



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA ANEMİ SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ

Selin ASLAN BAYHAN

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

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Zarife KULOĞLU**

**ANKARA
2025**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI OLAN
ÇOCUKLARDA ANEMİ SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ

Selin ASLAN BAYHAN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zarife KULOĞLU

ANKARA
2025

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Enflamatuvar Bağırsak Hastalığı Olan Çocuklarda Anemi Sıklığı ve Risk Faktörleri ” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 03.04.2022 tarihinde, 2022000199-1 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Selin ASLAN BAYHAN

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: selin aslan bayhan
Ödev başlığı: Selin Aslan Bayhan
Gönderi Başlığı: selin aslan bayhan-tez
Dosya adı: sab-tez_son_hali_tunitin.docx
Dosya boyutu: 1.01M
Sayfa sayısı: 94
Kelime sayısı: 37,200
Karakter sayısı: 248,979
Gönderim Tarihi: 19-Mar-2025 10:15ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2618932443



Copyright 2025 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.

selin aslan bayhan-tez

ORJİNALLİK RAPORU

%8

BENZERLİK ENDEKSİ

%6

İNTERNET KAYNAKLARI

%5

YAYINLAR

%1

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Selin Aslan Bayhan	Sınav tarihi: 28 / 03 / 2025
Anabilim/Bilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları/ Çocuk Gastroenteroloji	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zarife Kuloğlu	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı: ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA ANEMİ SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

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

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Zarife KULOĞLU

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Aydan KANSU

Jüri Üyesi
Doç. Dr. Ceyda Tuna KIRSAÇLIOĞLU

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın tasarımı ve yürütülmesinde her aşamada katkıda bulunan, her türlü yardım ve desteği sağlayan, bilgisini, çalışkanlığını ve hayattaki duruşunu her zaman kendime örnek aldığım çok değerli Prof. Dr. Zarife KULOĞLU hocam başta olmak üzere, bilgi ve deneyimlerini paylaşılarak yetkin ve donanımlı bir çocuk hekimi olma yolunda desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, birlikte çalışma fırsatı bulduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca sevgi ve destekleriyle her zaman yanımda olan, hayattaki en büyük şansım canım aileme de teşekkürlerimi sunmak isterim. Hayattaki kahramanım, süper anneanne, canım anneme, uzakta olsa da eli her zaman omzumda, sırtımdaki dağ canım babama, her zaman bana benden çok inanan canım kardeşim Pelin'e, hoşgörü, anlayış ve sabırla hayatımı kolaylaştıran sevgili eşim Yiğit'e, manevi kardeşlerim Alara, Bengisu, Tuvana ve Murat'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ve tabiki en özel teşekkür ise kalbim oğlum Deniz Aslan'a. Tüm bu yolculuktaki arkadaşlığı ve sabrı için, hayatı daha güzel daha anlamlı daha umutlu kıldığı ve el ele verdiğimizde aşılamayacak hiçbir zorluk olmadığını bana bir kez daha gösterdiği için çok ama çok teşekkür ederim.

Dr. Selin ASLAN BAYHAN

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	x
Tablolar Dizini	xi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	6
3. GİRİŞ VE AMAÇ	10
4. GENEL BİLGİLER	12
4.1. Tanım ve Sınıflama	12
4.2. Epidemiyoloji	13
4.3. Etiyoloji	14
4.4. Patogenez	18
4.5. Klinik	22
4.6. Fizik Muayene	25
4.7. Ekstraintestinal Bulgular	26
4.8. Laboratuvar	28
4.9. Görüntüleme Yöntemleri	30
4.10. Endoskopik ve Histopatolojik Değerlendirme	33
4.11. Hastalığın Sınıflandırılması ve Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	36
4.12. Ayırıcı Tanı	39
4.13. Tedavi	41
4.14. Komplikasyonlar	46
4.15. Enflamatuvar Bağırsak Hastalığında Anemi	50
4.15.1. Anemi Sıklığı	50
4.15.2. Etiyopatogenez	51
4.15.3. Klinik	54
4.15.4. Tanı	55
4.15.5. Tedavi	58
5. GEREÇ VE YÖNTEM	61
5.1. Hastalar	61
5.2. Yöntem	61
5.2.1. Öykü ve Fizik İnceleme	61
5.2.2. Antropometrik Değerlendirme	62
5.2.3. Fenotip, Anatomik Tutulum ve Hastalık Aktivitesi Değerlendirilmesi	62
5.2.4. Laboratuvar	62
5.2.5. Anemi Etiyolojisinin Belirlenmesi	63
5.2.6. İstatistiksel Analiz	64
6. BULGULAR	65
6.1. Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerin Değerlendirilmesi	65
6.1.1. Demografik Özellikleri	65
6.1.2. Başvuru Yakınmaları	67
6.1.3. Hastalık Lokalizasyonu ve Aktivitenin Değerlendirilmesi	70

6.1.4.	Tanı Anında Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi	71
6.1.5.	Laboratuvar Bulguları	75
6.2.	Anemi Değerlendirmesi	79
6.2.1.	Anemi Sıklığı ve Anemi Tipleri	79
6.2.2.	Anemisi Olan Hastalarda Belirti ve Bulgular	82
6.2.3.	Anemi Gelişimine Etki Eden Faktörler	84
6.2.3.1.	Cinsiyet	84
6.2.3.2.	Yaş	84
6.2.3.3.	Hastalık Başlangıç Tipi	85
6.2.3.4.	Hastalık Süresi	86
6.2.3.5.	İntestinal Belirtiler	87
6.2.3.7.	Ekstraintestinal Hastalık	90
6.2.3.8.	Akut Faz Reaktanları	92
6.2.3.9.	Albümin Düzeyi	93
6.2.3.10.	Trombosit Sayısı	93
6.2.3.11.	Hastalık Tutulum Yeri	94
6.2.3.12.	Hastalık Aktivitesi	96
6.2.3.13.	ANCA/ASCA Pozitifliği	99
6.2.3.14.	Malnütrisyon	99
7.	TARTIŞMA	103
7.1.	Demografik Verilerin Yorumlanması	103
7.2.	Klinik Bulguların ve Hastalık Şiddetinin Yorumlanması	107
7.3.	Hastaların Antropometrik Verilerinin Yorumlanması	109
7.4.	Laboratuvar Bulgularının Yorumlanması	111
7.5.	EBH Hastalarında Aneminin Yorumlanması	111
7.5.1.	Anemi Sıklığı	111
7.5.2.	Anemi Şiddeti	112
7.5.3.	Anemi Tipi	112
7.5.4.	Anemi Risk Faktörleri	113
8.	SONUÇ VE ÖNERİLER	119
9.	KAYNAKLAR	127
10.	EKLER	140

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	: Alfa
5-ASA	: 5-Aminosalisilik asit
6-MP	: 6-merkaptopürin
AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ADA	: Adalimumab
Anti-CBir1	: Bakteriyel flagellin antikorları
Anti-OmpC	: Anti-E.coli dış zar porin C antikoru
ASCA	: Anti-Saccharomyces cerevisiae antikoru
β	: Beta
BGA	: Boya göre ağırlık
BMP-6	: Kemik morfogenezik protein-6
BT	: Bilgisayarlı tomografi
cAMP	: Siklik adenosin monofosfat
C.difficile	: Clostridium difficile
CH	: Crohn hastalığı
Cm	: Santimetre
CRP	: C-reaktif protein
ÇEB-EBH	: Çok erken başlangıçlı enflamatuvar bağırsak hastalığı
DcytB	: Duodenal sitokrom b
DEA	: Demir eksikliği anemisi
DEXA	: Dual Energy X-ray Absorpsiyometri
DMT1	: Divalent metal taşıyıcı 1
dsRNA	: Çift iplikçikli RNA
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECCO	: Avrupa Crohn ve Kolit Örgütü
ECM	: Hücre dışı sıvı
EBH	: Enflamatuvar bağırsak hastalıkları
EEN	: Tek başına enteral beslenme (Exclusive enteral nutrition)
EİM	: Ekstraintestinal bulgu
ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FDE	: Fonksiyonel demir eksikliği
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FODMAP	: Fermente edilebilir oligosakkaritler, disakkaritler, monosakkaritler ve polioller
G6PD	: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
GDNF	: Glial hücrelerden türetilmiş nörotrofik faktör
GGK	: Gaitada gizli kan
GiS	: Gastrointestinal sistem
GWAS	: Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları

Hb	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
HCP1	: Hem taşıyıcı protein 1
HSTCL	: Hepatosplenik T hücreli lenfoma
IFN	: İnterferon
IFX	: İnfliximab
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
IL-R	: İnterlökin reseptörü
IPAA	: İleal kese anal anastomozu
JAK-STAT	: Janus kinase-signal transducer and activator of transcription
Kg	: Kilogram
KHA	: Kronik hastalık anemisi
KMD	: Kemik mineral dansitometrisi
MAPK	: The mitogen-activated protein kinase (MAPK) cascade
MCHC	: Ortalama eritrosit Hb konsantrasyonu
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
miR	: Mikro RNA
MMP	: Matris metalloproteinazlar
MRE	: Manyetik rezonans enterografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MUC	: Müsin
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NASPGHAN	: Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği
NOD2	: Nükleotid oligomerizasyon bölgesi “nucleotide oligomerization domain”
pANCA	: Perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor
PAMP	: <i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PCDAI	: Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
PEBH	: Pediatrik enflamatuvar bağırsak hastalığı
PSC	: Primer sklerozan kolanjit
PUCAI	: Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
SICUS	: Kontrast solüsyonu kullanılan ince bağırsak kontrast ultrasonografisi
S-EBH	: Sınıflandırılmayan enflamatuvar bağırsak hastalığı
Th	: Yardımcı T hücresi “T helper”
TIMP	: Matriks metalloproteinazların doku inhibitörleri
TIBC	: Toplam demir bağlama kapasitesi
TLR	: Toll-like reseptör
TNF	: Tümör Nekrozis Faktörü
TSAT	: Transferin doygunluğu
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kütle indeksi
WBC	: Beyaz küre sayısı
YGB	: Yaşa göre boy

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 6.1. Çalışma hastalarının dağılımı.....	65
---	----



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 4.1.	Enflamatuvar bağırsak hastalığının başlangıç yaşına göre hastalık alt gruplarının sınıflandırılması	12
Tablo 4.2.	Enflamatuvar bağırsak hastalığının bağırsak dışı belirtileri	27
Tablo 4.3.	ÜK ve CH için Paris Sınıflandırılması	36
Tablo 4.4.	Pediyatrik ülseratif kolit aktivite indeksi	37
Tablo 4.5.	Pediyatrik Crohn hastalığı aktivite indeksi	38
Tablo 4.6.	Enflamatuvar bağırsak hastalığının ayırıcı tanısı	40
Tablo 4.7.	Primer immün yetmezlik için alarm belirti ve bulguları	41
Tablo 6.1.	EBH'li hastaların demografik özellikleri	67
Tablo 6.2.	EBH'li hastaların tanı anında başvuru şikayetleri	68
Tablo 6.3.	EBH'li hastalarda tanı anında perianal hastalık	69
Tablo 6.4.	EBH'li hastalarda tanı anında ekstraintestinal hastalıklar	69
Tablo 6.5.	Hastalık lokalizasyonu ve davranış fenotipi	70
Tablo 6.7.	EBH'li hastaların tanı anında antropometrik ölçümleri	71
Tablo 6.8.	EBH'li hastaların tanı anında antropometrik özellikleri	72
Tablo 6.9.	EBH'li hastaların tanı anında beslenme durumu	73
Tablo 6.10.	Tanı yaş gruplarıyla beslenme durumu arasındaki ilişki	73
Tablo 6.11.	Hastalık aktivitesi ile beslenme durumu arasındaki ilişki	74
Tablo 6.12.	Ülseratif kolitli hastalarda hastalık aktivitesi ile beslenme durumu arasındaki ilişki	74
Tablo 6.13.	Crohn hastalarında hastalık aktivitesi ile beslenme durumu arasındaki ilişki	75
Tablo 6.14.	İndetermine kolitli hastalarda hastalık aktivitesi ile beslenme durumu arasındaki ilişki	75
Tablo 6.15.	Tanı anında EBH'li hastaların hemogram, albümin ve AFR değerleri	76
Tablo 6.16.	Tanı anında EBH'li hastalarda anemi, lökositoz, trombositoz, hipoalbüminemi, CRP ve ESH yüksekliği sıklığı	76
Tablo 6.17.	Tanı anında EBH'li hastaların dışkı inceleme sonuçları	77
Tablo 6.18.	EBH'li hastalarda tanı anında ANCA ve ASCA pozitiflik oranı	77
Tablo 6.19.	EBH'li hastalarda ANCA/ASCA pozitifliği ile hastalık aktivitesi ile arasındaki ilişki	78
Tablo 6.20.	Ülseratif koliti hastalarda ANCA/ASCA pozitifliği ile hastalık aktivitesi ile arasındaki ilişki	78
Tablo 6.21.	Crohn hastalığı olan çocuklarda ANCA/ASCA pozitifliği ile hastalık aktivitesi ile arasındaki ilişki	78

Tablo 6.22.	İndetermine koliti olan hastalarda ANCA/ASCA pozitifliği ile hastalık aktivitesi ile arasındaki ilişki	78
Tablo 6.23.	EBH'li hastalarda tanı anında kan sayımı, demir profili, ferritin, folik asit ve vitamin B12 düzeyi	80
Tablo 6.24.	EBH'li hastalarda tanı anında anemi sıklığı, anemi şiddeti, demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği durumu	81
Tablo 6.25.	EBH'li hastalarda tanı anında anemi etiyolojisi	82
Tablo 6.26.	EBH'li hastalarda anemi ile klinik belirti ve bulgular arasındaki ilişki	83
Tablo 6.27.	Anemi sıklığı, şiddeti ve tipi ile cinsiyet arasındaki ilişki	84
Tablo 6.28.	Tanı yaşı ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki	85
Tablo 6.29.	Hastalığın başlangıç tipi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki	86
Tablo 6.30.	Semptom süresi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki	87
Tablo 6.31.	İntestinal belirtiler ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki	88
Tablo 6.32.	Perianal hastalık ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki	89
Tablo 6.33.	Ekstraintestinal bulgular ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki	91
Tablo 6.34.	Eritrosit sedimentasyon hızı ve C reaktif protein düzeyi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki	92
Tablo 6.35.	Albümin düzeyi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki	93
Tablo 6.36.	Trombosit sayısı ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki	94
Tablo 6.37.	Ülseratif kolitli çocuklarda hastalık yaygınlığı ile anemi sıklığı, şiddeti ve risk faktörleri arasındaki ilişki	94
Tablo 6.38.	Crohn hastalığı olan çocuklarda hastalık yaygınlığı ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki	95
Tablo 6.39.	İndetermine kolitli hastalarda hastalık yaygınlığı ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki	96
Tablo 6.40.	Hastalık aktivitesi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında ilişki	97
Tablo 6.41.	Ülseratif kolit hastalık aktivitesi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında ilişki	97
Tablo 6.42.	Crohn hastalık aktivitesi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki	98
Tablo 6.43.	İndetermine kolit hastalık aktivitesi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki	98
Tablo 6.44.	ANCA ve ASCA pozitifliği/negatifliği ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki	99
Tablo 6.45.	Malnütrisyon ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki	100
Tablo 6.46.	Demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının anemi ile ilişkisi	101
Tablo 6.47.	Anemi riskini öngören parametrelerin lojistik regresyon analizi	102

1. ÖZET

Enflamatuvar Bağırsak Hastalığı Olan Çocuklarda Anemi Sıklığı ve Risk Faktörleri

Amaç

Enflamatuvar bağırsak hastalığında (EBH) aneminin karmaşık ve çok faktörlü bir etiyolojisi vardır, ancak çoğunlukla demir eksikliği ve kronik hastalık anemisinin bir kombinasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada EBH'li çocuklarda tanı anında anemi sıklığı, şiddeti ve tipi ve anemi ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem

1 Ocak 2002 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında 18 yaş altında PORTO kriterlerine göre EBH tanısı almış, tanı anında tam kan sayımına, demir profiline, vitamin B12 ve folik asit düzeylerine bakılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen her hastanın demografik, klinik ve labratuvar bulguları oluşturulan standart bir form eşliğinde dosya bilgilerinden kaydedildi.

Hastalığın anatomik tutulumu ve fenotipi Paris Sınıflandırmasına göre, hastalık aktivitesi ülseratif kolit (ÜK) ve indetermine kolitli (İK) çocuklarda pediatrik ülseratif kolit aktivite indeksi (PUCAI), Crohn hastalığı (CH) olan çocuklarda ise pediatrik Crohn hastalığı aktivite indeksi (PCDAI) ile değerlendirildi.

Antropometrik veriler, Dünya Sağlık Örgütü'nün yayımlamış olduğu büyüme eğrileri temel alınarak, web tabanlı bir uygulamayla beden kütle indeksi (BKİ) (2 yaş üstü), boya göre ağırlık (BGA) (2 yaş altı) ve yaşa göre boy (YGB) persentil ve z skorları hesaplandı. Yaşa göre boy z skorunun -2 'den düşük olması bodurluk, BGA/BKİ z skorlarının -2' den düşük olması ise zayıflık olarak değerlendirildi. Malnütrisyon, bodurluk ve/veya zayıflığın olması olarak tanımlandı. Tüm antropometrik parametreler için z skorunun -2 ile -3 arasında olması orta derecede, -3' den daha düşük olması ise ağır derecede etkilenme, BGA veya BKİ' nin +2' den yüksek olması şişmanlık, YGB z skorunun +2' den yüksek olması ise uzun boy olarak kabul

edildi. İki yaş altı çocuklarda BGA, 2 yaş üzeri çocuklarda BKİ'nin <10 persentil olması malnütrisyon riski olarak tanımlandı.

Trombosit sayısının 150.000/mm³ den düşük olması trombositopeni, 450.000/mm³ yüksek olması ise trombositoz olarak kabul edildi. Eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) 20 mm/saatten fazla olması sedimentasyon yüksekliği, C reaktif protein (CRP) değerinin 10 mg/dL'den yüksek olması CRP yüksekliği, albümin düzeyinin 3,5 gr/dL'den düşük olması hipoalbuminemi, serum B12 vitamin düzeyinin 200 pg/mL'nin, serum folik asit düzeyinin ise 7 nmol/L'nin altında olması eksiklik olarak tanımlandı.

Anemi tanımlaması DSÖ kriterlerine göre yapıldı. Anemi; eritrosit morfolojisi ve boyutuna göre mikrositik (düşük ortalama korpüsküler hacim [MCV]), normositik (normal MCV) ve makrositik (yüksek MCV) olarak sınıflandırıldı. Eritrosit ortalama korpüsküler hacim ve lökosit sayısı yaşa göre referans değerlerine göre değerlendirildi. Anemi etiyolojisi ECCO yönergelerine göre EBH Anemi Çalışma Grubunun önerileri doğrultusunda belirlendi. Akut faz reaktanları negatif olan hastalarda ferritin düzeyinin < 15 mcg/L, akut faz reaktanları pozitif olan hastalarda ferritin düzeyinin <100 mcg/L olması demir eksikliği olarak kabul edildi. *Demir eksikliği anemisi (DEA)*, hemoglobin, MCV, ferritin, serum demir ve transferrin saturasyonu (TSAT) düzeyinin düşük olması olarak tanımlandı. *Kronik hastalık anemisi (KHA)*, hemoglobin düzeyi düşük, MCV normal/düşük, serum demiri düşük, ferritin düzeyi >100 mcg ve TSAT düzeyi normal/düşük olması olarak tanımlandı. Demir eksikliği ve kronik hastalık anemisinin bir arada olması miks anemi olarak kabul edildi. *Miks anemi*, hemoglobin düzeyi düşük, MCV normal/düşük, ferritin düzeyinin 15-100 mcg/L arasında olması olarak tanımlandı. Vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin eşlik ettiği ve MCV değerlerinin yüksek olduğu anemi ise *vitamin eksikliğine bağlı anemi* olarak değerlendirildi. Anemiye direkt coombs pozitifliği ve hemoliz bulguları eşlik ediyorsa *immün aracılı hemolitik anemi* olarak tanımlandı.

P<0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Dağılımı normal olan değişkenlerin ortalama ve standart sapma, normal olmayanların ortanca, minimum ve maksimum değerleri belirtildi. Çok değişkenli regresyon analizi yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya 61'i ÜK (%49,6), 49'u CH (%39,8), 13'ü ise (%10,6) İK tanısı almış, ortalama hastalık süresi 14,2±23,3 ay, semptomların ortalama başlama yaşı 8,5±5,6 yıl, tanı yaşı ortalaması 9,7±5,3 yıl olan 63'ü erkek (%51,2) toplam 123 hasta dahil edilmiştir. Hastaların

%23,6'sında akraba evliliği öyküsü, %9,8'inde ailede EBH öyküsü vardı. Crohn hastalığı olan çocukların ortalama semptom başlama yaşının ÜK'li hastalara kıyasla daha düşük olduğu saptandı ($p=0,004$). Hastalık süresi CH'li hastalarda ÜK'li hastalara göre anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p=0,005$).

Paris sınıflandırılmasına göre tanı anında ÜK'li hastaların %59'unda yaygın tutulum/pankolit, CH'li hastaların %46,6'sında kolonik/ileokolonik tutulum, İK'li hastaların ise %61,5'inde sol kolon tutulumu mevcuttu. Crohn hastalarının fenotipi hastaların 45'inde (%91,8) darlık ve penetrasyon bulunmayan tip (B1) idi. Crohn hastalarının birinde (%2,1) darlık (B2), üçünde (%6,1) penetrasyon (B3) olan fenotip gözlemlendi. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocukların %47,2'sinin hafif, %22'sinin orta, %30,9'unun ise ağır hastalığı olduğu görüldü. Tanı anında ÜK'li çocukların yarısında hafif hastalık mevcut iken, CH'li çocukların yarısında ise ağır hastalık mevcuttu. Perianal hastalık, hastaların 22'sinde (%17,9) gözlemlenmiş olup, CH'li hastalarda diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak daha fazla görüldü ($p=0,04$). Hastaların 26'sında (%21,1) ekstraintestinal bulgular saptanmış olup, en sık dermatolojik sistem (%42,3) tutulum gözlemlendi.

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda en sık görülen belirtiler sırasıyla; ishal (%80,5), karın ağrısı (%62,6), rektal kanama (%56,9), kilo kaybı (%37,4), ateş (%26,8) ve halsizlik (%25,2) idi. Rektal kanama, karın ağrısı ve ishal ÜK'li çocuklarda daha fazla görülürken, ishal, karın ağrısı, kilo kaybı ise CH'li çocuklarda daha sık görüldü. Rektal kanama, diğer iki gruba kıyasla ÜK'li çocuklarda ($p<0,001$), kilo kaybı, ateş, büyüme geriliği ve anoreksi ÜK'li çocuklara kıyasla CH'li çocuklarda ($p=0,013$, $p=0,005$, $p=0,008$ ve $p=0,024$), halsizlik ise İK'li hastalara kıyasla CH'li çocuklarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık gözlemlendi ($p=0,032$).

Bodurluk, zayıflık, şişmanlık ve malnütrisyon sıklığı sırayla %25,2, %17,9, %2,4 ve %38,1 idi. Hastaların %37,4'ünün malnütrisyon gelişme riski altında olduğu saptandı. Bodurluk, malnütrisyon varlığı ve malnütrisyon gelişme riski CH'li çocuklarda diğer hastalara göre anlamlı olarak daha sık saptandı ($p=0,019$, $p<0,001$, $p=0,022$). Beslenme durumu ile hastalık aktivitesi ve yaş arasında ilişki olduğu, bodurluğun 5 yaş altı çocuklarda diğer yaş gruplarına göre daha sık ($p=0,035$) gözlemlendiği, hafif hastalığı olanlarda malnütrisyon ($p=0,003$) ve zayıflığın ($p=0,001$) daha az, ağır olan hastalarda ise bodurluğun daha fazla görüldüğü saptandı ($p=0,001$).

Hastaların %2,4'ünde lökopeni, %17,9'unda lökositoz, %40,7'sinde trombositoz, %32,5'inde CRP yüksekliği, %61'inde sedimantasyon yüksekliği ve %29,3'ünde hipoalbuminemi saptandı. C- reaktif protein yüksekliği ($p=0,044$) ve ASCA pozitifliği ($p=0,017$) CH'li çocuklarda, ANCA pozitifliği ($p=0,002$) ise ÜK'li çocuklarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla görüldü.

Çalışmaya dahil edilen 123 hastanın 65'inde (%52,8) anemi olduğu, en sık orta derece aneminin görüldüğü belirlendi. Hastalık alt grupları ile anemi sıklığı ve şiddeti arasında ilişki olmadığı gözlemlendi. Hastaların 98'inde (%79,7) demir, 40'ında (%32,5) folik asit, 16'sında (%13) vitamin B12 eksikliği saptandı, bu açıdan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Anemi etiyolojisi incelendiğinde, DEA EBH'li çocuklarda en sık görülen anemi nedeni idi; hastaların %33,9'unda görüldü. Kronik hastalık anemisi olguların %13,8'inde, DEA ve KHA birlikteliği hastaların %30,8'inde gözlenirken, olguların %15,4'ünde sınıflandırılmayan anemi mevcuttu. Kronik hastalık anemisi CH'li hastalarda diğer hastalara kıyasla ($p=0,008$), demir ve folik asit eksikliğinin bir arada görüldüğü anemi tipi İK'li hastalarda CH'li hastalara kıyasla ($p=0,008$) ve sınıflandırılmayan anemi tipi ise ÜK'li hastalarda diğer hastalara kıyasla daha sık gözlemlendi ($p=0,008$). Anemisi olan EBH'li hastalarda ishal ($p=0,033$), kilo kaybı ($p=0,004$) ve solukluk ($p=0,014$) anemisi olmayan çocuklara göre daha fazla görüldü. Anemi en fazla çok erken başlangıçlı hastalıkta, en az ise erken başlangıçlı hastalıkta saptandı.

Anemisi olanlar ile olmayanlar kıyaslandığında; ishal yakınması ($p=0,029$), hastalık lokalizasyonu ($p=0,002/p=0,016$), hastalık aktivitesi ($p<0,001$), hipoalbuminemi ($p<0,001$), ASCA pozitifliği ($p=0,001$), malnütrisyon ($p>0,001$), CRP ve ESH yüksekliği ($p=0,024/p<0,001$) arasında ilişki olduğu görüldü. Cinsiyet, tanı yaşı, semptom süresi, perianal hastalık ve ekstraintestinal bulgular ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında anlamlı fark saptanmadı. Rektal kanama ile KHA arasında negatif bir ilişki olduğu, rektal kanaması olan hastalarda KHA'nın daha az görüldüğü belirlendi ($p=0,004$). Kronik hastalık anemisi CRP düzeyi yüksek olanlarda ($p=0,003$), sınıflandırılmayan anemi tipi CRP düzeyi normal olanlarda ($p=0,003$), DEA ise ESH düzeyi normal olanlarda daha sık saptandı ($p=0,038$). Hastalık aktivitesi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında bir ilişki olduğu, hastalık aktivitesi arttıkça anemi sıklığının ve şiddetinin arttığı saptandı ($p<0,001$, $p=0,007$, $p=0,036$). Yapılan regresyon analizinde ağır hastalık aktivitesinin, anemi gelişme riskini hafif hastalık aktivitesine göre 4,4 kat ($p=0,020$, OR=4,404, %95 GA: 1,257-15,425), ESH yüksekliğinin ise anemi gelişme riskini 2,9 kat artırdığı saptandı ($p=0,022$, OR=2,992, %95 GA: 1,171-7,649).

Sonuç

Anemi tanı anında EBH'li çocukların %52,8'inde gözlenmiştir. Anemi sıklığı açısından hastalık grupları arasında fark saptanmamıştır. Anemi ile ishal yakınması, hastalık lokalizasyonu, hastalık aktivitesi, hipoalbüminemi, ASCA pozitifliği, malnütrisyon, CRP ve ESH yüksekliği arasında anlamlı ilişki olduğu, ağır hastalık aktivitesinin, anemi gelişme riskini 4,4 kat, ESH yüksekliğinin ise 2,9 kat artırdığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Enflamatuvar bağırsak hastalığı, Crohn hastalığı, Ülseratif kolit, İndetermine kolit, anemi



2. ABSTRACT

Anemia and Risk Factors in Children with Inflammatory Bowel Disease

Objective

The etiology of anemia in inflammatory bowel disease (IBD) is complex and multifactorial, but it is mostly due to a combination of iron deficiency anemia and anemia of chronic disease. This study aims to determine the frequency, severity, and type of anemia at diagnosis in children with IBD, as well as the risk factors associated with anemia.

Method

Between January 1, 2002, and December 31, 2021, patients under 18 years of age diagnosed with IBD according to the Porto criteria, who had a complete blood count, iron profile, vitamin B12, and folic acid levels at the time of diagnosis, were included in the study. Demographic, clinical, and laboratory findings of each patient were recorded on a standardized form from the patient files.

The disease location and phenotype of the disease were assessed according to the Paris classification, and disease activity was evaluated with pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI) in children with ulcerative colitis (UC) and indetermined colitis (IC), and with pediatric crohn disease activity index (PCDAI) in children with Crohn's disease (CD).

Anthropometric data, including body mass index (BMI) (for children over 2 years), weight-for-height (WFH) (for children under 2 years), and height-for-age (HFA) percentiles and z-scores were calculated using a web-based application based on the World Health Organization's growth standards. Stunting was defined as a HFA z-score below -2, and wasting was defined as BMI or WFH z-scores below -2. If the patient was wasted and/or stunted, he/she was considered to have malnutrition. For all anthropometric parameters, a z score between -2 and -3 was defined as moderate impairment, and a score lower than -3 was defined as severe impairment. Overweight was defined as a BMI or WFH z-score above +2, and tall stature was defined as a HFA z-score above +2. The BMI or WFH percentile <10 was considered a risk for malnutrition.

Platelet counts below 150,000/mm³ were considered thrombocytopenia, and above 450,000/mm³ were considered thrombocytosis. An erythrocyte sedimentation rate (ESR) above 20 mm/hour was considered high sedimentation, and a C-reactive protein (CRP) value above 10 mg/dL was considered high CRP. An albumin level below 3.5 g/dL was considered hypoalbuminemia, a vitamin B12 level below 200 pg/mL was considered vitamin B12 deficiency, and a folic acid level below 7 nmol/L was considered folic acid deficiency.

Anemia was defined according to the WHO criteria and classified into microcytic (low mean corpuscular volume [MCV]), normocytic (normal MCV), and macrocytic (high MCV) types. The etiology of anemia was determined according to the guidelines of the ECCO IBD Anemia Study Group. Iron deficiency was considered when ferritin levels were <15 mcg/L in patients with negative acute phase reactants and <100 mcg/L in patients with positive acute phase reactants. Iron deficiency anemia was defined as low hemoglobin, MCV, ferritin, serum iron, and transferrin saturation (TSAT) levels. Anemia of chronic disease was defined as low hemoglobin, normal/low MCV, low serum iron, ferritin >100 mcg/L, and normal/low TSAT levels. Mixed anemia was considered when both iron deficiency and anemia of chronic disease were present. Vitamin deficiency anemia was defined as anemia associated with vitamin B12 and folic acid deficiencies and high MCV. Immune-mediated hemolytic anemia was defined as anemia with a positive direct Coombs test and hemolysis findings.

Statistical significance was defined as a p-value of <0.05. Normally distributed variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation, and non-normally distributed variables as median, minimum, and maximum values. Multivariate regression analysis was performed.

Result

A total of 123 patients were included in the study, 61 with UC (49.6%), 49 with CD (39.8%), and 13 with IC (10.6%). The mean disease duration was 14.2 ± 23.3 months, with a mean symptom onset age of 8.5 ± 5.6 years and a mean diagnosis age of 9.7 ± 5.3 years. Of these, 63 (51.2%) were male. Family history of IBD was reported in 9.8%, and consanguineous marriage was reported in 23.6% of the patients. Children with CD had a significantly younger age of symptom onset compared to those with UC ($p=0.004$). Disease duration was significantly longer in CD patients compared to UC patients ($p=0.005$).

According to the Paris classification, 59% of UC patients had extensive involvement/pancolitis at diagnosis, 46.6% of CD patients had colonic/ileocolonic involvement, and 61.5% of IC patients had left colon involvement. The phenotype of Crohn's

disease patients was type without stenosis and penetration (B1) in 45 (91.8%) of the patients. Phenotypic features of stricturing (B2) and penetrating (B3) were observed in 2.1% and 6.1% of CD patients, respectively. In terms of disease activity, 47.2% of patients had mild, 22% had moderate, and 30.9% had severe disease. At diagnosis, half of the UC patients had mild disease, while half of the CD patients had severe disease. Perianal disease was observed in 22 patients (17.9%) and was significantly more common in patients with CD compared to the other groups ($p=0.040$). Extraintestinal findings were detected in 26 patients (21.1%), and dermatological system involvement was the most common (42.3%).

The most common symptoms in children with IBD were diarrhea (80.5%), abdominal pain (62.6%), rectal bleeding (56.9%), weight loss (37.4%), fever (26.8%), and fatigue (25.2%). Rectal bleeding, abdominal pain, and diarrhea were more common in UC patients, while diarrhea, abdominal pain, and weight loss were more common in CD patients. Significant differences were observed in the frequency of symptoms such as weight loss, fever, growth retardation, and anorexia between UC and CD patients.

The prevalence of stunting, underweight, obesity and malnutrition was 25.2%, 17.9%, 2.4% and 38.1% respectively. It was determined that 37.4% of the patients were at risk of developing malnutrition. Stunting, presence of malnutrition and risk of developing malnutrition were found significantly more frequently in children with CD than in other patients ($p=0.019$, $p<0.001$, $p=0.022$). Nutritional status was found to be associated with disease activity and age. Stunting was more common in children under 5 years of age ($p=0.035$), while malnutrition and wasting were less common in patients with mild disease ($p=0.003$ and $p=0.001$, respectively). It was observed that stunting was more common in patients with severe disease ($p=0.001$).

Among the laboratory findings, leukopenia was present in 2.4%, leukocytosis in 17.9%, thrombocytosis in 40.7%, elevated CRP in 32.5%, elevated ESR in 61%, and hypoalbuminemia in 29.3%. CRP elevation ($p=0.044$) and ASCA positivity ($p=0.017$) were significantly more frequent in CD patients, while ANCA positivity ($p=0.002$) was more frequent in UC patients.

It was determined that 65 of the 123 patients (52.8%) included in the study had anemia, with moderate anemia being the most common. No significant difference was found in anemia frequency and severity among disease subgroups. Iron deficiency was found in 79.7% of the patients, folic acid deficiency in 32.5%, and vitamin B12 deficiency in 13%. No significant differences were found between the groups. The most common etiology of anemia in IBD patients was iron deficiency anemia (33.9%). Anemia of chronic disease was found in 13.8%, mixed anemia in 30.8%, and unclassified anemia in 15.4% of the patients. Anemia of chronic

disease was more common in CD patients compared to other groups ($p=0.008$), while mixed anemia with both iron and folic acid deficiencies was more common in IC patients ($p=0.008$). Unclassified anemia was more common in UC patients compared to other groups ($p=0.008$). Diarrhea ($p = 0.033$), weight loss ($p = 0.004$) and pallor ($p = 0.014$) were more common in IBD patients with anemia than in children without anemia. Anemia was most common in very early-onset disease and least common in early-onset disease. When those with and without anemia were compared, a relationship was observed between diarrhea ($p=0.029$), disease localization ($p=0.002/p=0.016$), disease activity ($p<0.001$), hypoalbuminemia ($p<0.001$), ASCA positivity ($p=0.001$), malnutrition ($p>0.001$), CRP and ESR elevation ($p=0.024/ p<0.001$). No significant difference was found between gender, age at diagnosis, duration of symptoms, perianal disease and extraintestinal findings, and frequency, severity and type of anemia. It was determined that there was a negative relationship between rectal bleeding and anemia of chronic disease, and it was less common in patients with rectal bleeding ($p=0.004$). Anemia of chronic disease was more common in those with high CRP levels ($p=0.003$), unclassified anemia was more common in those with normal CRP levels ($p=0.003$), and iron deficiency anemia was more common in those with normal ESR levels ($p=0.038$). A relationship was determined between disease activity and the frequency, severity, and type of anemia. It was observed that the frequency and severity of anemia increased as disease activity increased ($p<0.001$, $p=0.007$, $p=0.036$). In the regression analysis, it was found that severe disease activity increased the risk of developing anemia by 4.4 times compared to mild disease activity ($p=0.020$, OR=4.404, 95% CI: 1.257-15.425), and high ESR increased the risk of developing anemia by 2.9 times ($p=0.022$, OR=2.992, 95% CI: 1.171-7.649).

Conclusion

Anemia was observed in 52.8% of children with IBD at the time of diagnosis. No difference was found between the disease groups in terms of anemia frequency. It was found that there was a significant relationship between anemia and diarrhea, disease localization, disease activity, hypoalbuminemia, ASCA positivity, malnutrition, CRP and ESR elevation. The severe disease activity increased the risk of anemia by 4.4 times, and ESR elevation by 2.9 times.

Keywords: Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, Indetermined Anemia

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Enflamatuvar bağırsak hastalıkları (EBH), gastrointestinal sistemi tutan, atak ve remisyonlarla seyreden, multifaktöriyel, kronik, enflamatuvar bir hastalık grubudur. Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere başlıca iki fenotipi vardır. Bu iki fenotip dışında bir de sınıflanamayan (indetermine) kolit formu da mevcuttur. Bu terim, klinik ve histopatolojik özelliklere göre CH ve ÜK ayırt edilemediğinde kullanılır (1-3).

Enflamatuvar bağırsak hastalıkları prevalansı, özellikle sanayileşmiş ülkelerde artmaya devam etmektedir (4). Epidemiyolojik veriler, özellikle pediatrik popülasyonda EBH insidansının arttığını göstermektedir (2). Hastaların yaklaşık 1/3'ü çocukluk veya ergenlik döneminde tanı almaktadır (5).

Enflamatuvar bağırsak hastalıkları immün aracılı bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinde genetik yatkınlık, doğal ve kazanılmış immün sistemdeki kusurlar, çeşitli çevresel maruziyetler ve bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler dahil olmak üzere birçok faktörün bileşimi rol oynamaktadır (5,6).

İnatçı (>1 ay) veya tekrarlayan (6 ayda >2) gastrointestinal belirtileri olan çocuklarda her zaman EBH tanısı düşünülmelidir (1). Enflamatuvar bağırsak hastalığı hem gastrointestinal hem de ekstraintestinal olmak üzere çok çeşitli belirti ve bulgularla kendini gösterir (7). Karın ağrısı, kronik ishal, rektal kanama ve kilo kaybı hastalarda görülen yaygın belirtilerden bazılarıdır (1). Çocukların %28'i kilo kaybı, büyüme geriliği, halsizlik, yorgunluk, anemi veya ateş gibi özgün olmayan belirtilerle de başvurabilir (7,8).

Anemi, EBH'nin en yaygın ekstraintestinal belirtilerinden biridir. Anemi, düşük oksijen taşıma kapasitesi ile sonuçlanabilecek düşük hemoglobin (Hb) veya kırmızı hücre kütlesi olarak tanımlanır. Anemi; şiddetine, Hb'nin düşme hızına ve eşlik eden diğer koşullara bağlı olarak çeşitli belirtilere neden olabilir. Belirtisiz olabileceği gibi sinirlilik, baş ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi ve anoreksi gibi özgün olmayan belirtilere de neden olabilir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda anemi etiyolojisi genellikle çok faktörlüdür. Bu nedenler arasında demir eksikliği, kronik hastalık, vitamin eksiklikleri, hemoliz veya ilaçların miyelosupresif etkisi sayılabilir. Anemi sadece hastalığa eşlik eden bir durum değildir, aynı zamanda EBH'de altta yatan hastalık aktivitesinin objektif göstergesi olabilir, hatta bazı durumlarda devam eden

aktif hastalığın tek belirtisi olabilir. Kalıcı veya tekrarlayan anemi, daha şiddetli bir fenotip ile de ilişkilendirilebilir (9).

Genellikle EBH ile ilişkili anemi, kronik demir eksikliği anemisi (DEA) ve kronik hastalık anemisinin (KHA) kombinasyonundan kaynaklanır. Enflamatuvar bağırsak hastalıkları olan çocuklarda anemi prevalansı, değerlendirilen hasta alt popülasyonuna bağlı olarak oldukça değişkendir. Anemi prevalansı tanı sırasında %44 ile %74, 1 yıllık takipte ise %25 ile %58 arasında değişmektedir (9). Wiskin ve arkadaşları, yeni tanı almış EBH'li çocuklarda anemi prevalansının %75 olduğunu, bu oranın birinci yılda %42'ye ikinci yılda %32'ye gerilediğini bildirmiştir (10). Veriler esas olarak Avrupa ve Kuzey Amerika'dan elde edildiğinden, anemi epidemiyolojisine ilişkin bu bulguların EBH'li bireyler üzerindeki genelleştirilmesini sınırlayabilir. Ülkemizde EBH'li çocuklarda bu konuda yapılmış kapsamlı bir çalışma yoktur. Bu nedenle, tek merkezli, geriye dönük ve kesitsel bu çalışmada ülkemizdeki EBH'li çocuklarda anemi prevalansı, risk faktörleri ve etiyolojisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tanım ve Sınıflama

Enflamatuvar bağırsak hastalıkları (EBH), gastrointestinal sistemi tutan, atak ve remisyonlarla seyreden, multifaktöriyel, kronik, enflamatuvar bir hastalık grubudur. Crohn hastalığı ve ÜK olmak üzere başlıca iki fenotipi vardır. Bu iki fenotip dışında bir de sınıflandırılmayan kolit formu da mevcuttur. Bu terim, klinik ve histopatolojik özelliklere göre CH ve ÜK ayırt edilemediğinde kullanılır (1-3). Sınıflandırılmayan (indetermine) kolit formu çocuklarda, yetişkinlere göre iki kat daha sık görülmektedir (11).

Crohn hastalığı, tipik olarak aftöz ülserler ile atlamalı lezyonlar olarak bilinen yamalı bir dağılımla gastrointestinal yolunun herhangi bir bölümünü tutabilen transmural enflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Crohn hastalığının patognomonik özelliği kazeifiye olmayan epitelooid granülomlardır, ancak granülomların varlığı hastalığın tanısı için gerekli değildir. Çocuklarda en yaygın olarak ileokolonik tutulum vardır ve yaklaşık 1/3'ünde üst gastrointestinal sistem tutulumu da mevcuttur. Ülseratif kolit ise kolonun rektumdan başlayıp proksimale doğru uzanan, süreklilik gösteren mukozal enflamasyonu ile karakterizedir. Ülseratif kolit, CH'den oldukça farklıdır. Ülseratif kolitte “*backwash ileit*” dışında ince bağırsak tutulumu bulunmaz. Histopatolojide granülomlar yoktur. Ek olarak, ÜK'de enflamasyonun derinliği çok daha yüzeysel olup büyük ölçüde mukoza ile sınırlıdır (12).

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklar tanı sırasındaki yaşa göre kategorize edilebilir (Tablo 2.1). Altı yaşından önce tanı konulanlar çok erken başlangıçlı (ÇEB)-EBH olarak sınıflandırılır (13-15).

Tablo 4.1. Enflamatuvar bağırsak hastalığının başlangıç yaşına göre hastalık alt gruplarının sınıflandırılması

Alt grup	Başlangıç yaşı
Neonatal başlangıçlı EBH	<28 gün
İnfanıl başlangıçlı EBH	<2 yaş
Çok erken başlangıçlı EBH	<6 yaş
Erken başlangıçlı EBH	6-10 yaş
Adolesan başlangıçlı EBH	10-17 yaş

4.2. Epidemiyoloji

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarının prevalansı, dünyanın bir çok ülkesinde, özellikle sanayileşmiş ülkelerde artmaya devam etmektedir (4). Asya ülkelerinde EBH prevalansının Batı ülkelerine göre daha düşük olduğu bildirilse de sanayileşmenin artmasıyla birlikte hızla artmaktadır. Yakın tarihli bir araştırmaya göre, EBH'in küresel prevalansı 1990'dan 2017'ye kadar Batı ülkelerinde istikrarlı insidansa rağmen; Güney Amerika, Doğu Avrupa, Asya ve Afrika'da artan insidans oranları ve EBH ilişkili mortalitedeki azalma nedeniyle 3,7 milyondan 6,8 milyona yükselmiştir (3). Prevalansın düşük olduğu bölgelerden yüksek olduğu bölgelere göç eden kişilerin, özellikle birinci nesil çocukları arasında EBH gelişme riski yüksektir (7).

Çocuklarda ve ergenlerde EBH'nin küresel epidemiyolojisi konusunda bir bilgi açığı olmakla birlikte, epidemiyolojik veriler pediatrik EBH insidansının arttığını göstermektedir (2). Hastaların yaklaşık 1/3'i çocukluk veya ergenlik döneminde tanı almaktadır (5). Prevalansın en yüksek olduğu yerler kuzey Avrupa, Kuzey Amerika ve güney yarımkürede Avustralya'dır. Yapılan bazı çalışmalar başlangıç yaşının azaldığını ortaya koymaktadır (6). Çok erken başlangıçlı (ÇEB)EBH olarak sınıflandırılan 6 yaşın altındaki çocuklarda çarpıcı bir artış gözlemlenmektedir. Çok erken başlangıçlı-EBH insidansı ve prevalansına ilişkin veriler, tarihsel olarak yüksek EBH oranlarına sahip ülkelerle sınırlıdır. Son tahminler, ÇEB-EBH'nin pediatrik vakaların %15'ini oluşturduğunu göstermektedir (5).

Pediatrik başlangıçlı EBH'nin küresel epidemiyolojisini değerlendirildiği 48 ülkeden toplam 131 çalışmanın dahil edildiği ve 2022 yılında yayınlanan bir sistematik derlemede pediatrik başlangıçlı EBH insidansı ve prevalansının en yüksek Kuzey Avrupa ve Amerika'da, en düşük Güney Avrupa, Asya ve Orta Doğu'da olduğu saptanmıştır. Zaman içindeki eğilimleri değerlendiren çalışmaların çoğunda (37 çalışmanın 31'inde; %84'ünde) insidansla önemli artışlar olduğu gözlenmiştir (16). Sykora ve arkadaşlarının 38 farklı ülkeden 140 çalışmayı gözden geçirdikleri bir sistematik derlemede insidansın EBH için 0,5 ila 23/100.000, CH için 0,1 ila 13,9/ 100.000, ÜK için 0,3 ila 15 /100.000 ve İK için 0,0 ila 3,6/ 100.000 arasında olduğu saptanmıştır. Zaman içinde ÜK insidansı sabit kalırken, EBH'in küresel insidansı esas olarak pediatrik CH ve İK'deki artış nedeniyle artmış görünmektedir (17).

Dünyanın çoğu bölgesinde CH, ÜK'den belirgin şekilde daha yaygındır. Hem CH hem de ÜK prevalansını bildiren 18 ülkeden 28 pediatrik çalışma sonuçlarına bakıldığında çoğu çalışmada CH:ÜK oranı 2-3:1 'dir. Bu oran 5:1 ile en yüksek Kanada ve Yeni Zelanda'da saptanmış olup, bu bölgelerde CH'nin ÜK'ye göre daha yaygın olduğu görülmektedir. Buna

karşılık, CH:ÜK prevalans oranının Kolombiya, Japonya, Porto Riko ve İsveç'te 1'in altında olduğu, ÜK'nin bu bölgelerde CH'den daha yaygın olduğu saptanmıştır (16).

4.3. Etiyoloji

Enflamatuvar bağırsak hastalıkları immün aracılı bir hastalıktır ve hastalığın patogenezi; genetik yatkınlık, doğal ve kazanılmış immün sistemdeki kusurlar, çeşitli çevresel maruziyetler ve bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler dahil olmak üzere birçok faktörün bileşimine bağlanmıştır (5,6).

Genetik yatkınlık, özellikle genç hastalarda EBH gelişiminde büyük önem taşıyabilir (4). Enflamatuvar bağırsak hastalıkları tanısı konduğunda çocuklar ne kadar küçükse, hastalığın seyri ve şiddeti için genetiğin önemi o kadar fazladır. Bu özellikle tanının 6 yaşından önce konulduğu ÇEB-EBH için geçerlidir (6). Bu gruptaki çoğu hasta, mukozal homeostazın sürdürülmesinde doğrudan yer alan genler ve yollarla ilgili olarak kalıtsal bir monogenik hastalığa sahiptir. Şu anda ÇEB-EBH'ye neden olduğu bilinen 70'in üzerinde gen tanımlanmıştır (2). Bu genlerden biri C4B geni bir diğeri ise NOX1 genidir. NOX1, peroksit üreten nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz NADPH kompleksi 1'in katalitik alt birimidir. Bağırsak epitel hücrelerinin zarında lokalize olan enzim, fagositlerdeki bakterisidal etkiden sorumludur (18).

Son yılların büyük bir bilimsel ilerlemesi olan genom çalışmalarında (GWAS) EBH gelişimi ile ilişkili 240'tan fazla risk lokusu tanımlanmıştır (2). Bu genler, doğal ve adaptif bağışıklık, otofaji ve mukozal bariyer bütünlüğünde yer alan proteinleri kodlar ve bağışıklık homeostazında önemli bir rol oynarlar. Bu nedenle, altta yatan bir genetik yatkınlığa bağlı olarak kommensal bağırsak bakterilerine karşı anormal immün yanıtın kronik enflamasyonun tetikleyicisi olduğu düşünülmektedir (7). İmmün hücreler tarafından antijen tanımlamasının genetik olarak bozulmasına yol açan NOD2'deki bir mutasyon CH'de tanımlanmıştır ve hastalıkla ilgili keşfedilen mutasyonların ilkidir. NOD2 geninin ürünleri bir dizi savunma işlevinden sorumludur. Otofaji sürecini aktive ederek epitel tabakasının hücre içi patojenlerini ortadan kaldırır; paneth hücrelerini antibakteriyel peptitler üretmeleri için uyarak bağırsak lümeninden nüfuz eden bakterilerin istilasını azaltırlar ve dendritik hücreleri uyarak immün sistemin aktivasyonunu tetiklerler. NOD2 genindeki genetik polimorfizm, bağırsak mikrobiyomu ile konakçı arasındaki etkileşimin derecesini belirler. Genlerin özgün varyantları için homozigot olan bireylerde, epitelyumun fonksiyonel bütünlüğünün azalmasıyla ilişkili olarak daha yüksek CH insidansı gözlenmektedir. NOD2 geninin mutasyonu sonucu

monositlerin yeterli aktivasyonunun olmaması bağırsak mikrobiyomu üzerindeki immün etkinin bozulmasına yol açar. Sonunda, yanlış patojen tanımlamasına yanıt olarak otofaji sürecinin bozulması, doku yenilenmesini ve iyileşmesini engeller. Patojenin ortadan kaldırılmasını engelleyen NOD2 geninin mutasyonu, bağışıklık sistemi hücrelerinin sürekli olarak uyarılmasına neden olur. Crohn hastalığında NOD2/CARD15 geninin patojenik bir varyantının varlığı, hastalığın şiddetli seyretme riskini 10 kat artırmaktadır. Daha yüksek hastalık riski, sadece NOD2 gen fonksiyonunun kaybına değil, aynı zamanda otofagozom oluşumunun bozulmasına yol açan patojenik ATG16L1-T300A gen varyantının varlığına da bağlıdır. Sadece bunlar değil, genom çalışmalarında EBH'li kişilerde bağırsak bütünlüğünün kaybına yol açan önemli sayıda başka mutasyonlar (GNA12, MUC19, XBP, vb.) tanımlanmıştır (18).

