



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**CROHN HASTALIĞI ŞÜPHESİYLE ÇİFT BALONLU  
ENTEROSKOPİ YAPILAN HASTALARDA İŞLEM ESNASINDA  
ALINAN BİYOPSİLERİN TANIYA KATKISININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Cenk ERDOĞAN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**CROHN HASTALIĞI ŞÜPHESİYLE ÇİFT BALONLU**  
**ENTEROSKOPİ YAPILAN HASTALARDA İŞLEM ESNASINDA**  
**ALINAN BİYOPSİLERİN TANIYA KATKISININ**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Cenk ERDOĞAN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**  
**Doç. Dr. Göktuğ ŞİRİN**

**KOÜ GOKAEK:2020/242**

**2021**

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitim sürecimde, bizlere eğitim ve çalışma koşullarımız anlamında en iyiyi sağlamak için çalışan rektörümüz, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sadettin Hülagü hocama,

Bana her zaman yardım edip, kıymetli görüş ve deneyimleriyle bana yol gösteren, bu tezin her aşamasında bana destek olan değerli tez danışmanım ve hocam Sayın Doç. Dr. Gökтуğ ŞİRİN hocama,

4 yıllık uzmanlık eğitim sürecimde bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma,

Birlikte çalışma fırsatı yakaladığım tüm uzman, asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bütün sıkıntılarında yanımda olan ve beni hiç yalnız bırakmayan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme,

Benim için hayatı çekilir ve anlamlı hale getiren, her türlü yaşam mücadelesinde her zaman benim yanımda olduğunu ve olacağını hissettiren, çok sevdiğim eşime,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi iletiyorum.

Dr. Cenk ERDOĞAN

# İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. CROHN HASTALIĞI.....	2
2.1.1. TANIM VE TARİHÇE .....	2
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.1.3. ETYOLOJİ .....	4
2.1.3.1. Genetik Faktörler.....	5
2.1.3.2 İmmunolojik Faktörler .....	6
2.1.3.3. Çevresel faktörler .....	7
2.1.3.4. Mikrobiyota.....	8
2.1.3.5 D Vitamini.....	10
2.1.4. PATOGENEZ .....	10
2.1.5. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	12
2.1.5.1. PATOLOJİ .....	12
2.1.5.2. TUTULUM YERİ VE SIKLIĞI .....	18
2.1.5.3. CROHN HASTALIĞININ SINIFLANDIRILMASI.....	18
2.1.5.4. CROHN HASTALIĞI KLİNİK TİPLERİ .....	19
2.1.5.4.1. İnflamatuvar Tip.....	19
2.1.5.4.2. Penetran tip.....	19
2.1.5.4.3. Stenozan Tip.....	20
2.1.5.5. SEMPTOMLAR.....	20
2.1.5.5.1. İntestinal Bulgular .....	22
2.1.5.5.2. Ekstraintestinal Bulgular .....	22
2.1.5.6. CH'NİN DOĞAL SEYRİ .....	25
2.1.5.7 HASTALIK AKTİVİTESİ.....	26
2.1.5.7.1 CDAI Skoru.....	26
2.1.5.7.2 Klinik Pratikte Kullanılan Hastalık Aktivitesini Belirten Terimler.....	27
2.1.5.8 CH'NİN KAPSAMI.....	28
2.1.6. TANI .....	28
2.1.6.1. Anamnez, Fizik Muayene, Laboratuvar .....	29
2.1.6.2. Radyolojik İnceleme .....	30
2.1.6.3. Endoskopik Bulgular.....	31
2.1.6.4. Endoskopik Aktivite İndeksleri.....	34
2.1.6.4.1. Crohn Hastalığı için Basit Endoskopik Skor (SES-CD) .....	34

2.1.6.4.2. Crohn Hastalığı Endoskopik Aktivite İndeksi (CDEIS) .....	36
2.1.6.5 Histopatoloji .....	36
2.1.7 AYRICI TANI.....	37
2.1.7.1. Enfeksiyöz Kolit.....	37
2.1.7.2. Ülseratif Kolit.....	38
2.1.7.3. Divertiküler Kolit .....	38
2.1.7.4. Çölyak Hastalığı.....	38
2.1.7.5. İrritabl Bağırsak Sendromu .....	38
2.1.7.6. Laktöz İntoleransı.....	38
2.1.7.7. Diğer Bozukluklar .....	39
2.1.8. TEDAVİ.....	39
2.1.8.1. Kortikosteroidler .....	40
2.1.8.2. Beslenme Tedavisi .....	40
2.1.8.3. Antibiyotikler .....	40
2.1.8.4. İmmünsüpresif Tedaviler .....	41
2.1.8.5. Anti-TNF Tedaviler.....	42
2.1.8.6. Yeni Biyolojik Tedaviler.....	43
2.1.8.7. Cerrahi Tedavi.....	43
2.1.9. PROGNOZ.....	44
2.1.9.1. Ameliyat riski.....	44
2.1.9.2. Kanser riski .....	45
2.1.9.3. Mortalite .....	45
2.1.10. CROHN HASTALIĞI VE GEBELİK .....	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	47
3.1. ÇİFT BALON ENTEROSKOPİ .....	47
3.1.1 GİRİŞ .....	47
3.1.2. TARİHSEL GELİŞİM .....	48
3.1.3. TEKNİK BİLGİ .....	49
3.1.4. İŞLEM HAZIRLIĞI.....	52
3.1.5. ÇBE ENDİKASYONLARI.....	52
3.1.6. ÇBE KONTRENDİKASYONLARI.....	53
3.1.7. İŞLEM BAŞARISI VE KLİNİK KULLANIM .....	54
3.1.8. KOMPLİKASYONLAR.....	58
3.2. HASTA SEÇİMİ, ÇALIŞMA DİZAYNI VE HEDEFLER.....	63
3.2.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ .....	63
3.2.2. ÇALIŞMA İÇİN DIŞLANMA KRİTERLERİ .....	64

3.3. ÇİFT BALONLU ENTEROSKOPİ İŞLEMLERİNİN UYGULANMASI .....	64
3.4. TANIMLAR VE KOMPLİKASYONLAR.....	65
3.5. PATOLOJİK SPESMENLERİN İNCELENMESİ.....	65
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	66
4. BULGULAR .....	66
5. TARTIŞMA .....	81
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	88
7. ÖZET.....	88
8. ABSTRACT.....	91



## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Çeşitli faktörlerin CH gelişme riski ve hastalık aktivitesine etkisi .....	8
Tablo 2. İBH'de disbiyoz ve disbiyozun patolojik sonuçları.....	10
Tablo 3. Crohn hastalığının Karakteristik Patolojik Bulguları.....	14
Tablo 4. Montreal sınıflandırması .....	19
Tablo 5. İBH'de Hastalık Aktivitesiyle İlişkili/İlişkisiz Durumlar .....	21
Tablo 6. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAİ).....	26
Tablo 7. CDAİ Skorunun Değerlendirilmesi .....	27
Tablo 8. Rutgeert Skoru .....	28
Tablo 9. Crohn Hastalığı için Basit Endoskopik Skor (SES-CD).....	35
Tablo 10. Crohn Hastalığı Endoskopik Aktivite İndeksi (CDEIS) .....	36
Tablo 11. Ülseratif Kolit – Crohn Hastalığı Ayrımında Mikroskopik Özellikler .....	37
Tablo 12. İnce bağırsak görüntüleme yöntemlerinin obskür kanamadaki etkinliği .....	56
Tablo 13. KE/ÇBE Tanı Oranı (Metaanaliz).....	57
Tablo 14. Nihai Tanı veya Tedavi İçin Maliyet Azaltma Analizi .....	57
Tablo 15. ÇBE işlemleri sonrası komplikasyon görülme oranları .....	58
Tablo 16. ÇBE yapılan hastaların demografik, klinik ve işleme ait özellikleri.....	66
Tablo 17. ÇBE endikasyonlarına göre tanı konulma oranları. ....	67
Tablo 18. CH şüphesiyle ÇBE yapılan hastaların demografik özellikleri ve ÇBE özellikleri.....	67
Tablo 19. CH şüpheli hastaların komorbid hastalıkları, başvuru şikâyeti, önceki tedavileri, cerrahi öyküsü ve ilk başvuru yeri .....	68
Tablo 20. CH şüpheli hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri .....	69
Tablo 21. CH şüphesi nedeniyle ÇBE yapılma endikasyonları .....	70
Tablo 22. CH şüphesiyle yapılan ÇBE işlemlerine ait özellikler .....	71
Tablo 23. ÇBE yapılan hastalarda bulgular, uygulanan terapötik işlemler, biyopsi sayıları ve tutulum bölgeleri .....	71
Tablo 24. CH şüphesiyle ÇBE işlemlerinde alınan biyopsilerin nihai CH tanısına katkısı .....	72
Tablo 25. ÇBE bulgularının, biyopsi sonuçları ile karşılaştırılması .....	72
Tablo 26. ÇBE bulgularının nihai CH tanısı koyulması ile ilişkisi.....	72
Tablo 27. BT ve MRG'nin biyopsi sonuçlarıyla birlikte nihai CH tanısına katkısı.....	73
Tablo 28. CH tutulum bölgeleri ile biyopsi sonuçları ve nihai CH tanısı ilişkisinin kıyaslanması..	73
Tablo 29. Yaş gruplarına göre komorbid hastalıkların karşılaştırılması .....	74
Tablo 30. Yaş gruplarına göre başvuru şikayetleri ve klinik bulgular arasındaki karşılaştırma .....	74
Tablo 31. Yaş grupları ile laboratuvar parametrenin karşılaştırılması .....	75
Tablo 32. Yaş grupları ile kesitsel inceleme bulgularının kıyaslanması .....	75
Tablo 33. Yaş grupları ile ÇBE bulguları, tutulum bölgeleri, biyopsi sonuçları ve nihai CH tanısı ilişkisi .....	76
Tablo 34. Biyopsi Sonuçlarının Sayısal Değişkenler Bakımından Karşılaştırılması .....	76
Tablo 35. Biyopsi Sonuçlarının Kategorik Değişkenler Bakımından Karşılaştırılması.....	77
Tablo 36. CH şüphesiyle yapılan ÇBE işleminde konulan tanılar, işlemin tanı ve tedaviye katkısı	78
Tablo 37. Nihai CH Tanısı Koyulmasının Sayısal Değişkenler Bakımından Karşılaştırılması .....	79
Tablo 38. Nihai CH Tanısı Koyulmasının Kategorik Değişkenler Bakımından Karşılaştırılması ..	80

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Crohn hastalığına tarihsel bakış .....	3
Şekil 2. CH etiopatogenezinde yer alan bileşenleri ve olayları gösteren diyagram. ....	5
Şekil 3. Çift balonlu enteroskopi (ÇBE) sistemi (KOÜ Gastroenteroloji Bilim Dalı).....	49
Şekil 4. Balon ve overtüp kullanımının şematizasyonu .....	51
Şekil 5. Oral ÇBE işleminin şematizasyonu ve duodenojejunal kısaltma işlemi.....	51
Şekil 6. Anal ÇBE işleminin şematizasyonu ve sigmoid kolon kısaltma işlemi.....	51
Şekil 7. CH tanılı, klinik/laboratuvar olarak remisyonda olan hastada jejunioileal ülser, erozyon ve eksudalar .....	61
Şekil 8. CH şüphesiyle yapılan ÇBE işleminde Duodenum-Jejenum ve İleumda Ülserler .....	62
Şekil 9. Kliniğimizdeki ÇBE işlemlerinden örnek resimler.....	62





## **KISALTMALAR**

**AGA:** Amerikan Gastroenteroloji Derneği (*American Gastroenterological Association*)

**APK:** Argon Plazma Koagülasyonu

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**ÇBE:** Çift Balonlu Enteroskopi

**CH:** Crohn Hastalığı

**CM:** Santimetre

**DK:** Dakika

**DM:** Diyabetes Mellitus

**ECCO:** Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu (*European Crohn's and Colitis Organisation*)

**EMR:** Endoskopik Mukozal Rezeksiyon

**ERKP:** Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi

**ESD:** Endoskopik Submukozal Diseksiyon

**ESGE:** Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği (*European Society of Gastrointestinal Endoscopy*)

**EMR:** Endoskopik Mukozal Rezeksiyon

**FAP:** Familial Adenomatöz Polipozis

**İICE:** Flexible spectral İmaging Color Enhancement (Renk Değiştirmeyle Esnek Görüntüleme)

**Gİ:** Gastrointestinal

**GİS:** Gastrointestinal Sistem

**GİST:** Gastrointestinal Stromal Tümör

**HRT:** Hormon Replasman Tedavisi

**İÇV:** İleoçekal valf

**KE:** Kapsül Endoskopi

**KOÜ:** Kocaeli Üniversitesi

**MGIB:** Orta Gastrointestinal Sistem Kanaması (*Middle Gastrointestinal Bleeding*)

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**NSAİİ:** Non Steroid Anti İnflamatuar İlaç

**OGIB:** Gizli Gastrointestinal Sistem Kanaması (*Occult Gastrointestinal Bleeding*)

**PE:** Push Enteroskopi

**SS:** Standart Sapma



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Crohn hastalığı (CH) etiopatogenezi net olarak belli olmayan, gastrointestinal sistemde herhangi bir yeri tutabilen bir inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. En önemli klinik belirtileri karın ağrısı, bulantı, ishal, iştahsızlık, ateş ve kilo kaybıdır.<sup>1</sup>

Crohn hastalığının tanısının konulması ve uygulanan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için; hastanın klinik durumunun, makroskopik endoskopik görünümün, radyolojik bulguların, histoloji ve biyokimyasal parametrelerin birlikte kullanılmasının etkili ve en doğru metot olduğu kabul görmektedir.

Crohn hastaların yaklaşık yüzde 80'inde distal ileumu içine alan, ince bağırsak tutulumu vardır. İzole ince bağırsak tutulumu ise Crohn hastalarının yaklaşık olarak üçte birinde görülür.<sup>2</sup> İzole ince bağırsak tutulumlu Crohn hastalığına, kolonoskopun ulaşabildiği terminal ileum kısmı etkilenmediği sürece, ileokolonoskopi yapılarak tanı konulması mümkün değildir. Bu durumun tanıda 1 ile 7 yıl arasında gecikmeye neden olduğu bildirilmiştir. Tedavide geç kalınması ise tutulan ince bağırsakta geri dönüşü olmayan hasarların (darlık, tıkanıklık, fistül) gelişmesine yol açabilir.<sup>3</sup>

Klinik bulguların (karın ağrısı, ateş, ishal, bulantı/kusma, kilo kaybı), laboratuvar sonuçlarının (anemi, crp/sedimantasyon yüksekliği, hipoalbuminemi) ya da radyolojik incelemede tespit edilen (BT, MR incelemede ince bağırsaklarda ödem/duvar kalınlık artışı) anormalliklerin sonucu olarak Crohn hastalığı şüphesi bulunan hastaların araştırılması amacıyla Çift Balonlu Enteroskopi yapılabilir.

Çift balonlu enteroskopi ilk olarak 2001 yılında Yamamoto ve ark. tarafından tanımlanmıştır.<sup>4</sup> İnce bağırsağın incelenmesini, yüksek çözünürlüklü görüntüleme yapılarak bağırsağın içinin ve bağırsak duvarının doğrudan görülebilmesini, gerektiğinde doku tanısı için biyopsilerin alınmasını ve terapötik müdahalelerin yapılmasını olanaklı hale getiren görece yeni bir endoskopik prosedürdür.<sup>5</sup> 2007 yılından beri ünitemizde de uygulanmaya başlanmış olan bu yöntem, özellikle rutin endoskopik incelemeler ile yeri bulunamayan gastrointestinal sistem kanamaları başta olmak üzere, birçok sindirim kanalını tutan hastalıkta, tanı konulması ve tedavi uygulanması ya da takip amacıyla kullanılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, Kocaeli Üniversitesi Gastroenteroloji Kliniği'nde 2015 Haziran-2020 Haziran tarihleri arasında klinik, laboratuvar veya radyolojik açıdan Crohn hastalığı şüphesi bulunduğu için Çift Balonlu Enteroskopi yapılan hastaların retrospektif olarak incelenmesi sayesinde, Çift Balonlu Enteroskopi ile alınan biyopsilerin ve yapılan histolojik incelemenin tanı ve tedavi ile takip sonuçları üzerine etkisinin olup olmadığının değerlendirilmesidir. Diğer yandan biyopsi alınması başarısı ve tanı üzerine etkisi olabilecek faktörler ve işlem güvenliliğinin değerlendirilmesi de hedeflenmiştir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. CROHN HASTALIĞI**

#### **2.1.1. TANIM VE TARİHÇE**

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit, inflamatuvar bağırsak hastalıklarını oluşturan iki ayrı hastalıktır. Crohn hastalığı ile ülseratif kolit ayrımı net olarak yapılamayan hasta grubu ise indetermine kolit olarak adlandırılır.

Crohn hastalığı en sık karın ağrısı, ateş, ishal ve intestinal tıkanıklık bulguları ile kendini gösterir. Relapslar ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir gastrointestinal sistem hastalığıdır. Crohn hastalığı gastrointestinal sistemde kalıcı hasarlara ve organ kaybına yol açabilen ilerleyici bir hastalıktır. Gastrointestinal sistemde en çok terminal ileum ve kolon tutulmakla birlikte tüm segmentler etkilenebilir.<sup>6</sup>

İnflamatuvar tutulum transmural, segmental ve asimetriktir. Hastaların çoğu tanı anında aktif inflamatuvar tipte hastalık görünümüne sahiptir. Maalesef zamanla birlikte hastaların yüzde 50'sine yakın bir oranında cerrahi tedavi gereksinimiyle sonuçlanan darlık, apse, fistül gibi komplikasyonlar gelişir. Hastalığın tedavisindeki amaç ilerleyici seyrin durdurulması ve uzun süreli remisyonun sağlanması sonucu komplikasyonların önlenmesidir.<sup>7</sup>

Crohn hastalığı ile ilgili ilk tanımlama 1761'de Morgagni tarafından histopatolojik bulgulardan bahsedilerek yapılmıştır. Bugün bildiğimiz Crohn hastalığından ise ilk kez 1913'te Kenedy Danziel tarafından British Medical Journal'da "kronik intestinal enterit" olarak ifade edilmiştir. Kronik intestinal enterit başlığıyla 1914-1932 arasında çok sayıda yayın literatüre girmiştir. Ardından 1932'de New York'taki Mount Sinai Hastanesi'nde görevli olan Crohn, Ginzburg ve Oppenheimer, farklı bir patolojik ve klinik antite olarak

rejyonel enterit ifadesiyle hastalığı tanımlamışlardır.<sup>8</sup> Bu yayındaki ilk sıradaki araştırmacının ismi Crohn olduğu için rejyonel enterit, Crohn adıyla literatüre girmiştir. (Şekil 1)

1769→İtalyan doktor G.B. Morgagni, hastalığın ilk açıklamasını yaptı.
1913→T. Kennedy Dalziel, kronik ileiti tanımlayan 13 hastadan oluşan bir vaka serisi yayınladı.
1913→"Regional ileitis" JAMA makalesi (Dr. Burrill Crohn, Dr. Ginzburg ve Dr. Oppenheimer)
1940→Tıbbi alt uzmanlık dalı olarak Gastroenteroloji sertifikası verilmeye başlandı.
1950→CH tedavisinde ilk deneme. Hastaların steroidlere yanıt verdiği görüldü.
1970→Tiopürinler birinci basamak tedavi ajanları olarak kullanılmaya başlandı.
1980→CH'de 6-Merkaptopurin (6-MP) kullanımına ilişkin ilk rapor yayınlandı.
1990→IBH'nin ilk hayvan modelleri geliştirildi.
1996→Kromozom 16'da CH ile ilgili mutasyonların olabileceği gösterildi.
1997→Targan ve arkadaşları tarafından Crohn hastalığında İnfliksimab'ın remisyon indüksiyonundaki etkinliği gösterildi.
2001→CH'de NOD2 gen mutasyonunun keşfi.
2007→ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü, insan mikrobiyomu projesini başlattı.

**Şekil 1. Crohn hastalığına tarihsel bakış<sup>9</sup>**

## **2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ**

20. yüzyılın ikinci yarısına kadar inflamatuvar bağırsak hastalıkları, Kuzey Amerika ve Avrupa'da nadir görülen bir hastalık olarak kabul ediliyordu. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'daki sanayileşmiş ülkelerde, İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra CH insidansında istikrarlı bir artış yaşandı.<sup>10</sup>

Coğrafi bölge, çevre, göçmen nüfusu ve etnik gruplara bağlı olarak CH görülme sıklığı ve yaygınlığı çok fazla faktörden etkilenmektedir. Crohn hastalığı, gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha sık görülür. Ayrıca kentsel bölgelerde, kırsal bölgelere göre daha sık ve yaygındır.

Geçmişte ülseratif kolitin daha yaygın olduğu düşünülse de son birkaç dekatta artan CH insidansı ile hem ülseratif kolit hem de CH, Kuzey Amerika'da eşit derecede görülmeye başladı. En yüksek yıllık insidans Kanada (100.000'de 20.2), Kuzey Avrupa (100.000'de 10.6), Yeni Zelanda (100.000'de 16.5) ve Avustralya'da (100.000'de 29.3) görülmektedir. En yüksek prevalans ise Avrupa (100.000'de 322), Kanada (100.000'de 319) ve ABD'de (100.000'de 214) olarak bildirilmiştir. Dikkat çekici bir şekilde, düşük insidans ve prevalans

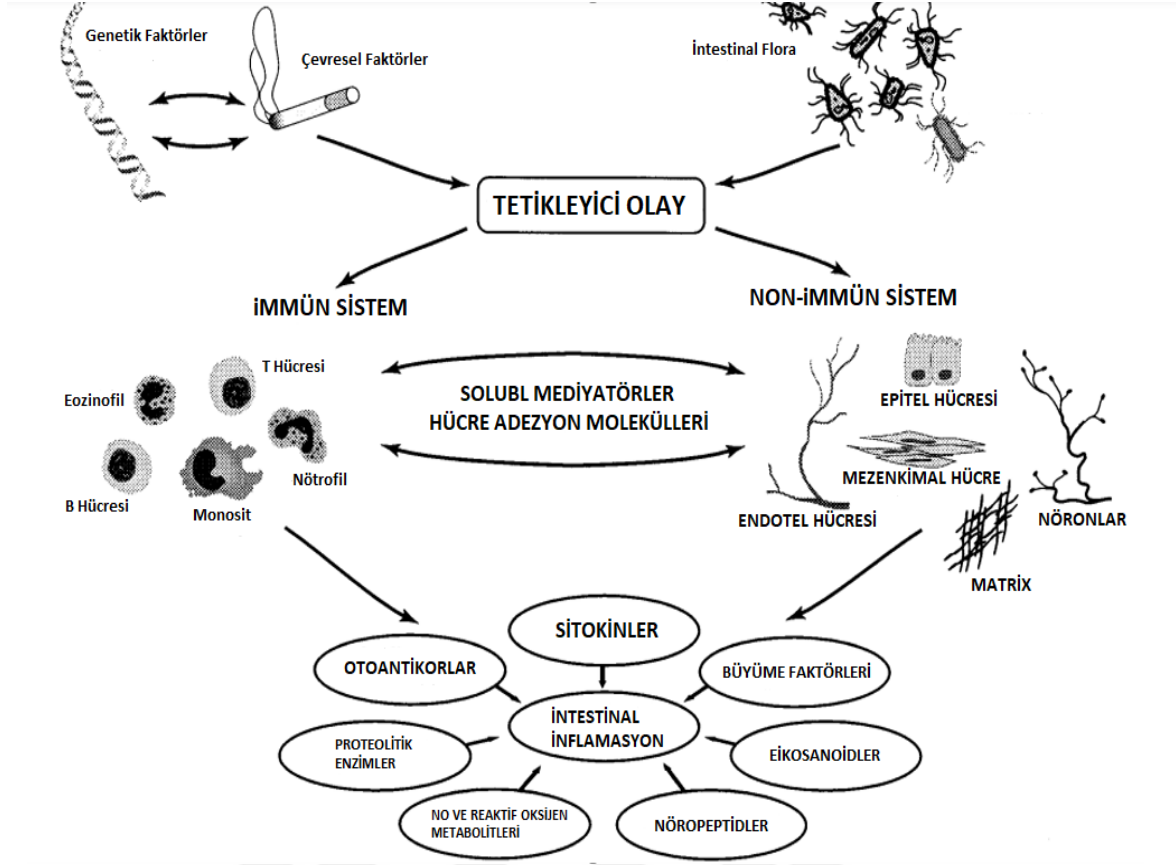
alanları, neredeyse gelişimlerine paralel olarak, inflamatuvar bağırsak hastalığı oranlarında istikrarlı bir artış gözlemlenmiştir.<sup>11</sup>

CH görülme sıklığı Aşkenazi Yahudilerinde, şehir nüfusunda ve kuzey enlemlerinde daha yüksektir. Kadınlarda ve erkeklerde görülme sıklıkları benzerdir. CH'nin yaşa bağlı olarak en yüksek insidansı, yaşamın 2 ila 4. dekadları arasındadır. Geleneksel olarak CH, Doğu Dünyasında seyrek olarak görülmekteydi, ancak son epidemiyolojik veriler CH'nin görülme sıklığının dünyanın bu bölümünde de arttığını göstermektedir. 1980-2003 yılları arasında Japonya, Hong Kong ve Kore'de de artan insidans bildirilmiştir.<sup>12</sup> Asya-Pasifik Crohn's ve Kolit çalışmasında Doğu'da CH görülme sıklığı 100.000'de 0,54 olarak bildirilmiştir.<sup>13</sup> CH, Afrika ve Güney Amerika'da nadir olarak görülmeye devam etmektedir.

### **2.1.3. ETİYOLOJİ**

Crohn hastalığının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte patogeneizde genetik yatkınlık, bozulmuş immün mekanizmalar ve çok yönlü çevresel faktörlerin önemli olduğu düşünülmektedir. Çok sayıda mekanizma bulunup öne sürülmesine rağmen temel patolojik mekanizmanın ne olduğu hala anlaşılamamıştır. Hastalığı tetikleyici etken ne olursa olsun, immün sistemin uygunsuz aktivasyonu, gastrointestinal sistemin akut, kronik ve tekrarlayıcı inflamasyona yol açar.<sup>14</sup>

Çevresel ve genetik faktörlerin bağırsak florası veya henüz tanımlanmamış spesifik bir mikroorganizma ile kombinasyon halinde etkileşime girmesi, bağırsakta immün ve non-immün mekanizmaları harekete geçiren bir olayı tetikler. Hücresel immün yanıt; efektör T hücrelerini indükleyerek makrofajları, nötrofilleri ve diğer lökositleri aktive ederken, humoral immün yanıt; B hücrelerini antikor üretmeye teşvik eder. Solübl medyatörlerin salgılanması ve hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonu yoluyla, immün ve non-immün hücreler arası sinyal iletimi sayesinde, antikorların, otoantikorların, sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, eikosanoidlerin, nöropeptidlerin, reaktif oksijen metabolitlerinin, nitrik oksitin ve proteolitik enzimlerin üretimi daha fazla hücre aktivasyonu ve amplifikasyonuna neden olur. Sonucunda iltihaplanma ve doku hasarına neden olan mekanizma tetiklenir. <sup>15</sup> (Şekil 2)



Şekil 2. CH etiopatogenezinde yer alan bileşenleri ve olayları gösteren diyagram.<sup>15</sup>

### 2.1.3.1. Genetik Faktörler

Crohn hastalığı, genetik açıdan yatkın kişilerde, immün sistemin çeşitli faktörlere anormal cevabı neticesinde ortaya çıkar. CH tanısı alan hastaların %12'sinde aile öyküsü vardır. Genetik yatkınlık, aile öyküsü olanlarda ve ikizlerde görülme sıklığının fazla olması, ırksal farklılıkların dahil edildiği epidemiyolojik araştırmalarda da saptanmıştır. Hastalığın uyum oranının monozigotik ikizlerde %20-50, benzer çevrelerde büyüyen dizigotik ikiz kardeşlerde ise <%10 olması genetik yatkınlığı desteklemektedir.<sup>16</sup> CH tanılı hastaların birinci derece aile fertlerinde, Crohn hastalığı görülme sıklığının %5 ile %8 arasında olduğu saptanmıştır.<sup>17</sup>

Crohn hastalığı ile ilgili birçok genetik araştırma yapılmıştır. Özellikle NOD2 geni, İnterlökin-23 Reseptör geni ve ATG16L1 genleri ile CH arasında yüksek oranda bağlantı görülmüştür. İlk saptanan ve çok sayıda yayında CH ile ilişkili olabileceği söylenen genetik mutasyonun kromozom 16'nın NOD2 genidir. CH tanılı hastaların %15 ile %30'unda NOD2/CARD15 isimli genetik mutasyona rastlanmıştır. Bu mutasyona sahip CH tanılı hastalarda; ileum tutulumu, darlık görülmesi, aile öyküsü ve hastalığın genç yaşlarda ortaya çıkmasını gösterebilecek prediktif bir belirteç olduğu düşünülmektedir. Heterozigot NOD2/CARD15 gen mutasyonu olan hastalarda Crohn hastalığı riski 2-4 kat artmışken, homozigot NOD2/CARD15 gen mutasyonu olan hastalarda bu riskin 40 kata kadar

artabileceği gösterilmiştir.<sup>18</sup> IL23R geni ise Crohn hastalığı etiopatogenezinde sorumlu TH17 farklılaşması ve anormal sitokin üretiminden sorumludur. TH17 ise hastalarda kolit gelişmesinde anahtar rol alan IL17 üretiminden sorumludur.<sup>19</sup>

### 2.1.3.2. İmmünolojik Faktörler

Gastrointestinal sistemdeki mikroorganizmaların yarattığı hasar, immün sistem tarafından kontrol edilir. Bu sistemin herhangi bir aşamasındaki hata kontrolsüz immün yanıtı sebep olur. Bağırsak lümeninde doğal immün sistemi meydana getiren natural killer (NK) hücreler, makrofaj, antijen sunumunda görevli dendritik hücreler, nötrofil ve monositler ile epitel hücrelerine ait bu kompleks işleyiş spesifik olmayan bir koruma mekanizması oluşturur. Bu mekanizmada mikroorganizmalara ait antijenlerin, hücre yüzeyinde TLR (Toll Like Reseptör) ve hücre içerisindeki NOD proteinlerince tanınıp uyarılması en kritik aşamadır. İnflamatuar bağırsak hastalıklarında immün sistemin bu aşamalarında bozukluklar tanımlanmıştır. Edinsel immün sistem ise daha geç (günler içerisinde) aktive olup, T hücreleri tarafından etkinliği belirlenir. Antijen sunan hücreler ile T hücresi arasındaki uyarım, güçlü ve kontrolsüz immün yanıtın oluşmasında anahtar basamaktır. Apoptozis mekanizmalarının bozulmasıyla sayısı artan Th1 hücreler, gereğinden fazla miktarda IFN-gamma'nın üretimine neden olur ve bu da gastrointestinal yolda hasara yol açar. Öteki yandan T regülatör hücrelerindeki immün regülasyon bozukluğu nedeniyle Transforming Growth Factor-Beta, interlökin-10'un salınımının artması ve diğer taraftan inhibitör mediyatörlerin azalmasıyla, T hücre sayısında ve inflamatuvar sitokin salınımında artış meydana gelerek inflamasyon tetkiklenir.<sup>20</sup>

CD4+ efektör T helper hücrelerinin iki ana ayrı alt popülasyona (Th1 ve Th2'ye) bölündüğüne dair köklü paradigma, son zamanlarda hem gelişimsel hem de fonksiyonel olarak Th1 ve Th2'den farklı olan üçüncü bir Th soyunun; Th17 hücrelerinin keşfi ile karşı karşıya kalmıştır. Th17 hücreleri, farklılaşmak ve büyümek için IL-23, TGF-1 ve IL-6'ya ihtiyaç duyarlar. Th17'nin ana ürünleri IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-17'dir. Th17 hücrelerinin inflamasyona ve otoimmün doku hasarı oluşmasına aracılık ederek CH patogenezinde rol oynadığı tahmin edilmektedir. Çünkü CH ve ÜK hastalarından elde edilen iltihaplı mukoza örneklerinde immünohistokimyasal boyama ile IL-17 ile (+) boyanma tespit edilmiştir. İBH için özellikle ilgi çekici olan, IL-17 üretimi için gerekli anahtar sitokin olan IL-23'ün, IL-12 (IFN- $\gamma$  üretimi için gerekli sitokin) ile ortak p40 birimini ve antip40 antikörlerini paylaşmasıdır. CH tedavisi için sadece IL-12 değil, aynı zamanda IL-23 ve IL-17'nin de inhibisyonu önemlidir. Th17 hücrelerinin, inflamatuvar bağırsak hastalığının patogenezinde



rol oynayabileceği ile ilgili araştırmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Th17 hücrelerinin, çeşitli mutasyonları ve son zamanlarda CH gelişme riski ile ilişkili olan *IL23R* geninin ürünü olan *IL-23R*'yi eksprese etmeleri İBH'den korunma konusunda yol gösterici olacağa benzemektedir.<sup>20</sup>

### 2.1.3.3. Çevresel Faktörler

CH etiyopatogenezinde diyetin ve yaşam biçiminin önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Batı stili beslenme (şekerli, işlenmiş, kıztartılmış yiyecekler) ile CH gelişme riskinin bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Batı stili diyet; rafine şekerden, işlenmiş veya kıztartılmış etten ve doymuş yağ asitlerinden zengin; meyveden, sebzeden ve lif içeriği yüksek besinlerden fakir beslenme olarak tanımlanmaktadır.<sup>21</sup> CH tanılı hastalarda, çocukluk çağında inek sütü alerjisi, sağlıklı bireylere oranla daha sık görülmektedir.<sup>22</sup> (%8,5'e karşı %2,8) Bir diğer çalışmada yetişkin dönemde CH tanısı koyulan hastaların, yenidoğan döneminde anne sütü ile yetersiz beslendikleri saptanmıştır.<sup>22</sup>

Çevresel faktörler de CH etiyopatogenezinde rol oynar. Çevresel faktörler içinde özellikle sigara tüketiminin CH gelişme riskini, iki kata yakın oranda arttırdığı görülmüştür. CH gelişme riski hem aktif sigara içen hastalarda hem de sigarayı bırakmış olanlarda artmıştır.<sup>23</sup> Sigaranın içindeki nikotinin, damar yatağında prostasiklin yapımını baskılayarak, CH'de ilk görülen patolojik bulgulardan olan mikrotrombslere yol açtığı düşünülmektedir. Sigara kullanımı CH'de tedaviye cevabı azaltır ve komplikasyon gelişimini arttırarak cerrahi tedavi ihtiyaını arttırır. Hastalık seyrini kötüleştirir, fistül ve darlık oluşumunu, alevlenmeleri ve cerrahi sonrası nksleri arttırır. Yakın tarihli yayınlarda pasif sigara içiciliğinin de CH gelişim riskini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>24</sup> (Tablo 1)

Çocukluk ağında antibiyotik kullanımının da Crohn hastalığı riskini arttırabileceğini gösteren yayınlara mevcuttur.<sup>25</sup> Oral kontraseptifler, aspirin ve NSAİİ'ler Crohn hastalığı gelişme riskini arttırırken, antihiperlipidemik ajan olan statinlerin kullanımının riski azalttığı görülmüştür.<sup>26</sup> Apendektominin, Crohn hastalığında intestinal striktür riskini arttırabileceği gösterilmiştir.<sup>27</sup>

Değişken	Riskli Durum	Açıklama
Yaş	2 ile 4.dekad arası daha riskli.	Bi-modal yaş dağılımı
Cinsiyet	Kadın>Erkek	Düşük insidanslı bazı bölgelerde E>K
İrk	Yahudiler daha riskli Siyahiler daha az riskli	Genetik, çevre ve yaşam stillerine bağlı farklılıklar mevcuttur.
Genetik	Ailesinde CH olanlarda risk daha yüksek.	Multigenetik faktörler
Sigara içmek	Hem hastalık görülme riski hemde hastalık aktivitesi artar.	Bütün hastalar sigarayı bırakmalıdır.
Beslenme ve yaşam stili	Basit şeker/yağ, inek sütü riski artırır. Lifli ve omega-3'ten zengin beslenme riski azaltır.	Batı stili diyet riski artırır. Obezite ve sedanter yaşam riski artırır.
Mikrobiyota	GİS mikrobiyotası ile CH gelişim riski arasında ilişki mevcut.	GİS'deki disbiyozis riski artırır.
Anne sütü	Anne sütü riski azaltır. Erken Gİ enfeksiyon artırır.	GİS mukozasının maturasyonunu sağlar.
NSAİİ	Hastalığın alevlenmesine yol açabilir.	Siklooksijenaz enziminin inhibe edilmesi GİS'de hasara yol açar.
Psikolojik Faktörler	Stres, CH gelişim riskini ve hastalık aktivitesini artırır.	Emosyonel faktörler ile CH aktivitesi arasındaki ilişki zayıf

**Tablo 1. Çeşitli faktörlerin CH gelişme riski ve hastalık aktivitesine etkisi<sup>28</sup>**

#### 2.1.3.4. Mikrobiyota

İnsan bağırsağı, mikrobiyotayı (mikrobiyal flora olarak da anılır) oluşturan bakteriler, virüsler, mantarlar ve protozoalar dahil olmak üzere 100 trilyon farklı mikrobiyal organizmayı barındırır.<sup>29</sup> Sağlıklı bireylerdeki GİS mikrobiyotası, patojenlerden korunma ve immün sistem ile bağlantılı bir çok fayda sağladığı bilinmektedir. Bağırsak mikrobiyotası insanlarla birlikte gelişir ve insan sağlığını korumak için insan konakçı ile mikrobiyota arasındaki çeşitli simbiyotik etkileşimler gereklidir. Bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde ve işlevinde istenmeyen bir değişiklik, konakçı mikrobiyota etkileşimini ve konakçı bağışıklık sistemini değiştiren disbiyoz olarak bilinir. Bağırsak mikrobiyotasının disbiyozunun İBH, İBS, alerjik hastalıklar, metabolik sendrom-insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olabileceğini düşündüren kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. İBH'ye gelince, birçok çalışma İBH'deki mikrobiyota kompozisyonunun sağlıklı deneklere kıyasla değiştiğini bildirmiştir. Bununla birlikte, insanlarda disbiyoz ve İBH arasında doğrudan nedensel bir ilişki kurulmamıştır.<sup>30, 31</sup>

Yukarıda bahsedildiği gibi, İBH'nin başlangıcında genetik yatkınlık rol oynar. Bununla birlikte, çevresel bir faktör olan diyetin ve bundan etkilenen bağırsak mikrobiyotasının İBH patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Sağlıklı bireylere göre, İBH'li hastaların bağırsak mikrobiyotasında anti-inflamatuar bakterilerin (*Bacteroides*, *Firmicutes*, *Clostridium türleri*) azalıp; inflamatuvar bakterilerin (*Proteobakteriler*, *Gammaproteobacteria* ve *Actinobacteria*) arttığı gözlenmektedir. En tutarlı ve anlamlı değişikliğin, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğindeki azalma ve özellikle *Firmicutes*'in düşük oranda bulunmasıdır.<sup>32</sup>

CH hastalarında, sağlıklı dışkı örneklerine kıyasla özellikle mukoza ile ilişkili mikrobiyotada proteobakterilerden *E.coli*'de nispi bir artış gözlenmiştir. Proinflamatuvar özelliklere sahip bu *E. coli* suşunun, CH tanılı yetişkin hastalardan izole edilen *Adherent-Invazif E. coli*(*AIEC*) olduğu ve bununda CH ile ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>33</sup> Sağlıklı deneklerdeki %6'ya kıyasla aktif CH'li hastaların yaklaşık %38'inde *AIEC* sayısının arttığı bildirilmiştir.<sup>34</sup>

Gastrointestinal sistemde, bağırsak epiteline yapışma kabiliyeti olan patojenik bakterilerin artması, bağırsağın geçirgenliğini etkiler, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini ve bileşimini değiştirir ve inflamatuvar genlerin ekspresyonunu arttırarak, inflamatuvar yanıtları indükler ve sonuçta bağırsak iltihabının indüksiyonuna yol açar.<sup>35</sup>

Bağırsak mikrobiyotasının bozulmasından etkilenen metabolitlerin üretimi, İBH patogenezi ile ilişkilidir. Örneğin, *F. prausnitzii* ve *Clostridium* gibi bakteri türlerinin azalması, bütirat üretiminin azalmasına ve bu durumda kısa zincirli yağ asitleri konsantrasyonunun azalmasına yol açarak inflamasyonun tetiklenmesine neden olabileceği bildirilmiştir. Sağlıklı deneklere kıyasla CH hastalarının gastrointestinal mikrobiyotasında *Faecalibacterium prausnitzii*'nin azaldığı ve bunun ameliyat sonrası ileal CH'nin nüksü ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>31</sup> Ek olarak *F. prausnitzii* ile uyarılan makrofajların, interlökin-10 üretimini uyararak ve interlökin-12 ve interferon-gamma gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ettiğini gösterilmiştir.<sup>36</sup> Öte yandan, *Desulfovibrio* gibi sülfat azaltıcı bakteri sayısı İBH hastalarında daha yüksektir ve bu durum bağırsak epitel hücrelerine zarar vererek mukozal inflamasyonu indükleyen hidrojen sülfat üretimiyle sonuçlanır.<sup>37</sup>

Sonuç olarak tüm bu veriler, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliğin, CH etiopatogenezi ile bağlantılı olduğunu açıklamaktadır. Crohn hastalığında mikrobiyotadaki bu değişiklik oldukça sık bir şekilde araştırılmaya devam edilmesine rağmen, şimdiye kadar ki bulgular henüz uygulamaya dönüştürülemedi. Çünkü mikrobiyotayı (probiyotikler veya antibiyotikler) manipüle eden stratejilerin çoğu başarısız oldu. (Tablo 2)

İBH'deki Disbiyoz	Disbiyozun Patolojik Sonuçları
Mikrobiyotanın azalmış çeşitliliği ( <i>Firmicutes</i> türlerinin azalması)	Epitel hücre büyümesi ve farklılaşmasında enerji kaynağının azalması
Bütirat üreten bakterilerin azalması ( <i>Clostridium</i> türlerinin ve <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> 'nin azalması)	Düzenleyici T hücrelerinin farklılaşmasının değişmesi
Mukolitik bakterilerin artışı ( <i>Ruminococcus gnavas</i> , <i>Ruminococcus torques</i> artışı)	Mukus tabakasının bozulması ve bakteriyel invazyonun artması
Sülfat indirgeyen bakterilerin artması ( <i>Desulfovibrio</i> artışı)	Mukozal inflamasyonun ortaya çıkması
<i>Adherent-İnvazif E. Coli (AIEC)</i> artışı	Mukozal geçirgenliğin değişmesi

**Tablo 2.** İBH'de disbiyoz ve disbiyozun patolojik sonuçları. Bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde ve çeşitliliğinde istenmeyen bir değişiklik, disbiyoz olarak adlandırılır. İBH hastalarında disbiyoz görülür. Disbiyoz, konakçı immün sistemini ve GİS bütünlüğünü bozarak kronik iltihaplanma ve anormal bağışıklık tepkileri ile sonuçlanır.<sup>38</sup>

#### 2.1.3.5 D Vitamini

Hayvan çalışmaları, 1,25-dihidroksi D3 vitamini eksikliğinin veya D vitamini reseptörünün blokajının, artmış kolit riski ile ilişkili olduğunu ve D vitamini uygulamasının, TNF dahil olmak üzere proinflamatuvar genlerin ekspresyonunu baskılayarak, inflamasyonu azalttığını göstermiştir.<sup>39</sup> Yeni teşhis edilmiş İBH hastalarında, sağlıklı bireylere kıyasla D vitamini eksikliğinin daha sık olduğu bulunmuştur. Prospektif bir kohort çalışmasında, D vitamini düzeyi yüksek olan kadınlar, düşük D vitamini düzeylerine sahip olanlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük CH riskine sahip olduğu saptanmıştır.<sup>40</sup> Düşük D vitamini seviyesinin (<20 ng/l), CH'ye bağlı hastaneye yatış riskinin artmasıyla ilişkili olduğu ve D vitamini replasmanı yapılanların ise CH'ye bağlı hastaneye yatış ve cerrahi tedavi ihtiyacında azalan risk ile ilişkilendirilmiştir.<sup>41</sup>

#### 2.1.4. PATOGENEZ

Öncelikle bağırsak mikrobiyotası olmak üzere, çevresel faktörlere yanıt olarak mukozal immün sistemin ürettiği proinflamatuvar sitokinler CH patogenezinde temel rol oynar. Epitelyal fonksiyonu veya inflamatuvar yanıtı düzenleyen mekanizmalar (apoptozis, doğal immünite, adaptif immünite) ve multigenetik faktörler, immün sistemin patolojik uyarılara hangi şiddette ve nasıl cevap vereceğini belirler. Çeşitli toksinler ve

mikroorganizmalar, genetik olarak yatkın insanlarda mukozal bariyeri geçerek inflamasyonu tetikler.

