerinde

koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (8). İL-10'da veya almaçlarında bozukluk saptanan insanlarda enflamasyonu baskılayan bu sinyal yolu çalışmayıp enflamasyon kontrol altına alınamayacağından şiddetli enterokolit gelişebildiği bilinmektedir (6). Özellikle ilk iki yaşta başlayan İBH'de altta yatan genetik neden olma ihtimali daha yüksektir (9).

İnflamatuvar barsak hastalıkları en sık 25-35 yaş aralığında gözlenmekle birlikte her yaş aralığında başlayabilmektedir. Erişkinlerde İBH sıklığı çocuklardan daha fazla olsa da son yıllarda hastalığın çocukluk yaş grubunda başlama oranları artmaktadır. CH'nin %25-30'u, ÜK'nin ise %20'si 20 yaş altında başlamaktadır. Avrupa ve Amerika'da çocuklarda ÜK sıklığı 0,5-4,3:100,000 iken CH sıklığı 2,1-4,6:100,000'dir (10,11). Ergenlerde CH, ÜK'den daha yaygın olarak gözlenmekteyken, ergenlikte başlayan ÜK erişkin yaşta başlayandan daha şiddetli bir klinik seyir göstermektedir. Sindirim sistemi dışı tutulumlar çocuklardaki İBH'lerde %25-35 oranında gözlenebilmektedir (10). Erişkin hastalığı ile karşılaştırıldığında bazı özellikler sadece çocukluk yaş grubundaki İBH'ye özeldir. İştahsızlık, yorgunluk, gecikmiş cinsel olgunlaşma ve boy uzamasında durma gibi yakınmalar erişkinlerden farklı olarak ön planda çocuklarda görülebilmektedir (12). Ayrıca hastalığın tipi, yerleşimi, seyri, cinsiyet tercihi, tedavi yanıtı ve seyri diğer önde gelen farklardandır (13). Hem bu farklar hem de çocukluk yaş grubunda hastalık sıklığının son yıllarda giderek artıyor olması, çocuklardaki İBH'de klinik özelliklerin ortaya koyulmasının önemini oldukça arttırmaktadır.

Biz de çalışmamızda İBH tanısı ile izlenen 0-18 yaş arasındaki 53 çocuğun uzun süreli izleminde demografik, klinik, laboratuvar, tedaviye yanıt özelliklerini değerlendirip, bunların hastalık gruplarına göre farklarını ortaya koymayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

### *Hastalar ve Tanımlamalar*

Bu çalışma Ocak 2012 ve Ocak 2103 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya 0-18 yaş aralığında İBH tanısı ile izlenmekte olan 53 olgu ailelerinin de onam alınarak dahil edilmiştir.

Hasta grubu; klinik, serolojik, endoskopik, histopatolojik ölçütlere göre İBH tanısı konularak izlem altında olan ve tedavileri devam etmekte olan hastaları içermektedir.

Hastaların doğum tarihleri, endoskopi bulguları, ilk tanı anındaki ve izlem sırasındaki laboratuvar tetkikleri, yakınmaları ve süresi, daha önce almış olduğu ve şu an almakta olduğu tedaviler, eşlik eden hastalık varlığı incelenmiştir. Tanı anındaki ve daha sonraki izlemleri sırasındaki boy ve vücut ağırlığı, boy Z skoru, vücut ağırlığı Z skoru, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2006 yılında yayınlamış olduğu büyüme eğrileri temel alınarak beş yaş altı için DSÖ Anthro v3.2.2 (Cenevre, İsviçre) ve beş yaş üzeri için DSÖ Anthro Plus v1.0.4 (Cenevre, İsviçre) programları kullanılarak hesaplanmıştır. Ayrıca hastaların fizik muayene bulguları, ailede İBH ve otoimmün hastalık varlığı sorgulanarak incelenmiştir.