Pozitif bir aile öyküsü, her yaşta hastalığın gelişmesi için yüksek bir risk teşkil eder; etkilenen bireylerde hastalık genellikle daha genç yaşta ortaya çıkar ve bağırsak dışı belirtiler görülme olasılığı daha yüksektir (11). Epidemiyolojik çalışmalar, pediatrik EBH vakalarının %25-30'unda ailesel bir ilişkiyi saptamıştır. İkizlerde yapılan çalışmalar çok güçlü bir uyum göstermemiştir. Monozigotik ikizlerde CH görülme oranı %35-63 arasında iken, ÜK için bu oran %16-18'dir. Dizigotik ikizlerde ise oran %4 civarındadır (1). Bu nedenle, genetik yatkınlık hastalığın başlangıcını açıklamak için yetersizdir ve çeşitli çevresel risk faktörlerinin hastalığın gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir (5).

Dönüm noktası niteliğindeki bir çalışma, sanayileşmiş ülkelerde (ABD) yaşayan sağlıklı bireylerin mikrobiyotasının, Afrika ve Venezuela'daki az gelişmiş kırsal topluluklarda yaşayanlara kıyasla belirgin şekilde daha az çeşitliliğe sahip olduğunu göstermiştir (19). Bu durum çevremizden kaynaklanan bu temel mikrobiyal çeşitlilik eksikliğinin muhtemelen kendisinin önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Bu fenomenin olası bir açıklaması *hijyen hipotezi* olarak adlandırılır. Bu hipotez, sanayileşme ile iyileştirilmiş hijyen durumunun ve enterik patojen maruziyetinin olmamasının, EBH dahil olmak üzere belirli immün aracılı durumların gelişme riskini artırabileceğini varsayar (5). 1970'lerden bu yana özellikle sanayileşmiş ülkelerde EBH insidansı ve prevalansındaki ürkütücü artış, genetik faktörlerin EBH gelişiminde sadece kısmi bir rol oynadığını, diyet, yaşam tarzı ve diğer çevresel faktörlerdeki değişikliklerin muhtemelen bu artışa önemli ölçüde katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (20,21). Bu hipotez, EBH prevalansının yüksek olduğu bir ülkeye göç eden kişiler arasında EBH'deki artış ile doğrulanmaktadır (11).

Kararlı durumda bağırsak mikrobiyotası trilyonlarca bakteri, virüs, protozoa ve mantardan oluşur. Bir dizi kronik hastalık, disbiyoz olarak adlandırılan bu ekosistemin hassas dengesindeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında gözlenen disbiyozun birincil mi yoksa altta yatan bağırsak enflamasyonuna ikincil mi olduğu hala net değildir (5). Bazı patojen türleri EBH'nin başlangıcı ve seyriyle bağlantılı bulunmuştur. Bunlardan biri, gram-pozitif, toksin üreten bir bakteri olan *Clostridium difficile*'nin bir serotipidir. Bu mikrobun aşırı çoğalması ile EBH'nin patogenezi arasında kesin bir bağlantı kurulmamış olsa da, enfeksiyon ve EBH arasındaki ilişki gözlemlenmiştir. Hastaların %10'unda tanı anında, %19 kadarında ise hastalığın alevlenmesinde *C. difficile* pozitif saptanmaktadır. *Clostridium difficile*, epitel hücrelerine bağlanan toksinlerini (Toksine A ve B) üreterek, tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin (İL)-6, 8 ve 1 β gibi bağırsak bütünlüğü bozan proenflamatuvar sitokinlerin üretimini aktive eder. *Clostridium difficile* dışında *Campylobacter jejuni*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*'nin enteroinvaziv ve enteroadherent serotipleri gibi diğer enfeksiyöz etkenlerin EBH etiolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Ek olarak, EBH etiolojisinde Mycobacterium grub bakterilerden (*M. avium* ve *M. paratuberculosis*) de şüphelenilmektedir (18).

Enflamasyonun sürdürülmesinde yer alan lenfositlerin alt popülasyonları arasında, İL23 ve 12'nin kontrolü altındaki naive Th0 lenfositlerinden türetilen Th17 lenfositleri önemli bir rol oynar. İnterlökin 12, 27 ve 35 ile birlikte İL- 23, α ve β birimleri özgün bir heterodimerik yapıya sahip İL12/23 grubunun bir parçasıdır. JAK-STAT (İL12/23-İL12R γ 1-SAT-JAK) yoluyla sitokin aracılı sinyal iletimi, en sonunda İL17A, 17F, 22, 26 ve kemokin CCL20 gibi birkaç proenflamatuvar sitokinlerin kaynağı olan Th17 hücrelerini aktive eder. Enflamatuvar bağırsak hastalığının seyrinde bu sitokinlerin artan ekspresyonu bildirilmiştir. İnterlökin12/23 reseptörünün, STAT proteinlerinin aktivitesinin ve Janus kinazların (İL12B, JAK2, STAT3, CCR6 ve TNFSF15) her birindeki genetik mutasyonlar, EBH'ye neden olabilmektedir. İnterlökin10; İL17, 23 ve I6 donörü olan Th17 lenfositlerinin aktivitesini etkiler (baskılayıcı etki). Enflamasyonlu dokuda nötrofillerin toplanmasında ve CH'de fibroziste önemli bir rol oynayan mezenkimal hücrelerin aktivasyonunda yer alırlar. İnterlökin10 işlevinin kaybının önemi EBH'de bildirilmiştir. Literatürde İL10 veya İL10 reseptörü (α ve β) mutasyonları bebeklik döneminde başlayan şiddetli seyreden EBH' li çocuklarda gösterilmiştir (18).

Bağırsak florasının bileşimi EBH gelişiminde önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Mikrobiyotanın bozulmasının (disbiyozis) hastalığın şiddetlenmesine neden olduğu ve enflamasyonun şiddetini belirlediği bilinmektedir (18). Yetişkin mikrobiyomu, yaşamın ilk 3

yılında belirlenir (5). Doğum yöntemi, anne diyeti, beslenme alışkanlıkları (anne sütü almama ve ilk katı gıdalar), antibiyotik maruziyeti gibi mikrobiyota gelişimini etkileyen erken yaşam olayları EBH gelişme riskiyle ilişkilendirilmiştir (20). Anne sütü almanın EBH gelişimine karşı koruma sağladığı saptanmıştır (22). Antibiyotiklere ve endüstriyel kimyasallara aşırı maruz kalmaktan kaynaklanan patojen suşların baskınlığı EBH insidansındaki artışa katkıda bulunmaktadır (18).

Diyet ilk olarak EBH insidansının düşük olduğu bölgelerden yüksek olduğu olduğu ülkelere göç eden göçmenlerin özellikle ikinci nesil çocuklarında EBH insidansında artış gözlemlendikten sonra bir risk faktörü olarak fark edilmiştir (23). Diyetin; mikrobiyal kompozisyon, bağırsak bariyerinin fonksiyonel bütünlüğü ve konak bağışıklığı üzerinde önemli bir etkisi vardır. Belirli gıda gruplarının alımı, bağırsak disbiyozuna neden olabilir. Bu, bağırsak bariyerinde bir değişikliğe, immün aktivasyona ve doku hasarına yol açarak EBH gelişiminde rol oynayabilir (21). Ayrıca, terapötik diyetlerin bakteri florasının bileşimi ve enflamasyonun şiddetine etkileri üzerine yapılan klinik araştırmalar, diyetin disbiyozu potansiyel olarak azaltılabileceğini ve enflamasyonu sınırlayabileceğini göstermektedir (18). Fermente edilebilir oligosakkaritler, disakkaritler, monosakkaritler ve polioller (FODMAP'ler) açısından düşük bir diyetin etkisi EBH'li hasta grubunda test edilmiştir. Çalışma, düşük bir FODMAP diyetinin klinik yanıt üzerindeki potansiyel etkisini ve *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium longum*, *Fecalibacterium prausnitz* miktarındaki azalmayı ortaya koymuştur (24,25).

Doymuş yağ, kırmızı et ve rafine şekerlerden yüksek; lif, taze meyve ve sebzelerden düşük olan Batı diyeti, EBH gelişiminde olası bir risk faktörü olarak kabul edilir. Diyetle uzun zincirli n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin yüksek alımı EBH riskinin azalmasıyla ilişkilendirilirken, n-6 çoklu doymamış yağ asitlerinin ve trans-doymamış yağların yüksek alımı ise ÜK'de daha yüksek olmak üzere EBH riskiyle ilişkilendirilmiştir (21). Sakamoto ve arkadaşları tatlıların ve yapay tatlandırıcıların hem ÜK hem de CH geliştirme üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu göstermiştir (26). Bununla birlikte, büyük, ileriye dönük bir çalışma, toplam karbonhidrat alımı ile ÜK veya CH insidansı arasında bir bağlantı olmadığını göstermiştir (27). Hastalığın ilerlemesinde karbonhidratların rolü ile ilgili literatürde çelişkili çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle, bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (21). Diğer mikro besinler ve mineraller de EBH riskinin azalmasıyla ilişkilidir. C vitamini alımı, Japon popülasyonunda ÜK'ye karşı koruyucu bulunmuştur (22). D vitamini durumunu inceleyen ileriye dönük bir çalışma, daha yüksek plazma D vitamini seviyesinin yetişkin kadınlarda CH gelişme riskini önemli ölçüde azalttığını saptamıştır (28).

Psikolojik stresin bağırsakta permabilite değişikliklerine neden olarak bağırsak enflamasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Ek olarak, hem hayvanlarda hem de insanlarda iyi tanımlanmış olan stres ve immünite arasındaki etkileşime dair çeşitli bilimsel kanıtlar mevcuttur (22).

Aktif sigara kullanımı veya pasif sigara dumanına maruziyetin çocuklardaki EBH riski konusundaki rolü henüz tam net değildir. Yapılan bazı çalışmalarda erişkin başlangıçlı ÜK gelişimine karşı koruyucu bulsa da bazı çalışmalarda da hem CH hem ÜK gelişime riskini artırdığını saptamıştır (22).

Bir meta-analiz, apendektominin CH gelişimi için bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Bu risk, apendektomi ameliyatını takip eden ilk yıl içinde en yüksektir; ancak apendektomiden 5 yıl sonra risk başlangıç seviyelerine geri dönmektedir (29). Benzer şekilde, Kurina ve arkadaşları apendektomi ve CH arasındaki en güçlü ilişkinin ameliyatın ilk yılında olduğunu bulmuş ve bu da ilişkinin CH'nin ilk ortaya çıkışının apandisit olarak yanlış teşhis edilmesinden kaynaklanabileceği ihtimalini artırmıştır (30). Öte yandan, literatürün çoğu apendektominin ÜK gelişimde koruyucu rolünü ortaya koymaktadır (22). Bu bulgu, apendektomi ile ÜK arasında tutarlı bir koruyucu ilişki olduğunu gösteren bir meta-analizle desteklenmiştir (31). Apendektominin EBH riskini etkilediği mekanizma henüz belirsizdir, ancak intestinal mikrobiyotanın EBH patogeneziindeki rolünün artmasıyla birlikte bu durum cerrahinin ileumun mikrobiyal bileşimini etkilemesiyle ilişkili olabilir (22).

Sigara içmek, antibiyotik kullanımı ve diyet, EBH için potansiyel olarak geri döndürülebilir risk faktörleridir (21).

4.4. Patogenez

Sindirim sistemi, yapısı ve işlevi nedeniyle, dış bileşenler ve bağışıklık sistemi arasında sürekli etkileşimin olduğu bir yerdir. Bu nedenle bağırsak sınırının bütünlüğü, aralarındaki homeostazda çok önemlidir. Bu sınırın ana unsurlarını, etkili hücre bağlantıları ile birbirine bağlanan epitel hücreleri, bunları kaplayan mukozal tabaka ve mikrobiyomun bireysel modeli oluşturmaktadır (18).

Mikrobiyom çeşitliliğinin bağışıklık yanıtı üzerinde etkisi olduğu gibi bağışıklık hücreleri de sindirim sistemi florasının bileşimini etkileyerek mikrobiyotayı değiştirebilmektedir. Epitel stabilitesi, çevresel antijenlerin bağırsak duvarından penetrasyon derecesini ve bağışıklık

sistemi hücrelerine sunumlarını belirlemektedir. Dolayısıyla, mikrobiyom ve bağırsak epiteli/bağıışıklık sisteminin etkileşimi tek taraflı değildir (18). Bağırsak epitelinin sıklığı, antijenlerin bağırsak lümeninden aşırı penetrasyonuna karşı konakçının korunmasını sağlayan bir bariyer olup dezmozomal bağlantılar dahil olmak üzere hücreler arası bağlantıların sağlam işlevi tarafından sağlanmaktadır. Bu süreç, deneysel modellerde glial hücrelerden türetilmiş nörotrofik faktörün (GDNF) kontrolü altındadır. Bunun proenflamatuvar sitokinler tarafından azalması, hücreler arası adezyonun kaybı ve bağırsak bariyer işlevinin bozulması ile ilişkilendirilmiştir (32). Proenflamatuvar sitokinlerdeki artış, GDNF'den etkilenen bağırsak bariyer bütünlüğünün kaybına ikincildir. Glial hücrelerden türetilmiş nörotrofik faktör, epitelin sıklığını etkileyerek cAMP ve p38 MAPK yolları üzerinden etki etmektedir ve aktivitesinin kaybı epitel özelliklerini değiştirerek, p38 MAPK'yi etkileyen TNF- α 'nın etkisine benzer bir etki yaratır (33).

Bağırsak epiteli ve mikrobiyota etkileşiminin bir ürünü olan mukoza, dış ortamı iç ortamdan ayırır. Mukozal tabaka iç ve dış kısımlardan oluşur. Dış kısım, kommensal floranın doğal bir yeridir, iç kısım ise onları epitel ile ayırır. Mukozal tabaka, goblet hücreleri tarafından üretilen müsin adı verilen büyük glikozile edilmiş jel oluşturan glikoproteinlerle kaplıdır. Bağırsak mukozal tabakası esas olarak MUC2 ve MUC5AC'den oluşur (18). Hayvan modellerinde, bazı bakteri türlerinin, glikan değişimi için çok önemli olan enzimler üzerindeki etkileriyle müsin yapısının bozulmasına neden olduğu saptanmıştır. *Bifidobacterium dentium* mucusu kolonize edebilen, böylece goblet hücresinin işlevini ve MUC2 üretimini arttıran metabolitleri salgılayabilen bir bakteridir. Bu özellikler *Bifidobacterium dentium*'u bağırsak enflamasyonuna karşı koruyucu değeri olan potansiyel bir hedef haline getirmektedir (34). Enflamatuvar bağırsak hastalığının patogeneğinde müsinlerin rolü başka bir hayvan modelinde de doğrulanmıştır. Bu çalışmada MUC2 müsin eksikliğinin, mikrobiyota pozitif hayvanları tetiklenmiş kolit gelişimine yatkın hale getirdiği, mikrobiyota içermeyen farelerin hastalığa karşı dirençli olduğu belirlenmiştir (35,36). Bu antijenlere karşı ilk savunma hattı, birincil olarak nötrofiller, makrofajlar, dendritik hücreler ve proenflamatuvar sitokinler tarafından yönlendirilen doğal bağıışıklık sistemidir (37). Doğal immün yanıt, EBH gelişimi için tetikleyici unsurdur. Etkinliği, hem değiştirilebilir bağırsak mikrobiyomunun bileşimi, antibiyotik tüketimi veya gıda kontaminasyonu ve kimyasal maddelerle çevre maruziyeti gibi dış faktörler tarafından hem de patojenlerin tanınmasında genetik olarak saptanmış anormallikler, hücreler arası bağlantıların sıklığının kaybı ve müsin koruyucu tabakanın oluşumundaki bozukluklar dahil olmak üzere gastrointestinal duvar yapısındaki hasar tarafından belirlenmektedir (18).

Doğal bağışıklıkta olduğu gibi, kazanılmış (adaptif) bağışıklık sistemi de EBH'de aktive olur ve kronik enflamatuvar durumun devam etmesine neden olur (37). Kazanılmış immün yanıtın aktivasyonu ve inhibisyonu, insan vücudunun dış ve iç ortamı arasındaki homeostazın korunmasını belirleyen pro ve antienflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu yoluyla çok seviyeli olarak düzenlenmiş bir ağ tarafından belirlenir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı gelişiminin mekanizması üzerine yapılan çalışmalar, başlangıçta tip 1 ve 2 T yardımcı lenfositlerin enflamasyonun ilerlemesindeki baskın ve belirleyici rolünü göstermiştir. Crohn hastalığı seyrinde Th1 lenfosit, ÜK seyrinde Th2 lenfositlerin aktivitesinde artış gözlenmiştir. Th1 lenfositlerinin homeostatik rolü, interferon gama (İFN- γ) ve İL2 oluşturarak patojenlerle etkileşimleri kontrol etmektir. Th2 lenfositler ise İL 4, 5 ve 13 üreterek anti-paraziter etki ile koruyucu rol oynamaktadır. Bağırsak epitelindeki yardımcı lenfositlerin ana tipini oluşturan Th17 lenfositlerin önemi günümüzde daha fazla vurgulanmaktadır. Lamina propriada birikerek, hücre dışı ve hücre içi patojenlere (*Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica*, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Candida albicans*) karşı önemli bir savunma unsuru oluştururlar (38). Aktiviteleri, diğerlerinin yanı sıra, İL23 (aktivasyon) ve İL10 (inhibisyon) aracılığıyla düzenlenmektedir. Sinyal iletim yolağının çeşitli seviyelerinde bu sitokinlerle aktivasyona yanıtaki interlökin eksikliği, reseptör kusuru, hücre içi sinyal iletim kusuru gibi bozukluklar hem hayvan modellerinde hem de insan gözlemsel çalışmalarında ortaya konmuştur (38-40).

Klinik çalışmalarda İFN-gama ve İL 23 reseptörünün (İL23 R) lamina propriada CD4+ lökositlerde aşırı ekspresyonu, ÜK ve CH'li hastaların alınan bağırsak biyopsilerinde saptanmıştır. Benzer şekilde her iki hastalıkta da İL23'e bağlı İL17 üretimi önemli ölçüde artmaktadır. Bu, İL23'e bağlı proenflamatuvar yolun, hastalığın başlaması ve sürdürülmesinde yer alan Th17 hücrelerinin farklılaşmasına dahil olduğunu göstermektedir (41). Düzenleyici T hücreleri ve monositik hücreler tarafından üretilen İL10, 17, 23 ve 6 donörü olan Th17 lenfositlerinin aktivitesini etkiler (baskılayıcı etki). Enflamasyonlu dokuda nötrofillerin toplanmasında ve CH'de fibroziste önemli bir rol oynayan mezenkimal hücrelerin aktivasyonunda yer alırlar (42).

Enflamasyon durumunda aktive olan immün sistem ve epitel hücreleri tarafından salgılanan proenflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri, hücre dışı matris (ECM) üretmek için fibroblastlar, miyofibroblastlar ve düz kas hücreleri dahil olmak üzere mezenkimal hücreleri uyarır. Mezenkimal hücreler, proenflamatuvar sitokinler tarafından uyarılan stimülasyonun efektörleridir, ayrıca *toll-like* resöptörler (TLR) ve NOD2 reseptörleri

aracılığıyla PAMP'ler (*pathogen-associated molecular patterns*) dsRNA ve bakteriyel DNA dahil olmak üzere bağırsak lümen antijenleri ile doğrudan etkileşime girebilirler. Bu nedenle, artan antijenik maruziyete eğilimli olan bağırsak bariyerindeki hasar, bu hücrelerin aktivitesinin kronik olarak uyarılmasına yol açar. Reseptör düzeyinde patojen tanıma yolunun bozulması, mezenkimal hücre uyarımının başka bir bileşenidir (43). Patojenin ortadan kaldırılmasını engelleyen NOD2 geninin mutasyonu, bağışıklık sistemi hücrelerinin sürekli olarak uyarılmasına neden olur. Ek olarak, otofaji süreciyle ilgili ATG16LI dahil olmak üzere bağırsak mikrobiyomunu tanımlama yeteneğini etkileyen diğer mutasyonlar, patolojik doku yeniden şekillenme (*remodeling*) riskini artırır (43,44). Fibroziste asıl rolü transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β , TGF- β 1, TGF- β 3) oynar. Transforme edici büyüme faktörü β , bağırsak kollajeninin yaklaşık %70'ini oluşturan tip I kollajen de dahil olmak üzere hücre dışı matris bileşenlerini üretmeleri için tüm mezenkimal hücre tiplerini aktive eder (18).

İnterlökin 23-IL23R stimülasyonu altında Th17 lenfositleri tarafından üretilen İL17, ECM'nin yeniden şekillenmesi için (*remodeling*) mezenkimal hücreleri aktive eden başka bir sitokindir. Benzer şekilde İL1, İL6 ve İL13 mezenkimal hücreler için uyarıcı özelliklere sahiptir. Mezenkimal hücreler, bağışıklık hücrelerinin parakrin uyarımı dışında, otokrin düzenlemeye tabidir ve çinko metaloproteinazlar (matris metaloproteinazlar [MMP'ler]) ve bu metaloproteinazların inhibitörlerini (matriks metaloproteinazların doku inhibitörleri [TIMP'ler]) üreterek, kendi aktivitelerini dengelerler. Bu dengedeki bozukluklar, yani TIMP'lere göre MMP'lerin (MMP'ler MMP1, MMP2, MMP3 ve MMP9) seviyesindeki artış, EBH'de hem doku biyopsilerinde hem de serumda saptanmıştır (45-48). İnterlökin 23-İL23R-İL17 yolunun uyarılmasının bir sonucu olarak mezenkimal hücreler tarafından üretilen TNF- α veya İL1 gibi proenflamatuvar sitokinlerin aktivitesinde bir artışla kendini gösteren bağışıklık sistemi hiperaktivasyonu, hücre dışı matriks, artan patolojik doku yeniden şekillenmesi, EBH seyrinde gastrointestinal sistem dokularında akut ve kronik hasara yol açmaktadır (49).

Son zamanlarda, gen regülasyonunda önemli bir rol oynayan mikroRNA'lar (küçük, tek sarmallı RNA'lar, protein olmayan kodlama) EBH patogenezi ile ilişkilendirilmiştir. Bu mikroRNA (miR)'ların düzensizliği aşırı enflamasyona neden olabilmektedir (37). Schaefer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kolon biyopsisinde ÜK'te miR-146a'nın yüksek olduğu, miR-19a, miR-31, miR-142-3p, miR-375 ve miR-494'nin ise CH'ye özgü olduğu saptanmıştır (50).

4.5. Klinik

2005 yılında, Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği'nin (ESPGHAN) EBH Çalışma Grubu, pediatrik EBH'in epidemiyolojisi, fenotipi ve doğal seyri hakkında tutarlı verilere sahip olmak adına EBH tanısı için bir fikir birliği kılavuzu olan Porto tanı kriterlerini yayınladı (51). İnatçı (>1 ay) veya tekrarlayan (6 ayda >2) gastrointestinal belirtileri olan çocuklarda her zaman EBH tanısı düşünülmelidir (1). Enflamatuvar bağırsak hastalığı; hem gastrointestinal hem de ekstraintestinal olmak üzere çok çeşitli belirti ve bulgularla kendini gösterir (7). Bağırsak dışı belirtiler genellikle bağırsak hastalığı aktivitesi ile ilişkilidir ve gastrointestinal belirtilerden önce gelişebileceği gibi bunlarla eş zamanlı olarak da ortaya çıkabilmektedir (52).

Belirtiler; enflamasyonun yeri, şiddeti ve kronikliğine bağlı olarak değişebilmektedir. Farklı hastalık yerleşimleri olan çocuklar, diğer tanımlanmış gastrointestinal belirtilerle bulgu verebilmektedir. Örneğin, özofageal tutulum odinofaji ve disfajiye yol açarken, perianal tutulum ağrı, akıntı veya ele gelen kitleye sebep olabilir (53). Hastalık başlangıçta karın ağrısı, ishal, rektal kanama, kilo kaybı veya büyüme geriliği, kabızlık, ateş, ağız yaraları, solukluk, baş dönmesi ve dehidratasyonun dahil olduğu ancak bunlarla sınırlı olmayan oldukça heterojen bir belirti kümesiyle kendini gösterebilir (12). Karın ağrısı, kronik ishal, rektal kanama ve kilo kaybı hastalarda görülen yaygın belirtilerdendir (1). Çocukların %28'i kilo kaybı, büyüme geriliği, halsizlik, yorgunluk, anemi veya ateş gibi özgün olmayan belirtilerle de başvurabilir (7,8). Daha nadir olarak hastalar peritonit, ince bağırsak tıkanıklığı, apandisit veya diğer cerrahi acil durumlarla başvurabilir (12).

Pediatrik EBH ile erişkin EBH arasındaki temel ayrımlardan biride çocuk hastalar büyüme, gelişme ve puberte gecikmesi gibi çok önemli komplikasyonlarla karşı karşıyadır (12,54). Bu yaş grubunda daha agresif fenotipler ve daha kötü terapötik yanıt göz önüne alındığında, hastalığın erken tanınması son derece önemlidir (55). Genel olarak, CH pediatrik EBH'nin %59-73'ünü oluşturan baskın EBH alt tipidir, ÜK ise pediatrik EBH'nin %24-32'sini oluşturmaktadır. Hastalık belirtileri 6 yaşından önce başlayan çocuklarda ÜK (%31-47) alt tipi baskın iken, 6 yaş ve üzerinde hastalık belirtileri başlayan çocuklarda ise CH (%60-66) baskındır (56).

Ülseratif kolitli çocuklar sıklıkla ishal (%98) ve rektal kanama (%83) ile başvururlar (8). Belirgin proktit veya rektum enflamasyonu yaygın olarak görülür. Bu durum; aciliyet, tenesmus ve gece dışkılama gibi belirtilere neden olabilir (5). Pediatrik başlangıçlı ÜK, genellikle erişkin

başlangıçlı ÜK'de görülen hastalık fenotiplerinden daha yaygın ve daha şiddetlidir. Erişkin başlangıçlı ÜK'lere (%24-33) kıyasla pediatrik ÜK'lerin büyük bir kısmı (%61-90) pankolit ile ortaya çıkmaktadır (56). Karın ağrısının yeri kolon tutulumunun derecesine bağlıdır. Ağrı distal hastalıkta sol alt kadranda bulunurken, pankolitte tüm karına yayılır. Pediatrik hastalarda; pankolonik tutulum sıklığı, hastalığın proksimale zamanla yayılma olasılığı ve kolektomi riski erişkin hastalara göre daha yüksektir. Abdominal distansiyon, defans ve barsak seslerinde azalma ile palpasyonda rebound hassasiyet gibi belirti ve bulgular toksik megakolon gelişme riski nedeniyle yakın takip gerektirmektedir (52). Yaygın pankoliti olan hastalar, “*backwash ileiti*” olarak adlandırılan ileumda hafif enflamasyon sergileyebilir (57).

Crohn hastaları en sık kilo kaybı/büyüme geriliği (%55-90), karın ağrısı ve ishal (%67-80) ile başvururlar (8). Pediatrik CH'nin klasik üçlüsü; karın ağrısı, kronik ishal ve kilo kaybı vakaların sadece ¼'ünde birinde görülür. Hastalık karın ağrısı, kilo kaybı gibi belirtilerle sinsi başlangıçlı olabilmekte ve bu da tanıda gecikmeye neden olabilmektedir. Kronik ishal veya rektal kanama varsa genellikle hastalar daha hızlı tanı almaktadır (58). Çocukların %25'i sadece özgün olmayan belirtilerle başvurabilir (1). Pediatrik CH'li hastaların %50-70'i terminal ileumu tutan bir hastalıkla başvurur ve yarısından fazlasında kolon tutulumu vardır. Crohn hastalığı olan çocukların %10 -20'sinde izole kolon hastalığı, %10-15'inde ise yaygın ince barsak hastalığı mevcuttur. Gastroduodenal enflamasyon CH'li hastaların %30-40'ında bulunabilir, ancak izole gastroduodenal hastalık nadirdir, %5'ten az görülür (58). Hastalığın lokalizasyonuna bağlı olarak belirtiler değişmektedir (5). İleokolon tutulumu olan hastalarda karın ağrısı genellikle yemek sonrasında ortaya çıkar ve özellikle çocuklarda periumblikal bölgeye yansıyabilir. Muayenede sağ alt kadranda hassasiyet lokalize edebilir ve ara sıra enflamatuvar bir kitle hissedilir. Gastroduodenal CH erken tokluk, bulantı, kusma, epigastrik ağrı veya disfaji ile kendini gösterir. Postprandiyal ağrı ve gastrik boşalmadaki gecikme nedeniyle, gastroduodenal CH'li hastalar rahatsızlıklarını azaltmak için genellikle kalori alımını sınırlama eğilimindedir. Geniş ince bağırsak tutulumu, yaygın karın ağrısı, iştahsızlık, ishal ve kilo kaybına neden olur ve laktoz malabsorpsiyonuyla sonuçlanabilir (52). Ayrıca daha küçük çocuklarda (%41-69) daha büyük çocuklara (%24-46) kıyasla daha yüksek izole kolonik hastalık oranı saptanmıştır (56). Kolon CH'si ÜK'yi taklit ederek, genellikle dışkılama ile rahatlayan kramp tarzında alt karın ağrısı ile ilişkili kan ve mukuslu ishal ile ortaya çıkabilmektedir (52). Crohn hastalığı olan büyük çocuk ve adolesanların çoğunda başvuru anında terminal ileum ve kolonda değişen derecelerde enflamasyon vardır (5).

Anorektal/rektovajinal fistüller, perianal apseler, fissürler, deri takıları (skin tag) ve darlıklar gibi çeşitli perianal lezyonlar CH'de daha yaygındır (1,8). Bu bulgulardan 2 veya daha fazlasının varlığı, özellikle kronik kilo kaybı durumunda CH'yi akla getirmelidir. Crohn hastalığı olan çocukların yaklaşık %15-20'sinde perianal hastalık bildirilmektedir. Kümülatif olasılık 5 yılda %26, 20 yılda ise %42'dir (8).

Kilo kaybı ve gecikmiş doğrusal büyüme özellikle pediatrik EBH'da endişe vericidir (5). Büyüme parametrelerindeki bozulma, bağırsak mukozal lezyonlarından aylar hatta yıllar önce ortaya çıkabilir (1). Büyüme geriliği ve puberte gecikmesi, CH'de ÜK'ye kıyasla daha sık görülmektedir (12). Çalışmalar, CH'li çocukların %40'ında, ÜK'li çocukların ise %10'unda büyüme geriliğinin gözlemlendiğini ortaya koymaktadır. Büyüme geriliğinin gelişimine katkıda bulunan potansiyel faktörler; artan metabolik talep, yetersiz ağızdan alım, malabsorpsiyon, kortikosteroid tedavisi ve kronik enflamasyona bağlı büyüme hormonu direncidir (5). Bir çocuğa ergenliği tamamlamadan önce tanı koymak ve uygun tıbbi veya cerrahi tedavi ile müdahale etmek hastanın nihai yetişkin boyunu sağlamanın ayrılmaz bir parçasıdır. Meme gelişiminin ve testis büyümesinin olmaması veya gecikmiş menarş dahil olmak üzere gecikmiş puberte, kemik mineralizasyonunun azalmasının yanı sıra kendi başına büyüme geriliğine yol açabilir. Çocuğun benzer yaştaki diğer çocuklara göre kendi cinsel olgunlaşmasındaki farklılıkları fark ettiğinde bu durum psikolojik problemlere de yol açabilmektedir (12).

Son raporlar, EBH'li çocukların yaklaşık %30'unun tanı anında şişman olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, klinik olarak EBH'yi düşündüren belirti ve bulgu varlığında şişman çocukların da EBH açısından ileri değerlendirilmesi gereklidir (5).

Enflamatuvar bağırsak hastalığı esas olarak gastrointestinal sistemi etkilese de, ekstraintestinal belirtiler de ortaya çıkabilir. Erişkinlerin aksine, çocuklar gastrointestinal belirtilerin başlangıcından yıllar önce ekstraintestinal belirtilerle başvurabilir (8).

Pediatrik başlangıçlı EBH daha şiddetli klinik belirtilere sahiptir ve tedavi açısından da karmaşık bir sürece sahiptir. Pediatrik yaş aralığındaki EBH'nin başlıca belirti ve bulguları diğer hastalıklarla karışabilmekte; tanıda gecikmeye ve uygun olmayan tedavilere neden olabilmektedir (56). Kwon ve arkadaşları, CH'li çocuklar için ortalama tanısız gecikme süresinin 3,4 ay olduğunu bildirmiştir. Önceden sağlıklı olan ve gastrointestinal belirtileri olmayan aniden ciddi şekilde hastalanan CH'li çocuklarda tanıya kadar geçen süre en kısa 1,2-1,5 ay iken, karın ağrısı, ishal ve kilo kaybı gibi tanı öncesi gastrointestinal belirtileri olan hastalarda, tanı gecikmesi 26 aya kadar ulaşmaktadır. Benzer şekilde, ÜK'li çocuklarda tanı

gecikmesi ortalama 2,2 ay olarak saptanmıştır. Karın ağrısı, kabızlık veya kanlı dışkı gibi tanı öncesi gastrointestinal belirti öyküsü olan çocuklarda ÜK kesin tanısına kadar 12 aya kadar gecikme olabilmektedir (59). Bu nedenle, kilo kaybı veya rektal kanamayla birlikte inatçı karın ağrısı ve kronik ishali olan çocukları değerlendirirken, EBH ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmeli ve tanı gecikme süresini en aza indirmek için pediatrik gastroenterolojiye zamanında yönlendirme yapılmalıdır. Tanıdaki gecikmelere katkıda bulunan diğer bir faktör, hastaların CH veya ÜK olarak sınıflandırılmasındaki belirsizliktir. Enflamatuvar bağırsak hastalığının alt tipinin belirlenememesi, hastalarında tedavisinde gecikmelere sebebiyet vermekte ve uzun dönemli prognozun sağlanmasında zorluklara neden olabilmektedir. Pediatrik EBH sınıflandırmasında değişen derecelerde belirsizlik nedeniyle, pediatrik serilerde İK prevalansının %5 ile %33 arasında değiştiği bildirilmektedir. Küçük çocuklarda daha yüksek oranlar görülmektedir. İki yaşından küçük çocuklarda %33'e varan İK saptanmaktadır. Bu insidans artan yaşla birlikte azalmaktadır ve 13-17 yaş arası ergenlerin yalnızca %9'unda İK tanısı konmaktadır. Ortalama 2 yıllık takipte, %15'i CH'ye, %6'sı ÜK'ye yeniden sınıflandırılmaktadır. Başlangıçta İK tanısı alan çocukların %30'dan fazlası, daha uzun takipte CH veya ÜK olarak yeniden sınıflandırılacaktır. Küçük yaş gruplarında İK tanısının kullanımı kaçınılmaz olsa da, bu tanı kategorisinin yaygın kullanımından kaçınılmalıdır (56).

4.6. Fizik Muayene

Enflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı klinik, serolojik, endoskopik, patolojik ve radyografik verilerin bir kombinasyonuna dayanır (5). Enflamatuvar bağırsak hastalığından şüphelenilen bir hastada tanısız değerlendirme, karın ağrısı ve ishali karakterize etmenin yanı sıra dışkıda kan, dışkılamak için gece uyanmaları, tenesmus, dışkılama aciliyeti, ateş, kilo kaybı, ağız ülserleri, eklemde şişlik, kızarıklık, sıcaklık ve ağrı gibi belirti ve bulguları içeren kapsamlı bir öykü ile başlar (12). Aile öyküsü, son enfeksiyonlar, antibiyotik kullanım öyküsü ve seyahat geçmişi de mutlaka sorgulanmalıdır (1,58).

Fizik muayene EBH tanısında esastır (56). Tam bir fizik muayene, oral ve perianal muayeneyi, büyüme çizelgelerinin ve pubertal gelişimin gözden geçirilmesini içermelidir (60). Her şeyden önce, EBH şüphesi olan her hastada, yaşa göre büyüme persentillerinde bir değişiklik veya boy hızında azalma olup olmadığını belirlemek için büyüme çizelgesi ayrıntılı bir şekilde incelenmelidir (12). Boy z-skorunun -2,5'ten düşük olması önemli ölçüde bozulmuş büyümeyi/büyüme geriliğini gösterir. Beden kütle indeksi (BKİ) ve büyüme hızı (yılda santimetre olarak) da antropometrik verilere dayanarak hesaplanır. Beden kütle indeksinin 10.

yüzdelik dilimin altında olması ve/veya 2 yaşından büyük çocuklarda yılda 5 cm'den az büyüme oranı önemli ölçüde bozulmuş büyüme/büyüme geriliğini işaret eder (60). Tüm hastaların Tanner evrelemesi yapılmalıdır (1). Karın; fokal hassasiyet, şişlik ve darlık veya penetran hastalıkla ilişkili olabilecek ele gelen kitleler açısından değerlendirmelidir (1, 12). Tanı anında var olan perianal apse, deri takıları (skin tag), hemoroid ve fistüllerin sıklığı nedeniyle perianal muayene ve rektal muayene de ihmal edilmemelidir. Bazı hastaların bu ayrıntıları bir hekime açıklamaktan çekinebileceği unutulmamalıdır. Uzun süreli lokal enflamasyon varsa rektal darlıklar oluşabileceği akılda tutulmalıdır (12).

Eklem hastalığı ve mukokutanöz hastalık sık görülen ekstraintestinal belirtilerdendir (56). Bu nedenle klinisyenler; eklemlerde hassasiyet, şişlik, kızarıklık veya efüzyon, lomber omurgada hareket kısıtlılığı yanı sıra orofarinkste yüzeysel, beyazımsı ülserler, eritema nodozum ve nekroz ve vaskülit ile karakterize piyoderma gangrenozum gibi mukokutanöz bulguları dikkatle araştırmalıdır. Ek olarak anemiye bağlı üfürüm, hepatomegali ve görme sorunları gibi bağırsak dışı belirtiler de değerlendirmelidir (1,12,56).

4.7. Ekstraintestinal Bulgular

Enflamatuvar barsak hastalığının belirti ve bulguları gastrointestinal sistemle sınırlı olmadığı için sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bağırsak dışı belirtiler EBH'de sık görülür ve hemen her sistemini tutabildiği bildirilmiştir (61). Ekstraintestinal bulgular pediatrik hastaların %28'inde tanı anında mevcut olduğu gibi bu bulgular EBH tanısı konmadan önce de ortaya çıkabilmektedir (56,61).

Tanı anında ekstraintestinal bulguların görülme sıklığı EBH'li çocuklarda erişkin hastalara göre daha yüksektir (56). Greuter ve arkadaşlarının çalışmasında ekstraintestinal bulgular; erişkin hastalarda %5 oranında tespit edilmişken çocuk hastalarda %8,5 olarak saptanmıştır (62). Guariso ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu oranlar erişkin hastalar için %7,3, çocuk hastalar için %14,3 olarak bildirilmiştir (63). Grossman ve DeBenedetti 41 EBH'li çocuk hastanın %68'inde bağırsak dışı bulguların geliştiğini bildirirken, Stawarski ve arkadaşları ÜK'li hastaların %50'sinde, CH'li hastaların ise %80'inde hastalık seyri sırasında en az bir bağırsak dışı bulgunun geliştiğini bildirmişlerdir (64,65). Jose ve arkadaşları pediatrik hastaların %29'unda tanıdan sonra 15 yıl içinde bağırsak dışı bulgu geliştiğini bildirmiştir (66). Dotson ve arkadaşları ise EBH'li çocuk hastaların %28,2'sinde yaklaşık 5 yıl boyunca bir veya daha fazla bağırsak dışı bulgu geliştiğini göstermiştir (67).

Enflamatuvar barsak hastalığı olan çocuk hastalarda bağırsak dışı bulguların ÜK'ye (%10,3) kıyasla CH'de (%22,5) daha yaygın olduğu ve belirli bağırsak dışı bulguların prevalansının hastalık türleri arasında farklılık gösterdiği bildirilmiştir (62). Dotson ve arkadaşları ankilozan spondilit ve eritema nodozumun ÜK'ye göre CH'de daha sık geliştiğini, primer sklerozan kolanjitin ise ÜK'de anlamlı olarak daha sık görüldüğünü bulmuşlardır (67). José ve arkadaşları ise primer sklerozan kolanjit ve oküler ekstraintestinal belirtilerin ÜK'de CH'den daha yaygın olduğunu göstermiştir (66).

Pediyatrik EBH hastalarının %35'e kadarında bağırsak belirtilerinden önce ekstraintestinal belirtiler ortaya çıkabileceğinden, ekstraintestinal belirtileri olan çocuklarda EBH'den şüphelenilmeli, tanı ve tedavide gecikmeleri önlemek için EBH araştırılmalıdır (56). Pediyatrik EBH hastalarında görülebilen ekstraintestinal bulgular Tablo 2.2'de gösterilmiştir (61).

Tablo 4.2. Enflamatuvar bağırsak hastalığının bağırsak dışı belirtileri

Yer	Ekstraintestinal belirtiler
Deri	Eritema nodozum Piyoderma gangrenosum Sweet sendromu Metastatik Crohn hastalığı
Kas -iskelet	Periferik artropati • Küçük eklem • Poliartiküler Aksiyal artropati • Ankilozan spondilit • Sakroiliit Osteoporoz/osteopeni
Oral	Aftöz stomatit Açısal stomatit Pyostomatit vejeterianlar Orofasiyal granülo-matozis
Göz	Üveit Episklerit Sklerit Konjonktivit Glokom Retina damar hastalığı
Hepatobiliyer	Primer sklerozan kolanjit Siroz Kolanjiokarsinom Steatoz Kolelitiazis Granülo-matöz hepatit Otoimmün hepatit Karaciğer apsisi

Hematolojik	Anemi Lökositoz Trombositoz Trombositopeni Pıhtılaşma anormallikleri Koagülasyon bozuklukları Portal ven trombozu
Kardiyovasküler	Kardiyomiyopati Endokardit Kalp kası iltihabı
Pulmoner	Kronik bronşit Bronşektazi Alveolit Pulmoner vaskülit
Diğer	Nefrolitiazis Obstrüktif üropati Amiloidoz

4.8. Laboratuvar

Enflamatuvar bağırsak hastalığından şüphelenilen çocuklarda enterik enfeksiyonların dışlanması yanı sıra tam kan sayımı, albümin, transaminazlar ve γ -glutamil transferaz, enflamatuvar belirteçler ve fekal kalprotektin dahil olmak laboratuvar tetkiklerinin yapılması önerilmektedir (68).

Tanıyı doğrulamadan önce veya EBH alevlenmeleri sırasında enterik patojenlerin dışlanması çok önemlidir (52). Hastalığı taklit edebilen patojenler arasında *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Yersinia*, *Escherichia coli* O157:H7, *Clostridium difficile*, *Giardia lamblia*, *Histoplasma*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Entamoeba histolytica* ve *sitomegalovirüs* yer alır (8,52). *Clostridium difficile* toksini, özellikle çocuk çoklu antibiyotik almışsa, taze dışkı örneğinde araştırılmalıdır. Bununla birlikte, belgelenmiş bir enterik enfeksiyon EBH olasılığını dışlamaz (1). Hastalar başlangıçta eşlik eden enfeksiyonlara sahip olabilir, ancak belirtilerin enfeksiyöz ajanın uygun tedavisi ile düzelmemesi veya günler - haftalar içinde tekrarlaması durumunda ayrıntılı inceleme yapılmalıdır (52).

Temel testler tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, albümin, C reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızını (ESH) içermelidir (7). İleri temel değerlendirme, demir profilini, B12/folat düzeylerini ve D vitamini düzeyini içermelidir (53). Tanı anında sık görülen anormal laboratuvar bulguları arasında anemi, trombositoz, hipoalbüminemi ve enflamatuvar belirteçlerde yükseklik sayılabilir (57). Karaciğer enzimlerindeki yükseklik varsa eşlik

edebilecek karaciğer hastalığı açısından ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır (52). Anemi kronik rektal kanamalardan, hipoalbuminemi ise alım eksikliği yanı sıra hasarlı kolon mukozasına bağlı protein kayıplarından kaynaklanmaktadır (8). Yapılan bir çalışmada aneminin ve artmış ESH'nin EBH 'yi öngörmede duyarlılığı %83, özgüllüğü %94 olarak saptanmıştır (69). Bağırsak veya beslenme sorunları olan çocuklarda yapılan bir başka çalışmada anemi ve trombositozun ÜK ve CH için duyarlılığı %90,8, özgüllüğü ise %80 olarak saptanmıştır (70). Eritrosit sedimantasyon hızı, CRP ve serum orosomukoid seviyesi gibi akut faz reaktanları CH'li pediatrik hastaların yaklaşık %90'ında yüksek saptanırken, ÜK'li hastalarda bu oran daha düşüktür (52). Normal laboratuvar sonuçları EBH'yi dışlamaz. EBH'li hastalarda %33'e varan oranlarda enflamatuvar belirteçler normal düzeyde saptanabilmektedir (8). Çocuklarda hafif CH'li vakalarının %21'inde, hafif ÜK vakalarının %54'ünde, şiddetli CH veya ÜK vakalarının %4'ünde trombosit sayısı, ESH, albumin veya hemoglobin düzeyi normal saptanmıştır (71). Bu nedenle, normal kan tahlili klinik olarak EBH'den şüphelenildiğinde ileri değerlendirmeyi engellememelidir (5).

Mevcut serolojik belirteçler, atipik perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (pANCA), *anti saccharomyces cerevisiae* antikoru (ASCA), Anti-E.coli dış zar porin C antikoru (anti-OmpC), bakteriyel flagellin antikorları (anti-CBir1) ve anti-glikan antikorlarıdır (1,7). Bu testler, EBH tanısını desteklemek için veya ÜK'yi CH'den ayırmaya veya İK vakalarında yardımcı olmak amacıyla kullanılabilir, ancak antikorlar arasında birbirleriyle ve tüberküloz gibi diğer hastalıklarla önemli çarpaz reaksiyon olduğundan, EBH tanısı koymak için tek başına kullanılamazlar (1,52,56). *Anti-Saccharomyces cerevisiae* antikoru sıklıkla CH'de saptanırken, pANCA ise ÜK 'li hastalarda daha sık görülür (58). *Anti-Saccharomyces cerevisiae* antikoru CH'li çocukların %44 ile 54'ünde saptanır, ancak mevcut olduğunda oldukça özgündür (%89 ile 97) (52). *Anti-Saccharomyces cerevisiae* antikoru immünglobulin (Ig) G ve A'nın her ikisi de saptanırsa, CH için %100 özgündür. Daha yüksek ASCA seviyeleri bağımsız olarak erken yaşta başlangıç ve fibrostenozan hastalık ile ilişkilendirilmiştir (58). Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor, ÜK'li çocukların %66 ile 83'ünde ve CH'li çocukların ise %14 ila 19'unda saptanmaktadır (52). Cronh hastalığı olan çocuklarda sol kolon tutulumu veya pankolitte yüksek titrelerde görülebilmektedir (58). Her iki test birlikte değerlendirildiğinde, ASCA ve pANCA'nın EBH için özgüllüğü %95 olup, pozitif öngörü değeri ise %96 'dır (58). Serolojinin tanısal rolü pediatrik çokça incelenmiş ve tartışılmıştır. Sonuç olarak, EBH'nin tanısı için CRP ve ESH'ye kıyasla daha az duyarlı bulunmuştur (12). Geriye dönük bir çalışmada, EBH Seroloji 7 paneli (Prometheus Laboratories, San Diego, CA) rutin kan testleriyle karşılaştırıldığında, pediatrik EBH taramasında daha düşük öngörü

değerine sahip olduğu bulunmuştur (72). Yapılan bir derlemede serum antikorlarının klinik uygulamada tamamlayıcı olduğu sonucuna varmıştır. Serolojinin prognozu değerlendirmede bir rolü olabileceği saptanmıştır (73). *Anti-Saccharomyces cerevisiae* antikoru IgA/IgG pozitif olan CH'li çocuklarda terminal ileum veya ileoçekal hastalık prevalansının ve ameliyat gerekliliği olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuşken; CH ve pANCA'sı pozitif olanlarda pankolit veya terminal ileumun korunduğu sol kolon tutulumu olma olasılığının daha yüksek olduğu, ileoçekal rezeksiyonun ise nadir olduğu saptanmıştır (74).

Fekal kalprotektin ve laktoferrin gibi invaziv olmayan dışkı belirteçleri, EBH hastalarında ince ve kalın bağırsak enflamasyonunun yararlı belirteçleri olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır (1). Kalprotektin, bağırsak enflamasyonunun bir göstergesi olarak dışkıda saptanabilen, kalsiyum bağlayıcı ve çinko bağlayıcı nötrofilik sitozolik bir proteindir (12). Enflamatuvar bağırsak hastalığı şüphesi olan çocuklarda duyarlılığı %98, özgüllüğü %68 olup, yararlı bir biyobelirteçtir (57). Enflamatuvar bağırsak hastalığının endoskopik aktivitesi ile yakından ilişkilidir. Hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtının bir belirteci olarak düzeyinin seri ölçümleri önemlidir (12). Normalleşmesi mukozal iyileşmeyi gösterir (7). Dışkıda 100-150 µg/g'nin üzerindeki değerler EBH'yi fonksiyonel nedenlerden ayırabilir (1). Fekal kalprotektin yüksek bir duyarlılığa sahip olmasına rağmen, özellikle çocuklarda EBH'ye özgü değildir. Bağırsak enflamasyonunun diğer nedenleri, nonsteroidal anti-enflamatuvar ilaç kullanımı, enfeksiyöz enterokolit, juvenil polipler dahil enflamatuvar polipler ve onkolojik süreçler dahil olmak üzere bir çok durum yüksek fekal kalprotektin düzeyine yol açabilmektedir. Bu nedenle fekal kalprotektin endoskopik değerlendirmenin yerini alamaz (12). Bağırsak enflamasyonunun başka bir invaziv olmayan belirteci olan S100A12'dir. Bu belirteç EBH'si olan ve olmayan durumları ayırt etmede yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahiptir (53).

Özellikle 2 yaşından önce EBH şüphesi olan çocuklarda primer immün yetmezlikleri dışlamak için dihidrorhodamin akış sitometri testi, Ig A, G, E ve M düzeyinin ölçülmesi ve aşılanmış çocuklarda aşı yanıtının değerlendirilmesi gibi çeşitli immünolojik değerlendirmeler yapılmalıdır (12,60).

4.9. Görüntüleme Yöntemleri

Tanısal görüntüleme, öyküsü veya fizik muayenesi EBH ile uyumlu bir hastada değerli bilgiler sağlayabilir (58). Hastalığın yaygınlığını, ciddiyetini ve apse, fistül veya darlık gibi olası komplikasyonları değerlendirmek için gereklidir (8).

Akut hastalarda obstrüksiyon, toksik megakolon veya perforasyon gibi komplikasyonları araştırmak için direkt grafiler önemlidir. Akut hastalığı olmayan hastalarda kontrastlı tetkikler tanı koymada daha faydalı olabilir (58). Baryumlu ince bağırsak grafisi artık PEBH'de birincil görüntüleme yöntemi değildir; ancak yine de uygulanması kolay, yaygın olarak bulunabilmesi ve sedasyon gerektirmemesi nedeniyle bazı klinisyenler tarafından tercih edilmektedir (7). Bu görüntüleme yöntemiyle mukozal lezyonlar, darlık veya fistüller gösterilebilir. Bağırsak tıkanıklığı varsa, geçiş noktası belirlenebilir (58).