CH'den sorumlu temel mekanizmanın, proinflamatuvar sitokinler ile (interlökin-1,2,6,8,12, interferon gamma, tromboksan A2, lökotrien B4, TNF-alfa) anti-inflamatuvar sitokinler (interlökin-1R,4,10,11,13, prostoglandin E2, TNF bağlayıcı protein) arasındaki balansı bozulmasıdır. Th1 hücreleri proinflamatuvar sitokinleri salgılamakta, Th2 hücreleri ise anti-inflamatuvar sitokinleri salgılamaktadır. Bu denge CH'de Th1 tarafından üretilen proinflamatuvar sitokinlerin aşırı artışı sonucu Th1 yönüne doğru kaymıştır.<sup>42</sup>

CH'de bağırsak epitel hücreleri antijen sunucu hücre olarak çalıştığında, sağlıklı insanların aksine, T-hücre inhibisyonu yerine T-hücre aktivasyonu oluşur. Fagositik hücrelerin, kompleman sisteminin ve lenfositlerin uyarılması gastrointestinal yolda hücre nekrozuna sebep olur. Nekroz sonucu hücre matriks proteinleri hasarlanır ve interstisyel ödem gelişir. İnterferon gamma, kript hiperplazisi ve villöz atrofiye neden olur. LTB4, PAF (platellet aktive edici faktör) ve patojen bakteriyel proteinlerin uyarısıyla makrofaj ile nötrofillerden salınan ROM'lar, hiyalüronik asit, protein, karbonhidrat ve musini parçalayarak lipid peroksidasyonuna yol açar. ROM'lar direkt toksik etki ile damar duvarlarına zarar verir. PG'ler, prostasiklinler, interlökin-1, interferon gamma, TNF-alfa ve bakteri kökenli mediyatörler nitrik oksiti (NO) indükler. Makrofaj ve nötrofillerin ürettiği NO ise mitokondriyal aktiviteyi azaltır ve DNA sentezini durdurarak doku hasarına yol açar. Bu arada sitokinler ve TGF-beta, bağ doku ve kollajen üretimini uyarır. Genetik yatkınlığı olmayan kişilerde bu durum anti-inflamatuvar yanıtla önlenir ve mukozal hasar gelişimi engellenir. Ancak genetik yatkınlığı olanlarda yeterli inhibisyon yapılamaz ve inflamatuvar yanıt artar. Böylece gastrointestinal mukozadaki bu süreç kronik inflamasyona ve doku hasarına yol açarak fibrozis gelişimine neden olur.<sup>43</sup>

CH patogenezinde rol oynayan en önemli mekanizmalardan birisi de bağırsak epitel geçirgenliğinin artması sonucu çeşitli antijenlerin ve proinflamatuvar maddelerin bağırsak epitelini geçebilecek duruma gelmesidir. Müsin miktarındaki değişikliklerde epitel geçirgenliğinin artmasına destek olmaktadır. Bağırsak epitel geçirgenliğinin artması sonucu gastrointestinal lümeninde inflamasyon tetiklenir ve hem inflamasyonlu dokuda hemde kanda nötrofil ve monosit sayısı artar. PMNL (Poli Morf Nüveli Lökosit) hücrelerinden potent proinflamatuvar mediyatörler salgılanır.<sup>44</sup>

Sonuç olarak CH, multigenetik faktörlerin, çevresel faktörlerin ve çeşitli mikroorganizmalarla tetiklenen mekanizmalar neticesinde ortaya çıkan kronik inflamatuvar bir bağırsak hastalığıdır.

## **2.1.5. KLİNİK ÖZELLİKLER**

### **2.1.5.1. PATOLOJİ**

#### **2.1.5.1.1. MAKROSKOPİK BULGULAR**

Crohn Hastalığı, bağırsak duvarında kalınlaşma, darlık gelişimi, fistül oluşumu ve yağ sargısı (fat wrapping) ile karakterizedir. (Tablo 3) Bağırsak duvarı; yağ sargısı, submukozal fibrozis, submukozanın obliteratif muskularizasyonu ve muskularis propria hipertrofisi nedeniyle genellikle sertleşmiştir. Bağırsak duvarında sıklıkla damar ve sinir değişiklikleri mevcuttur. Yağ sargısı; mezenterik yağ dokusunun bağırsak duvarına kısmen veya tamamen yapışmasını tanımlamak için kullanılan terimdir. Bu bulgu genellikle CH tarafından tutulan bağırsak segmentindeki transmural inflamasyonun göstergesidir. Adipositlerin, inflamatuvar mediyatörlerin salgılanmasında rol oynadığına dair ikna edici kanıtlar vardır.<sup>45</sup> Yağ sargısı sıklıkla ilgili bağırsak bölümünün sertleşmesi ve “hortum borusu (hose pipe)” darlıkları ile ilişkili olarak bulunur. Bağırsak halkaları, sıklıkla mezenterik yağ dokusu yoluyla birlikte birbirine yapışır. Bu meydana geldiğinde, bir segmentten diğerine veya diğer karın organlarına uzanabilen fistüller oluşabilir. Özellikle, normal bir bağırsak bölümüne yapışan, hastalıklı bir bölümün görülmesi sıktır. Çevre mezenterik lenf düğümleri de genellikle büyümüş şekilde görülür.<sup>46,47</sup>

Crohn hastalığında mukozal yüzeyin değerlendirilmesi; radyoloji, endoskopi veya cerrahi rezeksiyon materyallerinde değişiklikler gösterir. En erken değişiklik, sıklıkla terminal ileumda görülen, ancak bağırsağın herhangi bir yerinde de meydana gelebilen küçük erozyonlar olan aftöz lezyonlardır.<sup>48</sup> İnflamatuvar süreç kötüleştiğinde, aftöz lezyonlar birleşme ve derinleşme eğilimi göstererek ayı pençesine benzeyen (bearclaw-shaped) ülserler oluşur. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte, mukozanın kaldırım taşı görünümüne yol açan uzunlamasına (lineer) ülser ve yarıklar gelişir. Zamanla muskularis proprianın içine uzanan bıçak benzeri fissürler gelişir. İlerlemiş vakalarda intramural-mezenterik apse boşlukları ve sinüs yolları da gelişebilir. Crohn hastalığının bir diğer karakteristik bulgusu atlamalı tutulum göstermesidir. Tutulan bağırsak segmentleri arasından sağlam dokuya ani bir geçiş görülmesi tipiktir. (skip areas)<sup>49</sup>

### 2.1.5.1.2. MİKROSKOPİK BULGULAR

Çeşitli derecelerdeki aktif (nötrofilik) inflamasyon ve kronik inflamatuvar değişiklikler (mimaride bozulma, fibrozis, stromal hipertrofi) genellikle bağırsak duvarının bazı veya tüm katmanlarında mevcuttur. (Tablo 3)

Aftöz lezyonlar, nötrofilik infiltrasyon ile ilişkili küçük bir yüzey erozyonundan meydana gelir. Etrafi çoğunlukla normal mukozayla çevrelenir.<sup>50</sup> En erken aşamada, nötrofiller tek bir kriptanın tabanına sızar ve lümeneye doğru çıkıntı yapar. Daha ileri vakalarda aftöz ülserlerin tabanında fissürler görülmeye başlar ve devamında ülserasyon derinleşerek bağırsak duvarının daha derin katmanlarına doğru uzanır. Aftöz lezyonlara ek olarak, mukozada lenfositlerin ve plazma hücrelerinin artmış olması, kript mimari düzensizliği ve nötrofilik infiltratlar da Crohn hastalığındaki diğer kronik değişiklikleri gösterir. CH'de lamina propria kriptit ve artmış nötrofillerin görülme sıklığı, kript apsesi görülme sıklığından daha fazladır. Sıklıkla mukozada Paneth hücrelerinin hiperplazisi ve psödopilorik metaplazi (mukus bezi metaplazisi) de görülür. Bu, mide antrumunda görülenlere benzer şekilde, berrak müsin içeren hücrelerle kaplı küçük bezlerin çoğalmasına benzemektedir.<sup>51</sup>

Bağırsağın ilgili tek bir segmentinde bile morfolojik değişikliklerin çok değişkenlik göstermesi, Crohn hastalığının patognomik bir bulgusudur. Genellikle transmural inflamasyon görülür ve bağırsak duvar değişiklikleri çok sayıda bulgudan oluşur. Submukozaya ve/veya muskularis propria düzensiz bir şekilde yayılan derin, balon şekilli veya bıçak benzeri (fissür) ülserler görülür. Bu ülserler; akut inflamasyon, ödem, granülasyon dokusu, kronik inflamasyon ve fibrozis ile ilişkilidir. Submukozal fibrozis ve submukozanın "obliteratif muskularizasyonu", darlık alanları ile ilişkilidir.<sup>47</sup> Submukoza ve muskularis propria nöronal ve düz kas hipertrofisi yaygın olarak görülür. Derin fissürler, sıklıkla bol miktarda histiyosit veya yabancı cisim dev hücreleri ile kaplıdır ve bu görünüm granülomlarla karıştırılmamalıdır.

Crohn hastalığının karakteristik özelliklerinden biri de mukozadan subserozaya kadar bağırsak duvarının herhangi bir yerinde bulunabilen, germinal merkezleri olan veya olmayan transmural lenfoid kümeleridir. "Boncuk dizisi" (veya "tespih" işareti) olarak adlandırılır ve rezeksiyon örneklerinde sıkça görülürler. Bu boncuk dizisi şeklindeki lenfoid kümeleri submukoza ve subserozadaki lenfoid agregatlarının doğrusal bir dağılımından oluşur.<sup>52</sup>

Nekrotizan olmayan granülomlar, Crohn hastalığının bir diğer mikroskopik karakteristik bulgusudur. Bazı granülomlar az miktarda merkezi nekroz gösterebilir. Granülomlar, rezeksiyon örneklerinin %50 ila %60'ında, biyopsi örneklerinin ise yaklaşık %35'inde bulunur. Etkilenmemiş alanlar dahil bağırsağın herhangi bir bölümünde bulunabilirler ve mukozadan serozaya kadar bağırsak duvarı boyunca yerleşmiş olabilirler. Bölgesel lenf düğümlerinin %40 kadarında granülomlara rastlanmıştır.<sup>53</sup> Granülomlar, epiteloid hücrelerin küçük, gevşek

koleksiyonlarından dev hücreli büyük, iyi oluşmuş granülomlara kadar değişken şekil ve boyut açısından farklılık gösterir. Sıklıkla bir lenfosit kenarı ile çevrilidir. Olağandışı klinik veya histolojik özelliklere sahip olgularda veya granülomların nekrotik olduğu durumlarda enfeksiyonu tanımlamak ve dışlamak için özel boyalar kullanılmalıdır.

Çeşitli çalışmalar, klasik granülomlara ek olarak, mide ve duodenal mukozadaki makrofajların mikro-agregatlarının Crohn hastalığının tanısında yararlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.<sup>54</sup> Yapılan çalışmalarda tipik tanınabilir granülom oluşturmeyen ve yalnızca CD68 immünohistokimyasal boyalarla boyanan ortalama 5 ila 10 adet makrofaj kümeleri, Crohn hastalığı olan hastalardan alınan mide ve duodenal biyopsi örneklerinde mevcut olduğu gösterilmiştir.<sup>55</sup> Bu bulgu ilgi çekicidir ve pratik bir tanı testi olarak kullanım potansiyeline sahiptir. Bununla ilgili ek çalışmalara gereksinim vardır.

Crohn hastalığında vasküler değişiklikler yaygındır. Damar duvarlarında gözlenen değişiklikler arasında endotel hasarı, intimal proliferasyon, tromboz ve nadiren granümatöz veya fibrinoid vaskülit yer alır. Bu değişikliklerin çoğu ülserasyon alanlarının yanında veya altında bulunan arteriyollerde gözlenmiştir. Granülomlar ayrıca perivasküler bir dağılımda da ortaya çıkabilir. Bu bulgular, bazı yazarların, vaskülitin Crohn hastalığındaki önemli bir hasar mekanizması olabileceğini öne sürmelerine yol açmıştır.<sup>56</sup>

<b>Crohn hastalığının Karakteristik Patolojik Bulguları*</b>	
<b>Makroskopik Patoloji</b>	<b>Mikroskopik Patoloji</b>
<b>Serozal</b>	Aftöz erozyonlar
Fat wrapping (yağ sargısı)	Kript mimarisinde bozulma
Duvar sertliği	Transmural lenfoid agregatlar
Diğer dokulara adezyonlar	Nötrofilik kriptit ve kript apseleri
Fistüller	Psödopilorik metaplazi
Darlıklar	Submukozal fibrozis
<b>Mukozal</b>	Nöronal ve kas hipertrofisi
Aftöz lezyonlar	Non-kazeifiye granülomlar
Arnavut kaldırımı görünümü	Fissür ülserleri ve sinüs yolları
Serpiginöz ve “bearclaw” (ayı pençesi) ülserler	Vaskülit

**Tablo 3. Crohn hastalığının Karakteristik Patolojik Bulguları**

\*Segmental tutulumu karakteristiktir.



## *Biyopsi Örneklerine İlişkin Özel Hususlar*

### 1- TERMİNAL İLEUM

Crohn Hastalığı tanısı genellikle rezeksiyon örneklerinde konulabilse de inflamatuvar değişikliklerin özgülüğünün olmaması nedeniyle ince bağırsak biyopsi örneklerinin değerlendirilmesi zor olabilir. Terminal ileum biyopsi örneklerinde, Crohn hastalığının histolojik özellikleri; hastalığın ciddiyeti ve biyopsi yerine göre değişir. Kaldırım taşı ülserleri ve darlık oluşumu mevcut olduğunda, ilgili biyopsiler genellikle tipiktir veya en azından hastalıkla uyumludur denilebilir. Bununla birlikte, endoskopik bulgular daha hafif olduğunda veya yalnızca aftöz lezyonlardan oluştuğunda, histoloji non-spesifiktir veya normale yakın olabilir. Karakteristik histolojik bulgular olarak; lamina propriada artmış akut ve kronik inflamasyon, nötrofilik kriptit, kript apseleri ve yüzey erozyonu veya ülserasyonunun yanı sıra psödopilorik metaplazi, kriptalarda ve villus mimarisinin bozulması (atrofi), fibrozis, granülomlar gibi bulguların görülmesi anlamlıdır.<sup>57</sup>

### 2- DUEDONUM

Crohn hastalığında duodenum tutulumun daha önce nadir olduğu düşünülüyordu. (Vakaların %1 ila %7'si) Ancak tutulum insidansı, muhtemelen üst endoskopinin bir tanı aracı olarak artan kullanımı ile bağlantılı olarak artmaktadır. Üst GI semptomları olmayan hastalarda bile inflamatuvar değişikliklerin saptanmasının yüksek insidansı (%81'e kadar) nedeniyle, şüpheli inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda üst endoskopi yapılmasının önemi artmaktadır. Duodenumun bulbus (pars superior) tutulumu olan hastaların çoğunda, fokal aktif gastrit olarak tanımlanan mide antrum tutulumu da vardır. Bununla birlikte, distal duodenal tutulum her zaman mide tutulumu ile ilişkili değildir. Duodenal tutulumu olan hastaların çoğunda terminal ileumda veya kolonda hastalık tutulumu vardır. Nadiren duodenum, Crohn hastalığının tuttuğu tek bölgedir. İlgi çekici olarak, mide ve duodenal biyopsi örneklerinde inflamatuvar değişiklikler de ülseratif kolitli hastaların %70 kadarında bulunmuştur.<sup>58</sup>

İnce bağırsağın proksimalinin tutulduğu CH vakalarının klinik belirtileri ile distalinin tutulduğu CH klinik belirtileri oldukça benzerdir. Semptomlar genellikle ülserasyon ve darlık oluşumuyla ilgilidir ve epigastrik ağrı, kanama, bulantı ve kusmayı içerir. Belirtildiği gibi, üst GI yolu semptomları olmayan Crohn Hastalığı olan birçok hasta, endoskopik ve histolojik tutulum kanıtı gösterir. Birkaç çalışmada, duodenum veya midenin histolojik tutulumu olan hastaların %24 ila %64'ünde üst GI semptomları yoktu.<sup>59</sup>

Proksimal tutulumlu Crohn hastalığının endoskopik bulguları değişkendir. Asemptomatik hastalarda sıklıkla küçük aftöz lezyonlar veya duodenal kıvrımlarda

çentiklenme olurken, semptomatik hastalarda granülerlik, arnavut kaldırımı mukozal patern, lineer ülserasyonlar ve darlık oluşumu görülebilir.<sup>57</sup> Bazı vakalarda çölyak hastalığında görülen duodenal kıvrımlarda taraklanma bulgusu da bildirilmiştir.<sup>60</sup>

Proksimal bağırsakta histolojik bulgular distal hastalıkta olanlara benzerdir. Kazeifikasyon içermeyen granülomlar, duodenal biyopsi örneklerinin yalnızca %7 ila %15'inde bildirilmiştir. Ancak bu bölgeden alınan rezeksiyon materyallerinin mikroskopik incelenmesinde %75 kadarında granülomlar görülmüştür.<sup>57</sup> Granülomlar endoskopik olarak normal mukozada da bulunabilir. Granülomlar, proksimal ince bağırsak biyopsi örneklerinde nispeten nadir olduğundan, tanı sıklıkla diğer kronik inflamatuvar değişikliklerin varlığına dayanır. Bunlar arasında artan lenfositler, plazma hücreleri ve eozinofiller, bazal plazmasitoz, kript mimari düzensizliği ve yüzey erozyonu/ülseri olan/olmayan kriptit ve kript apseleri vardır. Şiddetli villöz küntleşme nadirdir.<sup>61</sup> 49 hastadan oluşan bir çalışmada, normal ince bağırsak mukozasında akut inflamasyonun sadece Crohn hastalığında görüldüğünü, aksine H. pylori ile ilişkili gastritte görülmediğini bildirmiştir.<sup>62</sup> Daha önce de bahsedildiği gibi, makrofajların CD68 pozitif mikroagregatları, Crohn hastalığının spesifik bir belirteci olduğu doğrulanmayı bekleyen bir belirteçtir.

Özetlemek gerekirse, duodenal CH teşhisi, büyük ölçüde, inflamasyona yol açacak başka bir nedeni olmayan hastalarda (örneğin: peptik ülser), granülomlar olsun ya da olmasın, yamalı veya segmental inflamatuvar değişikliklerin bulunmasına dayanır. Duodenal biyopsilerin çoğuna, inflamatuvar değişikliklerin daha genel bir değerlendirmesini sağlayan mide ve yemek borusu biyopsileri eşlik eder.

Son olarak, çoğu hastada eşlik eden distal hastalık olduğu unutulmamalıdır. Pratik bir bakış açısıyla, üst endoskopiden elde edilen bilgiler, İBH şüpheli hastalarda ileokolonoskopi sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmelidir.

#### *Mikroskopik Ayırıcı Tanı*

Mevcut klinik uygulamada, NSAİİ hasarı ile ileal Crohn hastalığını ayırt etmek önemli bir sorundur. NSAİİ kaynaklı mukozal yaralanma, hem endoskopik olarak (aftöz lezyonlar) hem de histolojik olarak Crohn hastalığına benzer bulgular ortaya çıkarabilir. Ancak, kript düzensizliği ve lenfoplazmasitik infiltrasyon gibi kronik histopatolojik değişiklikler, NSAİİ hasarında daha az görülür. Pratik bir yaklaşım olarak, aftöz lezyonlar NSAİİ kullanan hastalarda tek endoskopik anormallik olarak görüldüğünde, Crohn Hastalığı tanısı koymadan önce NSAİİ kesilerek tekrar değerlendirilme yapılması önerilmektedir.

Behçet Hastalığı ve bazı vaskülitik hastalıkların ileum tutulumu bazen Crohn hastalığına benzeyebilir. Behçet Hastalığı, Gİ tutulumu Batı ülkelerinde nadirdir; esas olarak Asyalılarda görülür ve sıklıkla jeneralize tromboz ve büyük genital ülserler ile ilişkilidir. Bu durumu, histolojik analiz temelinde Crohn hastalığından ayırmak zordur. Çünkü iki hastalıkta da terminal ileumda küçük erozyonlar ve yüzeysel ülserler meydana gelebilir. Ancak Behçet Hastalığı'nda darlıklar ve sinüs yolları oluşmaz ve klinik bilgiler genellikle ayırıcı tanıya büyük katkı sağlar. Diğer vaskülit formları da inflamatuvar yanıtın daha çok vasküler ve perivasküler alanda yerleşmesi, iskemik değişikliklerin varlığı ve klinik bulgular ışığında Crohn hastalığından ayırt edilebilir. *Yersinia* enfeksiyonu, histolojik olarak Crohn hastalığına benzeyen apandisit ve ileokolite neden olabilir.<sup>63</sup> Seroloji, kültür ve PCR analizi, şüpheli vakalarda *Yersinia* türlerini saptamak için yararlı olabilir.

Ülseratif pankolitiden kaynaklanan Backwash ileitinin histolojik özellikleri dikkat çekicidir.<sup>64</sup> Backwash ileiti en sık ülseratif pankolitli hastalarda bulunur ve ileal inflamasyonun prevalansı ve şiddeti çekal inflamasyonun şiddeti ile ilişkilidir. En önemlisi, Backwash ileiti, sıklıkla terminal ileumun distalden proksimale en fazla 5 cm'lik segmentini tutar. Terminal ileumun distalden proksimale 5 cm'den daha fazla tutulumunu içeren iltihaplı bozukluklar, Backwash ileiti tanısı konusunda ciddi şüpheler uyandırmalıdır. Kriptit ve kript apselerini içeren akut inflamasyon en yaygın bulgudur. Daha önceleri kript distorsiyonunun ve metaplazisinin, Backwash ileitinde görülmediğine inanılıyordu, ancak rezeksiyon örnekleriyle ilgili ayrıntılı çalışmalar, psödopilorik metaplazi, villöz atrofi ve kript distorsiyonunun bu durumda da nadiren görülebileceğini göstermiştir.<sup>64</sup> Ülseratif kolitli 100 ardışık kolektomi hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, %22'sinde ileit olduğu bulundu. Bu hastalar daha kısa hastalık süresine sahipti, fulminan kolit geçirme olasılıkları daha yüksekti.<sup>65</sup>

Proksimal ince bağırsakta, Crohn hastalığının diğer taklitçileri arasında peptik duodenit, *H. pylori* ile ilişkili duodenal inflamasyon, eozinofilik gastroenterit, çölyak hastalığı, enfeksiyöz enterit ve NSAİİ hasarı, her zaman duodenal inflamasyon/ülserasyonun ayırıcı tanısında yer almalıdır.

### 2.1.5.2. TUTULUM YERİ VE SIKLIĞI

CH gastrointestinal sistemin ağız boşluğundan perianal alana kadar herhangi bir bölümünü tutabilir.

Hastaların ortalama %80'inde, çoğunlukla terminal ileumda olacak şekilde, ince bağırsaklarda tutulum görülür. Hastaların %30'unda ise izole ince bağırsak tutulumu görülür.

Hastaların yarısında hem ileum hem de kolonun tutulumuna işaret eden ileokolit görülür.

İzole kolon tutulumu ise %20 hastada görülür. ÜK'li hastalarda rektumun sık tutulumuna zıt olarak, kolon tutulumlu CH hastalarının yarısında rektumda korunma vardır.

Perianal tutulum yaklaşık %30-35 oranında görülür.

Yaklaşık %5 ila %15'i ağız veya gastroduodenal bölgeyi tutarken, özofagus ve tutulumu daha nadirdir.<sup>66</sup>

### 2.1.5.3. CROHN HASTALIĞININ SINIFLANDIRILMASI

CH'nin ilk uluslararası sınıflandırması; anatomik lokalizasyon, cerrahi operasyon öyküsü ve klinik davranışa (inflamatuvar, fistülizan veya stenotik) dayalı olarak, Uluslararası Çalışma Partisi tarafından 1991 yılında Roma'da önerildi. Daha sonra 1998 yılında Dünya Gastroenteroloji Kongresi tarafından önerilen ve başlangıç yaşını (A), hastalığın yerini (L) ve hastalık davranışını (B) göz önünde bulunduran Viyana Sınıflandırması getirildi. 2005 yılında, Montreal Dünya Gastroenteroloji Kongresi'nde Uluslararası Çalışma Grubu tarafından, Montreal Sınıflaması (Tablo 4) tanıtıldı. Montreal sınıflandırması, esasen, üç baskın parametreyi koruyan, ancak bu üç kategorinin her birinde değişiklikler yapan Viyana Sınıflamasının bir revizyonuydu.

Viyana ve Montreal sınıflandırması, tanı anındaki yaş, hastalığın tutulum bölgesi ve hastalığın tipi ortak alınarak yapılır. Bu iki sınıflandırmadaki farklılık; Viyana Sınıflandırmasında perianal hastalığın olması CH'nin penetran tipi olarak değerlendirilirken, Montreal Sınıflandırmasında ise CH'nin ayrı bir tutulum bölgesi olarak değerlendirilmesidir. Ayrıca Viyana Sınıflandırmasında hastanın CH tanısı alma yaşı için; 40 yaş altında veya 40 yaş üstünde şeklinde ifade edilirken, Montreal Sınıflandırmasında hastanın CH tanısı alma yaşı için; 16 yaş altında, 17-40 yaş arasında, 40 yaş üstünde olarak ifade edilmektedir. Montreal sınıflandırması hem araştırma hem de klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan sınıflama modelidir.<sup>67, 68</sup>

<b>Tanı yaşı (A)</b>	A1: 16 yaş ve altını ifade eder. A2: 17-40 yaş arası ifade eder. A3: 40 yaş üstünü ifade eder.
<b>Tutulum Lokalizasyonu (L)</b>	L1: İleum tutulumu L2: Kolon tutulumu L3: İleokolonik tutulum L4: Yalnızca üst GİS tutulumu
<b>Klinik Tip (B)</b>	B1: Penetrasyon veya stenozun olmaması B2: Stenozan tip hastalık B3: Penetran tip hastalık P: Perianal bölge tutulumu

Tablo 4. Montreal sınıflandırması

#### 2.1.5.4. CROHN HASTALIĞI KLİNİK TİPLERİ

CH'nin, relapslar ve remisyonlarla seyreden bir klinik seyri vardır. Hafif ila orta derecede inflamatuvar durumlarla başlayıp zaman içinde çoklu relapsların görülmesiyle, şiddetli penetran (fistülizasyon) ve/veya stenozan hastalığa ilerleyebilir.

Klinik sınıflama çoğunlukla inflamatuvar tip hastalık, penetran tip hastalık ve stenozan tip hastalık olmak üzere 3 tipte açıklanabilir.<sup>69</sup>

##### 2.1.5.4.1. İnflamatuvar Tip

Gastrointesinal sistemdeki inflamasyon tüm bağırsak katlarını tutmasına rağmen inflamatuvar tip Crohn hastalığında penetrasyon veya obstrüksiyon görülmez. Klinik bulgular olarak; karın ağrısına ve ishale eşlik eden ateş görülür.<sup>70</sup>

##### 2.1.5.4.2. Penetran tip

Penetran tip Crohn hastalığında abdominal bölgede apse, fistül ve ele gelen kitle görülür. İntestinal lümenindeki inflamatuvar süreç sonucunda oluşan doku hasarı komşu dokular arasında sinüs kanalı oluşumuna neden olur ve penetrasyon gelişir. Bunun sonucunda “fistüller” oluşur. İnflamasyon, komşu doku veya organlara yayılıp, sinüs kanalı oluşmazsa apse gelişir.

Tutulan organa göre; enteroenterik, enterokolonik ve kolokolonik fistüller görülebilir. Ayrıca rektum-vajen arasında, ince bağırsak-mesane arasında ve kolon-mesane arasında fistüller görülebilir. İleum ile retroperitoneal bölge arasında fistülizasyon gelişmesi psoas kasında apse gelişmesine neden olabilir. Karın ağrısının; kalça bölgesinden sağ alt ekstremiteye doğru yayıldığı klinik tabloda psoas kası apsisi akla gelmelidir. Geçirilmiş

operasyona ait skar dokusunun olduğu bölgelerde enterokütan fistül görülme sıklığı artmıştır.

CH'de intraabdominal apse görülme riski yaşam boyunca %25'tir. Dalgalı ateş, karın ağrısı ve abdominal bölgede palpasyonla ele gelen kitle tespit edilebilir. Perforasyon görülme riski yüksektir. Perforasyon gelişirse oluşan peritonit hayatı tehdit eder.<sup>71</sup>

#### **2.1.5.4.3. Stenozan Tip**

Gastrointestinal sistemdeki uzun süreli inflamasyon, fibrozise veya darlığa sebep olur. Stenozan tip CH'de ön planda yemek sonrası şiddetlenen karın ağrısı, hazımsızlık veya şişkinlik hissi ve kusma görülebilir. Darlıklar, total obstrüksiyon gelişene kadar ilerleyip mekanik ileus tablosuna yol açabilir.<sup>71</sup>

Bu klinik tiplerin net bir sınırı olmadığı için birbirinden keskin sınırlar ile ayırtmak ta çok zordur. Klinik tipler arasında geçişler görülebilir. Stenozan bir bağırsak segmentinde eş zamanlı olarak inflamatuvar aktivite ve/veya penetran hastalık tipide görülebilir. Kliniği baskın olan semptomu göre sınıflama ve anlatım yapılmalıdır.<sup>69</sup>

#### **2.1.5.5. SEMPTOMLAR**

CH'de belirtilerin ortaya çıkması heterojen ve sinsisi olabilir. Klinik görünüm, tutulum yerine, inflamasyonun şiddetine ve hastalık davranışına bağlıdır. En sık görülen senaryo, batın sağ alt kadranda ağrı şikayeti ile başvuran, kronik ishali olan, kilo kaybı tarifleyen genç hastadır.<sup>72</sup>

Karın ağrısı transmural bağırsak tutulumu sonucu serozadaki ve peritondaki ağrı reseptörlerinin uyarılması sonucu oluşur. Daha çok kramp şeklinde kıvrandırıcı bir ağrıdır. Genellikle batın sağ alt kadranda lokalizedir ve ağrının olduğu bölge ile hastalığın tutulum yeri korelasyon gösterir.<sup>70</sup> Stenozan tip CH'de darlığa bağlı olarak özellikle yemek yedikten sonra artan karın ağrısı şikayeti mevcuttur. Daralmış bağırsak segmentinin proksimalindeki bağırsak segmenti, mekanik engeli yenmek için kontraksiyonların kuvvetini artırır ve ağrı meydana gelir. CH'deki ağrının ikinci nedeni transmural CH'de gözlenen ve serozadaki inflamasyon sonucu oluşan visseral ağrıdır. Lokalizasyonu gösterme açısından daha az spesifiktir.<sup>71</sup> Yorgunluk ve iştahsızlık yaygın görülen diğer şikayetlerdir.

Hematokezya şikâyeti ile başvuran hastalarda CH'nin kolonik tutulumu olabileceği akla gelmelidir. Rektum tutulumu olan hastalarda tenesmusun eşlik ettiği, az az ve çok sayıda mukuslu dışkılama görülebilir. İnce bağırsak tutulumu olan CH'de tenesmus görülmesi beklenen bir bulgu olmayıp, yüksek volümlü ve su içeriği yüksek dışkılama

vardır. CH’de toplama bakılacak olursa rektal tutulum nadir olarak görüldüğünden dolayı tenesmus ender görülen bir semptomdur. İshalin nedeni inflamasyonlu bağırsak segmentindeki sıvı emilimindeki azalma ve sekresyonundaki artıştır. Bakteri aşırı çoğalması, safra asitlerinin ileuma olan irritasyonu veya ileumun operasyonel olarak çıkarılmasına bağlı da ishal görülebilir.<sup>73</sup>

Striktürlerin parsiyel veya total bağırsak obstrüksiyonuna yol açması sonucu bulantı ve kusma görülebilir.<sup>74</sup>

Kanama diğer bulgulara kıyasla daha seyrek olarak görülür ve dışkıda gizli kan testi ile saptanabilir. Makroskopik olarak görülebilen hematokezya şeklinde rektal kanama, kolonik tutulumlu CH haricinde beklenmez. Bu hasta grubunda dışkılama çoğunlukla kanlı ishal olarak ifade edilir.<sup>73</sup>

Ateş şikayetiyle başvuran tüm inflamatuvar bağırsak hastalığı olgularında septik komplikasyonlar mutlaka akla gelmelidir. Ateş, Crohn hastalığında çoğunlukla hafif seviyelerdedir. Ateş, hastalığın inflamatuvar sürecine bağlı oluşacağı gibi perforan hastalıkta görülen apse sonucunda da oluşabilir. Ancak komplikasyon durumlarında ateşin hafif yükselmelerin ötesine geçeceği unutulmamalıdır. Ayrıca hastalarda gece terlemesi de görülebilecek diğer bir bulgudur.<sup>71</sup>

Kilo kaybının nedeni çoğunlukla intestinal obstrüksiyonların bulantı-kusmaya yol açarak oral beslenmeyi engellemesi veya emilim bozukluğudur.