### *Laboratuvar Tetkikler*

Tanı anında ve izlem sırasında akut faz belirteçleri [eritrosit çökme hızı (EÇH), C-reaktif protein (CRP), hemoglobin (HB), hematokrit, beyaz küre (BK), trombosit], pANCA, ASCA tetkikleri çalışılmıştır. Ayrıca atak anında olan olgularda dışkı C. difficile toksin A ve B, kan CMV IgM ve CMV DNA analizleri yapılmıştır.

### *Görüntüleme Yöntemleri*

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların ince barsakları ağızdan ve damardan kontrast madde verilerek uygulanan bilgisayarlı tomografi (BT) enteroklizis yöntemi ile görüntülenmiştir.

## *Girişimsel İşlemler*

Tüm olgulara İBH tanısı için sedasyon altında kolonoskopi yapılmıştır. İşlem sırasında histopatolojik incelemeler için çoklu biyopsi örnekleri alınmıştır. Alınan biyopsilerin patolog tarafından incelenmesinin ardından İBH tanısı konulan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca İBH tanısı koyulan tüm olgularda üst sindirim sistemi tutulumunu da tespit etmek amacıyla özofagogastroduodenoskopi işlemi uygulanmıştır.

## *İstatistiksel Analizler*

Verilerin analiz edilmesi için SPSS 16.0 programı kullanılmıştır. Bağımlı olmayan istatistiksel değişkenler Man Whitney U, bağımlı istatistiksel değişkenler ise Wilcoxon testi ile hesaplanmıştır. Normal dağılımlı değişkenler ortalama  $\pm$  ortalama standart sapma olarak ifade edilip dağılımı normal olmayan değişkenler ise ortanca; en düşük-en yüksek olarak ifade edilmiştir. Hasta grubunun demografik ve antropometrik ölçümleri ANOVA, Ki-kare ve normal dağılıma uymayan veriler söz konusu olduğunda Kruskal-Wallis testi, laboratuvar değişkenleri ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri ile analiz edilmiştir. Verilerin karşılaştırılması gereken durumlarda Ki-kare testi kullanılmıştır.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların velilerinden hem kendileri için hem de çocukları için sözlü veya yazılı onam alınmıştır. Çalışma sonuçlandıktan sonra her olgunun çalışma sonucu kendi velisine bildirilmiştir.

Çalışma için etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 14.04.2012 tarih ve 13418 numaralı yazısıyla verilmiştir.

## **Bulgular**

Çalışmaya dahil ettiğimiz 53 İBH tanılı olgunun yaş ortalaması  $105,07 \pm 52,2$  ay olup yakınma başlama yaş ortalaması  $67,89 \pm 33,7$  aydır. Olguların tanı koyulduktan sonraki ortalama izlem süreleri ortalaması  $41,7 \pm 30,4$ /ay'dır. On olgunun (%18,9) birinci, ikinci veya üçüncü derece akrabalarından birisinde İBH tanılı başka bir hasta bulunmaktaydı. Bu on olgunun yakınma başlama yaş ortalaması  $63,74 \pm 31,7$  ay iken ailesinde İBH olmayanlarda  $73,21 \pm 36$  ay olarak gözlemlendi ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı

olduğu görüldü ( $p=0,042$ ). Olguların 20'sinin (%37,8) anne babaları arasında birinci, ikinci veya üçüncü dereceden akrabalık olduğunu tespit ettik. Akrabalık saptanan 20 olgunun yakınma başlama yaş ortalaması 64,26 ay iken akrabalık olmayanlarda bu ortalama 77,16 ay olarak saptanıp aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi ( $p=0,025$ ).

Tüm olgularımızın 18'i CH, 35'i ÜK tanısı ile izlenmekteydi. Bu olguların 34'ü erkek, 19'u kız olup erkek/kız oranı 1,79/1 olarak saptanmıştır. Erkek/kız oranı CH'de 3,5/1, ÜK'de 1,33/1'dir.