Floroskopi kullanılarak yapılan ince bağırsak görüntülemesi, yüzeysel mukozal hastalığı iyi gösterebilirken, bağırsak dışı hastalığı değerlendirmede yetersizdir (1).

Bilgisayarlı tomografik enterografi ve manyetik rezonans enterografi (MRE) dahil olmak üzere kesitsel enterografi günümüzde floroskopik ince bağırsak görüntülemesinin yerini almıştır (57). Bilgisayarlı tomografi taraması, akut başlangıçlı belirtiler veya hastalığın alevlenmesi ile başvuran hastaların tanı ve yönetiminde yardımcı olur. Bilgisayarlı tomografiyle hem bağırsak anormallikleri hem de apse oluşumu gibi bağırsak dışı anormallikler değerlendirilebilir. Ülseratif kolit ile uyumlu bulgular 1,5 cm'den büyük duvar kalınlaşması, ince bağırsakta kalınlaşma olmaması, artmış perirektal ve presakral yağ, rektumun hedef görünümü ve lenfadenopati iken; CH ile uyumlu bulgular arasında 2 cm'den büyük duvar kalınlaşması, ince bağırsağın tutulumu, mezenterik yağ sarmalı, perianal hastalık, apseler, fistüller ve adenopati yer alır (58). Radyasyona maruz kalma göz önüne alındığında, hastalığın düzenli olarak izlenmesi için kullanılmamalıdır (8). Çocuklara verilen toplam radyasyon dozunu sınırlamak için pediatrik BT protokolleri mevcuttur (1).

Manyetik rezonans enterografi şu anda pediatrik EBH'de tanı sırasında tercih edilen görüntüleme yöntemidir. İnce barsak tutulumunu, barsak duvarındaki enflamatuvar değişiklikleri ve hastalık komplikasyonlarını (fistül, apse, stenoz) saptayabilir Manyetik rezonans enterografi, yüksek tanı doğruluğu ve radyasyon maruziyeti olmaması nedeniyle bilgisayarlı tomografi ve floroskopiye tercih edilmektedir. Bağırsak duvarında belirgin olarak kalınlaşma veya yoğunluk artışı içermeyen ince lümen hastalığı için aşırı duyarlı değildir. Polietilen glikol veya sorbitol gibi absorbe olmayan maddeler içeren solüsyonların ağızdan verilmesi (MRE) veya nazoenterik tüple (MR enterokliz) yoluyla ince bağırsağa verilmesi sağlanabilir (75). MR enterokliz, manyetik rezonans enterografiden biraz daha üstündür, ancak daha invaziv olup uygulanması daha zordur ve bazı hastalar tarafından tolere edilemeyebilir. İşlemden önce bir nazoduodenal tüp yerleştirmek için floroskopi ihtiyacı olup, radyasyon

maruziyeti söz konusudur. Bu nedenle çocuklarda tercih edilmemektedir (58,75). Barsak duvarı kalınlaşması, bağırsakta yoğunluk artışı, mezenterik damarların tıkanması (örn., *Comb* işareti), genişlemiş lenf düğümleri ve mezenterin yağlı infiltrasyonu mukozal enflamasyonla uyumlu bulgulardandır. Duvar kalınlaşması ve lümen çapının azalmış olması, özellikle prestenotik dilatasyon varlığı, stenotik hastalığa işaret edebilir. Manyetik rezonans aynı zamanda, sıklıkla yapışık incebağırsak kıvrımları arasında karmaşık bir ağ oluşturan enteroenterik fistülleri de gösterebilir. Perianal tutulum şüphesi veya kanıtlanmış perianal tutulumu olan CH'li hastaların değerlendirilmesi için pelvik manyetik rezonans görüntüleme önerilmektedir. Perianal fistüllerin ve apselerin yayılımı ve lokasyonlarını göstererek hem cerrahi tedavi hem de medikal tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için önemli bilgiler sağlamaktadır (75). Çok erken başlangıçlı EBH hastalarında, manyetik rezonans enterografi sıklıkla anestezi gerektirdiğinden, ince barsak ultrasonografisi birinci basamak görüntüleme yöntemi olarak düşünülmelidir (8).

İnvaziv olmaması, düşük maliyet ve yaygın bulunabilirlik, abdominal ultrasonografiyi EBH'de görüntülemeye, özellikle CH taraması için yararlı bir modalite haline getirmiştir. Birkaç çalışma, bağırsak duvarındaki enflamasyonu doğru bir şekilde saptadığını ve karakterize ettiğini göstermiştir. Ultrasonografi, peri-intestinal anormallikleri değerlendirir, EBH için iyi bir negatif öngörü değeri vardır. Negatif öngörü değeri CH için ÜK'den daha yüksektir (75). Ultrasonografiyle; bağırsak kalınlığı, dilatasyon, darlık, fistül, apse veya mezenterdeki enflamatuvar değişiklikleri değerlendirebilmektedir. Özellikle terminal ileumun değerlendirmesinde faydalı olup CH'nin özelliklerini görselleştirmek için önemlidir (7,68). Uygulayıcılar arasındaki değişkenlik önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Duyarlılığı artırmak ve uygulayıcılar arasındaki değişkenliği azaltmak için ağızdan kontrast solüsyonu kullanılarak ince bağırsak kontrast ultrasonografisi (SICUS) yapılabilir (7,75). Ultrasonografi, EBH şüphesi olan pediatrik hastaların ön tanı çalışmalarında değerli bir tarama aracıdır, ancak ince bağırsağın daha hassas görüntülenmesi ile tamamlanmalıdır (75).

Kapsül endoskopisi, CH'den şüphelenilen, geleneksel endoskopi ve görüntüleme araçlarının tanısal olmadığı veya yaşı nedeniyle manyetik rezonans enterografi uygulanamayan küçük çocuklarda veya manyetik rezonans görüntüleme mevcut olmadığı veya mümkün olmadığı durumlarda ince bağırsak mukozal lezyonlarını belirlemek için yararlı bir alternatiftir. Normal bir kapsül endoskopisi, aktif ince bağırsak CH için yüksek bir negatif öngörü değerine sahiptir. Kapsül endoskopisi ince bağırsağı araştırmak için manyetik rezonans enterografiye en iyi alternatiftir ve mukozal anormallikleri saptayabilmektedir. Kapsül endoskopisinin temel avantajları, tüm ince bağırsağı en az rahatsızlıkla görselleştirebilmesi ve manyetik rezonans

enterografiden daha yüksek hassasiyetle mukozal lezyonları saptayabilme yeteneğidir (75). İyonize radyasyon olmaması ve derin sedasyon/genel anestezinin gerekmemesi kapsül endoskopiye pediatrik EBH'de teşhis ve izlem için çekici bir araç haline getirmiştir (7). Ana sınırlamalar, komplikasyonları tespit edememe, kapsül retansiyonu riski, kapsül hareketini kontrol edememe, yüksek oranda rastlantısal bulgu (yani, daha düşük özgüllük) ve testten önce ince bağırsak açıklığının değerlendirilmesi ihtiyacıdır. Kontrendikasyonlar arasında bağırsak darlıkları, geçirilmiş abdominal cerrahi (rölatif kontraendikasyon), ciddi hastalık ve <1 yaşındaki çocuklar yer alır. Kapsülü yutamayan çocuklar için, özel olarak tasarlanmış bir cihazla üst endoskopi sırasında kapsülün duodenuma yerleştirilmesi sağlanabilir (75). Bir metaanalizde; kapsül endoskopi uygulanan çocukların %65,4'ünde pozitif tanı, %69,4'ünde yeni bir tanı, %68,3'ünde tedavi değişikliği ve %2,6'sında kapsül retansiyonu saptanmıştır (76). İleriye yönelik bir kohort çalışmasında, kapsül endoskopi çocukların %83,3'ünde CH teşhisine yardımcı olduğu, %72,2'sinde tıbbi karar vermeyi etkilediği ve %77,8'inde tıbbi tedavi değişikliğine yol açtığı saptanmıştır (77).

Çift veya tek balonlu enteroskopinin CH şüphesi olan çocukların ilk değerlendirilmesinde rolü son derece sınırlıdır. Enteroskopi yalnızca özel durumlarda yapılmalıdır (örneğin; ince bağırsak tutulumundan şüphelenilen hastalarda klasik endoskopi ve kapsül endoskopiyle kesin CH tanısı konulamadıysa). Tanı için enteroskopinin kapsül endoskopiye göre avantajı, lezyonların görüntülenmesi ve biyopsi alınmasının mümkün olmasıdır (75). Beş pediatrik serinin gözden geçirildiği bir çalışmada başarılı çift balonlu enteroskopinin güvenli ve etkili olduğu bildirilirken, tek balonlu enteroskopi ile deneyim daha sınırlı bulunmuştur (78,79).

Düşük kemik mineral yoğunluğu riski taşıyan çocuklarda, özellikle uzun süreli kortikosteroid maruziyeti olanlarda, dual-energy x-ray absorpsiyometri taraması (DEXA) ile kemik mineral yoğunluğu analizi yapılmalıdır (5).

4.10. Endoskopik ve Histopatolojik Değerlendirme

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) ve Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği (NASPGHAN)/Amerika Crohn ve Kolit Kuruluşu (Crohn's and Colitis Foundation of America) çalışma grubu tanı için ileal entübasyonla birlikte total kolonoskopi ve üst endoskopi (özofagogastroduodenoskopi) yapılmasını, çoklu biyopsi alınmasını ve tam ince bağırsak incelemesini önermektedir (80,81).

Terminal ileumun entübasyonunu içeren kolonoskopi ve histopatolojik inceleme için kalın bağırsağın tüm segmentlerinden alınan çoklu biyopsiler, CH'yi ÜK'den ayırt etmek, hastalığın lokalizasyonunu ve yaygınlığını belirlemek için gereklidir (80). İzole ileal enflamasyon, CH'li çocukların %9 kadarında görülebilir. Bu nedenle her zaman ileal entübasyon denenmelidir. Özofagogastroduodenoskopi, EBH'den şüphelenilen tüm vakalarda ilk basamak incelemelerden biri olmalıdır. Özgün üst gastrointestinal belirtilerin olmaması üst gastrointestinal enflamasyon varlığını dışlamamaktadır. Özofagogastroduodenoskopinin EBH'li çocukların %10'unda kesin tanının konmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir (7).

Ülseratif koliti doğru bir şekilde teşhis edebilecek tek bir makroskobik veya mikroskobik bir ölçüt yoktur. Ülseratif koliti teşhis etmek için en güvenilir özellik, kolonun rektumdan başlayan, ince bağırsak tutulumu eşlik etmeyen ve biyopside granülomun olmadığı süreklilik gösteren mukozal enflamasyonudur. Ülseratif kolitin tipik makroskopik özellikleri arasında eritem, granüler görünüm, kırılabilirlik, pürülan eksüdatlar ve genellikle yüzeysel küçük ülserler bulunur. Enflamasyon kolonun herhangi bir yerinde bir geçiş bölgesinde sonlanabilir veya süreklilik göstererek tüm kolonu tutabilir. Pankolit mevcut ve ileoçekal kapak tutulmuşsa ("*backwash ileiti*" olarak adlandırılır) terminal ileumun en distal kısmında, eroziv olmayan eritem veya ödem görülebilir, ancak diğer tüm durumlarda terminal ileumun normal olması beklenir. Yüzeysel ülserasyon olmaksızın yamalı nötrofilik kriptit alanları *backwash ileitin* en yaygın histolojik özelliğidir. Bununla birlikte, vakaların 1/3'ünde yüzeysel küçük ülserler, hafif derecede villöz atrofi ve lamina propria lenfositik infiltrasyon görülebilir. Bozulmuş kript mimarisi ve fokal veya yaygın bazal plazmasitoz kronikliğin belirtileridir. Kronik enflamasyona sıklıkla kriptit veya kript apseleri eşlik eder. Tipik olarak, enflamasyon en şiddetli olarak distal kesimlerde. Şiddetli proksimal enflamasyon ve hafif distal enflamasyon varlığında ÜK tanısının yeniden değerlendirilmesi önerilir (75).

Ülseratif koliti kolonla sınırlı, rektumu tek tip olarak tutan ve bitişik olarak değişen derecelerde ilerleyen yüzeysel bir enflamatuvar hastalık olarak kabul eden tarihsel alginın, pediatrik yaş grubunda geçerli olmadığı bulunmuş ve 5 atipik fenotip tanımlanmıştır (75). Bunlardan biri pediatrik ÜK vakalarının %5 ile %30'unda bildirilen makroskopik rektal korumadır (82-86). Hastalığın başlangıç yaşı ile rektal koruma sıklığı arasında ters bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Başka bir atipik fenotip, tanı sırasında belirtilerin başlamasından kısa bir süre sonra yapılmış kolonoskopide alınmış biyopsilerde yamalı hastalık veya tipik mimaride bozulma olmaması ile karakterize edilen kısa hastalık fenotipidir (75). Yapılan bir çalışmada, kript mimarisi yetişkinlerin %10'unda, çocukların ise %34'ünde normal

olarak saptamıştır (86). Başka bir çalışma, pediatrik ÜK'de görülen mimari değişikliklerin ve kronikliğin göreceli olarak az olmasının yaşa bağlı olduğunu ve öncelikle <10 yaşındaki çocuklarda gözlendiğini bulmuştur (87). Üçüncü atipik fenotip sol taraflı kolittir (88). Bu çekal yama olarak bilinir ve tanı sırasında ÜK'li pediatrik hastaların %2'sinde tanımlanmıştır (88). Üst gastrointestinal sistem tutulumu uzun süredir ÜK'den ziyade CH ile uyumlu olarak kabul edilmiştir; ancak bu bilgi artık doğru kabul edilmemektedir (89). Midenin hafif ülserasyonu ve mikroskopik tutulumu ÜK'de iyi belgelenmiştir ve hastaların %4 ile %8'inde görülmektedir (87). EUROKIDS çalışmasında ÜK'li 260 hastanın 11'inde (%4,2) gastrik erozyonlar veya serpiginöz olmayan küçük ülserler saptanmıştır (88). Transmural enflamasyon ve derin ülserler gibi endoskopik ve histopatolojik bulguları akut şiddetli ÜK ile uyumlu olan çocuklar, tipik olarak CH'nin karakteristiği olan çeşitli özelliklere sahip olabilmektedir. Ülserlerin şekli (V şeklinde, fissürlü) veya lenfoid agregatların olmaması gibi belirli histopatolojik özellikler, CH'nin aksine şiddetli ÜK'yi desteklemektedir (75).

Pediatrik CH'nin tipik özellikleri, Paris sınıflandırmasında tam olarak tanımlanmış olup, bunlar, esas olarak ileum veya kolonda bitişik olmayan aftöz veya lineer ülserleri içerir (14). Üst gastrointestinal sistem tutulumu %30-80 arasında görülür (1). Pediatric IBD Collaborative araştırma grubu kayıtlarına göre özofagus tutulumu vakaların %27'sinde, gastro-duodenal tutulum ise vakaların %56'sında görülmüştür (75,90,91). Histolojik olarak hastalık genellikle granülomlu veya granülomsuz kronik fokal enflamasyon ile karakterizedir. Granümatöz enflamasyon CH tanısında çok önemlidir. Kolonik CH'yi İK veya ÜK'den ayıran bazı temel özellikleri vardır. Bu temel özellikler arasında; atlamalı lezyonların varlığı, bağırsağın herhangi bir yerinde kazeifiye olmayan granülomların varlığı, üst gastrointestinal sistemde makroskopik lezyonların varlığı, özellikle serpantin ülserler ve parke taşı oluşumu, bağırsak stenoza/daralması (radyolojik veya cerrahi) - lümen daralması ile birlikte bağırsak duvarı kalınlaşması, ileumda stenoz veya parke taşı oluşumu ve lineer ülserasyonlar veya normal bir çekum ile ileum enflamasyonu yer almaktadır. Gastrointestinal kanalın bir bölgesinden alınan biyopside epitelioid granülomların varlığı makroskopik görünüm tanısal olmasa dahi CH tanısını koymak için çoğu kez yeterlidir. Granülomlar, tanı anında erişkin başlangıçlı Crohn kolitine kıyasla çocuk hastalarda daha sık görülür. Bu, granülomların zamanla gerileme eğiliminde olduğunu akla getirmektedir. Ayrıca, granülomların varlığı, CH'nin diğer hastalıklardan ayrımında da önemli rol oynar (75).

4.11. Hastalığın Sınıflandırılması ve Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Fenotipik sınıflandırma, doğru tanıya olanak sağlamak ve klinisyenler arasında tedavi ve prognozla ilgili tartışmaları kolaylaştırmak, araştırma alanında standartlaştırılmış bir sınıflandırma sistemi sağlamak açısından önemlidir. Böylelikle dünyanın her yerinden araştırmacılar aynı dili konuşabilir ve karşılaştırmalara izin vererek verilerin raporlanması standartlaştırılabilir. Ayrıca, doğru fenotipik sınıflandırma, hastaların klinik deneylere dahil edilmesi ve hariç tutulması için de gereklidir. Yanlış fenotipleme, hastanın faydalı tedavi sağlayabilecek bir araştırmadan dışlanmasına neden olabilir. Bu ihtiyacın bir sonucu olarak ve hastalığa ilişkin yeni anlayışlar ortaya çıktıkça, 1991 yılından başlayarak yıllar içinde EBH için çok sayıda sınıflandırma sistemi önerilmiştir (56). Yetişkin hastalar için geliştirilmiş Montreal sınıflandırılmasının çocuk hastalarda uygulanmasında gözlenen bazı kısıtlamaları nedeniyle Paris sınıflandırılması geliştirilmiştir (Tablo 2.3). Büyüme anormallikleri, pediatrik EBH'de hastalık fenotipinin önemli bir unsuru olduğundan, büyüme de fenotipik sınıflandırmaya dahil edilmiştir (14). Çocuklarda Paris sınıflandırmasını kullanan çalışmalar, fenotip sınıflandırması ile komplikasyonlar arasındaki önemli ilişki olduğunu göstermiştir (56).

Tablo 4.3. ÜK ve CH için Paris Sınıflandırılması

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

Pediyatrik ülseratif kolit aktivite indeksi (PUCAI), ÜK hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için 6 klinik maddeden oluşan girişimsel olmayan bir araçtır (Tablo 2.4) (56). Bu değerlendirme aracında 10'un altındaki puanlar remisyonu, 10-35 arasındaki puan hafif 40-60 puan arası orta, ≥ 65 puan ise ciddi hastalık aktivitesini gösterir (56,68). Belirlenmiş olan bu sınır değerlerin $> \%90$ duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (56).

Crohn hastalığının şiddetini değerlendirmede ise pediyatrik Crohn hastalığı aktivite indeksi (PCDAI) kullanılır. Bu puanlama sistemi; karın ağrısı, dışkı sıklığı, aktivite düzeyi gibi klinik belirtilerden, boy, ağırlık gibi antropometrik faktörleri, ekstraintestinal belirtilerin varlığı gibi fizik muayene bulgularından ve hematokrit, ESH ve albümini içeren laboratuvar verilerinden oluşur (Tablo 2.5). Bu değerlendirme aracında ≥ 40 puan ciddi hastalığı temsil ederken, < 10 puan inaktif hastalığı göstermektedir. Hem PUCAI hem de PCDAI gibi hastalık şiddeti puanlama araçları, risk sınıflandırması ve tedaviye klinik yanıtı değerlendirmede yararlıdır. Ekstraintestinal belirtilerin varlığı ve tanı anında daha yüksek puanlar genellikle daha kötü bir prognozun habercisidir. İzlemede PUCAI de 20 puandan fazla, PCDAI de ise 12,5 puanlık düşüş tedaviye klinik olarak anlamlı yanıtı yansıtmaktadır (56).

Tablo 4.4. Pediyatrik ülseratif kolit aktivite indeksi

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

*Ağır hastalık PUCAI > 65 olarak kabul edilir.

Tablo 4.5. Pediatrik Crohn hastalığı aktivite indeksi

ÖYKÜ (Son 1 hafta içerisinde)					
1. Karın ağrısı					
Yok					0
Hafif, aktiviteyi engellemiyor					5
Şiddetli, her gün, uzun süreli ve geceleri de olabilen					10
2. Dışkı (bir gün içinde)					
0-1 cıvık dışkı, kansız					0
>2 az miktarda kanlı yarı cıvık ya da 2-5 arası cıvık					5
Bariz kanlı ya da ≥ 6 cıvık dışkılama veya gece ishali					10
3. Hastanın genel hali					
İyi, aktivite kısıtlılığı yok					0
Yaşa uygun aktivitelerin sürdürülmesinde ara sıra zorluk					5
Sıklıkla aktivite kısıtlılığı					10
LABORATUVAR					
Hct (%)					
<u><10 yaş:</u> ≥ 33 <u>11-14 E:</u> ≥ 35 <u>15-19 E:</u> ≥ 37 <u>11-19 K:</u> ≥ 34					0
28-32 30-34 32-36 29-33					2.5
<28 <30 <32 <29					5
Sedimentasyon (mm/sa)					
<20					0
20-50					2.5
>50					5
Albumin (g/dL)					
$\geq 3,5$					0
3,1-3,4					5
$\leq 3,0$					10
MUAYENE					
Kilo					
Kilo alımı var ya da kasıtlı olarak almamış ya da kilo vermiş					0
İstemsiz olarak kilo sabit kalmış ya da %1-9 arasında kaybetmiş					5
≥ 10 kilo kaybı					10
Boy					
<u>Tanda:</u> <u>Takipte:</u>					
<1 YGB z skorunda düşme Boy SDS ≥ -1 SD					0
≥ 1 , <2 arasında YGB z skorunda düşme Ya da Boy SDS <-1 SD, >-2 SD					5
≥ 2 YGB z skorunda düşme Boy SDS ≤ -2 SD					10
Abdomen					
Hassasiyet, kitle yok					0
Hassasiyet ya da kitle var					5
Hassasiyet, istemsiz defans, kitle var					10
Perianal hastalık					
Tamamen normal ya da asemptomatik deri takısı var					0
1-2 ağrısız fistül, sınırlı akıntı, hassasiyet yok					5
Aktif fistül, akıntı, hassasiyet, ya da abse					10
Extraintestinal Bulgular					
(Son 1 haftada 3 gün süren $\geq 38,5$ ateş, belirgin artrit, üveit, eritema nodosum, piyoderma gangrenosum)					
Yok					0
1					5
≥ 2					10

4.12. Ayırıcı Tanı

Enflamatuvar bağırsak hastalığının ayırıcı tanısı, ortaya çıkan belirtilere ve hastalığın lokasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 2.6'de verilmiştir. Karın ağrısı, ishal ve düşük dereceli ateş gibi akut başlangıçlı belirtiler, ayırıcı tanıda enfeksiyöz gastroenterit veya kolit ya da akut apandisit düşündürür. Çölyak hastalığı ishal, karın ağrısı, kilo kaybı, büyüme geriliği ve düşük kemik mineral yoğunluğu ile kendini gösterebilir ancak kanlı ishal görülmez (12).

Alerjik kolit, özellikle bebeklerde, hatta bebeklik dönemden sonraki çocuklarda da ÜK'yi taklit edebilir. Bebeklik döneminden sonraki eozinofilik gastroenterit, ülserasyonlarla CH'yi taklit edebilir, lezyonlar mideden kolona atlamalı olarak seyredebilir ve bebeklik döneminin aksine, nadiren alerji ile ilişkilidir. Gıda alerjenlerine karşı özgün immünoglobulin E testlerinin negatif olması alerjik kolit veya eozinofilik bozuklukları dışlamamaktadır (92). Bazı durumlarda, EBH için ilaç tedavisine başlanmadan önce bebeklerde inek sütü proteini eliminasyon diyeti ve - belirtilerin düzelmesi durumunda – besin yükleme testi yapılabilir. Ayrıca, tanı anında EBH eozinofilik baskın bir hastalık olarak da ortaya çıkabilmektedir (75). Kronik karın ağrısı ve sık ishali olanlarda laktoz intoleransı da ayırıcı tanıda düşünülmelidir, ancak diyet değişiklikleri ile düzelmeli ve büyümeyi etkilememelidir. Kilo kaybı, karın ağrısı ve kusması olan çocuklarda anoreksiya nervoza dahil olmak üzere yeme bozuklukları, ishali çocuklarda laksatiflerin kötüye kullanımı da akılda tutulmalıdır. Daha nadir nedenler arasında onkolojik hastalıklar, sarkoidoz ve iskemik kolit yer alır. İrritabl barsak sendromu da dahil olmak üzere fonksiyonel bağırsak hastalıkları çocuklarda kronik ve tekrarlayan karın ağrısının, ishal ve/veya kabızlığın muhtemelen en yaygın nedenidir (12).

Bağırsak mukozası, bağırsakla ilişkili lenfoid dokuya çok yakındır ve bağışıklık sisteminin uygun gelişimi için kritik olan konakçı-mikrop etkileşimlerinin bölgesidir (12). Kronik granümatöz hastalık, yaygın değişken immün yetmezlik, Wiskott-Aldrich sendromu, Hermansky-Pudlak sendromu, B hücresi kusurları ve T hücresi kusurları, fagosit kusurları ve antikör aracılı kusurlar dahil olmak üzere primer immün yetmezlikler başlangıçta bir EBH fenotipi ile ortaya çıkabilmektedir (93). Gastrointestinal belirtiler primer immün yetmezliğin ilk veya tek tezahürüyse, bir teşhis ikilemi olabilir. Primer immün yetmezlik tanısı konulmadan veya kanıtlanmadan önce hastalara CH veya ÜK tanısı konulabilir ve tedavi edilebilir. Bu hastalarda EBH tedavi seçenekleri uygunsuz hatta zararlı olabilir (75). Bağırsak veya perianal hastalık ile ortaya çıkan interlekin-10 ekseni veya XIAP genini içeren monogenetik bağışıklık

bozuklukları genetik veya fonksiyonel testlerle kanıtlanabilir veya dışlanabilmektedir (94-96). Primer immün yetmezlikler çocukluk döneminde EBH kliniği ile ortaya çıkabileceğinden, infantil başlangıçlı EBH'de veya öyküde Tablo 4.7'de listelenen alarm belirti ve bulgularından herhangi birinin varlığı durumunda primer immün yetmezlikten kuvvetle şüphelenilmelidir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı, solid organ transplantasyonundan sonra olduğu gibi, immünosüpresif tedavi sırasında da gelişebilir (buna bazen “de novo” EBH denir) (75). Çocuklarda ve yetişkinlerde nakil sonrası EBH benzeri kolit vakaları tanımlanmıştır (97, 98). Nakil sonrası EBH insidansı, genel popülasyondaki EBH insidansından en az 10 kat daha fazladır. Bu durum takrolimus kullanımı ve Epstein-Barr virüs enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Nakil sonrası EBH çalışması ve yönetimi, klasik EBH için olanlara benzer; ancak bu hasta grubunda fırsatçı enfeksiyonların dışlanması çok önemlidir (75).

Tablo 4.6. Enflamatuvar bağırsak hastalığının ayırıcı tanısı

Enfeksiyöz	Clostridium difficile Salmonella Shigella Campylobacter Yersinia Giardia Cryptosporidium Enterovirüs Diğer bakteriyel, viral veya parazitik enfeksiyonlar
Enflamatuvar	Apandisit Çölyak hastalığı
Malabsorpsiyon	Laktoz intoleransı Fruktoz intoleransı İnce bağırsakta aşırı bakteriyel çoğalma
Alerji/İmmünoloji	Eozinofilik GI hastalıkları Besin proteinine bağlı enterokolit Primer immün yetmezlik Sekonder immün yetmezlik Otoimmün enteropati
Romatoloji	Henoch-Schönlein purpurası Behçet sendromu Sarkoidoz Sistemik lupus eritematoz
Onkolojik	Lenfoma Nöroblastom Sarkom
Diğer	İrritable bağırsak sendromu Yeme bozuklukları Laksatiflerin kötüye kullanımı Lenfoma Radyasyon enteriti İskemi

Tablo 4.7. Primer immün yetmezlik için alarm belirti ve bulguları

Primer immün yetmezlik için pozitif aile öyküsü
Evebeynlerde akrabalık öyküsü veya erken başlangıçlı EBH'si olan 2'den fazla aile üyesi
İnfanıl (<2 yaş) EBH
Şiddetli, tedaviye dirençli EBH, özellikle perianal/rektovajinal hastalık/apseler
İmmün baskılayıcı ilaçların yokluğunda tekrarlayan enfeksiyonlar (özellikle akciğer hastalığı ve cilt abseleri)
İmmün baskılayıcı ilaçların yokluğunda nötropeni, trombositopeni veya anormal immünglobulin seviyeleri
Tırnak distrofisi ve saç anormallikleri (trichorrhexis nodosa)
Cilt anormallikleri (doğuştan egzama, albino)

4.13. Tedavi

Çocukluk döneminde başlayan EBH, erişkin başlangıçlı EBH'ye göre daha yaygın, daha ağır, daha komplike ve daha karmaşık seyreden bir hastalık olma eğilimindedir (5,7). Bu yaş grubunda daha agresif fenotipler ve daha kötü terapötik yanıt göz önüne alındığında, hastalığın erken tanınması son derece önemlidir (55). Çocuklarda tedavinin hedefleri arasında, ilaçların yan etkilerini en aza indirirken klinik remisyonu sağlamak ve sürdürmek, mukozal iyileşmeyi sağlamak ve yaşam kalitesini iyileştirmek yer alır. Ayrıca, çocuklarda hastalık kontrolü büyüme ve gelişmeyi optimize etmek ve puberte gecikmelerini önlemek adına büyük öneme sahiptir (99).

Belirli bir hasta için hangi tedavinin en başarılı olacağına karar vermek için hastalığın şiddeti, yeri, fenotipi, hastalığın büyüme ve gelişme üzerindeki etkisi ve hastanın psikososyal durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalığı tedavi etme yaklaşımı klasik olarak “*top down*” veya “*step up*” olarak tanımlanmış olup; *step-up* yaklaşımında, ilk basamaklarda aminosalisilatlar, antibiyotikler veya enteral beslenme gibi tedaviler kullanılır, hastalık kötüleşirse immünomodülatörlere, biyolojik ajanlara veya cerrahi müdahale basamaklarına geçilir. *Top-down* yaklaşımda ise tedavinin daha az agresif ilaçlara indirgenebileceği umuduyla, hastalığın şiddetine göre biyolojik ilaçlar gibi ilaçlarla başlanılır. Gerçekte, hastalar EBH tedavisinde kullanılan mevcut ilaç yelpazesinde her zaman yukarı veya aşağı gitmezler. Bazı fenotiplerin oldukça karmaşık seyredebileceği öngörüldüğünde agresif tedaviye erken başlanabilir ya da tedaviye agresif olarak devam edilebilir. Artırma ya da azaltma yaklaşımını denemek, potansiyel olarak aktif hastalığın seyrini uzatabilir. Hastalığın kötüleşmesi durumunda, monoterapiden kombinasyon tedavisine geçilerek ilaçlar eklenebilir (7).

Sistemik kortikosteroidler, son 50 yıldır EBH'de temel bir indüksiyon tedavisi olmuştur. Sistemik kortikosteroidler belirtileri hızlı bir şekilde iyileştirmede etkili olsa da, sayısız olumsuz fiziksel ve psikolojik yan etkileri vardır. Bu nedenle, sistemik kortikosteroidler sadece remisyon indüksiyonu için kullanılmalıdır (90). Uzun süreli kullanımdaki çeşitli sorunlardan ötürü EBH'li çocuklarda steroidden korunma stratejileri giderek daha fazla kullanılmaktadır. Hastalar remisyonla ulaşmak için beklenenden daha uzun süre (>6-8 hafta) steroid ihtiyacı duyduğunda veya başka bir ifade ile steroid bağımlılığı olduğunda basamak arttırma veya cerrahi müdahale ihtiyacının değerlendirilmesi düşünülmelidir. Prednizon veya eşdeğeri önerilmekte olup, adrenal yetmezlik riski nedeniyle kademeli olarak azaltılmalıdır. Daha düşük sistemik biyoyararlanım ve yan etki profili ile ileumda veya kolon boyunca salınacak şekilde mevcut farklı budesonid formülasyonları da remisyonun başlatılması için faydalı olabilir (7).

Tek başına enteral beslenme (Exclusive enteral nutrition [EEN]), ESPGHAN tarafından tutulum yerinden bağımsız olarak luminal CH'si olan çocuklarda remisyon sağlamada tercih edilen bir tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (1). Tek başına enteral beslenme, yeni tanı konulan veya akut hastalık alevlenmesi olan hastalarda remisyonu sağlamak için 6-8 hafta süreyle kullanılabilir (7). Tek başına enteral beslenme kullanımını etkileyen faktörler arasında çocukların ve ebeveynlerin seçimi, lezzeti, uygunluğu ve maliyeti yer alır (1). Kanıtlar, elementel formüllerinin polimerik formüllerden daha üstün olmadığını, fiyatı daha uygun ve daha lezzetli olan polimerik formüllerin kullanımını desteklemektedir (90). Yapılan meta-analizler, EEN'nin CH'li çocuklarda remisyonun başlatılmasında kortikosteroidlere benzer etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir (100,101). Tek başına enteral beslenmede steroidlerin toksisitesinin olmaması önemli bir avantajdır (1). Birincil sonuç mukozal iyileşme olduğunda EEN'nin aktif hastalığın tedavisinde tek başına kortikosteroidlere göre üstün olduğunu gösterilmiştir (102). Bu tedavinin nasıl etki ettiğine dair pek çok teorik açıklama mevcuttur, ancak muhtemelen bağırsak mikrobiyomunun diyetle bağlı modülasyonu ile ilişkilidir (103). Kısmi enteral beslenmenin ise aktif CH'li çocuklarda remisyon sağlamada etkisiz olduğu gösterilmiştir (104). Bununla birlikte, idame ilaçlarla birlikte beslenme durumunu iyileştirmek ve remisyonun sürdürülmesi için kısmi enteral beslenme kullanılabilir (103). Tek başına enteral beslenme ile 2 hafta içinde klinik bir yanıt alınamazsa, alternatif terapötik stratejiler kullanılmalıdır (1).

Pediyatrik EBH'de diğer tedavi seçenekleri arasında mesalamin ve sülfasalazin gibi 5-aminosalisilat (5-ASA) ilaçları, immünomodülatörler (6-merkaptopurin, azatioprin ve metotreksat), antibiyotikler ve diyet tedavisi yer alır (5).

Hafif ile orta dereceli ÜK'de, remisyona başlatılması için oral 5-ASA'lar kullanılabilir, ancak ciddi hastalık üzerinde çok az etkisi bulunmaktadır. Aminosalisilatlar çok hafif pediatrik CH'de remisyona indüksiyonu için kullanılmıştır (7). Bununla birlikte, diğer tedavilerle (steroidler, EEN, antibiyotikler veya immünomodülatörler) karşılaştırıldığında 5-ASA monoterapisi daha fazla alevlenme, daha kısa remisyon süresi ve daha uzun steroid kullanım süresiyle ilişkilendirilmiştir (105). 5-ASA diğer tedavilerden bağımsız olarak idame tedavisi olarak da kullanılmaktadır. Oral ve rektal 5-ASA bileşiklerinin kombinasyonunun, tek başına oral bir ilaca göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (1). 5-ASA'nın piyasada farklı oral preparatları mevcut olup, etki yerlerine göre farklılık gösterir (7). Bunlar; azo-bileşikler (sülfasalazin, olsalazin), kontrollü salım (Pentasa), pH bağımlı (Salofalk, Asacol) gibi çeşitli ASA bileşikleri bulunur; ancak, farklı bileşiklerin mukozal iyileşme hızları arasında fark bulunmamaktadır (106). Rektal preparatlar, distal hastalığı ve proktiti tedavi etmek için kullanılabilir (7). Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği ishali kötüleştirme potansiyeli nedeniyle, akut alevlenme durumunda 5-ASA'nın (oral veya topikal) kesilmesini önermektedir (91). Yeni tanı alan ÜK'li ve idame tedavisi olarak 5-ASA alan 213 çocukta yapılan ileriye doğru bir gözlemsel çalışma, %43'ünün bir yılda steroidsiz remisyonda kaldığını göstermiştir (107). Crohn hastalığı olan 122 çocukta yapılan başka bir çalışmada ise bir yıllık nüks, tedavi grubunda %57 iken plasebo grubunda %63 saptanmış olup, mesalaminin etkili bir idame tedavisi olmadığı bulunmuştur (108). 5-ASA tedavisinin uzun süreli kullanımında, nadir fakat ciddi bir yan etki olan interstisyel nefrit açısından yıllık idrar tahlili izlemi gereklidir (7).

Tiyopürinler (6-merkaptopürin ve azatiyoprin) ve metotreksat gibi immünomodülatörler, tipik olarak tek başına remisyonu indüklemeye etkili değildir. İdame tedavi ve/veya biyolojik ajanla birlikte anti-TNF'ye karşı antikor oluşumunu azaltmak ve böylece tedaviyi optimize etmek için kombinasyon tedavisi olarak kullanılırlar. Bu ilaçlar yavaş etki gösterir ve uygun dozda verildiği varsayıldığında etkilerinin optimal hale gelmesi 2 ila 3 ay sürebilmektedir (90,109). Tiyopürinler, pediatrik EBH için idame tedavisinde etkili ilaçlardır (7). 6-merkaptopürin (6-MP), pediatrik EBH'de kortikosteroidsiz remisyon sağladığı gösterilen bir tiopürin analogudur (5). Önemli yan etkileri, miyelosupresyon ve hepatotoksisite riski olup, bu açıdan düzenli izlem gerekmektedir (90). Tiyopürin S-metiltransferaz, azatiyoprin/6-merkaptopürinin metabolizmasında yer alır ve aktivitenin azalması ciddi kemik iliği baskılanmasına yol açabilir. Tedaviye başlamadan önce aktivitesi ölçülmelidir. Düşük ile orta düzey arası aktiviteye sahip hastalara daha düşük bir doz verilmelidir (7).

Metotreksat, %23-53'lük remisyon oranlarıyla, azatiyoprin/6-merkaptopürinin başarısız olduğu ya da başarısız olacağı riski taşıyan CH'li hastalarda idame tedavi olarak kullanılabilir. Metotreksat iyi bilinen bir teratojendir. İyi tolere edilmesine rağmen hepatotoksik yan etkileri olabilir bu nedenle tedavi süresince karaciğer enzim düzeyleri izlenmelidir (7). 6-MP'ye uzun süre maruz kalma, artan lenfoma riski ile ilişkilendirilmiştir (110,111). Bu nedenle, birçok klinisyen, özellikle erkeklerde biyolojik ilaçlarla eş zamanlı tedavi için 6-MP yerine metotreksat kullanımına geçiş yapmaktadır (5).

Biyolojik tedavilerin kullanımı, son 20 yılda pediatrik EBH'nin yönetimini değiştirmiştir. Infliximab (IFX) ve adalimumab (ADA), enflamatuvar sitokin TNF- α ' ya karşı oluşan monoklonal antikorlardır (5). Biyolojik ajanlarla tedavi, hastanın önceki tedavilere yanıt vermediği durumlarda veya 'step-up' yaklaşımın başarılı olma ihtimalinin düşük olduğu durumlarda, orta ile şiddetli pediatrik CH ve ÜK'de remisyonun hem başlatılması hem de sürdürülmesi için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından onaylanmıştır (5,90,109). Perianal fistülizan hastalık, büyüme geriliği veya bağırsak dışı belirtileri olan hastalarda ilk tercih edilen tedavidir. Dozlar ve aralıkları, ilaç konsantrasyonlarının ve antikor oluşumunun proaktif olarak izlenmesi temelinde ayarlanmalıdır (7). Bu ilaçlar, mukozal iyileşme sağlama (yani derin remisyon) açısından tiopürinlerden üstündür. Crohn hastalığında perianal fistülleri iyileştirebilir ve çocuklarda lineer büyümeyi iyileştirebilir (5). Birkaç çalışma, anti-TNF tedavisinin erken kullanımının klinik sonuçlarda iyileşme, klinik remisyon oranlarında artış, daha iyi mukozal iyileşme oranları ve azalan cerrahi oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (112,113). İnfliximab ile tedavi başarısızlığı, yetersiz dozlama ve/veya ilaca karşı ilaç klirensini hızlandıran antikor oluşumundan kaynaklanan düşük ilaç konsantrasyonları ile ilişkili olabilir. Önerilen yaklaşım, belirtiler ortaya çıkmadan önce düşük ilaç konsantrasyonlarının ve antikor varlığının tanınmasına olanak sağlamak için proaktif ilaç konsantrasyonunun takip edilmesidir. Genellikle 3 ile 7 $\mu\text{g/mL}$ arasındaki infliximab konsantrasyonlarının daha iyi klinik yanıt ile ilişkili olduğu bulunmuştur (7). İmmün baskılama derecesi ile ilişkili artan enfeksiyon riski, infüzyon reaksiyonu, enjeksiyon yerinde reaksiyon ve hematolojik veya hepatik toksisite gibi yan etkiler görülebilir. Bununla birlikte, anti-TNF tedavisi ile ciddi enfeksiyon riskinin, uzun süreli kortikosteroid maruziyeti olan hastalara göre daha az olduğu gösterilmiştir (114). Anti-TNF ilaçları daha önce artmış malignite riski ile ilişkilendirilmişti, ancak yakın tarihli bir ileriye yönelik çalışma infliksimab maruziyeti ile ilişkili malignite riskinde bir fark olmadığını bildirmiştir (114,115). Biyolojik ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamiği çocuklar ve yetişkinler arasında farklılık gösterir. Çocuklar, terapötik ilaç seviyelerine ulaşmak ve kalıcı bir

tedavi yanıtı sürdürmek için genellikle daha yüksek dozlara ve/veya daha sık dozlara ihtiyaç duyarlar (5).

Birkaç yeni biyolojik ajan ve küçük molekül, EBH'nin tedavisinde umut verici sonuçlar göstermiştir, ancak çocuklarda kullanım için hala FDA onaylı değildir. Bunlar arasında vedolizumab ($\alpha 4\beta 7$ integrin inhibitörü), ustekinumab (anti-interlökin 12/23), rizankinumab (anti-interlökin 23), tofasitinib, upadastinib (her ikisi de janus kinaz (JAK) inhibitörleri) ve ozanimod (sфинgosin-1 fosfat inhibitörü) bulunur (5).

Azatiyoprin/6-merkapürin ve metotreksat gibi immünomodülatörler, hastada ilaca karşı antikolar geliştğinde bir anti-TNF ajanının yanında yanıtı eski haline getirmek için kullanılmaktadır (7). Geriye dönük yapılan bir çalışmada infliximab ile birlikte bir immünomodülatör kullanımı hastanın 5 yıl boyunca infliximabtan fayda görme şansını arttırdığı saptanmıştır (116).

Perianal fistülleşmede remisyon sağlamak için metronidazol ve siprofloksasin gibi antibiyotikler kullanılabilir. Ayrıca, enfeksiyon ve cerrahi müdahale ihtiyacı nedeniyle immünosüpresif ilaçların başlatılmasının ertelenmesi gerektiğinde özellikle faydalıdır (7).

Cerrahi, EBH'li çocukların kapsamlı yönetiminin ayrılmaz bir parçası olmaya devam etmektedir (5). Pediatrik ÜK'de cerrahi, agresif tıbbi tedaviye dirençli ciddi hastalığı olan hastalarda düşünülmelidir. Ülseratif koliti olan çocukların %8 ile %26'sında tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde kolektomi gerekmektedir. Restoratif proktokolektomi, kronik poşit nedeniyle devam eden morbidite riski olmasına rağmen, doğrulanmış ÜK'de küratif bir işlemdir (7). Orta ile şiddetli, tedaviye dirençli ÜK'si olanlarda ileal kese anal anastomozu (IPAA) ile total kolektomi gerekebilir. Bu cerrahi girişim sürekliliği korumak ve kalıcı bir ileostomiden kaçınmak için hastalıklı kolonun rezeke edilmesini, distal ileumdan bir kese oluşturulmasını ve bunun rektum kafına anastomoz edilmesini içermektedir (5). Elektif kolektomi ile karşılaştırıldığında acil kolektomi yapılan çocuklarda ameliyat sonrası komplikasyonlar daha sık görülür (117). Pediatrik başlangıçlı ÜK'de kolektomi sonrası genel sağlık durumu ve genel yaşam kalitesi normal popülasyonunkine karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur (118).

Crohn hastalığı olan çocuklar perianal fistüller, apseler, bağırsak darlıkları, fistüller ve perforasyon gibi komplikasyonlar açısından risk altındadır. Darlıkla seyreden CH'li hastalarda sınırlı bir ameliyat gerekebilir. Penetran CH, bağırsaktan mesane (entero-vezikal), vajina (entero-vajinal) ve karın duvarı (entero-kutanöz) gibi çoklu ekstraluminal bölgelere uzanan

fistüllerle kendini gösterebilir. Bu komplikasyonların birçoğu cerrahi müdahale gerektirir. Özellikle şiddetli hastalık fenotipleri ile başvuranlarda biyolojik ilaçların agresif erken kullanımı önerilmektedir (5). Crohn hastalığında rezeksiyon cerrahisi, tedavi edici olmasa da lokalize hastalığın remisyonunu sağlamak için bir seçenek olabilir; bu, “cerrahi olarak indüklenen bir remisyon” olarak görülmeli ve ardından idame tedavisinin başlatılması veya optimizasyonu sağlanmalıdır (90). Son zamanlarda popülasyona dayalı veriler zaman içinde cerrahi oranlarında genel bir düşüş olduğunu göstermektedir. Bu durum muhtemelen biyolojik ajanların artan, erken kullanımına ve mukozal iyileşmenin başarılı bir şekilde sağlanmasına atfedilmektedir (5). Çocuklarda kolektomi ile ilgili karar verilirken, uzun süreli ilaç kullanımının toksisitesi, yaşam kalitesi ve benlik imajının yanı sıra fonksiyonel sonuçlar ve kadın hastalarda kese prosedürlerinden sonra doğurganlık dikkate alınmalıdır (7).

4.14. Komplikasyonlar

Kronik kan kaybı, bağırsak malabsorpsiyonu, azalmış alım ve kronik enflamasyonu içeren hastalık faktörleri, EBH'li hastaları demir, folat, B12 vitamini ve D vitamini gibi çeşitli mikro ve makro besinlerin eksiklikleri için risk altına sokmaktadır (7,57). Crohn hastalığı olan çocukların %70'inde ve ÜK'li çocukların %34'ünde kilo kaybı mevcuttur. Enflamatuvar bağırsak hastalığında beslenme desteği, uzun süreli hayatta kalma ve yaşam kalitesi için elzemdir. Uygun kalori alımının sağlanmasından kemik sağlığını, tromboembolizmi ve malignite risklerini etkileyebilecek mikro besinlerin izlenmesine kadar beslenme yönetimi, PEBH'nin ilaç yönetimi kadar ciddiye alınmalıdır. Protein-enerji malnütrisyonunun şiddetli, aktif hastalıkta görülme olasılığı daha yüksektir (7). Büyüme geriliği CH'li çocukların yaklaşık %40'ında görülürken, ÜK'li çocukların %10'unda görülmektedir. Pediatrik EBH'de büyüme geriliğinin nedeni; alımın azalması, artmış metabolik talep, malabsorpsiyon, sitokin kaynaklı büyüme hormonu direnci ve kortikosteroid tedavilerini içermekte olup çok faktörlüdür. Crohn hastalığı olan çocukların %19'unun yetişkin boyu beklenenden 8 cm daha kısadır. Bu nedenle, lineer büyümenin yakından izlenmesi elzemdir. Tedavi bu hastalarda normal büyümeyi yakalamaya yönelik olmalıdır (57).

Tüm hastalarda uzun vadede oluşabilecek mikro besin eksikliklerine karşı dikkatli olunmalıdır. Ayrıca, hastalığın yeri ve cerrahi rezeksiyon öyküsü, klinisyene özgün mikrobesein eksikliği açısından yol gösterici olabilir. Örneğin; terminal ileum rezeksiyonu geçirenlerde vitamin B12 eksikliği ya da şiddetli ishali veya yüksek debili fistülü olan çocuklarda çinko kaybı görülebilir (7).

25-hidroksivitamin D düzeylerinde düşüklük, aynı yaştaki sağlıklı kontrollere göre EBH'li hastalarda daha sık görülür. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocukların %35'inde D vitamini eksikliği (25-hidroksivitamin D düzeyi; <15 ng/mL) görülürken, %60'ında ise D vitamini yetersizliği (25-hidroksivitamin D düzeyi; <30 ng/mL) olduğu saptanmıştır (119). D vitamininin bağırsak kalsiyum emilimini ve kemik sağlığını desteklemedeki rolü iyi belirlenmiş olsa da, giderek artan kanıtlar D vitamininin bağırsak immünhomeostazını ve epitel bütünlüğünü de koruduğunu göstermektedir (57). D vitamini düzeyi düşük olan çocuklarda hastalığın tekrarlama olasılığı daha yüksektir ve serum D vitamini düzeylerinin 30 ng/mL'nin üzerinde tutulması klinik remisyonun sürdürülme olasılığını artırdığı belirlenmiştir (120). D vitamini eksikliği için uygun tarama ve izleme rutin olmalıdır (7).

Yetersiz beslenme, gecikmiş puberte, azalmış fiziksel aktivite, malabsorpsiyon ve kortikosteroid kullanımı gibi birçok hastalık faktörünün kemik metabolizması üzerinde olumsuz bir etkisi olsa da, kronik enflamasyonun kendisi başlı başına en derin etkileri gösterebilmektedir. Erişkin kemik kütlesinin çoğu erkek ve kızlarda sırasıyla 16 ve 18 yaşlarında elde edildiğinden, uygun izlem ve tedavi olmadan, EBH'li çocuklar optimal yetişkin kemik kütlesine ulaşamayabilir, bu da onları yaşlandıkça kemik kırığına karşı riske sokmaktadır (57). Düşük kemik mineral yoğunluğu olan EBH'li çocuklarda vertebral kompresyon kırıkları bildirilmiştir (121). Büyüme bozukluğu, pubertede gecikme, uzun süreli kortikosteroid kullanımı veya şiddetli enflamasyonu olan EBH'li çocuklarda kemik mineral dansitometrisi (KMD) yapılması önerilmektedir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklar ve ergenlere 1000-1600 mg elementer kalsiyum ve 800-1000 IU D vitamini içeren bir diyet alımı önerilir (57).

Yapılan çalışmalar EBH'de kronik enflamasyon ile artan kolorektal kanser riski arasında açık bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Daha erken tanı yaşı, pankolit veya primer sklerozan kolanjit varlığı daha yüksek risk ile ilişkili bulunmuştur ve risk zamanla artmaktadır (8). Bir meta-analiz, EBH'li hastalarda kolorektal kanser insidansının 10 yıllık hastalık süresinden sonra %1, 20 yıllık hastalık süresinden sonra %2, 20 yıldan uzun hastalık süresinden sonra %5 olduğunu bildirmiştir (122). Pediatrik popülasyonda EBH ile ilişkili kolorektal kanser insidansına ilişkin veriler azdır, çünkü artan kanser insidansı daha uzun hastalık süresi ile ilişkilidir (7). Ortalama 14 yaşında tanı konulan ve ortalama takip süresi 15 yıl olan 698 EBH'li (160'ı ÜK'li) çocukta yapılan bir çalışmada, iki hastada kolon kanseri geliştiği bildirilmiştir (123). Çocuk hastalarda tarama kolonoskopisinin, tanıdan 8-10 yıl sonra başlaması, daha sonra hastalığın yaygınlığı, süresi, zaman içindeki enflamasyon yükü, erkek cinsiyet, ailede 50 yaş

öncesinde kolorektal kanser öyküsü ve primer sklerozan kolanjit (PSC) gibi risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak her 1-5 yılda bir tekrarlanması önerilir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı ve primer sklerozan kolanjiti olan hastalar yüksek riskli kabul edildiğinden tanı anında ve daha sonra yıllık olarak tarama yapılmalıdır (5).