Hastaların %50 kadarı tanı koyulmadan önce görülebilecek deri, eklem veya göz tutulumuna bağlı belirtiler ile başvurur. Bağırsak hastalığının aktivitesiyle ilişkili olarak eritema nodosum, piyoderma gangrenosum, üveit gibi göz bulguları, aftöz lezyonlar ve tip 1 akut oligoartiküler eklem tutulumu gösterilebilir. PSK gelişimi, kolelityazis, sakroiliit ve ankilozan spondilit ile tip 2 kronik poliartiküler eklem tutulumu ise bağırsak hastalığının aktivitesinden bağımsız olan ekstraintestinal tutulum örnekleridir. (Tablo 5)

<b>İBH’de Hastalık Aktivitesiyle İlişkili/İlişkisiz Durumlar</b>	
<b>İlişkili Durumlar</b>	<b>İlişkisiz Durumlar</b>
Eritema nodozum	Primer sklerozan kolanjit
Piyoderma gangrenozum	Safra taşı oluşumu
Tüm göz bulguları	Sakroiliit
Aftöz lezyonlar	Ankilozan Spondilit
Tromboza eğilim	Tip 2 poli-artiküler artropati (>5 küçük eklem tutulumu)
Tip 1 pauci-artiküler artropati (>5 büyük eklem tutulumu)	

**Tablo 5. İBH’de Hastalık Aktivitesiyle İlişkili/İlişkisiz Durumlar**

### **2.1.5.5.1. İntestinal Bulgular**

#### **A-Üst GİS Tutulumlu CH**

Üst GİS tutulumu, genellikle ince bağırsak veya kolon tutulumu ile birlikte görülür. Semptomlar genellikle gastroözofageal reflü ve peptik ülserdeki semptomlara benzer. Sıklıkla göğüste yanma hissi, yutma güçlüğü, epigastrik karın ağrısı, mide bulantısı, çabuk doyma ve postprandiyal kusma gibi semptomlar görülür.<sup>75</sup>

#### **B-Jejunoelitis**

Proksimal ince bağırsağı tutan CH'de kilo kaybı, kusma, bol hacimli su içeriği yüksek ishal, kıvrandırıcı karın ağrısı en sık görülen semptomlardır.<sup>76</sup>

#### **C-İleit ve İleoçekal CH**

Semptomlar genellikle bağırsakta daralma veya obstrüksiyon gelişmesinden sonra ortaya çıkar. Batın sağ alt bölgede, kanın eşlik ettiği veya etmediği ishal, yüksek ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı sıklıkla görülür. Akut apandisit ile karıştırılabilir ve laparotomi sonucu Crohn ileiti tanısı konabilir.<sup>77</sup>

#### **D-Crohn Koliti**

%15 hastada hastalık kolona sınırlıdır. İshal, rektal kanama, tenezm gibi klinik bulgular ülseratif kolit ile benzer olduğu için ayırım güçtür. Ancak kalın bağırsak tutulumlu CH'de; perianal apse, perianal fistül veya skin tag ülseratif kolite göre daha sık görülür. Ek olarak ÜK'de rektum tüm vakalarda tutulmuş iken CH'de korunur.<sup>78</sup>

#### **E-Perianal CH**

CH'nin %25'inde görülür ve çoğunlukla kolon tutulumuyla beraberdir. Perianal apse, perianal fistül görülebilir. Nadiren de perine ve anal sfinkterde ileri derece harabiyet görülebilir.<sup>79</sup>

### **2.1.5.5.2. Ekstraintestinal Bulgular**

Hastaların %21 ila %36'sında ekstraintestinal bulgular görülür. CH'de görülen ekstraintestinal bulguların, CH ile aynı patolojik mekanizma üzerinden mi yoksa farklı bir mekanizma üzerinden mi tetkiklendiği net değildir. CH'de ekstraintestinal bulguların görülmesi morbiditeyi artırmaktadır. Ekstraintestinal bulgular bazen CH'nin ilk ortaya çıkış bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir.<sup>80</sup>



Extraintestinal bulguların patogenezi henüz net değildir. Otoimmünite tabanlı geliştiği düşünülmektedir. CH tanılı hastaların artmış otoimmün hastalık riski bu durumu desteklemektedir. Özetle gastrointestinal sistem dışındaki CH tutulumunun sebebinin; otoantikörlerin çapraz reaksiyonu, genetik yatkınlık ve bazı mikroorganizmalara ait antijenlerin moleküler benzerliğin rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>81</sup>

#### **A-Periferel Artrit**

Eklem tutulumu CH'nin %20'sinde görülen ve en çok karşılaşılan ekstraintestinal bulgudur. Oligoartiküler şekilde (>5 eklem) veya poliartiküler şekilde (≥5) görülebilir. Oligoartiküler tutulum çoğunlukla diz, kalça, el bileği gibi büyük eklemlerin asimetrik olarak tutulumu şeklinde ortaya çıkarken, daha az görülen poliartiküler tip simetrik, küçük eklem tutulumu şeklinde görülür. Oligoartiküler artrit tipi ile bağırsak hastalığının aktivitesi ilişkiliyken, poliartiküler tutulum ile bağırsak hastalığı arasında ilişki yoktur. Romatoid faktör (RF) serolojisi negatiftir.

Artralji tedavisinde parasetamol kullanılabilir. Hastalık aktivitesini arttırabileceği için nonsteroid antiinflatuar (NSAİ) ilaçların kullanımı önerilmez.<sup>82</sup>

#### **B-Aksiyel Artrit**

CH'nin extraintestinal bulgularından bir diğeri de ankilozan spondilittir. Bağırsak hastalığının aktivitesi ile ankilozan spondilit arasında bir ilişki yoktur.<sup>83</sup> Aksiyel tutulum ÜK'de %2 ila %6 arasında görülürken, CH'de %5 ila 22 olacak şekilde daha sık görülür. Prevelansları; sakroileit için %10-20, AS için %7-12'dir.<sup>84</sup> Ankilozan spondilitte, sabahları belde donukluk hissi, sırt ağrısı, lomber lordoz kaybı ve postürde düzleşme gibi bulgular saptanır. CH'ye bağlı ankilozan spondilit kadınlarda sık görülürken, klasik ankilozan spondilit erkeklerde 9 kat daha sık görülür. Periferik artrit aksine ankilozan spondilit progresif bir hastalıktır ve sekel bırakır. Tedavide infliksimab etkili bir seçenektir.<sup>85</sup>

#### **C-Osteoporoz**

CH tanılı hastalarda %2-30 oranında osteoporoz, %50 oranında osteopeni görülür.<sup>84</sup> Yapılan bir çalışmada CH tanılı hastalarda kemik kırığı olasılığı, CH olmayan normal insanlara oranla %40 daha fazla bulunmuştur.<sup>86</sup>

Osteoporozun patogenezinde kalsiyum ve D vitamini malabsorbsiyonu, kortikosteroid kullanımı, düşük VKİ, sigara içiciliği ve CH'nin hastalık aktivitesi sorumludur. Hastaların takibinde kemik mineral dansitometrisi ölçümlerinin aralıklı olarak yapılarak taranması önerilmektedir.<sup>87</sup>

#### **D-Cilt Bulguları**

Eritema nodozum ve pyoderma gangrenozum, CH'de en sık karşılaşılan cilt bulgularıdır. Cilt bulguları, hastalık aktivitesiyle bağlantılıdır ve bağırsak hastalığının tedavisi ile geriler. Uzun süreli ileokolit/koliti olan hastalarda daha sık görülür.

Eritema nodozum kadınlarda sıktır ve CH'de görülme sıklığı %15'tir. Alt extremitede lokalize hassasiyete neden olur. %25'i kendiliğinden iyileşir.<sup>88</sup>

Pyoderma gangrenozum, eritema nodosuma kıyasla daha nadir gözlenir. Pyoderma gangrenozum saptandığında hastalar İBH açısından araştırılmalıdır çünkü, P.gangrenozum'un en sık nedenlerinden biri CH'dir (%33). Hastalık aktivitesinden bağımsızdır. Genellikle alt extremite tutulur. Kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler.<sup>89</sup>

#### **E-Göz Bulguları**

İBH'de en sık görülen göz komplikasyonları üveit ve episklerittir. Görülme sıklığı %0,3-5'tir. İleokolit/kolitli hastalarda daha çok görülür. Etiyopatogeneizde, kalın bağırsak mukozasına karşı gelişen immünkomplekslerin gözde birikimi sonucu geliştiği düşünülmektedir.

Episklerit, sklereda kızarıklık, gözlerde yanma hissi gibi semptomlara yol açar. Üveit (iritis) gözün anterior kamarasının inflamatuvar hastalığıdır. Sıklıkla baş ağrısı, göz kızarıklığı, görme bulanıklığı, fotofobi ve konjonktivanın iflamasyonu ile kendini gösterir. Üveit, episkleritten daha sık görülür. Tedavide infliksimab kullanılabilir.<sup>90</sup>

#### **F-Hepatobiliyer Bulgular**

Crohn hastalığında, küçük safra yollarını tutan inflamasyon, kronik karaciğer hastalığına yol açabilecek yağlı karaciğer hastalığı, safra yolu karsinomu, amiloidoz, kolelitiazis şeklinde extraintestinal bulgular olarak görülebilir.

İBH'de en sık görülen hepatobiliyer tutulum perikolanjittir. (%50-%80). Genellikle semptom yoktur ve sıklıkla ALP, billurubin yüksekliği eşlik eder.<sup>91</sup>

Hem intrahepatik hem de ekstrahepatik safra yollarının inflamasyonu sonucu fibrozisi ile seyreden kronik, kolestatik, karaciğer hastalığı olan Primer Sklerozan Kolanjit (PSK), Ülseratif Kolit'te CH'ye göre daha sık görülür. Bu hastaların çoğu tanı sırasında semptom belirtmezler. Kolestaz enzimlerinde (Alkaleen fosfataz ve Gama-Glutamil Transferaz) yükselme ile kendini gösterir. Klinik tablo belirginleştğinde ise sağ üst kadranda ağrı, açılıp-kapanan ikter, halsizlik, kilo kaybı, ateş gibi bulgular görülür. Altta

yatan İBH tedavisiyle hepatobiliyer tutulum tedavi olmaz yani bağırsak hastalığının aktivitesiyle ilişkisizdir. Kronik süreçte PSK'te yaşam boyu kolanjiokarsinom gelişme riski %10-15'tir.

Kolelityazis, CH'de görülen bir diğer extraintestinal bulgudur. Toplumda prevalansı %10 civarında olan kolelityazisin CH'deki prevalansı ise %13-34 civarındadır.<sup>92</sup>

### **G-Genitoüriner Komplikasyonlar**

Nefrolityazis görülme sıklığı %1-25 arasındadır ve topluma kıyasla İBH hastalarında görülme sıklığı biraz daha fazladır. Özellikle ince bağırsak tutulumlu Crohn hastalığında, kalsiyum oksalat taşlarının görülme sıklığı artmıştır.<sup>93</sup> CH'ye bağlı gelişen, bağırsak ve mesane arasındaki enterovezikal fistüller nedeniyle idrar yolu enfeksiyonu görülme sıklığı, genel popülasyona kıyasla daha fazladır. CH'ye bağlı inflamasyon, retroperitoneal bölgeye yayılırsa, bu bölgede üreterlere bası yaparak hidro-üreteronefroza yol açabilir.<sup>94</sup> Bu durum çoğunlukla çekum ve terminal ileum tutulumlu CH'de görülür ve anatomik konum nedeniyle sağ üreter daha sık tutulur. Renal amiloidoz ise CH'de oldukça nadir görülür. Prognozu kötüdür. Son dönem böbrek yetmezliğine yol açar ve ölümlerle sonuçlanabilir.<sup>95</sup>

### **H-Tromboembolik Komplikasyonlar**

İBH hem arterlerde hem de venöz yapılarda tromboza eğilime neden olur. Tromboembolik komplikasyon görülme oranı CH'de %1-2'dir. Özellikle aktif hastalık dönemlerinde, pulmoner emboli ve alt extremitede derin ven trombozu görülme riski artmıştır.<sup>96</sup>

### **2.1.5.6. CH'NİN DOĞAL SEYRİ**

Crohn hastalığı, klinik olarak remisyon ve nüks periyotları ile seyreden kronik bir hastalıktır. Bununla birlikte; klinik semptomlar ile mukozal hastalık aktivitesi arasında bir kopukluk vardır. Bu durum, geleneksel tedavi stratejilerinin, hastalığın seyrini neden değiştirmedini açıklayabilir. Klinik olarak remisyonunda iken bile devam eden subklinik inflamasyon, kalıcı komplikasyonlara (darlık, fistül, apse) yol açabilir.<sup>97</sup> CH genellikle gastrointestinal sistemde aynı yeri tutma eğilimindedir ancak hastalığın aktivitesi zamanla değişebilir.<sup>98</sup>

Hastaların %20'sinde tanı anında intestinal hasara bağlı komplikasyonlar (darlık, fistül veya apse) mevcuttur. Tanıyı müteakip 10 yıllık süre içinde, %50 hastada cerrahi operasyon gereksinimi olacaktır. Bu %50 hastanın üçte birinde ise iki veya daha çok sayıda ameliyat gereksinimi olacak ve hastalığı şiddetli olanların yaklaşık %4'ü (özellikle de rektal

tutulumu olanlar) kalıcı bir stoma gerektirecektir.<sup>99</sup> Yaygın ince bağırsak tutulumu olması veya birden fazla ameliyat öyküsü olması neticesinde nadir olarak görülen ancak malabsorbsiyona yol açarak bağırsak yetmezliğine sebep olan kısa bağırsak sendromu gelişecektir. Maalesef bu hastalarda cerrahi tedavi küratif değildir. Bu hastaların yarısında klinik olarak nüks, %80 hastada endoskopik nüks ve %30 hastada ise cerrahi nüks bildirilmiştir.<sup>100</sup>

## 2.1.5.7 HASTALIK AKTİVİTESİ

### 2.1.5.7.1 CDAI Skoru

Crohn hastalığı klinik olarak hafif, orta ve ağır aktiviteli CH şeklinde sınıflandırılır. (Tablo 7). Standardizasyon sağlanması açısından aktiviteyi ölçen çeşitli puanlama sistemleri oluşturulmuştur. Bunlardan CDAİ (Crohn's Disease Activity Index), WR Best ve arkadaşları tarafından 1976 yılında oluşturulmuştur. (Tablo 6).<sup>101</sup>

KLİNİK VEYA LABORATUVAR BULGUSU	AĞIRLIK FAKTÖRÜ
Son 7 gündür yumuşak dışkılanan gün sayısı	Gün sayısı x2
Son 1 haftadaki karın ağrısının durumu (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli)	Son 1 haftanın ortalaması x5
Son 1 haftadaki genel refah durumu: (0=çok iyi, 1=iyi, 2=kötü, 3=çok kötü, 4=berbat)	Son 1 haftanın ortalaması x7
CH ile ilişkili aşağıdakilerden birinin varlığı: a-Eklemler sorunları (artrit gibi...) b-Göz sorunları (üveit, episklerit gibi...) c-Dermatolojik sorunlar d-Perianal veya perirektal sorunlar e-Enterik herhangi bir fistül varlığı f-Son 7 gün içinde ateş varlığı	Her bir tutulum için 20 puan
Son 7 gündür anti-diyareik ilaç kullanımı (difenoksilat vb.)	Var ise 30 puan
Abdominal kütle varlığı (0=Yok, 2=Şüpheli, 5=Kesin)	x10 puan
Son 7 gün içinde ölçülen Hematokrit değeri	(Normal Htc-Mevcut Htc) x 6
100 x [Normal kilo – hasta kilosu] / sağlıklı bir insanın kilosu]	

**Tablo 6.** Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAİ)

## CDAI Skorunun Değerlendirilmesi

Asemptomatik remisyon (CDAI <150)	Hasta kendiliğinden, medikal tedavi veya cerrahi tedavi sonrası asemptomatiktir. Kortikosteroidler ile tedavi altında olan hastalar remisyonda kabul edilmemektedir.
Hafif şiddette CH (CDAI 150-220)	Hastanın oral alımı normaldir ve ayaktan tedavi alabilecek durumdadır. Toksik görünüm, dehidratasyon bulguları, batında defans, obstrüksiyon veya % 10'u geçen kilo kaybı yoktur.
Orta şiddette CH (CDAI 220-450)	Medikal tedaviye yanıt vermeyen veya toksisite bulguları (batında ağrı ve defans, ateş, kilo kaybı, bulantı, kusma, anemi) olan hastalardır.
Ciddi-fulminan CH (CDAI >450) (Maksimum skor: 600)	Steroid veya biyolojik ajanlara rağmen hastalığı aktif olan ve komplikasyon görülen hastalardır.

**Tablo 7.** CDAI Skorunun Değerlendirilmesi<sup>102</sup>

### 2.1.5.7.2 Hastalık Aktivitesini Belirten Terimler

#### A-YANIT

Klinik çalışmalardaki standart yanıt ölçüsü, CDAI'nın başlangıca göre 100 puan azalmasıdır. (CDAI-100) Çok sayıda derlemede, genellikle başlangıca göre 70 puanlık azalmanın yanıt kriteri olarak kullanıldığı görülmektedir (CDAI-70).<sup>103</sup>

#### B-REMİSYON

CDAI  $\leq$  150 olarak tanımlanmaktadır. ECCO, CH'de remisyonun sürdürülmesini değerlendiren çalışmaların en az 12 ay sürmesini önermektedir.<sup>104</sup>

#### C-RELAPS-NÜKS

Relaps, klinik remisyonda olan CH hastasında semptomların alevlenmesi olarak tanımlanır. Klinik uygulamada nüks, laboratuvar parametreleri, görüntüleme veya endoskopi ile doğrulanır. Klinik çalışmalarda, 70 ila 150 puandan daha fazla CDAI artışı relaps olarak kabul görmektedir.<sup>104</sup> Hasta, belirli bir tedavide remisyona ulaştıktan sonraki 3 ay içinde nüks ederse, erken relaps olarak kabul edilir. Nüks paternine bağlı olarak, seyrek (<1 / yıl), sık (> 2 / yıl) veya sürekli (remisyon dönemi olmayan kalıcı aktif CH) olarak kategorize edilebilirler.

#### D-STEROİDE DİRENÇLİ VE STEROİDE BAĞIMLI HASTALIK

CH tedavisinin temel amaçlarından biri, remisyonu sağlamak ve steroidleri tamamen kesebilmektir. 4 haftalık bir süre içinde 0,75 mg/kg/gün'e kadar prednizolona rağmen aktif hastalığı olan hastalarda steroide dirençli hastalık olduğu kabul edilir. Steroid bağımlı CH hastaları, steroid tedavisi başlanmasını takiben 3 aylık süre içerisinde, tekrarlayan aktif hastalık olmaksızın, steroidleri 10 mg/gün eşdeğerinin altına (veya budesonidi 3 mg/gün'ün

altına) azaltamayan hastalardır. Aynı zamanda steroidleri bıraktıktan sonraki 3 ay içinde nükseden hastaları da içerir.

#### E-REKÜRRENS

Rekürrens terimi, cerrahi rezeksiyondan sonra mukozal lezyonların yeniden ortaya çıkması için kullanılır. Hastalığın rekürrensi genellikle cerrahi sonrası neo-terminal ileumda veya anastomozda ortaya çıkar. Klinik nüks, makroskopik hastalığın tam cerrahi rezeksiyonundan sonra CH semptomlarının endoskopik rekürrens varlığı ile birlikte ortaya çıkması olarak tanımlanır.<sup>105</sup> Rutgeert kriterleri, endoskopik rekürrensin değerlendirilmesi için mevcut altın standarttır. (Tablo 8)

SKOR	ENDOSKOPIK BULGU
Rutgeert i0	Anastomoz hattında veya neo-terminal ileum etrafında lezyon yok
Rutgeert i1	5mm'den küçük, ≤ 5 adet aftöz ülser
Rutgeert i2	>5 aftöz ülserin olması
Rutgeert i3	Neo-terminal ileumun diffüz inflamasyonu
Rutgeert i4	Neo-terminal ileumun diffüz inflamasyonu ve 5mm'den büyük ülserlerin, nodüleritenin, stenozun eşlik etmesi

**Tablo 8. Rutgeert Skoru**<sup>106</sup>

#### 2.1.5.8 CH'NİN KAPSAMI

30cm'den daha küçük bağırsak bölümünü etkileyen CH, lokalize hastalık olarak kabul edilir. Bağırsakların toplam tutulumu 100 cm'yi aşarsa yaygın hastalık olarak kabul edilir. Tutulum 30 santimetreyle 100 santimetre arasındaysa hastalığın yaygınlığı açısından “gri alan” dır.

#### 2.1.6. TANI

CH tanısında anamnez, fizik muayene, radyoloji, endoskopi ve histolojik bulguların kombinasyonu kullanılır. Özgeçmiş ve soy geçmiş ayrıntılı sorgulanmalı, sigara gibi risk faktörleri veya aile öyküsü olup olmadığı öğrenilmelidir. Ayrıntılı bir fizik muayene yapılarak, malnütrisyon, malabsorbsiyon, dehidratasyon, anemi belirtileri dikkatle değerlendirilmelidir. Özellikle sağ alt kadranda palpasyonla ele gelen kalınlaşmış veya sertleşmiş bağırsak kıvrımları, kalınlaşmış mezenter dokusunu veya apseyi temsil eden hassas bir kitle saptanabilir. Perianal bölgenin dikkatli muayenesi rutin olarak yapılmalıdır. Eksantrik yerleşimli fissürler, hastanın şikâyeti olmasa bile, Crohn hastalığı açısından

kuşkulandırılmalıdır. Perianal ağrı veya hassasiyet altta yatan bir apseyi akla getirmelidir. Perianal hastalığın; ülser, stenoz, fissür, apse veya fistül gibi bulgularla karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır.

İyi bir anamnez ve fizik muayeneyi takiben gaita örneklemeleri, biyokimya ve hemogram testleri, üst ve alt GİS endoskopisi yapılmalı ve alınan multipl endoskopik biyopsilerin histopatolojik olarak incelenmesinin neticesi de göz önüne alınarak tanı koyulmalıdır. Unutulmamalıdır ki CH tanısının koyulması için başlangıç aşamasındaki en kıymetli metot ileokolonoskopi ve ileokolonoskopide alınan biyopsilerin patolojik olarak incelemesidir.<sup>107</sup>

CH tanısı koyulduktan sonra; hastalık aktivitesi, ciddiyeti, kapsamı ve davranışı kesitsel görüntüleme yöntemleri kullanılarak değerlendirilmeli ve hastalar fenotiplendirilmelidir.<sup>108</sup>

#### **2.1.6.1. Anamnez, Fizik Muayene, Laboratuvar**

Anamnez alınırken hastanın aile öyküsü, CH açısından risk faktörleri, kullanmakta olduğu ilaçlar, geçirdiği operasyonlar, yakın zamanlı seyahat veya gastroenterit öyküsü ve diğer şikayetleri ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır.

Fizik muayene sırasında hem batin muayenesinde hem de sistemik muayenede anormal bulgular saptanabilir. Batin muayenesinde, özellikle hastalığa bağlı oluşmuş olan darlıkların proksimalindeki artmış bağırsak hareketliliği, bağırsak seslerinde artış olarak saptanabilir. Hastalığın etkilediği bağırsak bölgesine uyan batin alanında hassasiyet ve palpasyonla ele gelen inflamatuvar kitle şeklinde tespit edilebilir. Perianal apse, anal striktür ve perianal fistüllerin tespit edilebilmesi için Perianal bölgeyi muayene etmek önemlidir.

Bazı hastalarda biyokimyasal olarak anormallik saptanmasa bile anemi veya hipalbuminemi sık karşılaşılan bulgulardır. Anemi; demir, folat, B12 vitamini eksikliğine bağlı olabileceği gibi kronik hastalık anemisine bağlı da görülebilir. Hastalığın aktif olduğu dönemlerde sedimantasyon yüksekliği, CRP yüksekliği, lökositoz veya trombositoz saptanabilir.

C Reaktif Protein (CRP) bir akut faz reaktanıdır ve inflamasyon durumlarında yükselir. Yine inflamatuvar sitokinler olan interlökin-6, interlökin-1-beta ve TNF-alfanın dolaşımdaki düzeyleri CRP sentezini etkiler. CRP'nin yarılanma süresi 48 saattir. Bu sebeplerden ötürü CRP, inflamasyonun şiddetinin takibinde önemli bir belirteçdir. Ancak inflamasyonun derecesini tam olarak standardize edemeyebilir. Çünkü CRP düzeyleri kişinin hastalığa vereceği inflamatuvar yanıtı göre farklılık gösterebilir. Bu nedenle tek

başına değil, diğer akut faz reaktanları ve inflamatuvar belirteçlerle birlikte değerlendirilmelidir.<sup>109</sup>

Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESH), organizmanın akut faz cevabının plazma proteinlerinde meydana getirdiği değişimi ölçmeye yarar. İnflamasyon başladıktan 24 saat sonraki tekrarlanan ESH ölçümleri, inflamasyonun sağlıklı bir göstergesidir.

Gaita örneklemelerinde, kalprotektin veya laktoferrin pozitifliği, gaitada lökosit varlığının doğrulanması açısından yararlıdır. Özellikle fekal kalprotektin ölçümünün kullanımı zamanla artmaktadır.<sup>110</sup>

CH ile Ülseratif kolit ayrımını yapmak ve tanılarına destek sağlamak amacıyla çeşitli serolojik belirteçler kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar; perinukleer anti nötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA), pankreatik antibody, OmpC antibody, anti-Saccharomyces cerevisiae antikorudur. (ASCA)<sup>111</sup>

p-ANCA, ÜK hastalarının %20-85'inde, CH'nin ise %2-28'inde pozitif bulunur.<sup>112</sup> ASCA, *saccharomyces cerevisiae*'nin hücre duvarına karşı gelişen bir antikordur. CH'nin %39-69'unda, ÜK'de ise %15-55 pozitif bulunur.<sup>113</sup>

#### **2.1.6.2. Radyolojik İnceleme**

CH tanısının koyulması için birçok radyolojik inceleme yönteminden yararlanılabilir. Bu yöntemlerin hepsi de birbirini destekler niteliktedir.

Çift kontrastlı grafiler; hastalığın yaygınlığını, kalın bağırsağın esnekliğini, darlıkların varlığını ve mukozal aftöz ülserleri saptamak açısından faydalı olabilir. Çift kontrastlı grafiler, ileri endoskopik teknikler haricinde ulaşmanın mümkün olmadığı ince bağırsak segmentleri hakkında bilgi verebilir.

İBH tanısında çok önemli bir tanı yöntemi olan ve uzun yıllar boyunca kullanılan, enteroklizis, baryumlu ince bağırsak görüntülemeleri ve çift kontrastlı kolon grafisi, teknolojinin gelişmesiyle birlikte yerini bilgisayarlı tomografiye (BT) ve manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) bırakmıştır. Kullanımı azalan bu incelemelerin; iyonizan radyasyon içerme, süperpozisyon nedeniyle bazı bağırsak bölümlerinin değerlendirilememesi, apse gibi komplikasyonların ayırt edilememesi, batın içerisindeki intestinal sistem dışı dokuların değerlendirilememesi gibi çok önemli kısıtlılıkları söz konusuydu. Yine de erken dönem mukozal değişikliklerin görüntülenmesi amacıyla kullanılabilir.<sup>114</sup>

Histopatolojik olarak İBH ile karışan iskemik veya infeksiyöz kolit, divertikülit gibi hastalıklara tanı koyulmasında ve ayırıcı tanısının yapılmasında BT çok önemlidir. Özellikle CH'ye bağlı komplikasyonların ve ekstraintestinal tutulumun saptanmasında hem



intraluminal alanı hem de extraluminal doku ve organları değerlendirme imkânı sağlaması nedeniyle BT, baryumlu grafilerden üstündür.<sup>115</sup> Baryumlu grafiler ise oral kontrast ajan kullanılması nedeniyle intestinal mukozayı gösterme açısından BT'den daha üstündür.

BT'de intestinal mukozayı daha iyi değerlendirmek için nötral oral kontrast ajanlar (Örn: su) kullanılmalıdır. Eğer oral kontrast madde nazojejunal tüp aracılığıyla verilirse buna BT enteroklizis denir. Kontrast maddenin nazojejunal tüp kullanılarak verilmesi daha iyi bir lüminal distansiyon sağlar.<sup>114</sup>

BT enterografide ise İV kontrast madde kullanılır. Kontrast verilmesini takiben 45-55sn'lik gecikme süresi sonrası inceleme başlatılıp 2 mm'lik ince kesitler alınır (enterik faz). Daha sonra multiplanar reformat görüntüler elde edilir.<sup>116</sup> CH tanılı hastalarda apse, fistül vb. bağırsak dışı tutulumların saptanmasında, "skip" lezyonları ve konglomere kitleleri tespit etmede BT enterografinin, çift kontrastlı baryumlu grafiden üstün olduğu gösterilmiştir.<sup>117</sup>

MR enterografi ise özellikle ince bağırsak tutulumundan şüphelenilen CH hastalarında sıklıkla kullanıma devam edilen bir yöntemdir. CH, MR enterografinin en önemli endikasyonlarından biridir. Endoskopik teknikler ile ulaşılamayan ince bağırsak bölümlerinin durumu hakkında bilgi verebilir.<sup>118</sup>

### **2.1.6.3. Endoskopik Bulgular**

Crohn hastalığında endoskopik inceleme yöntemleri hastalığın aktivitesi, tanı koyulması, ayırıcı tanının yapılması ve tutulum yaygınlığı, malignite gelişiminin tespitinde en kıymetli yöntem olmakla birlikte, işlem esnasında histopatolojik örnekleme açısından biyopsi alınması, saptanırsa polip gibi oluşumların çıkarılması ve örneklenmesi veya darlıkların dilatasyonu gibi hem tanısal amaçla hem de terapötik amaçlı olarak kullanılmaktadır.

CH şüphesiyle tetkik edilen hastaların değerlendirilmesinde yapılması gereken ilk endoskopik inceleme yöntemi multipl biyopsi örnekleme yöntemi yapıldığı bir ileokolonoskopidir. Tanı anında hastalık dağılımı ve şiddeti belgelenmelidir. Hastalığın histolojik olarak tutulum derecesini belirlemek için normal görünen mukozadan da örnekleme yapılması gerekmektedir. İBH şüphesi olan hastalar değerlendirilirken ilk olarak, yapılan ileokolonoskopik incelemede, ileoçekal valv entübe edilmeli ve terminal ileum görüntülenerek mutlaka biyopsi alınmalıdır. İBH'li hastaların %80'inden fazlası kolonoskopun ulaşabileceği herhangi bir yerde mukozal tutulumuna sahip olacaktır. Çekuma ulaşılan hastalarda, kolonoskopi ile terminal ileumun entübasyon oranları %80-97 gibi yüksek oranlara ulaşmıştır.<sup>119</sup> CH tanısında ileumun endoskopik olarak görülerek

değerlendirilmesi, radyografik bulguları tamamlayıcı olması açısından çok önemlidir.. CH'yi düşündüren mukozal değişiklikler arasında mukozal nodülerite, ödem, ülserasyonlar, mukozal sertleşme ve stenoz bulunur.<sup>119</sup> CH'li hastaların az bir kısmında (%33'e kadar) klasik granülomatöz inflamasyon görülür ve tanı için faydalıdır, ancak şart değildir. Hem histopatolojik bulgular hem de endoskopik incelemeler ile hastalık dağılımı, kolorektal kanser taraması, hastalık prognozu ve nihayetinde tedaviye karar verme sürecini etkilediği için tanı anında belgelenmesi çok önemlidir.

Endoskopi CH ile ÜK ayırıcı tanısını yapmak içinde kullanılır. Endoskopik olarak CH'yi ön planda düşündüren bulgular: rektum tutulumunda inflamasyonun diffüz olmaması, incelenen mukozada vaskülaritenin artmayışı, mukozal frajilitenin olmaması, hastalığın aktif olduğu bölgelerde derin ve lineer ülserlerin normal mukozal alanlar ile çevrelenmiş olması ve normal mukozal alanların lineer ülserler ile ayrılması sonucu 'kaldırım taşı' görünümünün saptanmasıdır.<sup>120</sup>

CH'de ilk görülen endoskopik belirti mukozal ödemdir. Daha sonra asimetrik, atlamalı, aralarında normal mukoza alanlarında bulunduğu, bağırsak lümenine paralel ülserlerdir. Rektum tutulumu CH'de oldukça nadirdir. CH tanılı hastaların kolonoskopisi sırasında hastalığın yarattığı fibrozise bağlı gelişen darlıklar sebebiyle, hedeflenen intestinal segmente ulaşamayabilir. Bu durumu tümörden ayıt etmek için lezyonun kenarından ve üzerinden çok sayıda biyopsi alınmalı ve bu biyopsiler patolog tarafından sitolojik incelemeye tabi tutulmalıdır. Terminal ileal patolojiler için ise aynı şekilde lezyondan multipl biyopsiler alınmalı ve sitolojik olarak incelenmelidir.<sup>121</sup>

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi, öncelikle üst gastrointestinal semptomları olan hastalara yapılmalıdır. Erişkinlerde prevalansın %0,3-5 olduğunu öne sürülmekle birlikte, üst GİS CH'sinin varlığı genellikle hafife alınmaktadır.<sup>122</sup> İnsidansa ileriye dönük olarak bakıldığında, bu sayı endoskopik görünümü ve histolojik incelemesi CH ile uyumlu olan hastaların %16'sından daha yüksektir. Gastroduodenal Crohn hastalığı, çoğunlukla mide antrumunun ve duodenumun beraber etkilendiği hastaları ifade etmek için kullanılır. CH'yi düşündüren endoskopik özellikler arasında mukozal nodülerite, aftöz ülserler, lineer ülserler, mide antrumunda kalınlık artışı ve duodenal darlıklar bulunur.<sup>123</sup> Histolojik değişiklikler arasında granülomatöz iltihaplanma, duodenum da saptanabilecek olan fokal kriptit ve/veya fokal gastrit yer alabilir.

Video kapsül endoskopi, ince bağırsak tutulumlu Crohn hastalığı şüphesinin yüksek olduğu hastaların teşhisinde faydalıdır. Ancak obstrüksiyon şüphesi/semptomu olan hastalarda, kapsülün takılma riskini düşürmek için işlem öncesinde ince bağırsak radyolojik görüntüleme yöntemleri ya da ince bağırsak açıklık kapsül incelemesi uygulanmalıdır. İnce bağırsak video kapsül endoskopisi, ince bağırsak mukozasının direkt olarak görüntülenmesine izin verir. Crohn hastalığında %30 oranında izole ince bağırsak tutulumu görülebilir ve bu da rutin ince bağırsak görüntüleme teknikleriyle tanı koymayı daha zor hale getirir.<sup>124</sup> Video kapsül enteroskopinin CH şüpheli hastalardaki tanısal verimliliği, çeşitli meta-analizler ile incelemiştir. Kapsül endoskopi, CH şüphesi olan hastalarda tanı verimi açısından ince bağırsak baryum çalışmalarından %32, BT enterografiden %47 ve ileokolonoskopiden %22 daha üstündür.<sup>124</sup> Ancak video kapsül enteroskopide saptanan hangi bulguların CH tanısı için özellikli olduğuna dair bir görüş birliğine ulaşılamamıştır. Bu sorunun üstesinden gelmek amacıyla; villöz görünüm, ülser görülmesi ve striktürleri içeren 3 temel endoskopik parametre zemininde inşa edilen Lewis skoru gibi çeşitli puanlama sistemleri geliştirilmiştir. Puanlama sistemi, bazı endoskopi kapsüllerinin yazılımlarına entegre edilerek, ince bağırsak iltihaplanma yükünün ölçülmesine ve CH tanısına yardımcı olmaya çalışır.<sup>125</sup> Video kapsül enteroskopisinin negatif prediktif değeri %96 gibi oldukça yüksek bir orandadır.<sup>126</sup> CH şüphesi nedeniyle tetkik edilen ve VKE uygulanan hastalarda tespit edilen kapsül takılma (retansiyon) oranı %0,5-4'tür ve bilinen CH tanılı hastalarda bu oran daha yüksektir.<sup>127</sup> Video kapsül endoskopisinden önce ince bağırsak görüntüleme yöntemlerinin veya açıklık kapsülü incelemesinin kullanılması, standart video kapsülün tutulma riskini azaltacaktır.<sup>128</sup> Video kapsül endoskopi, CH tanısı koymak için histopatolojik biyopsinin hangi bölgeden yapılması gerektiği konusunda ön fikir verebilir.

Tanısal amaçlı kullanılan bu tekniklerin avantajlı olduğu gibi dezavantajlı yönleri de bulunmaktadır. Örneğin; CH şüpheli veya tanılı hastalarda başlangıç yöntem olarak kullanılması tavsiye edilen ve non-invaziv yapısıyla avantaj sağlayan kapsül enteroskopinin (KE); biyopsi alınmadığı için doku tanısı koyulamaması, terapötik müdahale yapılamaması ve stenoza CH'de kapsülün retansiyona uğrama riski gibi dezavantajları bulunmaktadır. BT veya MR gibi radyolojik kesitsel inceleme yöntemleri veya enterografi-enteroklizis gibi incelemeler, hastalığa ait mural ve ektramural tutulum hakkında fikir verebilirken; proksimal GİS tutulumu veya erken minimal değişiklikleri saptama noktasında başarılı olamamakla suçlanmaktadır.<sup>129</sup>

Öte yandan, klinik ve laboratuvar bulgularının hastalığın şiddetini ve yaygınlığını göstermede her zaman tutarlı olmadığı, özellikle ileokolonoskopik incelemesi normal olup ince bağırsak tutulumu olan hastalarda tanının konulmasına destek olamadığı görülmektedir.<sup>130</sup>

İnce bağırsakların tamamının doğrudan görülerek incelenmesine imkân tanıyan çift balonlu enteroskopi (ÇBE) yöntemi sayesinde hem görsel tanı hem de histopatolojik tanı koyulabilmekte olup gereğinde terapötik müdahalelere de (kanama kontrolü veya darlıkların genişletilmesi gibi) fırsat vermektedir.<sup>131</sup>

ÇBE sistemi; 9,4 mm dış çapı ve 200 cm çalışma uzunluğu olan bir enteroskop, dış çapı 13,2 mm olan esnek bir overtüp ve basınç kontrollü bir hava pompasından oluşmaktadır. Hem enteroskopun hem de overtüpün ucundaki lateks balonların ardışık şekilde şişirilip indirilmesiyle enteroskopun, ince bağırsağın içinde ilerlemesi sağlanmaktadır.

İnce bağırsak hastalıklarının tanı ve tedavisinde ÇBE'nin kullanımı ile ilgili Türkiye'de yapılan çalışmaların çoğu ince bağırsak kaynaklı kanama konusu üzerine yoğunlaşmıştır.<sup>132, 133</sup>

#### **2.1.6.4. Endoskopik Aktivite İndeksleri**

CH'li hastalarda kolon ve ince bağırsak mukozasının tutulumunun şiddetini ve dağılım genişliğini belirleme girişimleri, Crohn Hastalığı için Endoskopik Şiddet İndeksi (CDEIS) ve Crohn Hastalığı için Basit Endoskopik Skor (SES-CD) gibi çeşitli endoskopik puanlama sistemlerinin oluşturulmasını sağlamıştır. Kullanım açısından en pratik görülen ve birçok raporlama sisteminde sıklıkla kullanılmakta olan skorlama sistemi SES-CD'dir.<sup>134</sup>

##### **2.1.6.4.1. Crohn Hastalığı Basit Endoskopik Skorlama Sistemi (SES-CD)**

SES-CD, Daperno ve arkadaşları tarafından 2004'te yayınlanmıştır. Toplam puan aralığı 0-60 olan 4 değişkeni içeren daha basit bir endoskopik puanlama sistemidir.<sup>9</sup>

Puanlama sistemi, aşağıdaki 4 parametreye dayanır: (Tablo 9)

- (1) Ülserlerden etkilenen bağırsak yüzeyi (<%10; %10-30; >%30),
- (2) Diğer inflamatuvar lezyonlardan etkilenen bağırsak yüzeyi (<%50; %50-75; >%75),
- (3) Ülser varlığı (0,1-0,5 cm; 0,5-2 cm; >2 cm),
- (4) Daralmanın varlığı (tekli/çoklu darlık ve darlığın geçilip geçilemeyeceği).