Tüm hastalarımızda eşlik edebilecek diğer hastalıklar (sklerozan kolanjit, ailevi Akdeniz ateşi (AAA), çölyak hastalığı) araştırıldığında bir olgumuzda sklerozan kolanjit, 14'ünde ise (%26,4) AAA hastalığının eşlik ettiğini saptadık.

ÜK tanılı olgularda en sık başvuru yakınmaları sıklık sırasına göre ishal, kanama ve karın ağrısı iken CH tanılılarda en sık başvuru yakınmaları ishal, karın ağrısı ve kilo kaybı idi (Şekil 1).

Çalışmamızda sadece beş olguda (%9,4) herhangi bir fizik muayene bulgusu saptanmadı, bunların da dördü ÜK tanılı idi. En sık saptanan fizik muayene bulgusu karında hassasiyet olup 32 (%60,4) olguda gözlenmiştir (Tablo 1).

Tüm olgularımızın 10'unun (%18,9) yaşa göre ağırlık Z skoru -2'nin altındaydı ve bu olguların yedisi CH tanısı ile izlenmekteydi. Yine tüm olgularımızın dokuzunda (%17) yaşa göre boy Z skorunu -2'nin altında saptadık ve bu dokuz olgunun da altısı CH tanısı ile takip edilmekteydi (Tablo 2).

Tanı anında olguların BK sayı ortalaması  $11553,396 \pm 5550,23/\text{mm}^3$  iken tedavi sonrası bu ortalamanın  $8340,943 \pm 4150,148/\text{mm}^3$ 'e gerilediği gözlenip aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ) (Tablo 3). Olguların 24'ünde (%45,3) pANCA, 14'ünde (%26,4) ASCA pozitifliği mevcuttu (Şekil 2).

Yapılan kolonoskopi, gastroskopi ve ince barsak görüntülemeleri sonucunda CH ve ÜK'de oluşturulan makroskopik sınıflandırma Şekil 3'de sunulmuştur.

Tüm olguların ince barsak görüntülemesi ağızdan ve damardan kontrast madde verilerek uygulanan BT enteroklizis ile yapıp %83,3 CH'li olguda ince barsak tutulumu saptanmıştır. Ayrıca bu olguların ikisinde (%11,1) barsak tutulumuna ek olarak özofagusta, ikisinde de (%11,1) bulbusta ülser saptanmıştır.

İBH tanılı olguların biyopsi örnekleri histopatolojik olarak enflamasyonun derecesine göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 4).

Otuz beş ÜK tanılı olgunun tek başına rektal tutulumu olan beşine remisyona tedavisinde sadece 5-aminosalisilik asit (ASA) kullanılıp, bu beş olguda ortalama üç haftada remisyona sağlandığı görülmüştür. Kolon tutulumu olan diğer 30 ÜK tanılı olgunun hepsinin remisyona tedavisine steroid

**Tablo 1.** İnflamatuvar barsak hastalığı fizik muayene bulguları

	Ülseratif kolit	Crohn hastalığı	Toplam
Normal fizik muayene n (%)	4 (11,4)	1 (5,5)	5 (9,4)
Karında hassasiyet n (%)	22 (62,9)	10 (55,6)	32 (60,4)
Perianal hiperemi n (%)	14 (40)	13 (72,2)	27 (50,9)
Perianal fissür n (%)	8 (22,9)	11 (61,1)	19 (35,8)
Perianal fistül n (%)	5 (14,3)	8 (44,4)	13 (24,5)
Perianal apse n (%)	3 (8,6)	3 (16,7)	6 (11,3)

**Tablo 2.** İnflamatuvar barsak hastalığı ağırlık ve boy Z skorları karşılaştırması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Yaşa göre ağırlık Z skoru	-0,532	-0,151	<0,001
Yaşa göre boy Z skoru	-0,455	-0,187	0,006