Herhangi bir kronik hastalıkta olduğu gibi, hem hastalık aktivitesine bağlı hem de kronik hastalıkla ilgili hastalığa özgü olmayan psikolojik sorunlar nedeniyle yaşam kalitesi önemli ölçüde etkilenebilmektedir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklar, diğer kronik rahatsızlıkları olan çocuklara kıyasla daha düşük yaşam kalitesine, daha yüksek anksiyete ve depresyon oranlarına ve daha az sosyal ve ders dışı aktiviteye sahiptir (8). Oluşabilecek psikolojik sorunların farkında olunması ve psikolojik değerlendirmenin rutin değerlendirmenin bir parçası olması çok önemlidir. Yorgunluk, azalan enerji düzeyi ve iştahsızlık gibi belirtiler, duygu durum bozukluğu dikkate alınmadan doğrudan hastalığa atfedilmemelidir (7). Hastalık sürecinin erken evrelerinde sosyal hizmetlerin devreye sokularak okul devamsızlığının azaltılması, okula devamı teşvik etmek için bireyselleştirilmiş planlar (örneğin, tuvalete sınırsız erişim, ödevleri tamamlamak için daha uzun süre) oluşturulması yaşam kalitesini olumlu etkileyebilecek aktivitelerdir (8).

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda lenfoma vakaları (Hodgkin ve Hodgkin dışı) bildirilmiştir, ancak sistematik bir inceleme, genel pediatrik popülasyona kıyasla riskteki artışın anlamlı olmadığını bulmuştur (114). Epstein-Barr virüsü ile ilişkili lenfoma da EBH'de bildirilmiştir (124). Bu nedenle, tedaviye karar verme sürecini yönlendirmek ve gelecekteki bir birincil enfeksiyon durumuna dikkati artırmak için EBH tanısında Epstein-Barr virüsüne karşı bağışıklığa yönelik serolojik tarama yapılması planlanmalıdır (7). Enflamatuvar ağırsak hastalığının tedavisinin nadir fakat korkulan bir komplikasyonu olan hepatosplenik T hücreli lenfoma (HSTCL), anti-TNF ilaçları ve tiopürin tedavilerinin birlikte veya tek başına uzun süreli tiopürinlerin kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. Sistematik bir gözden geçirmede, hasta için en iyi seçenek olduğuna karar verilmedikçe, genç erkek hastalarda anti-TNF ve tiopürin tedavilerinin birlikte kullanılmasından kaçınılması gerektiği önerilmiştir (125).

Toksik megakolon, EBH'nin, özellikle ÜK'nin bilinen ve korkulan bir komplikasyonudur. Segmental veya total kolonik dilatasyona eşlik eden sistemik toksisite (ateş, taşikardi, lökositoz, mental durum değişikliği) ile karakterize edilen bu durum bazen bağırsak rezeksiyonu gerektiren morbidite ve mortalite riski yüksek bir durumdur. Enfeksiyonlar ayrıca toksik megakolon gelişimine neden olan bir faktör olabilir. Pek çok gastrointestinal enfeksiyon,

özellikle *Clostridium difficile* enfeksiyonları, EBH hastalarında olağandışı değildir. Bu nedenle, eşlik eden bir enfeksiyon olsun ya da olmasın aktif kolonik enflamasyon varlığında toksik megakolondan şüphelenilmelidir. Tıbbi tedaviye dirençli toksik megakolonlu çocuklarda kolektomi gerekebilir (7).

Darlık olan veya penetran Crohn hastalığı olan hastaların yaşamları boyunca hastalıklarıyla ilgili en az bir cerrahi girişime ihtiyaç duyma riski yüksektir. Olasılıklar arasında barsak rezeksiyonu, ostomi oluşturulması, striktüroplasti, fistülotomi ve apse drenajı (karın içi veya perirektal) yer almaktadır (7).

İleal poş-anal anastomoz ile total kolektomi yapılan ÜK'li hastalarda da komplikasyonlar çeşitli ortaya çıkabilmektedir. Bu komplikasyonlar mekanik, enflamatuvar, fonksiyonel, neoplastik ve metabolik olabilirler. Poşit en sık görülen komplikasyondur (7).

Her hastanın bağışıklama durumunun tanı sırasında gözden geçirilmesi gerekmektedir. EBH'de aşılar ertelenmemelidir, ancak kortikosteroidler, immün modülatörler (metotreksat veya 6-merkaptopürin gibi) ve biyolojik ilaçlar gibi immün baskılayıcı ilaçlarla tedavi edilen hastalarda canlı virüs aşılardan kaçınılmalıdır. Biyolojik ajanlara ve kortikosteroid tedavilerine başlamadan önce tüberküloz maruziyeti veya gizli enfeksiyon için tarama yapılmalı, Hepatit B bağışıklık durumu denetlenmelidir (5).

Pediyatrik EBH'de mortalite ile ilgili veriler azdır. Ortalama takip süresi 11,4 yıl olan 698 hastadan oluşan pediyatrik başlangıçlı EBH ile ilgili popülasyona dayalı geriye dönük bir çalışmada, 3 hasta EBH ile ilişkili nedenlerden ölmüş olup (ikisi CH, biri ÜK hastası) EBH ile ilişkili mortalitede, referans popülasyonla karşılaştırıldığında artış saptanmamıştır. Ölüm sayısının az olması nedeniyle CH ile ÜK arasındaki ölüm riski farkı belirlenememiştir (123).

Çocuklar büyüdükçe, yetişkin bakımına geçiş için bireyselleştirilmiş bir plan da önemlidir. Çoğu kaynak, yaklaşık 12 yaşında hazırlık için değerlendirmeye başlamayı ve geçişin hastalığın stabil olduğu dönemde tamamlanmasını önermektedir. Başarılı bir geçiş, kendine güveni ve tedaviye uyumu sağlar. Pediyatrik hastalar genellikle tıbbi geçmişleri ve ilaç rejimleri hakkında bilgi sahibi değildir. Yetişkin ve çocuk sağlığı doktorlarını bir araya getirmek bu geçişe yardımcı olabilir. Randevuların nasıl planlanacağı, randevuların nasıl kontrol edileceği ve alevlenme sırasında tıbbi hizmete nasıl ulaşılacağı da dahil olmak üzere bağımsızlık becerilerinin de öğretilmesi gereklidir (68).

4.15. Enflamatuvar Bağırsak Hastalığında Anemi

4.15.1. Anemi Sıklığı

Anemi, düşük oksijen taşıma kapasitesi ile sonuçlanabilecek düşük hemoglobinin (Hb) veya kırmızı hücre kütlesi olarak tanımlanır. Hemoglobin, desilitre başına gram (g/dL) veya milimol/litre (mmol/L) olarak, eritrosit kütlesi ise hematokrit (HCT) olarak ifade edilir. Aneminin tanımına ilişkin yönergeler ilk olarak 1968 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından oluşturulmuştur (126). Hemoglobin için normal aralıklar yaş, cinsiyet, ırk ve gebelik durumuna göre değişmektedir. Hemoglobin seviyeleri ergenlik çağındaki erkek ve kızlarda benzerdir; ancak menarştan sonra kızlarda Hb düzeyi erkeklere göre daha düşüktür. Hamile kadınlarda hamile olmayanlara göre ve beyaz ırka kıyasla Afro-Amerikan kökenli kişilerde Hb konsantrasyonu daha düşük olma eğilimindedir (127,128). Hemoglobinin normal aralığı yaşa, cinsiyete ve ırka göre değişmekle birlikte, 10 g/dL'nin altındaki bir Hb seviyesi orta derecede anemi, 8 g/dL'nin altındakiler ise şiddetli anemi olarak kabul edilir. Beş yaşın altındaki küçük çocuk ve gebelerde ise Hb düzeyinin 7 g/dL'nin altında olması şiddetli anemi olarak kabul edilmektedir (129).

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda hem tanı hem de izlem sırasında anemi prevalansını değerlendiren birçok çalışma vardır (9). Dünya Sağlık Örgütü'nün anemi kriterlerine göre, anemi prevalansı tanı anında %44 ile %78, bir yıllık izlemde ise %25 ile %58 arasında değişmektedir (10,71,130-137). Pels ve arkadaşları, yeni EBH tanısı almış çocukların %78'sinde anemi olduğunu, %58'inde ise sadece DEA bulunduğunu bildirmişleridir (138). Anemi insidansının çocuklarda yetişkinlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (9). Sjoberg ve arkadaşları tanı anında anemi prevalansının çocuklarda %55, erişkinlerde ise %27 olduğunu, bir yıllık izlemde bu oranların %28'e karşı %16 olduğunu bildirdiler (130). Benzer şekilde Goodhand ve arkadaşları, ergen (16–26 yaş) ve yetişkinlere (18 – 89 yaş) kıyasla çocuklarda (3–17 yaş) anemi prevalansının daha yüksek olduğunu gösterdiler (133). Bu kesitsel çalışmada, anemi prevalansı EBH'li çocuklarda %70, ergenlerde %42, erişkin hastalarda ise %40 olarak bulunmuştur (133).

Geriye dönük yapılmış birkaç vaka serisinde, EBH için tıbbi tedaviye rağmen hastalarda aneminin devam ettiği ve kalıcı olduğu bildirilmiştir (9). Bir yıllık takipte anemi sıklığını Gerasimidis ve arkadaşları %68, Wiskin ve arkadaşları %42, Pels ve arkadaşları ise %33, olarak raporlamışlardır (10,132,138). Aljomah ve arkadaşları EBH'li 153 çocukta geriye dönük yaptıkları bir çalışmada tanı anında hastaların %67'sinin anemik olduğunu, çoğunluğu klinik

remisyonunda olmasına rağmen yaklaşık %21'inin 1 yıllık takipte hala anemik olduğunu göstermiştir (139). Hem tanı anında (%77) hem de izlemde (%68) aneminin en sık nedeninin demir eksikliği anemisi olduğu bildirilmiştir (131,140). Bu çalışmalar, anemi ve demir eksikliğinin EBH'li hastalarda önemli komorbid durumlar olduğunu ve özel olarak tedavi edilmedikçe düzelmeyebileceğini göstermektedir (9).

4.15.2. Etiyopatogenez

Pediyatrik EBH hastalarında aneminin gelişimi ve kalıcılığı bir dizi risk faktörü ile ilişkilendirilmiştir. Düşük albümin, yüksek CRP veya ESH değerleri, düşük BKİ, başvuruda şiddetli hastalık ile akut başlangıç ve çocuklarda yaygın kolit en önemli nedenlerdendir. Şiddetli anemi kızlarda daha sık görülürken, hafif anemide cinsiyet farkı görülmemektedir (9).

Anemi ve demir eksikliği sadece komorbid durumlar değildir, aynı zamanda EBH'de altta yatan hastalık aktivitesinin objektif ölçümleri olarak hizmet edebilir ve bazı durumlarda devam eden aktif hastalığın tek belirtisi olabilmektedir. Kalıcı veya tekrarlayan anemi, daha şiddetli bir fenotip ile de ilişkilendirilebilir (9). Wiskin ve arkadaşları, 1 ve 2 yıllık takipte kalıcı anemisi olan hastaların daha yüksek bir CRP'ye sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmiştir (10). Sjöberg ve arkadaşları ise kalıcı anemi ile yüksek steroid ve/veya anti-TNF-a ajan kullanımı arasında bir ilişki bulmuşlardır (130). Koutroubakis ve arkadaşları, erişkinlerde kalıcı veya tekrarlayan aneminin, acil servis ve klinik başvuruları, hastaneye yatış ve ameliyat olasılığının artışıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir (141). Üç yıl veya daha uzun süren kalıcı anemisi olan hastalarda, cerrahi müdahaleye daha fazla ihtiyaç duyan daha şiddetli ve komplike hastalık (darlık yapan ve penetran fenotip) prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (142).

Enflamatuvar bağırsak hastalığında aneminin karmaşık ve çok faktörlü bir etiyolojisi vardır, ancak çoğunlukla DEA ve KHA'nin bir kombinasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Demir eksikliği; yetersiz demir alımı, aşırı kan kaybı, zayıf demir emilimi ve depolanmış demirin yeniden kullanımının enflamasyona bağlı engellenmesi gibi birçok faktörden kaynaklanabilir. Ayrıca vitamin eksiklikleri (B12 vitamini ve folat eksikliği gibi), hemoliz veya EBH tedavisi için kullanılan ilaçlara bağlı miyelosüpresyon da anemiye neden olabilir (9).

Demir emilimi, enterositlerde, özellikle duodenumda gerçekleşir. Bitkilerden ve güçlendirilmiş gıdalardan (*hem olmayan*) elde edilen diyet demiri, ferrik formda (Fe³⁺) salınır. Önce gastrik asit veya duodenal sitokrom b (DcytB) tarafından ferröz (Fe²⁺) demire indirgenir

ve daha sonra divalent metal taşıyıcı 1 (DMT1) yoluyla sitoplazmaya taşınır. Bunun tersine, hayvansal demir bir *hem* molekülü olarak salınır ve reseptör aracılı endositoz kullanılarak doğrudan hem taşıyıcı protein 1 (HC P1) tarafından emilebilir. Hücre içi serbest demir, hephaestin tarafından oksitlenir veya bir taşıma proteini olan ferroportin yoluyla plazmaya taşınır ya da retiküloendotelyal sistemin enterositleri veya makrofajları içinde ferritin olarak depolanır. Dolaşıma girdikten sonra, transferrine bağlı ferrik demir vücutta değişim ve kullanım için hazırdır (140).

Demir homeostazı, karaciğer tarafından üretilen bir akut faz peptit hormonu olan hepsidin tarafından düzenlenir. Enterosit villüslerinde, hepatositlerde ve retiküloendotelyal makrofajlarda reseptörleri vardır. Hepsidin sentezi, İL 6'nın aracılık ettiği enflamatuvar sinyaller ve kemik morfojenetik protein-6'nın (BMP-6) aracılık ettiği yüksek demir seviyeleri ile karaciğerde uyarılır. Tersine, hepsidin sentezi demir eksikliği, anemi, oksidatif stres veya hipoksi ile baskılanır. Hepsidin, periferik kullanım için hücre içi bölmeden plazmaya demir taşınmasından sorumlu anahtar taşıma proteini olan ferroportine bağlanıp, ferroportini inaktive ederek hücre içi demirin plazmaya taşınmasını inhibe eder. Ferroportin inaktivasyonunun bir sonucu olarak, tutulan demir enterositlerde veya makrofajlarda birikir. Fazla hücre içi demir, enterosit villüslerinde DcytB ve DMT1 gibi anahtar araçların ekspresyonunu inhibe ederek demir emilimini daha da azaltır (143,144). Ayrıca hepsidin enterositler tarafından demir emilimi üzerinde doğrudan inhibitör etki gösterir (145,146).

Demir eksikliği anemisi, EBH'li çocuklarda aneminin en yaygın nedenidir. Gerçek demir eksikliği; gastrointestinal kanamaya ikincil kronik kan kaybı, doku veya sistemik enflamasyon nedeniyle azalmış demir emilimi ve azalmış emici yüzey alanı dahil olmak üzere bir dizi faktörden kaynaklanır. Bir diğer faktör de iştah azalması veya diyet kısıtlamaları nedeniyle diyetle alınan demir alımının azalmasıdır (140,147).

Fonksiyonel demir eksikliği (FDE), demir taşıyıcı ferroportine bağlanan ve onu devre dışı bırakan dolaşımdaki yüksek hepsidin seviyelerinden kaynaklanır. Hepsidinin etkisi altında, hücre içi demirin ferroportin aracılı taşınımı durur ve demir enterositler ve makrofajlar içinde hapsolur. Bu nedenle, yeterli demir depolarına rağmen eritropoez için kullanılabilir yetersiz demir mevcuttur. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda, hepsidin üretimini uyaran altta yatan enflamasyon, DEA'yı taklit eden FDE'ye sekonder anemi ile sonuçlanabilir (140,147).

Kronik hastalık anemisi ise enflamasyona ikincil oluşur. İnterlökin1 ve 6, TNF- α , İFN- α ve γ gibi yüksek sitokin seviyeleri, demir mevcudiyetine rağmen sonunda eritropoezi inhibe eder. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda ikinci en yaygın anemi nedenidir ve sıklıkla DEA ile birlikte bulunur. Kronik hastalık anemisinin patofizyolojisinde enterositlerden azalmış demir emilimi, FDE, eritropoietin salımının engellenmesi ve reseptörlerinin yoğunluğunun azalmasının neden olduğu eritropoezin down regülasyonu ("Eritropoetin direnci"), aktive edilmiş makrofajlar tarafından eritrosit ömrünün kısalmasına neden olan eritrofagositoz gibi çeşitli mekanizmalar rol oynar (147,148).

B12 vitamini ve/veya folik asit eksikliği bir başka anemi nedenidir. Eritroid ve miyeloid öncül hücrelerde hücre bölünmesini etkileyen nükleik asit metabolizmasının bozulması nedeniyle genellikle makrositer anemi ile kendini gösterir. B12 vitamini emilimi için hem mide kaynaklı intrinsik faktör hem de distal ileumda sağlıklı mukozanın varlığı gereklidir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda eksiklik riski genel olarak düşüktür, ancak geniş terminal ileum rezeksiyonu, vegan diyet, bağırsak enflamasyonu veya bakteriyel aşırı çoğalmaya ikincil olarak ortaya çıkabilir. Folik asit öncelikle duodenum ve jejunumda emilir. Folik asit eksikliği de nadirdir ve çoğunlukla sülfasalazin ve metotreksat gibi ilaç kullanımına ikincil olarak ortaya çıkar. B12 vitamini ve/veya folik asit eksikliğinden klinik şüphe yanı sıra makrositik anemi, megakaryositoz ve düşük vitamin seviyeleri gibi laboratuvar bulgularının varlığında şüphelenilmelidir (149-152).

Enflamatuvar bağırsak hastalığında anemi; mielosüpresyon, tiyopürin analogları, sülfasalazin ve metotreksat gibi bazı ilaçların yan etkisi olabilir. Bu ilaçların çoğu doğrudan eritropoezi de inhibe edebilir. 6-merkaptopürin (6-MP) ve azatiyoprin gibi tiyopürin analogları miyelodisplazi yanı sıra doğrudan miyelotoksositeye yol açabilir. Bu nedenle bu hastalarda kan sayımlarının yakından izlenmesi önemlidir (147,148,153).

Otoimmün hemolitik anemi EBH'li çocuklarda nadir görülen bir diğer anemi nedenidir. Daha çok ÜK'li hastalarda daha sık görülen bir durum olup, genellikle yaygın kolit ile ilişkilidir. Ülseratif kolitli hastaların %1,7'sinde tanımlanmıştır. Crohn hastalığında ise daha az görülür (154). Eritrositler ve kolon arasında çapraz reaksiyona giren eritrosit otoantikorlarının gelişiminden kaynaklanmaktadır (9).

Enflamatuvar bağırsak hastalığında diğer nadir anemi nedenleri arasında önceden var olan hemoglobinopatiler, kalıtsal eritropoez bozuklukları ve hipotiroidizm bulunur.

Sülfonamidlerin, eritrosit glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan kişilerde akut hemolitik atakları hızlandıran en yaygın ilaçlar olduğu bilinmektedir. Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda sülfasalazin gibi ilaçlara bağlı olarak hemoliz gelişebilir (9).

Hipotiroidizm; KHA ve demir ya da vitamin eksikliklerine neden olabilir. Etiyolojiye göre makrositer, normositer ya da mikrositik anemi şeklinde ortaya çıkabilir (155).

4.15.3. Klinik

Anemi; şiddetine, Hb'nin düşme hızına ve eşlik eden komorbid durumlara bağlı olarak çeşitli belirtilere neden olabilir. Hemoglobinde ani bir akut düşüş hipoksiye neden olabilir, dolaşım ve kardiyovasküler sistemleri önemli ölçüde olumsuz etkileyebilir. Şiddetli vakalarda taşikardi, senkop, sistolik üfürüm ve hatta kardiyovasküler yetmezlik olabilir. Kronik aneminin belirtileri arasında baş dönmesi, yorgunluk, zayıf egzersiz kapasitesi, mide bulantısı, sinirlilik, zayıf konsantrasyon, dikkat eksikliği, pika, pagofaji, ajitasyon ve infertilite yer alabilir. Kronik ve uzun süreli demir eksikliği ayrıca ağız kuruluğu, keilit, atrofik glossit, saç dökülmesi ve nadiren Plummer-Vinson sendromu ile sonuçlanan epitelyal değişikliklere neden olabilir. Hemoglobin içindeki demir, yalnızca eritrositlerin oksijen taşıma kapasitesinde önemli bir rol oynamakla kalmaz, aynı zamanda çeşitli organ sistemlerinin işleyişi için hayati önem taşıyan sitokromların ve diğer bazı enzimlerin önemli bir bileşenidir. Bu nedenle demir eksikliğinin belirtileri özgün olmayabilir. Bilişsel işlev bozukluğu, baş ağrısı, anoreksiya, saç dökülmesi, pika, pagofaji, yorgunluk, sinirlilik, baş dönmesi, egzersiz intoleransı, bağışıklık sistemi anormallikleri, saç dökülmesi, infertilite ve hatta huzursuz bacak sendromu gibi uyku bozuklukları gibi birçok farklı belirtiler görülebilir (9).

Kronik anemi ve demir eksikliği sadece komorbid belirtilerle ilişkili olmayıp yaşam kalitesini de olumsuz etkiler. Danko ve Weidkamp, EBH'li çocuklarla ilgili bir çalışmada, hastalık aktivitesine bakılmaksızın aneminin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi puanları üzerinde önemli bir etkisi olduğunu gözlemlemiştir. Bu çalışmada, %42'sinde hala anemi bulunan 19 pediatrik hastanın klinik remisyonda olduğu kaydedilmiştir. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi puanları 6 alanda değerlendirilmiş olup, anemisi olan hastaların anemisi olmayanlara göre büyük bir kısmında hastalık kontrol altında olmasına rağmen en az 1 alanda (%62,5'e karşı %9) daha düşük sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi puanlarına sahip olduğu saptanmıştır (156).

4.15.4. Tanı

Anemi, EBH'nin en yaygın ekstraintestinal komplikasyonudur ve tedavi edilmediği takdirde önemli morbidite ile ilişkilidir. Bu nedenle, EBH'li tüm hastalar düzenli olarak izlenmeli ve anemi için tedavi edilmelidir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan yetişkinler için Avrupa Crohn ve Kolit Örgütü (ECCO) yönergeleri, sistematik bir literatür taramasından sonra önerilerde bulunan ve Oxford Kanıta Dayalı Tıp Merkezine göre seçilmiş uzmanlardan oluşan bir komite tarafından oluşturulmuştur. Nihai yönergeler, müteakip tartışmalar ve oylama sürecinden sonra oluşturulmuştur (147). Enflamatuvar bağırsak hastalığı Anemi Çalışma Grubu, ECCO tarafından tavsiye edilen tarama kılavuzlarının çocuklar için de geçerli olduğu konusunda hemfikirdir. Başlangıç tarama testleri tanı anında yapılmalı ve aktif hastalığı olan hastalarda 3 ayda bir, aktif olmayan hastalığı olanlarda ise 6 ile 12 ayda bir tekrarlanmalıdır. Tüm hastalar yıllık olarak folik asit ve vitamin B12 durumu açısından taranmalı, vitamin eksikliği riski olanlar (bağırsak rezeksiyonu, ileal poş, aşırı bakteri çoğalması, yaygın ileal hastalığı olanlar) ise 3-6 ayda bir kontrol edilmelidir (147,148).

Başlangıçta tam kan sayımı, CRP ve ferritin seviyeleri bakılmalı, hastanın anemik olduğu tespit edilirse ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit Hb konsantrasyonu (MCHC), eritrosit dağılım genişliği (RDW), retikülosit sayısı, CRP, serum ferritin ve transferin satürasyonu (TSAT) dahil olmak üzere ayrıntılı testler yapılmalıdır (147).

Demir eksikliği anemisi ve fonksiyonel demir eksikliği (FDE) olan hastalarda aneminin mikrositik ve hipokromik olma olasılığı daha yüksektir (Düşük MCV ve MCHC), oysa KHA'da aneminin normositik ve normokromik olma olasılığı daha yüksektir. Makrositik anemi; B12 vitamini veya folik asit eksikliği ya da sülfasalazin, metotreksat, 6-MP ve azatiyoprin içeren ilaç tedavileriyle ilişkili olabilir. Makrositoza yol açabilen diğer durumlar arasında, olgun eritrositlerden daha yüksek bir MCV'ye sahip olan retikülositlerin artmasına neden olan hemoliz veya hızlı eritrosit döngüsü yer alır. Enflamatuvar bağırsak hastalığında makrositer ve mikrositer anemi birlikteliği karmaşık klinik tablolara neden olabilir. Örneğin ilaç yan etkileri veya vitamin eksikliği ile birlikte demir eksikliği gibi farklı etiyolojiler aynı hastada görülebilir (147). Eritrosit dağılım genişliği, eritrositlerin boyutundaki (anizositoz) değişkenliğin bir ölçüsüdür. Bu nedenle, mikrositoz varlığında yüksek bir RDW demir eksikliğini düşündürür. Bu indeks temel olarak kemik iliği eritropoietik aktivitesine bağlıdır ve demir eksikliği tanısında yaklaşık %93 gibi yüksek bir duyarlılığa sahiptir (157,158).

Retikülosit sayısı, anemiye kemik iliği yanıtının yararlı bir belirteçidir. Düşük bir retikülosit sayısı, DEA, FDE, KHA veya kemik iliği yetmezliğinde görüldüğü gibi, eritropoezin baskılanması nedeniyle anemiye yetersiz yanıtı gösterir. Tersine, başlangıçtaki yüksek retikülosit sayısı, demir eksikliğinden ziyade devam eden hemoliz şüphesini artırır. Bu durumda, periferik yayma, serum haptogloblin, bilirubin, laktat dehidrojenaz ve Coomb testi dahil olmak üzere hemoliz için ileri değerlendirme yapılmalıdır (147).

Trombosit sayısı yüksekse demir eksikliği ve/veya enflamasyon olasılığı daha yüksektir (158). Pansitopeni; ilaç yan etkilerinden kaynaklanan kemik iliği yetmezliği veya baskılanmış kemik iliği ile ilişkili diğer anemi nedenleriyle ilgili olabilir (147).

Serum ferritini, vücuttaki demir depolarının bir ölçüsüdür. Ana depolama yerleri karaciğer, dalak ve iskelet kasıdır. Genel olarak 100 mg/L serum ferritini, 1000 mg depolanmış demirin göstergesidir. Ferritin bir akut faz reaktanıdır. Akut veya kronik enflamasyon, malignite, karaciğer veya doku hasarı olan hastalarda yükselebilirken, hipotiroidizm ve C vitamini eksikliği olan hastalarda düşük olabilir. Enflamatuvar bağırsak hastalığında ferritin düzeylerini yorumlamak için CRP ve/veya hastalık aktivite değerlendirmesi gibi diğer enflamatuvar belirteçlerin araştırılması gereklidir. Normal değerler yaşa göre değişir. Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) demir eksikliğini, ferritin düzeyinin 5 yaş altı çocuklarda 12 mg/L, 5 yaş üstü çocuklarda ise 15 mg/L'nin altında olması olarak tanımlamıştır (140,159). Enflamatuvar bağırsak hastalığı Anemi Çalışma Grubu, EBH'li çocuklarda serum ferritin düzeyinin aktif enflamasyon varlığında 100 mg/L'nin altında, altta yatan enflamasyon kanıtı yoksa 15mg/L'nin altında olması durumunda demir eksikliği tanısının düşünülmesini önermektedir. Serum ferritini, intravenöz demir aldıktan sonra gelişmiş sentez nedeniyle yanıltıcı şekilde yüksek olabilir ve infüzyondan sonra 8 haftaya kadar gerçek demir durumunu yansıtmayabilir (147,160). Serum ferritin düzeyleri çok yüksek olduğunda hemofagositik lenfositosis ile ilişkili anemi düşünülmelidir. Hemofagositik lenfositosis altta yatan genetik yatkınlık, ilaç tedavisi (örn., 6-MP, azatiyoprin) veya enfeksiyonlar (örn., Epstein-Barr Virüsü) nedeniyle meydana gelebilir (9).

Serum demir seviyesi, plazma havuzuna giren ve çıkan demir akışını yansıtır. Bununla birlikte, hızlı eritrosit hücre döngüsü ve günlük dalgalanmalar dahil olmak üzere çeşitli değişkenlerle seviye dalgalandığı için demir eksikliğinin değerlendirilmesinde güvenilir değildir (144).

Transferrin, plazmadaki serbest demire bağlanan ve vücut dokuları arasında demir değişimine aracılık eden bir taşıma proteinidir. Normal değerler 200 ile 400 mg/dL arasında değişebilir. Transferrin seviyeleri, anemiye değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaz. Gerçek demir eksikliğinde, gebelikte ve oral kontraseptif kullanımında transferrin seviyeleri yükselirken, aşırı demir yükü, enflamasyon, enfeksiyon, karaciğer hastalığı, malignite, nefrotik sendrom ve malnütrisyon durumlarında ise azalmaktadır (139,144,149). Transferrin satürasyonu (TSAT), dolaşımdaki transferrindeki demir içeriğinin bir ölçüsüdür ve kullanılabilir demirin mevcudiyetini yansıtır. Yüzde olarak rapor edilir. Normal TSAT %16 ile %45 aralığındadır. Genel olarak %16'nın altındaki bir satürasyon eritropoez için uygun olmayan demiri gösterirken %50'nin üzerindeki seviyeler aşırı demir yüklenmesini gösterir. Transferrin satürasyonu, transferrin seviyelerinin yükseldiği koşullarda dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır; çünkü yüzde doygunluk, demir eksikliği olmadan da orantılı olarak azalabilir. Avantajları arasında yüksek hassasiyet, geniş kullanılabilirlik ve kullanılabilir demiri taramak için kısa geri dönüş süresi yer alırken, dezavantajları arasında transferrin seviyelerine ve günlük dalgalanmaya ikincil değişkenliğin yanı sıra demir depolarını tahmin edememesi veya DEA ile FDE arasında ayırım yapamaması yer almaktadır (9).

Toplam demir bağlama kapasitesi (TDBK), plazma transferrinini doyurmak için gereken demir miktarıdır. Demir ayrıca albümin gibi diğer proteinlere de bağlandığından, TDBK transferrinin bağlama kapasitesini olduğundan fazla tahmin edebilir. Fonksiyonel veya gerçek demir eksikliği olan hastalarda yüksektir ve tanısal duyarlılığı %36, özgüllüğü %97 olduğu bildirilmiştir (161).

Vitamin eksikliğinden şüphelenildiğinde B12 vitamini ve folat seviyeleri bakılmalıdır. Vitamin seviyeleri ile birlikte metilmalonik asit veya homosistein gibi başka bir fonksiyonel belirtecin de bakılması önerilmektedir (148,153,162). İzole folat eksikliğinden şüphelenildiğinde bile, inaktif bir metiltetrahidrofolik asidin aktif tetrahidrofolik aside dönüşümüne aracılık ettiği için, eşzamanlı B12 vitamini eksikliği dışlanmalıdır. Vitamin B12 düzeylerinin 200 pg/mL'nin, serum folat düzeyinin ise 7 nmol/L'nin altında olması eksikliği düşündürür (163).

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar sıklıkla hem demir eksikliği hem de kronik enflamasyon anemisinin bir kombinasyonuna sahiptir. Gerçek ve FDE arasında ayırım yapmak özellikle zor olabilir. Detaylı bir tam kan sayımı genellikle yararlıdır. Düşük Hb ve mikrositöz bir hastada muhtemelen gerçek veya FDE bulunurken, KHA'de normositik anemi daha

yaygındır. Düşük MCHC, esas olarak DEA ile görülürken, KHA normokromiktir. ECCO yönergelerine göre, anemi etiyolojisini belirlemek için TSAT ve ferritin kombinasyonu kullanılabilir. TSAT, gerçek veya FDE'de genellikle %20'nin altındadır. Ferritin düzeyinin 15 mg/L'nin altında olması gerçek demir eksikliği için güvenilir bir belirteçtir; ancak akut faz reaktanı olduğundan genellikle FDE veya KHA'de yüksektir. Düşük TSAT (%20'nin altında) ile birlikte düşük ferritin (15 mg/L'nin altında) gerçek DEA'yı düşündürürken, normal veya yüksek ferritin ile düşük TSAT, KHA ile ilişkili FDE'yi yansıtabilir (147). Fonksiyonel demir eksikliği olmayan KHA'li hastalarda TSAT normal olabilir; ancak ferritin yine de yüksek olacaktır (147). Çeşitli testlerin mevcudiyetine rağmen, tek bir test ve hatta çoklu testler her zaman DEA'yı KHA'dan ayıramayabilir. Bu nedenle, klinik muhakeme kullanmalı ve önce yeterli bir demir tedavisi denemesi düşünmelidir; başarısız olursa hastanın KHA'ya sahip olma olasılığı daha yüksektir (9).

Anemik olmayan demir eksikliği, EBH'li hastalarda anemi için rutin tarama ile tespit edilebilir. Genellikle 15 mg/L'nin altındaki bir ferritin seviyesinin çocuklarda demir eksikliği için tanısal olduğu kabul edilirken, aktif hastalıkta 100 mg/L'ye kadar olan seviyeler hala demir eksikliği durumuyla uyumlu olabilir. Demir eksikliğinde; düşük ferritin ile birlikte düşük transferrin doygunluğu (< %20) gözlenecektir. Fonksiyonel demir eksikliğinde ise anemi olmasa bile yüksek ferritin ve düşük TSAT gözlemlenecektir. Anemik olmayan demir eksikliğinde gözlemlenebilen diğer erken değişiklikler arasında, yüksek RDW ve düşük veya sınırda MCH yer almaktadır (164).

4.15.5. Tedavi

Anemi tedavisi etiyolojiye ve ciddiyetine bağlıdır. Tedavinin amacı hemoglobin düzeyini normalleştirmek, demir depolarını doldurmak, vitamin eksikliklerini düzeltmek ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Tedaviyi etkilen çeşitli hususlar arasında aneminin şiddeti, KHA'ye karşı demir eksikliğinin varlığı, hastalık aktivitesi, ilaçların maliyeti ve mevcudiyeti ve hastanın belirli bir ilaç tedavisine toleransı yer alır. İlaç yan etkilerine ikincil olan anemi için, bu duruma neden olan ilaç kesilmeli ve hasta iyileşme açısından dikkatle izlenmelidir. Makrositer anemili hastalarda B12 vitamini ve folik asit eksikliği dışlanmalı, eksiklik varsa uygun şekilde tedavi edilmelidir. Enflamatuvar bağırsak hastalığındaki anemi genellikle demir eksikliği ve kronik enflamasyonun birlikteliği şeklinde olduğundan, tek başına demir eksikliği ile FDE arasında ayırım yapmak çok zordur. Bu ayrımı yapmak için genellikle bir demir tedavisi denemesi

gerekir. Anemi yönetilirken eş zamanlı EBH hastalık aktivitesi değerlendirmesi yapılması, gerekirse tedavi düzenlenmesi önemlidir (9).

Demir eksikliği anemisi, diyet alımını uygun hale getirerek ve hastalık aktivitesini kontrol ederek demir takviyesi ile tedavi edilmelidir. Hafif anemide ($Hb \geq 10$ g/dL) ve/veya sessiz hastalıkta önce ağızdan demir tedavisi denenmelidir. Demir tedavisine yanıt, Hb düzeyini 2 ile 4 hafta içinde tekrarlayarak veya hatta daha önce retikülosit sayısı değerlendirilerek belirlenmelidir. Demir tedavisine yeterli yanıtın kriteri, Hb düzeyinin 2 haftada 1 g/dL veya 4 haftada 2 g/dL artmasıdır. Retikülosit yanıtı, 4 gün gibi erken bir sürede, maksimum yanıt ise 7 ile 10 gün arasında gözlenebilir (9). Parenteral demir tedavisi, orta-şiddetli anemi ve/veya aktif enflamasyonu olan hastalarda ağız yoluyla verilen demirin etkisiz olduğu veya kötü tolere edildiği durumlarda endikedir. Aktif hastalığı olan hastalarda, gastrointestinal intolerans ile birlikte yükselmiş hepsidin seviyelerine sekonder enterositlerde zayıf emilim ve demir tutulması nedeniyle ağızdan demir tedavisi etkili olmayabilir. Bu nedenle intravenöz demir tedavisi tercih edilir. İntravenöz demir replasmanı için gereken doz; ağırlık, mevcut Hb düzeyi ve düzeltme sonrası hedeflenen Hb düzeyine göre hesaplanan toplam demir eksikliğine bağlıdır. ECCO önerilerine göre, 400 mg/L'ye kadar ferritin düzeyine ulaşmayı içeren bir intravenöz replasman hedefinin aneminin tekrarını önleme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda devam eden kan kaybı nedeniyle aşırı demir yükü riski nispeten düşüktür; ancak %50 transferrin saturasyonu ve 800 mg/L serum ferritin düzeyleri aşılmamalıdır (147). İntravenöz demir tedavisine yetersiz yanıt alınırsa, altta yatan neden KHA olabilir. Bu durumda EBH'yi hedef alan tedavinin artırılması düşünülebilir. Enflamatuvar belirteçler her zaman altta yatan hastalık aktivitesini yansıtmayabilir. Bu nedenle, hastalık durumunun dikkatli bir klinik, radyografik veya endoskopik olarak yeniden değerlendirilmesi gerekebilir. Biyolojik ajanların, özellikle TNF inhibitörlerinin kullanımı, aktif hastalık varlığında tedavinin optimize edilmesinde yardımcı olabilir. Ayrıca, vitamin eksikliklerine, ilaç toksisitesine veya diğer anemi nedenlerine dikkat edilmesi gerekmektedir (9).

Parenteral demir tedavisinin yaygın kullanımından önce, kan transfüzyonları daha yaygın olarak uygulanıyordu. Transfüzyon kararında göz önünde bulundurulması gereken çeşitli faktörler arasında hastanın genel durumu ve stabilitesi, hayati belirtileri, devam eden kan kaybı ve anemi gelişme hızı yer almaktadır (9). Kuzey Amerika'daki çeşitli kurumlardaki mevcut literatür ve uygulama modellerinin gözden geçirilmesine dayanarak EBH Anemi Çalışma Grubu, Hb düzeyinin 7 ile 8 g/dL'nin altına düşmesi durumunda eritrosit transfüzyonu yapılmasını önermektedir. Hemogloblin düzeyin 10 g/dL ve üzerinde ise kan transfüzyonu

yapılmamalıdır (147,165,166). Bununla birlikte, yeterli doku perfüzyonu olan hemodinamik olarak stabil bir hastada aneminin düzeltilmesi gerekli olduğunda intravenöz demir tedavisi gibi diğer stratejiler düşünülmelidir (9).

Günümüzde anemik olmayan demir eksikliğinden muzdarip hastaların tedavisi konusunda bir fikir birliği yoktur. Anemi ve demir eksikliği aktif hastalığın en erken belirtileri olabileceğinden, bu hastalar altta yatan hastalık aktivitesi açısından da değerlendirilmelidir. Hastalar özellikle halsizlik, konsantrasyon bozukluğu, uyku güçlüğü gibi belirtileri olduğunda demir takviyesi ile tedavi edilmelidir (147).

Enflamatuvar bağırsak hastalığı ve anemisi olan bir çocukta demir açısından zengin çeşitli gıdaları içeren dengeli bir diyetin sağlanması, akılcı gıda eşleştirme yoluyla demir emilimini artırılması ve büyümenin uygun şekilde sürmesi için beslenme yönetimi ele alınmalıdır. Demir esas olarak duodenumdan ve kısmen proksimal jejunum ve ileumdan emilir. Bu hastalarda mide bulantısı, ishal ve karın rahatsızlığı nedeniyle bildirilen gıda intoleransları yaygındır. Fasulye, kırmızı et ve ıspanak gibi gastrointestinal belirtileri şiddetlendirebilecek demir açısından zengin gıdalardan kaçınılması diyetle sınırlı demir alımına yol açabilir. Bununla birlikte, demir açısından zengin gıdaların diyetle tüketilmesi ve dengeli bir diyet, hastaların genel sağlığını ve yaşam kalitesini iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda nüksü önleyebilir ve hatta hafif anemisi olan hastalarda tedaviyi sağlayabilir (9).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma EBH tanısı alan çocuklarda anemi sıklığını ve nedenlerini araştırmak amacıyla yapılan geriye dönük bir araştırmadır.

5.1. Hastalar

Bu çalışmanın örneklemini Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalında 1 Ocak 2002 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında EBH tanısı alan hastalar oluşturmuştur. Enflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı öykü, klinik, laboratuvar, endoskopi ve histopatolojik bulgulara dayanılarak konuldu. Hasta dosyaları ve mevcut dijital medikal bilgi kayıt sisteminden (Avicenna Medikal Bilgi Sistemi) retrospektif olarak verilerine ulaşılan; 18 yaş altında PORTO kriterlerine göre EBH tanısı almış tanı anında tam kan sayımına, demir profiline, vitamin B12 ve folik asit düzeylerine bakılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tıbbi bilgilerine ulaşılamayan, tanı anında 18 yaş üzerinde olan, endoskopi ve biyopsi yapılmamış, tam kan sayımı, demir profili, vitamin B12 ve folik asit düzeyi sonuçlarına ulaşılamayan hastalar ve hemoglobinopati, eritropoez hastalıkları, glikoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliğine bağlı anemi gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 03.04.2022 tarih ve AUTFKAEEK No:2022/199 ve Başvuru numarası:2022000199-1 sayılı karar numaralı yazısı ile onay alındı.

Çalışmaya dahil edilen her hastanın EBH tipi, cinsiyet, semptom başlama yaşı, tanı yaşı, tanıda gecikme süresi (semptom başlangıcı ile tanı arasında geçen süre), başvuru yakınması, anne-baba arasında akrabalık varlığı, ailede EBH öyküsü ve tanı anındaki antropometrik ölçümleri, hastalık aktivitesi, laboratuvar bulguları oluşturulan standart bir form eşliğinde dosya bilgilerinden kaydedildi. Anemi olup olmadığı, anemi varsa derecesi ve anemi etiyolojisi belirlendi.

5.2. Yöntem

5.2.1. Öykü ve Fizik İnceleme

Hastaların başvuruda solukluk, halsizlik, kilo kaybı, ateş, anoreksia, büyümede duraklama, karın ağrısı, ishal, rektal kanama, bulantı-kusma, perianal hastalık, ekstraintestinal yakınmaları kaydedildi.

5.2.2. Antropometrik Değerlendirme

Hastaların tanı anındaki vücut ağırlığı (kg) ve boy (cm) değerleri kaydedildi. Dünya Sağlık Örgütü'nün yayımlamış olduğu büyüme eğrileri temel alınarak web tabanlı bir uygulamayla yaşa göre ağırlık (YGA), yaşa göre boy (YGB), beden kütle indeksi (BKİ) (2 yaş üstü), boya göre ağırlık (BGA) (2 yaş altı) persentil ve z skorları hesaplandı. Yaşa göre boy z skorunun -2'den düşük olması bodurluk, BGA/BKİ z skorlarının -2'den düşük olması ise zayıflık olarak değerlendirildi. Malnütrisyon bodurluk ve/veya zayıflığın olması olarak tanımlandı. Tüm antropometrik parametreler için z skorunun -2 ile -3 arasında olması orta derecede, -3'den daha düşük olması ise ağır derecede etkilenme olarak kabul edildi (167,168). Boya göre ağırlık veya BKİ'nin +2'den yüksek olması şişmanlık, YGB z skorunun +2'den yüksek olması ise uzun boy olarak kabul edildi (167,168). İki yaş altı çocuklarda BGA, 2 yaş üzeri çocuklarda BKİ'nin < 10 persentil olması malnütrisyon riski olarak tanımlanmıştır.

5.2.3. Fenotip, Anatomik Tutulum ve Hastalık Aktivitesi Değerlendirilmesi

Hastalığın anatomik tutulumu ve fenotipi Paris Sınıflandırmasına göre belirlendi (Tablo 2.3.) (14). Hastalık aktivitesi, ÜK ve İK'li çocuklarda PUCAI (Tablo 2.4.), CH'li çocuklarda ise PCDAI ile değerlendirildi (Tablo 2.5). Aktivite indeksi 10'un altında olan hastalar remisyonda kabul edildi (56).

5.2.4. Laboratuvar

Hastaların başvuru anında yapılmış tam kan sayımı, retikülosit, ESH, CRP, albümin, dışkıda lökosit, eritrosit ve gizli kan, demir profili, folik asit ve vitamin B12 düzeyi, ANCA ve ASCA değerleri kaydedildi.

Anemi tanımlaması DSÖ kriterlerine göre yapıldı. Hemogloblin düzeyi, hastaların yaş ve cinsiyetine göre değerlendirildi. Hemogloblin düzeyinin 6-59 ay arasında 11 g/dL'nin, 5-11 yaş arasında 11,5 g/dL'nin, 12-14 yaş arasında 12 g/dL'nin, 15 yaş ve üzeri hamile olmayan kızlarda 12 g/dL'nin ve 15 yaş ve üzeri erkeklerde 13 g/dL'nin altında olması anemi olarak tanımlandı. Hafif anemi 6-59 ay arası çocuklarda hemogloblin değerinin 10-10,9 g/dL, 5-11 yaş arası çocuklarda 11-11,4 g/dL, 12-14 yaş arası ve 15 yaş ve üzeri hamile olmayan kızlarda 11-11,9 g/dL, 15 yaş ve üzeri erkeklerde ise 11-12,9 g/dL arasında olması olarak kabul edildi.

Hafif anemi sınırları 6-59 ay arası çocuklar için hemoglobin değerinin 10-10,9 g/dL arasında olması, 5-11 yaş arası çocuklar için hemoglobin değerinin 11-11,4 g/dL arasında olması, 12-14 yaş arası çocuklar ve 15 yaş ve üzeri hamile olmayan kızlar için ise hemoglobin değerinin 11-11,9 g/dL arasında olması ve 15 yaş ve üzeri erkekler için ise hemoglobin değerinin 11-12,9 g/dL arasında olması olarak belirlendi. Beş yaş altı çocuklarda hemoglobin değerinin 7-9,9 g/dL, 5 yaş üzeri çocuklarda ise 8-10,9 g/dL arasında olması orta derece anemi olarak tanımlandı. Beş yaş altı çocuklarda hemoglobin değerinin 7 g/dL, 5 yaş üzeri çocuklarda ise 8 g/dL'nin altında olması orta anemi ağır anemi olarak kabul edildi. Anemi; eritrosit morfolojisi ve boyutuna göre mikrositik (düşük ortalama korpüsküler hacim [MCV]), normositik (normal MCV) ve makrositik (yüksek MCV) olarak sınıflandırıldı (126,129). Eritrosit ortalama korpüsküler hacim ve lökosit sayısı yaşa göre referans değerlerine göre değerlendirildi. Trombosit sayısının 150.000/ mm³ den düşük olması trombositopeni, 450.000/ mm³ yüksek olması ise trombositoz olarak kabul edildi (169).

Eritrosit sedimentasyon hızının 20 mm/saatten fazla olması sedimentasyon yüksekliği, CRP değerinin 10 mg/dL'den yüksek olması CRP yüksekliği olarak tanımlandı (69,147). Albümin düzeyinin 3,5 gr/dL'den düşük olması hipoalbuminemi olarak kabul edildi (170).

Serum B12 vitamin düzeyinin 200 pg/mL'nin altında olması vitamin B12 eksikliği, serum folik asit düzeyinin 7 nmol/L'nin altında olması folik asit eksikliği olarak tanımlandı (163).

5.2.5 Anemi Etiyolojisinin Belirlenmesi

Anemi etiyoloji ECCO yönergelerine göre EBH Anemi Çalışma Grubunun önerileri doğrultusunda belirlendi (147). Hemoglobin düzeyi, retikülosit sayısı, MCV, MCHC, enflamasyon varlığı (CRP yüksekliği), ferritin, TSAT, vitamin B12 ve folik asit düzeyi dikkate alınarak aşağıdaki gibi sınıflandırıldı:

Demir eksikliği, akut faz reaktanlarının pozitif veya negatif olmasına göre değerlendirildi. Akut faz reaktanları negatif olan hastalarda ferritin düzeyinin < 15 mcg/L, akut faz reaktanları pozitif olan hastalarda ferritin düzeyinin <100 mcg/L olması demir eksikliği olarak kabul edildi. *Demir eksikliği anemisi*, hemoglobin, MCV, ferritin, serum demir ve TSAT düzeyinin düşük olması olarak tanımlandı. *Kronik hastalık anemisi*, hemoglobin düzeyi düşük, MCV normal/düşük, serum demiri düşük, ferritin düzeyi >100 mcg ve TSAT düzeyi normal/düşük olması olarak tanımlandı. Demir eksikliği ve kronik hastalık anemisinin bir arada olması miks anemi olarak kabul edildi. *Miks anemi*, hemoglobin düzeyi düşük, MCV normal/düşük, ferritin

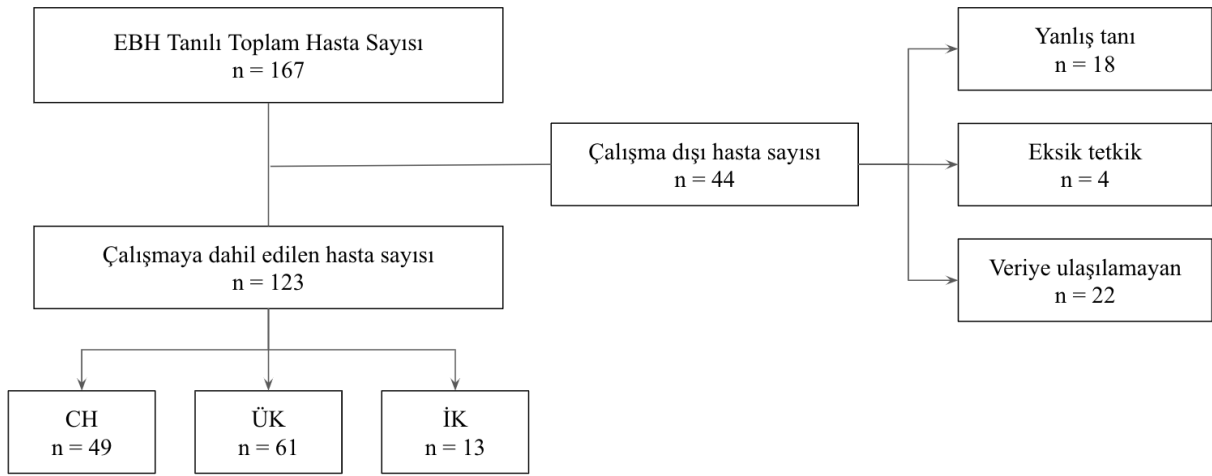
düzeyinin 15-100 mcg/L arasında olması olarak tanımlandı. Vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin eşlik ettiği ve MCV değerlerinin yüksek olduğu anemi ise *vitamin eksikliğine bağlı anemi* olarak değerlendirildi. Anemiye direkt coombs pozitifliği ve hemoliz bulguları eşlik ediyorsa *immün aracılı hemolitik anemi* olarak kabul edildi.