Değişkenler	Skor			
	0	1	2	3
Ülser varlığı ve büyüklüğü	Yok	Aftöz ülser (<0.5cm)	Büyük ülser (0.5-2cm)	Çok büyük ülser (>2cm)
Ülsere yüzeyin genişliği	Yok	<%10	%10-30	>%30
Etkilenen yüzeyin genişliği	Yok	<%50	%50-75	>%75
Darlığın bulunması ve tipi	Yok	Tek, geçilebilir	Multiple, geçilebilir	Geçilemeyen

Değişkenler	İleum	Sağ kolon	Transvers kolon	Sol kolon	Rektum	Toplam
Ülser varlığı ve büyüklüğü (0-3)	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-15
Ülsere yüzeyin genişliği (0-3)	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-15
Etkilenen yüzeyin genişliği (0-3)	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-15
Darlığın bulunması ve tipi (0-3)	0-3	0-3	0-3	0-3	0-3	0-15
<b>Değişkenlerin toplamı</b>						<b>0-60</b>
<b>Etkilenen segment sayısı</b>						<b>n</b>
<b>Toplam – 1.4 x n = SES-CD</b>						

**Tablo 9.** Crohn Hastalığı için Basit Endoskopik Skor (SES-CD)<sup>134</sup>

**SES-CD skoru'nun değerlendirilmesi:**

0-3 puan: Remisyon (inaktif hastalık)

4-10 puan: Hafif aktivite

11-19 puan: Orta aktivite

20 ve üzeri puan: Şiddetli aktivite

### 2.1.6.4.2. Crohn Hastalığı için Endoskopik Aktivite İndeksi (CDEIS)

Değişkenler	Rektum	Sigmoid ve sol kolon	Transvers kolon	Sağ kolon	İleum	Toplam
<b>Derin ülser</b> (0: Ülser yok, 12: Var)	0 veya 12	0 veya 12	0 veya 12	0 veya 12	0 veya 12	Toplam 1
<b>Yüzeysel ülser</b> (0: Ülser yok, 6: Var)	0 veya 6	0 veya 6	0 veya 6	0 veya 6	0 veya 6	Toplam 2
<b>Ülser yüzeyi</b> (0-10 cm)	0 - 10	0 - 10	0 - 10	0 - 10	0 - 10	Toplam 3
<b>Lezyon yüzeyi</b> (0-10 cm)	0 - 10	0 - 10	0 - 10	0 - 10	0 - 10	Toplam 4
Toplam 1 + Toplam 2 + Toplam 3 + Toplam 4 =						Toplam A
Tutulan segment sayısı (1-5)						n
Toplam A/n =						Toplam B
Herhangi bir segmentte ülsere stenoz (3 puan ekle) =						Toplam C
Herhangi bir segmentte ülsersiz stenoz (3 puan ekle) =						Toplam D
<b>TOPLAM B + C + D = CDEIS</b>						

**Tablo 10.** Crohn Hastalığı Endoskopik Aktivite İndeksi (CDEIS)<sup>135</sup>

#### **CDEIS Skorunun Değerlendirilmesi:**

Endoskopik remisyon= CDEIS<6

Komplet remisyon= CDEIS<3

### 2.1.6.5 Histopatoloji

CH'nin en temel histopatolojik bulgusu; lenfoid dokunun üzerine yerleşmiş, fokal ve asimetric tutulum gösteren aftöz ülserlerdir. Ülserler genellikle bağırsağın uzun eksenine paralel olacak şekilde lineer ve bağırsağı tam kat tutacak şekilde transmuraldır.<sup>136</sup> Normal mukozaya yakın yerleşim gösteren inflamatuvar depozitler (birikimler), kriptit ve kript apseleri görülür. Kronik ve akut inflamatuvar zeminde lenfosit, plazma hücreleri ve nötrofillerden zengin hücre birikimleri görülür.<sup>137</sup> Kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomların görülmesi Crohn hastalığı için karakteristiktir. Ancak bu granülomlar hastaların üçte birinde görüldüğünden dolayı tanı için olmazsa olmaz değildir.<sup>138</sup> Makroskopik olarak normal görünen mukozada granülomların saptanması Crohn Hastalığı için tanıyı destekleyen bir bulgudur. Lenf nodlarında, mezenterik bölgelerde, peritoneal bölgelerde ve karaciğerde de granülomların saptanabileceği bilinmelidir.<sup>139</sup>

Hastaların yönetiminde ve tedavilerinin takibinde, CH ile ülseratif kolit ayrımını yapabilmek önemlidir. Aşağıdaki tabloda daha önce tedavi almamış İBH şüpheli hastaların biyopsi örneklerinin incelenirken ayırım yapılması konusunda bilgi verebilir. (Tablo 11)

<b>Ülseratif Kolit – Crohn Hastalığı Ayrımında Mikroskopik Özellikler<sup>140</sup></b>	
<b>Ülseratif Kolit</b>	<b>Crohn Hastalığı</b>
Diffüz, devamlı tutulum	Segmental tutulum
Rektal tutulum	Nadir rektal tutulum
Distalde daha kötü hastalık	Değişken hastalık şiddeti
Fissür görülmez	Fissürler, sinüsler, fistül yolları
Transmural tutulum yok	Transmural lenfoid agragatlar
İleal tutulum yok (Backwash İleit hariç)	İleal tutulum sık
Üst GİS tutulumu nadir	Üst GİS tutulumu yaygın
Granülomlar kript parçalanmasıyla ilişkili	Epiteloid granülomlar parçalanmış kriptalarla ilişkisiz

**Tablo 11. Ülseratif Kolit – Crohn Hastalığı Ayrımında Mikroskopik Özellikler<sup>140</sup>**

### **2.1.7 AYRICI TANI**

CH'nin ayırıcı tanısını yapmak zor olabilir ancak çok önemlidir. Çünkü hastalığın tutulum yerine göre, klinik tablonun atipik olabilir ve hastanın şikayetlerine göre çok geniş bir yelpazede değerlendirilmesi gereklidir.

#### **2.1.7.1. Enfeksiyöz Kolit**

Akut gastroenterit kliniği ile başvuran ve özellikle ishali olan hastalarda; enterik patojenleri (*Salmonella*, *Yersinia*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli O157:H7*, *Clostridioides* (eski adıyla *Clostridium difficile*), amebiyazis ve parazitleri değerlendirmek için dışkı çalışmaları yapılmalıdır. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonunun Crohn hastalığına çok benzeyen bir klinik tabloya neden olabileceği unutulmamalıdır.

Özellikle *Yersinia enterocolitica*'nın endoskopik açıdan bile Crohn ileitine benzeyen akut ileite neden olabileceği ve akut apandisit de benzeyen bir klinik tezahür ile prezente olabileceği unutulmamalıdır. Aynı şekilde tüberküloz ve amebiyazis de ileum ve çekum CH'sini taklit edebilir.

### 2.1.7.2. Ülseratif Kolit

CH koliti ile ülseratif koliti birbirinden ayırmak önemlidir. Çünkü hasta yönetimi ve tedavi algoritmaları farklılık gösterir.

Ön planda CH'yi düşündüren klinik özellikler şunları içerir:

- İnce bağırsak tutulumu
- Normal görünen rektal mukoza (rektumun korunması)
- Kan içermeyen dışkı
- Perianal hastalık
- Fokal veya segmental tutulum

Bazı hastalarda ise CH ile ülseratif kolit ayrımı yapılamayabilir. Bu hastalar indetermine kolit olarak gruplandırılır. Bazı hastalara ise ilk tanı olarak ülseratif kolit ya da Crohn hastalığı tanısı koyulabilir. Zamanla öteki tanıya doğru gelişen bir klinik tablo oluşabilir. Bir çalışma, kanlı olmayan ishal veya kilo kaybı ile başvuran, başlangıçta ülseratif kolit tanısı almış hastaların CH tanısına doğru bir evrimin daha olası olduğunu ileri sürmüştür.<sup>141</sup>

### 2.1.7.3. Divertiküler Kolit

Divertiküler kolit, divertiküler deliklerin tutulumu olmaksızın divertiküller arası mukozada iltihaplanma ile karakterizedir. İBH'li hastalarda inflamasyon, divertikülü barındıran kolon alanını ve ayrıca divertiküler delikleri de tutmuştur.<sup>142</sup>

### 2.1.7.4. Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı, diyet ile alınan glutene yanıt olarak ortaya çıkan mukozal inflamasyon ve villuslarda atrofinin görüldüğü bir hastalıktır. Bu hastalar, CH'ye benzeyen intestinal semptomlar sergileyebilir. (Örn: kilo kaybı, ishal vb.) Serolojik testler (anti TTG-IgA) özgün olarak yetişkinlerde çölyak hastalığını saptamak için kullanılır.

### 2.1.7.5. İrritabl Bağırsak Sendromu

Karın ağrısı, şişkinlik, ishal, kabızlık gibi semptomlar İBS'de ve İBH'de sıklıkla görülebilir. Ancak, İBS'li hastalarda fekal kalprotektin/laktoferrin veya CRP yüksekliği gibi laboratuvar çalışmaları ve ileokolonoskopide mukozal inflamasyon saptanmaz.

### 2.1.7.6. Laktoz İntoleransı

Laktoz içeren gıdalara (özellikle süt ürünleri) karşı hassasiyet oldukça sık karşılaşılan bir problemdir ve Crohn hastalığı ile karışabilir. Laktoz intoleransının klinik semptomları, süt veya süt içeren ürünlerin alımından sonra ishal, karın ağrısı ve şişkinliktir.



### 2.1.7.7. Diğer Bozukluklar

CH'nin segmental yapısı nedeniyle, çeşitli bozuklukları olan hastalar benzer semptomlara ve görüntüleme bulgularına sahip olabilir. Bunlar apandisit, divertikülit, iskemik kolit ve malignitelerdir.

CVID (Ortak değişken immün yetmezlik)'in klinik görünümünün (örn. ishal, kilo kaybı) CH'ye benzeyebileceği unutulmamalıdır.

### 2.1.8. TEDAVİ

Geçmişte basamak tedavisi olarak adlandırılan; aminosalisilat, steroid ve tiyopurin ile başlayıp, yanıt alınamazsa daha etkili tedavilere geçilen bir strateji izleniyordu. Günümüzde bu strateji, yüksek cerrahi tedavi gereksinimlerine yol açması sebebi ile başarısız olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle tedavi stratejileri sadece semptomları kontrol altına almayı hedeflemek yerine, intestinal hasarın ve geri dönüşsüz komplikasyonların gelişmesinin engellenmesine doğru yönelmiştir. Artık temel hedef derin remisyona sağlamaktır. Derin remisyon: hem mukozal hem histolojik hem endoskopik hem de klinik remisyonun sağlanmasını ifade etmek amacıyla kullanılır. Çoğunlukla ülser saptanmaması olarak ifade edilen endoskopik iyileşme, CH'nin en önemli terapötik hedeflerinden biridir. Çünkü endoskopik iyileşmenin; nüks oranlarında azalma, cerrahi operasyon ihtiyacında azalma ve intestinal hasarın azaltılması ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir.<sup>143</sup>

CH tanısı koyulan hastalarda, öncelikle hastalığın aktif olup olmadığı tespit edilmelidir. Eğer aktif hastalık tespit edilirse indüksiyon tedavisi başlanmalıdır. İndüksiyon tedavisi neticesinde remisyon sağlandığında ise idame tedavisine geçilmelidir.

Tedavide ilaç seçimi yapılırken, daha önceki tedavilere verilen yanıt, hastalığın lokalizasyonu, hastalığın şiddeti ve klinik davranışına göre seçim yapılmalıdır. Agresif hastalık riski olanlarda agresif tedaviler daha erken kullanılmalıdır. Bu durum için risk faktörleri; hastanın tanı anındaki yaşının <30 olması, anatomik tutulumun çok yaygın olması, perianal hastalığın olması, cerrahi tedavi öyküsünün olması, hastalık tipinin stenozaan CH veya penetran CH olmasıdır.<sup>144</sup>

CH tedavisinde sıklıkla; kortikosteroidler, immünsüpresif ajanlar (tiopurinler [azatiyoprin ve merkaptopurin] ve metotreksat), biyolojik ajanlar (infliksımab, adalimumab, sertolizumab) ve anti-adezyon molekülleridir (vedolizumalisilatlar).<sup>145</sup> Eskiden sıklıkla kullanılan meselazinin, CH tedavisinde plaseboya üstün olmadığı bir çok çalışmada

gösterilmiştir ve artık kullanılması önerilmemektedir.<sup>69</sup> Meselazin, yan etki profili açısından diğer moleküllere göre nispeten güvenli bir ilaç olduğu bilindiği için kolon tutulumunun saptandığı CH hastalarında birinci basamak tedavisi olarak oral yoldan 3000-4000mg/gün dozunda kullanılabilir.<sup>146</sup>

Antibiyotik kullanımı, fistül, apse veya her ikisinin de görüldüğü komplike Crohn hastalığı ile sınırlandırılmalıdır. Luminal Crohn hastalığında rifaksimmin gibi bazı antibiyotiklerin kullanımının faydalarına ilişkin olumlu çalışmalar mevcuttur.<sup>147</sup> Fekal transplantasyon ve probiyotik tedavilerin net bir etkisi kanıtlanmadığı için kullanımı henüz önerilmemektedir.

### **2.1.8.1. Kortikosteroidler**

Kortikosteroidler remisyon indüksiyonu amacıyla en sık kullanılan ajanlardır. Ancak idame tedavide kullanımları artan komplikasyon riski nedeniyle önerilmemektedir. Bir çok kılavuzda benzer şekilde, akut alevlenmelerde 30 ila 40 mg/gün arası prednison veya budesonid 9 mg/gün başlanması, ortalama 6-8 hafta içinde doz azaltma prensiplerine uyularak kesilmesi önerilmektedir.<sup>148</sup> Hafif-orta şiddette, lokalize ileal veya ileoçekal hastalık durumunda, sistemik yan etkileri sınırlamak için lokal olarak etkili bir glukokortikosteroid olan budesonid tercih edilmelidir.<sup>149</sup> Sistemik steroidler (prednizolon) tüm diğer hastalık yerleri için kullanılabilir. Uzun süreli steroid kullanımının diyabet, kemik kaybı, hipertansiyon ve enfeksiyonlar gibi birçok yan etkisi olabileceği için, sistemik kortikosteroidler ile remisyon sağlanır sağlanmaz idame tedavide etkili olan başka bir ajana geçilmelidir. Steroid tedavisi yapılan hastaların %28'inde hastalığın steroide bağımlı hale geldiği unutulmamalıdır.<sup>150</sup>

### **2.1.8.2. Beslenme Tedavisi**

Beslenme desteği, CH tanılı, kilo kaybı veya yetersiz beslenmesi olan hastaların yönetiminde ve tedavisinde önemli bir bileşendir. Özellikle CH tanılı çocuklarda, remisyonu indüklemek için birinci basamak tedavi olarak özel enteral beslenme önerilmektedir. Ancak yetişkin hastalarda, beslenmenin primer tedavi amacıyla önerilmesini destekleyebilecek kanıtlar henüz yetersiz olup güncel araştırma konusu olmaya devam etmektedir.<sup>151</sup>

### **2.1.8.3. Antibiyotikler**

Perianal tutulumda, fistülizan hastalıkta ve aktif inflamatuvar hastalık dönemlerinde metronidazol kullanılabilir ve cerrahi rezeksiyonlar sonrası nüksleri engelleyebilir. Önerilen

doz, 15-20 mg/kg/gün olarak ifade edilmektedir. Bu dozun gün içerisinde 8 saatte bir alınması önerilir ve genellikle tedavi birkaç ay sürdürülür. Yaygın yan etkiler mide bulantısı, metalik tat ve disülfiram benzeri reaksiyondur. Periferik nöropati, uzun süreli uygulama (birkaç ay) ile görülebilir ve çok nadir olsa da ilaç kesilmesine rağmen düzelmeyebilir.

Siprofloksasin, inflamatuvar tip hastalıkta, perianal ve fistülizan CH'de günde iki sefer 500 mg dozunda kullanılabilir ancak tendinit ve tendon rüptürü ile ilişkilendirilmiştir.<sup>152</sup>

#### 2.1.8.4. İmmünsüpresif Tedaviler

Tiyopürinler (azatiyopurin, 6-merkaptopurin) ve metotreksat, remisyon indüksiyonunda etkili olmayıp yalnızca idame tedavi için kullanılmalıdır. Birçok çalışma, Crohn hastalığında tiyopürin kullanımının, ameliyat ihtiyacının azalmasıyla ilişkili olduğunu ve remisyonun sürdürülmesinde orta düzeyde yararı olduğunu bildirmiştir.<sup>153</sup>

Azatiyopürin ve 6-merkaptopürin (6-MP), biyolojik tedavi ile birlikte veya daha az sıklıkla tek immünosüpresif olarak kullanılan pürin analoglarıdır. Azatiyopürin, GİS'ten hızla emilir ve 6-MP'ye dönüştürülür. Ardından 6-MP ilacın aktif formu olan tiyoinosinik asite metabolize edilir. Tiyoinosinik asit pürin sentezini ve hücre bölünmesini inhibe eder. Etkinliğinin başlaması için çoğunlukla 4-6 ay kadar süre geçebilir ancak bazen 3-4 haftada da başlayabilir. Etkinliği, 6-MP metabolizmasının son ürünleri olan 6-tioguanin ve 6-metilmerkaptopürinin seviyeleri ölçülerek izlenebilir. Kullanılan dozlar azatiyopürin için günde 2-3 mg/kg ve 6-MP için günde 1-1,5 mg/kg arasında değişmektedir. Azatiyopürin ve 6-MP genellikle kolay tolere edilebilen ilaçlardır. Ancak %3-4 oranında akut pankreatit gelişebilir. Akut pankreatit tedavinin ilk haftalarında görülür ve ilaç kesildiğinde tamamen geri dönüşümlüdür. Döküntü, bulantı, ateş, hepatit ve kemik iliği supresyonuna bağlı olarak (lökopeni) çeşitli yan etkiler görülebilir. Miyelosupresyon doza bağlıdır ve düzenli olarak hemogram ölçümü yapılmasını gerektirir. Ek olarak, toplumdaki her 300 kişiden birinde, ilaç metabolizmasından sorumlu enzim olan tiyopurin metiltransferaz enziminde eksiklik görülür. Bu kişiler aktif 6-tiyoguanin metabolitlerinin artan birikimi nedeniyle artan toksisite riski altındadır. Doğru ilaç dozunu belirlemek ve toksisiteyi azaltmak için 6-tiyoguanin ve 6-metilmerkaptopurin seviyeleri takip edilebilse de kilo bazlı dozlaşma kabul edilebilir bir çözümdür. Hemogram ve karaciğer fonksiyon testleri, dozdan bağımsız olarak sık sık izlenmelidir.<sup>152</sup>

Metotreksat, remisyon indüksiyonunda ve remisyonun idamesinde kullanılabilir. İBH'nin genelde genç hastaları etkilemesi ve gebelikte kullanımının kontrendike olmasına bağlı olarak metotreksatın İBH'de kullanımı çok yaygın değildir.<sup>154</sup>

#### 2.1.8.5. Anti-TNF Tedaviler

Üç anti-TNF ajanı (infiximab, adalimumab ve certolizumab pegol), orta ve şiddetli Crohn hastalığında remisyonu indüklemek ve sürdürmek için etkilidir.<sup>155</sup> Anti-TNF ilaçlar, Crohn hastalığını tedavi etmek için mevcut en güçlü ajanlardır, ancak kullanımları sağlık güvence sistemleri nedeniyle, steroidler veya tiyopürinlerle tedaviye yanıt vermeyen hastalarla sınırlıdır.

İçlerinden sadece infliksimab intravenöz kullanılır, diğerlerinin kullanım şekli ciltaltıdır. (subkütan) Birebir karşılaştırmalı çalışma olmasa da infliksimabın diğer anti-TNF ajanlara göre daha az hastane yatışı, cerrahi tedavi ve kortikosteroid ihtiyacı ile ilişkili olduğunu söyleyen bazı yayımlar vardır.<sup>156</sup> Perianal CH tedavisinde etkinliği randomize kontrollü çalışmalar ile kanıtlanmış tek molekül infliksimabtır.<sup>157</sup>

Tüm anti-TNF ilaçlara karşı antikor gelişmesi yani immünojenite potansiyeli vardır. Hem Anti-TNF ajanlara karşı antikor gelişimini azaltmak hem de anti-TNF ajanların tedaviye olan yanıtının azalmasını engellemek amacıyla tedaviye azatiyopürin gibi immünomodülatör bir ilaç eklemek tercih edilen bir stratejidir.<sup>158</sup> Anti-TNF tedavi altında nüks gelişirse; ilacın serum konsantrasyonu ve ilaca karşı gelişen antikor düzeyleri ölçülmelidir. Eğer ilaç düzeyinde düşüklük saptanırsa, ilaca karşı antikor saptanmazsa anti-TNF ilaç dozu arttırılabilir. Yüksek antikor düzeyi saptandığında ise başka bir anti-TNF tedaviye geçilmelidir. Yeterli anti-TNF ilaç düzeyine rağmen hastalık aktivasyonu devam ediyorsa da başka grup ajana geçme kararı verilebilir.<sup>159</sup>

Anti-TNF ajanlarla tedavi altındayken ciddi enfeksiyon riskinin %2-4 olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Anti-TNF tedavileri öncesinde hepatit B'nin ve latent tüberküloz enfeksiyonu dışlanmış olmalıdır.<sup>156</sup>

CH hastalarında Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) riski 2:10,000'dir ve bu risk genel popülasyondan biraz daha yüksektir. Azatiyopürin ve/veya 6-MP tedavisi, riski yaklaşık 4:10,000'e çıkarır. Tiyopürin ile ilişkili NHL için en yüksek risk, aktif olarak tiyopürin kullanan 65 yaş üstü hastalardadır (1000 hasta yılı başına yıllık insidans oranı 5,41), 50 ve 65 yaş arasındakilerde orta derecede risk (insidans oranı 2,58'dir). 50 yaşın altındaki

hastalarda insidans oranı 0.37'dir). Çoğu hasta aynı zamanda tiyopürin de aldığından, anti-TNF ilaçlarının lenfoma ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmek zordur.<sup>152</sup>

#### **2.1.8.6. Yeni Biyolojik Tedaviler**

Vedolizumab,  $\alpha 4\beta 7$  integrini bloke ederek bağırsak selektif anti-inflamatuar aktiviteye neden olan intravenöz olarak uygulanan bir monoklonal antikordur. Dirençli ve lüminal Crohn hastalığında remisyonun indüksiyonu ve sürdürülmesinde etkilidir. İndüksiyon için başlangıçta, 2. haftada, 6. haftada ve sonrasında 8 haftada bir olmak üzere 300mg intravenöz olarak kullanılabilir. Vedolizumab, ABD Gıda İlaç İdaresi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından, anti-TNF'ler veya immünosupresanlar ile yetersiz yanıt alınan, anti-TNF'lere veya immünosupresanlara yanıt vermeyen orta ila şiddetli derecede aktif Crohn hastalığı olan yetişkinlerde onaylanmıştır.<sup>160</sup> Önceki anti-TNF tedavinin başarısız olduğu hastalarda etkinliği daha düşük bulunmuştur.<sup>161</sup>

Ustekinumab, ortak p40 alt birimi yoluyla interlökin-12 ve interlökin-23'e yönelik bir monoklonal antikordur.<sup>162</sup> İndüksiyon için intravenöz infüzyondan sonra, her 8 haftada bir subkütan olarak uygulanır. Anti-TNF tedavisinin başarısız olduğu hastalarda daha az etkilidir.

Her iki ilacın da güvenlilik profili olumlu görünmektedir, ancak uzun vadeli güvenliğin araştırılması gerekmektedir.

#### **2.1.8.7. Cerrahi Tedavi**

CH'de cerrahi tedavi seçeneklerinin hiçbiri küratif değildir. Tıkanma bulguları gelişen stenoza tip Crohn hastalığı, apse gibi enfeksiyonların geliştiği fistülizan veya perianal Crohn hastalığı, medikal tedavilere dirençli hastalık, steroid bağımlılığı, displazi ve malignite bulgularının görülmesi durumlarında cerrahi tedavi düşünülmelidir.<sup>163</sup> Tiyopürinlerin ve metotreksatın perioperatif kullanımı postoperatif enfeksiyöz komplikasyonları arttırdığı gösterilememiştir; ancak operasyon öncesinde veya sonrasında kullanılan steroid tedavisinin, enfeksiyöz komplikasyonların artışına yol açtığı gösterilmiştir.<sup>164</sup>

CH tanılı hastaların hayat boyu en az 1 kez cerrahi tedavi gereksinimi gösterme oranı %60'tır. Cerrahi tedaviye ihtiyacı olanların yarısı da ikiden fazla cerrahi geçirir. Cerrahi sonrası nüksleri arttıran en temel risk faktörleri penetran hastalık olması, 2 den daha fazla CH'ye bağlı rezeksiyon hikayesi olması, hastalık süresi ve sigara içiciliğidir.<sup>165</sup>

Cerrahi tedavi sonrası ilk kontrol kolonoskopi 6-12. ayda yapılmalıdır. Eğer hasta remisyonda ise 1-3 yılda bir kolonoskopi tekrarlanır. Rekürrens saptandığında ise immünomodülatör ajanlar ya da anti-TNF'ler ile tedaviye başlanır.

Düşük ila orta risk grubundaki Crohn hastalarında ise postoperatif anti-TNF ajan başlanması düşünülmez. Bu hastalarda cerrahi tedavi sonrasında, hastalığın nüksünü engellemek amacıyla immünomodülatör ajanlar ile profilaksi önerilmektedir. İmmünomodülatör tedavi altında rekürrens olursa ilaç dozu arttırılabilir veya yanına yeni biyolojik tedavilerden eklenebilir.

Yüksek risk grubundaki Crohn hastalarında ise operasyon sonrasında anti-TNF tedaviler kullanılmalıdır. Takiplerde nüks saptanırsa anti-TNF tedavinin dozu arttırılabilir veya başka biyolojik tedaviye geçilebilir.<sup>165</sup>

## **2.1.9. PROGNOZ**

CH'de semptomlar kroniktir ve remisyon-rekürrens periyotlarından oluşur. Bazı hastalarda agresif ve sürekli progresyon gösteren bir hastalık paterni görülebilirken, %20 hasta ilk başvurudan sonra uzun süreli remisyon yaşar.<sup>166</sup>

Gastrointestinal sistemdeki kronik inflamasyon fistül, apse, stenoz gibi çeşitli komplikasyonlara neden olabilir. Bir çalışmada, Crohn hastaları arasında intestinal komplikasyonların görülme oranının tanı koyulduktan 20 sene sonra %50 olduğunu ve ileal tutulumu olanlarda komplikasyon başlama zamanının daha erken olduğunu bildirilmiştir.<sup>7</sup>

İlerleyici hastalık için risk faktörleri şunlardır:<sup>167</sup>

- Yaş <40
- Tütün kullanımı
- Perianal veya rektal tutulum
- Glukokortikoid gerektiren hastalık

### **2.1.9.1. Ameliyat riski**

Crohn tanılı birçok hastada, hastalık sürecinde cerrahi müdahale gerekebilir. Medikal tedavideki gelişmeler, cerrahi rezeksiyon oranlarını düşürse de genellikle bağırsak tıkanıklığı, apse, perforasyon veya dirençli hastalık durumunda cerrahi tedavi gerekir. Crohn

hastalığı için 10 senelik süre zarfında cerrahi rezeksiyon ihtiyacı gelişme riski kabaca %50 seviyelerindedir.<sup>168</sup>

### **2.1.9.2. Kanser riski**

Ciltte ve anal bölgede yassı epitel hücreli karsinom, ince bağırsak adenokarsinomu, duodenal kanser, testis tümörleri ve lösemi insidansındaki artışların tümü CH'de bildirilmiştir. Ancak bu kanserler ile CH arasındaki ilişkinin gücü net olarak bilinmemektedir.<sup>169</sup> Bununla birlikte, Crohn tanılı hastalarda hematolojik malignite (Non-hodgkin lenfoma ve hepatosplenik T hücreli lenfoma) görülme oranı daha yüksek bulunmuştur. (Standardize insidans oranları 14, %95 CI 6.7-25.9).

Ek olarak, CH için tiyopürin tedavisi alan hastalarda lenfoproliferatif bozukluklar geliştirme riski artmıştır.<sup>170</sup>

### **2.1.9.3. Mortalite**

Genel toplum ile kıyaslandığında CH tanılı bireylerde mortalitenin hafif yükseldiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. 35 çalışmayı içeren bir meta-analizde, mortalite oranı (genel popülasyona kıyasla ölüm riskinin oranı) 1.38 (% 95 CI 1.23-1.55) kat artmış olarak hesaplanmıştır.<sup>171</sup>

## **2.1.10. CROHN HASTALIĞI VE GEBELİK**

Hafif veya sessiz ÜK ve CH'li hastalar normal doğurganlık oranlarına sahiptir. Ancak özellikle sağ taraftaki fallop tüpleri, terminal ileuma yakınlığı nedeniyle CH'nin inflamatuvar süreci tarafından zarar görebilir. Ayrıca perirektal, perineal ve rektovajinal apseler ve fistüller disparoniye neden olabilir. Sülfasalazin erkeklerde kısırlığa neden olabilir, ancak tedavi durdurulduğunda düzelir. İleal poş-anal anastomozu (İPAA) olan kadınlarda, çoğu çalışma doğurganlık hızının normalin yaklaşık %50-80'ine düştüğünü göstermektedir. Bunun nedeni, pelvik inflamasyona bağlı olarak fallop tüplerinin fibrozisi veya tıkanmasıdır.

Hafif veya sessiz ÜK ve CH'de sağlıklı fetal doğum oranı neredeyse normaldir. Hamilelik sırasında CH ve ÜK'nin seyri, çoğunlukla gebe kalma sırasındaki hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Hastalar gebe kalmadan önce 6 ay remisyonda olmalıdır. CH hastalarının çoğu vajinal yolla doğum yapabilir, ancak anorektal ve perirektal apsesi veya fistülü olan hastalarda fistülün epizyotomi skarına yayılma veya gelişme olasılığını azaltmak için sezaryen doğum tercih edilen doğum yolu olabilir. Birden fazla çocuk istemedikçe,

IPAA'lı ÜK hastaları, artan fekal inkontinans riski nedeniyle sezaryen doğumu düşünmelidir.

Sülfasalazin, ek folat takviyesi verilmesi gerektiği uyarısıyla hamilelik sürecinde ve emzirmede güvenli bir şekilde kullanılabilir. Topikal 5-ASA ajanları hamilelik ve emzirme döneminde güvenlidir. Glukokortikoidler genellikle hamilelik sırasında kullanım için güvenlidir ve orta ila şiddetli hastalık aktivitesi olan hastalarda endikedir. Emziren bebek tarafından alınan glukokortikoid miktarı minimumdur. Hamilelikte, CH için kullanılacak en güvenli antibiyotikler ampisilin ve sefalosporinlerdir. Metronidazol ikinci veya üçüncü trimesterde kullanılabilir. Siprofloksasin, kırıldak lezyonlarına neden olur ve insanlarda büyüme ve gelişme üzerindeki etkileri hakkında veri bulunmadığından kaçınılmalıdır.

6-MP ve azatiyopürin hamilelik sırasında minimum risk oluşturur ancak yeterli çalışma yoktur. Hasta ilaçtan ayrılamıyorsa veya gebelik sırasında 6-MP/azatiyopürin gerektiren bir alevlenme varsa, aydınlatılmış onam alınarak ilaca devam edilmelidir. Az sayıda hastada anne sütünün ihmal edilebilir seviyelerde 6-MP/azatiyopürin içerdiği gösterilmiştir.

Metotreksat hamilelik ve emzirme döneminde kontrendikedir. Geniş bir prospektif ve çoklu retrospektif çalışmada, infliximab, adalimumab veya sertolizumab ile ölü doğum, düşük veya spontan düşük riskinde artış görülmemiştir. İnfliximab ve adalimumab, IgG1 antikorlarıdır ve ikinci ve üçüncü trimesterin sonlarında plasenta boyunca aktif olarak taşınır. Bebekler 12 aylık olana kadar serum infliximab ve adalimumab seviyelerine sahip olabilir ve bu süre zarfında canlı aşılarından kaçınılmalıdır. Sertolizumab plasentayı pasif difüzyonla geçer ve bebek serumu ve kordon kanı seviyeleri minimumdur. Anne sütünde çok küçük infliximab, adalimumab ve sertolizumab seviyeleri bildirilmiştir. Bu seviyelerin klinik önemi yoktur. İBH'nin tıbbi durumu gerektirmedikçe, hamilelik sırasında ilaçların değiştirilmemesi önerilir. Veriler sınırlı olsa da vedolizumab ve ustekinumab hamilelik sırasında güvenli görünmektedir.

Hamilelikte cerrahi gerektiren CH'de fetal mortalite de yüksektir. IPAA'ları olan hastalar, hamilelik sırasında, doğum sonrası düzelen geceleri sık dışkılama sorunuyla karşılaşabilir. İleostomili hastaların yaklaşık %8'inde geçici ince bağırsak tıkanıklığı veya ileus kaydedilmiştir.<sup>152</sup>



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. ÇİFT BALON ENTEROSKOPİ

##### 3.1.1 GİRİŞ

Çift balonlu enteroskopi (ÇBE); ince bağırsağın, özel bir üst tüp (overtüp) sayesinde esnek bir enteroskop üzerine katlanarak tamamının iç lümeninin görüntülenmesini sağlayan bir tekniktir. Diğer tanı yöntemleriyle saptanamayan ince bağırsak hastalıklarının tanısında ve tedavisinde, zor kolonoskopilerin tamamlanmasında, cerrahi tedaviler sonrası gastrointestinal sistem anatomisinin değişmesi nedeniyle klasik yöntemlerle gerçekleştirilemeyen ERKP (Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi) işlemlerinde kullanılabilen ve zamanla daha da önem kazanan hem tanı hem tedavi yöntemidir.

2000 öncesi, ince bağırsakların tamamının endoskopik olarak incelenmesi pek mümkün değildi. Başta çift kontrastlı ince bağırsak görüntülemeleri olmak üzere, çeşitli radyolojik inceleme yöntemleri ile doğrudan optik görüntüleme yapılamadığı için ince bağırsak hastalıklarına tanı koyup tedavisini sağlamak oldukça zordu. Perioperatif enteroskopik inceleme altın standart teknik olarak gösterilmekteydi ancak bunun için de cerrahi laparotomi yapılmak zorundaydı.<sup>4</sup>

İnce bağırsaklarının tamamının endoskopik olarak incelenmesi, ilk defa 1971 yılında Dr. Hideo ve arkadaşları tarafından Ropeway yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem ile işlemin çok uzun sürmesi, endoskopist açısından uygulanmanın çok zor olması ve hasta için çok konforsuz olması sebebiyle, tarihsel önem kazanmaktan ileri gidilememiştir. Yine aynı yıllarda 1972 de Dr. Tada ve arkadaşları, Sonde yöntemiyle denemeler yapmış ancak müdahale kabiliyetinin yetersiz olması ve geri çekilme başladıktan sonra aletin yeniden düzenlenememesi gibi bazı önemli sorunlar nedeniyle kullanıma girememiştir.<sup>172</sup>

Hem histopatolojik inceleme için biyopsi alınması, hem de terapötik işlemlerin uygulanmasına imkân sağlaması nedeniyle push enteroskopi (PE); ince bağırsakların endoskopik olarak değerlendirilmesinde, cerrahi olmayan altın standart yöntem olmasına rağmen incelenebilen en uç intestinal bölge proksimal jejunum olduğu için total enteroskopik inceleme yapılamamaktaydı. İnce bağırsakların anatomik olarak görece kıvrımlı yapısı ve uzunluğu nedeniyle tanı ve tedavi işlemlerinin gerçekleştirilmesi ihtiyacı ortadan kalkmadığı için yeni teknikler geliştirilmeye devam etti.

2000 yılında kullanıma giren kapsül endoskopi (KE), ağız yoluyla yutulan ve ardından gastrointestinal kanaldan bağırsak hareketliliği ile itilen kablosuz, tek kullanımlık kapsül şeklindeki bir alettir.<sup>173</sup> Bu yöntem ile ince bağırsaktan endoluminal olarak alınan görüntüler kablosuz olarak hasta tarafından taşınan bir veri kayıt cihazına aktarılır. İnceleme sırasında görüntüler eşzamanlı olarak izlenebilir. Maalesef tekniğin maliyetli olması, histopatolojik inceleme için biyopsi alınmaması, kapsül retansiyon riski olması, terapötik işlemlerin yapılamaması nedeniyle invaziv yöntemlere duyulan ihtiyaç ortadan kalkmamıştır.<sup>174, 175</sup>

Bu ihtiyaçlar doğrultusunda, 2001 senesinde, Yamamoto ve arkadaşlarının geliştirdiği Çift Balonlu Enteroskopi yöntemi sayesinde tüm ince bağırsak lümeninin doğrudan incelenmesi ve terapötik işlemlerin yapılabilmesi mümkün olmuştur.<sup>176,177</sup>

ÇBE sistemi (Fujinon EN-450T5, EN-580T Fujinon, Sayitama, Japonya) özetle; dış çapı 9,4 mm ve çalışma uzunluğu 200 cm olan bir enteroskop, dış çapı 13,2 mm olan esnek bir overtüp ve basınç kontrollü hava pompasından oluşmaktadır. Hem enteroskopun hem de overtüpün ucundaki lateks balonlar ardışık olarak şişirme-indirme manevraları yapılarak, enteroskopun ince bağırsağın içinde ilerlemesi sağlanmaktadır.<sup>178</sup>

Bu yeni teknik ince bağırsağın derin entübasyonunu mümkün kılmıştır. Endoskopun ucunda bulunan aksesuar kanal içerisinden biyopsi forsepsinin ilerletilip kullanılabilmesi sayesinde biyopsi alınması, kanama kontrolü amacıyla çeşitli uygulamaların yapılması, polipektomi, darlıkların dilatasyonu gibi invaziv girişimlerin yapılması mümkün olmuştur.

### **3.1.2. TARİHSEL GELİŞİM**

1950'lerde ABD'de geliştirilmeye çalışılan ancak ince bağırsaklar içinde yeterli ilerleme sağlayamadığı için kullanıma giremeyen yöntemler, Yamamoto ve ark. Tarafından yeni aletler ve teknikler kullanılarak ince bağırsakların tamamının endoluminal incelenmesine olanak sağlayan, Çift Balonlu Enteroskopi tekniği adıyla 1998'de Japonya'da etik kurul iznini almış ve patent iznini almasını takiben ilk kez hastalarda kullanılmaya başlanmıştır.



**Şekil 3. Çift balonlu enteroskopi (ÇBE) sistemi (KOÜ Gastroenteroloji Bilim Dalı)**

Fujinon firmasının sağladığı destekle, yürütülen çalışmanın sonuçları 2001’de yayınlanmıştır.<sup>4</sup> Çalışma sonuçlarında, hem güvenilir hem de etkin olduğu görülen ÇBE, 2003’te Japonya’da, ardından Çin’de ve Avrupa’da uygulama izni almış ve yine 2003’te tanısal amaçlı modeli olan EN-450 P5, Fujinon firmasınca satılmaya başlanmıştır. Yamamoto ve ark. tarafından 2004 yılında, ÇBE’nin ilk uygulandığı vakaları ve işlemin sonuçlarını içeren yayınlar literatüre kazandırılmıştır.<sup>179</sup> Takiben 2004’te aksesuar kanalı öncesine kıyasla daha geniş olan terapötik formu (EN-450 T5) kullanıma girmiş ve FDA onayı almasıyla teknik, tüm dünyada itibar görmüştür. Özellikle Avrupa ve ABD’de yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanarak çok sayıda ÇBE vaka serilerini içeren yayın yapılmıştır.<sup>180</sup> Bu iki model dışında, gastrointestinal sistem anatomisi özellikle cerrahi tedaviler sonrası değiştirilmiş hastaların ERKP işlemlerini gerçekleştirmek için kullanılan, uzunluğu daha kısa olan bir modeli de (EC-450 BI5) bulunmaktadır.

Son yıllarda Fujinon firması tarafından EN-580T satışa sunulmuştur. Diğer modellere göre daha geniş olan çalışma kanalı (3,2mm) sayesinde hemostaz ve balon dilatasyonu gibi işlemlerin daha rahat yapılabilmesi ve aspirasyon performansının artması mümkün olmuştur. Daha yakın odaklı ve FİCE ile birlikte kullanılabilen optikler sayesinde daha yüksek çözünürlük sağlanmış ve lezyondan etkilenen alanların normal alanlardan ayrımı daha yüksek doğrulukta yapılabilmektedir.

### **3.1.3. TEKNİK BİLGİ**

Çift Balonlu Enteroskopi işlemlerinde, tanısal (EN-450 P5) ve terapötik (EN-450 T5) tipte iki farklı endoskop kullanılmaktadır. Terapötik form olan EN-450 T5 (Fujinon, Saitama/Japonya); 2.8 mm çapında çalışma kanalına, 9.4 mm dış çapa sahip olup, tanısal amaçlı tipe (EN-450 P5) göre daha sert yapıdadır ve daha gelişmiş modelidir. Son yıllarda ise EN-580T modeli satışa sunulmuştur. Bu modelin özellikleri önceki nesile göre benzer

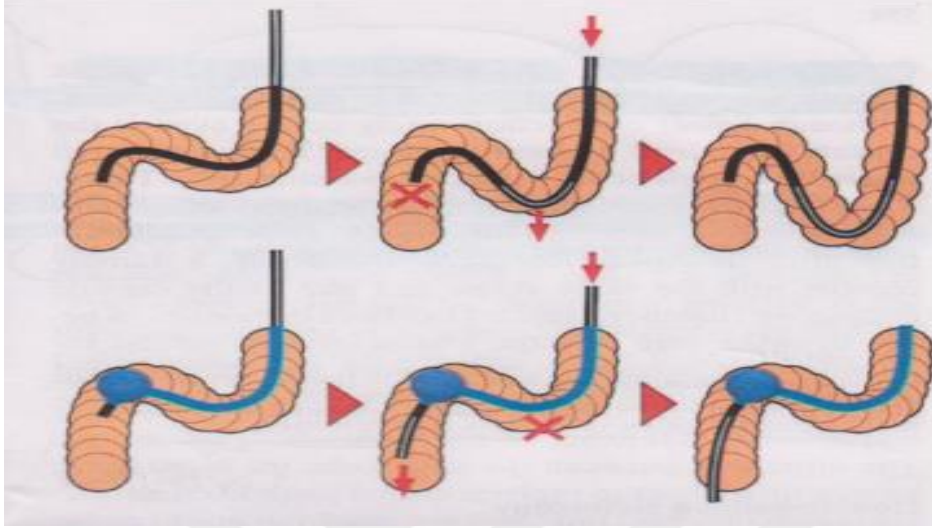
olmakla birlikte çalışma kanalı 3.2 mm ile daha geniştir ve yeni optik lensleri sayesinde çok daha net görüntüler oluşturabilmekte ve daha çok yakından incelemeye imkân tanımaktadır.