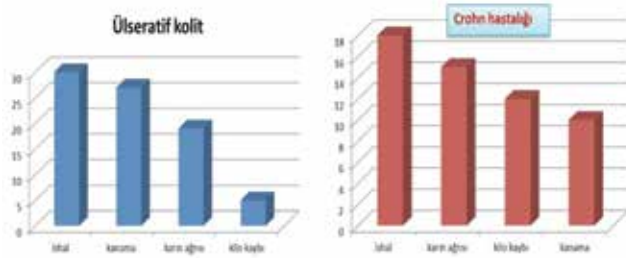
**Tablo 3.** İnflamatuvar barsak hastalığı laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
BK (sayı/mm <sup>3</sup> )	11553,396±5550,23	8340,943±4150,148	<0,001
Hb (g/dL)	10,558±5,2	11,347±5,6	<0,001
Trombosit (sayı/mm <sup>3</sup> )	334603,77±155,221	332,962,26±112,301	0,661
EÇH (mm/saat)	42,25±21,2	16,26±8,1	<0,001
CRP (mg/dL)	2,566±1,3	0,389±0,19	<0,001

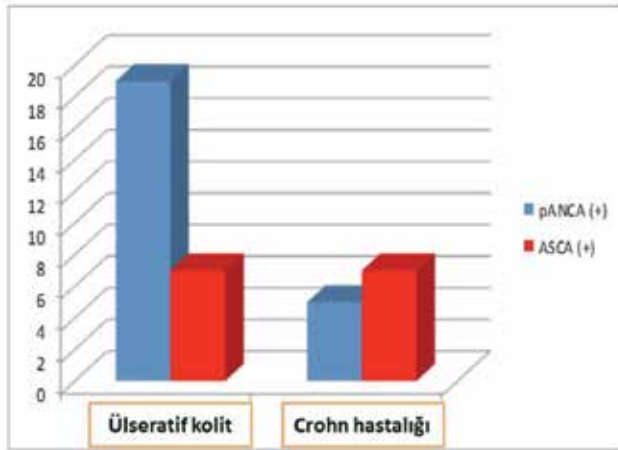
BK: Beyaz küre, Hb: Hemoglobin, EÇH: Eritrosit çökme hızı, CRP: C-reaktif protein, Man Whitney U testine göre  $p<0,05$  anlamlı kabul edildi. Normal dağılım değerleri ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Normal olmayan dağılım değerleri ortanca; en düşük-en yüksek olarak verildi.

eklenip bu olguların 25'inde (%83,3) ortalama 3,4 haftada remisyona ulaşıldığı görülmüştür. Bu olguların sadece sekizinde (%26,7) azatiyoprin devam tedavisinde kullanılmıştır. Tüm steroid kullanılan ÜK'li olguların ancak beşinde steroid direnci gözlenip bunlarda da azatiyoprin ile ortalama beş haftada remisyona ulaşılmıştır.

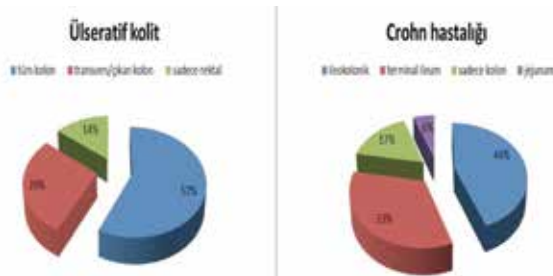
CH tanısıyla izlenmekte olan 18 olgunun hepsinde tedavide 5-ASA'nın yanında sistemik steroid de kullanılmıştır. Altı olguda (%33,3) steroidle ortalama 3,5 haftada remisyona ulaşıp sürdürme tedavisi



Şekil 1. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında başvuru yakınmaları