5.2.6. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirildi. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterildi. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. İkili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U-testi, ikiden fazla değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi yapıldı. Anemi riskinin hesaplanması için multivariate lojistik regresyon analizi yapılmış olup enter metodu kullanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

2002 ile 2021 yılları arasında AÜTF Çocuk Gastroenteroloji Anabilim Dalında 167 hastaya EBH tanısı konulduğu belirlendi. Dört hasta tetkiklerinde eksiklik olduğu için, 22 hasta dosya verisine ulaşılamadığı ve 18 hasta da detaylı incelendiğinde yanlış tanı kodu girildiği için çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya toplam 123 hasta dahil edildi. Tanı anındaki klinik, laboratuvar, endoskopik ve histopatolojik bulgularına göre 123 hastanın 61'i ÜK (%49,6), 49'u CH (%39,8), 13'ü ise (%10,6) İK tanısı almıştır (Şekil 6.1).



Şekil 6.1. Çalışma hastalarının dağılımı

6.1. Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerin Değerlendirilmesi

6.1.1. Demografik Özellikleri

Çalışmaya alınan 123 hastanın 60'ı kız (%48,8) ve 63'ü erkek (%51,2) idi. Tanı anında 28 hasta (%22,7) 5 yaş altında, 51 hasta (%41,4) 5-12 yaş arasında, 44 hasta (%35,7) 12 yaşından büyüktü. Hastaların 43'ünde (%35) ÇEB-EBH (<6 yaş), 18'inde (%14,6) erken başlangıçlı EBH (6-10 yaş), 62'sinde (%50,4) ise adolesan başlangıçlı (10-18 yaş) EBH olduğu saptandı. Çok erken başlangıçlı EBH'nin bir alt grubu olan neonatal başlangıçlı EBH 4 (%3,3) hastada, infantil başlangıçlı EBH ise 26 (%21,1) hastada gözlemlendi. Semptomların ortalama başlama yaşı $8,5 \pm 5,6$ yıl iken, tanı yaşı ortalama $9,7 \pm 5,3$ yıldır. Semptom süresi 1 ile 132 ay arasında değişmekte olup ortalama 5 ay idi (Tablo 6.1).

Alt grup analizi yapıldığında E/K oranı ÜK'li hastalarda 1, CH'li hastalarda 1,1, İK'lı hastalarda 0,8 idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,903$). Tanı anında yaş ortalaması ÜK'li hastalarda $10,6\pm4,9$ yıl, CH'li hastalarda $8,3\pm5,6$ yıl, İK'li hastalarda ise $10,5\pm5,3$ yıl idi. Gruplar arasında tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,105$). Semptomların ortalama başlama yaşı ÜK'li hastalarda $10,0\pm5,1$ yıl, CH'li hastalarda $6,5\pm5,5$ yıl, İK'li hastalarda ise $9,3\pm5,8$ yıl idi. Crohn hastalığı olan çocukların ortalama semptom başlama yaşının ÜK'li hastalara kıyasla daha düşük olduğu tespit edildi ($p=0,004$). Ortanca semptom süresi ÜK'li hastalarda 3 (1-48) ay, CH'li hastalarda 9 (1-132) ay, İK'li hastalarda ise 12 (1-16,5) ay idi. Hastalık süresi CH'li hastalarda ÜK'li hastalara göre anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p=0,005$). Çok erken başlangıçlı EBH CH'li hastalarda ÜK'li hastalara göre, adolesan başlangıçlı EBH ise ÜK'li hastalarda CH'li hastalara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla görüldü ($p=0,021$, $p=0,021$) (Tablo 6.1).

Akraba evliliği öyküsü hastaların %23,6'sında saptandı. Akraba evliliğinden doğan 29 hastanın ebeveynlerinin %82,1'inde 1. derece kuzen akrabalığı, %7,1'inde 2. derece kuzen akrabalığı, %10,7'sinde ise diğer derecelerde akrabalık olduğu tespit edildi. Crohn hastalarının %32,7'sinde, ÜK'li hastaların %16,4'ünde, İK'li çocukların %23,1'inde ailede akrabalık öyküsü vardı. Ailede akrabalık öyküsü açısından tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,136$) (Tablo 6.1).

Çalışmaya dahil edilen 123 hastanın 12'sinin (%9,8) ailesinde EBH öyküsü vardı. Beş (%41,7) hastanın anne ve/veya babasında, 7 (%58,3) hastanın diğer akrabalarında EBH öyküsü mevcuttu. Crohn hastalarının %6,1'inde, ÜK'li hastaların %14,7'sinde ailede EBH öyküsü olduğu, İK'li çocukların ailelerinde ise EBH öyküsü olmadığı gözlemlendi. Ailede EBH öyküsü açısından tanı grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,232$) (Tablo 6.1).

Tablo 6.1. EBH'li hastaların demografik özellikleri

	EBH (n=123)	ÜK (n=61)	CH (n=49)	İK (n=13)	P* değeri
Cinsiyet (K) n, (%)	60, (48,8)	30, (49,2)	23, (46,9)	7, (53,8)	0,0903*
Tanı yaşı (yıl)***	9,7±5,3 (0,5-18)	10,6±4,9 (0,5-18)	8,3±5,6 (1-18)	10,5±5,3 (1,5-17)	0,105**
Yaş grupları n,(%)					
<5 yaş	28, (22,8)	8, (13,1)	17, (34,7)	3, (23,1)	0,113*
5-12 yaş	51, (41,5)	28, (45,9)	18, (36,7)	5, (38,5)	
>12 yaş	44, (35,8)	25, (41,0)	14, (28,6)	5, (38,5)	
Semptom başlama yaşı (yıl)***	8,5±5,6 (0,1-17)	10,0±5,1 ^a (0,1-17)	6,5±5,5 ^b (0,1-17)	9,3±5,8 ^{a,b} (1-16,5)	0,004**
Semptom süresi (ay)[#]	5,0 (1-132)	3,0 (1-48) ^a	9,0 (1-132) ^b	12 (1-16,5) ^{a,b}	0,005**
Hastalık başlangıç tipi n, (%)					
Çok erken başlangıçlı	43 (35,0)	14, (23,0 ^a)	25, (51,0 ^b)	4, (30,8 ^{a,b})	0,021*
Neonatal başlangıçlı	4, (3,3)	2, (3,2)	2, (4,1)	0, (0,0)	
İnfanitil başlangıçlı	26, (21,1)	5, (8,2)	18, (36,7)	3, (23,1)	
Erken başlangıçlı	18, (14,6)	9, (14,8 ^a)	8, (16,3 ^a)	1, (7,7 ^a)	
Adolesan başlangıçlı	62, (50,4)	38, (62,3 ^a)	16, (32,7 ^b)	8, (61,5 ^{a,b})	
Akrabalık n, (%)	29, (24,6)	10, (16,4)	16, (32,7)	3, (23,1)	0,136*
Ailede EBH öyküsü n, (%)	12, (9,8)	9, (14,8)	3, (6,1)	0, (0,0)	0,232
Annede	4, (3,3)	4, (6,6)	0, (0,0)	0, (0,0)	
Babada	0, (0,0)	0, (0,0)	0, (0,0)	0, (0,0)	
Kardeşte	1, (0,8)	1, (1,6)	0, (0,0)	0, (0,0)	
Diğer aile bireylerinde	7, (5,7)	4, (6,6)	3, (6,1)	0, (0,0)	

*Kikare analizi.

** Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup.

***Veriler ortalama± SD ve minimum-maksimum olarak verilmiştir.

[#]Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.**6.1.2. Başvuru Yakınmaları**

İki hasta dışında tüm olgularda (%98,4) gastrointestinal sistem belirtileri mevcut idi. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar arasında en sık görülen belirtiler sırasıyla; ishal (%80,5), karın ağrısı (%62,6), rektal kanama (%56,9), kilo kaybı (%37,4), ateş (%26,8) ve halsizlik (%25,2) idi. Gece dışkılaması olguların %25,2'inde, tenezm %24,2'sinde, kusma %9,8'inde görüldü. Oral aft/ülser (%7,3), bulantı (%6,5), solukluk (%5,7), büyüme geriliği (%4,9), eklem ağrısı (%4,9) ve anoreksi (%4,1) ise daha az görülen belirtiler arasında idi.

Rektal kanama, karın ağrısı ve ishal ÜK'li çocuklarda daha fazla görülürken, ishal, karın ağrısı, kilo kaybı ise CH'li çocuklarda daha sık görüldü. Rektal kanama diğer iki gruba kıyasla ÜK'li çocuklarda ($p<0,001$), kilo kaybı, ateş, büyüme geriliği ve anoreksi ÜK'li çocuklara kıyasla CH'li çocuklarda ($p=0,013$, $p=0,005$, $p=0,008$ ve $p=0,024$), halsizlik ise İK'li hastalara kıyasla CH'li çocuklarda istatistiksel açıdan anlamlı sık gözlendi ($p=0,032$) (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. EBH'li hastaların tanı anında başvuru şikayetleri

	EBH (n=123)	ÜK (n=61)	CH (n=49)	İK (n=13)	P değeri
	n, (%)	n, (%)	n, (%)	n, (%)	
İshal	99, (80,5)	47, (77,0)	40, (81,6)	12, (92,3)	0,437
Karın ağrısı	77, (62,6)	35, (57,4)	31, (63,3)	11, (84,6)	0,182
Rektal kanama	70, (56,9)	52, (85,2 ^a)	13, (26,5 ^b)	5, (38,5 ^b)	<0,001
Kilo kaybı	46, (37,4)	16, (26,2 ^a)	26, (53,1 ^b)	4, (30,8 ^{a,b})	0,013
Ateş	33, (26,8)	10, (16,4 ^a)	21, (42,9 ^b)	2, (15,4 ^a)	0,005
Halsizlik	31, (25,2)	14, (23,0 ^{a,b})	17, (34,7 ^a)	0, (0,0 ^b)	0,032
Gece dışkılaması	31, (25,2)	17, (27,9)	13, (26,5)	1, (7,7)	0,303
Tenesmus	30, (24,2)	18, (29,5)	9, (18,4)	3, (23,1)	0,398
Kusma	12, (9,8)	6, (9,8)	6, (12,2)	0, (0,0)	0,562
Oral aft / ülser	9, (7,3)	2, (3,3)	6, (12,2)	1, (7,7)	0,180
Bulantı	8, (6,5)	5, (8,2)	3, (6,1)	0, (0,0)	0,771
Solukluk	7, (5,7)	4, (6,6)	3, (6,1)	0, (0,0)	0,642
Büyüme geriliği	6, (4,9)	0, (0,0)	6, (12,2)	0, (0,0)	0,008
Eklem ağrısı	6, (4,9)	1, (1,6)	3, (6,1)	2, (15,4)	0,090
Anoreksi	5, (4,1)	0, (0,0)	5, (10,2)	0, (0,0)	0,024
Döküntü	3, (2,4)	0, (0,0)	3, (6,1)	0, (0,0)	0,141
Artrit	3, (2,4)	2, (3,3)	1, (2,0)	0, (0,0)	0,764
Kabızlık	2, (1,6)	2, (3,3)	0, (0,0)	0, (0,0)	0,602
Çarpıntı	2, (1,6)	2, (3,3)	0, (0,0)	0, (0,0)	0,602
Karında şişlik	1, (0,8)	0, (0,0)	1, (2,0)	0, (0,0)	0,504
Terleme	1, (0,8)	0, (0,0)	1, (2,0)	0, (0,0)	0,504

*Kikare analizi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

Perianal hastalık belirti/bulgusu hastaların 22'sinde (%17,9) saptandı. Dört hastada birden fazla perianal hastalık bulgusu mevcut idi. Araştırmamızda gözlenen perianal hastalık belirti/bulguları sırasıyla anal fissür (%59,1), deri takısı (%36,4), fistül (%13,6) ve abse (%9,1) idi. Perianal hastalık CH'li hastaların 14'ünde (%28,6), ÜK'li hastaların 7'sinde (%11,5), İK'li hastaların ise sadece birinde (%7,7) görüldü. Diğer gruplara kıyasla CH'li hastalarda perianal hastalık sıklığının anlamlı derece artmış olduğu gözlendi ($p=0,040$). Örneklem büyüklüğünün yeterli olmaması nedeniyle perianal hastalık türleri açısından gruplar arasında istatistiksel değerlendirme yapılamadı (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. EBH’li hastalarda tanı anında perianal hastalık

	EBH (n=123)	ÜK (n=61)	CH (n=49)	İK (n=13)	P* değeri
	n, (%)	n, (%)	n, (%)	n, (%)	
Perianal hastalık	22/123, (17,9)	7/61, (11,5 ^a)	14/49, (28,6 ^b)	1/13, (7,7 ^a)	0,040
<i>Fissür</i>	13/22, (59,1)	3/7, (42,9)	9/14, (64,3)	1/1, (100,0)	
<i>Deri takısı</i>	8/22, (36,4)	5/7, (71,4)	3/14, (21,4)	0/1, (0,0)	
<i>Fistül</i>	3/22, (13,6)	0/7, (0,0)	3/14, (21,4)	0/1, (0,0)	
<i>Abse</i>	2/22, (9,1)	0/7, (0,0)	2/14, (14,3)	0/1, (0,0)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

Tanı anında ekstraintestinal bulgular EBH’li çocukların 26’sında (%21,1) saptandı. Bu hastaların 13’ünde (%50) birden fazla ekstraintestinal bulgu mevcuttu. Tanı alt grupları arasında ekstraintestinal bulgular açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,05). Ekstraintestinal bulgulara bakıldığında 11 hastada (%42,3) dermatolojik, 10 hastada (%38,5) kas-iskelet sistemi, 7 hastada (%26,9) hematolojik, 2 hastada (%7,7) hepatopankreatobiliyer, bir hastada (%3,8) ise renal tutulum mevcuttu (Tablo 6.4). Hastaların hiçbirisinde oküler tutulum görülmedi.

Tablo 6.4. EBH’li hastalarda tanı anında ekstraintestinal hastalıklar

	EBH (n=123)	ÜK (n=61)	CH (n=49)	İK (n=13)	P* değeri
	n, (%)	n, (%)	n, (%)	n, (%)	
Ekstraintestinal bulgu	26/123, (21,1)	9/61, (14,8)	14/49, (28,6)	3/13, (23,1)	0,208
Dermatolojik	11/26, (42,3)	2/9, (22,2)	8/14, (57,1)	1/3, (33,3)	0,245
<i>Oral aft / ülser</i>	9/11, (81,8)	2/2, (100)	6/8, (75)	0/1, (0,0)	0,632
<i>Döküntü</i>	3/11, (27,3)	0/2, (0,0)	3/8, (21,4)	1/1, (100)	0,461
Kas-iskelet	10/26, (38,5)	3/9, (33,3)	5/14, (35,7)	2/3, (66,7)	0,715
<i>Eklem ağrısı</i>	6/10, (60)	1/3, (33,3)	3/5, (60)	2/2, (100)	0,714
<i>Artrit</i>	3/10, (30)	2/3, (66,7)	1/5, (20)	0/2, (0,0)	0,333
<i>Çomak parmak</i>	1/10, (10)	0/3, (0,0)	1/5, (20)	0/2, (0,0)	0,574
Hepatopankreatobiliyer	2/26, (7,7)	1/9, (11,1)	1/14, (7,1)	0/3, (0,0)	0,817
<i>Sklerozan kolanjit</i>	2/2, (100)	1/1, (100)	1/1, (100)	0/0, (0,0)	-
<i>Otoimmün hepatit</i>	1/2, (50)	0/1, (0,0)	1/1, (100)	0/0, (0,0)	0,157
Renal	1/26, (3,8)	1/9, (11,1)	0/14, (0,0)	0/3, (0,0)	0,462
<i>Nefrolitiazis</i>	1/1, (100)	1/1, (100)	0/10, (0,0)	0/0, (0,0)	-
Hematolojik	7/26, (26,9)	3/9, (33,3)	4/14, (28,6)	0/3, (0,0)	0,696
<i>Anemi</i>	7/7, (100)	3/3, (100)	4/4, (100)	0/0, (0,0)	-
<i>Venöz tromboemboli</i>	1/7, (14,3)	0/3, (0,0)	1/4, (25)	0/0, (0,0)	0,350

*Kikare analizi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

6.1.3. Hastalık Lokalizasyonu ve Aktivitenin Değerlendirilmesi

Paris sınıflandırılmasına göre ÜK'li çocukların 16'sında (%26,2) pankolit (E4), 20'sinde (%32,8) yaygın tutulum (E3), 18'inde (%29,5) sol kolon tutulumu, 7'sinde (%11,5) ise proktit (E1) saptandı. Crohn hastalarının 15'inde (%30,6) ileokolonik (L3), 16'sında (%32,7) kolonik (L2), 12'inde (%24,4) distal ileum ve/veya sınırlı çekal hastalık (L1), 5'inde (%10,2) proksimal üst gastrointestinal tutulumu (L4a), birinde (%2,1) distal üst gastrointestinal tutulumu mevcut idi. Crohn hastalarının fenotipi hastaların 45'inde (%91,8) darlık ve penetrasyon bulunmayan tip (B1) idi. Hastaların birinde (%2,1) darlık (B2), 3'ünde (%6,1) penetrasyon (B3) olan fenotip gözlemlendi. Hem darlık hem penetrasyon olan fenotip hastaların hiçbirinde gözlemlenmedi. İndetermine kolitli hastaların birinde (%7,7) pankolit (E4), 2'sinde (%15,4) yaygın tutulum (E3), 8'inde (%61,5) sol kolon tutulumu, 2'sinde (%15,4) ise proktit (E1) saptandı (Tablo 6.5).

Tablo 6.5. Hastalık lokalizasyonu ve davranış fenotipi

ÜK (n=61)		CH (n=49)				İK (n=13)	
	n, (%)		n, (%)		n, (%)		n, (%)
E1	7, (11,5)	L1	12, (24,4)	B1	45, (91,8)	E1	2, (15,4)
E2	18, (29,5)	L2	16, (32,7)	B2	1, (2,1)	E2	8, (61,5)
E3	20, (32,8)	L3	15, (30,6)	B3	3, (6,1)	E3	2, (15,4)
E4	16, (26,2)	L4a	5, (10,2)	B2B3	0, (0,0)	E4	1, (7,7)
		L4b	1, (2,1)				

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki hastalık aktiviteleri Tablo 6.6'da verildi. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocukların %47,2'sinin hafif şiddette, %22'sinin orta şiddette, %30,9'unun ağır hastalığı olduğu görüldü. Tanı anında ÜK'li hastaların %49,2'sinin hafif, %29,5'inin orta, %21,3'ünün ağır hastalık aktivitesine sahip olduğu saptandı. Crohn hastalarının %40,8'inde hafif, %10,2'sinde orta, %49'unda ise ağır hastalık olduğu belirlendi. İndetermine kolitli hastaların ise %61,5'inin hafif, %30,8'inin orta, %7,7'sinin ağır hastalık aktivitesine sahip olduğu görüldü. Hasta grupları arasında hastalık aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,653).

Tablo 6.6. Tanı anında hastalık aktivitesi

	EBH (n=123)	ÜK ^a (n=61)	CH ^b (n=49)	İK ^a (n=13)	p* değeri
Hastalık Aktivite İndeksi					
<i>Hafif n, (%)</i>	58, (47,2)	30, (49,2)	20, (40,8)	8, (61,5)	0,653
<i>Orta n, (%)</i>	27, (22,0)	18, (29,5)	5, (10,2)	4, (30,8)	
<i>Ağır n, (%)</i>	38, (30,9)	13, (21,3)	24, (49,0)	1, (7,7)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

a; PUCAİ, b; PCDAİ

Veriler ortalama± SD verilmiştir

6.1.4. Tanı Anında Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Tanı anında hastaların antropometrik ölçümleri Tablo 6.7’de verildi. Tanı anında YGA z skoru ortalama -1,2±1,6 idi. Yaşa göre ağırlık z skoru CH’li hastalarda istatistiksel açıdan diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulundu (p<0,001).

Olguların YGB z skoru ortalama -1,0±1,7 idi. Crohn hastalığı olan çocuklarda yaşa göre boy z skoru diğer iki gruba kıyasla daha düşük olmakla birlikte, hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Tanı anında BKİ ve BGA z skoru sırayla ortalama -0,8±1,5 ve -1,5 ±1,6 idi. Crohn hastalığı olan çocuklarda BGA z skoru diğer iki gruba kıyasla daha düşük olmakla birlikte, hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Beden kütle indeksi z skoru CH’li hastalarda diğer iki gruba kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0,002).

Tablo 6.7. EBH’li hastaların tanı anında antropometrik ölçümleri

		EBH (n=123)	ÜK (n=61)	CH (n=49)	İK (n=13)	P* değeri
Vücut ağırlığı	kg	33 ±19,9	38,4 ± 20 ^a	26,3±18,3 ^b	33,6±18,9 ^{a,b}	0,003
	Persentil	26,8±30,8	33,2±32,5 ^a	17,1±26,8 ^b	33,6±29,1 ^a	<0,001
	z skoru	-1,2±1,6	-0,7±1,4 ^a	-1,9±1,7 ^b	-0,7±1,2 ^a	<0,001
Boy	cm	130,3±34,4	138,3±30,9 ^a	120,2±37,3 ^b	130,5±31 ^{a,b}	0,048
	Persentil	33,8±32,9	38,7±32,1	29,7±33,8	26,2±31,5	0,135
	z skoru	-1±1,3	-0,6±1,4	-1,4±2,1	-0,9±1,4	0,129
Boya göre ağırlık	Median %	0,9	0,9	0,9	1,0	0,192
	Persentil	17,3±19,4	20,8±22,9	10,7±8,8	65,5±-	0,217
	z skoru	-1,5±1,5	-1,2±1,2	-1,8±1,7	0,40±-	0,201
Beden kütle indeksi	BKİ	17,2±3,7	18,2±4 ^a	15,8±33 ^b	17,9±3,2 ^a	0,005
	Persentil	33±31,9	39,3±34,4 ^a	21,2±25,8 ^b	47,9±27,4 ^a	0,001
	z skoru	-0,8±1,5	-0,5±1,4 ^a	-1,4±1,6 ^b	-0,2±1,1 ^a	0,002

* Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

Veriler ortalama ±SD olarak verildi.

Çalışmaya katılan hastaların %72,4'ünün boyu yaşa ve cinsiyetine göre normal sınırlarda olup, %25,2'si bodur (%58'i orta derecede, %42'si ağır derecede bodur), %2,4'ü uzun boylu idi. Kilo durumuna bakıldığında, hastaların %79,7'sinin vücut ağırlığı yaşa ve cinsiyetine göre normal sınırlarda olup, %17,9'u zayıf (%59'u orta derece %41'i ağır derece zayıf), %2,4'ü ise şişman idi (Tablo 6.8). Malnütrisyon, çalışmaya alınan 123 EBH'li hastanın 48'inde (%38,1) gözlemlendi. Malnütrisyon sıklığı CH'li çocuklarda %61,2, ÜK'li çocuklarda %24,6 ve S-EBH'li çocuklarda %23,1 olarak saptanmış olup, CH'li çocuklarda diğer hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$) (Tablo 6.9).

Malnütrisiyonu olan hastalarda ortalama tanı yaşı $8,4\pm5,6$ yıl olup, malnütrisiyonu olmayan hastalara kıyasla ($10,5\pm5,0$ yıl) istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,033$). Tanı anında malnütrisiyonu olan hastalarda ortalama semptom süresi $18,3\pm31,7$ ay olup, malnütrisiyonu olmayan hastalara kıyasla semptom süresi daha uzun olmakla birlikte (ortalama $11,5\pm15,3$ ay) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,503$). Çalışmaya dahil edilen 123 hastanın %37,4'ünün malnütrisyon gelişme riski altında (BKİ/BGA $<\%10$) olduğu, CH'li hastalarda bu oranın diğer gruplara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,022$). Beslenme durumuna bakıldığında, beslenme durumu normal olan hasta sayısının CH'li hastalarda diğer gruplara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ($p=0,007$). Zayıflık CH'li hastalarda daha sık görülmekle birlikte tanı grupları arasında istatistiksel açıdan fark belirlenmedi ancak, bodurluk sıklığı CH'li hastalarda diğer iki gruba kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,019$). Şişmanlık sadece ÜK'li 3 hastada gözlemlendi, CH'li ve İK'li hastaların hiçbirinde gözlenmedi (Tablo 6.9).

Tablo 6.8. EBH'li hastaların tanı anında antropometrik özellikleri

		EBH (n=123)	ÜK (n=61)	CH (n=49)	İK (n=13)	p* değeri
		n, %	n, %	n, %	n, %	
Boy	Bodur	31, (25,2)	10, (16,4)	19, (38,8)	2, (15,4)	
	<i>Ağır bodur</i>	13, (10,6)	3, (4,9 ^a)	10, (20,4 ^a)	0, (0,0 ^a)	
	<i>Orta bodur</i>	18, (14,6)	7, (11,5 ^a)	9, (18,4 ^a)	2, (15,4 ^a)	
	Normal	89, (72,4)	49, (80,3 ^a)	30, (61,2 ^b)	10, (76,9 ^{a,b})	0,034
	Uzun boylu	3, (2,4)	2, (3,3 ^a)	0, (0,0 ^a)	1, (7,7 ^a)	
Vücut ağırlığı	Zayıf	22, (17,9)	7, (11,4)	13, (26,5)	2, (15,4)	0,051
	<i>Ağır zayıf</i>	9, (7,3)	1, (1,6)	8, (16,3)	0, (0,0)	
	<i>Orta zayıf</i>	13, (10,6)	6, (9,8)	5, (10,2)	2, (15,4)	
	Normal	98, (79,7)	51, (83,6)	36, (73,5)	11, (84,6)	
	Şişman	3, (2,4)	3, (4,9)	0, (0,0)	0, (0,0)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

Tablo 6.9. EBH'li hastaların tanı anında beslenme durumu

	EBH (n=123)	ÜK (n=61)	CH (n=49)	İK (n=13)	P* değeri
Beslenme durumu	n, %	n, %	n, %	n, %	
<i>Normal</i>	69, (56,1)	41, (67,2 ^a)	19, (38,8 ^b)	9, (69,2 ^a)	0,007
<i>Malnütrisyon gelişme riski var</i>	46, (37,4)	19, (31,1)	25, (51)	2, (15,4)	0,022
<i>Malnütrisyon varlığı</i>	48, (39,1)	15, (24,6)	30, (61,2)	3, (23,1)	<0,001
<i>Zayıf</i>	22, (17,9)	7, (11,5)	13, (26,5)	2, (15,4)	0,119
<i>Bodur</i>	31, (25,2)	10, (16,4 ^a)	19, (38,8 ^b)	2, (15,4 ^a)	0,019
<i>Şişman</i>	3, (2,4)	3, (4,9)	0, (0,0)	0, (0,0)	0,338

*Kikare analizi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocukların tanı yaş gruplarına göre beslenme durumu değerlendirildiğinde, 5 yaş altı çocuklarda bodurluk diğer yaş gruplarına kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,035$). Diğer beslenme bozuklukları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 6.10).

Tablo 6.10. Tanı yaş gruplarıyla beslenme durumu arasındaki ilişki

	Tanı yaşı			
	<5 yaş (n=28)	5-12 yaş (n=51)	>12 yaş (n=44)	P* değeri
Beslenme durumu	n, (%)	n, (%)	n, (%)	n, (%)
<i>Normal</i>	13, (46,4)	27, (52,9)	29, (65,9)	0,224
<i>Malnütrisyon gelişme riski var</i>	8, (28,6)	20, (39,2)	18, (40,9)	0,539
<i>Malnütrisyon varlığı</i>	15, (53,6)	20, (39,2)	13, (29,5)	0,125
<i>Zayıflık</i>	4, (14,3)	11, (21,6)	7, (15,9)	0,659
<i>Bodurluk</i>	12, (42,9 ^a)	12, (23,5 ^{a,b})	7, (15,9 ^b)	0,035
<i>Şişmanlık</i>	0, (0,0)	2, (3,9)	1, (2,3)	0,792

*Kikare analizi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

Enflamatuvar bağırsak hastalığında hastalık aktivitesi ile beslenme durumu arasındaki ilişki incelendiğinde, hastalık aktivitesi ağır olan hastalarda beslenme durumu normal olan hasta sayısı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,001$). Hastalık aktivitesi hafif olan hastalarda malnütrisyon ($p=0,003$) ve zayıflık ($p=0,001$) sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük, hastalık aktivitesi ağır olan hastalarda ise bodurluk sıklığının daha yüksek olduğu bulundu ($p=0,001$) (Tablo 6.11).

Tablo 6.11. Hastalık aktivitesi ile beslenme durumu arasındaki ilişki

	Hastalık aktivitesi			P* değeri
	<i>Hafif</i> (n=58)	<i>Orta</i> (n=27)	<i>Ağır</i> (n=38)	
Beslenme durumu	n, (%)	n, (%)	n, (%)	
<i>Normal</i>	44, (75,9 ^a)	16, (59,3 ^a)	9, (%23,7 ^b)	<0,001
<i>Malnütrisyon gelişme riski var</i>	13, (22,4 ^a)	12, (44,4 ^{a,b})	21, (55,3 ^b)	0,003
<i>Malnütrisyon varlığı</i>	10, (17,2 ^a)	10, (37,0 ^a)	28, (73,7 ^b)	<0,001
<i>Zayıflık</i>	3, (5,2 ^a)	6, (22,2 ^b)	13, (34,2 ^b)	0,001
<i>Bodurluk</i>	8, (13,8 ^a)	5, (18,5 ^a)	18, (47,4 ^b)	0,001
<i>Şişmanlık</i>	3, (5,2)	0, (0,0)	0, (0,0)	0,314

*Kikare analizi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

Tanı alt gruplarına bakıldığında, ÜK'li hastalarda orta ve ağır hastalığı olanlarda malnütrisyon (p=0,026) ve zayıflığın (p=0,005) hafif hastalığa göre daha sık görüldüğü belirlendi (Tablo 6.12). Ağır Crohn hastalığında hafif hastalığa kıyasla normal beslenme durumunun daha az görüldüğü (p<0,001), buna karşın orta-ağır hastalığı olanlarda malnütrisyon (p<0,001) ve zayıflık (p=0,005), ağır hastalık aktivitesine sahip olanlarda ise bodurluğun anlamlı olarak daha sık görüldüğü saptandı (p=0,002). Hafif hastalığa kıyasla ağır CH'de hem malnütrisyon sıklığının (p<0,001) hem de malnütrisyon gelişme riskinin (p=0,002) anlamlı olarak artmış olduğu gözlemlendi (Tablo 6.13). İndetermine koliti olan hastalarda hastalık aktivitesi ile beslenme durumu arasında bir ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 6.14).

Tablo 6.12. Ülseratif kolitli hastalarda hastalık aktivitesi ile beslenme durumu arasındaki ilişki

	Hastalık aktivitesi#			P* değeri
	<i>Hafif</i> (n=30)	<i>Orta</i> (n=18)	<i>Ağır</i> (n=13)	
Beslenme durumu	n, (%)	n, (%)	n, (%)	
<i>Normal</i>	23, (76,7)	11, (61,1)	7, (53,8)	0,276
<i>Malnütrisyon gelişme riski var</i>	6, (20,0)	7, (38,9)	6, (46,2)	0,165
<i>Malnütrisyon varlığı</i>	3, (10,0 ^a)	7, (38,9 ^b)	5, (38,5 ^b)	0,026
<i>Zayıflık</i>	0, (0,0 ^a)	3, (16,7 ^b)	4, (30,8 ^b)	0,005
<i>Bodurluk</i>	3, (10,0)	5, (27,8)	2, (15,4)	0,259
<i>Şişmanlık</i>	3, (10,0)	0, (0,0)	0, (0,0)	0,303

*Kikare analizi uygulanmıştır.

PUCAİ

Tablo 6.13. Crohn hastalarında hastalık aktivitesi ile beslenme durumu arasındaki ilişki

	Hastalık aktivitesi#			P* değeri
	<i>Hafif</i> (n=30)	<i>Orta</i> (n=5)	<i>Ağır</i> (n=24)	
Beslenme durumu	n, (%)	n, (%)	n, (%)	
<i>Normal</i>	15, (75,0 ^a)	2, (40,0 ^{a,b})	2, (8,3 ^b)	<0,001
<i>Malnütrisyon gelişme riski var</i>	5, (25,0 ^a)	5, (100,0 ^b)	15, (62,5 ^b)	0,002
<i>Malnütrisyon varlığı</i>	5, (25,0 ^a)	3, (60,0 ^b)	22, (91,7 ^b)	<0,001
<i>Zayıflık</i>	1, (5,0 ^a)	3, (60,0 ^b)	9, (37,5 ^b)	0,005
<i>Bodurluk</i>	4, (20,0 ^a)	0, (0,0 ^a)	15, (62,5 ^b)	0,002
<i>Şişmanlık</i>	0, (0,0)	0, (0,0)	0, (0,0)	-

*Kikare analizi uygulanmıştır.

PCDAİ

Tablo 6.14. İndetermine kolitli hastalarda hastalık aktivitesi ile beslenme durumu arasındaki ilişki

	Hastalık aktivitesi#			P* değeri
	<i>Hafif</i> (n=8)	<i>Orta</i> (n=4)	<i>Ağır</i> (n=1)	
Beslenme durumu	n, (%)	n, (%)	n, (%)	
<i>Normal</i>	6, (75,0)	3, (75,0)	0, (0,0)	0,452
<i>Malnütrisyon gelişme riski var</i>	2, (25,0)	0, (0,0)	0, (0,0)	0,590
<i>Malnütrisyon varlığı</i>	2, (25,0)	0, (0,0)	1, (100)	0,133
<i>Zayıflık</i>	2, (25,0)	0, (0,0)	0, (0,0)	0,590
<i>Bodurluk</i>	1, (12,5)	0, (0,0)	1, (100,0)	0,231
<i>Şişmanlık</i>	0, (0,0)	0, (0,0)	0, (0,0)	-

*Kikare analizi uygulanmıştır.

PUCAİ

6.1.5. Laboratuvar Bulguları

Tanı anında tam kan sayımı, albümin ve akut faz reaktanlarına hastaların hepsinde bakılmış idi. Tanı alt gruplarına bakıldığında, diğer hasta gruplarına kıyasla CH'li hastalarda CRP düzeyi (p=0,044) ve beyaz küre sayısının (p=0,017) istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek, serum albümin düzeyinin ise daha düşük olduğu belirlendi (p=0,002) (Tablo 6.15).

Hastaların %2,4'ünde lökopeni, %17,9'unda lökositoz, %40,7'sinde trombositoz, %32,5'inde CRP yüksekliği, %61'inde sedimantasyon yüksekliği ve %29,3'ünde hipoalbüminemi saptandı (Tablo 6.16). C- reaktif protein yüksekliği diğer tanı gruplarına

kıyasla CH'li çocuklarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla görüldü ($p=0,044$) (Tablo 6.15).

Tablo 6.15. Tanı anında EBH'li hastaların hemogram, albümin ve AFR değerleri

	EBH (n=123)	ÜK (n=61)	CH (n=49)	İK (n=13)	P* değeri
Hgb (g/dL)	11,2±2,3	11,4±2,4	10,7±2,0	12,1±2,3	0,069
Beyaz küre sayısı (x10 ⁹ /L)	10,7±4,8	9,9±3,8 ^a	12,2±6,0 ^b	8,2±1,6 ^a	0,017
Trombosit sayısı (x10 ⁹ /L)	427,4±156,1	422,9±144,6	451,1±176,8	358,8±103,6	0,192
CRP (mg/dL)	17,8±32,39	10,0±20,8 ^a	28,8±42,1 ^b	12,7±24,0 ^{a,b}	0,012
Albümin (g/dL)	3,7±0,68	3,9±0,7 ^a	3,5±0,7 ^b	4,0±0,4 ^a	0,002

*Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

Veriler ortalama ±SD olarak verildi.

Tablo 6.16. Tanı anında EBH'li hastalarda anemi, lökositoz, trombositoz, hipoalbüminemi, CRP ve ESH yüksekliği sıklığı

	EBH (n=123)	ÜK (n=61)	CH (n=49)	İK (n=13)	P* değeri
	n, %	n, %	n, %	n, %	
Anemi	65, (52,8)	32, (52,5)	29, (59,2)	4, (30,8)	0,189
Lökositoz	22, (17,9)	8, (13,1)	14, (28,6)	0, (0,0)	0,066
Lökopeni	3, (2,4)	2, (3,3)	1, (2)	0, (0,0)	0,066
Trombositoz	50, (40,7)	24, (39,3)	23, (46,9)	3, (23,1)	0,285
Hipoalbüminemi	36, (29,3)	14, (23,0)	20, (40,8)	2, (15,4)	0,063
CRP yüksekliği	40, (32,5)	16, (26,2 ^a)	22, (44,9 ^b)	2, (15,4 ^a)	0,044
ESH yüksekliği	75, (61,0)	34, (55,7)	32, (65,3)	9, (69,2)	0,481

*Kikare analizi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

Dışkı incelemesi, çalışmaya dahil edilen 5 Crohn hastası dışında hastaların hepsinde (118/123; %95,9) yapılmış idi; 53 (%44,9) hastanın dışkı incelemesi normaldi. Dışkı incelemesi yapılmış 118 hastanın 48'inde (%90,6) dışkıda eritrosit, 63'ünde (%53,4) dışkıda lökosit gözlemlendi. Dışkıda gizli kan 118 hastanın 64'ünde (%55,2) pozitif bulundu. Normal dışkı mikroskopisi ÜK'li hastalarda daha az görüldü ($p=0,015$). Dışkıda lökosit ($p=0,017$) ve gizli kan pozitifliğine ($p=0,022$) ÜK'li hastalarda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha sık görüldü (Tablo 6.17).

Tablo 6.17. Tanı anında EBH'li hastaların dışkı inceleme sonuçları

	EBH (n=123)	ÜK (n=61)	CH (n=49)	İK (n=13)	P* değeri
	n, %	n, %	n, %	n, %	
Dışkı incelemesi var	118/123, (95,9)	61/61, (100,0 ^a)	44/49, (89,8 ^b)	13/13, (100,0 ^a)	0,024
Normal dışkı mikroskopisi	53/118, (44,9)	20/61, (32,8 ^a)	24/44, (54,5 ^{a,b})	9/13, (69,2 ^b)	0,015
Dışkıda eritrosit	48/49, (98)	34/35, (91,9)	11/11, (100)	3/3, (100,0)	0,815
Dışkıda lökosit	63/65, (96,9)	40/41, (97,6)	19/20, (95)	4/4, (100)	0,806
Dışkıda gizli kan	64/119, (53,8)	40/61, (66,7 ^a)	20/45, (44,4 ^b)	4/13, (30,8 ^b)	0,021

*Kikare analizi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

Çalışmaya dahil edilmiş 123 hastanın 91'inde (%74) ANCA, 82'sinde (%66,7) ASCA düzeyi bakıldı. Bazı hastalarda hem ANCA hem de ASCA testi yapılmış idi. ANCA testi bakılan 91 hastanın %37'sinde, ASCA testi bakılan 82 hastanın %11'inde test pozitif saptandı. Alt gruplara bakıldığında, ÜK'li hastaların %55,6'sında ANCA, %4,3'ünde ise ASCA testinin pozitif olduğu görüldü. Crohn hastalarının ise %25,9'unda ASCA, %18,4'ünde ANCA pozitif bulundu. İndetermine kolitli hastaların hiçbirinde ASCA pozitifliği saptanmamış olup, %25'inde ANCA pozitifliği gözlemlendi. ANCA pozitifliği (p=0,002) ÜK'li, ASCA pozitifliği (p=0,017) ise CH'li hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık saptandı (Tablo 6.18).

Tablo 6.18. EBH'li hastalarda tanı anında ANCA ve ASCA pozitiflik oranı

	EBH (n=123)	ÜK (n=61)	CH (n=49)	İK (n=13)	P* değeri
	n, %	n, %	n, %	n, %	
ANCA pozitif	34/91, (37,4)	25/45, (55,6 ^a)	7/38, (18,4 ^b)	2/8, (25,0 ^{a,b})	0,002
ASCA pozitif	9/82, (11,0)	2/46, (4,3 ^a)	7/27, (25,9 ^b)	0/9, (0,0 ^a)	0,017

*Kikare analizi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

Hem EBH'li çocuklarda hem de alt hastalık gruplarında hastalık aktivitesi ile ANCA ve ASCA pozitifliği arasında ilişki olmadığı saptandı (Tablo 6.19-22).

Tablo 6.19. EBH'li hastalarda ANCA/ASCA pozitifliği ile hastalık aktivitesi ile arasındaki ilişki

	Hastalık aktivitesi			P* değeri
	<i>Hafif</i> (n=14)	<i>Orta</i> (n=43)	<i>Ağır</i> (n=8)	
	n, (%)	n, (%)	n, (%)	
ANCA pozitif	17/42, (40,5)	7/21, (33,3)	10/28, (35,7)	0,839
ASCA pozitif	3/39, (7,7)	1/21, (4,8)	5/22, (22,7)	0,194

*Kikare analizi uygulanmıştır.

Tablo 6.20. Ülseratif koliti hastalarda ANCA/ASCA pozitifliği ile hastalık aktivitesi ile arasındaki ilişki

	Hastalık aktivitesi#			P* değeri
	<i>Hafif</i> (n=30)	<i>Orta</i> (n=18)	<i>Ağır</i> (n=13)	
	n, (%)	n, (%)	n, (%)	
ANCA pozitif	14/24, (58,3)	6/21, (50,0)	5/9, (55,6)	0,894
ASCA pozitif	1/24, (4,2)	0/13, (0,0)	1/9, (11,1)	0,432

*Kikare analizi uygulanmıştır.

PUCAİ

Tablo 6.1. Crohn hastalığı olan çocuklarda ANCA/ASCA pozitifliği ile hastalık aktivitesi ile arasındaki ilişki

	Hastalık aktivitesi#			P* değeri
	<i>Hafif</i> (n=20)	<i>Orta</i> (n=5)	<i>Ağır</i> (n=24)	
	n, (%)	n, (%)	n, (%)	
ANCA pozitif	2/14, (14,3)	0/5, (0,0)	5/19, (26,3)	0,609
ASCA pozitif	2/10, (20,0)	1/4, (25,0)	4/13, (30,8)	0,845

*Kikare analizi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

PCDAİ

Tablo 6.22. İndetermine koliti olan hastalarda ANCA/ASCA pozitifliği ile hastalık aktivitesi ile arasındaki ilişki

	Hastalık aktivitesi#			P* değeri
	<i>Hafif</i> (n=8)	<i>Orta</i> (n=4)	<i>Ağır</i> (n=1)	
	n, (%)	n, (%)	n, (%)	
ANCA pozitif	1/4, (25,0)	1/4, (25,0)	0/0, (0,0)	0,998
ASCA pozitif	0/5, (0,0)	0/0, (0,0)	0/0, (0,0)	-

*Kikare analizi uygulanmıştır.

PUCAİ

6.2. Anemi Değerlendirmesi

6.2.1. Anemi Sıklığı ve Anemi Tipleri

Çalışmaya dahil edilen EBH'li hastaların hemoglobin düzeyi ortalama $11,2 \pm 2,3$ mg/dL olarak saptandı. Hemoglobin düzeyi açısından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,069$) (Tablo 6.23).

Çalışmaya dahil edilen EBH'li hastaların ortalama serum demir düzeyi $42,4 \pm 38,2$ ng/mL, ortalama TDBK $358,2 \pm 93,5$ mcg/dL, ortalama doymamış demir bağlama kapasitesi (DDBK) $306,10$ mcg/dL ve ortalama TSAT düzeyi $\%12,4 \pm 10,9$ olarak saptandı. Tanı grupları kıyaslandığında, diğer iki gruba göre CH'li hastalarda MCV ($p=0,038$), MCH ($p=0,040$), DDBK ($p=0,010$) ve TDBK ($p=0,035$) düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük, RDW düzeyi ise ($p=0,006$) ise istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 6.23).

Çalışmaya dahil edilen EBH'li hastaların ortalama serum ferritin düzeyi $39,4 \pm 75,6$ ng/mL idi. Tanı alt gruplarına bakıldığında, diğer iki gruba kıyasla CH'li hastalarda serum ferritin düzeyinin ($p=0,041$) istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Hipoferritinemi, 34'ü ($\%69,4$) CH'li, 52'si ($\%85,2$) ÜK'li, 12'si ($\%92,3$) İK'li hasta olmak üzere toplam 98 ($\%79,7$) hastada saptandı. Hipoferritinemi açısından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6.23).

Çalışmaya dahil edilen EBH'li hastaların ortalama serum folik asit düzeyi $9,2 \pm 5,3$ ng/mL, serum vitamin B12 düzeyi ise $401,1 \pm 271,4$ ng/mL idi. Tanı grupları arasında serum folik asit ve vitamin B12 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6.23).

Tablo 6.23. EBH’li hastalarda tanı anında kan sayımı, demir profili, ferritin, folik asit ve vitamin B12 düzeyi

	EBH (n=123)	ÜK (n=61)	CH (n=49)	İK (n=13)	P* değeri
Hgb (g/dL)	11,2±2,3	11,4±2,4	10,7±2,0	12,1±2,3	0,069
Htc (%)	34,5±6,1	35,1±6,4	33,3±5,3	36,5±6,7	0,090
MCV (fL)	76,7±9,0	78,5±8,2 ^a	74,3±9,1 ^b	77,5±10,6 ^{a,b}	0,038
MCH	24,9±3,5	25,4±3,4 ^a	23,9±3,5 ^b	26,2±3,3 ^a	0,040
MCHC	32,2±1,7	32,2±1,8	32,0±1,7	33,1±,9	0,181
RDW	16,6±3,6	16,0±3,7 ^a	17,6±3,2 ^b	15,6±4,0 ^a	0,006
Demir profili					
<i>Demir</i>	42,4±38,2	38,7±38,0	45,2±39,6	48,8±34,3	0,540
<i>DDBK</i>	306,1±95,8	328,7±89,7 ^a	265,3±93,0 ^b	338,1±93,6 ^a	0,010
<i>TDBK</i>	358,2±93,5	370,4±83,7 ^a	334,0±103,4 ^b	391,9±82,4 ^a	0,035
<i>TSAT</i>	12,4±10,9	10,8±9,9	14,1±12,2	13,5±10,1	0,489
Ferritin	39,4±75,6	31,2±78,5 ^a	53,3±78,5 ^b	25,3±36,8 ^a	0,041
Vitamin B12	401,1±271,4	356,1±187,7	481,8±358,5	308,5±111,9	0,264
Folik asit	9,2±5,3	9,0±4,2	9,7±6,8	8,4±3,1	0,920

*Kikare analizi,

**Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup.

Veriler ortalama ±SD olarak verildi.

Çalışmaya alınan 123 hastanın 65’inde (%52,8) anemi olduğu saptandı. Anemisi olan EBH’li hastaların 14’ünde (%21,5) hafif, 43’ünde (%66,2) orta, 8’inde (%12,3) ise ağır derecede anemi olduğu, en sık orta derece aneminin görüldüğü belirlendi. Eritrosit morfolojisi ve boyutuna göre anemisi olan 65 hastanın, 40’ında (%61,5) mikrositik, 25’inde (%38,5) normositik anemi gözlenmiş olup, hiçbir hastada makrositik anemi saptanmadı.

Tanı alt gruplarına bakıldığında, 61 ÜK’li hastanın 32’sinde (%52,5), 49 CH’li hastanın 29’unda (%59,2), 13 İK’li hastanın 4’ünde (%30,8) anemi olduğu, gruplar arasında anemi sıklığı açısından anlamlı fark olmadığı saptandı. Her üç hastalık grubunda en sık orta derece aneminin görüldüğü ancak anemi şiddeti ile hastalık alt grupları arasında ilişki olmadığı gözlemlendi. Mikrositik anemi, CH’li hastaların 23’ünde (%79,3), ÜK’li hastaların 15’inde (%46,9), İK’li hastaların ikisinde (%50) saptandı. Normositik anemi ise ÜK’li hastaların 17’sinde (%53,1), CH’li hastaların 6’sında (%20,7) ve İK’li hastaların ikisinde (%50) görüldü. Normositik anemi, CH’li hastalarda ÜK’li hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık gözlemlendi (p=0,023) (Tablo 6.24).

Çalışmaya alınan 123 hastanın 98'inde (%79,7) demir eksikliği, 40'ında (%32,5) folik asit eksikliği, 16'sında (%13) vitamin B12 eksikliği saptandı. Alt tanı gruplarına bakıldığında, ÜK'li 6 hastada (%9,8), CH'li 8 hastada (%16,3) ve İK'li 2 hastada (%15,4) vitamin B12 eksikliği, CH'li 19 (%38,8) hastada, ÜK'li 16 (%26,2) hastada ve İK'li 5 (%38,5) hastada folik asit eksikliği, ÜK'li 52 hastada (%85,2), CH'li 34 hastada (%69,4), İK'li 12 hastada (%92,3) ise demir eksikliği olduğu belirlendi. Gruplar arasında demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği ve folik asit eksikliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6.24).

Tablo 6.24. EBH'li hastalarda tanı anında anemi sıklığı, anemi şiddeti, demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği durumu

	EBH (n=123)	ÜK (n=61)	CH (n=49)	İK (n=13)	P* değeri
	n, %	n, %	n, %		
Anemi	65/123, (52,8)	32/61, (52,5)	29/49, (59,2)	4/13, (30,8)	0,189
Anemi şiddeti					0,438
<i>Hafif</i>	14/65, (21,5)	8/32, (25,0)	5/29, (17,2)	1/4, (25,0)	
<i>Orta</i>	43/65, (66,2)	19/32, (59,4)	22/29, (75,9)	2/4, (50,0)	
<i>Ağır</i>	8/65, (12,3)	5/32, (15,6)	2/29, (6,9)	1/4, (25,0)	
Eritrosit morfolojisine göre anemi tipi					
<i>Normositik</i>	25/65, (38,5)	17/32, (53,1)	6/29, (20,7)	2/4, (50,0)	0,023
<i>Mikrositik</i>	40/65, (61,5)	15/61, (46,9)	23/29, (79,3)	2/4, (50,0)	
<i>Makrositik</i>	0/65, (0,0)	0/29, (0,0)	0/29, (0,0)	0/4, (0,0)	
Demir eksikliği	98/123, (79,7)	52/61, (85,2)	34/49, (69,4)	12/13, (92,3)	0,059
Vitamin B12 eksikliği	16/123, (13,0)	6/61, (9,8)	8/49, (16,3)	2/13, (15,4)	0,582
Folik asit eksikliği	40/123, (32,5)	16/61, (26,2)	19/49, (38,8)	5/13, (38,5)	0,336

*Kikare analizi uygulanmıştır.

Anemi etiyojisi incelendiğinde, demir eksikliği anemisi EBH'li çocuklarda en sık görülen anemi nedeni idi; hastaların %33,9'unda görüldü. Kronik hastalık anemisi olguların %13,8'inde, demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi birlikteliği hastaların %30,8'inde gözlenirken, olguların %15,4'ünde sınıflandırılmayan anemi mevcuttu. Daha nadir olarak, olguların %4,6'sında demir ve folik asit eksikliği anemisi, %1,5'inde demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin birlikte olduğu anemi tespit edildi. Kronik hastalık anemisinin diğer iki gruba kıyasla CH'li hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık görüldüğü saptandı (p=0,008). Demir ve folik asit eksikliğinin bir arada görüldüğü anemi tipinin CH'li hastalara kıyasla İK'li hastalarda daha sık görüldüğü belirlendi (p=0,008). Sınıflandırılmayan anemilerin ise diğer iki gruba kıyasla ÜK'li hastalarda daha sık görüldüğü saptandı (p=0,008) (Tablo 6.25).