Fujinon ÇBE sistemi kısaca anlatmak gerekirse, 200 cm çalışma uzunluğuna sahip olan bir enteroskop, 140 cm boya sahip bir overtüpün içine geçirilir. Pompa ünitesi ve bağlı olduğu ana bilgisayar sistemi kontrol etmeyi sağlar. Biri enteroskopun, diğeri overtüpün ucuna bağlı iki ayrı balon, basıncı kontrol eden hava pompasıyla, ardışık şekilde şişirilir ve indirilir. Hava basıncı, şişirme işleminde maksimum +45 mmHg, indirme işleminde maksimum -45 mmHg olacak şekildedir.

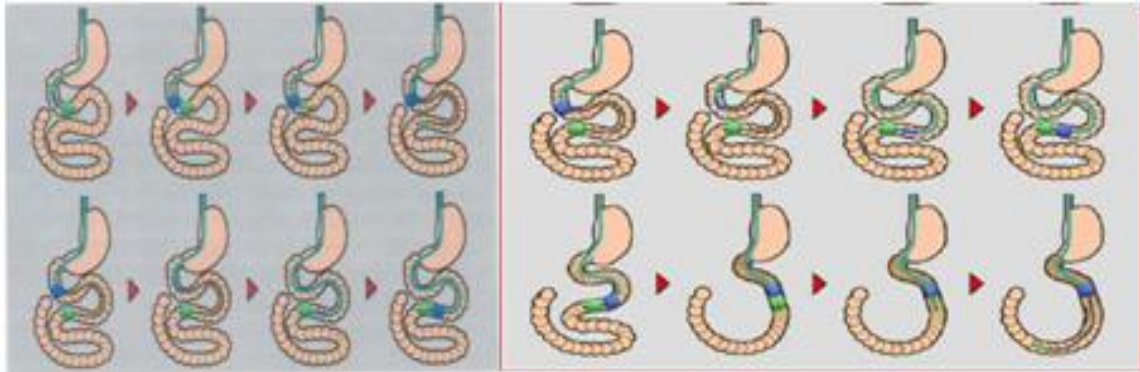
Yamamoto ve ark. geliştirdikleri ÇBE tekniğini şöyle anlatmaktadır: Her iki balon indirilmiş durumda ve overtüp, enteroskopun gerisinde yerleşik pozisyondayken işleme başlanır. Enteroskop, standart endoskopik yöntemlerde uygulanan şekilde olduğu gibi pilora doğru ittirilir. Devamında overtüp, başlangıç yerinden ileriye doğru enteroskopun üzerinde kaydırılarak enteroskopun 155.cm işaretine kadar pilora doğru ilerletilir. Ardından endoskop, bağırsak lümeni içine doğru, treitz ligamenti seviyesini geçip ilerletilebildiği yere kadar ilerletilir. Sonra enteroskopun ucunda olan balon şişirilir. Overtüp enteroskop üzerinden kaydırılarak ilerletilir ve sonunda şişirilir. Overtüpün şişirilmesi bağırsağa bir çapa gibi sabitlenmeyi sağlar. Ardından enteroskopun balonu indirilir ve enteroskop bağırsağın daha distaline doğru tekrar ilerletilir. Daha sonra enteroskopun balonu şişirilir. Ardından overtüp balonu indirilip, enteroskopun üzerinden kaydırılarak tekrar ilerletilir. Böylece ÇBE'nin push yani itme seansı tamamlanmış olur. Overtüpün balon ile birlikte kullanımı; hem enteroskopun ilerletilmesi sırasında uygulanan gücün, diğer endoskopik (PE gibi) incelemelerden farklı olarak, lümene paralel olarak uygulanmasını, hem de ilerlemeye engel olan bağırsak cidarındaki esneme oranının belirgin şekilde azaltılması sayesinde, köşelenme (kink) oluşumunun engellenerek; kişinin duyduğu ağrının azaltılması, intestinal travma oranının düşürülmesi ve ince bağırsağın derin entübasyonunun kolaylaştırılmasını sağlar. (Şekil 4)<sup>181</sup> Çekme (pull) aşamasında, her iki balon da şişirilmiş durumdayken, enteroskop ve overtüp kibarca geri çekilir. Bu çekme sayesinde, ince bağırsak kıvrımlarının overtüp üzerinde piliye benzer şekilde dizilmesi sağlanarak, bağırsağın düzleştirilip kısaltılarak intestinal lümeninde daha distale doğru ilerlenebilmesi mümkün olur. Ardışık olarak, itme ve çekme bölümleri devam eder. (Şekil 5)<sup>180</sup>

Retrograd (anal) uygulamada ise, kolondaki bazı lokalizasyonlara (çıkan kolonun proksimali, hepatik fleksura, sigmoid kolon) ulaşmak hedeflenerek kibarca itme işlemi uygulanır. İtme işlemleri sonrasında çekuma ve ileoçekal valfe (İÇV) ulaşarak, İÇV entübe

edilir ve terminal ileuma girilir. Ardından anterograd (oral) uygulamada tariflendiği şekilde ardışık olarak itme ve çekme işlemleri uygulanarak değerlendirme yapılır. (Şekil 6) Her bir itme-çekme işleminde kat edilen mesafe ortalama 25-40 cm'dir. Bu mesafelerin toplanmasıyla, bağırsak içerisinde ilerlenilen uzunluk hesaplanır.



Şekil 4. Balon ve overtüp kullanımının şematizasyonu



Şekil 5. Oral ÇBE işleminin şematizasyonu ve duodenojejunal kısaltma işlemi<sup>179</sup>



Şekil 6. Anal ÇBE işleminin şematizasyonu ve sigmoid kolon kısaltma işlemi<sup>181</sup>

### 3.1.4. İŞLEM HAZIRLIĞI

Uygun luminal temizliğin yapılmış olması, diğer endoskopik incelemelerde olduğu gibi ÇBE içinde gereklidir. Anterograd uygulama için ortalama 12 saat süren açlık ve işlemden önce de 4-6 saat posa içermeyen sıvı diyet yeterlidir. Retrograd uygulama için ise kolonoskopi öncesi yapılan hazırlığa benzer şekilde bir süreç gerekmektedir. 2-3 günlük sıvı diyetin ardından, işlemden bir gün önce 4 litre polietilen glikol solusyonlarını kullanmak luminal temizlik için çoğunlukla yeterlidir. Kabızlık, motilite kusuru (Örn. diyabetik nöropati) veya standart hazırlık ile yeterli temizlik sağlanamama hikayesi olanlarda ise standart temizliğin iki gün üstüste yapılması ve/veya gastrointestinal motiliteyi hızlandıran ilaçların eklenmesi faydalı olacaktır.

**Sedasyon ve Analjezi:** ÇBE işlemleri, analjezikler ve anksiyolitikler kullanılarak bilinçli sedasyon altında veya propofol kullanılarak derin sedasyon altında uygulanabilmektedir. Japonya’da retrograd uygulamanın bilinçli sedasyon altında yapılabileceği kabul görmektedir. Ancak oral yünden yapılan işlemlerin bilinçli sedasyon altında yapılması, işlemin uzun sürmesi ve hastaya rahatsızlık vermesi nedeniyle derin sedasyon altında yapılması önerilmektedir. Bu önerinin aksine oral uygulamada bilinçli sedasyon kullanılmasının; komplikasyonların (pankreatit dahil) erken tespitine fayda sağlayacağı konusunda görüş bildiren yayınlarda mevcuttur. Aspirasyon açısından riskli, entübasyonun zor gerçekleştirilebileceği tahmin edilen, sedasyon ile solunum depresyonu gelişmesi riski olan, ciddi motilite problemi olan ve hasta uyumsuzluğunun görülebileceği hastalarda işlemin genel anestezi altında ameliyathane ortamında gerçekleştirilmesi önerilmektedir.

### 3.1.5. ÇBE ENDİKASYONLARI

ÇBE, genellikle ince bağırsak hastalığı şüphesinde ya da ince bağırsak hastalığı var olan hastalarda patolojinin mevcudiyetini, şiddetini, yaygınlığını saptamak, gerekliyse histopatolojik inceleme için doku örneği almak, takipli hastalarda tedaviyi düzenlemek amacıyla kullanılmaktadır.

II. Uluslararası Çift Balonlu Enteroskopi Ortak Bildiri Toplantısı’nda (ICDD) alınan kararlar doğrultusunda şekillenmiş olan ÇBE endikasyonları sıralanmaktadır.<sup>182</sup>

- İnce bağırsak kanamalarının tespit ve tedavisi (İnce bağırsak kanaması şüphesiyle VKE uygulanıp odak bulunamayan hastalarda kanama odağının saptanması ve/veya kanama kontrolü amacıyla)

- Video kapsül endoskopi sonrası histopatolojik örnekleme veya tedavi amacıyla
- Şüpheli veya yerleşik ince bağırsak Crohn hastalığının değerlendirilmesi<sup>129</sup>
- Refrakter çölyak hastalığının değerlendirilmesi<sup>183</sup>
- İnce bağırsak darlıklarının tanısı ve tedavisi (Histopatolojik örnekleme ve/veya stenozlara yönelik stent/dilatasyon uygulamaları)
- Tümöral oluşumlar ve kitle lezyonları (Polipektomi, EMR ile uygun lezyonların eksizyonu, cerrahi operasyon öncesi lezyon yerinin işaretlenmesi, başka yöntemler ile saptanan lezyonlardan doku tanısı için biyopsi alınması)
- Ailesel adenomatöz polipoz veya Peutz-Jeghers Sendromu gibi polipozis sendromlu hastalarda poliplerin saptanması (KE veya MR incelemeden sonra)<sup>184</sup>
- İnce bağırsaklardan yabancı cisim çıkarılması
- Zor kolonoskopiler
- GİS ve hepatobiliyer sistemi cerrahi operasyon sebebiyle değiştirilmiş olan ve klasik teknikler ile yapılamayan ERKP prosedürlerinin yapılması

### 3.1.6. ÇBE KONTRENDİKASYONLARI

Klasik endoskopik incelemelerin kontrendike durumlar dışında özel kontrendikasyonu yoktur. Appendektomi haricinde cerrahi operasyon öyküsü olan hastalarda, mezenterik iskemisi olanlarda, intestinal çeperde yerleşmiş tümöral lezyonu olanlarda, GİS lenfoması nedeniyle aktif kemoterapi alan hastalarda perforasyon riskinin artacağı ve işlemin yararının azalabileceği unutulmamalıdır.

Aşağıdaki durumların varlığında, işlem yapılmaması önerilmektedir.<sup>185</sup>

- Yakın dönemde cerrahi olarak anastomoz oluşturulanlarda
- Total intestinal tıkanıklık veya perforasyon şüphesi/varlığı
- Kemoterapi uygulanan GİS tümör ya da lenfomaları
- Kanama diyatezi durumu
- Kanama için risk teşkil eden özofagus varisinin olması
- Ayrıca çift balon enteroskopi için kullanılan balonlar lateks olup, lateks alerjisi olan hastalarda kullanılmamalıdır.

### 3.1.7. İŞLEMİN BAŞARISI VE KLİNİK KULLANIMI

ÇBE işlemi oral veya anal yolla uygulanabilir. Tek yönden girilerek, tek seansta total enteroskopiye ulaşma oranı (%1-3) oldukça azdır. Bu sebeple çoğunlukla oral+anal veya anal+oral şeklinde 2 seansta uygulama gerçekleştirilir. Hastanın klinik durumu ve eski tetkikleri değerlendirilerek, lezyonun olası yerine göre işleme hangi yönden başlanacağına endoskopist karar verir. (Örn. Jejununal lezyonlarda anterograd veya ileal patolojilerde retrograd uygulamanın önce yapılması) İlk uygulanan seansta lezyon tespit edilip planlanan işlem uygulanabilirse ikinci seans yapılmaz. Lezyonun bulunamadığı veya bulunup müdahale edilmesine rağmen klinik şikayetlerin düzelmediği durumlarda ikinci seans yapılır. İnce bağırsakta, ilerlenilen son nokta ya da cerrahi girişim gerektiren ve/veya yeniden kontrolü gereken lezyonların yeri kimyasal solüsyonlarla veya hemoklips kullanılarak işaretlenmelidir. Karşıt yönden yapılan ikinci seansta bu işaret tespit edilince, total enteroskopinin yapıldığı kabul edilir.

ÇBE ile bildirilen ortalama işlem süreleri 73 ila 123 dakika arasında değişmektedir. İşlem süresi, endoskopistin tecrübesi, hastanın intestinal operasyon öyküsü olup olmaması, araştırılan lezyonun işlem öncesinde başka yöntemler ile yerinin saptanıp saptanmamasıyla veya uygulanan sedasyon şekli ile doğrudan ilişkilidir. Antegrad muayenede, önemli bir abdominal cerrahi öyküsü olmayan hastaların çoğunda, orta ila distal jejunum veya proksimal ileuma 40 ila 80 dakikalık inceleme süresi sonrasında ulaşılabilir.<sup>186</sup>

Antegrad muayeneler için ortalama ince bağırsakta ilerleme derinliği 220 ila 360 cm, retrograd muayeneler için 124 ila 183 cm'dir.<sup>179</sup>

Retrograd incelemeler daha zordur ve uzman ellerde bile retrograd muayeneler sırasında ileal entübasyon için başarısızlık oranları yüzde 7-30 arasında değişmektedir.<sup>187</sup> Terminal ileum entübe edilse bile, yapışıklıklar nedeniyle bağırsak içerisindeki ilerleme 10-15 cm ile sınırlanabilir.

Bildirilen total enteroskopi oranları Japonya'da yüzde 70 ile 86 arasında oranlar rapor edilmişken<sup>4</sup>, ABD'de ve Avrupa'da %40 ile 92 arasındadır.<sup>188</sup> Obez hastalarda ve ÇBE ile daha az deneyimi olan operatörlerde daha düşük total enteroskopi oranları kaydedilmiştir.

ÇBE işlemini uygulamanın öğrenilmesinde floroskopi kullanılması tavsiye edilmektedir. Bazı klinikler, öğretime endotrainer ve hayvan çalışmaları ile başlamaktadır. Genel itibarıyla ÇBE işleminde tecrübe kazanmak için, oral yönden 20-40 ve anal yönden



ise 60-80 uygulama yapılması gerektiği söylenmektedir. Endoskopistin yaptığı işlem sayısının artması ince bağırsakta gidilebilen mesafeyi uzattığı, oral enteroskopiye işlemin süresini kısaltabildiği fakat anal enteroskopi süresinde anlamlı bir kısalma sağlamadığını belirten çalışmalar mevcuttur.<sup>189</sup> İşlemin uygulanabildiğini ifade etmek için oral yönden treitz ligamentinden distale gidilebilmesi, anal yönden ise distal ileumdan proksimale doğru minimum 20-40 cm gidilebilmiş olunması gereklidir. İşlem başarısından bahsetmek için ise işleme neden olan endikasyonu tespit etmek veya klinikten sorumlu olan lezyonu saptamak gerekmektedir.

ÇBE işlemleri sayesinde histopatolojik tanı için örnekleme yapılması; kontrastlı incelemeler için bağırsak içine kontrast madde verilmesi; kanama kontrolü amacıyla endoskopik olarak APC/skleroterapi/hemoklips uygulamalarının yapılması; darlıkların balon dilatasyon/stent ile tedavisi; polipektomi, EMR yada ESD işlemlerinin uygulanması gibi pek çok tanısal veya terapötik inceleme yapılabilmektedir.<sup>5</sup>

ÇBE en sık ince bağırsak kanama şüphesi, anemi etiyolojisi, karın ağrısı, gastrointestinal tümörlerin histolojik tanısı ve tedavisi, ince bağırsak Crohn hastalığı şüphesi veya takibi, intestinal stenozun şüphesi/tedavisi ve açıklanamayan kilo kaybının araştırılması nedeniyle yapılmaktadır. İşlem başarısı farklı yayınlarda, değişken endikasyonlarda %40-86 gibi farklı oranlarda olduğu bildirilmektedir. En yaygın kullanım endikasyonu olan ince bağırsak kaynaklı kanama şüphesinde (obskür gis kanamalar) başarı oranı çok yüksek (%86) iken yalnızca karın ağrısı nedeniyle uygulanan işlemlerde başarı oranının %20-60 arasında değiştiği görülmektedir.<sup>185,187</sup>

2011 yılında, Almanya'da, 1765 hastada 2245 DBE incelemesi üzerine yapılan bir çalışma, teşhis veriminin endikasyona göre değiştiğini buldu: Peutz-Jeghers sendromunda %82, şüpheli ince bağırsak kanamasında %53, Crohn hastalığında %47, karın ağrısında %19, ishalde ise %16 gibi değişen tanı oranlarının olduğu görülmektedir.<sup>190</sup>

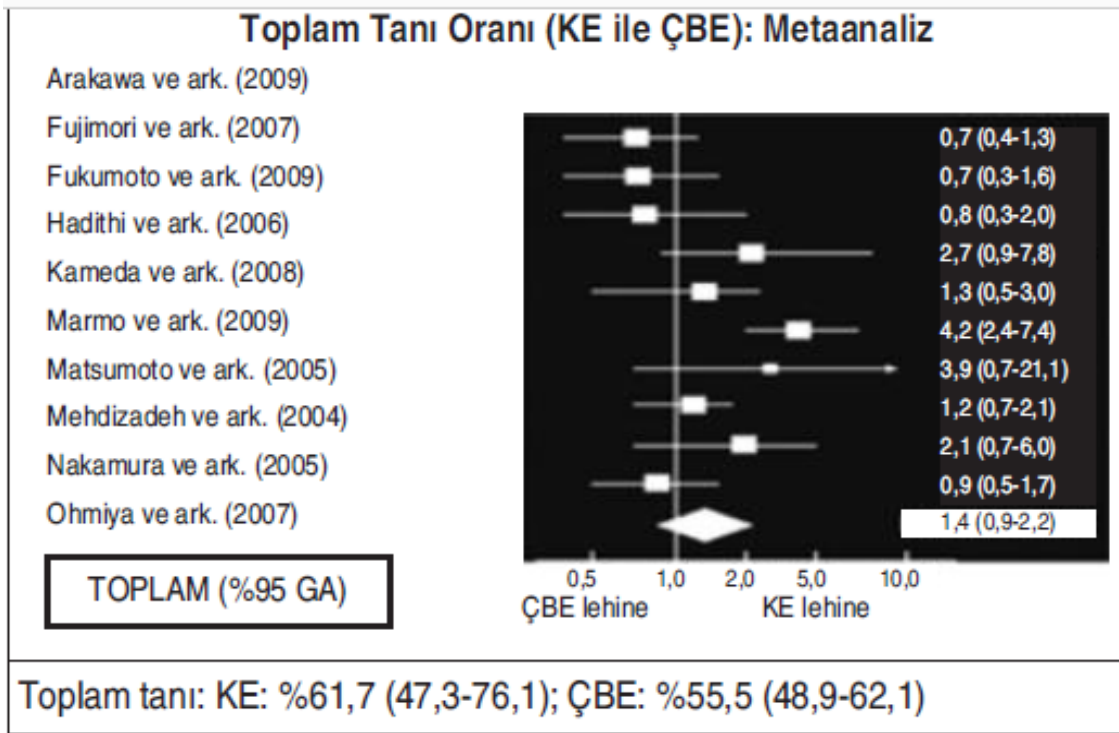
Çift Balonlu Enteroskopinin diğer ince bağırsak görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığı hem tanı koyma anlamında hem de tedavi edici müdahalenin verimliliği anlamında bir adım öne çıktığı görülmektedir. (Tablo 12)

Tanısal Test	Tanı Oranı	Tedavi Oranı	Komplikasyon Oranı
<b>Spiral Enteroskopi</b>	%10 - %65	%5 - %64	Tanısal işlem: %0-6.5 Terapötik?
<b>Tek Balonlu Enteroskopi</b>	%40 - %60	%5 - %42	Tanısal işlem: %0-2 Terapötik işlem: %0-5
<b>Video Kapsül Endoskopi</b>	%41 - %63	0	PPD (%94-97) NPD (%83-100)
<b>Çift Balonlu Enteroskopi</b>	%60 - %80	%35 - %65	Tanısal işlem: %1 Terapötik işlem: %3-4

**Tablo 12. İnce bağırsak görüntüleme yöntemlerinin obskür kanamadaki etkinliği** <sup>191,192,193,194</sup>

Orta gastrointestinal sistem kanaması (MGIB), duodenumun 2. kıtasındaki papilla vateri ile terminal ileum-çekum arasındaki ileoçekal valf arasında kalan gastrointestinal yoldaki kanamaları tanımlamaktadır.<sup>186</sup> Bu hastalarda aktif kanama ve intestinal darlık yoksa, ÇBE işleminin hangi yönden yapılacağına karar vermesi açısından KE öncelikli olarak kullanılabilir. Ancak intestinal darlık (ya da ciddi darlık şüphesi) varsa KE uygulaması kontrendikedir.<sup>195</sup> Öte yandan ince bağırsaktan yabancı cisim çıkarılması amacıyla yapılan ÇBE işlemlerinde en çok çıkarılan cismin KE işlemine ait kapsüller olduğu unutulmamalıdır. Aynı zamanda aktif kanama durumunda ilk uygulanması önerilen yöntem olarak ÇBE ön plana çıkmaktadır. İnce bağırsak kanserleri tüm GİS tümörleri içinde çok düşük bir yer tutmaktadır (%0,5-2). Özellikle ÇBE'nin kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte ince bağırsağın malign neoplazilerine tanı koyulma oranları da artmaktadır. Malignite şüphesi olan veya ince bağırsak kökenli kanama düşünülen hastalarda ilk tercih ÇBE olmalıdır. Ailesel polipozis sendromlarında, tarama amaçlı uygulanması gereken ilk teknik KE olup, endoskopik tedaviler için yine ÇBE uygulanmalıdır. Glutensiz diyetle dirençli çölyak hastalığında ÇBE ilk tercih olmalıyken, ince bağırsak tutulumlu CH'de şayet stenoz yoksa, Kapsül Enteroskopi ilk olarak yapılması önerilen yöntemdir. Ancak özellikle histopatolojik örnekleme yapılamaması, terapötik müdahelenin mümkün olmaması, KE'nin malign patolojileri tespit etme gücünün düşük olduğunun bilinmesi gerçeği de göz önünde bulundurulduğunda ÇBE bir adım öne çıkmaktadır (Tablo 13)<sup>196,197</sup> KE'nin yüksek maliyeti ve patolojik bulgu tespit edildiğinde tekrardan ÇBE yapılmasının gerekliliği nedeniyle yine ÇBE öne çıkmaktadır. İleride maddi problemlerin ortadan kalkması durumunda ve yine de ÇBE ile ardışık yapılmak şartıyla kullanım alanının genişleyeceği tahmin edilmektedir. (Tablo 14).<sup>198</sup>

ÇBE işlemi sayesinde CH tanılı olup tedavi alan hastaların takipleri sırasında tıbbi yönetimi değiştirecek bir patoloji gelişiminin erken tespiti konusunda ve CH şüphesiyle tetkik edilip ileokolonoskopisi normal olan hastalarda tanıya erken ulaşılarak geri dönüşsüz komplikasyonların erken tedaviye başlanılarak önlenmesi noktasında çok hayati bir öneme sahiptir. Özellikle histolojik tanı desteği sayesinde farklı endikasyonlarla yapılan işlemler neticesinde bile pek çok hastaya CH tanısı koyulabilmektedir. ÇBE uygulanacak hastalarda, endikasyonların doğru seçilmesiyle; klinik bulguların, radyolojik incelemelerin ve biyokimyasal parametrelerin sağladığı destek ile tanı oranının arttırılabilmesi mümkündür.<sup>178</sup>



ÇBE: Çift balon endoskopi; KE: Kapsül enteroskopi; GA: Güven Aralığı.

**Tablo 13. KE/ÇBE Tanı Oranı (Metaanaliz)<sup>199</sup>**

Teknik	Maliyet	Maliyet Artışı
ÇBE	3824 \$	0
Kapsül Enteroskopi	4263 \$	440 \$
Kontrastlı Grafler	4311 \$	488 \$
Enteroklizis	4331 \$	508 \$
Push Enteroskopi	4408 \$	585 \$

Yorum: Çift Balonlu Enteroskopi başlangıç testi olarak tercih edilmeli.  
Tanı konulmasının hedeflenmesi durumunda (tedavi yapılmayacak) KE tercih edilmeli.

**Tablo 14. Nihai Tanı veya Tedavi İçin Maliyet Azaltma Analizi<sup>200</sup>**

### 3.1.8. KOMPLİKASYONLAR

Enteroskopi ile istenmeyen olay oranı, geleneksel Gİ endoskopiye kıyasla daha yüksektir. Komplikasyonlar, tanı veya tedavi amacıyla yapılan müdahaleler sonucu ortaya çıkabilir. Komplikasyonlar; yaygın ve majör ya da nadir ve minor olarak olarak gruplanabilir. (Tablo 15) Büyük serilerde, komplikasyon görülme oranının, tüm ÇBE işlemlerinde %0,7 ile %20 arasında olduğu bildirilmiştir. Majör komplikasyon görülme oranı; tanı prosedürlerinin yaklaşık %1'inde ve terapötik prosedürlerin %2,3 ila %5 civarında olduğu bildirilmiştir.<sup>173, 190</sup>

Bildirilen yaygın ve major komplikasyonlar: gastrointestinal kanama, mukozal hasar, perforasyon, akut pankreatit, hiperamilazemi, sedasyon ilişkili komplikasyonlar, intususepsiyon, boğaz ağrısı, karın şişliği ve karın ağrısıdır.

Nadiren görülen ve minör komplikasyonlar: bağırsak nekrozu, cit altı amfizem, geçici pnömobili, intraperitoneal kanama ve mezenterik ven trombozudur.<sup>201</sup>

ÇBE işlemleri sonrası komplikasyon görülme oranları (%) <sup>201</sup>	
Genel	0,3–51
Perforasyon (genel)	1,2
Perforasyon (terapötik müdahalelerle)	6,5
Kanama (terapötik müdahalelerle)	4,3
Akut pankreatit	0,3–1
Hiperamilazemi	17–51
Minör komplikasyonlar / rahatsızlık	20

**Tablo 15. ÇBE işlemleri sonrası komplikasyon görülme oranları**

ÇBE sonrası en sık rastlanan komplikasyon: %5-20 oranında görülen batında uzamış rahatsızlık hissi olarak ifade edilmektedir.

Akut pankreatit, ÇBE sonrası görülen özel bir komplikasyondur. Görülme sıklığı %0,3 ila %1 arasındadır. Kadınlarda ve gençlerde işlem sonrasında akut pankreatit görülme riski daha yüksektir. Akut pankreatitin oluşum mekanizması belirsizdir. ÇBE sonrası akut pankreatit gelişimi için kabul edilen mekanizma, işlem sırasında, endoskop üzerindeki overtüpün pankreas veya periampuller bölgeye mekanik olarak basısı neticesinde duodenal sıvıların pankreas kanalına geri akışına yol açan duodenumda intralüminal basınç artışıdır.<sup>202</sup>

ÇBE sonrası akut pankreatit gelişimini önlemek için etkisi kanıtlanmış bir manevra yoktur. Ancak, endoskopun yavaş hareketlerle geri çekilmesi, balonları sadece duodenumun daha derin kısımlarında kullanmak; pankreas ve duodonal papilladaki mekanik stresi azaltacağı için faydalı olabilir.

ÇBE işlemi sonrasında karın ağrısı şikâyeti sebat eden vakaların dikkatli değerlendirilmesi ve bazen hastaneye yatırılması gerekmektedir. Literatürde, ÇBE sonrası gelişen pankreatitlerin çoğunun spontan bir şekilde veya standart medikal terapiyle düzeldiği bildirilmiştir. Potansiyel risk göz önüne alındığında, pankreatit, muayene öncesinde hastayla görüşmede belirtilmeli ve tüm hastalardan yazılı bir şekilde bilgilendirilmiş onam formu alınmalıdır.<sup>203</sup>

Hiperamilazemi, antegrad enteroskopiden sonra, çoğunlukla pankreatit olmaksızın görülür.<sup>204</sup> Hiperamilazeminin, mekanik stres ve mezenterdeki mekanik travmanın neden olduğu pankreas iskemisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hiperamilazemi, tükrük amilazemisinden de kaynaklanabilir. İnsidansı %17-51 civarındadır. İşlem süresi uzadıkça ve enteroskopun bağırsakta kat ettiği mesafe arttıkça insidansı artmaktadır. Overtüp ucundaki balonun birinci ve ikinci şişirmeleri arasındaki süreyi azaltmak pankreas üzerindeki mekanik stresi azaltacağı için faydalı olabilir.<sup>205</sup> Çoğu hastada spontan düzelir.

Perforasyon, majör bir komplikasyon olup, cerrahi müdahale gerektirebilecek bir durumdur. ÇBE'nin terapötik amaçla yapılması (özellikle geniş tabanlı ve büyük poliplerin eksizyonu), geçirilmiş abdominal cerrahi işlem öyküsü olan (apendektomi hariç), batın içi yapışıklığı olan, mezenter iskemisi olan veya aktif kemoterapi alan GİS lenfomalı hastalarda görülme riski artar. Görülme sıklığı tanısal prosedürler sonrası %0-0,3 iken polipektomi gibi invaziv işlemler sonrası %0,8-2,9 olarak bildirilmiştir.<sup>190</sup> İşlem esnasında görülebilen mikro-perforasyonlar (Endoskopik mukozal rezeksiyon veya polipektomi işlemlerinde) ise hemoklipsler ile kontrol altına alınabilir.

ÇBE zaman alıcı ve teknik olarak zorlayıcı olduğundan, hastanın sedasyon altında geçirdiği süre normal üst ve alt gastrointestinal endoskopiye kıyasla daha uzundur. Bu nedenle sedasyon ilişkili komplikasyon riski göz ardı edilmemelidir. Enteroskopi işlemlerinde propofol sedasyonu genellikle yeterlidir. Daha derin sedasyon gerektiğinde ise ek olarak midazolam veya petidin kullanılabilir. Ancak aspirasyon riski olan ve uzun süreceği tahmin edilen işlemlerde hastalar entübe edilmeli ve işlem genel anestezi ile yapılmalıdır.<sup>206</sup> Çeşitli veritabanlarında belirtildiği üzere sedasyon ilişkili komplikasyonların görülme sıklığı

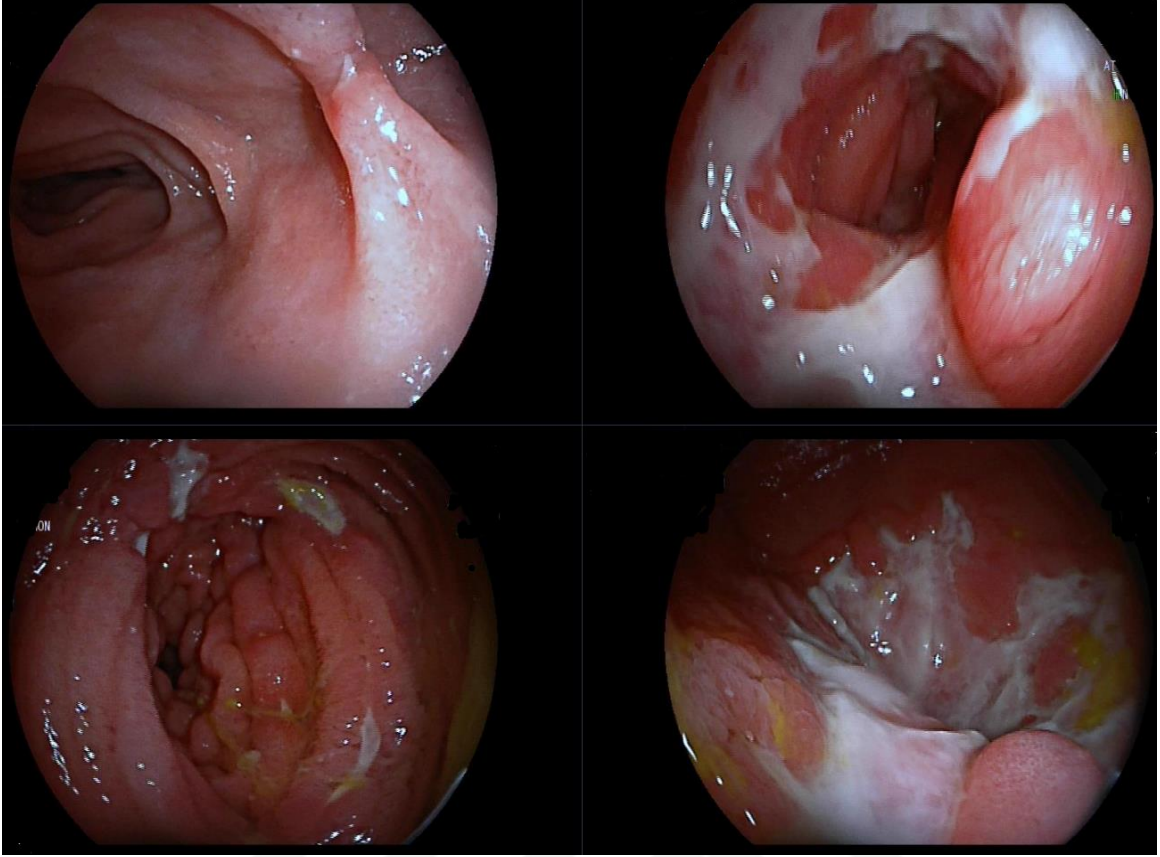
%0,5'tir. Sedasyonla ilişkili komplikasyonlar arasında hipotansiyon, oksijen desatürasyonu/hipoksi, hipoventilasyon, bradikardi, hipertansiyon, aritmi, aspirasyon ve alerjik reaksiyonlar bulunur. ÇBE'nin güvenliğini araştıran ve yaşlı hastalar (>75 yaş) ile genç hastaların kıyaslandığı çalışmalarda komplikasyon oranları benzer bulunmuştur.<sup>207</sup> Bu nedenle ÇBE, yaşlı hastalarda aynı güvenlikle kullanılabilir.

Uzamış sedasyon sonrası enteroskopun hızlıca geri çekilmesi ince bağırsak intussepsiyonuna yol açabilir. Bu durum çoğunlukla kendiliğinden düzelir.

Özetle, ilk tanıtımından 20 yıl sonra Çift Balonlu Enteroskopi; ince bağırsak hastalıklarının hem tanısında hem de tedavisinde kullanılan standart bir araç haline gelerek ince bağırsak hastalıklarının yönetimini değiştirmiştir. ÇBE'nin yaygın kullanıma girmesiyle ince bağırsak hastalıklarının bilinenden daha sık görüldüğü anlaşılmıştır. Zahmetli bir prosedür olmasına rağmen, cerrahi tedavinin alternatifi olması nedeniyle çok kıymetlidir. ÇBE, çok sayıda saygın çalışmada, uzman ellerde kullanıldığında, kabul edilebilir bir komplikasyon oranına sahip güvenli bir prosedür olduğunu kanıtlamıştır.<sup>198</sup>

### 3.1.9. KOÜ GASTROENTEROLOJİ ÇBE DENEYİMİ

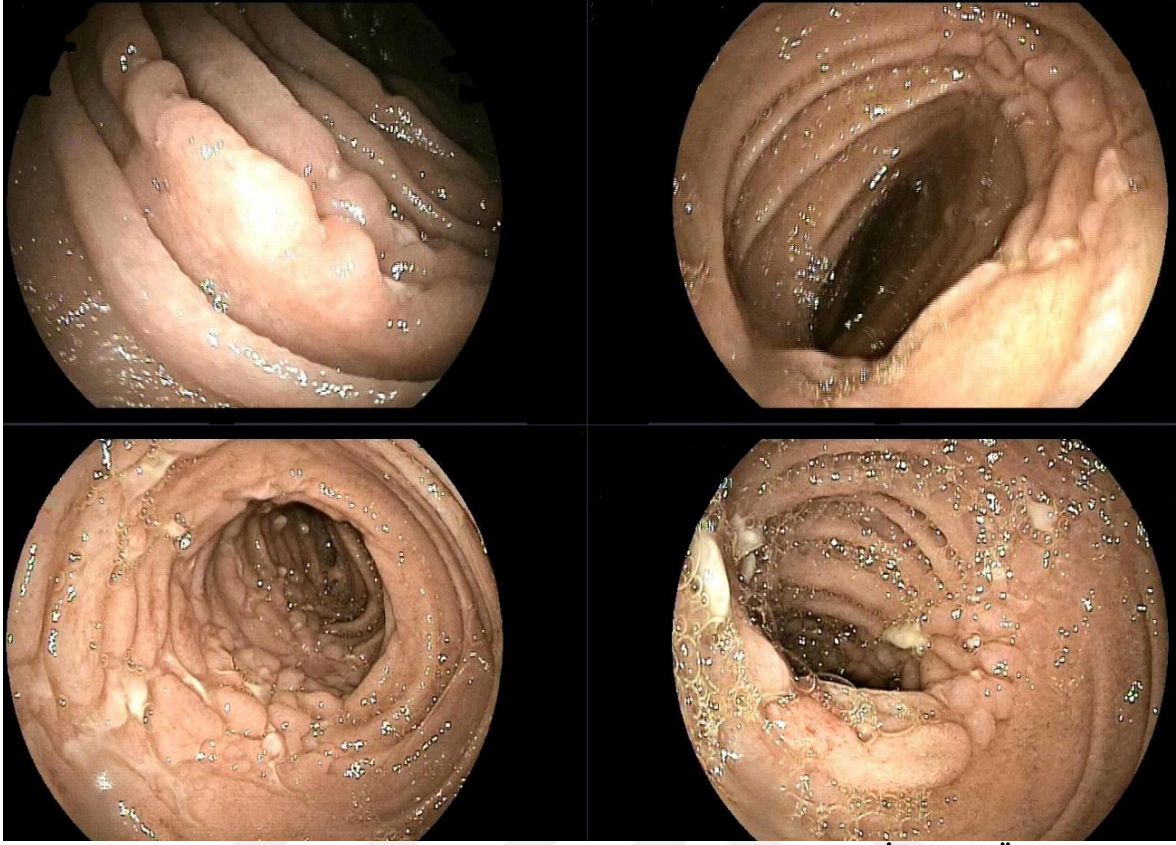
**Vaka 1:** 32 yaşında kadın hasta. Bilinen CH tanılı ve jejuno-ileal darlıkları olduğu biliniyor. Anti-TNF ve azatiyopürin tedavisi alıyor. Klinik ve laboratuvar olarak remisyonda. Kontrol amacıyla ÇBE işlemi uygulandı. (Şekil 7) ÇBE sayesinde postbulber bölgeden itibaren yaklaşık 280-300 cm'lik ince barsak bölümü incelendi. Duodenumdan itibaren farklı büyüklüklerde eksudalı ülser alanlarının bulunduğu görüldü. Jejunum ve ileuma doğru gidildikçe, bu alanların büyüklüğünün ve sıklığının arttığı izlendi. Jejunoileal bölgede ve ileum proksimalinde, anüler tarzda ülsere alanlara bağlı kısmi darlıkların var olduğu görüldü. Bu bölümlerde ülsere alanların frajil ve kanamaya meyilli hali dikkati çekti. Skopun manipülasyonu ile bu bölümler geçilebildi. Tanısı olduğu için kontrol biyopsi alınmadı. Çıkışta darlık alanlarında devam eden kanama olmadığı görüldü. Erken komplikasyon olmaksızın işlem sonlandırıldı. Nihayetinde, hasta hem klinik hem de laboratuvar olarak remisyonda gözükse bile hastaya yapılan kontrol amaçlı ÇBE işlemi sayesinde endoskopik olarak hastalık aktivitesinin devam ettiği görüldü ve tedavi değişikliği yapıldı.