Şekil 2. İnflamatuvar barsak hastalığında serolojik testler



Şekil 3. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında makroskopik tutulum

steroid kesilerek tek azatiyoprinle yapılmıştır. Steroide direnci olan 12 olguda tedaviye azatiyoprin eklenmiştir ve bu olgulardan da ancak altısında (%33,3) ortalama 11 haftada remisyona ulaşılmıştır. Bu altı hastanın sürdürme tedavisinde azatiyoprin ile birlikte düşük doz steroid de kullanılmıştır. Steroid ve azatiyoprine yanıtı olmayan altı (%33,3) CH tanılı çocuğa anti-Tümör nekroz faktör (anti-TNF) monoklonal antikor tedavisi uygulanıp bu olgularda ortalama 12,3 haftada remisyona ulaşılabilmektedir. Bu olguların tamamında sürdürme tedavisinde azatiyoprin ve yarısında da düşük doz steroid tedavisi uygulanmıştır.

Tüm İBH'li olguların tedavi sonrası remisyona girme süreleri ortalaması 5,4 hafta iken, ÜK'de bu ortalama 5,0 hafta, CH'de ise 6,2 haftadır. Olguların izlem süreleri ve takip sonuçları Tablo 5'de sunulmuştur.

## Tartışma

Yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğunda çocukluk yaş grubundaki İBH'lerin sıklıkla CH tanılı olduğu gözlenmektedir (14,15). Ancak Avrupa'da kuzey ülkeleriyle kıyaslandığında güneydeki ülkelerde çocukluk yaş grubunda ÜK'nin sıklığının CH'den daha fazla olduğu gözlenmektedir. İtalya'da 2008 yılında yapılan bir çalışmada tüm İBH'li çocukların %40'ının CH, %52'sinin ÜK olduğu gözlenmiştir

Tablo 4. İnflamatuvar barsak hastalığı histopatolojik sınıflandırma

	Ülseratif kolit n=35	Crohn hastalığı n=18
Kolon tutulumu yok n (%)	0 (0)	1 (5,6)
Hafif kolit n (%)	15 (42,9)	6 (33,3)
Orta kolit n (%)	15 (42,9)	5 (27,8)
Ağır kolit n (%)	5 (14,2)	6 (33,3)

Tablo 5. Hastaların izlem bulguları

	Ülseratif kolit n=35	Crohn hastalığı n=18	Toplam n=53
Ortalama izlem süresi (ay)	41,4±20,1	42,3±29,8	41,7±30,4
Remisyona girme süresi (hafta)	5,0	6,2	5,4
Kolektomili olgu sayısı (n)	1	4	5
Ölen hasta sayısı (n)	0	1	1

(16). Çalışmamızdaki sonuçlar daha çok güney ülkelerinin sonuçlarıyla uyumluluk göstermekte olup olgularımızın %34'ü CH tanısı ile %66'sı ÜK tanısı ile izlenmektedir.

Erişkinlerde İBH daha çok dişi cinsiyette gözlenmekteyken çocuklarda yapılan tüm epidemiyolojik çalışmalarda erkek cinsiyet üstünlüğü gözlenmektedir (14). Çalışmamızda tüm olgularda erkek/kız oranının 1,79/1 olduğunu saptadık ve bu oranın CH'de 3,5/1, ÜK'de 1,33/1 olmasını literatürle uyumlu olarak değerlendirdik. İBH olanların birinci dereceden akrabalarında CH gelişme riski %5, ÜK gelişme riski ise %1,6 oranında artmaktadır (17). Anne ve babanın her ikisinin de İBH olması durumunda çocukta İBH gelişme riski %30'dan fazladır (18). Çalışmamızdaki olguların %18,9'unun birinci, ikinci veya üçüncü derece akrabalarında İBH olduğunu gözleyerek ailede İBH olması durumunda çocukta da bu riskin arttığını saptadık ve ailesinde İBH saptadığımız olguların yakınma başlama yaş ortalaması olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ( $p=0,025$ ).