Tablo 6.25. EBH’li hastalarda tanı anında anemi etiyolojisi

	EBH (n=65)	ÜK (n=32)	CH (n=29)	İK (n=4)	P* değeri
	n, %	n, %	n, %	n, %	
<i>DEA</i>	22/65, (33,9)	11/32, (34,4 ^a)	9/29, (31,0 ^a)	2/4, (50,0 ^a)	0,008
<i>DEA+KHA</i>	20/65, (30,8)	9/32, (28,1 ^a)	10/29, (34,5 ^a)	1/4, (25,0 ^a)	0,008
<i>KHA</i>	9/65, (13,8)	1/32, (3,1 ^a)	8/29, (27,6 ^b)	0/4, (0,0 ^a)	0,008
<i>Sınıflandırılmayan</i>	10/65, (15,4)	9/32, (28,1 ^a)	1/29, (3,4 ^b)	0/4, (0,0 ^b)	0,008
<i>Demir+folik asit eksikliği anemisi</i>	3/65, (4,6)	2/32, (6,3 ^{a,b})	0/29, (0,0 ^a)	1/4, (25,0 ^b)	0,008
<i>Demir+folik asit +B12 eksikliği anemisi</i>	1/65, (1,5)	0/32, (0,0 ^a)	1/29, (3,4 ^a)	0/4, (0,0 ^a)	0,008

*Kikare analizi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup

DEA; demir eksikliği anemisi, KHA; kronik hastalık anemisi

6.2.2. Anemisi Olan Hastalarda Belirti ve Bulgular

Anemisi olan EBH’li çocuklarda gözlenen belirti ve bulgular Tablo 6.26’da verildi. Anemisi olan EBH’li hastalarda ishal ($p=0,033$), kilo kaybı ($p=0,004$) ve solukluk ($p=0,014$) anemisi olmayan çocuklara kıyasla anlamlı olarak daha sık görüldü (Tablo 6.26).

Alt tanı gruplarına bakıldığında, anemisi olan ÜK’li hastalarda kilo kaybı ($p=0,036$), CH’li hastalarda ise ishal ($p=0,022$) anemisi olmayanlara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık gözlemlendi. İndetermine koliti olan hastalarda ise anemisi olan ya da olmayan hastalar arasında tanı anındaki belirti ve bulgular açısından fark saptanmadı (Tablo 6.26).

Tablo 6.26. EBH’li hastalarda anemi ile klinik belirti ve bulgular arasındaki ilişki

	EBH			ÜK			CH			İK		
	Anemi var (n=65)	Anemi yok (n=58)	P* değeri	Anemi var (n=32)	Anemi yok (n=29)	P* değeri	Anemi var (n=29)	Anemi yok (n=20)	P* değeri	Anemi var (n=4)	Anemi yok (n=9)	P* değeri
	n, (%)			n, (%)			n, (%)			n, (%)		
İshal	57, (87,7)	42, (72,4)	0,033	27, (84,4)	20, (69,0)	0,153	27, (93,1)	13, (65,0)	0,022	3, (75,0)	9, (100,0)	0,308
Rektal kanama	39, (60,0)	31, (53,4)	0,464	29, (90,6)	23, (79,3)	0,287	8, (27,6)	5, (25,0)	0,840	2, (50,0)	3, (33,3)	0,569
Karın ağrısı	37, (56,9)	40, (69,0)	0,168	15, (46,9)	20, (69,0)	0,081	19, (65,5)	12, (60,0)	0,694	3, (75,0)	8, (88,9)	0,522
Kilo kaybı	32, (49,2)	14, (24,1)	0,004	12, (37,5)	4, (13,8)	0,036	18, (62,1)	8, (40,0)	0,128	2, (50,0)	2, (22,2)	0,530
Gece dışkılama	20, (30,8)	11, (19,0)	0,132	11, (34,4)	6, (20,7)	0,234	9, (31,0)	4, (20,0)	0,390	0, (0,0)	1, (11,1)	0,488
Halsizlik	21, (32,3)	10, (17,2)	0,055	9, (28,1)	5, (17,2)	0,313	12, (41,4)	5, (25,0)	0,236	0, (0,0)	0, (0,0)	-
Ateş	20, (30,8)	13, (22,4)	0,296	6, (18,8)	4, (13,8)	0,735	14, (48,3)	7, (35,0)	0,356	0, (0,0)	2, (22,2)	0,305
Tenesmus	14, (21,5)	16, (27,6)	0,436	8, (25,0)	10, (34,5)	0,417	6, (20,7)	3, (15,0)	0,720	0, (0,0)	3, (33,3)	0,497
Solukluk	7, (10,8)	0,(0,0)	0,014	4, (12,5)	0, (0,0)	0,114	3, (10,3)	0, (0,0)	0,260	0, (0,0)	0, (0,0)	-
Büyüme geriliği	6, (9,2)	0, (0,0)	0,029	0, (0,0)	0, (0,0)	-	6, (20,7)	0, (0,0)	0,069	0, (0,0)	0, (0,0)	-
Kusma	5, (7,7)	7, (12,1)	0,414	2, (6,3)	4, (13,8)	0,411	3, (10,3)	3, (15,0)	0,677	0, (0,0)	0, (0,0)	-
Oral aft / ülser	4, (6,2)	5, (8,6)	0,734	0, (0,0)	2, (6,9)	0,222	4, (13,8)	2, (10,0)	0,691	0, (0,0)	1, (11,1)	0,488
Bulantı	4, (6,2)	4, (6,9)	0,868	2, (6,3)	3, (10,3)	0,662	2, (6,9)	1, (5,0)	0,785	0, (0,0)	0, (0,0)	-
Anoreksi	3, (4,6)	2, (3,4)	0,744	0, (0,0)	0, (0,0)	-	3, (10,3)	2, (10,0)	0,969	0, (0,0)	0, (0,0)	-
Üfürüm	3, (6,1)	0, (0,0)	0,546	3, (14,3)	0, (0,0)	0,534	0, (0,0)	0, (0,0)	-	0, (0,0)	0, (0,0)	-
Artrit	2, (3,1)	1, (1,7)	0,627	1, (3,1)	1, (3,4)	0,944	1, (3,4)	0, (0,0)	0,401	0, (0,0)	0, (0,0)	-
Eklem ağrısı	2, (3,1)	4, (6,9)	0,419	0, (0,0)	1, (3,4)	0,475	2, (6,9)	1, (5,0)	0,785	0, (0,0)	2, (22,2)	0,305
Terleme	1, (1,5)	0, (0,0)	0,343	0, (0,0)	0, (0,0)	-	1, (3,4)	0, (0,0)	0,401	0, (0,0)	0, (0,0)	-
Çomak parmak	1, (1,5)	0, (0,0)	0,343	0, (0,0)	0, (0,0)	-	1, (3,4)	0, (0,0)	0,401	0, (0,0)	0, (0,0)	-
HSM	1, (1,5)	0, (0,0)	0,343	0, (0,0)	0, (0,0)	-	1, (3,4)	0, (0,0)	0,401	0, (0,0)	0, (0,0)	-
Çarpıntı	1, (1,5)	0, (0,0)	0,343	1, (3,1)	0, (0,0)	0,337	0, (0,0)	0, (0,0)	-	0, (0,0)	0, (0,0)	-

*Kikare analizi uygulanmıştır.

HSM; hepatosplenomegali

6.2.3. Anemi Gelişimine Etki Eden Faktörler

6.2.3.1. Cinsiyet

Cinsiyet ile anemi arasındaki ilişki Tablo 6.27’ de gösterildi. Kronik hastalık anemisi erkek hastalarda, sınıflandırılmayan anemi ise kız hastalarda daha sık gözlenmesine rağmen, cinsiyet ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 6.27. Anemi sıklığı, şiddeti ve tipi ile cinsiyet arasındaki ilişki

	Kız (n=60)	Erkek (n=63)	P* değeri
	n, %	n, %	
Anemi	30/60, (50,0)	35/63, (55,6)	0,537
Anemi şiddeti			
<i>Hafif</i>	7/30, (23,3)	7/35, (20,0)	0,148
<i>Orta</i>	22/30, (73,3)	21/35, (60,0)	
<i>Ağır</i>	1/30, (3,3)	7/35, (20,0)	
Anemi tipi			
<i>DEA</i>	9/30, (30,0)	13/35, (37,1)	0,089
<i>DEA + KHA</i>	8/30, (26,7)	12/35, (34,3)	
<i>KHA</i>	2/30, (6,7)	7/35, (20,0)	
<i>Sınıflandırılmayan</i>	8/30, (26,7)	2/35, (5,7)	
<i>Demir +folik asit eksikliği anemisi</i>	2/30, (6,7)	1/35, (2,9)	
<i>Demir +folik asit + vitamin B12 eksikliği anemisi</i>	1/30, (3,3)	0/35, (0,0)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

DEA; demir eksikliği anemisi, KHA; kronik hastalık anemisi

6.2.3.2. Yaş

Anemi olanların tanı yaşı ortalaması $9,3\pm5,6$ yıl iken anemi olmayanların ortalama tanı yaşı $10,2\pm5,0$ idi. Tanı yaşı açısından arada anlamlı fark saptanmadı ($p=0,332$). Tanı yaşı ile anemi durumu arasındaki ilişki Tablo 6.28’de verilmiştir. Anemi sıklığı, anemi şiddeti ve anemi tipi ile tanı yaş grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 6.28. Tanı yaşı ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki

	Tanı yaş grupları			
	<5 yaş (n=28)	5-12 yaş (n=51)	>12 yaş (n=44)	P* değeri
	n, %	n, %	n, %	
Anemi	17/28, (60,7)	26/51, (51,0)	22/44, (50,0)	0,634
Anemi şiddeti				0,322
<i>Hafif</i>	3/17, (17,6)	6/26, (23,1)	5/22 (22,7)	
<i>Orta</i>	13/17, (76,5)	14/26, (53,8)	16/22, (72,7)	
<i>Ağır</i>	1/17, (5,9)	6/26, (23,1)	1/22, (4,5)	
Anemi tipi				0,524
<i>DEA</i>	6/17, (35,3)	9/26, (34,6)	7/22, (31,8)	
<i>DEA + KHA</i>	5/17, (29,4)	8/26, (30,8)	7/22, (31,8)	
<i>KHA</i>	4/17, (23,5)	1/26, (3,8)	4/22, (18,2)	
<i>Sınıflandırılmayan</i>	1/17, (5,9)	6/26, (23,1)	3/22, (13,6)	
<i>Demir +folik asit eksikliği anemisi</i>	1/17, (5,9)	2/26, (7,7)	0/22, (0,0)	
<i>Demir +folik asit + vitamin B12 eksikliği anemisi</i>	0/17, (0,0)	0/26, (0,0)	1/22, (4,5)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

DEA; demir eksikliği anemisi, KHA; kronik hastalık anemisi

6.2.3.3. Hastalık Başlangıç Tipi

Anemi olanların semptom başlangıç yaş ortalaması $8,0 \pm 5,9$ yıl iken anemi olmayanların $9,1 \pm 5,2$ yıl idi ve arada anlamlı bir fark bulunmadı. Hastalığın başlangıç tipi ile anemi arasındaki ilişki Tablo 6.29’da verildi. Erken ve adolesan başlangıçlı tipe kıyasla, çok erken başlangıçlı tipte anemi daha fazla görülmesine rağmen hastalık başlangıç tipi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 6.29. Hastalığın başlangıç tipi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki

	Hastalığın başlangıç tipi			
	<i>Çok erken başlangıçlı</i> (<i><6 yaş</i>) (<i>n=43</i>)	<i>Erken başlangıçlı</i> (<i>6-10 yaş</i>) (<i>n=18</i>)	<i>Adolesan başlangıçlı</i> (<i>10-17 yaş</i>) (<i>n=62</i>)	<i>P* değeri</i>
	n, %	n, %	n, %	
Anemi	28/43, (65,1)	6/18, (33,3)	31/62, (50,0)	0,062
Anemi şiddeti				0,976
<i>Hafif</i>	6/28, (21,4)	1/6, (16,7)	7/31 (22,6)	
<i>Orta</i>	18/28, (64,3)	4/6, (66,7)	21/31, (67,7)	
<i>Ağır</i>	4/28, (14,3)	1/6, (16,7)	3/31, (9,7)	
Anemi tipi				0,896
<i>DEA</i>	10/28, (35,7)	3/6, (50)	9/31, (29,0)	
<i>DEA + KHA</i>	8/28 (28,6)	2/6, (33,3)	10/31, (32,3)	
<i>KHA</i>	6/28, (21,4)	0/6, (0,0)	3/31, (9,7)	
<i>Sınıflandırılmayan</i>	3/28, (10,7)	1/6, (16,7)	6/31, (19,4)	
<i>Demir +folik asit eksikliği anemisi</i>	1/28, (3,6)	0/6, (0,0)	2/31, (6,5)	
<i>Demir +folik asit + vitamin B12 eksikliği anemisi</i>	0/28, (0,0)	0/6, (0,0)	1/31, (3,2)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

DEA; demir eksikliği anemisi, KHA; kronik hastalık anemisi

6.2.3.4. Hastalık Süresi

Anemi olanların ortalama semptom süresi 1 ile 110 ay arasında değişmekte olup, ortalama 5 ay iken, anemi olmayanların ortalama semptom süresi ise 1 ile 132 ay arasında değişmekte olup ortalama 4,5 ay olarak saptandı ve arada anlamlı bir fark gözlenmedi. Semptom süresi ile anemi durumu arasındaki ilişki Tablo 6.30’ da gösterildi. Semptom süresi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 6.30).

Tablo 6.30. Semptom süresi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki

	Semptom süresi			
	<6 ay (n=63)	6-12 ay (n=32)	>12 ay (n=28)	<i>P* değeri</i>
	n, %	n, %	n, %	
Anemi	33/63, (52,4)	18/32, (56,3)	14/28, (50,0)	0,885
Anemi şiddeti				0,548
<i>Hafif</i>	8/33, (24,2)	2/18, (11,1)	4/14, (28,6)	
<i>Orta</i>	22/33, (66,7)	12/18, (66,7)	9/14, (64,3)	
<i>Ağır</i>	3/33, (9,1)	4/18, (22,2)	1/14, (7,1)	
Anemi tipi				0,346
<i>DEA</i>	9/33, (27,3)	6/18, (33,3)	7/14, (50,0)	
<i>DEA + KHA</i>	11/33, (33,3)	7/18, (38,9)	2/14, (14,3)	
<i>KHA</i>	3/33, (9,1)	3/18, (16,7)	3/14, (21,4)	
<i>Sınıflandırılmayan</i>	7/33, (21,2)	1/18, (5,6)	2/14, (14,3)	
<i>Demir +folik asit eksikliği anemisi</i>	3/33, (9,1)	0/18, (0,0)	0/14, (0,0)	
<i>Demir +folik asit + vitamin B12 eksikliği anemisi</i>	0/33, (0,0)	1/18, (5,6)	0/14, (0,0)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

DEA; demir eksikliği anemisi, KHA; kronik hastalık anemisi

6.2.3.5. İntestinal Belirtiler

İntestinal belirtiler ile anemi arasındaki ilişkiye bakıldığında, anemi sıklığı ile ishal arasında bir ilişki olduğu ($p=0,029$), ancak rektal kanama, karın ağrısı ve kusma arasında ilişki olmadığı saptandı. Ayrıca, anemi şiddetiyle intestinal belirtiler arasında ilişki bulunamadı. Buna karşılık rektal kanama ile KHA arasında negatif bir ilişki olduğu, rektal kanaması olan hastalara KHA'nın daha az görüldüğü belirlendi ($p=0,004$). Bununla birlikte diğer intestinal belirtilerle anemi tipi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 6.31).

Tablo 6.31. İntestinal belirtiler ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki

	İntestinal belirtiler											
	İshal			Rektal kanama			Karın ağrısı			Kusma		
	Var (n=99)	Yok (n=22)	P* değeri	Var (n=70)	Yok (n=61)	P* değeri	Var (n=77)	Yok (n=44)	P* değeri	Var (n=12)	Yok (n=109)	P* değeri
	n, %			n, %			n, %			n, %		
Anemi	57/99, (57,6)	7/22, (31,8)	0,029	39/70, (55,7)	25/61, (49,0)	0,464	37/77, (48,1)	27/44, (61,4)	0,168	5/12, (41,7)	59/109, (54,1)	0,414
Anemi şiddeti												
Hafif	9/57, (15,8)	4/7, (57,1)	0,645	6/39, (15,4)	7/25, (28,0)	0,380	7/37, (18,9)	6/27, (22,2)	0,866	0/5, (0,0)	13/59 (22,0)	0,368
Orta	42/57, (73,7)	1/7, (14,3)		28/39, (71,8)	15/25, (60,0)		25/37, (67,6)	18/27, (66,7)		5/5, (100,0)	38/59, (64,4)	
Ağır	6/57, (10,5)	2/7, (28,6)		5/39, (12,8)	3/25, (12,0)		5/37, (13,5)	3/27, (11,1)		0/5, (0,0)	8/59, (13,6)	
Anemi tipi												
DEA	19/57, (33,3)	3/7, (42,9)	0,086	17/39, (43,6)	5/25, (20,0)	0,004	13/37, (35,1)	9/27, (33,3)	0,187	1/5, (20,0)	21/59, (35,6)	0,518
DEA + KHA	19/57, (33,3)	0/7, (0,0)		11/39, (28,2)	8/25, (32,0)		12/37, (32,4)	7/27, (25,9)		1/5, (20,0)	18/59, (30,5)	
KHA	8/57, (14,0)	1/7, (14,3)		1/39, (2,6)	8/25, (32,0)		7/37, (18,9)	2/27, (7,4)		2/5, (40,0)	7/59, (11,9)	
Sınıflandırılmayan	8/57, (14,0)	2/7, (28,6)		7/39, (17,9)	3/25, (12,0)		4/37, (10,8)	6/27, (22,2)		1/5, (20,0)	9/59, (15,3)	
Demir +folik asit eksikliği anemisi	3/57, (5,3)	0/7, (0,0)		3/39, (7,7)	0/25 (0,0)		0/37, (0,0)	3/27, (11,1)		0/5, (0,0)	3/59, (5,1)	
Demir +folik asit + vitamin B12 eksikliği anemisi	0/57, (0,0)	1/7, (14,3)		0/39, (0,0)	1/25, (4,0)		1/37, (2,7)	0/27, (0,0)		0/5, (0,0)	1/59, (1,7)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

DEA; demir eksikliği anemisi, KHA; kronik hastalık anemisi

6.2.3.6. Perianal Hastalık

Perianal hastalık varlığı ile anemi arasındaki ilişki Tablo 6.32’de gösterildi. Çalışmamızda perianal hastalıkların varlığı ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 6.32).

Tablo 6.32. Perianal hastalık ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki

	Perianal hastalık														
	Perianal hastalık			Anal fissür			Deri takısı			Fistül			Abse		
	Var (n=22)	Yok (n=101)	P* değeri	Var (n=13)	Yok (n=9)	P* değeri	Var (n=8)	Yok (n=14)	P* değeri	Var (n=3)	Yok (n=19)	P* değeri	Var (n=2)	Yok (n=20)	P* değeri
	n, %			n, %			n, %			n, %			n, %		
Anemi	14/22, (63,6)	51/101, (50,5)	0,263	8/13, (61,5)	6/9, (66,7)	0,806	4/8, (50,0)	10/14, (71,4)	0,386	3/3, (100,0)	11/19, (57,9)	0,273	2/2, (100,0)	12/20, (60,0)	0,515
Anemi şiddeti															
Hafif	1/14, (7,1)	13/51, (25,5)	0,391	1/8, (12,5)	0/6, (0,0)	0,663	0/4, (0,0)	1/10, (10,0)	0,651	0/3, (0,0)	1/11, (9,1)	0,594	0/2, (0,0)	1/12, (8,3)	0,727
Orta	11/14, (78,6)	32/51, (62,7)		6/8, (75,0)	5/6, (83,3)		3/4, (75,0)	8/10, (80,0)		3/3, (100,0)	8/11 (72,7)		2/2, (100,0)	9/12, (75,0)	
Ağır	2/14, (14,3)	6/51, (11,8)		1/8, (12,5)	1/6, (16,7)		1/4, (25,0)	1/10, (10,0)		0/3, (0,0)	2/11, (18,2)		0/2, (0,0)	2/12, (16,7)	
Anemi tipi															
DEA	4/14, (28,6)	18/51, (35,3)	0,805	2/8, (25,0)	2/6, (33,3)	0,943	2/4, (50,0)	2/10, (20,0)	0,856	1/3, (33,3)	3/11, (27,3)	0,770	0/2, (0,0)	4/12, (33,3)	0,824
DEA+KHA	4/14, (28,6)	16/51, (31,4)		2/8, (25,0)	2/6, (33,3)		1/4, (25,0)	3/10, (30,0)		1/3, (33,3)	3/11, (27,3)		1/2, (50,0)	3/12, (25,0)	
KHA	3/14, (21,4)	6/51, (11,8)		2/8, (25,0)	1/6, (16,7)		0/4, (0,0)	3/10, (30,0)		1/3, (33,3)	2/11, (18,2)		1/2, (50,0)	2/12, (16,7)	
Sınıflandırılmayan	3/14, (21,4)	7/51, (13,7)		2/8, (25,0)	1/6, (16,7)		1/4, (25,0)	2/10, (20,0)		0/3, (0,0)	3/11, (27,3)		0/2, (0,0)	3/12, (25,0)	
Demir +folik asit eksikliği anemisi	0/14, (0,0)	3/51, (5,9)		0/8, (0,0)	0/6, (0,0)		0/4, (0,0)	0/10, (0,0)		0/3, (0,0)	0/11, (0,0)		0/2, (0,0)	0/12, (0,0)	
Demir +folik asit + vitamin B12 eksliği anemisi	0/14, (0,0)	1/51, (2,0)		0/8, (0,0)	0/6, (0,0)		0/4, (0,0)	0/10, (0,0)		0/3, (0,0)	0/11, (0,0)		0/2, (0,0)	0/12, (0,0)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

DEA; demir eksikliği anemisi, KHA; kronik hastalık anemisi

6.2.3.7. Ekstraintestinal Hastalık

Ekstraintestinal bulgular ve anemi arasındaki ilişki Tablo 6.33’de gösterildi. Ekstraintestinal bulgusu olan hastalarda KHA (%21,4) ekstraintestinal bulgusu olmayanlara göre (%11,8) daha sık görülmesine rağmen anlamlı değildi. Ekstraintestinal bulguları ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ekstraintestinal tutulumların alt kırılımlarında yeterli hasta sayısına ulaşamadığı için ayrıntılı istatistiksel analiz yapılamadı (Tablo 6.33).



Tablo 6.33. Ekstraintestinal bulgular ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki

	Ekstraintestinal Bulgu			Dermatolojik			Kas-iskelet			Renal			Hepatopankreatikobiliyer		
	Var (n=26)	Yok (n=97)	P* değeri	Var (n=11)	Yok (n=15)	P* değeri	Var (n=10)	Yok (n=16)	P* değeri	Var (n=1)	Yok (n=25)	P* değeri	Var (n=2)	Yok (n=24)	P* değeri
	n, %			n, %			n, %			n, %			n, %		
Anemi	14/26, (53,8)	51/97, (52,6)	0,908	5/11, (45,5)	9/15, (60)	0,462	5/10, (50,0)	9/16, (56,3)	0,756	0/1, (0,0)	14/25, (56,0)	0,462	0/2, (0,0)	14/24, (58,3)	0,203
Anemi şiddeti															
<i>Hafif</i>	1/14, (7,1)	13/51, (25,5)	0,229	0/5, (0,0)	1/9, (11,1)	0,523	0/5, (0,0)	1/9, (11,1)	0,303	0, (0,0)	1/14, (7,1)	-	0, (0,0)	1/14, (7,1)	-
<i>Orta</i>	12/14, (85,7)	31/51, (60,8)		5/5, (100,0)	7/9, (77,8)		4/5, (80,0)	8/9, (88,9)		0, (0,0)	12/14, (85,7)		0, (0,0)	12/14, (85,7)	
<i>Ağır</i>	1/14, (7,1)	7/51, (13,7)		0/5, (0,0)	1/9, (11,1)		1/5, (20,0)	0/9, (0,0)		0, (0,0)	1/14, (7,1)		0, (0,0)	1/14, (7,1)	
Anemi tipi															
<i>DEA</i>	4/14, (28,6)	18/51, (35,3)	0,678	0/5, (0,0)	4/9, (44,4)	0,241	2/5, (40,0)	2/9, (22,2)	0,565	0, (0,0)	4/14, (28,6)	-	0, (0,0)	4/14, (28,6)	-
<i>DEA+KHA</i>	6/14, (42,9)	14/51, (27,5)		3/5, (60,0)	3/9, (33,3)		3/5, (60,0)	3/9, (33,3)		0, (0,0)	6/14, (42,9)		0, (0,0)	6/14, (42,9)	
<i>KHA</i>	3/14, (21,4)	6/51, (11,8)		2/5, (40,0)	1/9, (11,1)		0/5, (0,0)	3/9, (33,3)		0, (0,0)	3/14, (21,4)		0, (0,0)	3/14, (21,4)	
<i>Sınıflandırılmayan</i>	1/14, (7,1)	9/51, (17,6)		0/5, (0,0)	1/9, (11,1)		0/5, (0,0)	1/9, (11,1)		0, (0,0)	1/14, (7,1)		0, (0,0)	1/14, (7,1)	
<i>Demir +folik asit eksikliği anemisi</i>	0, (0,0)	3/51, (5,9)		0/5, (0,0)	0/9, (0,0)		0/5, (0,0)	0/9, (0,0)		0, (0,0)	0/14, (0,0)		0, (0,0)	0/14, (0,0)	
<i>Demir +folik asit + vitamin B12 eksikliği anemisi</i>	0, (0,0)	1/51, (2,0)		0/5, (0,0)	0/9, (0,0)		0/5, (0,0)	0, (%0)		0, (0,0)	0/14, (0,0)		0, (0,0)	0/14, (0,0)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

DEA; demir eksikliği anemisi, KHA; kronik hastalık anemisi

6.2.3.8. Akut Faz Reaktanları

Anemisi olan EBH'li hastaların ortalama serum CRP düzeyi ($25,2 \pm 40,1$ mg/dL), anemisi olmayanlara kıyasla ($9,5 \pm 17,6$ mg/dL) istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,003$). Bununla bağlantılı olarak, CRP yüksekliği olan EBH'li hastalarda anemi görülme oranı (%67,5) CRP düzeyi normal olanlara kıyasla (%45,8) anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0,024$) (Tablo 6.34). Bununla birlikte, CRP yüksekliği ile anemi şiddeti arasında bir ilişki saptanmadı. C-reaktif protein düzeyi yüksek olan hastalarda KHA daha sık görülürken, CRP düzeyi normal olan hastalarda ise sınıflandırılmayan anemi tipi istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla görüldü ($p=0,003$) (Tablo 6.34).

Anemisi olan EBH'li hastaların ortalama serum ESH düzeyi ($38,8 \pm 28,6$ mm/sa) anemi olmayanlara ($20,4 \pm 18,4$ mm/sa) kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Buna paralel olarak ESH yüksekliği olan EBH'li hastalarda anemi görülme oranı (%68) ESH düzeyi normal olanlara kıyasla (%29,2) anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Eritrosit sedimentasyon hızı ile anemi şiddeti arasında ilişki saptanmadı. Eritrosit sedimentasyon hızı yüksek olan hastalara kıyasla DEA'nın ESH düzeyi normal olan hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı daha sık görüldüğü belirlendi ($p=0,038$) (Tablo 6.34).

Tablo 6.34. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C reaktif protein düzeyi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki

	CRP düzeyi			ESH düzeyi		
	Yüksek (n=40)	Normal (n=83)	P* değeri	Yüksek (n=75)	Normal (n=48)	P* değeri
	n, %			n, %		
Anemi	27/40 (67,5)	38/83, (45,8)	0,024	51/75, (68,0)	14/48, (29,2)	<0,001
Anemi şiddeti						
<i>Hafif</i>	5/27, (18,5)	9/38, (23,7)	0,929	11/51 (21,6)	3/14, (21,4)	0,967
<i>Orta</i>	19/27, (70,4)	24/38, (63,2)		34/51 (66,7)	9/14, (64,3)	
<i>Ağır</i>	3/27, (11,1)	5/38, (13,2)		6/51, (11,8)	2/14, (14,3)	
Anemi tipi						
<i>DEA</i>	8/27, (29,6)	14/38 (36,8)		14/51, (27,5)	8/14, (57,1)	0,038
<i>DEA+KHA</i>	10/27, (37,0)	10/38, (26,3)		18/51 (35,3)	2/14, (14,3)	
<i>KHA</i>	8/27, (29,6)	1/38, (2,6)	0,003	9/51, (17,6)	0/14, (0,0)	
<i>Sınıflandırılmayan</i>	1/27, (3,7)	9/38, (23,7)	0,003	7/51 (13,7)	3/14, (21,4)	
<i>Demir +folik asit eksikliği anemisi</i>	0/27, (0,0)	3/38, (7,9)		3/51, (5,9)	0/14, (0,0)	
<i>Demir +folik asit + vitamin B12 eksikliği anemisi</i>	0/27, (0,0)	1/38, (2,6)		0/51, (0,0)	1/14, (7,1)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

DEA; demir eksikliği anemisi, KHA; kronik hastalık anemisi

6.2.3.9. Albümin Düzeyi

Çalışmamızda anemisi olan EBH'li hastalarda ortalama serum albümin düzeyi $3,5 \pm 0,8$, anemisi olmayanlarda $4 \pm 0,5$ g/dL olup, arada anlamlı bir fark saptanmadı. Hipoalbüminemisi olan EBH'li hastalarda anemi görülme oranı (%80,6) albümin düzeyi normal olanlara kıyasla (%41,4) anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p < 0,001$). Hipoalbüminemi ile anemi şiddeti ve tipi açısından bir ilişki saptanmadı ($p = 0,154$) (Tablo 6.35).

Tablo 6.35. Albümin düzeyi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki

	Serum albümin düzeyi		
	<i>Düşük</i> (n=36)	<i>Normal</i> (n=87)	<i>P* değeri</i>
	n, %		
Anemi	29/36, (80,6)	36/87, (41,4)	<0,001
Anemi şiddeti			0,151
<i>Hafif</i>	3/29, (10,3)	11/36, (30,6)	
<i>Orta</i>	22/29, (75,9)	21/36, (58,3)	
<i>Ağır</i>	4/29, (13,8)	4/36, (11,1)	
Anemi tipi			0,154
<i>DEA</i>	9/29, (31,0)	13/36, (36,1)	
<i>DEA + KHA</i>	8/29, (27,6)	12/36, (33,3)	
<i>KHA</i>	7/29, (24,1)	2/36, (5,6)	
<i>Sınıflandırılmayan</i>	4/29, (13,8)	6/36, (16,7)	
<i>Demir +folik asit eksikliği anemisi</i>	0/29, (0,0)	3/36, (8,3)	
<i>Demir +folik asit + vitamin B12 eksikliği anemisi</i>	1/29 (3,4)	0/36, (0,0)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

DEA; demir eksikliği anemisi, KHA; kronik hastalık anemisi

6.2.3.10. Trombosit Sayısı

Çalışmamızda anemisi olan EBH'li hastalarda ortalama trombosit sayısı $489,280 \pm 168,840/\text{mm}^3$ olup, anemisi olmayan hastalara ($358,000 \pm 104,350/\text{mm}^3$) kıyasla istatistiksel açısından anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0,001$). Bununla ilişkili olarak trombositozu olan EBH'li hastalarda anemi görülme oranı (%78) trombositozu olmayan hastalara göre (%35,6) anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p < 0,001$). Buna karşılık, trombositoz ile anemi şiddeti ve tipi arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo 6.36).

Tablo 6.36. Trombosit sayısı ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki

	Trombosit sayısı		
	<i>Yüksek (n=50)</i>	<i>Normal (n=73)</i>	<i>p* değeri</i>
	n, %		
Anemi	39/50, (78,0)	26/73, (35,6)	<0,001
Anemi şiddeti			
<i>Hafif</i>	8/39, (20,5)	6/26, (23,1)	0,747
<i>Orta</i>	25/39, (64,1)	18/26, (69,2)	
<i>Ağır</i>	6/39, (15,4)	2/26, (7,7)	
Anemi tipi			
<i>DEA</i>	15/39, (38,5)	7/26, (26,9)	0,572
<i>DEA + KHA</i>	12/39, (30,8)	8/26, (30,8)	
<i>KHA</i>	3/39, (7,7)	6/26, (23,1)	
<i>Sınıflandırılmayan</i>	6/39, (15,4)	4/26, (15,4)	
<i>Demir +folik asit eksikliği anemisi</i>	2/39, (5,1)	1/26, (3,8)	
<i>Demir +folik asit + vitamin B12 eksikliği anemisi</i>	1/39, (2,6)	0/26, (0,0)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

DEA; demir eksikliği anemisi, KHA; kronik hastalık anemisi

6.2.3.11. Hastalık Tutulum Yeri

Rektum ile sınırlı tutulumu (E1) olan ÜK'li hastaların hiçbirinde anemi görülmedi. Ülseratif koliti olan çocuklarda anemi en sık yaygın tutulumu olan (E3) hastalarda görüldü (p=0,005). Ülseratif kolitli hastalarda tutulum yaygınlığı ile anemi şiddeti ve tipi arasında ilişki saptanmadı (Tablo 6.37).

Tablo 6.37. Ülseratif kolitli çocuklarda hastalık yaygınlığı ile anemi sıklığı, şiddeti ve risk faktörleri arasındaki ilişki

	Hastalık lokalizasyonu				
	<i>E1 (n=7)</i>	<i>E2 (n=18)</i>	<i>E3 (n=20)</i>	<i>E4 (n=16)</i>	<i>p* değeri</i>
	n, %	n, %	n, %	n, %	
Anemi	0/7, (0,0 ^a)	9/18, (50,0 ^b)	15/20, (75,0 ^b)	8/16 (50,0 ^b)	0,005
Anemi şiddeti					
<i>Hafif</i>	0, (0,0)	4/9, (44,4)	15, (20,0)	1/8, (12,5)	0,642
<i>Orta</i>	0, (0,0)	4/9, (44,4)	10/15, (66,7)	5/8, (62,5)	
<i>Ağır</i>	0, (0,0)	1/9, (11,1)	2/15, (13,3)	2/8 (25,0)	

Anemi tipi					
DEA	0, (0,0)	3/9, (33,3)	6/15, (40,0)	2/8, (25,0)	0,498
DEA + KHA	0, (0,0)	4/9, (44,4)	4/15, (26,7)	1/8, (12,5)	
KHA	0, (0,0)	0/9, (0,0)	0/15, (0,0)	1/8, (12,5)	
Sınıflandırılmayan	0, (0,0)	1/9, (11,1)	4/15, (26,7)	4/8, (50,0)	
Demir +folik asit eksikliği anemisi	0, (0,0)	1/9, (11,1)	1/15, (6,7)	0/8, (0,0)	
Demir +folik asit + vitamin B12 eksikliği anemisi	0, (0,0)	0/9, (0,0)	0/15, (0,0)	0/8, (0,0)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup.

DEA; demir eksikliği anemisi, KHA; kronik hastalık anemisi.

Distal 1/3 ileum $\pm$ sınırlı çekal hastalığı (L1) olan CH'li hastalarda anemi en az görüldü. Bu hasta grubunda görülen anemi sıklığı kolon tutulumu (L2), ileum ve kolon tutulumu (L3) olan hastalara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,016$). Crohn hastalarında tutulum yaygınlığı ile anemi şiddeti ve tipi arasında ilişki saptanmadı (Tablo 6.38).

Tablo 6.38. Crohn hastalığı olan çocuklarda hastalık yaygınlığı ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki

	Hastalık Lokalizasyonu					
	<i>L1</i> <i>(n=12)</i>	<i>L2</i> <i>(n=16)</i>	<i>L3</i> <i>(n=15)</i>	<i>L4a</i> <i>(n=5)</i>	<i>L4b</i> <i>(n=1)</i>	<i>P*</i> <i>değeri</i>
	n, %	n, %	n, %	n, %	n, %	
Anemi	2/12, (16,7 ^a)	12/16, (75,0 ^b)	11/15, (73,3 ^b)	3/5, (60,0 ^{a,b})	1/1, (100,0 ^{a,b})	0,008
Anemi şiddeti						
<i>Hafif</i>	1/2, (50,0)	2/12, (16,7)	2/11, (18,2)	0/3, (0,0)	0/1 (0,0)	0,270
<i>Orta</i>	0/2, (0,0)	9/12, (75,0)	9/11, (81,8)	3/3, (100,0)	1/1, (100,0)	
<i>Ağır</i>	1/2, (50,0)	1/12, (8,3)	0/11, (0,0)	0/3, (0,0)	0/1 (0,0)	
Anemi tipi						
<i>DEA</i>	1/2, (50,0)	3/12, (25,0)	3/11, (27,3)	1/3, (33,3)	1/1, (100,0)	0,422
<i>DEA + KHA</i>	0/2, (0,0)	3/12, (25,0)	6/11, (54,5)	1/3, (33,3)	0/1 (0,0)	
<i>KHA</i>	0/2, (0,0)	5/12, (41,7)	2/11, (18,2)	1/3, (33,3)	0/1 (0,0)	
<i>Sınıflandırılmayan</i>	0/2, (0,0)	1/12, (8,3)	0/11, (0,0)	0/3, (0,0)	0/1 (0,0)	
<i>Demir +folik asit eksikliği anemisi</i>	0/2, (0,0)	0/12 (0,0)	0/11, (0,0)	0/3, (0,0)	0/1 (0,0)	
<i>Demir +folik asit + vitamin B12 eksliği anemisi</i>	1/2, (50,0)	0/12 (0,0)	0/11, (0,0)	0/3, (0,0)	0/1 (0,0)	

**Kikare analizi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup.

DEA; demir eksikliği anemisi, KHA; kronik hastalık anemisi.

Çalışmamızda İK'li hastalarda tutulum yaygınlığı ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında ilişki saptanmadı (Tablo 6.39).

Tablo 6.39. İndetermine kolitli hastalarda hastalık yaygınlığı ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki

	Hastalık Lokalizasyonu				
	<i>E1</i> (n=2)	<i>E2</i> (n=8)	<i>E3</i> (n=2)	<i>E4</i> (n=1)	<i>P*</i> değeri
	n, %	n, %	n, %	n, %	
Anemi	0/2, (0,0)	3/8, (37,5)	1/2 (50,0)	0/1, (0,0)	0,604
Anemi şiddeti					
<i>Hafif</i>	0, (0,0)	1/3, (33,3)	0/1, (0,0)	0, (0,0)	0,500
<i>Orta</i>	0, (0,0)	2/3, (66,7)	0/1, (0,0)	0, (0,0)	
<i>Ağır</i>	0, (0,0)	0/3 (0,0)	1/1, (100,0)	0, (0,0)	
Anemi tipi					
<i>DEA</i>	0, (0,0)	1/3, (33,3)	1/1, (100,0)	0, (0,0)	0,513
<i>DEA + KHA</i>	0, (0,0)	1/3, (33,3)	0/1, (0,0)	0, (0,0)	
<i>KHA</i>	0, (0,0)	0/3 (0,0)	0/1, (0,0)	0, (0,0)	
<i>Sınıflandırmayan</i>	0, (0,0)	0/3 (0,0)	0/1, (0,0)	0, (0,0)	
<i>Demir +folik asit eksikliği anemisi</i>	0, (0,0)	1/3, (33,3)	0/1, (0,0)	0, (0,0)	
<i>Demir +folik asit +B12 eksikliği anemisi</i>	0, (0,0)	0/3 (0,0)	0/1, (0,0)	0, (0,0)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

DEA; demir eksikliği anemisi, KHA; kronik hastalık anemisi.

6.2.3.12. Hastalık Aktivitesi

Ağır EBH'li hastalarda anemi sıklığı orta ve hafif hastalığı olanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Anemi şiddeti ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki olduğu, hafif EBH'li hastalarda hafif şiddetteki aneminin ağır EBH'li hastalara göre, orta şiddetteki aneminin ise hafif EBH'li hastalara kıyasla ağır hastalığı olanlarda daha sık görüldüğü belirlendi ($p=0,007$, $p=0,007$). Hastalık aktivitesi ile anemi tipi arasında da ilişki olduğu, hafif EBH'li hastalara kıyasla ağır EBH'li hastalarda DEA ve KHA birlikteliğinin daha sık görüldüğü saptandı ($p=0,036$). Ayrıca, orta şiddette hastalığı olan EBH'li hastalarda da DEA en sık görülen anemi tipi olmasına rağmen demir ve folik asit eksikliğinin birlikte görüldüğü anemi tipinin ağır hastalığı olanlara kıyasla bu hasta grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık görüldüğü tespit edildi ($p=0,036$) (Tablo 7.40).

Tablo 6.40. Hastalık aktivitesi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında ilişki

	Hastalık aktivitesi			
	<i>Hafif</i> (n=58)	<i>Orta</i> (n=27)	<i>Ağır</i> (n=38)	P* değeri
	n, %	n, %	n, %	
Anemi	19/58, (32,8 ^a)	14/27, (51,9 ^a)	32/38, (84,2 ^b)	<0,001
Anemi şiddeti				
<i>Hafif</i>	9/19, (47,4 ^a)	3/14, (21,4 ^{a,b})	2/32, (6,3 ^b)	0,007
<i>Orta</i>	9/19, (47,4 ^a)	8/14, (57,1 ^{a,b})	26/32, (81,3 ^b)	0,007
<i>Ağır</i>	1/19, (5,3 ^a)	3/14, (21,4 ^a)	4/32, (12,5 ^a)	
Anemi tipi				
<i>DEA</i>	7/19, (36,8 ^a)	7/14, (50,0 ^a)	8/32, (25,0 ^a)	
<i>DEA+KHA</i>	3/19, (15,8 ^a)	3/14, (21,4 ^{a,b})	14/32, (43,8 ^b)	0,036
<i>KHA</i>	2/19, (10,5 ^a)	0/14, (0,0 ^a)	7/32, (21,9 ^a)	
<i>Sınıflandırılmayan</i>	5/19, (26,3 ^a)	2/14, (14,3 ^a)	3/32, (9,4 ^a)	
<i>Demir +folik asit eksikliği anemisi</i>	1/19, (5,3 ^{a,b})	2/14, (14,3 ^a)	0/32, (0,0 ^b)	0,036
<i>Demir +folik asit + vitamin B12 eksikliği anemisi</i>	1/19, (5,3 ^a)	0/14, (0,0 ^a)	0/32, (0,0 ^a)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup.

DEA; demir eksikliği anemisi, KHA; kronik hastalık anemisi.

Tanı alt gruplarına bakıldığında, ÜK'li hastalarda hastalık aktivitesi ile anemi sıklığı ve şiddeti arasında ilişki olduğu ancak anemi tipi ile hastalık aktivitesi arasında ilişki olmadığı gözlemlendi. Anemi sıklığının, ağır ÜK'li hastalarda hafif hastalığı olanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmış olduğu görüldü (p=0,015). Ayrıca hafif ÜK'de aneminin daha çok hafif (p=0,015), ağır ÜK'de ise orta şiddette olduğu saptandı (p=0,015) (Tablo 6.41).

Tablo 6.41. Ülseratif kolit hastalık aktivitesi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında ilişki

	Hastalık aktivitesi			
	<i>Hafif</i> (n=30)	<i>Orta</i> (n=18)	<i>Ağır</i> (n=13)	P* değeri
	n, %	n, %	n, %	
Anemi	11/30, (36,7 ^a)	10/18, (55,6 ^{a,b})	11/13, (84,6 ^b)	0,015
Anemi şiddeti				
<i>Hafif</i>	6/11, (54,5 ^a)	2/10, (20,0 ^{a,b})	0/11, (0,0 ^b)	0,015
<i>Orta</i>	4/11, (36,4 ^a)	5/10, (50,0 ^a)	10/11, (90,9 ^b)	0,015
<i>Ağır</i>	1/11, (9,1 ^a)	3/10, (30,0 ^a)	1/11, (9,1 ^a)	
Anemi tipi				
<i>DEA</i>	4/11 (36,4)	4/10, (40,0)	3/11, (27,3)	0,366
<i>DEA+KHA</i>	2/11 (18,2)	2/10, (20,0)	5/11, (45,5)	
<i>KHA</i>	0/11, (0,0)	0/10, (0,0)	1/11, (9,1)	
<i>Sınıflandırılmayan</i>	5/11, (45,5)	2/10, (20,0)	2/11, (18,2)	
<i>Demir +folik asit eksikliği anemisi</i>	0/11, (0,0)	2/10, (20,0)	0/11, (0,0)	
<i>Demir +folik asit + vitamin B12 eksikliği anemisi</i>	0/11, (0,0)	0/10, (0,0)	0/11, (0,0)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup.

DEA; demir eksikliği anemisi, KHA; kronik hastalık anemisi.

Crohn hastalığında hastalık aktivitesi ile anemi sıklığı arasında ilişki olduğu ancak anemi şiddeti ve tipi arasında anlamlı ilişki olmadığı saptandı. Ağır CH'li hastalarda anemi sıklığı diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,002$) (Tablo 6.42).

Tablo 6.42. Crohn hastalık aktivitesi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki

	Hastalık aktivitesi			
	<i>Hafif</i> (n=20)	<i>Orta</i> (n=5)	<i>Ağır</i> (n=24)	P* değeri
	n, %	n, %	n, %	
Anemi	7/20, (35,0 ^a)	2/5, (40,0 ^a)	20/24 (83,3 ^b)	0,002
Anemi şiddeti				
<i>Hafif</i>	3/7, (42,9)	0/2, (0,0)	2/20, (10,0)	0,261
<i>Orta</i>	4/7, (57,1)	2/2, (100,0)	16/20, (80,0)	
<i>Ağır</i>	0/7, (0,0)	0/2, (0,0)	2/20, (10,0)	
Anemi tipi				
<i>DEA</i>	3/7, (42,9)	2/2, (100,0)	4/20 (20,0)	0,201
<i>DEA+KHA</i>	1/7, (14,3)	0/2, (0,0)	9/20, (45,0)	
<i>KHA</i>	2/7, (28,6)	0/2, (0,0)	6/20, (30,0)	
<i>Sınıflandırılmayan</i>	0/7, (0,0)	0/2, (0,0)	1/20, (5,0)	
<i>Demir +folik asit eksikliği anemisi</i>	0/7, (0,0)	0/2, (0,0)	0/20, (0,0)	
<i>Demir +folik asit + vitamin B12 eksikliği anemisi</i>	1/7, (14,3)	0/2, (0,0)	0/20, (0,0)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup.

DEA; demir eksikliği anemisi, KHA; kronik hastalık anemisi.

İndetermine koliti olan hastalarda hastalık aktivitesi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında bir ilişki gözlenmedi (Tablo 6.43).

Tablo 6.43. İndetermine kolit hastalık aktivitesi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki

	Hastalık aktivitesi			
	<i>Hafif</i> (n=8)	<i>Orta</i> (n=4)	<i>Ağır</i> (n=1)	P* değeri
	n, %	n, %	n, %	
Anemi	1/8 (12,5)	2/4, (50,0)	1/1, (100,0)	0,119
Anemi şiddeti				
<i>Hafif</i>	0/1, (0,0)	1/2, (50,0)	0/1, (0,0)	0,287
<i>Orta</i>	1/1, (100,0)	1/2, (50,0)	0/1, (0,0)	
<i>Ağır</i>	0/1, (0,0)	0/2, (0,0)	1/1, (100,0)	
Anemi tipi				
<i>DEA</i>	0/1, (0,0)	1/2, (50,0)	1/1, (100,0)	0,287
<i>DEA+KHA</i>	0/1, (0,0)	1/2, (50,0)	0/1, (0,0)	
<i>KHA</i>	0/1, (0,0)	0/2, (0,0)	0/1, (0,0)	
<i>Sınıflandırılmayan</i>	0/1, (0,0)	0/2, (0,0)	0/1, (0,0)	
<i>Demir +folik asit eksikliği anemisi</i>	1/1, (100,0)	0/2, (0,0)	0/1, (0,0)	
<i>Demir +folik asit +B12 eksikliği anemisi</i>	0/1, (0,0)	0/2, (0,0)	0/1, (0,0)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

DEA; demir eksikliği anemisi, KHA; kronik hastalık anemisi.

6.2.3.13. ANCA/ASCA Pozitifliği

Çalışmamızda EBH'li hastalarda ASCA pozitifliği ile anemi görülme sıklığı arasında ilişki olduğu, ancak anemi şiddeti ve tipi arasında anlamlı ilişki olmadığı saptandı. ASCA pozitif olan EBH'li hastalarda anemi görülme sıklığı (%100) ASCA negatif olanlara göre (%41,1) istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0,001$). ANCA pozitifliği ile hem anemi sıklığı, hem de anemi tipi ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 6.44).

Tablo 6.44. ANCA ve ASCA pozitifliği/negatifliği ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki

	ANCA			ASCA		
	<i>Pozitif (n=34)</i>	<i>Negatif (n=57)</i>	<i>P* değeri</i>	<i>Pozitif (n=9)</i>	<i>Negatif (n=73)</i>	<i>P* değeri</i>
	n, %	n, %		n, %	n, %	
Anemi	18/34, (52,9)	29/57, (50,9)	0,849	9/9, (100,0)	30/73, (41,1)	0,001
Anemi şiddeti						
<i>Hafif</i>	3/18, (16,7)	5/29, (17,2)	0,895	3/9, (33,3)	4/30, (13,3)	0,249
<i>Orta</i>	12/18, (66,7)	21/29, (72,4)		6/9, (66,7)	21/30, (70,0)	
<i>Ağır</i>	3/18, (16,7)	3/29, (10,3)		0/9, (0,0)	5/30, (16,7)	
Anemi tipi						
<i>DEA</i>	5/18, (27,8)	12/29, (41,4)	0,445	2/9, (22,2)	13/30, (43,3)	0,467
<i>DEA+KHA</i>	6/18, (33,3)	8/29, (27,6)		4/9, (44,4)	8/30, (26,7)	
<i>KHA</i>	2/18, (11,1)	6/29, (20,7)		2/9, (22,2)	3/30, (10,0)	
<i>Sınıflandırılmayan</i>	4/18, (22,2)	3/29, (10,3)		1/9, (11,1)	6/30, (20,0)	
<i>Demir +folik asit eksikliği anemisi</i>	1/18, (5,6)	0/29, (0,0)		0/9, (0,0)	0/30, (0,0)	
<i>Demir +folik asit +B12 eksikliği anemisi</i>	0/18, (0,0)	0/29, (0,0)		0/9, (0,0)	0/30, (0,0)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

DEA; demir eksikliği anemisi, KHA; kronik hastalık anemisi.

6.2.3.14. Malnütrisyon

Çalışmamızda malnütrisyon ile anemi sıklığı arasında bir ilişki olduğu, ancak anemi şiddeti ve tipi arasında ise anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı. Malnütrisyonu olanlarda anemi sıklığı (%77,1) malnütrisyonu olmayanlara göre (%37,3) istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 6.45).

Tablo 6.45. Malnütrisyon ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasındaki ilişki

	Malnütrisyonu olan hastalar (n=48)	Malnütrisyonu olmayan hastalar (n=75)	p* değeri
	n, %	n, %	
Anemi	37/48, (77,1)	28/75, (37,3)	<0,001
Anemi şiddeti			
<i>Hafif</i>	5/37, (13,5)	9/28, (32,1)	0,259
<i>Orta</i>	27/37, (73)	16/28, (57,1)	
<i>Ağır</i>	5/37, (13,5)	3/28, (10,7)	
Anemi tipi			
<i>DEA</i>	12/37, (32,4)	10/28, (35,7)	0,269
<i>DEA+KHA</i>	11/37, (29,7)	9/28, (32,1)	
<i>KHA</i>	8/37, (21,6)	1/28, (3,6)	
<i>Sınıflandırılmayan</i>	5/37, (13,5)	5/28, (17,9)	
<i>Demir +folik asit eksikliği anemisi</i>	1/37, (2,7)	2/28, (7,1)	
<i>Demir +folik asit + vitamin B12 eksikliği anemisi</i>	0/37, (0,0)	1/28, (3,6)	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

DEA; demir eksikliği anemisi, KHA; kronik hastalık anemisi.