**Şekil 7. CH tanılı, klinik/laboratuvar olarak remisyonunda olan hastada jejunoileal ülser, erozyon ve eksudalar**

**Vaka 2:** 22 yaşında erkek hasta. Bilinen tanı koyulmuş kronik bir hastalığı yok. Yaklaşık 2 yıldır karın ağrısı, kilo kaybı, CRP yüksekliği ve demir eksikliği anemisi nedeniyle tetkik edilmiş. Çölyak hastalığı ve CH'den şüphelenilmiş ancak tanı koyulamamış. Önceki üst gastrointestinal sistem endoskopisinde ve kolonoskopisinde - duodenum proksimali ve terminal ileum dahil- anormal bulgu saptanmamış. Hastaya ince bağırsak tutulumlu CH şüphesiyle yapılan ÇBE işleminde postbulber bölgeden itibaren yaklaşık 250-280 cm'lik ince barsak bölümü incelendi. (Şekil 8) Duodenumdan başlayarak distale doğru artan sıklık ve büyüklükte eksudalı ülser alanları izlendi. Jejunum ve ileum proksimalinde yoğunluğun çok daha fazla olduğu görüldü. Aşikâr darlık alanı izlenmedi. Kontrol biyopsiler alındı. Mukoza ülser alanlarda kanamaya meyilli olduğundan ve overtüp yer yer kanamayı provoke ettiği için, işleme daha fazla devam edilmedi. İşlem erken komplikasyon olmaksızın sonlandırıldı. Biyopsi sonucu CH için tipik olarak raporlanan, makroskopik endoskopik görünümü, klinik ve laboratuvar bulguları olarak da CH ile uyumlu tabloya sahip olan hastaya izole ince bağırsak tutulumlu CH tanısı koyularak uygun medikasyon başlandı.



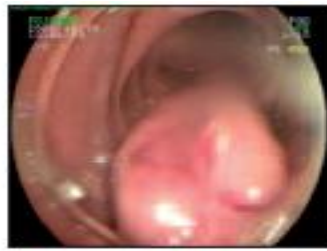


**Şekil 8. CH şüphesiyle yapılan ÇBE işleminde Duodenum-Jejenum ve İleumda Ülserler**

Aşağıdaki Şekil 9’da Kocaeli Üniversitesi Gastroenteroloji Kliniği olarak yapılan ÇBE işlemlerin özellikle patolojik bulgular görülen bazı hastaların örnek endoskopik görüntüleri paylaşılmıştır.



**Strüktüran CH-Distal İleum**



**GIST-Proksimal İleum**



**Lenfoma-Distal İleum**



**T Hc'li Lenfoma-Proksimal İleum**



**Adenokarsinom-İleum proksimali**



**Distal İleumda multibl anjiok-taziler**

**Şekil 9. Kliniğimizdeki ÇBE işlemlerinden örnek resimler<sup>198</sup>**



## **3.2. HASTA SEÇİMİ, ÇALIŞMA DİZAYNI VE HEDEFLER**

Haziran 2015 ile Haziran 2020 arasında, KOÜ Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından; Crohn hastalığı şüphesiyle Çift Balonlu Enteroskopi yapılan hastaların belgeleri, hastane kayıt sistemi ile poliklinik ve endoskopi ünitesi işlem kayıt defterleri tarandı. Klinik (karın ağrısı, ishal/konstipasyon, kilo kaybı, bulantı/kusma, ateş) ve/veya laboratuvar (anemi, crp veya sedimantasyon yüksekliği) ya/ya da radyolojik (BT-MR incelemede ince bağırsaklarda ödem-duvar kalınlık artışı v.b.) olarak Crohn hastalığı şüphesi nedeniyle ÇBE yapılan hastaların çalışmaya uygun olup olmadığı değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan toplamda 63 hasta çalışmaya alındı. On sekiz yaşından küçük olan hastalar, tetkiklerinde ve ÇBE işlemine ait bilgi notlarında eksiklik bulunan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu etik standartlarına uygun olarak yapıldı. Çalışma için etik kurul onayı, üniversitemiz lokal etik kurulundan alındı. (Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, KÜ GOKAEK:2020/242)

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik bulguları, cinsiyet veya yaş gibi demografik bilgileri, uygulanan ÇBE işlemlerine ait özellikler, ÇBE işlem sonuçları ve ÇBE işlemin tanı veya tedaviye katkısı olup olmadığı, varsa işlem ile ilişkili olabilecek komplikasyonlar tespit edildi.

Çalışmanın ilk kolunda, ÇBE işleminin, CH şüphesiyle tetkik edilen hastaların tanısına ve/veya tıbbi yönetimine sağlamış olduğu katkı araştırılırken, ikinci kolunda ise işlem sırasında alınan biyopsilerin ve sonrasında yapılan histolojik incelemenin tanı-tedavi-takip üzerine etkisi, biyopsi alınma başarısı ve işlem güvenliliğinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

### **3.2.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ**

1- KOÜ Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve Kolit Polikliniğine, Crohn hastalığı şüphesiyle başvuran hastalar

2- Crohn hastalığı şüphesi taşıyıp, yapılan ileokolonoskopi ve üst gastrointestinal sistem endoskopisinde hastanın mevcut durumunu açıklayacak patoloji saptanmayıp, ince bağırsakların görüntülenmesi amacıyla Çift Balonlu Enteroskopi yapılmış hastalar

### 3.2.2. ÇALIŞMA İÇİN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- 1- 18 yaşından küçük hastalar
- 2- Çift Balonlu Enteroskopi yapılmayan hastalar
- 3- Tetkiklerinde ve ÇBE işlemine ait bilgi notlarında eksiklik bulunan hastalar

### 3.3. ÇİFT BALONLU ENTEROSKOPİ İŞLEMLERİNİN UYGULANMASI

ÇBE işlemleri enteroskopi sisteminin terapötik formu olan Fujinon EN-450 T5 ve Fujinon EN-580T (Sayitama, Japonya) ile yapıldı. Bu sistem özetle; dış çapı 9,4mm ve çalışma uzunluğu 200 cm olan sahip bir enteroskop, dış çapı 13,2 mm ve uzunluğu 140 cm olan esnek bir overtüp ve basınç kontrollü hava pompasından oluşmaktadır. Endoskopist, hem enteroskopun hem de overtüpün ucundaki balonları ardışık olarak şişirip indirmek suretiyle, enteroskopun ince bağırsak içinde ilerlemesini sağlamaktadır. Bu sayede tüm gastrointestinal lümen ve mukozal yapı doğrudan görülebilmekte, örnekleme yapılabilen ve gerektiğinde terapötik müdahalede bulunulabilmektedir.

Tüm işlemler öncesinde hastalara işlemle ilgili bilgi verilip, işlemin riskleri ve olası komplikasyonları anlatıldı. Alternatif tanısal seçenekler ile ilgili bilgi verildi. Yazılı olarak bilgilendirilmiş hasta onam formları alındı. Anestezi ekibi eşliğinde uygulanacak olan ÇBE işlemleri için ayrıca anestezi onayları da alındı. Anestezi ekibi tarafından yapılan değerlendirme sonrası, işlem propofol infüzyonu veya genel anestezi altında gerçekleştirdi.

Çalışmaya dahil edilen CH şüphesi olan ve ileokolonoskopisi normal bulunan hastalarda, kesitsel inceleme yöntemleri aksini belirtmedikçe, ilk seans oral yoldan yapıp takiben anal yoldan ÇBE işlemi yapıldı. İlk seansta CH ile uyumlu olabilecek ülser, darlık, mukozal anomali gibi bir lezyon veya herhangi bir patolojik lezyon saptanmaması durumunda, gidilebilen en uç nokta işaretlenip, diğer yönden giriş yapılmak suretiyle 2. seans ÇBE işlemi uygulandı. Crohn hastalığı şüphesi uyandıran patolojik görülen alanlardan biyopsiler alındı.

İşlem sırasında görülen lezyonlar, biyopsi tanısı için örnekleme yapıp yapılmadığı, yapılan terapötik işlemler kayıt edildi.

Hastalardan bağırsak temizliğinin sağlanması amacıyla; oral ÇBE işlemleri için işlem öncesi 8 saatlik aç kalması, anal ÇBE işlemleri öncesinde ise 4L polietilen glikol ile

bağırsak temizliği yapılması ve işlem öncesinde aç kalması istendi. Ulaşım açısından yakın mesafede ikamet eden hastalar 4-6 saat gözlem odasında izlenirken, şehir dışı gibi uzak mesafeden gelen hastalar komplikasyonlar açısından takip edilmek üzere 1 gece serviste yatırılarak takip edildi.

### **3.4. TANIMLAR VE KOMPLİKASYONLAR**

CH şüphesi, Crohn hastalığında görülebilecek klinik semptomların (ateş, karın ağrısı, ishal/konstipasyon, kilo kaybı, bulantı/kusma) olması ve/veya kesitsel inceleme yöntemlerinde (batın BT ve/veya MRG) ilgili olabilecek patolojilerin görülmesi ya/ya da laboratuvar olarak anemi, hipoalbuminemi, akut faz belirteçlerinde (CRP, ESH) yükseklik saptanması olarak tanımlandı.

Hastalık aktivitesi, ÇBE ile elde edilen makroskopik endoskopik görünümüne ve alınan biyopsi/cerrahi rezeksiyon örneğinin histopatolojik inceleme sonucu baz alınarak saptandı.

Patoloji sonuçları; CH için tipik (3 ve fazla patolojik özellik bulunması), CH için destekleyici (uyumlu) (1-2 patolojik özellik bulunması) veya CH için nonspesifik (uyumsuz) (hiç patolojik özellik bulunmaması) olacak şekilde 3 ayrı alt gruba ayrıldı. CH tanısı, klinik bulguların, radyolojik incelemenin, endoskopik görünümünün ve histopatolojik incelemenin birlikte değerlendirilmesiyle konuldu.<sup>208, 104</sup>

İşlem sırasında veya sonrasında komplikasyon görülüp görülmediği, hasta kayıt sistemi taranarak incelendi. Komplikasyon sonucuna veya işlem sonucuna göre tedavide değişiklik yapıp yapılmadığı kaydedildi.

### **3.5. PATOLOJİK SPESMENLERİN İNCELENMESİ**

Patolojik/şüpheli görülen alanlardan multipl sayıda biyopsiler (tanının gözden kaçmasını engellemek amacıyla) alındı. Bu biyopsilerin numaralandırılması distalden proksimale doğru olacak şekilde yapıldı. Biyopsi materyalleri, Holland's solüsyonu içeren Eppendorf tüplerinin içine koyularak patoloji laboratuvarına gönderildi. KOÜ Patoloji Anabilim Dalı tarafından teslim alınan biyopsi materyalleri, makroskopik olarak (alınan örneğin sayısı, boyutu) incelenip bloklanarak ve 24 saat ksilen, formol, alkol solüsyonlarında bekletildikten sonra doku parafin bloğa gömüldü. Parafin bloklar mikrotom cihazıyla kesildi. Alınan kesitler daha sonra Hematoksilen-Eozin boyası ile boyandı ve lam üzerine eklenerek mikroskop altında incelendi. İnceleme sonrası biyopsi sonuçları CH için tipik, destekleyici

(uyumlu) veya non-spesifik (uyumsuz) şeklinde rapor edildi. Veriler incelendiğinde alınan biyopsi örneklerinin aynı deneyimli patolog tarafından raporlandığı görüldü.

### 3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. persentil) olarak verildi. Kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılıklar normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve bağımsız örneklem t testi ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile değerlendirildi. İki yönlü hipotezlerin testinde  $p < 0,05$  istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Haziran 2015 ile Haziran 2020 tarihleri arasında KOÜ Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde muayene edilen hasta verileri tarandığında toplamda 609 (380 E, 229 K) hastaya farklı endikasyonlarla 906 ÇBE (1,48 işlem/hasta; 648 oral, 234 anal, 24 stomal) işlemi yapılmıştı. İşlem uygulanan grubun E/K oranı 1,66 idi. İşlemlerin tamamına yakınının propofol infüzyonu ile yapıldığı görüldü. Hastaların demografik özellikleri ve işlemlere ait bulgular Tablo 16'da gösterildi.

**Tablo 16. ÇBE yapılan hastaların demografik, klinik ve işleme ait özellikleri. (2015-2020)**

Hasta Sayısı	n (%)	609
Cinsiyet (E/K: 1,66)	n (%)	380/229 (62,4/37,6)
İşlem Sayısı	n (%)	906 (100)
İşlem Yönü (Oral/Anal/Stomal)	n (%)	648 / 234 / 24
İşlem Süresi (dk) (O/A) ± SS		59±15 / 71±13
Gidilen Mesafe (cm) (O/A) ± SS		380±50 / 180±20

Gidilebilen uzaklık oral ÇBE için post-pilor mesafe ve anal ÇBE için post-İÇV mesafe olarak hesaplandı.

İşlem yapılan hastaların 410'unda patolojik bulgu tespit edildi. (%67,3) Bizim serimizde ÇBE yapılması için en sık endikasyon, obskür GİS kanaması (n=329; %52) idi. (Tablo 17) Crohn hastalığı şüphesiyle enteroskopi yapılmış 18 yaşından büyük hasta oranının ise %10,3 (n=63) olduğu görüldü. CH şüphesiyle 63 hastaya yapılan 111 ÇBE işlemi sonucunda 48 hastaya CH tanısı koyuldu. (n=48; %76,2)

ÇBE Endikasyonu	Hasta Sayısı n (%)	İşlem Sayısı n (%)	Tanı n (%)
OGIB	329	486	247 (75,1)
CH Şüphesi	63	111	48 (76,2)
ERCP Alterne GİS	58	69	53 (91,4)
Malignite	21	29	11 (52,4)
Diğer	138	211	51 (37)
Toplam	609	906	410 (67,3)

**Tablo 17. ÇBE endikasyonlarına göre tanı konulma oranları.**

Çalışmamızın temel grubu olan CH şüphesiyle ÇBE yapılan hastalar incelendiğinde (n=63), 37 erkek (%58,7), 26 kadın (%41,3) olduğu, ortalama yaşın 40,02±9,63 (min=19, max=66) olduğu görüldü. Yapılan 111 işlemin, 63'ü (%56,8) oral yönden, 40'ı (%36) anal yönden, 8'inin (%7,2) ise stomal yönden yapıldığı belirlendi. (Tablo 18)

<b>Hasta Sayısı (n=63) (%)</b>	
CH şüphesi olan	
Cinsiyet (E/K) (n) (%)	37 (58,7) / 26 (41,3)
Yaş ortalama (yıl)	40,02 ± 9,63
<b>ÇBE işlem yönü ve sayısı (n=111) (%)</b>	
(Oral/Anal/Stomal)	63(56,8) / 40(36) / 8(7,2)

**Tablo 18. CH şüphesiyle ÇBE yapılan hastaların demografik özellikleri ve ÇBE özellikleri**

Çalışmamıza dahil edilen hastaların başvuru esnasında komorbid hastalık olarak 13'ünde HT (%20,6), 13'ünde DM (%20,6), 7'sinde otoimmün tiroid hastalığı (%11,1), 4'ünde ise çölyak hastalığı (%6,3) olduğu tespit edildi.

CH şüphesiyle hastaneye başvuru şikayetlerine bakıldığında, en sık şikâyetin karın ağrısı olduğu (n=27; %42,9) ve diğer şikayetlerinde sıklığa göre sırasıyla; anemi (n=19; %30,2), bulantı/kusma (n=9; %14,9), kilo kaybı (n=8; %12,7) olduğu görüldü.

Başvuru esnasında hastaların %30,2'sinin (n=19) proton pompa inhibitörü, %27'sinin (n=17) oral demir preparatı, %27'sinin (n=17) spazmolitik ajan, %15,9'unun (n=10) ise vitamin ilacı kullandığı görüldü.

CH şüphesiyle tetkik edilen 63 hastanın 12'sinde (%19) kolesistektomi, 2 hastada (%3,2) ise apendektomi öyküsü mevcuttu. Hastaların %61,9'u (n=39) ilk olarak KOÜ Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvurmuşken, %38,1'i (n=24) ilk olarak dış merkeze başvurmuştu. Hastaların başvuru şikayetleri, komorbid hastalıkları, özgeçmişleri ve ilaç öyküleri Tablo 19'da özetlendi.

**Tablo 19. CH şüpheli hastaların komorbid hastalıkları, başvuru şikâyeti, önceki tedavileri, cerrahi öyküsü ve ilk başvuru yeri**

Hasta Sayısı (n=63) (%)	n hasta sayısı, % hasta yüzdesi
CH şüphesi olan	
<b>Komorbid Hastalık</b>	
-Hipertansiyon	n=13 (%20,6)
-Diyabetes Mellitus	n=13 (%20,6)
-Otoimmün Tiroid Hastalığı	n=7 (%11,1)
-Çölyak Hastalığı	n=4 (%6,3)
<b>Başvuru Şikâyeti</b>	
-Karın ağrısı	n=27 (%42,9)
-Anemi	n=19 (%30,2)
-Bulantı veya kusma	n=9 (%14,9)
-Kilo kaybı	n=8 (%12,7)
<b>Kullanmakta olduğu ilaç</b>	
-PPI	n=19 (%30,2)
-Demir	n=17 (%27)
-Spazmolitik ajanlar	n=17 (%27)
-Vitamin	n=10 (%15,9)
<b>Geçirilmiş Cerrahi</b>	
-Kolesistektomi	n=12 (%19)
-Apendektomi	n=2 (%3,2)
<b>İlk Başvuru Yeri</b>	
-KOÜ Gastroenteroloji	n=39 (%61,9)
-Dış merkez	n=24(%38,1)

Crohn hastalığının çok çeşitli klinik (karın ağrısı, ateş, ishal/konstipasyon, kilo kaybı, bulantı/kusma), laboratuvar (anemi, sedimantasyon/CRP yüksekliği, hipoalbuminemi) veya radyolojik bulgular ile karşımıza çıkabileceğini yazımızın giriş bölümünde bahsetmiştik.

CH şüphesiyle ÇBE işlemi uygulanan ve çalışmamıza dahil edilen hastaların klinik olarak %60,3'ünde (n=38) karın ağrısı, %42,9'unda (n=27) bulantı/kusma, %38,1'inde (n=24) kilo kaybı, %19'unda (n=12) ishal, %17,5'inde (n=11) ateş, %9,5'inde (n=6) konstipasyon saptandı.

Laboratuvar olarak hastaların ortalama hemoglobin değerleri 12,20±1,74 g/dL, ortalama CRP değerleri 15,41±15,0 mg/L, ortalama sedimantasyon hızı 16,29±11,42 mm/h, ortalama albümin değerleri ise 3,97±0,52 g/dL olarak saptandı.

Radyolojik olarak hastaların tümüne batın ultrasonografi yapılmıştı. Yapılan batın ultrasonografilerin tamamı CH açısından normaldi. BT inceleme yapılan hastaların (n=36; %57,1), %13,8'unda (n=5) CH için anlamlı bulgu görölürken, MRG inceleme yapılan hastaların (n=41; %65,1), %14,3'unda (n=10) CH için anlamlı bulgu göröldü. (Tablo 20)

Her iki modalitede bulgu saptanan hastaların nihai CH tanısı alma oranının %80 olduğu görölmektedir. (BT için 5 hastadan 4'ü, MRG için 10 hastadan 8'i) BT'de bulgu saptanmayan 58 hastanın 44'ünün (%75,9) nihai CH tanısı aldığı, MRG'de bulgu saptanmayan 53 hastanın 40'ının (%75,5) da nihai CH tanısı aldığı göröldü.

**Tablo 20. CH şüpheli hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri**

<b>Hasta Sayısı (n=63) (%)</b>	
CH şüphesi olan	
<b>CH şüpheli hastada klinik bulgu (n=63) (%)</b>	
-Karın ağrısı	38 (60.3)
-Bulantı/kusma	27 (42.9)
-Kanama/anemi	31 (49.2)
-Kilo kaybı	24 (38.1)
-İshal	12 (19)
-Konstipasyon	6 (9.5)
-Ateş	11 (17.5)
-Anormal kapsül enteroskopi	6 (9.5)
-Anormal radyolojik inceleme	11 (17.5)
<b>CH şüpheli hastada laboratuvar sonuçları (ortalama±SS)</b>	
-Hemoglobin g/dL	12,20±1,74
-CRP mg/L	15,41±15,0
-Sedimantasyon mm/h	16,29±11,42
-Albumin g/dL	3,97±0,52
<b>CH şüpheli hastada laboratuvar anomalileri (n=63) (%)</b>	
-CRP yüksekliği	37 (58.7)
-Anemi	31 (49.2)
-Sedimantasyon yüksekliği	15 (23.8)
-Hipoalbuminemi	15 (23.8)
<b>ÇBE öncesi KE yapılan hasta sayısı (n) (%)</b>	11 (17.5)
<b>ÇBE öncesi batın ultrasonografi yapılan hasta sayısı (n) (%)</b>	63 (100)
<b>ÇBE öncesi radyolojik inceleme yapılan hasta sayısı</b>	42 (66.6)
<b>(Batın BT/Batın MRG/Enteroklizis) (n) (%)</b>	36 (57.1) /41(65.1) /33(52.4)

CH şüphesiyle tetkik edilen hastaların tamamına ileokolonoskopi yapılmıştı. (6 hastada işlem tamamlanamamıştı.) CH şüphesiyle ÇBE yapılması açısından en sık endikasyon; anormal biyoşimi/anormal akut faz reaktanı saptanırken, bunu sıklık sırasıyla CH ile uyumlu olabilecek klinik bulguların varlığı, anormal radyolojik inceleme, anormal kapsül enteroskopi ve tamamlanamamış ileokolonoskopi izlediği görüldü. (Tablo 21)

<b>CH şüpheli hastada ÇBE endikasyonu (n=63) (%)</b>	
-Anormal laboratuvar testleri	41 (65.1)
-CH ile uyumlu klinik	38 (60.3)
-Anormal radyolojik inceleme	11 (17.5)
-Anormal kapsül enteroskopi	6 (9.5)
-Tamamlanamamış ileokolonoskopi	3 (4.8)

**Tablo 21. CH şüphesi nedeniyle ÇBE yapılma endikasyonları**

Hastaların ÇBE öncesi yapılan endoskopik işlemleri incelendiğinde; minimum 1 kez maksimum da 6 kez gastroskopik inceleme yapıldığı (ortalama  $2,13 \pm 0,87$  kez) ve minimum 1 kez maksimum da 4 kez kolonoskopik inceleme yapıldığı (ortalama  $2,35 \pm 0,76$  kez) görüldü. CH şüpheli olan ve ÇBE uygulanan hastaların, işlem öncesinde yapılan kolonoskopik incelemeler sonucu tamamında, en az 1 kez terminal ileumun görüldüğü (ortalama  $1,90 \pm 0,87$  kez) saptandı.

Kliniğimizde değerlendirilen ve ileokolonoskopi veya gastroskopik incelemeler sonucu tanı koyulamayan, CH şüphesiyle tetkik edilen hastaların tamamına oral yoldan (n=63) ve gerekli görülürse de anal yoldan (n=40) ÇBE işlemi uygulandı. Gidilebilen uzaklık oral ÇBE için post-pilor mesafe ve anal ÇBE için post-İÇV mesafe olarak hesaplandı. İşlem süresi oral ÇBE için ortalama  $63,2 \pm 10,9$  (min=30, max=100) dakika iken anal ÇBE için ortalama  $63,1 \pm 7$  (min=50, max=80) dakika olarak saptandı. Gidilen mesafe oral ÇBE için ortalama  $370,9 \pm 72,4$  (min=120, max=500) santimetre iken anal ÇBE için ortalama  $218 \pm 49,9$  (min=120, max=280) santimetre olduğu görüldü. (Tablo 22)



**Tablo 22. CH şüphesiyle yapılan ÇBE işlemlerine ait özellikler**

<b>Hasta Sayısı (n=63) (%)</b> CH şüphesi olan	
<b>ÇBE işlem yönü ve sayısı (n=111) (%)</b> (Oral/Anal/Stomal)	63(56.8) /40(36) /8(7.2)
<b>Önceki Gastroskopik İnceleme Sayısı (Ortalama±SS)</b>	2,13±0,87
<b>Önceki Kolonoskopik İnceleme Sayısı (Ortalama±SS)</b>	2,35±0,76
-İşlem süresi (dk) (oral/anal) ±SD -Gidilen mesafe (cm) (oral/anal) ±SD -Komplet enteroskopi yapılan hasta (n) (%) -Tamamlanamamış ÇBE işlemi / şüphelenilen bölgenin değerlendirilemediği hasta (n)	63,2±10,9 / 63,1±7 370,9±72,4 / 218±49,9 21(33,3) 0/0
-Kullanılan ÇBE cihazı (Yeni/Eski) (%) -Kullanılan overtüp modeli (Yeni/Eski) (%) -Kullanılan gazın tipi (CO2/Standart) (%)	51(81) / 12(19) 14(22) / 49(77) 53(84) / 10(15)

CH şüphesiyle tetkik edilen 63 hastaya, 111 ÇBE işlemi uygulanmıştı. Bu ÇBE işlemlerinde 53 (%84,1) hastada ülser, 27 hastada (%42,9) mukozal anomali ve 20 hastada (%31,7) lümeninde görece daralma veya darlık alanı saptandı. İşlemler esnasında hastaların 46'sına (%73) herhangi bir terapötik işlem uygulanmazken, 10 hastaya (%15,9) APC uygulaması, 7 hastaya da (%11,1) steroid injeksiyonu uygulandı. İşlemler esnasında normal görülen mukozalardan biyopsi alınmazken, anormal görülen bölgelerden tanı oranını arttırmak için multipl biyopsiler alındı. Alınan biyopsi sayısının ortalama 4,19±0,93 (min=3, max=6) adet olduğu görüldü. ÇBE işlemleri sırasında tutulum yerleri incelendiğinde, 28 hastada sadece ileumun, 18 hastada hem jejunum hem de ileumun, 11 hastada sadece jejunum da tutulum görüldüğü, 6 hastada ise normal olduğu görüldü. (Tablo 23)

<b>CH şüphesi olan hasta Sayısı (n=63) (%)</b>	
<b>ÇBE bulgusu (n=63) (%)</b> Ülser Mukozal Anomali Darlık	53 (84,1) 27 (42,9) 20 (31,7)
<b>Terapötik İşlem (n=63) (%)</b> Uygulanmadı APC Steroid İnjesiyonu	46 (73) 10 (15,9) 7 (11,1)
<b>Alınan biyopsi sayısı (adet ortalama±SS)/(min, max)</b>	4,19±0,93 / min=3, max=6
<b>Tutulum yeri (n=63) (%)</b> İleum İleum+Jejunum Jejunum Normal	28 (44,4) 18 (28,6) 11 (17,5) 6 (9,5)

**Tablo 23. ÇBE yapılan hastalarda bulgular, uygulanan terapötik işlemler, biyopsi sayıları ve tutulum bölgeleri**

Uygulanan ÇBE işlemleri sırasında, CH şüphesiyle toplamda 63 hastadan alınan biyopsilerin histolojisi 21 (%33,3) hastada CH için tipik, 22 (%34,9) hastada CH ile uyumlu iken, 20 (%31,7) hastada ise nonspesifik/uyumsuz olarak raporlandı. ÇBE işlemi esnasında alınan biyopsilerin histopatolojik inceleme sonuçları CH için tipik olan, CH ile uyumlu olan veya CH için nonspesifik olan hastaların takiplerinde CH tanısı alma oranları sırasıyla; %100 (n=21), %90,9 (n=20) ve %35 (n=7) olarak saptandı. (Tablo 24)

Histoloji sonucu	CH şüphesi (n=63) (%)	Nihai CH tanısı (n=63) (%)
Tipik	21 (33,3)	21 (100)
Uyumlu	22 (34,9)	20 (90,9)
Uyumsuz/Nonspesifik	20 (31,7)	7 (35)

**Tablo 24. CH şüphesiyle ÇBE işlemlerinde alınan biyopsilerin nihai CH tanısına katkısı**

ÇBE işlemi sırasında endoskopik olarak saptanan bulgular ile işlem esnasında alınan biyopsilerin patoloji sonuçları karşılaştırıldı. Özellikle ülser görülmesiyle diğer ÇBE bulguları kıyaslandığında, biyopsi sonucunun istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık gösterdiği görüldü. (p=0,001) (Tablo 25)

**Tablo 25. ÇBE bulgularının, biyopsi sonuçları ile karşılaştırılması**

		BİYOPSİ SONUCU				Toplam (%)	p değeri
		Nonspesifik/Uyumsuz	Uyumlu	Tipik			
ÇBE BULGUSU	Mukozal Anomali	8	7	12	27 (42,9)	0.253	
	Ülser	12	20	21	53 (84,1)	0.001*	
	Darlık	3	7	10	20 (31,7)	0.088	

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

ÇBE işlemi sırasında endoskopik olarak saptanan bulgular ile nihai CH tanısı koyulması arasındaki ilişki karşılaştırıldı. İşlem sırasında ülser görülmesinin diğer ÇBE bulgularına kıyasla nihai CH tanısı koyulması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. (p=0,001) (Tablo 26)

**Tablo 26. ÇBE bulgularının nihai CH tanısı koyulması ile ilişkisi**

ÇBE BULGUSU	Var	Yok	Nihai CH (%)	p değeri
Mukozal Anomali	27	36	21 (77,8)	1,000
Ülser	53	10	45 (84,9)	0,001*
Darlık	20	43	18 (90)	0,114

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Kesitsel inceleme teknikleri ile ÇBE işlemi sırasında alınan biyopsilerin nihai CH tanısına olan katkısı karşılaştırıldı. (Tablo 27) BT veya MRG’de CH lehine bulgu saptanmasının nihai CH tanısına ulaşmada %80 doğrulukta olduğu ancak bulgu saptanmamasının CH ‘nın dışlanması için yeterli olmadığı görüldü. Tablo 27’de, CH şüphesiyle BT çekilen 36 hastanın 31’inde BT bulgusu saptanmadığı ve bunların 25’inin (%80,6) nihai CH tanısı aldığı; yine CH şüphesiyle MRG çekilen 41 hastanın 31’inde MRG’de bulgu saptanmadığı ve bunların da 22’sinin (%70,9) de nihai CH tanısı aldığı görülmektedir. Özetle, kesitsel inceleme yöntemleri olan BT ve MRG de patolojik bulgu görülen hastalarda, görüntüleme ile biyopsi sonuçları ve nihai CH tanısı koyulması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ( $p>0,05$ ), ancak radyolojik incelemeye göre enteroskopi ve doku tanısı sayesinde, istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla sayıda hastanın CH tanısı aldığı görüldü ( $p<0,05$ ).

**Tablo 27. BT ve MRG’nin biyopsi sonuçlarıyla birlikte nihai CH tanısına katkısı**

	Nonspesifik/Uyumsuz	Uyumlu	Tipik	Nihai CH tanısı (%)
BT çekilen hasta	10	13	13	29
BT bulgusu var	2	2	1	4 (80)
MRG çekilen hasta	13	16	12	30
MRG bulgusu var	3	4	3	8 (80)

Crohn hastalığının ince bağırsaktaki tutulum bölgeleri ile alınan biyopsilerin patoloji sonuçları ve nihai CH tanısı ile ilişkisi karşılaştırıldı. (Tablo 28) Tutulum bölgeleri ile biyopsi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. ( $p=0,02$ ) Özellikle ileumun tutulumun gösterilmesinin ve bu bölgeden alınan biyopsi sonuçlarının CH için tipik olmasının, nihai CH tanısına ulaşmada, diğer bölgelere ve biyopsi sonuçlarına kıyasla daha önemli olduğu anlaşıldı.

Tutulum Bölgesi	BİYOPSİ SONUCU			Toplam	Nihai CH tanısı (%)
	Nonspesifik/ Uyumsuz	Uyumlu	Tipik		
İleum	7	8	13	28	24 (85,7)
Jejunum	5	4	2	11	6 (54,5)
İleum+Jejunum	2	10	6	18	18 (100)
Normal	6	0	0	6	0

**Tablo 28. CH tutulum bölgeleri ile biyopsi sonuçları ve nihai CH tanısı ile ilişkisinin kıyaslanması**

## 1. Yaş grupları ile bulguların karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen hastalar (n=63) (ortalama yaş 40,02±9,63) (min=19, max=66), Viyana ve Montreal sınıflandırmasında olduğu gibi, 40 yaşından küçük olanlar ve 40 yaşından büyük olanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. 31 hastanın 40 yaş altındaki grupta, 32 hastanın da 40 yaş üstündeki grupta benzer dağılım gösterdiği saptandı. Ardından bu iki grup ile hastaların eşlik eden hastalıkları, başvuru şikayetleri, klinik bulguları, laboratuvar parametrelere, radyolojik bulguları, ÇBE bulguları, ince bağırsak tutulum bölgeleri, biyopsi sonuçlarının patolojisi ve nihai CH tanısı koyulması arasında farklılık olup olmadığı karşılaştırıldı.

		40 yaş altı (n)	40 yaş üstü (n)	P değeri
<b>Hipertansiyon</b>	Var	0	13	<b>p&lt;0,001*</b>
	Yok	31	19	
<b>Çölyak Hastalığı</b>	Var	3	1	p=0,294
	Yok	28	31	
<b>Otoimmün Tiroid Hastalığı</b>	Var	5	2	p=0,200
	Yok	26	30	
<b>Diyabetes Mellitus</b>	Var	2	11	<b>p=0,006*</b>
	Yok	29	21	

**Tablo 29. Yaş gruplarına göre komorbid hastalıkların karşılaştırılması**

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. n=hasta sayısı

Tablo 29’da görüldüğü üzere, CH şüphesiyle ÇBE uygulanan hastaların komorbid hastalıkları incelendiğinde, HT ve DM’nin 40 yaş üstünde, 40 yaş altına göre istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak ölçüde yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. (p<0,05) Çölyak hastalığı ve otoimmün tiroid hastalığı için ise anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

	40 yaş altı (n)	40 yaş üstü (n)	P değeri
<b>Başvuru Şikâyeti</b>			<b>p=0,025*</b>
-Karın ağrısı	19	8	
-Anemi	5	14	
-Kilo kaybı	3	5	
-Bulantı/kusma	4	5	
<b>Klinik Bulgular</b>			
-Karın ağrısı	20	18	p=0,340
-Ateş	3	8	p=0,101
-İshal/kabızlık	9	9	p=0,605
-Kilo kaybı	11	13	p=0,436
-Bulantı/kusma	13	14	p=0,543

**Tablo 30. Yaş gruplarına göre başvuru şikayetleri ve klinik bulgular arasındaki karşılaştırma**

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. n=hasta sayısı

Hastaların bireysel başvuru sırasında tarif ettiği şikayetlerin 40 yaş altı ve 40 yaş üstü gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu ( $p=0,025$ ), ancak klinik muayene sırasında tespit edilen bulgular ile her iki yaş grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı. ( $p>0,05$ ) (Tablo 30)

Yaş grupları ile hastaların tetkik edilirken ölçülmüş laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Anlamlı fark olmadığı görüldü. ( $p>0,05$ ) (Tablo 31)

	40 yaş altı	40 yaş üstü	P Değeri
	Ortalama $\pm$ SS		
<b>Hemoglobin (gr/dL)</b>	12,1 $\pm$ 1,6	12,2 $\pm$ 1,8	0,989
<b>CRP (mg/L)</b>	14,4 $\pm$ 13,2	16,3 $\pm$ 16,8	0,967
<b>Sedimantasyon (mm/sa)</b>	17,6 $\pm$ 11,9	14,9 $\pm$ 10,8	0,239
<b>Albumin (gr/dl)</b>	3,9 $\pm$ 0,5	4,0 $\pm$ 0,5	0,678

**Tablo 31. Yaş grupları ile laboratuvar parametrenin karşılaştırılması**

Kesitsel inceleme yöntemlerinde bulgu saptanması açısından yaş grupları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. ( $p>0,05$ ) (Tablo 32)

		40 yaş altı (n)	40 yaş üstü (n)	P Değeri
<b>BT Bulgusu</b>	Var	1	4	0,169
	Yok	17	14	
<b>MRG Bulgusu</b>	Var	4	6	0,393
	Yok	16	15	

**Tablo 32. Yaş grupları ile kesitsel inceleme bulgularının kıyaslanması**

CH şüphesiyle ÇBE yapılan 40 yaş altı ve 40 yaş üstündeki hastaların ÇBE bulguları, ince bağırsak tutulum yerleri, biyopsi sonuçları ve nihai CH tanısı koyulması arasında anlamlı fark olup olmadığının tespit edilmesi için Ki-Kare Testi yapıldı. İstatistiksel ölçüde anlamlı fark olmadığı görüldü. ( $p>0,05$ ) (Tablo 33)

	40 yaş altı (n)	40 yaş üstü (n)	P değeri
<b>ÇBE Bulguları</b>			
Mukozal Anomali	13	14	0,543
Ülser	27	26	0,387
Darlık	7	13	0,102
<b>Tutulum Bölgesi</b>			0,405
Jejunum	5	6	
İleum	17	11	
Jejunum+İleum	7	11	
<b>Biyopsi Sonuçları</b>			0,278
Nonspesifik/uyumsuz	7	13	
Uyumlu	13	9	
Tipik	11	10	
<b>Nihai CH tanısı</b>	25	23	0,302

**Tablo 33. Yaş grupları ile ÇBE bulguları, tutulum bölgeleri, biyopsi sonuçları ve nihai CH tanısı ilişkisi**

Biyopsi sonuçları CH için tipik, CH ile uyumlu ve CH ile uyumsuz/nonspesifik olan 3 hasta grubu, biyopsi sonucuna etki eden olası faktörlerin saptanması amacıyla, kendi aralarında sayısal ve kategorik değişkenler bakımından karşılaştırıldı.