Çocuklarda CH'de en sık başvuru yakınmaları karın ağrısı, ishal ve kilo kaybı iken ÜK'de kanlı dışkılama, ishal ve karın ağrısı en sık rastlanan yakınmalardır (19). Çalışmamızda CH tanılı olgularda en sık sırasıyla ishal, karın ağrısı ve kilo kaybı yakınmaları mevcutken ÜK tanılılarda en sık sırasıyla ishal, kanama ve karın ağrısı yakınmaları mevcuttu.

AAA ve İBH çok benzer klinik ve biyolojik özellikler taşımaktadır. Her ikisi de kronik enflamasyon atakları ile seyreden, hasar bölgelerinde nötrofil göçünün ve bozulmuş apoptoz mekanizmasının olduğu hastalıklardır. AAA'da İBH gibi diğer inflamatuvar hastalıklar artan sıklıkta eşlik etmektedir (20,21). Çalışmamızda da hastalarımızın %26,4'üne AAA'nın eşlik ettiğini saptadık.

İnflamatuvar barsak hastalıklarının %15 kadarında herhangi bir fizik muayene bulgusu gözlenmemektedir ve bu olguların da çoğunu ÜK'li hastalar oluşturmaktadır (17). Sadece beş olguda (%9,4) herhangi bir fizik muayene bulgusu saptanmayıp bunların da dördü ÜK tanılı idi.

Çocukluk yaş grubundaki İBH'de hem hastalığın bir parçası olarak hem de tedavinin komplikasyonu olarak büyüme geriliği gözlenmektedir. İmmünmodülatörler ve biyolojik ajanların hastalığıdaki enflamasyonu baskılamada faydaları olmasına rağmen büyüme

geriliği yaptıkları da birçok çalışmada ortaya çıkan sonuç olmuştur (22,23). Tüm bunlara ek olarak hastalıkta sık gözlenen iştahsızlığa bağlı gelişen kronik beslenme yetersizliği de büyüme geriliğinin bir nedeni gibi gözükmemektedir (24). Diğer yandan Kelts ve ark. (25) çalışmasında da gösterildiği gibi tedavi sonrasında İBH'li çocuklarda büyüme-gelişme geriliği düzelebilmektedir. ÜK ile kıyaslandığında CH'de hem boy hem de kilo geriliğinin daha fazla olduğu bilgisi göz önünde tutulursa çalışmamızda tanı anında saptadığımız değerlerin bunlarla uyumlu olduğunu görmekteyiz. Yine tedavi sonrasında boy ve ağırlık Z skorlarının düzeldiğini görmemiz literatürdeki bilgilerle uyumluydu. Hastalığın aktif döneminde EÇH, CRP ve trombosit düzeylerinin arttığı HB ve albümin düzeylerinin de düştüğü saptanabilmektedir (26). Bununla uyumlu olarak çalışmamızda tanı anındaki BK sayıları, CRP ve EÇH değerleri tedavi sonrası anlamlı derecede gerilemiştir. Tüm bu sonuçların ışığında CRP ve EÇH'nin tedavi yanıtının izleminde kullanılabilecek iyi göstergeler olduğunu düşünmekteyiz.

Başvuru anında tüm olgularımızın %52,8'inde HB düzeylerinin yaşa göre düşük değerlerde olduğunu gözleyerek anemilerinin olduğunu saptadık. Tedavi sonrası bu hastaların %50'sinde HB düzeylerinin yaşa göre normal sınırlara yükseldiğini tespit ettik. Goodhand ve ark. (27) çalışmalarında çocukluk yaş İBH'de ilk tanı anında aneminin %70, ergenlerde ise %42 oranında olduğunu göstermişlerdir. Tedaviyle bunun çocuklarda %40'a ergenlerde ise %32'ye gerilediğini gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda saptadığımız oranlar da bu çalışmayla uyumludur. Anti-Saccharomyces cerevisiae antikorları sıklıkla CH'de saptanırken pANCA ÜK'de daha fazla oranda görülmektedir (19,28). Çalışmamızda CH'de ASCA, ÜK'de ise pANCA'nın daha yüksek oranda saptanması Kim ve ark. (29) çalışması ile benzer oranlardaydı.