6.2.3.15. Anemi gelişimi için risk faktörleri

Anemisi olan hastalarla anemisi olmayan hastalar karşılaştırıldığında; ishal yakınması ($p=0,029$), hastalık lokalizasyonu ($p=0,002/p=0,016$), hastalık aktivitesi ($p<0,001$), hipotalbüminemi ($p<0,001$), ASCA pozitifliği ($p=0,001$), malnütrisyon ($p>0,001$), CRP ve ESH yüksekliği ($p=0,024/ p<0,001$) arasında ilişki olduğu gösterildi (Tablo 6.46).

Yapılan regresyon analizinde ağır hastalık aktivitesinin, anemi gelişme riskini hafif hastalık aktivitesine göre 4,4 kat artırdığı ($p=0,020$, OR=4,404, %95 GA: 1,257-15,425), ESH yüksekliğinin ise anemi gelişme riskini 2,9 kat artırdığı saptandı ($p=0,022$, OR=2,992, %95 GA: 1,171-7,649) (Tablo 6.47).

Tablo 6.46. Demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının anemi ile ilişkisi

	Anemisi olan EBH'li hastalar (n=65)	Anemisi olmayan EBH'li hastalar (n=58)	P* değeri
	n, %	n, %	
Cinsiyet			
<i>Kız</i>	30/60, (50,0)	30/60, (50,0)	0,537
<i>Erkek</i>	35/63, (55,6)	28/63, (44,4)	
Tanı yaşı (yıl)	9,3±5,6	10,2±5,0	0,332
Tanı yaş grupları			
<i><5 yaş</i>	17/28, (60,7)	11/51, (39,3)	0,634
<i>5-12 yaş</i>	26/51, (51,0)	25/51, (49,0)	
<i>>12 yaş</i>	22/44, (50,0)	22/44, (50,0)	
Semptom başlama yaşı (yıl)	8±5,9	9,1±5,2	0,209
Semptom süresi (ay)***	5,0, (1-110)	4,5, (1-132)	0,978
<i><6 ay</i>	33/63, (52,4)	30/63, (47,6)	0,885
<i>6-12 ay</i>	18/32, (56,3)	14/32, (43,8)	
<i>>12 ay</i>	14/28, (50,0)	14/28, (50,0)	
İnjestinal belirtiler	64/121, (52,9)	57/121, (47,1)	0,935
<i>İshal</i>	57/99, (57,6)	42/99, (42,4)	0,029
<i>Rektal kanama</i>	39/70, (55,7)	31/70, (44,3)	0,466
<i>Karın ağrısı</i>	37/77, (48,1)	40/77, (51,9)	0,158
<i>Kusma</i>	5/12, (41,7)	7/12, (58,3)	0,412
Ekstraintestinal bulgu	14/26, (53,8)	12/26, (46,2)	0,908
Perianal hastalık	14/22, (63,6)	8/22, (36,4)	0,263
Hastalık lokalizasyonu-ÜK			
<i>E1</i>	0/9, (0,0 ^a)	9/9, (100,0)	0,002
<i>E2</i>	12/26, (46,2 ^b)	1/264, (53,8)	
<i>E3</i>	16/22, (72,7 ^b)	6/22, (27,3)	
<i>E4</i>	8/17, (47,1 ^b)	9/17, (52,9)	
Hastalık lokalizasyonu-CH			
<i>L1</i>	2/11, (18,2 ^a)	9/11, (81,8)	0,016
<i>L2</i>	12/16, (75,0 ^b)	4/16, (25,0)	0,016
<i>L3</i>	11/15, (73,3 ^b)	4/15, (26,7)	0,016
<i>L4a</i>	3/5, (60,0 ^{a,b})	2/5, (40,0)	
<i>L4b</i>	1/1, (100,0 ^{a,b})	0/1, (0,0)	
Hastalık aktivitesi			
<i>Hafif</i>	19/58, (32,8 ^a)	39/58, (67,2)	<0,001
<i>Orta</i>	14/27, (51,9 ^a)	13/27, (48,1)	
<i>Ağır</i>	32/38, (84,2 ^b)	6/38, (15,8)	
Hipoalbüminemi	29/36, (80,6)	7/36, (19,4)	<0,001
CRP yüksekliği	27/40, (67,5)	13/40, (32,5)	0,024
ESH yüksekliği	51/75, (68,0)	24/75, (32,0)	<0,001
ANCA pozitifliği	18/34, (52,9)	16/34, (47,1)	0,849
ASCA pozitifliği	9/9, (100,0)	0/9, (0,0)	0,001
Malnütrisyon varlığı	37/48, (77,1)	11/48, (22,9)	<0,001

*Kikare analizi uygulanmıştır.

^{a,b}Farklılığın kaynaklandığı grup.

***Veriler ortalama± SD ve minimum-maksimum olarak verilmiştir.

Tablo 6.47. Anemi riskini öngören parametrelerin lojistik regresyon analizi

	B	S.E.	p	OR	%95 GA	
					Lower	Upper
İshal varlığı	-,086	,600	0,886	,918	,283	2,974
Hafif hastalık aktivitesi			0,062			
Orta hastalık aktivitesi	,696	,551	0,207	2,005	,681	5,903
Ağır hastalık aktivitesi	1,482	,640	0,020	4,404	1,257	15,425
Hipoalbuminemi	,746	,593	0,208	2,108	,660	6,737
CRP yüksekliği	-,010	,517	0,984	,990	,359	2,729
ESH yüksekliği	1,096	,479	0,022	2,992	1,171	7,649
Malnütrisyon	,802	,518	0,121	2,230	,808	6,154

7. TARTIŞMA

Enflamatuvar bağırsak hastalıkları (EBH), gastrointestinal sistemi tutan, atak ve remisyonlarla seyreden, multifaktöriyel, kronik, enflamatuvar bir hastalık grubudur (1-3). Crohn hastalığı ve ÜK olmak üzere başlıca iki fenotipi vardır (1-3). Bu iki fenotip dışında bir de İK formu da mevcuttur (1-3).

7.1. Demografik Verilerin Yorumlanması

Çocuklarda ve ergenlerde EBH'nin küresel epidemiyolojisi konusunda bir bilgi açığı olmakla birlikte, epidemiyolojik veriler pediatrik EBH insidansının arttığını göstermektedir (2). Prevalansın en yüksek olduğu yerler Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika ve Güney yarımkürede ise Avustralya'dır (6). Pediatrik EBH'nin %59-73'ünü CH, %24-32'sini ise ÜK oluşturmaktadır (56). Dünyanın çoğu bölgesinde CH, ÜK'den belirgin şekilde daha yaygındır. Hem CH hem de ÜK prevalansını bildiren 18 ülkeden 28 pediatrik çalışma sonuçlarına bakıldığında, çoğu çalışmada CH:ÜK oranı 2-3:1 'dir. Bu oran 5:1 ile en yüksek Kanada ve Yeni Zelanda'da saptanmış olup, bu bölgelerde CH'nin ÜK'ye göre daha yaygın olduğu görülmektedir. Buna karşılık, CH:ÜK prevalans oranının Kolombiya, Japonya, Porto Riko ve İsveç'te 1'in altında olduğu, ÜK'nin bu bölgelerde CH'den daha yaygın olduğu saptanmıştır (16). Ülkemizde yapılan 824 EBH'li çocuk hastanın dahil edildiği ulusal bir kayıt çalışmasında ÜK'li hasta oranı %60,2 bulunmuştur. Çalışmamızda da benzer şekilde %49,6 oranı ile ÜK tanısını alan hastalar EBH'li hastaların çoğunu oluşturmuştur. Pediatrik serilerde İK prevelansının %5 ile %33 arasında değiştiğini bildirilmektedir (56). Küçük çocuklarda daha yüksek oranlar görülmektedir (56). İki yaşından küçük çocuklarda İK oranı %33'lere kadar çıkmaktadır (56). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak EBH'li hastaların %10,6'sı İK tanısı almıştır.

Cinsiyet açısından bakıldığında EBH, Batı Avrupa ve Amerika'da kız çocuklarında daha sık görülürken Asya'da hastalarımızda olduğu gibi erkek çocuklarında daha sık görülmektedir (171). Bununla birlikte, çalışmamızda EBH'li hastalarda ve hasta alt grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Enflamatuvar bağırsak hastalığı her yaş grubunda görülen bir hastalıktır. Son epidemiyolojik veriler pediatrik EBH insidansının arttığını göstermektedir (2). Hastaların yaklaşık 1/3'i çocukluk veya ergenlik döneminde tanı almaktadır (5). Bazı çalışmalar başlangıç

yaşının azaldığını ortaya koymaktadır (6). Çok erken başlangıçlı EBH olarak sınıflandırılan 6 yaşın altındaki çocuklarda EBH görülme sıklığında çarpıcı bir artış gözlemlenmektedir (5). Ülkemizde yapılan 824 hastanın dahil edildiği ulusal bir kayıt çalışmasında ortanca tanı yaşının 12,5 yaş olduğu, hastaların %29,5'inin 10 yaş altında tanı aldığı bildirilmiştir. Altı yaş altında tanı alan hastaların oranı bu çalışmada %17,7 olarak bildirilmiştir (172). Çalışmamıza dahil edilen EBH'li hastaların tanı anındaki ortalama yaşı $9,7 \pm 5,3$ yıl olup, tanı anında hastaların %35'inin 6 yaşın altında olduğu gözlenmiştir. Çok erken başlangıçlı EBH nispeten nadir olmasına rağmen ülkemizde EBH hastalarının en hızlı büyüyen alt kümesi gibi görünmektedir. Akriba evliliklerinin sık görüldüğü hasta popülasyonumuzda genetik bozukluklar bu yaş grubunda önemli bir rol oynasa da çevresel tetikleyicilerinde katkıda bulunması muhtemeldir. Çalışmamızda CH'li hastaların ortalama tanı alma yaşı $8,3 \pm 5,6$ yıl olup, ÜK'li ve İK'li hastalara göre daha düşük olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, çalışmamızda çok erken başlangıçlı EBH'nin CH'de, adolesan başlangıçlı hastalığın ise ÜK'de anlamlı olarak daha fazla görüldüğü gözlenmiştir. Hastalarımızın %22'si 10 yaşından önce tanı almıştır. Kore'de yapılan 307 EBH'li çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada da tanı anındaki ortanca yaşın CH ve ÜK hastaları için 14,4 yıl olduğu ve hasta grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (3). Ortalama tanı yaşı 1222 hastanın dahil edildiği EUROKIDS çalışmasında 12,5 yıl olarak bildirilmiş olup, hastaların %20'sinin 10 yaşından küçük olduğu saptanmıştır (173).

Çalışmamızdaki EBH'li hastalarda semptom başlama yaşı ortalama $8,5 \pm 5,6$ yıl idi. Tanı alt gruplarına bakıldığında, semptom başlama yaşı CH'li hastalar için ortalama $6,5 \pm 5,5$ yıl olup, ÜK'li ($10,0 \pm 5,1$ yıl) ve İK'li ($9,3 \pm 5,8$ yıl) hastalara kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,004$).

Pediyatrik başlangıçlı EBH daha şiddetli klinik belirtilere ve tedavi açısından da karmaşık bir sürece sahiptir (56). Pediyatrik yaş aralığındaki EBH'nin başlıca belirti ve bulguları diğer hastalıklarla karışabilmekte; tanıda gecikmeye ve uygun olmayan tedavilere neden olabilmektedir (56). Japonya'da 243 pediyatrik EBH hastasının dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada ortanca semptom süresi 2,8 ay olarak saptanmıştır (174). Ulusal EBH kayıt verisinde tanı öncesi semptom süresinin ortanca 3 ay olduğu, tanıda gecikme süresinin en uzun CH'li hastalarda gözlemlendiği bildirilmiştir. Çalışmamızdaki EBH'li hastaların tanı öncesi semptom süresi 1 ile 132 ay arasında değişmekte olup, ortanca 5 ay'dır ve literatürle uyumludur.

Güney Kore’den Kwon ve arkadaşları, CH’li hastalar için semptom süresinin ortalama 3,4 ay olduğunu bildirmiştir. Önceden sağlıklı olan ve gastrointestinal belirtileri olmayan aniden ciddi şekilde hastalanan CH’li çocuklarda tanıya kadar geçen sürenin 1,2-1,5 ay gibi gibi çok kısa olduğunu ancak, karın ağrısı, ishal ve kilo kaybı gibi tanı öncesi gastrointestinal belirtileri olan hastalarda ise bu sürenin 26 aya kadar ulaştığını raporlamışlardır. Aynı çalışmada ÜK’li çocuklarda tanıya kadar geçen semptom süresinin ortalama 2,2 ay olduğu, karın ağrısı, kabızlık veya rektal kanama gibi gastrointestinal belirtisi olan ÜK’li hastalarda tanıya 12 aya kadar gecikme olabileceği bildirilmiştir (59).

Çalışmamızda tanı alt gruplarına baktığımızda, tanı öncesi semptom süresinin önceki çalışmalarla uyumlu olarak CH’li hastalarda daha uzun olduğu belirlenmiştir. Semptom süresi CH’li hastalarda ortalama 9 ay, ÜK’li hastalarda 5 ay, İK’li hastalarda ise 12 ay olarak saptanmıştır. En uzun semptom süresi CH’li bir hastada gözlenmiş olup, bu hastada tanı gecikmesi 4,5 yıla yaklaşmıştır. Çalışmalarda tanı öncesi semptom süresinde gözlenen bu farklılık, hasta popülasyonu, sağlık hizmetlerine erişim veya klinik farkındalık gibi faktörlerden kaynaklanabilir. Ayrıca CH’nin karın ağrısı, kilo kaybı gibi özgün olmayan belirtilerle başlaması ve ince bağırsak tutulumu nedeniyle tanısının ÜK’ye kıyasla daha karmaşık olması tanı gecikmesinde etkili olabilir. Ülseratif kolit daha dramatik başlangıçlı olup, rektal kanama gibi aileleri tedirgin eden belirgin semptomlarla ortaya çıkabilir, bu da erken tanıyı kolaylaştırabilir. Tanı gecikmesi, hastalığın ilerlemesine, komplikasyonlara ve büyüme-gelişme geriliğine yol açabilir. Crohn hastalarında erken teşhisi artırmak için klinisyenler hastalığın özgün olmayan semptomlarına karşı daha dikkatli olmalıdır. İshal, kilo kaybı, karın ağrısı ve büyümede duraklama gibi özgün olmayan belirtileri olan çocuklarda EBH ayırıcı tanıya mutlaka düşünülmeli ve tanıya gecikmeyi önlemek için bu hastalar pediatrik gastroenterolojiye zamanında yönlendirilmelidir (56).

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerin ailelerinde artmış EBH sıklığı hastalığın genetik olarak yatkın bireylerde ortaya çıktığı görüşünü desteklemektedir. Ebeveynler arasındaki akrabalığın birçok genetik hastalığa yatkınlık yarattığı bilinmektedir. Bununla birlikte EBH akraba evliliğinin az görüldüğü Amerika Birleşik Devletleri, Kuzey Avrupa ülkelerinde de sık görülmektedir. Son yapılan epidemiyolojik çalışmalarda EBH prevalansı Kuzey Avrupa için 100.000’de 58,9 ile 66,3 arasında değişmekte iken, Amerika Birleşik Devletleri’nin yer aldığı Kuzey Amerika bölgesi için bu oran 100.000’de 28,3 ile 63,6 arasında değişmektedir (16). Ülkemizden yapılan çok merkezli ulusal EBH kayıt çalışmasında hastaların %17,7’sinde ailede akrabalık evliliği olduğu gösterilmiştir (172). Çalışmamıza dahil edilen 123

EBH'li çocuğun %23,6'sının (n=29) ailesinde akrabalık öyküsü olduğu belirlenmiştir. Ülkemizde Türkiye İstatistik Kurumu 2023 verilerine göre akraba evliliği oranı %8,2 olup, çalışmamızda EBH'li çocukların ailelerinde gözlenen akraba evliliği oranı ülke geneline ve ulusal EBH kayıt verisine göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmanın doğası gereği hastaların yaşadığı yerle ilgili ayrıntılı veriye ulaşılamadığı için, bu durumun ülkemizde akraba evliliklerinin çok fazla görüldüğü bölgelerden gelen hastalardan kaynaklanıp kaynaklanmadığı konusunda kesin bir yorum yapılamamıştır.

Pozitif bir aile öyküsü, her yaşta hastalığın gelişmesi için yüksek bir risk teşkil eder; etkilenen bireylerde hastalık genellikle daha genç yaşta ortaya çıkar ve bağırsak dışı belirtilerin görülme olasılığı daha yüksektir (11). Epidemiyolojik çalışmalar, pediatrik EBH vakalarının %25-30'unda ailesel bir ilişkiyi olduğunu saptamıştır (1). Bununla birlikte, ikizlerde yapılan çalışmalar çok güçlü bir uyum göstermemiştir. Monozigotik ikizlerde CH görülme oranı %35-63 arasında iken, ÜK görülme oranı ise %16-18 arasındadır. Dizigotik ikizlerde ise oran %4 civarındadır (1) Literatürde CH hastalığında ÜK'ye göre aile öyküsünün daha sık görüldüğü bildirilmiştir (175). İran'dan Rahmani ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ailede EBH öyküsünün hastaların %16,4'ünde görüldüğü, ÜK'li hastalara kıyasla CH'li hastalarda daha fazla gözlemlendiği bildirilmiştir (176). Çok merkezli ulusal EBH kayıt verisinde EBH'li hastaların %8'inin ailesinde EBH öyküsü olduğu raporlanmıştır (172). Çalışmamızda EBH'li hastaların %9,8'inin (n=12) aile bireylerinde EBH olduğu saptanmış olup bu oran ulusal verilerle uyumludur. Hastalarımızın %3,3'ünün annesinde, %0,8'inin kardeşinde, %5,7'sinin ise diğer aile bireylerinde EBH öyküsü mevcuttu. İndetermine kolitli hastalarımızın hiçbirinin ailesinde EBH öyküsü olmadığı gözlenmiştir. Ülseratif kolitli hastalarımızda ailede EBH öyküsü (%14,8), CH'li hastalarımıza kıyasla (%6,1) daha fazla gözlenmesine rağmen tanı grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında çok merkezli bir Japon çalışmasında ailede EBH öyküsü hastaların %10,1'inde olup, CH'li çocuklar (%10,1) ile ÜK'li çocuklar (%9,9) arasında anlamlı fark görülmemiştir (174). Hem pediatrik hem erişkin EBH'li hastaların dahil edildiği çok merkezli Asya-Pasifik bölgesinden yapılan bir başka çalışmada ise, ailede EBH öyküsü Asyalılarda %3, Avustralyalılarda %17 olarak saptanmıştır. Asyalılardaki daha düşük ailede EBH öyküsü, bu hastalıkların popülasyonda var olma süresinin kısalığına bağlanmış olup, bu hastalıkların insidansı ve prevalansı arttıkça yükseleceği öngörülmüştür (177).

7.2. Klinik Bulguların ve Hastalık Şiddetinin Yorumlanması

Enflamatuvar bağırsak hastalığı, hem gastrointestinal hem de ekstraintestinal olmak üzere çok çeşitli belirti ve bulgularla ortaya çıkar (7). Bağırsak dışı belirtiler genellikle bağırsak hastalığı aktivitesi ile ilişkilidir ve gastrointestinal belirtilerden önce gelişebileceği gibi bunlarla eş zamanlı olarak da ortaya çıkabilir (52). Hastalık başlangıçta karın ağrısı, ishal, rektal kanama, kilo kaybı veya büyüme geriliği, kabızlık, ateş, ağız yaraları, solukluk, baş dönmesi ve dehidratasyonun dahil olduğu ancak bunlarla sınırlı olmayan oldukça heterojen bir belirti kümesiyle kendini gösterebilir (12). Karın ağrısı, kronik ishal, rektal kanama ve kilo kaybı hastalarda görülen yaygın belirtilerdendir (1). Çocukların %28'i kilo kaybı, büyüme geriliği, halsizlik, yorgunluk, anemi veya ateş gibi özgün olmayan belirtilerle de başvurabilir (7, 8). Daha nadir olarak peritonit, ince bağırsak tıkanıklığı, apandisit veya diğer cerrahi acil durumlar ilk başvuru nedeni olabilir (12). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda gastrointestinal sistem belirtileri hastaların %98,4'ünde görülmüştür. Hastalarımızda en sık görülen belirtiler sırasıyla ishal (%80,5), karın ağrısı (%77) ve rektal kanama (%70) olmuştur. Bunu %37,4 ile kilo kaybı ve %26,8 oranıyla ateş takip etmiştir. Çalışmamızda hastalığın alt grupları arasında başvuru yakınmaları açısından farklılık olduğu gözlenmiştir. Daha önceki çalışmalarda ÜK'li çocukların sıklıkla ishal (%98) ve rektal kanama (%83) ile, CH'li çocukların ise karın ağrısı, ishal (%67-80) ve kilo kaybı/büyüme geriliği (%55-90) ile başvurduğu saptanmıştır (8). Ülseratif kolitli hastalarımız literatüre benzer şekilde en sık rektal kanama (%85,2) başta olmak üzere karın ağrısı (%57,4) ve ishal (%47,5) ile, CH'li hastalarımız ise en sık karın ağrısı (%63,3), ishal (%65,3), kilo kaybı (%53,1) ve ateş (%42,9) şikayeti ile başvurmuştur.

Hastalarımızın %17,9'unda perianal hastalık olduğu, en sık anal fissürün (%59,1) görüldüğü belirlenmiştir. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda perianal hastalık gözlenen hastaların büyük kısmını (14/22; %63,6) CH'li hastalar oluşturmaktadır. Ülseratif kolit ve İK'li hastalara göre perianal hastalık CH'li hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık görülmüştür ($p=0,040$). Çalışmamızda CH'li hastaların %28,6'sında perianal hastalık gözlenmiştir. Çok merkezli ulusal EBH kayıt verisinde CH'li hastalarda perianal hastalık sıklığı %10,3 olarak bildirilmiştir. Kuzey Amerika ve Avrupa verilerine bakıldığında tanı anında CH'li hastalarda perianal hastalık sıklığının %3-15 olduğu görülmektedir (174). Asya Pasifik bölgesinde CH'li hastalarda perianal hastalık sıklığının daha yüksek olduğu, %10 ile %66 arasında değiştiği gözlenmektedir (174). Farklı coğrafik bölgelerde gözlenen perianal sıklığının değişken olması, bu durumun perianal lezyona yatkınlık yaratan bir genetik bileşenle ilişkili olabileceğini akla getirmektedir.

Tanı anında ekstraintestinal bulguların erişkin hastalara göre çocuklarda daha sık görüldüğü, pediatrik hastaların %28'inde mevcut olduğu, ancak tanı aldıktan sonraki yıllarda da ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (56,61-65). Çalışmamızdaki hastalarımızın %21,1'inde tanı anında ekstraintestinal bulgular saptanmış olup, bu oran literatür ile benzerdir. Hastalarımızda ekstraintestinal sistem tutulumu olarak en sık dermatolojik, kas-iskelet ve hematolojik tutulum görülmüştür. Göz tutulumu ve diğer ekstraintestinal bulguların gözlenmemesi, hasta grubumuzun özellikleri ve örneklem büyüklüğünün küçük olmasıyla ilişkili olabilir. Enflamatuvar barsak hastalığı olan çocuk hastalarda bağırsak dışı bulguların ÜK'ye (%10,3) kıyasla CH'de (%22,5) daha yaygın olduğu ve belirli bağırsak dışı bulguların prevalansının hastalık türleri arasında farklılık gösterdiği bildirilmiştir (62). Benzer şekilde çalışmamızda da ekstraintestinal bulgular CH'li hastalarda (%28,6) ÜK'li hastalara göre (%14,8) daha fazla görülmesine rağmen arada istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca dermatolojik tutulum CH'li hastalarda daha sık görülse de gruplar arasında ekstraintestinal tutulum tipi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum örneklem büyüklüğümüzün küçük olmasının istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın ortaya çıkmasını engellemiş olmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca, çalışma grubunun klinik özelliklerinin, hastalık aktivitesinin daha hafif olmasının, hastalık süresinin, genetik veya çevresel faktörlerin farklı olmasının da bu duruma etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar pediatrik başlangıçlı ÜK'lerin, genellikle erişkin başlangıçlı ÜK'lerde görülen hastalık fenotiplerinden daha yaygın ve daha şiddetli olduğunu ortaya koymaktadır (56). Erişkin başlangıçlı ÜK'lere (%24-33) kıyasla pediatrik ÜK'lerin büyük bir kısmı (%61-90) pankolit ile ortaya çıkmaktadır (56). Bu durum, pediatrik hastaların hastalık sürecine daha duyarlı olabileceğini ve enflamatuvar yanıtlarının daha belirgin olabileceğini göstermektedir. Tanı alt gruplarına göre çalışmamızdaki EBH'li hastaların hastalık yaygınlığını değerlendirdiğimizde, ÜK'li hastaların çoğunda yaygın tutulumun (E3 grubu) olduğu gözlenmiştir. Bu, önceki çalışmalardaki pankolit oranlarıyla örtüşmektedir ve pediatrik hastaların hastalığın başlangıcında daha yaygın ve şiddetli bir tablo sergileyebileceğini desteklemektedir.

Daha önceki çalışmalarda İK'li hastaların çoğunda hastalık lokalizasyonunun değişken olduğu, bazı çalışmalarda yaygın tutulumun, bazı çalışmalarda ise pankolit ya da sol taraf tutulumunun daha sık görüldüğü bildirilmiştir. (172,178,179). Çalışmamızda bu hasta grubunda sol kolon tutulumunun (%61,5) daha baskın olduğu gözlenmiş olup, bu durum literatürden pek de farklı değildir.

Crohn hastalarında erişkinlere benzer şekilde ileokolonik tutulum daha sık görülmektedir. EUROKIDS veri tabanı verilerine göre CH'li çocukların %53'ünde, ulusal pediatrik EBH kayıt verilerine göre ise %41,7'sinde ileokolonik tutulum gözlenmiştir. Çalışmamızda CH'li hastaların %32,2'sinde kolonik, %30,6'sında ise ileokolonik tutulum görülmüştür. İzole üst gastrointestinal tutulumu, EUROKIDS verilerine bakıldığında CH'li hastaların %4'ünde, ulusal pediatrik EBH kayıt verisine bakıldığında %1,4'ünde gözlenmiştir (172,173). Önceki çalışmalara benzer şekilde hastalarımızın sadece %2,1'inde üst gastrointestinal tutulum olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda CH'li hastaların fenotipine bakıldığında 45 hastada (%91,8) darlık ya da penetrasyon yokken 4 hastada (%8,2) darlık ve/veya penetrasyon saptanmıştır ve ulusal EBH kayıt verileri ile uyumludur. 2020 yılında yayınlanmış Japon ulusal verilerine bakıldığında çalışmamıza benzer şekilde CH'li hastaların %94,5'inde darlık ya da penetrasyon yokken, sadece %5,7'sinde darlık ve/veya penetrasyon saptanmıştır (174). Erişkin ve çocuk hastaların dahil edildiği Asya Pasifik EBH kayıt verisinde CH'li hastaların %36'sında darlık ve/veya penetrasyonla seyreden fenotipin baskın olduğu görülmüştür. Asya Pasifik bölgesinde gözlenen bu farklılığın hafif etkilenen hastaların başlangıçta tamamlayıcı ya da alternatif tedavi seçeneklerine yönelmesi nedeniyle geç tanı alması ya da hafif semptomu olan hastaların gözden kaçırılmış olmasıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (177).

7.3. Hastaların Antropometrik Verilerinin Yorumlanması

Azalmış besin alımı, malabsorpsiyon, ishal veya oksidatif stres gibi faktörlere bağlı kilo kaybının EBH'nin yaygın bir belirtisi olduğu iyi bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda tanı anında CH'li hastaların %70'inde ve ÜK'li hastaların ise %34'ünde kilo kaybı olduğu gösterilmiştir (5,7). Çalışmamızda kilo kaybı CH'li hastaların %53,1'inde, ÜK'li hastaların ise %26,2'sinde gözlenmiş olup, bu veriler genel olarak literatürle uyumludur. Zayıflık çalışmamızda EBH'li hastaların %17,9'unda saptanmış olup, çok merkezli ulusal EBH kayıt verileriyle (%18,5) uyumludur. 2018 yılında yapılan ulusal taramada ülkemizdeki çocukların %1,7'sinin zayıf olduğu saptanmıştır. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda zayıflık sıklığının genel topluma göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda bozulmuş beslenme ve kronik enflamasyon nihayetinde doğrusal büyümede bozukluğa yol açabilir. Bodurluk pediatrik EBH'li hastaların %11 ile %22 sinde bildirilen önemli bir bulgudur (180-182). Ulusal EBH kayıt verisine göre ülkemizdeki EBH'li çocukların %9,9' unun bodur olduğu bildirilmiştir (172). Çalışmamızdaki EBH'li hastaların %72,4'ünün boyu normal sınırlardaydı, bu karşılık %25,2'si

bodurdu. Bu oran önceki çalışmaların oranlarına benzerdi. Literatüre bakıldığında büyüme geriliği CH'de ÜK'ye kıyasla daha sık görülmektedir (12). Çalışmalar, CH'li çocukların yaklaşık %40'ında, ÜK'li çocukların ise yaklaşık %10'unda büyüme geriliğinin olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda büyüme geriliği CH'li hastaların %38,8'inde, ÜK'li hastaların ise %16,4'ünde saptanmıştır. Bu veriler literatür ile uyumludur.

Çalışmamız yeni tanı alan her üç EBH hastasının birinde malnütrisyon olduğunu, ayrıca yeni tanı alan her üç EBH hastasının birinin malnütrisyon riski altında olduğunu ortaya koymuştur. Hem malnütrisyon görülme sıklığı hem de malnütrisyon gelişme riski CH'li hastalarda diğer hasta gruplarına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca ağır hastalığı olan EBH'li çocuklarda malnütrisyon sıklığının ve malnütrisyon gelişme riskinin hafif/orta hastalığa kıyasla daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular mevcut literatür bilgisini desteklemekte, beslenme bozukluklarını önlemek için beslenme değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır (183). Son yayınlanan kılavuzlarda da beslenme değerlendirilmesinin EBH'li hastaların yönetiminde önemli bir bileşen olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca EBH alevlenme riski uygun bir diyet ile azaltılabilir ve yaşa uygun bir beslenme durumu ile uzun vadeli komplikasyonlar önenebilir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda diyet içeriğinin değerlendirilmesi, antropometri, vücut kompozisyonu ve puberte açısından hastaların düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir (184,185).

Son veriler EBH'li çocukların beslenme durumunun değiştiğini, özellikle ÜK'li çocuklarda aşırı kilolu olma ve şişmanlığın sık görüldüğünü göstermektedir (186). Enflamatuvar bağırsak hastalığında yapılan kesitsel çalışmalar EBH'li yetişkinlerin yaklaşık %15-40'ının şişman, %20-40'ının ise aşırı kilolu olduğunu göstermektedir. Benzer bir eğilim EBH'li pediatrik hastalarda da gözlenmektedir. Kuzey Amerika'dan yapılan bir çalışmada CH'li çocukların %9-10'unun, ÜK'li çocukların ise %20-34'ünün tanı anında aşırı kilolu olduğu gösterilmiştir (187). Çok merkezli başka bir çalışmada ise EBH'li çocukların %23,6'sının BKİ'sinin 85.Persentilin üzerine olduğu, bu hastaların %9,5'inin BKİ'sinin 95.persentilin üzerine olduğu bildirilmiştir (187). Çalışmamızda EBH'li hastalarda şişmanlık sıklığı (%2,4) ulusal EBH kayıt verinde bildirilen orana (%4,2) yakındır; ancak önceki uluslararası raporlara göre belirgin düşüktür. Bu, farklı beslenme alışkanlıkları, genetik geçmiş ve çevresel faktörlerle açıklanabilir. Ayrıca genel popülasyonda aşırı kilolu olma yaygınlığının coğrafi bölgelere göre belirgin farkını da yansıtır olabilir.

7.4. Laboratuvar Bulgularının Yorumlanması

Kronik karın ağrısı ve ishal olan çocuklarda EBH bulgularını taramak için laboratuvar değerlendirmesi rutin olarak yapılır (71). Hem tanı koymaya hem de yönetim için temel oluşturmaya yardımcı olabilir (71). Literatüre bakıldığında tanı anında sık görülen anormal laboratuvar bulguları arasında anemi, trombositoz, hipoalbuminemi ve enflamatuvar belirteçlerde yükseklik sayılabilir (57). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık görülen laboratuvar bozuklukları anemi (%52,8), trombositoz (%40,7), hipoalbuminemi (%29,3), ESH (%61) ve CRP (%32,5) yüksekliği olmuştur. Yapılan çalışmalar akut faz reaktanlarının CH'li hastaların yaklaşık %90'ında yüksek saptandığını ve bu oranın ÜK'li hastalarda daha düşük olduğunu göstermektedir (52). Çalışmamızda da literatürdekine benzer şekilde CRP yüksekliği CH'li hastalarda (%49) diğer gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık görülmüştür. Bu durum CH'li hastaların daha şiddetli sistemik enflamasyon ile seyredebileceği görüşünü desteklemektedir.

Amerika'dan yapılan bir çalışmada Alper ve arkadaşları pediatrik EBH'li hastalarda %33'e varan oranlarda enflamatuvar belirteçlerin normal düzeyde olduğunu göstermiştir (188). Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 18 merkezin dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada hafif CH'si olanların %21'inde, hafif ÜK'si olanların %54'ünde trombosit sayısı, ESH, albumin ve hemoglobin düzeylerinin hepsinin normal olduğu, buna karşılık orta şiddette CH'si olan çocukların sadece %3,8'inde, orta şiddette ÜK'si olan çocukların ise sadece %4,3'ünde bu dört testin normal olduğu gösterilmiştir (71). Bizim çalışmamızda EBH'li hastalarımızın %47,2'sinde hemoglobin düzeyi, %67,5'inde CRP, %39'unda ESH düzeyi, %59,3'ünde trombosit sayısı ve %70,7'sinde albumin düzeyinin normal olduğu bulundu. Bu nedenle, normal laboratuvar sonuçları EBH'yi dışlamamaktadır, klinik olarak EBH'den şüphelenildiğinde ileri değerlendirmeyi engellememelidir (5,8).

7.5. EBH Hastalarında Aneminin Yorumlanması

7.5.1. Anemi Sıklığı

Anemi, EBH'nin en yaygın ekstraintestinal belirtilerinden biridir (9). Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda hem tanı hem de izlem sırasında anemi prevalansını değerlendiren birçok çalışma vardır (9). Dünya Sağlık Örgütü'nün anemi kriterlerine göre, EBH'li çocuklarda anemi prevalansı tanı anında %44 ile %78, bir yıllık izlemde ise %25 ile %58 arasında değişmektedir (10,71,130-137). Pels ve arkadaşları, yeni EBH tanısı almış

çocukların %78'sinde anemi olduğunu, %58'inde ise DEA bulunduğunu bildirmişlerdir (138). Anemi insidansının EBH'li çocuklarda yetişkinlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (9). Daha önceki çalışmalara benzer şekilde EBH'li hastalarımızın %52,8'inde anemi saptanmıştır. Araştırmaların bazısında ÜK'li hastalara kıyasla CH'li hastalarda, bazısında ise CH'li hastalara kıyasla ÜK'li hastalarda aneminin daha fazla görüldüğü, bazı çalışmalarda ise anemi sıklığı açısından tanı alt grupları arasında fark görülmediği raporlanmıştır (10,130,189,190). Ülkemizden yapılan 40 EBH'li çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada ÜK'li hastalarda CH'li hastalara kıyasla aneminin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Crohn'lu hastalarda aneminin daha fazla görülmesinin nedeninin hastalığın doğası gereği sistemik enflamasyonun daha ağır olması, ince bağırsak tutulumuna bağlı demir, B12 ve folik asit emilim bozukluklarının daha sık görülmesiyle ilişkili olabileceği öne sürülürken, ÜK'li hastalarda ise kanamanın daha fazla olmasıyla ilişkilendirilmiştir (201). Araştırmamızda anemi sıklığı CH'li hastalarda hafif artmış olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

7.5.2. Anemi Şiddeti

Anemi; şiddetine, hemoglobinin düşme hızına ve eşlik eden komorbid durumlara bağlı olarak çeşitli belirtilere neden olabilir (9). Hemoglobinde ani bir akut düşüş hipoksiye neden olabilir ve kardiyovasküler sistemi önemli ölçüde olumsuz etkileyebilir. Çalışmamızda anemisi olan 65 EBH hastasının, %21,5'inde hafif, %66,2'sinde orta, %12,3'ünde ise ağır şiddette anemi saptanmıştır. İskandinav'dan yapılan bir çalışmada tanı anında EBH'li çocukların %43,5'inde anemi olduğu, bu hastaların %17,4'ünde ağır şiddette olduğu raporlanmıştır (131). İsviçre'den yapılan, 749 erişkin ve çocuk hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada tanı anında EBH'li hastaların %20'sinde orta, %10,3'ünde ise ağır şiddette anemi olduğu bildirilmiştir (130). Almanya ve Avusturya'dan 90 merkezden 3554 hastanın dahil edildiği bir EBH kayıt verisinde anemisi olan EBH'li çocukların %94'ünün hafif, sadece %6'sının ağır anemisi olduğu gösterilmiştir (189). Verilerimiz literatürle uyumlu olup, bu dağılım, aneminin önemli bir klinik problem olduğunu göstermektedir. Anemisi olan EBH'li çocuklarda aneminin şiddetine göre, enflamasyon belirteçleri ve beslenme durumu dikkate alınarak bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları benimsenmelidir.

7.5.3. Anemi Tipi

Enflamatuvar bağırsak hastalığında aneminin karmaşık ve çok faktörlü bir etiyolojisi vardır, ancak çoğunlukla DEA ve KHA'nın bir kombinasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Demir eksikliği; yetersiz demir alımı, aşırı kan kaybı, zayıf demir emilimi ve depolanmış

demirin yeniden kullanımının enflamasyona bağı engellenmesi gibi birçok faktörden kaynaklanabilir. Ayrıca vitamin eksiklikleri (B12 vitamini ve folik asit eksikliği gibi), hemoliz veya EBH tedavisi için kullanılan ilaçlara bağı miyelosüpresyon da anemiye neden olabilir (9). Hastalarımızın anemi etiyojisi incelendiğinde, literatürle uyumlu olarak DEA'nın (%33,9) en sık görüldüğü, ikinci sırada ise DEA ve KHA'nın birlikte görüldüğü miks tip aneminin (%30,8) geldiği saptanmıştır. Filmann ve arkadaşları yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, Avrupa'daki erişkin EBH'li hastalarda anemi prevalansının %24 olduğunu, bu hastaların %57'sinde DEA'nın mevcut olduğunu bildirmişlerdir (191). Hollanda'da pediatrik EBH'li hastalarda yapılan başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, yeni EBH tanısı almış çocukların %78'sinde anemi olduğu, %58'inde ise sadece DEA bulunduğu bildirilmiştir (138).

Çalışmamızda tanı alt gruplarına bakıldığında, CH'li hastalarda KHA sıklığı diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu durum CH'nin sistemik enflamasyonla daha fazla ilişkili olmasıyla açıklanabilir. Ana başvuru şikayetlerinden biri rektal kanama olan ÜK'li hastalarda en sık DEA görülmekle birlikte, tanı grupları arasında fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, ÜK'li hastalarda sınıflandırılmayan anemi, İK'li hastalarda ise demir ve folik asit eksikliğinin birlikte görüldüğü anemi tipi diğer gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık görülmüştür. Bu durum, gastrointestinal sistemin tutulum yeri, yaygınlığı, enflamasyonun şiddeti ile ilişkili olarak hastalık alt gruplarında farklı mekanizmalarla ortaya çıkan farklı anemi tiplerinin görülebileceğine işaret etmektedir.

7.5.4. Anemi Risk Faktörleri

Pediatrik EBH hastalarında aneminin gelişimi ve kalıcılığı bir dizi risk faktörü ile ilişkilendirilmiştir (9). Bazı çalışmalar anemi ile kız cinsiyet arasında ilişki olduğunu göstermiştir; ancak bu görüş bütünüyle kabul edilmemiştir. Kız cinsiyette artmış anemi prevalansı adet kanaması gibi diğer kayıplarla açıklanmaktadır. Shentova-Eneva R. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dahil edilen çoğu kız hasta ergenlik döneminde olmasına rağmen cinsiyet ve anemi sıklığı arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (128,190). Sonuç olarak EBH'li çocuklarda iki cinsiyet arasında anemi oluşumu açısından istatistiksel fark bulmayan araştırmalar da vardır (132,192-194). Gözlemlenen bu tür farklılıklar, incelenen popülasyonla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bizim çalışmamızda da diğer bazı çalışmalarda gösterildiği gibi EBH'li çocuklarda cinsiyetle anemi sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda anemisi olan EBH'li çocukların gerek tanı yaşı gerekse semptom başlama yaşı, anemisi olmayanlara kıyasla hafif düşük olmakla birlikte, anemisi olan ve olmayan EBH'li çocukların ortalama tanı yaşı ve semptom başlangıç yaşı arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda anemi sıklığı ve yaş ilişkisi çok az çalışmada irdelenmiş olup, bir çalışmada CH'li hastalarda tanı yaşı ile anemi arasında ilişki olduğu ancak bu ilişkinin ÜK'li hastalarda gözlenmediği bildirilmiştir (192). Bu çalışmada tanı yaşı 15-18 yaş arasında olan CH'li hastalarda anemi görülme sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir (192). Bir başka çalışmada da buna benzer şekilde CH'li ergenlerde erken başlangıçlı hastalara kıyasla anemi sıklığının artmış olduğu raporlanmış olup, bu durum büyüme ve ergenlik döneminde artan demir ihtiyacıyla ilişkilendirilmiştir (189). Aynı çalışmada yaşla birlikte tanı anında anemi sıklığının arttığı ancak şiddetli anemi oranının azaldığı ortaya konulmuştur (189). Bizim çalışmamızda ise anemi sıklığı 5 yaş altındaki çocuklarda daha sık görülmekle birlikte, yaş grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla bağlantılı olarak, çalışmamızda anemi en fazla çok erken başlangıçlı tipte, en az ise erken başlangıçlı tipte görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum daha küçük yaşta başlayan hastalığın daha ağır bir hastalık fenotipi ile ilişkili olmasıyla açıklanabilir (179).

Hastalık süresi arttıkça anemi de dahil olmak üzere çeşitli laboratuvar bozukluklarının görülme olasılığının artacağı öngörülebilir. Bununla birlikte EBH'li çocuklarda hastalık süresi ve anemi ilişkisi hakkında literatürde veri yoktur, mevcut veriler erişkin çalışmalarıyla sınırlıdır. Brezilya'dan ve ülkemizden yapılan erişkin araştırmalarına benzer şekilde çalışmamızda semptom süresi ile anemisi arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (195,202). Sonuç olarak, veriler hastalık süresi ile anemi sıklığı arasında anlamlı bir bağlantı olmadığını, aneminin gelişiminde hastalık süresinden ziyade, hastalığın aktivitesi, enflamasyon düzeyi, beslenme durumu ve malabsorpsiyon gibi başka faktörlerin daha belirleyici olduğunu göstermektedir.

Enflamatuvar bağırsak hastalığında anemi gelişiminde diyetle düşük demir alımı, CH'de görüldüğü gibi mukozal hastalık nedeniyle demir emiliminin azalması, hem ÜK hem CH'de görüldüğü gibi iltihaplı/ülser mukozadan demir kaybı ve sitokinler tarafından yönlendirilen kronik enflamasyon başta olmak üzere birçok faktör rol oynar. Kolite bağlı kanamalar anemiye yol açan önemli bir neden olsa da çalışmamızda rektal kanaması olan ve olmayan hastalar arasında anemi sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşılık, anemi ishali olan hastalarda ishali olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Bu duruma rektal kanamalı hastaların çocuk gastroenteroloji polikliniklerine daha erken, ishali olan çocukların

ise daha geç yönlendirilmesi yol açmış olabilir. Bununla bağlantılı olarak çalışmamızda rektal kanaması olan EBH'li hastalarda KHA istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha az görülmüştür ($p=0,004$).

Enflamatuvar bağırsak hastalığında anemi en sık görülen ekstraintestinal bulgu olmasına rağmen perianal hastalık ile anemi arasındaki ilişkiye dair kanıtlar yetersizdir (196). Perianal hastalık daha ağır hastalık fenotipi ile ilişkilendirilse de çalışmamızda perianal hastalıkla anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durum örneklem büyüklüğümüzün yeterli olmamasıyla ilişkili olabilir.

Enflamatuvar bağırsak hastalıkları esas olarak sindirim sistemini etkileyen ancak sıklıkla ekstraintestinal belirtiler ile ilişkili olan kronik hastalıklardır. Vegh ve arkadaşlarının 678 erişkin EBH'li hastayı dahil ettikleri çok merkezli bir çalışmada, ekstraintestinal belirtilerin ÜK'de hastalığın genç yaşta başlangıcıyla, yaygınlığıyla ve fenotipiyle, hem CH hem de ÜK'de tedavi stratejileriyle ilişkili olduğu ortaya konmuştur (197). Önemli olarak, anemi hem CH hem de ÜK'de, hastalık başlangıç yaşı (CH: $p = 0,001$, ÜK: $p = 0,04$), hastalık yaygınlığı (CH: $p = 0,02$, ÜK: $p < 0,001$), steroid ve AZA kullanımı ($p < 0,001$), cerrahi gereksinimi (CH: $p < 0,001$, ÜK: $p = 0,002$) ve hastaneye yatış ihtiyacı (CH: $p = 0,004$, ÜK: $p < 0,001$) ile ilişkili bulunmuştur (197). Bu bulgular, ekstraintestinal bulguların ve aneminin, EBH hastalarında hastalık şiddetini ve uzun vadeli klinik sonuçları tahmin etmede önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (197). Bizim çalışmamızda ise ekstraintestinal bulguları olanlar ile olmayanlara bakıldığında anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında anlamlı fark görülmemiştir. Ekstraintestinal bulgusu olan hastalarda KHA (%21,4) ekstraintestinal bulgusu olmayanlara göre (%11,8) daha sık görülmesine rağmen, istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Ekstraintestinal tutulumların alt kırılımlarına bakıldığında ise yeterli hasta sayısına ulaşamadığı için istatistiksel fark belirlenememiştir.

Tam kan sayımı, akut faz reaktanları, albümin düzeyi EBH'li hastalarda rutin olarak bakılmakta, özellikle CRP düzeyinin anemisi olan hastalarda çalışılması önerilmekte olup, tanı çalışmasının da bir parçasıdır. Ayrıca bu testler hastalık aktivitesi ve yaygınlığı ile bağlantılıdır. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda yapılan çalışmalarda akut faz reaktan yüksekliği, hipoalbüminemi, trombositoz ile anemi arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (130,131,183,189,192). Çalışma sonuçlarımız literatür verilerini desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda CRP yüksekliği olanlarda KHA'nın daha sık, ESH düzeyi normal olan hastalarda ise DEA'nın daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Bu durum da

enflamasyonla KHA arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. *Anti-Saccharomyces cerevisiae* antikorları fırıncı mayasının hücre duvarına karşı yönlendirilmiş antikordur. Bu antikor CH'de serumda bulunur. Crohn hastalığını ÜK'den ayırmada %56 duyarlılığa, %88 özgüllüğe sahiptir (198,199). Ayrıca, ASCA pozitif CH'li hastalarda darlık ve penetran davranış, daha erken başlangıç ve perianal hastalık dahil olmak üzere ağır hastalık riski daha yüksektir. Literatürde ANCA/ASCA pozitifliği ile anemi arasındaki ilişkiye dair kanıt mevcut değildir. Çalışmamızda ASCA pozitif olan EBH'li hastalarda anemi görülme sıklığı, ASCA negatif olanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Bu durum, ASCA pozitifliğinin daha çok CH'li hastalarda pozitif olması ve bu hastaların daha ağır bir kliniğe sahip olmalarıyla ilişkili olabilir.

Enflamatuvar bağırsak hastalığında hastalığın tutulumu ve anemi arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Shentova ve arkadaşlarının pediatrik EBH'li hastalarda yaptığı bir çalışmada pankoliti olan ÜK'li hastalarda aneminin en sık (%37,1), sınırlı rektal tutulumu olan hastalarda ise en az (%11,1) görüldüğü raporlanmıştır (190). Sjöberg ve arkadaşlarının yapmış olduğu ICURE çalışmasında benzer sonuçlar bildirilmiş olup, aneminin sınırlı rektal tutulumu olan ÜK'li hastalarda diğer lokalizasyonlara kıyasla anlamlı olarak daha az görüldüğü bildirilmiştir (130). Çalışmamızda da daha önceki çalışma sonuçlarına benzer şekilde sınırlı rektum tutulumu olan ÜK'li hastaların hiçbirinde anemi saptanmamıştır. Buna karşılık anemi en sık yaygın tutulumu olan ÜK'li hastalarda görülmüştür. Hastalık yaygınlığındaki artışla birlikte artan enflamasyon ve kan kaybının bu duruma neden olduğu düşünülmektedir. Hastalık lokalizasyonu ile anemi arasındaki ilişki CH'li hastalarda da gözlenmiş olup, diğer lokalizasyonlara kıyasla sadece terminal ileuma lokalize hastalıkta (L1) aneminin daha az görüldüğü bildirilmiştir (130,190). Çalışmamız mevcut literatür verilerini desteklemektedir.

Aktif hastalığın anemi gelişimini belirleyen en önemli faktör olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Benzer şekilde, çalışmamızda da ağır EBH'li hastalarda anemi sıklığı orta ve hafif hastalığı olanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Bu durum hastalık alt gruplarında da gözlenmiştir. Ağır hastalık durumlarında anemi oranının daha yüksek olması, mukozal enflamasyonun şiddetlenmesine, kan kaybına ve besin emiliminin bozulmasına bağlı olabilir. Bu bulgu, aneminin sadece bağımsız bir belirti olmadığını, hastalığın aktivitesini de yansıtabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, hastalık aktivitesi ile anemi şiddeti arasında da bir ilişki olduğu bazı çalışmalarda ortaya konulmuştur. İsviçre'den yapılan geniş bir çalışmada, şiddetli hastalığı olanlarda orta şiddetteki anemi sıklığının hafif hastalığı olanlara kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir (190). Çalışma verilerimiz literatür

verilerini desteklemektedir. Çalışmamızda hastalık aktivitesi arttıkça anemi şiddetinin de arttığı gözlenmiştir. Hafif şiddette anemi hafif hastalığı olan EBH'li çocuklarda, orta şiddetteki anemi ise ağır hastalığı olan EBH'li çocuklarda daha sık görülmüştür ($p=0,007$, $p=0,007$). Benzer bulgular hastalık alt gruplarında da gözlenmiştir.

Demir eksikliği anemisi ve KHA, EBH'li çocuklarda aneminin en sık görülen nedenidir ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (200). Çalışmamızda da DEA ve KHA birlikteliğinin, ağır EBH'li hastalarda daha sık görülmesi şaşırtıcı değildir ($p=0,036$). Buna karşın hastalık alt gruplarında hastalık aktivitesi ve anemi tipi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum örneklem boyutunun küçük olmasıyla ilişki olabilir.