## 2. Biyopsi Sonuçlarının Sayısal Değişkenler Bakımından Karşılaştırılması

Biyopsi alınan hastaların yaş, hemoglobin miktarı, CRP değerleri, sedimantasyon hızları, albümin düzeyleri, ÇBE işlemi esnasında alınan biyopsi sayısı, oral/anal ÇBE işlem süreleri ve gidilebilen mesafeleri; histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırıldı. Yaş ve albümin parametreleri standart dağılıma uyduğu için Oneway ANOVA testi ile diğer sayısal parametreler ise Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Karşılaştırılan parametreler ile biyopsi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı. ( $p>0,05$ ) (Tablo 34)

**Tablo 34. Biyopsi Sonuçlarının Sayısal Değişkenler Bakımından Karşılaştırılması**

Biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırılan parametre	İstatistiksel Analiz	P değeri
Yaş	Anova	0,376
Hemoglobin	Kruskal-Wallis	0,979
Crp	Kruskal-Wallis	0,150
Sedim	Kruskal-Wallis	0,246
Albumin	Anova	0,494
Alınan Biyopsi Sayısı	Kruskal-Wallis	0,994
Oral ÇBE Süresi/Mesafesi	Kruskal-Wallis	0,988 / 0,455
Anal ÇBE Süresi/Mesafesi	Kruskal-Wallis	0,594 / 0,315

### 3. Biyopsi Sonuçlarının Kategorik Değişkenler Bakımından Karşılaştırılması

ÇBE işlemleri sırasından biyopsi alınan hastaların patoloji sonuçları, cinsiyet, komorbid hastalıklar, başvuru şikayeti, daha önce almakta olduğu tedavi, cerrahi operasyon öyküsü olması, klinik bulgular olan karın ağrısı, ateş, ishal/konstipasyon, kilo kaybı, bulantı/kusmanın mevcudiyeti, BT/MRG incelemelerde radyolojik olarak bulgu saptanması, ÇBE cihazının yeni/eski model olması, overtüpün eski/yeni model olması, ÇBE’de kullanılan gazın karbondioksit/Standart hava olması, ÇBE işlemi esnasında mukozal anomali, ülser, darlık gibi bulguların görülmesi, ÇBE işleminde terapötik tedavi uygulanması, işlemin oral/anal yönden uygulanması, tutulum yerinin ileum/jejunum/ileum+jejunum olması, ilk başvurunun üniversitemize/dış merkeze yapılmış olması gibi kategorik değişkenler açısından karşılaştırıldı. Biyopsi sonucunu etkileyen faktörler tespit edilmeye çalışıldı. Kategorik değişkenler içinde biyopsi sonucunun; ÇBE işlemi esnasında ülser görülmesinin, CH tanısına katkı sağladığı ve tutulum bölgesinin ileum/jejunum/jejunum+ileum olmasının istatistiksel olarak anlamlı fark yarattığı saptandı. ( $p<0,05$ ) (Tablo 35)

**Tablo 35. Biyopsi Sonuçlarının Kategorik Değişkenler Bakımından Karşılaştırılması**

Biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırılan parametre	İstatistiksel Analiz	P değeri
Cinsiyet	Ki-Kare Testi	0,950
Komorbid HT	Ki-Kare Testi	0,587
Komorbid DM	Ki-Kare Testi	0,541
Şikâyet	Ki-Kare Testi	0,901
Önceki tedavi	Ki-Kare Testi	0,826
Geçirilmiş cerrahi öyküsü	Ki-Kare Testi	0,981
İlk başvuru merkezi	Ki-Kare Testi	0,647
Klinik Bulgu -Karın ağrısı -Ateş -Kilo kaybı -Bulantı/Kusma	Ki-Kare Testi	0,762 0,144 0,802 0,853
Radyolojik İnceleme (MR Bulgusu)	Ki-Kare Testi	1,000
ÇBE işlem yönü	Ki-Kare Testi	0,197
ÇBE Modeli	Ki-Kare Testi	0,202
ÇBE Overtüp Modeli	Ki-Kare Testi	0,801
ÇBE Kullanılan Gazın Tipi	Ki-Kare Testi	1,000
ÇBE Bulgusu -Mukozal anomali -Ülser -Darlık	Ki-Kare Testi	0,253 0,001* 0,088
Tutulum yeri	Ki-Kare Testi	0,002*
CH tanısına katkı	Ki-Kare Testi	0,003*

\* $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

CH şüphesi olan hastalara (n=63) uygulanan ÇBE işlemi, tanı ve tedaviye verdiği katkı anlamında değerlendirildiğinde; hastaların 58'inde tanı konulmasını, 5 hastada tanının dışlanmasını ve 57 hastada ise medikal tedavinin değişmesini ya da yeniden düzenlenmesini sağladı. 63 hastaya yapılan 111 ÇBE işlemi neticesinde, 48 hastanın nihai CH tanısı aldığı, 3 hastada çölyak hastalığı, 2 hastada NSAİİ enteropatisi, 2 hastada malignite, 1 hastada tüberküloz ve 1 hastada ülserojejunit saptandığı görüldü. Altı hastada ise inceleme normal sınırlarda idi. (Tablo 36)

**Tablo 36. CH şüphesiyle yapılan ÇBE işleminde, CH ön tanısıyla biyopsi alınan hastalarda konulan tanılar, işlemin tanı ve tedaviye katkısı**

<b>Konulan Tanı</b>	<b>Hasta Sayısı (n=63) (%)</b>
Crohn hastalığı	48 (76.2)
Çölyak hastalığı	3 (4.7)
NSAİİ ilişkili enteropati	2 (3.2)
İntestinal tüberküloz	1 (1.6)
Malignite (adenokarsinom/lenfoma)	2 (3.2)
Ülsere Jejunoleit	1(1.6)
Normal	6 (9.5)
<b>ÇBE İşleminin CH tanısına katkısı</b> Var / Dışlama (n=63) (%)	58 (92,1) / 5 (7,9)
<b>ÇBE İşleminin CH tedavisine katkısı</b> Var / Yok (n=63) (%)	57 (90,5) / 6 (9,5)
<b>Tedavi Değişmesi/Düzenlenmesi</b> (n=63) (%)	
-Steroid	13 (20,6)
-Steroid+Azatiopürin	24 (38,1)
-Budesonid	6 (9,5)
-Budesonid+Azatiopürin	5 (7,9)
-Çölyak Diyeti	3 (4,8)
-PPI	2 (3,2)
-Anti-TBC	1 (1,6)
-Cerrahi	2 (3,2)
-Kemoterapi	1 (1,6)
-Yok	6 (9,5)



#### 4. Nihai CH Tanısı Koyulmasının Sayısal Değişkenler Bakımından Karşılaştırılması

CH şüphesiyle ÇBE uygulanan hastalarda, nihai olarak CH tanısı konulmasına etki edebilecek faktörleri tespit etmek amacıyla, hastaların yaş, hemoglobin düzeyi, CRP seviyeleri, sedimantasyon hızları, albümin düzeyleri, alınan biyopsi sayısı, oral/anal ÇBE işlem süreleri ve gidilen mesafeler gibi sayısal değişkenler ile nihai CH tanısı ilişkisi araştırıldı. Normal dağılıma uyan yaş parametresi için T-Testi uygulanırken, diğer parametreler için Mann-Whitney U Testi kullanılarak, nihai CH tanısıyla ilişkileri incelendi. İncelenen parametreler arasında, tanı konulması noktasında, istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ). (Tablo 37)

**Tablo 37. Nihai CH Tanısı Koyulmasının Sayısal Değişkenler Bakımından Karşılaştırılması**

Nihai CH tanısı koyulması ile karşılaştırılan parametre	İstatistiksel Analiz	P değeri
Yaş	T-Testi	0,651
Hemoglobin	Mann-Whitney U Testi	0,878
Crp	Mann-Whitney U Testi	0,163
Sedimantasyon	Mann-Whitney U Testi	0,316
Albumin	Mann-Whitney U Testi	0,643
Alınan Biyopsi Sayısı	Mann-Whitney U Testi	0,075
Oral ÇBE Süresi/Mesafesi	Mann-Whitney U Testi	0,472 / 0,679
Anal ÇBE Süresi/Mesafesi	Mann-Whitney U Testi	0,167 / 0,321

#### 5. Nihai CH Tanısı Koyulmasının Kategorik Değişkenler Bakımından Karşılaştırılması

Nihai olarak CH tanısı koyulmasına etki eden faktörlerin saptanması amacıyla, CH tanısı konulan ve CH tanısı dışlanan hastalar, kategorik değişkenler bakımından karşılaştırıldı. Cinsiyet, komorbid olarak DM/HT olması, geçirilmiş cerrahi öyküsü, ilk başvuru merkezi, başvuru şikâyeti, önceki tedavisi, klinik bulguları, radyolojik bulguları, ÇBE işleminin yönü, kullanılan ÇBE/Overtüpün modeli, ÇBE işleminde kullanılan gazın tipi, ÇBE işleminde saptanan mukozal anomali, ülser, darlık gibi bulguların varlığı parametreleri ile CH tanısı alınması arasındaki ilişki araştırıldı. Karşılaştırmada, sadece ÇBE bulgusu olarak ülser saptanmasıyla nihai CH tanısı konulması arasında istatistiksel olarak

anlamli iliŒki olduğu ( $p<0,05$ ), diğer parametrelerde ise anlamli iliŒki saptanmadığı görüldü.  
(Tablo 38)

**Tablo 38. Nihai CH Tanısı Koyulmasının Kategorik DeĐiŒkenler Bakımından KarŒılaŒtırılması**

Nihai CH tanısı koyulması ile karŒılaŒtırılan parametre	İstatiksel Analiz	P değeri
Cinsiyet	Ki-Kare Testi	0,678
Komorbid HT	Ki-Kare Testi	0,716
Komorbid DM	Ki-Kare Testi	0,716
Œikâyet	Ki-Kare Testi	1,000
nceki tedavi	Ki-Kare Testi	0,879
Geçirilmiş cerrahi yks	Ki-Kare Testi	0,571
İlk baŒvuru merkezi	Ki-Kare Testi	0,896
Klinik Bulgu	Ki-Kare Testi	
-Karın ağrısı		0,784
-AteŒ		0,714
-İshal/Konstipasyon		0,505
-Kilo kaybı		0,632
-Bulantı/Kusma		0,249
Radyolojik İnceleme (MR Bulgusu)	Ki-Kare Testi	1,000
BE iŒlem yönü	Ki-Kare Testi	0,855
BE Modeli	Ki-Kare Testi	0,264
BE Overtüp Modeli	Ki-Kare Testi	0,486
BE Kullanılan Gazın Tipi	Ki-Kare Testi	0,428
BE Bulgusu	Ki-Kare Testi	
-Mukozal anomali		1,000
-Ülser		0,001*
-Darlık		0,114

\* $p<0,05$  istatiksel olarak anlamli farklılık vardır.

alıŒmaya dahil edilen ve BE uygulanan hastaların hiçbirinde, tanısal veya terapötik iŒlemlere bağlı erken/geç dönemde komplikasyon veya uzamıŒ hospitalizasyon gereksinimi olmadı.

## 5. TARTIŞMA

Crohn hastalığı (CH) etiyojisi tam olarak ortaya konulmamış, gastrointestinal sistemde herhangi bir yeri tutabilen, inflamatuvar bir bağırsak hastalığıdır. En önemli klinik belirtileri karın ağrısı, ishal/konstipasyon, bulantı/kusma, kilo kaybı ve ateştir.<sup>1</sup>

Crohn hastalığının tanısının konulması ve uygulanan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için; kliniğin, endoskopik ve radyolojik bulguların, histoloji ve biyokimyasal parametrelerin birlikte kullanılmasının en doğru metot olduğu kabul edilmektedir.

Crohn hastalarının yaklaşık olarak üçte birinde hastalığın ince bağırsaklarda izole bir tutulum sergilediği bilinmektedir.<sup>2</sup> İzole ince bağırsak tutulumlu Crohn hastalığına, kolonoskopun ulaşabildiği terminal ileum kısmı etkilenmediği sürece, ileokolonoskopi yapılarak tanı konulması mümkün değildir. Bu durumun tanıda 1 ile 7 yıl arasında gecikmeye neden olduğu bildirilmiştir. Tedavide geç kalınması ise tutulan ince bağırsakta geri dönüşü olmayan hasarların (darlık, tıkanıklık, fistül) gelişmesine yol açabilir.<sup>3</sup>

Yaklaşık 20 yıldır dünya çapında giderek artan sıklıkta uygulanan ÇBE, ince bağırsak hastalıklarının tanı ve tedavisi için önemli bir yöntem haline gelmiştir. ÇBE'nin diğer yöntemlere kıyasla en önemli avantajı, biyopsi alınması ve terapötik müdahalelere imkân tanınması ile tüm ince bağırsak mukozasının görüntülenebilmesidir. Bu retrospektif çalışmada, yaklaşık 5 senelik süre zarfında (2015-2020), kliniğimizde CH şüphesiyle ÇBE işlemi yapılan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, radyolojik, enteroskopik ve histopatolojik verilerini inceledik.

İnce bağırsak tutulumunun özellikle CH tanılı hastalarda, hastalığın kötü ve şiddetli gidebileceği hakkında fikir veren objektif ve prediktif bir belirteç olduğu bilinmektedir.<sup>209</sup> Bu nedenle ileokolonoskopisi normal olmasına rağmen klinik, radyolojik ve laboratuvar olarak CH şüphesi olan hastalarda, olası ince bağırsak tutulumunun ve dolayısıyla yüksek komplikasyon gelişim riskinin azaltılması amacıyla, erken tanı konularak tedavinin erken başlanması noktasında, ÇBE'nin erken kullanımının çok önemli olduğu söylenebilir.<sup>210</sup>

Çalışmamızda, kolonoskopik incelemede ileokolonik tutulum saptanmayan ve CH şüphesi nedeni ile ÇBE yapılan hastaların (n=63) 48'inde (%76,2) CH tanısı konulmuş, 15 hastada tanı dışlanmış ve bu sayede 57 hastada (%90,4) medikal tedavinin değiştirilmesi mümkün olmuştur.

399 ÇBE işleminin değerlendirildiği bir çalışmada, CH şüphesi olan 100 hastada 122 prosedür gerçekleştirilmiş ve hastaların %60'ında ÇBE bulgularının CH ile uyumlu olduğu,

bu hastaların takip sürelerinin sonunda %38'inin CH tanısı aldığı bildirilmiştir.<sup>211</sup> Almanya'da 1765 hastada prospektif olarak gerçekleştirilen toplam 2245 ÇBE prosedürünü içeren geniş bir ÇBE veri tabanı incelenerek yapılan çalışmada, bilinen veya şüpheli CH olan 193 hastanın 91'inde (%47) patolojik bulgular olduğu bildirilmiştir.<sup>190</sup> Çalışmalar arasında ÇBE'nin tanısal veriminin değişken olması; hastaların çalışmaya dahil edilme kriterlerine, tanı koyulurken histopatolojinin göz önünde bulundurulmasına ve işlemlerin farklı merkezlerde farklı uygulayıcılar tarafından gerçekleştirilmiş olmasına bağlanabilir. Nitekim, 2008-2015 yıllarında KOÜ Gastroenteroloji Kliniği'nde uygulanan ÇBE verilerinin yayınlandığı yakın tarihli bir çalışmada, CH şüphesiyle 55 hastaya 78 adet ÇBE işlemi uygulandığı ve 31 yeni CH tanısı koyulduğu (tanı oranı %56,3) görülmektedir.<sup>178</sup> Bizim çalışmamızda CH şüphesiyle ÇBE yapılan hastalara tanı koyma oranı %76,2 ile literatürdeki diğer çalışmalar ile mukayese edildiğinde çok daha yüksektir (%38-56).<sup>211</sup> Bu yüksek tanı oranının elde edilmesinde, kliniğimiz tarafından ÇBE endikasyonu koyulurken; klinik, radyolojik ve biyokimyasal bulguların birlikte değerlendirilmesi sayesinde, işlemin CH varlığı açısından yüksek riskli hastalara uygulanmış olması rol oynamış olabileceği gibi, kapsül enteroskopi'nin çok az sayıda hastada yapılmış olması nedeni ile ÇBE işlem kararının daha kolay verilmiş olmasının veya bazı araştırmaların aksine, hastaların biyopsi sonucuyla (tipik ve uyumlu hastalara tedavi başlanması) değerlendirilmiş olmasının etkisi olmuş olabilir. Nitekim, CH tanılı 38, CH şüpheli 43 hastanın dahil edildiği 98 ÇBE işlemi içeren başka bir çalışmada, eğitimli gastroenterologlar tarafından yapıldığında ÇBE'nin, hem CH tanılı hem de CH şüpheli hastalarda tanısal veriminin sırasıyla %87 ve %79 olduğu ve ince bağırsak CH tutulumunu değerlendirmek için çok etkili bir teknik olduğu ifade edilmiştir.<sup>212</sup>

Çalışmamızda CH şüphesiyle ÇBE uyguladığımız hasta popülasyonunda (n=63) en sık klinik bulgunun karın ağrısı olduğunu saptadık. (n=38; %60,3) Bu 38 hastanın 28'inin (%73,7) nihai CH tanısı aldığı görülmektedir. Japonya'dan bildirilen bir vaka serisinde de ÇBE uygulanan ve CH tanısı alan hastaların en sık klinik bulgusunun karın ağrısı olduğu görülmektedir ve bizim çalışmamız ile benzerdir.<sup>213</sup> Buna karşın Çin'de yapılan bir çalışmada, ÇBE uygulanan hastalarda, karın ağrısının en yaygın nedeninin ince bağırsaktaki nonspesifik inflamasyon olduğu bildirilmiştir.<sup>214</sup>

Montreal ve Viyana sınıflandırmasındakine benzer şekilde, çalışmaya dahil ettiğimiz hastaları 40 yaş altı ve 40 yaş üstü olmak üzere iki gruba ayırdık. Bu iki grup arasında başvuru şikayetleri, klinik bulgular, laboratuvar parametreleri, radyolojik bulgular, ÇBE bulguları, histopatolojik inceleme sonuçları, ince bağırsak tutulum bölgeleri ve nihai CH tanısı koyulması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını inceledik. CH

şüphesiyle ÇBE uyguladığımız hastaların komorbid hastalıkları içinde HT ve DM'nin 40 yaş üstü grupta, 40 yaş altındaki gruba göre anlamlı ölçüde ( $p<0,05$ ) daha fazla görüldüğü [HT için 32 hastanın 13'ü (%40), DM için 32 hastanın 11'i (%34)] görülmektedir. (Tablo 29) TURDEP-II çalışmasında ve Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından bildirilen verilere göre, 2013 yılı itibariyle Türkiye'deki DM prevalansının sırasıyla %13,7 ve %14,5 olduğu saptanmıştır. HT prevalansının ise TURDEP-II çalışmasında %25,6 olduğu bildirilmiştir.<sup>215,216</sup> Her ne kadar bu çalışmalarda, bizim araştırmamızda olduğu gibi 40 yaşın üzerindeki DM ve HT prevalansı net olarak ifade edilmese de çalışmamızda 40 yaşın üzerindeki CH şüpheli hastalarda saptadığımız DM ve HT oranlarının toplum geneline kıyasla oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamızın izole bir hasta grubunda yapılmış olması ve sınırlı sayıda hasta içermesi sebebiyle bu sonuca ulaşmış olabiliriz.

CH şüpheli hastaların bireysel başvuru sırasında tarif ettiği şikayetlerin (karın ağrısı, anemi, kilo kaybı, bulantı/kusma), 40 yaş altı ve 40 yaş üstü gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu ( $p=0,025$ ), özellikle 40 yaş altı grupta karın ağrısının, 40 yaş üstü grupta da aneminin en belirgin semptom olarak karşımıza çıktığı görülmektedir. İlginçtir ki klinik muayene sırasında tespit edilen bulguların (karın ağrısı, ateş, ishal/kabızlık, kilo kaybı, bulantı/kusma) her iki yaş grubu arasında istatistiksel ölçüde anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır. ( $p>0,05$ ) Paragrafın başında bahsedilen diğer parametreler ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak, geniş bir örneklem büyüklüğünü içermese bile çalışmamız; CH şüphesiyle tetkik edilen hastalarda, 40 yaşın altında karın ağrısının, 40 yaşında üstünde ise aneminin, anamnez alınırken özellikle sorgulanmasının önemli olduğunu göstermektedir.

ÇBE işlemleri esnasında alınan biyopsilerin histopatolojik inceleme sonucu tanıya ulaşma ve tedavide değişiklik yapma başarısı ortadadır. Araştırmamızda mevcut klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularına ek olarak; CH için tipik ve uyumlu olan biyopsi sonuçlarının verdiği tanısal katkı sayesinde, CH şüpheli 43 hastaya (sırasıyla 21 ve 22 hastada) CH tedavisi verilmiş ve toplamda 41 hastada (sırasıyla 21 ve 20 tanesinde) nihai olarak CH tanısına ulaşılmıştır. (1 hastaya çölyak, 1 hastaya NSAİİ enteropatisi tanısı konuldu) Toplamda biyopsi sonucu CH için tipik veya uyumlu olan 43 hastanın 41'inde CH tanısı doğrulanmıştır. Klinik, radyoloji ve laboratuvar bulgularına ek olarak ÇBE sayesinde histopatolojik incelemenin dahil edilebilmesiyle tanı oranının çok yüksek rakamlara ulaşılabildiğini saptadık. Bu durum ÇBE'nin CH şüpheli hastalarda çok kıymetli olduğunu vurgulamaktadır. Patoloji sonucu CH için nonspesifik/uyumsuz olarak raporlanan 20 hastanın 7'sinde (%35) CH tanısı konulmuş ve bu hastalara da CH tedavisi verilmiştir.

ÇBE’de biyopsi alınabilmesi sayesinde, CH için uyumsuz biyopsi sonucu olan hastaların bile, doğru tanı ve tedaviye kavuşma şansının, diğer hastalıkların dışlanması sayesinde, arttığı görülmektedir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların (n=63), CH açısından ince bağırsak tutulum bölgelerinin, alınan biyopsi sonuçlarıyla olan ilişkisi değerlendirildiğinde, hem jejunumda hem de ileumda tutulum saptanan 18 hastada biyopsi sonuçlarının 6 hastada CH için tipik, 10 hastada CH ile uyumlu, 2 hastada CH ile uyumsuz; ileumda tutulum saptanan 28 hastanın 13’ünde CH için tipik, 8 hastada CH ile uyumlu, 7 hastada CH ile uyumsuz; jejunumda tutulum saptanan 11 hastanın 2’sinde CH için tipik, 4’ünde CH ile uyumlu, 5’inde CH ile uyumsuz olarak raporlandığı görüldü. Tutulum bölgeleri ile alınan biyopsi sonuçlarının Ki-Kare Testi analizi sonucu, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı. (p=0,02) Hem jejunum hem ileumda tutulum saptanan 18 hastanın 18’inin (%100) nihai CH tanısı aldığı, ileumda tutulum saptanan 28 hastanın 24’ünün (%85,7) nihai CH tanısı aldığı, jejunumda tutulum saptanan 11 hastanın 6’sının (%54,5) nihai CH tanısı aldığı görülmektedir. Özellikle ileumda tutulum görülmesinin diğer ince bağırsak segmentlerine kıyasla, nihai CH tanısı konulması noktasında, istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olduğu saptanmıştır. (p<0,05) Yakın tarihte Japonya’da yapılan, farklı endikasyonlarla 1291 hastaya 1531 ÇBE işleminin uygulandığı bir çalışmada, yapılan enteroskopi işlemlerinde, CH’nin diğer ince bağırsak segmentlerine kıyasla özellikle ileumda (199/236, %84,3) istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak ölçüde (p<0,05), tutulumu neden olduğu görülmüştür ve bizim çalışmamız ile benzerdir.<sup>213</sup> Buradan hareketle CH açısından tetkik edilen hastaların, ÇBE öncesinde yapılması önerilen kolonoskopik incelemelerinde, özellikle ileumun görüntülenmesinin ve bu bölgeden biyopsi alınmasının histopatolojik tanı desteği sayesinde nihai CH tanısına ulaşılması konusunda çok önemli bir parametre olduğu söylenebilir. Çalışmamızda ulaştığımız bu sonuçların hem Crohn hastalığının doğası ile hem de literatürdeki ilgili diğer pek çok çalışma ile uyumlu olduğu görülmüştür.<sup>217, 213</sup>

6 ayrı merkezden 704 hastanın dahil edildiği, 1444 ÇBE işleminin değerlendirildiği bir çalışmada, CH’nin ince bağırsak tutulumunun yüksek sıklığına rağmen, ileal hastalığı olan CH hastalarının %89’unda terminal ileumda tutulumun olmadığı gösterilmiştir.<sup>218</sup> Bizim serimizde çalışmaya dahil edilen CH şüpheli (n=63) tüm hastalara ÇBE işlemi öncesi kolonoskopik inceleme yapıldığı, tamamında terminal ileumun görülmüş olmasına rağmen ileokolonoskopi ile tanı konulmadığı ve bu hastaların 28’inde (%44,4) ileumda tutulumun ÇBE işleminde görüldüğü saptanmıştır (Bu hastaların 24 tanesi (%38) nihai CH tanısı almıştır). Bu durum izole ince bağırsak tutulumlu CH tanısı konulmasının ne denli zor

olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, CH olduğundan şüphelenilen hastalarda ileokolonoskopik incelemeler normal olup tanı konulmasa bile, ince bağırsak lezyonlarının araştırılması için ÇBE incelemelerinin yapılması düşünülmelidir.

Diğer yandan, işlem sırasında alınan biyopsiler sayesinde 3 hastaya çölyak hastalığı tanısı konulması mümkün olmuş ve çölyak diyeti tedavisi alması sağlanmıştır. Bir hastada intestinal tüberküloz tanısı konulmuş ve medikal tedaviyle tam iyileşme sağlanması mümkün olmuştur. İki hasta ise malignite tanısı konulmuştur (Adenokarsinom). (Tablo 36) Buradan hareketle, histopatolojik inceleme sonuçlarının, hastaların tıbbi tedavisinin sağlanması veya değiştirilmesi noktasında karar verirken sürece dahil edilmesinin çok önemli bir parametre olduğu söylenebilir. Ek olarak, CH şüphesiyle ÇBE yapılan ve biyopsi alınan hastaların toplam 8 tanesinde, CH dışında organik patoloji veya hastalık tespit edilmesi, çalışma grubumuzda ÇBE yapılma endikasyonu konulurken; klinik, radyolojik ve biyokimyasal bulguların birlikte değerlendirilmesi sayesinde yüksek riskli hastaların seçilmiş olmasının, tanı başarısını artırdığını göstermektedir.

Mevcut ESGE kılavuzları, ileokolonoskopik incelemesi CH açısından normal olup kapsül enteroskopide CH şüphesi olan hastalara cihaz destekli enteroskopi yapılmasını ve histolojik bulgular ışığında tanı konulmasını önermektedir. Kapsül enteroskopi, CH'nin değerlendirilmesinde yararlı bir tanı aracı olmasına rağmen, biyopsi alınamadığı için anormal histopatolojik bulguların ortaya konulmasını sağlayamaz. ÇBE, makroskopik endoskopik bulguların yanı sıra histolojik tanı desteği sayesinde, nihai CH tanısı konulması noktasında yüksek tanı oranına (%76,2) sahiptir.<sup>219</sup> Ayrıca ÇBE'nin terapötik müdahalelere yapılmasına imkan tanınması, kapsül enteroskopiye karşı üstünlük sağlamaktadır.

Çalışmamızda radyolojik bulguların, CH şüphesi olan hastalarda nihai CH tanısı konulmasındaki tanı desteğinin sınırlı olduğu görülmüştür. Dahil edilen 63 hastanın 36'sına BT, 41'ine MRG inceleme yapıldığı; 5 hastada (%13,8) BT bulgusu saptandığı, 10 hastada (%24,3) MRG bulgusu saptandığı tespit edilmiştir. Her iki modalitede bulgu saptanan hastaların nihai CH tanısı alma oranının ise %80 olduğu görülmektedir (BT için 5 hastadan 4'ü, MRG için 10 hastadan 8'i). Bu oran yüksek gibi görünse de CH şüphesiyle tetkik edilen ve BT'de bulgu saptanmayan 31 hastanın 25'inin (%80,6) nihai CH tanısı aldığı, MRG'de bulgu saptanmayan 31 hastanın 22'sinin (%70,9) nihai CH tanısı aldığı görülmektedir. Tek başına kullanıldığında BT ve MRG'nin, CH şüpheli hastalarda nihai CH tanısına ulaşma açısından yanlış negatif sonuçlar verebileceği ve hasta olan bireylerin tanısının atlanabileceği görülmektedir. Ancak çalışmaya dahil edilen tüm hastalara BT ve/veya MRG inceleme yapılmamış olması ve incelenen popülasyondaki hasta sayısının sınırlı olması

sebebiyle yanıtıcı sonuçlara ulaşmış olabiliriz. Nitekim literatürdeki çalışmalar incelendiğinde BT ve MRG'nin, CH şüpheli hastalara tanı koyma anlamındaki desteğinin birbirine paralel olduğu ve bunun çalışmamız ile uyumlu olduğu görüldü.<sup>220,221</sup>

Tanısal veya terapötik amaçla yapılan ÇBE işlemlerinde komplikasyon görülme oranlarının değerlendirildiği güncel yayınlarda, CH şüphesiyle yapılan tanısal ÇBE işlemlerine bağlı komplikasyon görülme oranının, diğer endikasyonlara bağlı yapılan ÇBE işlemlerine göre farklılık göstermediği, terapötik amaçlı yapılan ÇBE işlemlerinde ise özellikle stenoz sebebiyle dilatasyon uygulanmasının komplikasyon görülme riskini 4 kat kadar artırdığı, bu nedenle dilatasyon yapılması planlanan hastaların dikkatli seçilmesi gerektiği ifade edilmektedir.<sup>222</sup> Çalışmamızda ne CH şüphesiyle tanısal amaçlı yapılan ÇBE uygulamalarında ne de terapötik uygulamalarda; işlem esnasında veya erken/geç dönem takiplerde herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Bu ÇBE işleminin, bu hasta grubunda, özellikle çok sayıda işlem yapılan merkezlerde, deneyimli endoskopistler tarafından yapıldığında çok güvenli ve emniyetli olduğunu gösteren bir bulgudur ve literatür ile uyumludur.<sup>218</sup>

Bazı yayınlarda, CH'ye bağlı darlıklar veya geçirilmiş batın içi operasyonlar sonucu gelişen yapışıklıklara bağlı olarak; ÇBE işlemi sırasında istenilen ince bağırsak bölgesine ulaşılamamasından bahsedilmektedir.<sup>211</sup> Tanı konulması açısından zorluk yaratan bu durum, çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda gözlenmemiştir. Bunun nedeni, işlemlerin çpk deneyimli bir ekip tarafından yapılmış olması veya çalışma grubunda CH nedeni ile cerrahi geçiren hasta bulunmaması olabilir.

CH şüphesi sebebiyle yapılan ÇBE işlemlerinin retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmamız, ülkemizde bu hasta grubunda yapılmış büyük çalışmalardan birisidir. Çalışmamız; işlem sırasında biyopsi alınması ve histopatolojik incelemeye imkân tanınması sayesinde, özellikle CH şüphesi olan hasta grubunda yüksek tanı oranı ve erken tedaviye başlanması sayesinde, geri dönüşü olmayan komplikasyonların önlenmesi noktasında potansiyeli olan ÇBE'nin ne kadar kıymetli bir tetkik olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, çalışmamızın bazı eksik yönleri de bulunmaktadır. Öncelikle çalışmanın retrospektif ve tek merkezli olarak yapılmış olması, ÇBE işlemi uygulanacak hastaların seçiminde objektif bir kriterin olmaması, ÇBE işlemlerinde endoskopik aktivite puanlarının hesaplanmamış olması, CH tanılı veya şüpheli tüm hastalara ÇBE uygulanmamış olması veri kaybına yol açmış ve ÇBE'nin Crohn hastalığının tanı ve tedavisine katkısının saptanması konusunda eksiklik oluşturmuş olabilir. Tüm hastalara BT veya MRG inceleme gibi kesitsel incelemelerin yapılmamış olması ve görüntüleme yapılan hastaların örneklem



büyüküğünün yetersizliğı yüzünden, ÇBE ile radyolojik incelemenin tanısal katkısının karşılaştırılması yeterince yapılmamış olabilir. Öteki yandan, komplet enteroskopinin (n=21) tüm vakalara yapılmamış olması nedeniyle hafif aktiviteli CH'si olan bazı hastalara tanı konulamamış olabilir.

ÇBE işlemleri uygulayan ekibimiz, diğer enteroskopik tekniklerde dahil olmak üzere her türlü endoskopik işlem açısından son derece tecrübeli olduğu için çalışmamız sonucunda saptadığımız yüksek etkinlik ve güvenliliğın genel uygulayıcılar için de geçerli olacağını söylemek doğru olmayacaktır. Güncel çalışmada, işlemleri yapan uygulayıcıların öğrenme süre ve süreci değerlendirilmemiş, uygulayıcılar arası karşılaştırma yapılmamıştır. Mevcut kılavuzlar ve uzlaşi raporlarında önerildiğı üzere, CH şüpheli hastalarda ÇBE işlemleri öncesi yapılması önerilen kapsül enteroskopi çalışmaya dahil ettiğimiz çok az hastada (n=11) yapılabilmektedir.<sup>173</sup> Bu nedenle KE ile ÇBE işlemleri arasında etkinlik ve başarı kıyaslaması yapılamamıştır. Ülkemizde KE'nin seyrek kullanımının nedeninin, KE'nin maliyetinin ÇBE uygulama fiyatlarına göre çok daha yüksek olması olduğunu düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; ince bağırsak tutulumlu CH, tanısı zor konulan ve komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır. CH'den şüphelenilen ancak ileokolonoskopisi normal olan hastalarda, ÇBE sayesinde, CH tanısının gecikmeden konulması ve erkenden tedavi başlanılarak geri dönüşümsüz komplikasyonların önlenmesi mümkün olmaktadır. Doğru endikasyonda, özellikle klinik bulguların, radyolojik bulguların ve biyokimyasal parametrelerin kılavuzluğunda kullanılması, nihai tanı oranının artırılması için en doğru metot gibi gözükmektedir. Bu uygulama, özellikle tecrübeli klinikler tarafından gerçekleştirildiğinde oldukça etkili ve güvenlidir.



## 7. ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı klinik, laboratuvar veya radyolojik açıdan Crohn hastalığı şüphesi bulunduğu için Çift Balonlu Enteroskopi yapılan hastaların retrospektif olarak incelenmesi sayesinde, Çift Balonlu Enteroskopi ile alınan biyopsilerin ve yapılan histolojik incelemenin tanı ve tedavi ile takip sonuçları üzerine etkisinin olup olmadığının değerlendirilmesidir. Diğer yandan biyopsi alınması başarısı ve tanı üzerine etkisi olabilecek faktörler ve işlem güvenliliğinin değerlendirilmesi de planlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Haziran 2015 ile Haziran 2020 tarihleri arasında, KOÜ Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından; Crohn hastalığı şüphesiyle Çift Balonlu Enteroskopi yapılan hastalara ait veriler, hastane kayıt sistemi, poliklinik-endoskopi ünitesi işlem kayıt defterleri incelenerek tespit edildi. Klinik (karın ağrısı, ishal/konstipasyon, kilo kaybı, bulantı/kusma, ateş) ve/veya laboratuvar (anemi, hipoalbuminemi, crp veya sedimantasyon yüksekliği) ya/ya da radyolojik (BT-MR incelemede ince bağırsaklarda ödem-duvar kalınlık artışı v.b.) olarak Crohn hastalığı şüphesi bulunduğu için ÇBE yapılmış hastaların çalışmaya uygun olup olmadığı değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun olan toplamda 63 hasta çalışmaya alındı. On sekiz yaşından küçük olan hastalar, tetkiklerinde ve ÇBE işlemine ait bilgi notlarında eksiklik bulunanlar çalışma dışında bırakıldı.

**Bulgular:** CH şüphesiyle 63 hastaya (37 erkek; ortalama yaş  $40,02 \pm 9,63$ ) toplam 111 ÇBE işlemi yapılmıştı. İşlem yapılan hastaların 57 (%90,4)'sinde patolojik bulgu (53 hastada ülser, 27 hastada mukozal anomali, 20 hastada darlık) tespit edildi. 63 hastanın 48'inde CH tanısı doğrulanırken, 3 hastaya çölyak hastalığı, 2 hastaya NSAİİ ilişkili enteropati, 2 hastaya adenokarsinom, 1 hastaya intestinal tüberküloz ve 1 hastaya ülsere jejunoileit tanısı konuldu. Alınan biyopsilerin histolojisinin 21 (%33,3) hastada CH için tipik, 22 (%34,9) hastada CH ile uyumlu, 20 (%31,7) hastada ise nonspesifik/uyumsuz olarak raporlandığı ve bu hastaların nihai CH tanısı alma oranlarının sırasıyla; %100 (n=21), %90,9 (n=20) ve %35 (n=7) olduğu görüldü. CH şüpheli hastalarda ÇBE'nin tanı veriminin %76,4 olduğu saptandı.

**Sonuçlar:** İnce bağırsak tutulumlu CH, tanı konulmasının zor olduğu, komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır. CH'den şüphelenilen ancak ileokolonoskopisi normal olan hastalarda, ÇBE sayesinde kesinleşmiş CH tanısı konulması mümkün olmaktadır. Doğru endikasyonda, özellikle klinik, radyolojik ve biyokimyasal belirteçlerin ışığında

kullanılması, tanı oranının artırılmasını sağlayan en önemli yöntemdir. Bu uygulama tecrübeli kliniklerde uygulandığında son derece etkili ve güvenlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Crohn Hastalığı, Çift Balonlu Enteroskopi



## 8. ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to evaluate whether the biopsies taken by Double Balloon Enteroscopy and histological examination have an effect on diagnosis, treatment and follow-up results by retrospectively examining patients who underwent Double Balloon Enteroscopy because of clinical, laboratory or radiological suspicion of Crohn's disease. On the other hand, it is planned to evaluate the factors that may have an impact on the success of biopsy taking and diagnosis, and the safety of the procedure.

**Materials and Methods:** Between June 2015 and June 2020, by Kocaeli University Gastroenterology Department; The files of the patients who underwent Double Balloon Enteroscopy with the suspicion of Crohn's disease were identified and analyzed by scanning the hospital registry system and the polyclinic and endoscopy unit procedure records. Clinically (abdominal pain, diarrhea/constipation, weight loss, nausea/vomiting, fever) and/or laboratory (anemia, CRP or increased sedimentation) and/or radiological (edema-wall thickness increase in small intestines in CT-MR examination, etc.) Patients who underwent DBE with suspected Crohn's disease were evaluated for eligibility for the study. A total of 63 patients who met the inclusion and exclusion criteria were included in the study. Patients younger than 18 years of age and those with deficiencies in their examinations and information notes on the DBE procedure were excluded from the study.

**Results:** A total of 111 DBE procedures were performed on 63 patients (37 males; mean age  $40.02 \pm 9.63$  years) with suspected CD. Pathological findings (ulcer in 53 patients, mucosal anomalies in 27 patients, and stenosis in 29 patients) were detected in 57 (90.4%) of the patients who underwent the procedure. While the diagnosis of CD was confirmed in 48 of 63 patients, 3 patients were diagnosed with celiac disease, 2 patients with NSAID-associated enteropathy, 2 patients with adenocarcinoma, 1 patient with intestinal tuberculosis, and 1 patient with ulcerated jejunoileitis. The histology of the biopsies taken was typical for CD in 21 (33.3%) patients, consistent with CD in 22 (34.9%) patients, and reported as nonspecific/inconsistent in 20 (31.7%) patients, and the rate of final diagnosis of CD for these patients was significantly higher. Respectively; It was observed that it was 100% (n=21), 90.9% (n=20) and 35% (n=7). The diagnostic yield of DBE was found to be 76.4%, as it provides histopathological diagnostic support by allowing biopsy in patients with suspected CD.

**Conclusion:** Small bowel involvement CD is a difficult to diagnose disease that can lead to complications. In patients with suspected CD but with normal ileocolonoscopy, it is possible to make a definitive diagnosis of CD, especially thanks to the histological diagnosis of DBE. Using it in the right indication, especially in the light of clinical, radiological and biochemical markers, is the most important method to increase the diagnosis rate. This application is extremely effective and safe when applied in experienced clinics.

**Key words:** Crohn's Disease, Double Balloon Enteroscopy



## 9. KAYNAKÇA

1. Cosnes, A., Dupuy, A., Revuz, J., Delchier, J. C., Contou, J. F., Gendre, J. P., & Cosnes, J. (1998). Long-term evolution of oral localization of Crohn's disease. *Gastroenterology*, (114), A956.
2. Lashner, B. A. (2000). Clinical features, laboratory findings, and course of Crohn's disease. *Inflammatory bowel disease*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 305-14.
3. Pimentel, M., Chang, M., Chow, E. J., Tabibzadeh, S., Kirit-Kiriak, V., Targan, S. R., & Lin, H. C. (2000). Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*, 95(12), 3458-3462.
4. Yamamoto, H., Sekine, Y., Sato, Y., Higashizawa, T., Miyata, T., Iino, S., ... & Sugano, K. (2001). Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointestinal endoscopy*, 53(2), 216-220.
5. Mönkemüller, K., Weigt, J., Treiber, G., Kolfenbach, S., Kahl, S., Röcken, C., ... & Malfertheiner, P. (2006). Diagnostic and therapeutic impact of double-balloon enteroscopy. *Endoscopy*, 38(01), 67-72.
6. Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Crohn's disease. *The Lancet*, 380(9853), 1590-1605.
7. Thia, K. T., Sandborn, W. J., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., & Loftus Jr, E. V. (2010). Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*, 139(4), 1147-1155.
8. Ginzburg, L. (1986). Regional enteritis: historical perspective (B. Crohn and L. Ginzburg). *Gastroenterology*, 90(5 Pt 1), 1310-1311.
9. Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P., & Hashash, J. G. (2018). A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-month*, 64(2), 20-57.
10. Molodecky, N. A., Soon, S., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Ferris, M., Chernoff, G., ... & Kaplan, G. G. (2012). Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 142(1), 46-54.
11. Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., & Cortot, A. (2011). Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140(6), 1785-1794.
12. Thia, K. T., Loftus Jr, E. V., Sandborn, W. J., & Yang, S. K. (2008). An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 103(12), 3167-3182.
13. Ng, S. C., Tang, W., Ching, J. Y., Wong, M., Chow, C. M., Hui, A. J., ... & Chan, F. K. (2013). Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology*, 145(1), 158-165.
14. Kirsner, J. B. (1995). Overview of etiology, pathogenesis, and epidemiology of inflammatory bowel disease. *Bockus Gastroenterology*, 1293-1325.
15. Fiocchi, C. (1998). Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*, 115(1), 182-205.
16. Halme, L., Paavola-Sakki, P., Turunen, U., Lappalainen, M., Färkkilä, M., & Kontula, K. (2006). Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, 12(23), 3668.
17. Yang, H., McElree, C., Roth, M. P., Shanahan, F., Targan, S. R., & Rotter, J. I. (1993). Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut*, 34(4),

517-524.