CH tanısıyla izlenmekte olan 18 olgunun hepsinde tedavide 5-ASA'nın yanında sistemik steroid de kullanılmıştır. Bu olgulardan altısında (%33,3) steroidle ortalama 3,5 haftada remisyona sağlanmış olup sürdürme tedavisi steroid kesilerek tek azatiyoprinle yapılmıştır. Steroide dirençli olan 12 olguda tedaviye azatiyoprin eklenmiştir ve bu olgulardan da ancak altısında (%33,3) ortalama 11 haftada remisyona sağlanmıştır ve bu altı hastanın sürdürme tedavisinde azatiyoprin ile birlikte düşük doz steroid

de kullanılmıştır. Hem steroid hem de azatiyoprine yanıtı olmayan altı (%33,3) CH tanılı çocuğa anti-TNF monoklonal antikor tedavisi uygulandı ve bu olgularda da ortalama 12,3 haftada remisyona sağlanabildi. Bu olguların tamamında sürdürme tedavisinde azatiyoprin ve yarısında da düşük doz steroid tedavisi uygulanmaktadır. Jakobsen ve ark. (30) çalışmasında CH tanılıların %63'ü anti-TNF monoklonal antikor tedavisine ihtiyaç duymadan tedavi edilebilmiştir. Bizim çalışmamızda %66,6 olguda anti-TNF antikor tedavisi uygulanmadan remisyona sağlanabilmiştir.

Çocuklarda ÜK'de seyir yetişkinlere göre daha şiddetlidir. Bu nedenle çocuklarda erişkinlere göre steroid direnci ve bağımlılığı daha fazla görülebilmektedir. Dirençli olgularda her ne kadar diğer ajanlar tedavide seçenek olsa da bazı olgularda her türlü tedaviye rağmen şiddetli kanama, sık geçirilen toksik megakolon gibi hayati risk taşıyan komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu durumda parsiyel veya tüm kolestomiler tedavi seçeneği olabilmektedir (31). Bizim de ÜK tanılı 35 hastamızdan sadece bir tanesine durdurulamayan şiddetli kanama görülmesi nedeniyle acil cerrahi girişimle parsiyel kolektomi uygulandı.

Cerrahi girişimler CH'de daha çok kısmi veya tam darlık, perforasyon, malabsorbsiyon, dirençli hipoproteinemi gibi komplikasyonlarda gündeme gelmektedir (32). Bizim CH tanılı hastalarımızdan ikisinde kısmi darlık olup hayatı tehdit eden sık enterokolit geçirme öyküsü olduğu için parsiyel kolektomi uygulandı. CH tanılı bir olgumuzda perforasyon, bir olgumuzda da fistül gelişip fistül perforasyonu olması nedeniyle parsiyel kolektomi uygulandı.

## Sonuç

Güney Avrupa kuşağında yer alan ülkemizde çocukluk yaş grubunda ÜK, CH'den daha sık gözlenmektedir. Hastalığın erken başlangıçlı olması, klinik olarak daha ağır seyretmesi, büyüme geriliği, ASCA pozitifliği ve tedaviye direnç CH tanılı olgularda ÜK'lilerden daha sık oranlarda görülmektedir. Erken dönemde tanı koyularak uygun tedaviyle remisyonda kalan olgularda hem enflamasyon belirteçlerinin hem de büyüme geriliğinin düzeldiğini görmekteyiz. Büyüme geriliğinin, fizik muayene bulgularının ve laboratuvar göstergelerin tedaviyle normale gelmesi İBH'de aktif hasta izleminin değerini ortaya koymaktadır.