18. Vermeire, S. (2004). NOD2/CARD15: relevance in clinical practice. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 18(3), 569-575.
19. Brand, S. (2009). Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*, 58(8), 1152-1167.
20. Scaldaferri, F., & Fiocchi, C. (2007). Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis. *Journal of digestive diseases*, 8(4), 171-178.
21. Glassman, M. S., Newman, L., Berezin, S., & Gryboski, J. D. (1990). Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*, 85(7).
22. Koletzko, S., Sherman, P., Corey, M., Griffiths, A., & Smith, C. (1989). Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *BMJ: British Medical Journal*, 298(6688), 1617.
23. Higuchi, L. M., Khalili, H., Chan, A. T., Richter, J. M., Bousvaros, A., & Fuchs, C. S. (2012). A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *The American journal of gastroenterology*, 107(9), 1399.
24. van der Heide, F., Wassenaar, M., van der Linde, K., Spoelstra, P., Kleibeuker, J. H., & Dijkstra, G. (2011). Effects of active and passive smoking on Crohn's disease and ulcerative colitis in a cohort from a regional hospital. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 23(3), 255-261.
25. Ungaro, R., Bernstein, C. N., Geary, R., Hviid, A., Kolho, K. L., Kronman, M. P., ... & Atreja, A. (2014). Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 109(11), 1728-1738.
27. Lakatos, P. L. (2009). Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress?. *Digestive Diseases*, 27(3), 215-225.
28. Dam, A. N., Berg, A. M., & Farraye, F. A. (2013). Environmental influences on the onset and clinical course of Crohn's disease—Part 1: An overview of external risk factors. *Gastroenterology & hepatology*, 9(11), 711.
29. Honda, K., & Littman, D. R. (2012). The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annual review of immunology*, 30, 759-795.
30. Andoh, A., Sakata, S., Koizumi, Y., Mitsuyama, K., Fujiyama, Y., & Benno, Y. (2007). Terminal restriction fragment length polymorphism analysis of the diversity of fecal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*, 13(8), 955-962.
31. Fujimoto, T., Imaeda, H., Takahashi, K., Kasumi, E., Bamba, S., Fujiyama, Y., & Andoh, A. (2013). Decreased abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* in the gut microbiota of Crohn's disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 28(4), 613-619.
32. Sheehan, D., Moran, C., & Shanahan, F. (2015). The microbiota in inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology*, 50(5), 495-507.
33. Peterson, D. A., Frank, D. N., Pace, N. R., & Gordon, J. I. (2008). Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell host & microbe*, 3(6), 417-427.
34. Darfeuille-Michaud, A., Boudeau, J., Bulois, P., Neut, C., Glasser, A. L., Barnich, N., ... & Colombel, J. F. (2004). High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 127(2), 412-421.



35. Ahmed, I., Roy, B. C., Khan, S. A., Septer, S., & Umar, S. (2016). Microbiome, metabolome and inflammatory bowel disease. *Microorganisms*, 4(2), 20.
36. Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., Lakhdari, O., Bermúdez-Humarán, L. G., Gratadoux, J. J., ... & Langella, P. (2008). *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(43), 16731-16736.
37. Loubinoux, J., Bronowicki, J. P., Pereira, I. A., Mougénel, J. L., & Le Faou, A. E. (2002). Sulfate-reducing bacteria in human feces and their association with inflammatory bowel diseases. *FEMS microbiology ecology*, 40(2), 107-112.
38. Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., & Andoh, A. (2018). Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical journal of gastroenterology*, 11(1), 1-10.
39. Froicu, M., & Cantorna, M. T. (2007). Vitamin D and the vitamin D receptor are critical for control of the innate immune response to colonic injury. *BMC immunology*, 8(1), 1-11.
40. Mouli, V. P., & Ananthkrishnan, A. N. (2014). vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 39(2), 125-136.
41. Ananthkrishnan, A. N., Cagan, A., Gainer, V. S., Cai, T., Cheng, S. C., Savova, G., ... & Liao, K. P. (2013). Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 19(9), 1921-1927.
42. Neurath, M. F. (2014). Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*, 14(5), 329-342.
43. Mullin, G. E., Lazenby, A. J., Harris, M. L., Bayless, T. M., & James, S. P. (1992). Increased interleukin-2 messenger RNA in the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 102(5), 1620-1627.
44. Guslandi, M. (2003). Probiotics for chronic intestinal disorders. *The American journal of gastroenterology*, 98(3), 520.
45. Sheehan, A. L., Warren, B. F., Gear, M. W. L., & Shepherd, N. A. (1992). Fat-wrapping in Crohn's disease: pathological basis and relevance to surgical practice. *Journal of British Surgery*, 79(9), 955-958.
46. Shelley-Fraser, G., Borley, N. R., Warren, B. F., & Shepherd, N. A. (2012). The connective tissue changes of Crohn's disease. *Histopathology*, 60(7), 1034-1044.
47. Koukoulis, G., Ke, Y., Henley, J. D., & Cummings, O. W. (2001). Obliterative muscularization of the small bowel submucosa in Crohn disease: a possible mechanism of small bowel obstruction. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 125(10), 1331-1334.
48. Westcott, E. D., Mattacks, C. A., Windsor, A. C., Knight, S. C., & Pond, C. M. (2006). Perinodal adipose tissue and fatty acid composition of lymphoid tissues in patients with and without Crohn's disease and their implications for the etiology and treatment of CD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1072(1), 395-400.
49. Greenstein, A. J., Mann, D., Sachar, D. B., & Aufses Jr, A. H. (1985). Free perforation in Crohn's disease: I. A survey of 99 cases. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*, 80(9).
50. Dourmashkin, R. R., Davies, H., Wells, C., Shah, D., Price, A., O'Morain, C. O. L. M., & Levi, J. (1983). Epithelial patchy necrosis in Crohn's disease. *Human pathology*, 14(7), 643-648.
51. Ming, S. C. (1965). Hemorrhagic necrosis of the gastrointestinal tract and its relation to cardiovascular status. *Circulation*, 32(3), 332-341.

52. Price, A. B., & Morson, B. C. (1975). Inflammatory bowel disease: the surgical pathology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Human pathology*, 6(1), 7-29.
53. Cook, M. G. (1972). The size and histological appearances of mesenteric lymph nodes in Crohn's disease. *Gut*, 13(12), 970.
54. Oberhuber, G. E. O. R. G., Puspok, A., Oesterreicher, C. H. R. I. S. T. I. A. N., Novacek, G. O. T. T. F. R. I. E. D., Zauner, C. H. R. I. S. T. I. A. N., Burghuber, M. A. R. E. N., ... & Wrba, F. R. I. T. Z. (1997). Focally enhanced gastritis: a frequent type of gastritis in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 112(3), 698-706.
55. Yao, K., Iwashita, A., Yao, T., Takemura, S., Furukawa, K., Matsui, T., & Aoyagi, K. (1996). Increased numbers of macrophages in noninflamed gastroduodenal mucosa of patients with Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*, 41(11), 2260-2267.
56. Farhan, A. J. (2002). Cytokine gene polymorphisms and their impact on liver transplant rejection. The University of Manchester (United Kingdom).
57. Nugent, F. W., Richmond, M., & Park, S. K. (1977). Crohn's disease of the duodenum. *Gut*, 18(2), 115-120.
58. Abdullah, B. A., Gupta, S. K., Croffie, J. M., Pfefferkorn, M. D., Molleston, J. P., Corkins, M. R., & Fitzgerald, J. F. (2002). The role of esophagogastroduodenoscopy in the initial evaluation of childhood inflammatory bowel disease: a 7-year study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 35(5), 636-640.
59. Annunziata, M. L., Caviglia, R., Papparella, L. G., & Cicala, M. (2012). Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Digestive diseases and sciences*, 57(6), 1618-1623.
60. Culliford, A., Markowitz, D., Rotterdam, H., & Green, P. H. (2004). Scalloping of duodenal mucosa in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 10(3), 270-273.
61. Ariyama, J., Wehlin, L., Lindstrom, C. G., Wenkert, A., & Roberts, G. M. (1980). Gastroduodenal erosions in Crohn's disease. *Gastrointestinal radiology*, 5(1), 121-125.
62. Wright, C. L., & Riddell, R. H. (1998). Histology of the stomach and duodenum in Crohn's disease. *The American journal of surgical pathology*, 22(4), 383-390.
63. Gleason, T. H., & Patterson, S. D. (1982). The pathology of *Yersinia enterocolitica* ileocolitis. *The American journal of surgical pathology*, 6(4), 347-355.
64. Goldstein, N., & Dulai, M. (2006). Contemporary morphologic definition of backwash ileitis in ulcerative colitis and features that distinguish it from Crohn disease. *American journal of clinical pathology*, 126(3), 365-376.
65. Zippi, M., Colaiacomo, M. C., Marcheggiano, A., Pica, R., Paoluzi, P., Iaiani, G., ... & Maccioni, F. (2006). Mesenteric adenitis caused by *Yersinia pseudotuberculosis* in a patient subsequently diagnosed with Crohn's disease of the terminal ileum. *World journal of gastroenterology: WJG*, 12(24), 3933.
66. Fraquelli, M., Colli, A., Casazza, G., Paggi, S., Colucci, A., Massironi, S., ... & Conte, D. (2005). Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology*, 236(1), 95-101.
67. Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S., & Colombel, J. (2006). The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 55(6), 749-753.
68. Aldhous, M. C., Drummond, H. E., Anderson, N., Smith, L. A., Arnott, I. D., & Satsangi, J. (2007). Does cigarette smoking influence the phenotype of Crohn's disease? Analysis using the Montreal classification. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 102(3), 577-588.

69. Lichtenstein, G. R., Hanauer, S. B., & Sandborn, W. J. (2009). ACG Practice Guidelines: Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*, 104(2), 465-83.
70. Munkholm, P., Langholz, E., Davidsen, M., & Binder, V. (1995). Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 30(7), 699-706.
71. Sands, B. E. (2009). Epidemiology of inflammatory bowel disease and overview of pathogenesis. *Rhode Island Medical Journal*, 92(3), 73.
72. Eglinton, T. W., Barclay, M. L., Geary, R. B., & Frizelle, F. A. (2012). The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Diseases of the colon & rectum*, 55(7), 773-777.
73. Bayrakçı, İ. (2017). Crohn hastalarında gastrointestinal tutulum lokalizasyonlarının ve klinik bulguların retrospektif değerlendirilmesi.
74. Auvin, S., Molinié, F., Gower-Rousseau, C., Brazier, F., Merle, V., Grandbastien, B., ... & Turck, D. (2005). Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 41(1), 49-55.
75. Poggioli, G., Stocchi, L., Laureti, S., Selleri, S., Marra, C., Salone, M. C., & Cavallari, A. (1997). Duodenal involvement of Crohn's disease. *Diseases of the colon & rectum*, 40(2), 179-183.
76. Farmer, R. G., Easley, K. A., & Rankin, G. B. (1993). Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. *Digestive diseases and sciences*, 38(6), 1137-1146.
77. Demir, N., & Erzin, Y. Z. (2014). İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Klinik Belirti-ler. *Güncel Gastroenteroloji*, 18(4).
78. Guindi, M., & Riddell, R. H. (2004). Indeterminate colitis. *Journal of Clinical Pathology*, 57(12), 1233-1244.
79. Sandborn, W. J., Fazio, V. W., Feagan, B. G., & Hanauer, S. B. (2003). AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*, 125(5), 1508-1530.
80. Ardizzone, S., Puttini, P. S., Cassinotti, A., & Porro, G. B. (2008). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Digestive and liver disease*, 40, S253-S259.
81. Das, K. M. (1999). Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease (new insights into autoimmune pathogenesis). *Digestive diseases and sciences*, 44(1), 1-13.
82. Orchard, T. R., Wordsworth, B. P., & Jewell, D. P. (1998). Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*, 42(3), 387-391.
83. Miller, M. M. (1984). Ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, psoriatic arthritis, and arthritis of inflammatory bowel disease. *Primary care*, 11(2), 271-282. Bourikas LA, Papadakis KA. *Musculoskeletal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease*. *academic.oup.com*. 2009;15(12):1915-1924. doi:10.1002/ibd.20942
85. Van den Bosch, F., Kruithof, E., De Vos, M., De Keyser, F., & Mielants, H. (2000). Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF- $\alpha$  blockade with infliximab on articular symptoms. *The Lancet*, 356(9244), 1821-1822.
86. Bernstein, C. N., Blanchard, J. F., Leslie, W., Wajda, A., & Yu, B. N. (2000). The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Annals of internal medicine*, 133(10), 795-799.
87. Haderslev, K. V., Tjellesen, L., Sorensen, H. A., & Staun, M. (2000). Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 119(3), 639-646.

88. Orchard, T. R., Chua, C. N., Ahmad, T., Cheng, H., Welsh, K. I., & Jewell, D. P. (2002). Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology*, 123(3), 714-718.
89. Kimble, R. M., Tickler, A. K., Nicholls, V. S., & Cleghorn, G. (2002). Successful topical tacrolimus (FK506) therapy in a child with pyoderma gangrenosum. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 34(5), 555-557.
90. Suhler, E. B., Smith, J. R., Wertheim, M. S., Lauer, A. K., Kurz, D. E., Pickard, T. D., & Rosenbaum, J. T. (2005). A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Archives of Ophthalmology*, 123(7), 903-912.
91. Chapman, R. (1999). Hepatobiliary disease in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel disease 3rd edition*. Colorado: Churchill Livingstone, 637-44.
92. Osmanoğlu, N., Tekin, F., Ozütemiz, O., Ersöz, G., & Tekeşin, O. (2005). The prevalence of inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 16(4), 240-241.
93. Grossman, M. S., & Nugent, F. W. (1967). Urolithiasis as a complication of chronic diarrheal disease. *The American journal of digestive diseases*, 12(5), 491-498.
94. Present, D. H., Rabinowitz, J. G., Banks, P. A., & Janowitz, H. D. (1969). Obstructive hydronephrosis: A frequent but seldom recognized complication of granulomatous disease of the bowel. *New England Journal of Medicine*, 280(10), 523-528.
95. Verbanck, J., Lameire, N., Praet, M., Ringoir, S., Elevation, A., & Barbier, F. (1979). Renal amyloidosis as complication of Crohn's disease. *Acta Clinica Belgica*, 34(1), 6-13.
96. Yassinger, S., Adelman, R., Cantor, D., Halsted, C. H., & Bolt, R. J. (1976). Association of inflammatory bowel disease and large vascular lesions. *Gastroenterology*, 71(5), 844-846.
97. Pariente, B., Cosnes, J., Danese, S., Sandborn, W. J., Lewin, M., Fletcher, J. G., ... & Lémann, M. (2011). Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. *Inflammatory bowel diseases*, 17(6), 1415-1422.
98. Bakan, S., Olgun, D. C., Kandemirli, S. G., Tutar, O., Samanci, C., Dikici, S., ... & Mihmanli, I. (2015). Perianal fistula with and without abscess: assessment of fistula activity using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Iranian Journal of Radiology*, 12(4).
99. Cosnes, J., Bourrier, A., Nion-Larmurier, I., Sokol, H., Beaugerie, L., & Seksik, P. (2012). Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut*, 61(8), 1140-1145.
100. Buisson, A., Chevaux, J. B., Allen, P. B., Bommelaer, G., & Peyrin-Biroulet, L. (2012). The natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 35(6), 625-633.
101. Farrell, R. J., & Peppercorn, M. A. (2016). Overview of the medical management of mild to moderate Crohn disease in adults. *UpToDate*, Waltham, MA. Updated July, 28.
102. Best, W. R., Bectel, J. M., Singleton, J. W., & Kern Jr, F. (1976). Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*, 70(3), 439-444.
103. Rutgeerts, P., D'Haens, G., Targan, S., Vasiliauskas, E., Hanauer, S. B., Present, D. H., ... & Van Deventer, S. J. (1999). Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 117(4), 761-769.
104. Travis, S. P. L., Stange, E. F., Lémann, M., Öresland, T., Chowers, Y., Forbes, A., ... & Mortensen, N. J. (2006). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*, 55(suppl 1), i16-i35.

105. Caprilli, R., Andreoli, A., Capurso, L. T., Corrao, G., ALBASIO, G., Gioieni, A., ... & gruppo italiano per lo studio del colon e del retto (GISC). (1994). Oral mesalazine (5-aminosalicylic acid; Asacol) for the prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 8(1), 35-43.
106. Rutgeerts, P., Geboes, K., Vantrappen, G., Kerremans, R., Coenegrachts, J. L., & Coremans, G. (1984). Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut*, 25(6), 665-672.
107. Aygün B., Uzmanlık Tezi, İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında P-Anca Ve Asca'nın Tanıdaki Rolü. (2008)
108. Levine, A., Griffiths, A., Markowitz, J., Wilson, D. C., Turner, D., Russell, R. K., ... & Hyams, J. S. (2011). Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflammatory bowel diseases*, 17(6), 1314-1321.
109. Vermeire, S., Van Assche, G., & Rutgeerts, P. (2004). C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 10(5), 661-665.
110. Angriman, I., Scarpa, M., D'Inca, R., Basso, D., Ruffolo, C., Polese, L., ... & Plebani, M. (2007). Enzymes in feces: useful markers of chronic inflammatory bowel disease. *Clinica chimica acta*, 381(1), 63-68.
111. Cohavy, O., Bruckner, D., Gordon, L. K., Misra, R., Wei, B., Eggena, M. E., ... & Braun, J. (2000). Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. *Infection and immunity*, 68(3), 1542-1548.
112. Peyrin-Biroulet, L., Standaert-Vitse, A., Branche, J., & Chamaillard, M. (2007). IBD serological panels: facts and perspectives. *Inflammatory bowel diseases*, 13(12), 1561-1566.
113. Reumaux, D., Sendid, B., Poulain, D., Duthilleul, P., Dewit, O., & Colombel, J. F. (2003). Serological markers in inflammatory bowel diseases. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 17(1), 19-35.
114. Furukawa, A., Saotome, T., Yamasaki, M., Maeda, K., Nitta, N., Takahashi, M., ... & Sakamoto, T. (2004). Cross-sectional imaging in Crohn disease. *Radiographics*, 24(3), 689-702.
115. Thoeni, R. F., & Cello, J. P. (2006). CT imaging of colitis. *Radiology*, 240(3), 623-638.
116. Hara, A. K., & Swartz, P. G. (2009). CT enterography of Crohn's disease. *Abdominal imaging*, 34(3), 289-295.
117. Sailer, J., Peloschek, P., Schober, E., Schima, W., Reinisch, W., Vogelsang, H., ... & Turetschek, K. (2005). Diagnostic value of CT enteroclysis compared with conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *American Journal of Roentgenology*, 185(6), 1575-1581.
118. Leyendecker, J. R., Bloomfeld, R. S., DiSantis, D. J., Waters, G. S., Mott, R., & Bechtold, R. E. (2009). MR enterography in the management of patients with Crohn disease. *Radiographics*, 29(6), 1827-1846.
119. Coremans, G., Rutgeerts, P., Geboes, K., Van den Oord, J., Ponette, E., & Vantrappen, G. (1984). The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointestinal endoscopy*, 30(3), 167-172.
120. Modigliani, R., Mary, J. Y., Simon, J. F., Cortot, A., Soule, J. C., Gendre, J. P., & Rene, E. (1990). Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease: evolution on prednisolone. *Gastroenterology*, 98(4), 811-818.
121. ÖZDEN, A., & KUCUKAY, M. B. (2017). inflamatuvar barsak hastalıklarında Entamoeba histolytica süperenfeksiyonu ülkemizde bir sorun mu?. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 16(2),

122. Rutgeerts, P., Onette, E., Vantrappen, G., Geboes, K., Broeckaert, L., & Talloen, L. (1980). Crohn's disease of the stomach and duodenum: a clinical study with emphasis on the value of endoscopy and endoscopic biopsies. *Endoscopy*, 12(06), 288-294.
123. Danzi, J. T., Farmer, R. G., Sullivan Jr, B. H., & Rankin, G. B. (1976). Endoscopic features of gastroduodenal Crohn's disease. *Gastroenterology*, 70(1), 9-13.
124. Dionisio, P. M., Gurudu, S. R., Leighton, J. A., Leontiadis, G. I., Fleischer, D. E., Hara, A. K., ... & Sharma, V. K. (2010). Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 105(6), 1240-1248.
125. Monteiro, S., Boal Carvalho, P., Dias de Castro, F., Magalhães, J., Machado, F., Moreira, M. J., ... & Cotter, J. (2015). Capsule endoscopy: diagnostic accuracy of Lewis score in patients with suspected Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 21(10), 2241-2246.
126. Hall, B., Holleran, G., Costigan, D., & McNamara, D. (2013). Capsule endoscopy: high negative predictive value in the long term despite a low diagnostic yield in patients with suspected Crohn's disease. *United European gastroenterology journal*, 1(6), 461-466.
127. Park, S. K., Ye, B. D., Kim, K. O., Park, C. H., Lee, W. S., Jang, B. I., ... & Korean Gut Image Study Group. (2015). Guidelines for video capsule endoscopy: emphasis on Crohn's disease. *Clinical Endoscopy*, 48(2), 128.
128. Spada, C., Shah, S. K., Riccioni, M. E., Spera, G., Marchese, M., Iacopini, F., ... & Costamagna, G. (2007). Video capsule endoscopy in patients with known or suspected small bowel stricture previously tested with the dissolving patency capsule. *Journal of clinical gastroenterology*, 41(6), 576-582.
129. Oshitani, N., Yukawa, T., Yamagami, H., Inagawa, M., Kamata, N., Watanabe, K., ... & Arakawa, T. (2006). Evaluation of deep small bowel involvement by double-balloon enteroscopy in Crohn's disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 101(7), 1484-1489.
130. Kopylov, U., Yablecovitch, D., Lahat, A., Neuman, S., Levhar, N., Greener, T., ... & Eliakim, R. (2015). Detection of small bowel mucosal healing and deep remission in patients with known small bowel Crohn's disease using biomarkers, capsule endoscopy, and imaging. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 110(9), 1316-1323.
131. Yamamoto, H., Yano, T., Kita, H., Sunada, K., Ido, K., & Sugano, K. (2003). New system of double-balloon enteroscopy for diagnosis and treatment of small intestinal disorders. *Gastroenterology*, 125(5), 1556.
132. Pata, C., Akyüz, Ü., Erzin, Y., & Mercan, A. (2010). Double-balloon enteroscopy: the diagnosis and management of small bowel diseases. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 21(4), 353-359.
133. Akarsu, M., Celtik, A., & Akpınar, H. (2014). Diagnostic and therapeutic efficacy of double-balloon enteroscopy in patients with small intestinal diseases: single-center experience in 513 procedures. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 25(4), 374-380.
134. Daperno, M., D'Haens, G., Van Assche, G., Baert, F., Bulois, P., Maunoury, V., ... & Rutgeerts, P. (2004). Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointestinal endoscopy*, 60(4), 505-512.
135. Mary, J. Y., & Modigliani, R. (1989). Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Gut*, 30(7), 983-989.

136. Finkelstein, S. D., Sasatomi, E., & Regueiro, M. (2002). Pathologic features of early inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics*, 31(1), 133-145.
137. Tanaka, M., Riddell, R. H., Saito, H., Soma, Y., Hidaka, H., & Kudo, H. (1999). Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 34(1), 55-67.
138. Yantiss, R. K., & Odze, R. D. (2006). Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology*, 48(2), 116-132.
139. Kleer, C. G., & Appelman, H. D. (2001). Surgical pathology of Crohn's disease. *Surgical Clinics of North America*, 81(1), 13-30.
140. Odze, R. D., & Goldblum, J. R. (2014). *Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas E-Book*. Elsevier Health Sciences.
141. Melmed, G. Y., Elashoff, R., Chen, G. C., Nastaskin, I., Papadakis, K. A., Vasiliauskas, E. A., ... & Targan, S. R. (2007). Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(5), 602-608.
142. Tursi, A., Elisei, W., Giorgetti, G., Aiello, F., & Brandimarte, G. (2011). Inflammatory manifestations at colonoscopy in patients with colonic diverticular disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 33(3), 358-365.
143. Siegel, C. A., Whitman, C. B., Spiegel, B. M., Feagan, B., Sands, B., Loftus, E. V., ... & Peyrin-Biroulet, L. (2018). Development of an index to define overall disease severity in IBD. *Gut*, 67(2), 244-254.
144. Dassopoulos, T., Sultan, S., Falck-Ytter, Y. T., Inadomi, J. M., & Hanauer, S. B. (2013). American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- $\alpha$  biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology*, 145(6), 1464-1478.
145. Ford, A. C., Khan, K. J., Talley, N. J., & Moayyedi, P. (2011). 5-aminosalicylates prevent relapse of Crohn's disease after surgically induced remission: systematic review and meta-analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 106(3), 413-420.
146. Sandborn, W. J., Feagan, B. G., & Lichtenstein, G. R. (2007). Medical management of mild to moderate Crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 26(7), 987-1003.
147. Prantera, C., Lochs, H., Grimaldi, M., Danese, S., Scribano, M. L., Gionchetti, P., & Retic Study Group. (2012). Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology*, 142(3), 473-481.
148. Mowat, C., Cole, A., Windsor, A. L., Ahmad, T., Arnott, I., Driscoll, R., ... & IBD Section of the British Society of Gastroenterology. (2011). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 60(5), 571-607.
149. Rezaie, A., Kuenzig, M. E., Benchimol, E. I., Griffiths, A. M., Otley, A. R., Steinhart, A. H., ... & Seow, C. H. (2015). Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).
150. Faubion Jr, W. A., Loftus Jr, E. V., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., & Sandborn, W. J. (2001). The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*, 121(2), 255-260.
151. Zachos, M., Tondeur, M., & Griffiths, A. M. (2007). Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD000542.

152. Malani, P. N. (2012). Harrison's principles of internal medicine. *Jama*, 308(17), 1813-1814.
153. Chande, N., Patton, P. H., Tsoulis, D. J., Thomas, B. S., & MacDonald, J. K. (2015). Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10).
154. Patel, V., Wang, Y., MacDonald, J. K., McDonald, J. W., & Chande, N. (2014). Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8).
155. Hanauer, S. B., Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., Fedorak, R. N., Lukas, M., MacIntosh, D., ... & Pollack, P. (2006). Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology*, 130(2), 323-333.
156. Singh, S., Heien, H. C., Sangaralingham, L. R., Schilz, S. R., Kappelman, M. D., Shah, N. D., & Loftus, E. V. (2016). Comparative effectiveness and safety of infliximab and adalimumab in patients with ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 43(9), 994-1003.
157. Sands, B. E., Anderson, F. H., Bernstein, C. N., Chey, W. Y., Feagan, B. G., Fedorak, R. N., ... & van Deventer, S. J. (2004). Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*, 350(9), 876-885.
158. Ben-Horin, S., Waterman, M., Kopylov, U., Yavzori, M., Picard, O., Fudim, E., ... & Chowers, Y. (2013). Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(4), 444-447.
159. Velayos, F. S., Kahn, J. G., Sandborn, W. J., & Feagan, B. G. (2013). A test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with Crohn's disease who lose responsiveness to infliximab. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(6), 654-666.
160. Feagan, B. G., Rutgeerts, P., Sands, B. E., Hanauer, S., Colombel, J. F., Sandborn, W. J., ... & Parikh, A. (2013). Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*, 369(8), 699-710.
161. Sands, B. E., Feagan, B. G., Rutgeerts, P., Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Sy, R., ... & Hanauer, S. (2014). Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*, 147(3), 618-627.
162. Sandborn, W. J., Gasink, C., Gao, L. L., Blank, M. A., Johanns, J., Guzzo, C., ... & Feagan, B. G. (2012). Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*, 367(16), 1519-1528.
163. Yamamoto, T., & Watanabe, T. (2014). Surgery for luminal Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(1), 78.035/
164. Aberra, F. N., Lewis, J. D., Hass, D., Rombeau, J. L., Osborne, B., & Lichtenstein, G. R. (2003). Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*, 125(2), 320-327.
165. Pascua, M., Su, C., Lewis, J. D., Brensinger, C., & Lichtenstein, G. R. (2008). Meta-analysis: factors predicting post-operative recurrence with placebo therapy in patients with Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 28(5), 545-556.
166. Farmer, R. G., Whelan, G., & Fazio, V. W. (1985). Long-term follow-up of patients with Crohn's disease: relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology*, 88(6), 1818-1825.
167. Beaugerie, L., Seksik, P., Nion-Larmurier, I., Gendre, J. P., & Cosnes, J. (2006). Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 130(3), 650-656.
168. Frolkis, A. D., Dykeman, J., Negrón, M. E., Debruyne, J., Jette, N., Fiest, K. M., ... & Kaplan, G. G.



- (2013). Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*, 145(5), 996-1006.
169. Hemminki, K., Li, X., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2009). Cancer risks in Crohn disease patients. *Annals of Oncology*, 20(3), 574-580.
170. Beaugerie, L., Brousse, N., Bouvier, A. M., Colombel, J. F., Lémann, M., Cosnes, J., ... & CESAME Study Group. (2009). Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *The Lancet*, 374(9701), 1617-1625.
171. Bewtra, M., Kaiser, L. M., TenHave, T., & Lewis, J. D. (2013). Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*, 19(3), 599-613.
172. Wolff, W. I., & Shinya, H. (1973). Polypectomy via the fiberoptic colonoscope: removal of neoplasms beyond reach of the sigmoidoscope. *New England Journal of Medicine*, 288(7), 329-332.
173. Pennazio, M., Spada, C., Eliakim, R., Keuchel, M., May, A., Mulder, C. J., ... & Gralnek, I. M. (2015). Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*, 47(04), 352-386.
174. Pitchumoni, C. S., & Gidwaney, N. G. (2012). Wireless capsule endoscopy. In *Geriatric Gastroenterology* (pp. 221-226). Springer, New York, NY.
175. Fireman, Z., & Kopelman, Y. (2008). Small bowel capsule endoscopy: have we conquered the last frontier. *Isr Med Assoc J*, 10, 298-301.
176. Chong, A. K., Chin, B. W., & Meredith, C. G. (2006). Clinically significant small-bowel pathology identified by double-balloon enteroscopy but missed by capsule endoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*, 64(3), 445-449.
177. Ross, A., Mehdizadeh, S., Tokar, J., Leighton, J. A., Kamal, A., Chen, A., ... & Semrad, C. (2008). Double balloon enteroscopy detects small bowel mass lesions missed by capsule endoscopy. *Digestive diseases and sciences*, 53(8), 2140-2143.
178. Şirin, G., & Çelebi, A. (2020). Çift Balonlu Enteroskopi ve Crohn Hastalığı: Gerçekten Güvenli ve Etkili Çalışır. *Türkiye Klinikleri. Tıp Bilimleri Dergisi*, 40(2), 132-140.
179. Yamamoto, H., Kita, H., Sunada, K., Hayashi, Y., Sato, H., Yano, T., ... & Sugano, K. (2004). Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 2(11), 1010-1016.
180. Yamamoto, H., & Kita, H. (2006). Double-balloon endoscopy: from concept to reality. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*, 16(2), 347-361.
181. Yamamoto, H., & Kita, H. (2005). Enteroscopy. *Journal of gastroenterology*, 40(6), 555-562.
182. Delvaux, M., & Gay, G. (2011). International conference on capsule and double-balloon endoscopy (ICCD). *Endoscopy*, 43(06), 533-539.
183. Heine, G. D. N., Hadithi, M., Groenen, M. J. M., Kuipers, E. J., Jacobs, M. A. J. M., & Mulder, C. J. J. (2006). Double-balloon enteroscopy: indications, diagnostic yield, and complications in a series of 275 patients with suspected small-bowel disease. *Endoscopy*, 38(01), 42-48.
184. Matsumoto, T., Esaki, M., Yanaru-Fujisawa, R., Moriyama, T., Yada, S., Nakamura, S., ... & Iida, M. (2008). Small-intestinal involvement in familial adenomatous polyposis: evaluation by double-balloon endoscopy and intraoperative enteroscopy. *Gastrointestinal endoscopy*, 68(5), 911-919.

185. Pohl, J., Blancas, J. M., Cave, D., Choi, K. Y., Delvaux, M., Ell, C., ... & Zhong, J. J. (2008). Consensus report of the 2nd International Conference on double balloon endoscopy. *Endoscopy*, 40(02), 156-160.
186. May, A., Nachbar, L., & Ell, C. (2005). Double-balloon enteroscopy (push-and-pull enteroscopy) of the small bowel: feasibility and diagnostic and therapeutic yield in patients with suspected small bowel disease. *Gastrointestinal endoscopy*, 62(1), 62-70.
187. Di Caro, S., May, A., Heine, D. G., Fini, L., Landi, B., Petruzzello, L., ... & DBE-European Study Group. (2005). The European experience with double-balloon enteroscopy: indications, methodology, safety, and clinical impact. *Gastrointestinal endoscopy*, 62(4), 545-550.
188. Messer, I., May, A., Manner, H., & Ell, C. (2013). Prospective, randomized, single-center trial comparing double-balloon enteroscopy and spiral enteroscopy in patients with suspected small-bowel disorders. *Gastrointestinal endoscopy*, 77(2), 241-249.
189. Delgado, Pilar & Latorre, Rafael & Soria, Federico & Peña, Ignacio. (2020). Enteroscopy in the animal model. *Research lines. Role of enteroscopy in veterinary medicine*.
190. Möschler, O., May, A., Müller, M. K., Ell, C., & Null for the German DBE study group. (2011). Complications in and performance of double-balloon enteroscopy (DBE): results from a large prospective DBE database in Germany. *Endoscopy*, 43(06), 484-489.
191. Fisher, L., Krinsky, M. L., Anderson, M. A., Appalaneni, V., Banerjee, S., Ben-Menachem, T., ... & ASGE Standards of Practice Committee. (2010). The role of endoscopy in the management of obscure GI bleeding. *Gastrointestinal endoscopy*, 72(3), 471-479.
192. Pasha, S. F., Hara, A. K., & Leighton, J. A. (2009). Diagnostic evaluation and management of obscure gastrointestinal bleeding: a changing paradigm. *Gastroenterology & hepatology*, 5(12), 839.
193. May, A. (2010). How to approach the small bowel with flexible enteroscopy. *Gastroenterology Clinics*, 39(4), 797-806.
194. May, A. (2009). Balloon enteroscopy: single-and double-balloon enteroscopy. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*, 19(3), 349-356.
195. Ohmiya, N., Arakawa, D., Nakamura, M., Honda, W., Shirai, O., Taguchi, A., ... & Goto, H. (2009). Small-bowel obstruction: diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and fluoroscopic enteroclysis, and the outcome of enteroscopic treatment. *Gastrointestinal endoscopy*, 69(1), 84-93.
196. Van Weyenberg, S. J. B., Jarbandhan, S. V. A., Mulder, C. J. J., & Jacobs, M. A. J. M. (2008). Double balloon endoscopy in celiac disease. *Techniques in gastrointestinal endoscopy*, 10(2), 87-93.
197. Pennazio, M. (2007). Crohn's disease: diagnostic and therapeutic potential of modern small-bowel endoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*, 66(3), S91-S93.
198. Hülagü S., Şirin G. Çift Balonlu Endoskopi ve Güncel Gastroenterolojideki Rolü. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics*. 2012;5(1):78-87
199. Teshima, C. W., Kuipers, E. J., van Zanten, S. V., & Mensink, P. B. (2011). Double balloon enteroscopy and capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding: an updated meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 26(5), 796-801.
200. Somsouk, M. A., Gralnek, I. M., & Inadomi, J. M. (2008). Management of obscure occult gastrointestinal bleeding: a cost-minimization analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 6(6), 661-670.
201. Adler, D. G. (2015). Consent, Common Adverse Events, and Post-Adverse Event Actions in Endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*, 25(1), 1-8.

202. Kopacova, M., Tacheci, I., Rejchrt, S., Bartova, J., & Bures, J. (2010). Double balloon enteroscopy and acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 16(19), 2331.
203. Moeschler, O., & Mueller, M. K. (2015). Deep enteroscopy-indications, diagnostic yield and complications. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(5), 1385.
204. Teshima, C. W., Aktas, H., Kuipers, E. J., & Mensink, P. B. (2012). Hyperamylasemia and pancreatitis following spiral enteroscopy. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 26(9), 603-606.
205. Pata, C., Akyüz, U., Erzin, Y., Mutlu, N., Mercan, A., & Dirican, A. (2010). Post-procedure elevated amylase and lipase levels after double-balloon enteroscopy: relations with the double-balloon technique. *Digestive diseases and sciences*, 55(7), 1982-1988.
206. Judah, J. R., Collins, D., Gaidos, J. K., Hou, W., Forsmark, C. E., & Draganov, P. V. (2010). Prospective evaluation of gastroenterologist-guided, nurse-administered standard sedation for spiral deep small bowel enteroscopy. *Digestive diseases and sciences*, 55(9), 2584-2591.
207. Sidhu, R., & Sanders, D. S. (2013). Double-balloon enteroscopy in the elderly with obscure gastrointestinal bleeding: safety and feasibility. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 25(10), 1230-1234.
208. Lee, S. D., & Cohen, R. D. (2002). Endoscopy of the small bowel in inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*, 12(3), 485-493.
209. Lakatos, P. L., Czegledi, Z., Szamosi, T., Banai, J., David, G., Zsigmond, F., ... & Lakatos, L. (2009). Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, 15(28), 3504.
210. Bourreille, A., Ignjatovic, A., Aabakken, L., Loftus Jr, E. V., Eliakim, R., Pennazio, M., ... & Van Gossum, A. (2009). Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus. *Endoscopy*, 41(07), 618-637.
211. Tun, G. S., Rattehalli, D., Sanders, D. S., McAlindon, M. E., Drew, K., & Sidhu, R. (2016). Clinical utility of double-balloon enteroscopy in suspected Crohn's disease: a single-centre experience. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 28(7), 820-825.
212. Rahman, A., Ross, A., Leighton, J. A., Schembre, D., Gerson, L., Lo, S. K., ... & Semrad, C. (2015). Double-balloon enteroscopy in Crohn's disease: findings and impact on management in a multicenter retrospective study. *Gastrointestinal endoscopy*, 82(1), 102-107.
213. Wang, P., Wang, Y., Dong, Y., Guo, J., Fu, H., Li, Z., & Du, Y. (2021). Outcomes and safety of double-balloon enteroscopy in small bowel diseases: a single-center experience of 1531 procedures. *Surgical endoscopy*, 35(2), 576-583.
214. Tang, L., Huang, L. Y., Cui, J., & Wu, C. R. (2018). Effect of double-balloon enteroscopy on diagnosis and treatment of small-bowel diseases. *Chinese medical journal*, 131(11), 1321.
215. Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dincag, N., ... & Tuomilehto, J. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*, 28(2), 169-180.
216. Aguirre, F., Brown, A., Cho, N. H., Dahlquist, G., Dodd, S., Dunning, T., ... & Whiting, D. (2013). *IDF diabetes atlas*.
217. Xin, L., Liao, Z., Jiang, Y. P., & Li, Z. S. (2011). Indications, detectability, positive findings, total enteroscopy, and complications of diagnostic double-balloon endoscopy: a systematic review of data over the first decade of use. *Gastrointestinal endoscopy*, 74(3), 563-570.

218. Kondo, J., Iijima, H., Abe, T., Komori, M., Hiyama, S., Ito, T., ... & Hayashi, N. (2010). Roles of double-balloon endoscopy in the diagnosis and treatment of Crohn's disease: a multicenter experience. *Journal of gastroenterology*, 45(7), 713-720.
219. Rondonotti, E., Spada, C., Adler, S., May, A., Despott, E. J., Koulaouzidis, A., ... & Pennazio, M. (2018). Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. *Endoscopy*, 50(04), 423-446.
220. Kim, S. H. (2015). Computed tomography enterography and magnetic resonance enterography in the diagnosis of Crohn's disease. *Intestinal Research*, 13(1), 27.
221. Panes, J., Bouzas, R., Chaparro, M., García-Sánchez, V., Gisbert, J. P., Martínez de Guereñu, B., ... & Rimola, J. (2011). Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 34(2), 125-145.
222. Arulanandan, A., Dulai, P. S., Singh, S., Sandborn, W. J., & Kalmaz, D. (2016). Systematic review: Safety of balloon assisted enteroscopy in Crohn's disease. *World journal of gastroenterology*, 22(40), 8999.