## Etik

*Etik Kurul Onayı: Çalışma için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.*

*Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.*

## Yazarlık Katkıları

*Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ömer Faruk Beşer, Tülay Erkan, Tufan Kutlu, Fügen Çullu Çokuğraş, Konsept: Ömer Faruk Beşer, Tülay Erkan, Dizayn: Ömer Faruk Beşer, Tülay Erkan, Veri Toplama veya İşleme: Ömer Faruk Beşer, Analiz veya Yorumlama: Ömer Faruk Beşer, Tülay Erkan, Literatür Arama: Ömer Faruk Beşer, Yazan: Ömer Faruk Beşer, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.*

## Kaynaklar

- Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.
- Loftus EV Jr, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:51-60.
- Ehlin AG, Montgomery SM, Ekblom A, Pounder RE, Wakefield AJ. Prevalence of gastrointestinal disease in two British national birth cohorts. *Gut* 2003;52:1117-21.
- Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-78.
- Mizoguchi A, Mizoguchi E. Inflammatory bowel disease, past, present and future: lessons from animal models. *J Gastroenterol* 2008;43:1-17.
- Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 2009;361:2033-45.
- Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001;19:683-765.
- Kühn R, Löhler J, Rennick D, Rajewsky K, Müller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993;75:263-74.
- Beser OF, Conde CD, Serwas NK, Cokugras FC, Kutlu T, Boztug K, et al. Clinical Features of interleukin-10 receptor gene mutations in children with very early-onset inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:332-8.

10. Aydoğdu S. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları epidemiyolojisi ve genetiği. İçinde: Erkan T, editor. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları 2011 bahar okulu kurs kitabı; 2011:5-14.
11. Ünal F, Şahin G, Cebe A, Ayhan S, Eren F, Kasırğa E. Ülseratif kolit tanılı olgularımızın retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri* 2012;10:17-23.
12. Diefenbach KA, Breuer CK. Pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:3204-12.
13. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr* 2003;143:525-31.
14. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008;135:1106-13.
15. Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, Rabeneck L, Mack DR, Brill H, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut* 2009;58:1490-7.
16. Castro M, Papadatou B, Baldassare M, Balli F, Barabino A, Barbera C, et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996-2003). *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1246-52.
17. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:1-7.
18. 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;12:3668-72.
19. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88:995-1000.
20. Lichtenberger GS, Flavell RA, Alexopoulou L. Innate immunity and apoptosis in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(Suppl 1):58-62.
21. McDermott MF. A common pathway in periodic fever syndromes. *Trends Immunol* 2004;25:457-60.
22. Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, MacMillan JH, Sherman PM. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut* 1993;34:939-43.
23. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology* 1993;105:681-91.
24. Ceballos C. Growth and early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Nurs* 2008;31:101-4.
25. Kelts DG, Grand RJ, Shen G, Watkins JB, Werlin SL, Boehme C. Nutritional basis of growth failure in children and adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979;76:720-7.
26. Cabrera-Abreu JC, Davies P, Matek Z, Murphy MS. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. *Arch Dis Child* 2004;89:69-71.
27. Goodhand JR, Kamperidis N, Rao A, Laskaratos F, McDermott A, Wahed M, et al. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:513-9.
28. Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, Greenwood D, Weisdorf-Schindele S. Role of serology and routine laboratory tests in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:325-9.
29. Kim JE, Kim KS, Seo JK. Diagnostic role of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in pediatric inflammatory bowel disease. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:297-302.
30. Jakobsen C, Munkholm P, Paerregaard A, Wewer V. Steroid dependency and pediatric inflammatory bowel disease in the era of immunomodulators--a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1731-40.
31. Turner D. Relapsing and refractory ulcerative colitis in children. *Dig Dis* 2014;32:419-26.
32. Lestár B, Nagy F. Surgical management of inflammatory bowel diseases. *Orv Hetil* 2004;145:51-8.