Enflamatuvar bağırsak hastalığı ilişkili anemi, hastalık alevlenmelerine bağlı kan kaybı ve malabsorbsiyonla ilişkilidir. Çalışmamızda klinik belirtilerle anemi arasındaki ilişki de incelendiğinde klinik belirtilerle anemi arasında bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Solukluk, ishal ve kilo kaybı anemisi olan EBH'li hastalarda anemisi olmayanlara göre anlamlı olarak daha sık görülmüştür ($p=0,033$, $p=0,004$, $p=0,014$). Alt gruplara bakıldığında, anemisi olan ÜK'li hastalarda kilo kaybı, anemisi olan CH'li hastalarda ise ishal daha fazla gözlenmiştir ($p=0,036$, $p=0,022$). İndetermine kolitli hastalarda ise anemi ile klinik belirti ve bulgular arasında ilişki saptanmamıştır.

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda anemi aynı zamanda beslenme ve büyüme bozukluklarına katkıda bulunabilir. Polonya'dan yapılan 70 pediatrik EBH hastasının dahil edildiği bir çalışmada anemisi olan ÜK'li çocuklarda deri kıvrım kalınlığının ve BKİ z skorunun daha düşük olduğu, zayıflık sıklığının ise daha yüksek olduğu gösterilmiştir (183). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, anemisi olan EBH'li hastalarda malnütrisyon sıklığının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (%77,1'e karşılık %22,9; $p<0,001$).

Çalışmamızda tüm değişkenler için tek değişkenli analiz yapılarak anemisi olan ve olmayan çocuklar için veriler karşılaştırılmıştır. Tek değişkenli analizde 8 bağımsız değişken anemi riskinin daha yüksek olmasıyla anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir. Bunlar; ishal ($p=0,029$), hastalık lokalizasyonu ($p=0,002/p=0,016$), hastalık aktivitesi ($p<0,001$), hipotalbüminemi ($p<0,001$), ASCA pozitifliği ($p=0,001$), malnütrisyon ($p>0,001$), CRP ve ESH yüksekliği ($p=0,024/ p<0,001$) dir. Regresyon analizinde hastalık aktivitesi ve ESH düzeyi yüksek olan hastalarda anemi gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ağır hastalık aktivitesinin anemi gelişme riskini 4,4 kat artırdığı ($p=0,020$, OR=4,404, %95 GA: 1,257-

15,425), ESH yüksekliğinin ise 2,9 kat artırdığı belirlenmiştir ($p=0,022$, $OR=2,992$, %95 GA: 1,171-7,649).

Anemi enflamatuvar bağırsak hastalarında görülen en sık ekstraintestinal belirtilerden birisidir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda aneminin yaygınlığı ve risk faktörleri genetik, çevresel ve kültürel faktörlerdeki farklılıklar sebebiyle farklı bölgelerde farklılık gösterebilir. Literatürde anemi ve EBH ile ilgili pek çok çalışma yer almaktadır. Ancak EBH'li çocuklarda anemi daha çok DEA ve KHA olarak ele alınmış olup, anemi etiyolojisini ve şiddetini yaş, cinsiyet, hastalık aktivitesi, hastalık yaygınlığı, semptom süresi, laboratuvar bulguları, malnütrisyon gibi faktörlerle bir bütün olarak ele alan çalışma bulunmamaktadır. Enflamatuvar bağırsak hastalarında anemi sıklığı ve risk faktörlerini ele aldığımız bu çalışma ile literatürdeki bu eksiklik kapatılmaya çalışılmıştır. Çalışmamızın güçlü yanları laboratuvar verilerinin tek bir merkezde yapılmış olması ve örneklem büyüklüğünün literatürdeki birçok pediatrik çalışmadan daha fazla olması sayılabilir. Çalışmamızın sınırlılıkları; retrospektif doğası gereği bazı hastalara ulaşamamış olması, kapsadığı zaman aralığı düşünüldüğünde bazı dönemlerde laboratuvar da ilgili testlerin bulunmamasına bağlı çalışılamaması ve hasta verilerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılamaması sayılabilir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın örneklemini Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalında 1 Ocak 2002 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında EBH tanısını alan ve tanı anında tam kan sayımına, demir profiline, vitamin B12 ve folik asit düzeylerine bakılmış toplam 123 hasta oluşturmuştur. Çalışmaya dahil edilen her hastanın EBH tipi, cinsiyeti, semptom başlama yaşı, tanı yaşı, hastalık başlangıç tipi, semptom süresi, başvuru yakınması, anne-baba arasında akrabalık varlığı, ailede EBH öyküsü ve tanı anındaki antropometrik ölçümleri, hastalık aktivitesi, laboratuvar bulguları oluşturulan standart bir form eşliğinde dosya bilgilerinden kaydedilmiştir. Toplanan bulgular istatistiksel olarak incelenmiş olup, tanı anında anemi olup olmadığı, anemi varsa derecesi, etiyojisi ve risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

1. Çalışmaya dahil edilen 123 hastanın 61'i ÜK (%49,6), 49'u CH (%39,8), 13'ü ise (%10,6) İK tanısı almıştır.
2. Hastaların semptom başlama yaşı ortalaması $8,5 \pm 5,6$ yıl iken, tanı yaşı ortalaması $9,7 \pm 5,3$ yıldır. Tanı anında 28 hasta (%22,7) 5 yaş altında, 51 hasta (%41,4) 5-12 yaş arasında, 44 hasta (%35,7) 12 yaşından büyüktü. Tanı anında ÜK'li hastaların yaş ortalaması $10,6 \pm 4,9$ yıl, CH'li hastaların yaş ortalaması $8,3 \pm 5,6$ yıl, İK'li hastaların ise $10,5 \pm 5,3$ yıl idi. Gruplar arasında tanı yaşı açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p=0,105$). Semptom başlama yaşı ÜK'li hastalarda $10,0 \pm 5,1$ yıl, CH'li hastalarda $6,5 \pm 5,5$ yıl, İK'li hastalarda ise $9,3 \pm 5,8$ yıl idi. Ülseratif kolitli hastaların semptom başlama yaşı CH'li hastalara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,004$).
3. Çalışmaya alınan 123 hastanın 60'ı (%48,8) kız ve 63'ü (%51,2) erkek idi. *Alt grup analizi* yapıldığında E/K oranı ÜK'li hastalarda 1, CH'li hastalarda 1,1, İK'li hastalarda 0,8 idi ve gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
4. Hastaların ortalama semptom süresi 1 ile 132 ay arasında değişmekte olup ortalama 5 ay idi. Ortanca semptom süresi ÜK'li hastalarda 3 (1-48) ay, CH'li hastalarda 9 ay (1-132 ay), İK'li hastalarda ise 12 ay (1-16,5 ay) idi. Hastalık süresi CH'li hastalara kıyasla ÜK'li hastalarda anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur ($p=0,005$).

5. Akriba evliliği öyküsü hastaların %23,6'sında saptamıştır. Akriba evliliğinden doğan 29 hastanın ebeveynlerinin %82,1'inde 1. derece kuzen akrabalığı, %7,1'inde 2. Derece kuzen akrabalığı, %10,7'sinde ise diğer derecelerde akrabalık olduğu tespit edilmiştir. Crohn hastalarının %32,7'sinde, ÜK'li hastaların %16,4'ünde, İK'li çocukların %23,1'inde ailede akrabalık öyküsü mevcuttu. Ailede akrabalık öyküsü açısından tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
6. Çalışmaya dahil edilen 123 hastanın 12'sinde (%9,8) ailede EBH öyküsü vardı. Beş (%41,7) hastanın anne ve/veya babasında, 7 (%58,3) hastanın diğer akrabalarında EBH öyküsü mevcuttu. Crohn hastalarının %6,1'inde, ÜK'li hastaların %14,7'sinde ailede EBH öyküsü vardı. İndetermine kolitli çocukların hiçbirinin ailesinde EBH öyküsü olmadığı tespit edilmiştir. Ailede EBH öyküsü açısından tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
7. İki hasta dışında tüm olgularda (%98,4) gastrointestinal sistem belirtileri mevcut idi. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar arasında en sık görülen belirtiler sırasıyla; ishal (%80,5), karın ağrısı (%62,6), rektal kanama (%56,9), kilo kaybı (%37,4), ateş (%26,8) ve halsizlik (%25,2) idi. Rektal kanama diğer iki gruba kıyasla ÜK'li çocuklarda ($p<0,001$), kilo kaybı, ateş, büyüme geriliği ve anoreksi ÜK'li çocuklara kıyasla CH'li çocuklarda ($p=0,013$, $p=0,005$, $p=0,008$ ve $p=0,024$), halsizlik ise İK'li hastalara kıyasla CH'li çocuklarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık görülmüştür ($p=0,032$).
8. Çalışmamızda ÜK'li çocukların %59'unda yaygın tutulum/pankolit, CH'li hastaların %63,3'ünde ise kolonik/ileokolonik tutulum gözlenmiştir.
9. Crohn hastalarının fenotipi hastaların 45'inde (%91,8) darlık ve penetrasyon bulunmayan tip (B1) idi. Hastaların birinde (%2,1) darlık (B2), 3'ünde (%6,1) penetrasyon (B3) olan fenotip gözlenmiştir. Crohn hastalarının hiçbirinde hem darlık hem penetrasyon olan fenotip gözlenmemiştir.
10. Tanı anında ÜK'li hastaların %49,2'sinde hafif, %29,5'inde orta, %21,3'ünde ağır hastalık aktivitesi saptanmıştır. Crohn hastalarının %40,8'inde hafif, %10,2'sinde orta, %49'unda ise ağır hastalık aktivitesi belirlenmiştir. İndetermine kolitli hastaların ise %61,5'inde hafif, %30,8'inde orta, %7,7'sinde ağır hastalık aktivitesi görülmüştür. Hasta grupları arasında hastalık aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
11. Çalışmaya katılan hastaların %25,2'si bodur (%58'i orta derecede, %42'si ağır derecede bodur), hastaların %17,9'u zayıf (%59'u orta derece %41'i ağır derece

zayıf), %2,4'ü ise şişman idi. Beslenme durumu normal olan hasta sayısı CH'li hastalarda diğer iki gruba kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p=0,007$). Zayıflık CH'li hastalarda daha sık görülmekle birlikte, tanı grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir, ancak bodurluk sıklığı CH'li hastalarda diğer iki gruba kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,019$). Şişmanlık sadece ÜK'li 3 hastada gözlenmiş olup, CH'li ve İK'li hastaların hiçbirinde gözlenmemiştir.

12. Hastaların 48'inde (%38,1) malnütrisyon olduğu gözlenmiştir. Tanı grupları arasında, malnütrisyon sıklığı CH'li hastalarda diğer gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Hastaların %37,4'ünün BKİ ve BGA $< \%10$ olduğu, malnütrisyon gelişme riski altında olduğu saptanmıştır. Crohn hastalığı olanlarda malnütrisyon gelişme riski diğer gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,022$).
13. Beş yaş altı çocuklarda bodurluk diğer yaş gruplarına kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla gözlenmiştir ($p=0,035$).
14. Hastalık aktivitesi ağır olan hastalarda beslenme durumu normal olan hasta sayısı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ($p<0,001$). Hastalık aktivitesi hafif olan hastalarda malnütrisyon ($p=0,003$) ve zayıflık ($p=0,001$) sıklığının istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu, hastalık aktivitesi ağır olan hastalarda ise bodurluk sıklığının daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,001$).
15. Ülseratif kolitli hastalarda, orta ve ağır hastalığı olanlarda malnütrisyon ($p=0,026$) ve zayıflığın ($p=0,005$) hafif hastalığa göre daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Normal beslenme durumunun ağır CH'li çocuklarda hafif hastalığı olanlara kıyasla daha az görüldüğü ($p<0,001$), orta-ağır hastalığı olanlarda malnütrisyon ($p<0,001$) ve zayıflığın ($p=0,005$), ağır hastalık aktivitesine sahip olanlarda ise bodurluğun anlamlı olarak daha sık görüldüğü saptanmıştır ($p=0,002$). Ağır CH'li hastalarda hem malnütrisyon ($p<0,001$) hem de malnütrisyon gelişme riski sıklığının ($p=0,002$) hafif hastalığı olanlara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. İndetermine koliti olan hastalarda ise hastalık aktivitesi ile beslenme durumu arasında ilişki görülmemiştir.
16. Ekstraintestinal bulgular EBH'li çocukların 26'sında (%21,1) saptanmıştır. Tanı alt grupları arasında ekstraintestinal bulgular açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,05$). Hastalarımızda en sık (%42,3) dermatolojik sistem

tutulumu saptanmış olup, dermatolojik sistem içinde de en sık (%81,8) oral aft/ülser gözlenmiştir.

17. Perianal hastalık belirti/bulgu hastaların 22'sinde (%17,9) saptanmıştır. Perianal hastalık CH'li hastaların 14'ünde (%28,6), ÜK'li hastaların 7'sinde (%11,5), İK'li hastaların ise birinde (%7,7) görülmüştür. Diğer gruplara kıyasla CH'li hastalarda perianal hastalık istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık gözlenmiştir ($p=0,040$).
18. Hastaların %2,4'ünde lökopeni, %17,9'unda lökositoz, %40,7'sinde trombositoz, %32,5'inde CRP yüksekliği, %61'inde ESH yüksekliği ve %29,3'ünde hipotalbüminemi görülmüştür. C-reaktif protein yüksekliği diğer tanı gruplarına kıyasla CH'li çocuklarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık gözlenmiştir ($p=0,044$). Tanı alt gruplarına bakıldığında, diğer hasta gruplarına kıyasla CH'li hastalarda CRP düzeyinin ($p=0,044$) ve beyaz küre sayısının ($p=0,017$) istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek, serum albümin düzeyinin ise daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p=0,002$).
19. Hemogloblin düzeyi açısından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,069$).
20. Tanı grupları kıyaslandığında, diğer iki gruba göre CH'li hastalarda MCV ($p=0,038$), MCH ($p=0,040$), DDBK ($p=0,010$) ve TDBK ($p=0,035$) düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük, RDW düzeyi ise ($p=0,006$) istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
21. Crohn hastalığı olan çocuklarda serum ferritin düzeyinin ($p=0,041$) diğer hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Hipoferritinemi 34'ü (%69,4) CH'li, 52'si (%85,2) ÜK'li, 12'si (%92,3) İK'li hasta olmak üzere toplam 98 (%79,7) hastada saptanmış olup, hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
22. Tanı grupları arasında serum folik asit ve vitamin B12 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.
23. Çalışmaya alınan 123 hastanın 65'inde (%52,8) anemi saptanmıştır. Anemisi olan EBH'li hastaların 14'ünde (%21,5) hafif, 43'ünde (%66,2) orta, 8'inde (%12,3) ise ağır derecede anemi olduğu, EBH'li hastalarda en sık orta derece aneminin görüldüğü saptanmıştır. Tanı alt gruplarına bakıldığında, 61 ÜK'li hastanın 32'sinde (%52,5), 49 CH'li hastanın 29'unda (%59,2), 13 İK'li hastanın 4'ünde (%30,8) anemi olduğu gözlenmiştir. Her üç hastalık grubunda en sık orta derece aneminin görüldüğü belirlenmiştir.

24. Hastaların 98'inde (%79,7) demir eksikliği, 40'ında (%32,5) folik asit eksikliği, 16'sında (%13) vitamin B12 eksikliği saptanmış olup, gruplar arasında demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
25. Anemi etiyolojisi incelendiğinde, DEA EBH'li çocuklarda en sık görülen anemi nedeni olup; hastaların %33,9'unda görülmüştür. Kronik hastalık anemisi olguların %13,8'inde, DEA ve KHA birlikteliği hastaların %30,8'inde gözlenirken, olguların %15,4'ünde sınıflandırılmayan anemi saptanmıştır. Daha nadir olarak, olguların %4,6'sında demir ve folik asit eksikliği anemisi, %1,5'inde demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin birlikte olduğu anemi tespit edilmiştir.
26. Kronik hastalık anemisinin CH'li çocuklarda diğer hastalara göre ($p=0,008$), demir ve folik asit eksikliğinin bir arada görüldüğü anemi tipinin İK'li hastalarda CH'li hastalara göre ($p=0,008$), sınıflandırılmayan anemi tipinin ise ÜK'li çocuklarda diğer hastalara göre ($p=0,008$) daha sık görüldüğü belirlenmiştir.
27. Anemisi olan EBH'li hastalarda ishal ($p=0,033$), kilo kaybı ($p=0,004$) ve solukluk ($p=0,014$) anemisi olmayan çocuklara kıyasla anlamlı olarak daha sık görülmüştür. Alt tanı gruplarına bakıldığında, anemisi olan ÜK'li hastalarda kilo kaybı ($p=0,036$), CH'li hastalarda ise ishal ($p=0,022$) anemisi olmayanlara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık gözlenmiştir. İndetermine kolitli hastalarda ise anemisi olan ya da olmayan hastalar arasında tanı anındaki belirti ve bulgular açısından fark saptanmamıştır.
28. Kronik hastalık anemisi erkek hastalarda, sınıflandırılmayan anemi ise kız hastalarda daha sık gözlenmesine rağmen, cinsiyet ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
29. Anemi olanların tanı yaşı ortalaması $9,3\pm5,6$ yıl iken, anemi olmayanların ortalama tanı yaşı $10,2\pm5,0$ yıl idi. Tanı yaşı açısından arada anlamlı bir fark saptanmamıştır. Anemi sıklığı, şiddeti ve tipi ile tanı yaş grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
30. Anemi olanların semptom başlangıç yaş ortalaması $8,0\pm5,9$ yıl iken, anemi olmayanların $9,1\pm5,2$ yıl olup arada anlamlı bir fark bulunmamıştır. Anemi en fazla çok erken başlangıçlı tipte, en az ise erken başlangıçlı tipte görülmüş olmakla birlikte, hastalık başlangıç tipi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.
31. Anemi olanların ortanca semptom süresi 5 (1-110) ay iken, anemi olmayanların ortanca semptom süresi ise 4,5 (1-132) ay olup, arada anlamlı bir fark

bulunmamıştır. Semptom süresi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

32. İntestinal semptomlar ile anemi arasındaki ilişkiye bakıldığında, anemi sıklığı ile ishal arasında bir ilişki olduğu ($p=0,029$) ancak rektal kanama, karın ağrısı ve kusma arasında ilişki olmadığı saptanmıştır. Ayrıca, anemi şiddetiyle intestinal semptomlar arasında ilişki bulunamamıştır. Buna karşılık rektal kanama ile KHA arasında negatif bir ilişki olduğu, rektal kanaması olan hastalarda KHA'nın daha az görüldüğü belirlenmiştir ($p=0,004$). Bununla birlikte diğer intestinal belirtilerle anemi tipi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.
33. Çalışmamızda perianal hastalıkların varlığı ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
34. Ekstraintestinal bulgusu olan hastalarda KHA (%21,4) ekstraintestinal bulgusu olmayanlara göre (%11,8) daha sık görülmesine rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Ekstraintestinal bulgular ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ekstraintestinal tutulumların alt kırılımları için yeterli hasta sayısına ulaşamadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır.
35. Anemisi olan EBH'li hastaların ortalama serum CRP düzeyi ($25,2 \pm 40,1$ mg/dL), anemisi olmayanlara kıyasla ($9,5 \pm 17,6$ mg/dL) istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,003$). Bununla bağlantılı olarak, CRP yüksekliği olan EBH'li hastalarda anemi görülme oranı (%67,5) CRP düzeyi normal olanlara kıyasla (%45,8) anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,024$). Bununla birlikte, CRP yüksekliği ile anemi şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. C-reaktif protein düzeyi yüksek olan hastalarda KHA daha sık görülürken, CRP düzeyi normal olan hastalarda ise sınıflandırılmayan anemi tipi istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla görülmüştür ($p=0,003$).
36. Anemisi olan EBH'li hastaların ortalama serum ESH düzeyi ($38,8 \pm 28,6$ mm/sa) anemisi olmayanlara ($20,4 \pm 18,4$ mm/sa) kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Buna paralel olarak ESR yüksekliği olan EBH'li hastalarda anemi görülme oranı (%68) ESH düzeyi normal olanlara kıyasla (%29,2) anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Bununla birlikte ESH ile anemi şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır. Demir eksikliği anemisi, ESH düzeyi normal olan hastalarda ESH düzeyi yüksek olanlara kıyasla daha sık görülmüştür ($p=0,038$).

37. Çalışmamızda anemisi olan EBH'li hastalarda ortalama serum albümin düzeyi $3,5 \pm 0,8$ g/dL, anemisi olmayanlarda $4 \pm 0,5$ g/dL olup, arada anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hipoalbüminemisi olan EBH'li hastalarda anemi görülme oranı (%80,6) albümin düzeyi normal olanlara kıyasla (%41,4) anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Hipoalbüminemi ile anemi şiddeti ve tipi açısından bir ilişki saptanmamıştır ($p = 0,154$).
38. Çalışmamızda anemisi olan EBH'li hastalarda ortalama trombosit sayısı $489,280 \pm 168,840/\text{mm}^3$ olup, anemisi olmayan hastalara ($358,000 \pm 104,350 \text{ mm}^3$) kıyasla istatistiksel açısından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Bununla ilişkili olarak, trombositozu olan EBH'li hastalarda anemi görülme oranı (%78) trombositozu olmayan hastalara göre (%35,6) anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Buna karşılık, trombositoz ile anemi şiddeti ve tipi arasında bir ilişki saptanmamıştır.
39. Rektum ile sınırlı tutulumu (E1) olan ÜK'li hastaların hiçbirinde anemi görülmemiş olup, anemi en sık yaygın tutulumu olan (E3) ÜK'li hastalarda gözlenmiştir ($p = 0,005$). Ülseratif kolitli hastalarda tutulum yaygınlığı ile anemi şiddeti ve tipi arasında ilişki saptanmamıştır.
40. Distal 1/3 ileum $\pm$ sınırlı çekal hastalığı (L1) olan CH'li hastalarda anemi en az görülmüştür. Bu hasta grubunda görülen anemi sıklığı kolon tutulumu (L2), ileum ve kolon tutulumu (L3) olan hastalara kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p = 0,016$). Crohn hastalarında tutulum yaygınlığı ile anemi şiddeti ve tipi arasında ilişki saptanmamıştır.
41. Çalışmamızda İK'li hastalarda tutulum yaygınlığı ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında ilişki saptanmamıştır.
42. Ağır EBH'li hastalarda anemi sıklığı orta ve hafif hastalığı olanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Anemi şiddeti ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki olduğu, hafif şiddetteki aneminin hafif EBH'li hastalarda, orta şiddetteki aneminin ise ağır EBH'li hastalarda daha sık görüldüğü belirlenmiştir ($p = 0,007$, $p = 0,007$). Hastalık aktivitesi ile anemi tipi arasında da ilişki olduğu, hafif EBH'li hastalara kıyasla ağır EBH'li hastalarda DEA ve KHA birlikteliğinin daha sık görüldüğü saptanmıştır ($p = 0,036$). Ayrıca, orta şiddette hastalığı olan EBH'li hastalarda da DEA en sık görülen anemi tipi olmasına rağmen, demir ve folik asit eksikliğinin birlikte görüldüğü anemi tipinin ağır hastalığı olanlara kıyasla bu hasta grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık görüldüğü tespit edilmiştir ($p = 0,036$).

43. Tanı alt gruplarına bakıldığında, ÜK'li hastalarda hastalık aktivitesi ile anemi sıklığı ve şiddeti arasında ilişki olduğu, ancak anemi tipi ile hastalık aktivitesi arasında ilişki olmadığı gözlenmiştir. Ağır ÜK'li hastalarda anemi sıklığının hafif hastalığı olanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmış olduğu görülmüştür ($p=0,015$). Ayrıca hafif ÜK'de aneminin daha çok hafif ($p=0,015$), ağır ÜK'de ise orta şiddette olduğu saptanmıştır ($p=0,015$).
44. Crohn hastalığında hastalık aktivitesi ile anemi sıklığı arasında ilişki olduğu, ancak anemi şiddeti ve tipi arasında anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır. Ağır CH'li hastalarda anemi sıklığı diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,002$).
45. İndetermine koliti olan hastalarda hastalık aktivitesi ile anemi sıklığı, şiddeti ve tipi arasında bir ilişki gözlenmemiştir.
46. Çalışmamızda EBH'li hastalarda ASCA pozitifliği ile anemi görülme sıklığı arasında ilişki olduğu, ancak anemi şiddeti ve tipi arasında anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır. ASCA pozitif olan EBH'li hastalarda anemi görülme sıklığı (%100) ASCA negatif olanlara göre (%41,1) istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). ANCA pozitifliği ile hem anemi sıklığı, hem de anemi tipi ve şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
47. Çalışmamızda malnütrisyon ile anemi sıklığı arasında ilişki olduğu, ancak anemi şiddeti ve tipi ile anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Malnütrisyonu olanlarda anemi sıklığı (%77,1) malnütrisyonu olmayanlara göre (%37,3) istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).
48. Anemisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında; anemi ile ishal yakınması ($p=0,029$), hastalık lokalizasyonu ($p=0,002/p=0,016$), hastalık aktivitesi ($p<0,001$), hipoalbuminemi ($p<0,001$), ASCA pozitifliği ($p=0,001$), malnütrisyon ($p>0,001$), CRP ve ESH yüksekliği ($p=0,024/ p<0,001$) arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.
49. Yapılan regresyon analizinde ağır hastalık aktivitesinin, anemi gelişme riskini hafif hastalık aktivitesine göre 4,4 kat artırdığı ($p=0,020$, OR=4,404, %95 GA: 1,257-15,425), ESH yüksekliğinin ise anemi gelişme riskini 2,9 kat artırdığı saptanmıştır ($p=0,022$, OR=2,992, %95 GA: 1,171-7,649).

9. KAYNAKLAR

1. Kapoor A, Bhatia V, Sibal A. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Indian Pediatr.* 2016;53(11):993-1002.
2. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, Shouval DS, Kowalik M, Peng K, et al. Very early onset inflammatory bowel disease: a clinical approach with a focus on the role of genetics and underlying immune deficiencies. *Inflammatory bowel diseases.* 2020;26(6):820-42.
3. Park S, Kang B, Kim S, Choi S, Suh HR, Kim ES, et al. Comparison between Pediatric Crohn's Disease and Ulcerative Colitis at Diagnosis in Korea: Results from a Multicenter, Registry-Based, Inception Cohort Study. *Gut Liver.* 2022;16(6):921-9.
4. Wlazło M, Kierkuś J. Dual biologic therapy for the treatment of pediatric inflammatory bowel disease: a review of the literature. *Journal of Clinical Medicine.* 2022;11(7):2004.
5. Subedi S, Behrle Yardley AL, Shapiro JM. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *R I Med J (2013).* 2022;105(10):8-13.
6. Kern I, Schoffer O, Richter T, Kiess W, Flemming G, Winkler U, et al. Current and projected incidence trends of pediatric-onset inflammatory bowel disease in Germany based on the Saxon Pediatric IBD Registry 2000-2014 -a 15-year evaluation of trends. *PLoS One.* 2022;17(9):e0274117.
7. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *Bmj.* 2017;357:j2083.
8. Rubalcava NS, Gadepalli SK. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *Adv Pediatr.* 2021;68:121-42.
9. Goyal A, Zheng Y, Albenberg LG, Stoner NL, Hart L, Alkhouri R, et al. Anemia in Children With Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper by the IBD Committee of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(4):563-82.
10. Wiskin AE, Fleming BJ, Wootton SA, Beattie RM. Anaemia and iron deficiency in children with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2012;6(6):687-91.
11. Légeret C, Furlano R, Köhler H. Therapy Strategies for Children Suffering from Inflammatory Bowel Disease (IBD)-A Narrative Review. *Children (Basel).* 2022;9(5).
12. Conrad MA, Rosh JR. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64(3):577-91.
13. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19 Suppl A:5a-36a.
14. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314-21.
15. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2014;147(5):990-1007.e3.

16. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, Mak JWY, Kaplan GG, Ng SC, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1147-59.e4.
17. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(25):2741-63.
18. Kofla-Dłubacz A, Pytrus T, Akutko K, Sputa-Grzegorzółka P, Piotrowska A, Dzięgiel P. Etiology of IBD-Is It Still a Mystery? *Int J Mol Sci*. 2022;23(20).
19. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222-7.
20. Eindor-Abarbanel A, Healey GR, Jacobson K. Therapeutic Advances in Gut Microbiome Modulation in Patients with Inflammatory Bowel Disease from Pediatrics to Adulthood. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22).
21. Roncoroni L, Gori R, Elli L, Tontini GE, Doneda L, Norsa L, et al. Nutrition in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022;14(4).
22. Balzola F, Cullen G, Ho G-T, Russell RK. The role of the environment in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease Monitor*. 2013;14(1).
23. Gerasimidis K, Gkikas K, Stewart C, Neelis E, Svolos V. Microbiome and paediatric gut diseases. *Arch Dis Child*. 2022;107(9):784-9.
24. Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, Stagg AJ, McCarthy NE, Galleron N, et al. Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2020;158(1):176-88.e7.
25. Milajerdi A, Sadeghi O, Siadat SD, Keshavarz SA, Sima A, Vahedi H, et al. A randomized controlled trial investigating the effect of a diet low in fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols on the intestinal microbiome and inflammation in patients with ulcerative colitis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):201.
26. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(2):154-63.
27. Chan SS, Luben R, van Schaik F, Oldenburg B, Bueno-de-Mesquita HB, Hallmans G, et al. Carbohydrate intake in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(11):2013-21.
28. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Inflammatory bowel disease in the elderly is associated with worse outcomes: a national study of hospitalizations. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(2):182-9.
29. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2925-31.
30. Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, Seagroatt V. Appendicectomy, tonsillectomy, and inflammatory bowel disease: a case-control record linkage study. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56(7):551-4.

31. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(1):171-6.
32. Meir M, Burkard N, Ungewiß H, Diefenbacher M, Flemming S, Kannapin F, et al. Neurotrophic factor GDNF regulates intestinal barrier function in inflammatory bowel disease. *J Clin Invest.* 2019;129(7):2824-40.
33. Meir M, Flemming S, Burkard N, Bergauer L, Metzger M, Germer CT, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor promotes barrier maturation and wound healing in intestinal epithelial cells in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015;309(8):G613-24.
34. Engevik MA, Luk B, Chang-Graham AL, Hall A, Herrmann B, Ruan W, et al. Bifidobacterium dentium Fortifies the Intestinal Mucus Layer via Autophagy and Calcium Signaling Pathways. *mBio.* 2019;10(3).
35. Johansson ME, Larsson JM, Hansson GC. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4659-65.
36. Leon-Coria A, Kumar M, Workentine M, Moreau F, Surette M, Chadee K. Muc2 Mucin and Nonmucin Microbiota Confer Distinct Innate Host Defense in Disease Susceptibility and Colonic Injury. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2021;11(1):77-98.
37. Ferreira P, Cavalcanti AS, Silva G. Linear growth and bone metabolism in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr (Rio J).* 2019;95 Suppl 1:59-65.
38. Wardle EN. Th-17 lymphocytes. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010;21(5):954-6.
39. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):91-9.
40. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol.* 2007;8(9):950-7.
41. Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Saito R, et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2008;57(12):1682-9.
42. Neumann C, Scheffold A, Rutz S. Functions and regulation of T cell-derived interleukin-10. *Semin Immunol.* 2019;44:101344.
43. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012;491(7422):119-24.
44. Burke JP, Mulsow JJ, O'Keane C, Docherty NG, Watson RW, O'Connell PR. Fibrogenesis in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(2):439-48.
45. Li C, Kuemmerle JF. Mechanisms that mediate the development of fibrosis in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(7):1250-8.
46. McKaig BC, McWilliams D, Watson SA, Mahida YR. Expression and regulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinases by intestinal myofibroblasts in inflammatory bowel disease. *Am J Pathol.* 2003;162(4):1355-60.
47. Warnaar N, Hofker HS, Maathuis MH, Niesing J, Bruggink AH, Dijkstra G, et al. Matrix metalloproteinases as profibrotic factors in terminal ileum in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(9):863-9.

48. Kofla-Dlubacz A, Matusiewicz M, Krzystek-Korpacka M, Iwanczak B. Correlation of MMP-3 and MMP-9 with Crohn's disease activity in children. *Dig Dis Sci*. 2012;57(3):706-12.
49. O'Sullivan S, Gilmer JF, Medina C. Matrix metalloproteinases in inflammatory bowel disease: an update. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:964131.
50. Schaefer JS, Attumi T, Opekun AR, Abraham B, Hou J, Shelby H, et al. MicroRNA signatures differentiate Crohn's disease from ulcerative colitis. *BMC Immunol*. 2015;16:5.
51. Müller KE, Dezsőfi A, Cseh Á, Szűcs D, Vass N, Nemes É, et al. Adherence to the Porto Criteria Based on the Hungarian Nationwide Pediatric Inflammatory Bowel Disease Registry (HUPIR). *Front Pediatr*. 2021;9:710631.
52. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(1):79-94.
53. Day AS, Ledder O, Leach ST, Lemberg DA. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol*. 2012;18(41):5862-9.
54. Cesa K, Cunningham C, Harris T, Sunseri W. A Review of Extraintestinal Manifestations & Medication-Induced Myocarditis and Pericarditis in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*. 2022;14(6):e26366.
55. Martins AL, Fróes RSB, Zago-Gomes MDP. Prevalence, phenotype and medication for the pediatric inflammatory bowel disease population of a state in Southeastern Brazil. *World J Clin Pediatr*. 2022;11(4):341-50.
56. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg*. 2017;26(6):349-55.
57. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015;169(11):1053-60.
58. Diefenbach KA, Breuer CK. Pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(20):3204-12.
59. Kwon YH, Kim YJ. Pre-diagnostic Clinical Presentations and Medical History Prior to the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2013;16(3):178-84.
60. Däbritz J, Gerner P, Enninger A, Claßen M, Radke M. Inflammatory Bowel Disease in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(19):331-8.
61. Jang HJ, Kang B, Choe BH. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. *Transl Pediatr*. 2019;8(1):4-15.
62. Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, Straumann A, Biedermann L, Zeitz J, et al. Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence, Presentation, and Anti-TNF Treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(2):200-6.
63. Guariso G, Gasparetto M, Visonà Dalla Pozza L, D'Inca R, Zancan L, Sturniolo G, et al. Inflammatory bowel disease developing in paediatric and adult age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(6):698-707.
64. Grossman BJ, DeBenedetti CD. Extraintestinal manifestations of chronic inflammatory bowel disease in children. *Proc Inst Med Chic*. 1970;28(3):119.

65. Stawarski A, Iwańczak B, Krzesiek E, Iwańczak F. [Intestinal complications and extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel disease]. *Pol Merkur Lekarski*. 2006;20(115):22-5.
66. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(1):63-8.
67. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, LeLeiko NS, Mack DR, Evans JS, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(2):140-5.
68. Fuller MK. Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Special Considerations. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1177-83.
69. Sabery N, Bass D. Use of serologic markers as a screening tool in inflammatory bowel disease compared with elevated erythrocyte sedimentation rate and anemia. *Pediatrics*. 2007;119(1):e193-9.
70. Cabrera-Abreu JC, Davies P, Matek Z, Murphy MS. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. *Arch Dis Child*. 2004;89(1):69-71.
71. Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths A, Bousvaros A, et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2007;119(6):1113-9.
72. Benor S, Russell GH, Silver M, Israel EJ, Yuan Q, Winter HS. Shortcomings of the inflammatory bowel disease Serology 7 panel. *Pediatrics*. 2010;125(6):1230-6.
73. Papp M, Lakatos PL. Serological studies in inflammatory bowel disease: how important are they? *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(4):359-64.
74. Amre DK, Lu SE, Costea F, Seidman EG. Utility of serological markers in predicting the early occurrence of complications and surgery in pediatric Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(3):645-52.
75. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):795-806.
76. Cohen SA, Klevens AI. Use of capsule endoscopy in diagnosis and management of pediatric patients, based on meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):490-6.
77. Gralnek IM, Cohen SA, Ephrath H, Napier A, Gobin T, Sherrod O, et al. Small bowel capsule endoscopy impacts diagnosis and management of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective study. *Dig Dis Sci*. 2012;57(2):465-71.
78. Lin TK, Erdman SH. Double-balloon enteroscopy: pediatric experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(4):429-32.
79. Barth BA, Channabasappa N. Single-balloon enteroscopy in children: initial experience at a pediatric center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(5):680-4.
80. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis-the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(1):1-7.
81. Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, Glickman JN, Gold BD, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology,

- Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(5):653-74.
82. Rajwal SR, Puntis JW, McClean P, Davison SM, Newell SJ, Sugarman I, et al. Endoscopic rectal sparing in children with untreated ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(1):66-9.
 83. Markowitz J, Kahn E, Grancher K, Hyams J, Treem W, Daum F. Atypical rectosigmoid histology in children with newly diagnosed ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(12):2034-7.
 84. Kim B, Barnett JL, Kleer CG, Appelman HD. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(11):3258-62.
 85. Bernstein CN, Shanahan F, Anton PA, Weinstein WM. Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 1995;42(3):232-7.
 86. Washington K, Greenson JK, Montgomery E, Shyr Y, Crissinger KD, Polk DB, et al. Histopathology of ulcerative colitis in initial rectal biopsy in children. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(11):1441-9.
 87. Robert ME, Tang L, Hao LM, Reyes-Mugica M. Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis: perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(2):183-9.
 88. Levine A, de Bie CI, Turner D, Cucchiara S, Sladek M, Murphy MS, et al. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(2):370-7.
 89. Tobin JM, Sinha B, Ramani P, Saleh AR, Murphy MS. Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis: a blinded, controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32(4):443-8.
 90. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(10):1179-207.
 91. Turner D, Griffiths AM. Esophageal, gastric, and duodenal manifestations of IBD and the role of upper endoscopy in IBD diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11(3):234-7.
 92. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Am Diet Assoc.* 2011;111(1):17-27.
 93. Snapper SB. Very-Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2015;11(8):554-6.
 94. Horn PC, Belohradsky BH, Urban C, Weber-Mzell D, Meindl A, Schuster V. Two new families with X-linked inhibitor of apoptosis deficiency and a review of all 26 published cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):544-6.
 95. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2033-45.
 96. Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, Jensen O, Boztug K, et al. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology.* 2012;143(2):347-55.

97. Verdonk RC, Dijkstra G, Haagsma EB, Shostrom VK, Van den Berg AP, Kleibeuker JH, et al. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: risk factors for recurrence and de novo disease. *Am J Transplant*. 2006;6(6):1422-9.
98. Dehghani SM, Eshraghian A, Bahador A, Kakaei F, Geramizadeh B, Malek-Hosseini SA. De novo inflammatory bowel disease after pediatric orthotopic liver transplant: a case report. *Exp Clin Transplant*. 2009;7(3):145-8.
99. Conrad MA, Kelsen JR. The Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease with Biologic Therapies. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(8):36.
100. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31(1):8-15.
101. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(6):795-806.
102. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(6):744-53.
103. Critch J, Day AS, Otley A, King-Moore C, Teitelbaum JE, Shashidhar H. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(2):298-305.
104. Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut*. 2006;55(3):356-61.
105. Mesker T, van Rheeën PF, Norbruis OF, Uitentuis J, Waalkens HJ, Gonera G, et al. Pediatric Crohn's disease activity at diagnosis, its influence on pediatrician's prescribing behavior, and clinical outcome 5 years later. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(11):1670-7.
106. Aloï M, Nuti F, Stronati L, Cucchiara S. Advances in the medical management of paediatric IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(2):99-108.
107. Zeisler B, Lerer T, Markowitz J, Mack D, Griffiths A, Bousvaros A, et al. Outcome following aminosalicylate therapy in children newly diagnosed as having ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(1):12-8.
108. Cezard JP, Munck A, Mouterde O, Morali A, Lenaerts C, Lachaux A, et al. Prevention of relapse by mesalazine (Pentasa) in pediatric Crohn's disease: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33(1 Pt 1):31-40.
109. Lahad A, Weiss B. Current therapy of pediatric Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6(2):33-42.
110. Biank VF, Sheth MK, Talano J, Margolis D, Simpson P, Kugathasan S, et al. Association of Crohn's disease, thiopurines, and primary Epstein-Barr virus infection with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr*. 2011;159(5):808-12.
111. Vos AC, Bakkal N, Minnee RC, Casparie MK, de Jong DJ, Dijkstra G, et al. Risk of malignant lymphoma in patients with inflammatory bowel diseases: a Dutch nationwide study. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(9):1837-45.
112. Walters TD, Kim MO, Denson LA, Griffiths AM, Dubinsky M, Markowitz J, et al. Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor- α vs an immunomodulator in children with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146(2):383-91.

113. Kang B, Choe YH. Early Biologic Treatment in Pediatric Crohn's Disease: Catching the Therapeutic Window of Opportunity in Early Disease by Treat-to-Target. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2018;21(1):1-11.
114. Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, Dubinsky MC, Siegel CA. Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(9):1443-51; quiz e88-9.
115. Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN, Colletti RB, Cucchiara S, Escher J, et al. Infliximab Is Not Associated With Increased Risk of Malignancy or Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1901-14.e3.
116. Scherkenbach LA, Stumpf JL. Methotrexate for the Management of Crohn's Disease in Children. *Ann Pharmacother*. 2016;50(1):60-9.
117. Soon IS, Wrobel I, deBruyn JC, Sauve R, Sigalet DL, Kaplan BS, et al. Postoperative complications following colectomy for ulcerative colitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(6):763-8.
118. Pakarinen MP, Natunen J, Ashorn M, Koivusalo A, Turunen P, Rintala RJ, et al. Long-term outcomes of restorative proctocolectomy in children with ulcerative colitis. *Pediatrics*. 2009;123(5):1377-82.
119. Pappa HM, Gordon CM, Saslowsky TM, Zholudev A, Horr B, Shih MC, et al. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2006;118(5):1950-61.
120. Samson CM, Morgan P, Williams E, Beck L, Addie-Carson R, McIntire S, et al. Improved outcomes with quality improvement interventions in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(6):679-88.
121. Semeao EJ, Stallings VA, Peck SN, Piccoli DA. Vertebral compression fractures in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1710-3.
122. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(4):789-99.
123. Peneau A, Savoye G, Turck D, Dauchet L, Fumery M, Salleron J, et al. Mortality and cancer in pediatric-onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(10):1647-53.
124. de Ridder L, Turner D, Wilson DC, Koletzko S, Martin-de-Carpi J, Fagerberg UL, et al. Malignancy and mortality in pediatric patients with inflammatory bowel disease: a multinational study from the porto pediatric IBD group. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(2):291-300.
125. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):36-41.e1.
126. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1968;405:5-37.
127. Baker RD, Greer FR, Nutrition TCo. Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0–3 Years of Age). *Pediatrics*. 2010;126(5):1040-50.

128. Pan WH, Habicht JP. The non-iron-deficiency-related difference in hemoglobin concentration distribution between blacks and whites and between men and women. *Am J Epidemiol.* 1991;134(12):1410-6.
129. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2017;36(2):321-47.
130. Sjöberg D, Holmström T, Larsson M, Nielsen AL, Holmquist L, Rönnblom A. Anemia in a population-based IBD cohort (ICURE): still high prevalence after 1 year, especially among pediatric patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(12):2266-70.
131. Carvalho FSG, de Medeiros IA, Antunes H. Prevalence of iron deficiency anemia and iron deficiency in a pediatric population with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(10):1099-103.
132. Gerasimidis K, Barclay A, Papangelou A, Missiou D, Buchanan E, Tracey C, et al. The epidemiology of anemia in pediatric inflammatory bowel disease: prevalence and associated factors at diagnosis and follow-up and the impact of exclusive enteral nutrition. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(11):2411-22.
133. Goodhand JR, Kamperidis N, Rao A, Laskaratos F, McDermott A, Wahed M, et al. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(3):513-9.
134. Gryboski JD. Crohn's disease in children 10 years old and younger: comparison with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;18(2):174-82.
135. Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, Greenwood D, Weisdorf-Schindele S. Role of serology and routine laboratory tests in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8(5):325-9.
136. Revel-Vilk S, Tamary H, Broide E, Zoldan M, Dinari G, Zahavi I, et al. Serum transferrin receptor in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr.* 2000;159(8):585-9.
137. Thomas DW, Sinatra FR. Screening laboratory tests for Crohn's disease. *West J Med.* 1989;150(2):163-4.
138. Pels LP, Van de Vijver E, Waalkens HJ, Uitentuis J, G JG-do, van Overbeek LA, et al. Slow hematological recovery in children with IBD-associated anemia in cases of "expectant management". *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(6):708-13.
139. Aljomah G, Baker SS, Schmidt K, Alkhouri R, Kozielski R, Zhu L, et al. Anemia in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(3):351-5.
140. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(11):599-610.
141. Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Regueiro M, Koutroumpakis E, Click B, Schwartz M, et al. Five-Year Period Prevalence and Characteristics of Anemia in a Large US Inflammatory Bowel Disease Cohort. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(8):638-43.
142. Rieder F, Paul G, Schnoy E, Schleder S, Wolf A, Kamm F, et al. Hemoglobin and hematocrit levels in the prediction of complicated Crohn's disease behavior--a cohort study. *PLoS One.* 2014;9(8):e104706.
143. Toblli JE, Angerosa M. Optimizing iron delivery in the management of anemia: patient considerations and the role of ferric carboxymaltose. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:2475-91.

144. Kaitha S, Bashir M, Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(3):62-72.
145. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Pasini A, Ubezio C, Costanzo F, Grataroli D, et al. Intestinal expression of genes implicated in iron absorption and their regulation by hepcidin. *Clin Nutr.* 2017;36(5):1427-33.
146. Martinelli M, Strisciuglio C, Alessandrella A, Rossi F, Auricchio R, Campostrini N, et al. Serum Hepcidin and Iron Absorption in Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(5):566-74.
147. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):211-22.
148. Patel D, Trivedi C, Khan N. Management of Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD). *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018;16(1):112-28.
149. Alkhouri RH, Hashmi H, Baker RD, Gelfond D, Baker SS. Vitamin and mineral status in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(1):89-92.
150. Battat R, Kopylov U, Byer J, Sewitch MJ, Rahme E, Nedjar H, et al. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: a prospective observational pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(12):1361-7.
151. Madanchi M, Fagagnini S, Fournier N, Biedermann L, Zeitz J, Battegay E, et al. The Relevance of Vitamin and Iron Deficiency in Patients with Inflammatory Bowel Diseases in Patients of the Swiss IBD Cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(8):1768-79.
152. Santucci NR, Alkhouri RH, Baker RD, Baker SS. Vitamin and zinc status pretreatment and posttreatment in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(4):455-7.
153. Martin J, Radeke HH, Dignass A, Stein J. Current evaluation and management of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(1):19-32.
154. Giannadaki E, Potamianos S, Roussomoustakaki M, Kyriakou D, Fragkiadakis N, Manousos ON. Autoimmune hemolytic anemia and positive Coombs test associated with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(10):1872-4.
155. Erdogan M, Kösenli A, Ganidagli S, Kulaksizoglu M. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. *Endocr J.* 2012;59(3):213-20.
156. Danko I, Weidkamp M. Correction of Iron Deficiency Anemia With Intravenous Iron Sucrose in Children With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(5):e107-e11.
157. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Diagnosing anemia in inflammatory bowel disease: beyond the established markers. *J Crohns Colitis.* 2011;5(5):381-91.
158. Voudoukis E, Karmiris K, Oustamanolakis P, Theodoropoulou A, Sfiridaki A, Paspatis GA, et al. Association between thrombocytosis and iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(10):1212-6.
159. Mattiello V, Schmugge M, Hengartner H, von der Weid N, Renella R. Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: consensus recommendations of the SPOG Pediatric Hematology Working Group. *Eur J Pediatr.* 2020;179(4):527-45.

160. Ali M, Rigolosi R, Fayemi AO, Braun EV, Frascino J, Singer R. Failure of serum ferritin levels to predict bone-marrow iron content after intravenous iron-dextran therapy. *Lancet*. 1982;1(8273):652-5.
161. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(12):1545-53.
162. Bailey RL, Carmel R, Green R, Pfeiffer CM, Cogswell ME, Osterloh JD, et al. Monitoring of vitamin B-12 nutritional status in the United States by using plasma methylmalonic acid and serum vitamin B-12. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(2):552-61.
163. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014;166(4):496-513.
164. Niepel D, Klag T, Malek NP, Wehkamp J. Practical guidance for the management of iron deficiency in patients with inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818769074.
165. Reinisch W, Chowers Y, Danese S, Dignass A, Gomollón F, Nielsen OH, et al. The management of iron deficiency in inflammatory bowel disease--an online tool developed by the RAND/UCLA appropriateness method. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(9):1109-18.
166. García-Erce JA, Gomollón F, Muñoz M. Blood transfusion for the treatment of acute anaemia in inflammatory bowel disease and other digestive diseases. *World J Gastroenterol*. 2009;15(37):4686-94.
167. de Onis M, Garza C, Onyango AW, Rolland-Cachera MF. [WHO growth standards for infants and young children]. *Arch Pediatr*. 2009;16(1):47-53.
168. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-7.
169. Adeli K, Raizman JE, Chen Y, Higgins V, Nieuwesteeg M, Abdelhaleem M, et al. Complex Biological Profile of Hematologic Markers across Pediatric, Adult, and Geriatric Ages: Establishment of Robust Pediatric and Adult Reference Intervals on the Basis of the Canadian Health Measures Survey. *Clinical Chemistry*. 2015;61(8):1075-86.
170. Cameron K, Nguyen AL, Gibson DJ, Ward MG, Sparrow MP, Gibson PR. Review Article: Albumin and Its Role in Inflammatory Bowel Disease: The Old, the New, and the Future. *J Gastroenterol Hepatol*. 2025.
171. Ng SC. Epidemiology of inflammatory bowel disease: focus on Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(3):363-72.
172. Kuloglu Z, Çetin F, Urgancı N, Önal Z, Sarı S, Yüksekaya H, et al. Nutritional characteristic of children with inflammatory bowel disease in the nationwide inflammatory bowel disease registry from the Mediterranean region. *Eur J Clin Nutr*. 2022;76(9):1289-96.
173. de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JM, et al. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(2):378-85.
174. Arai K, Kunisaki R, Kakuta F, Hagiwara SI, Murakoshi T, Yanagi T, et al. Phenotypic characteristics of pediatric inflammatory bowel disease in Japan: results from a multicenter registry. *Intest Res*. 2020;18(4):412-20.

175. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*. 1998;115(1):182-205.
176. Rahmani P, Rasti G, Gorgi M, Motamed F, Sharifi P. Extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease and associated factors in pediatric patients. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;75:103363.
177. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology*. 2013;145(1):158-65.e2.
178. Carvalho RS, Abadom V, Dilworth HP, Thompson R, Oliva-Hemker M, Cuffari C. Indeterminate colitis: a significant subgroup of pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(4):258-62.
179. Geboes K, De Hertogh G. Indeterminate colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9(5):324-31.
180. Lee JJ, Escher JC, Shuman MJ, Forbes PW, Delemarre LC, Harr BW, et al. Final adult height of children with inflammatory bowel disease is predicted by parental height and patient minimum height Z-score. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(10):1669-77.
181. Wiskin AE, Wootton SA, Hunt TM, Cornelius VR, Afzal NA, Jackson AA, et al. Body composition in childhood inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2011;30(1):112-5.
182. Thayu M, Shults J, Burnham JM, Zemel BS, Baldassano RN, Leonard MB. Gender differences in body composition deficits at diagnosis in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(9):1121-8.
183. Pawłowska-Seredyńska K, Akutko K, Umławska W, Śmieszniak B, Seredyński R, Stawarski A, et al. Nutritional status of pediatric patients with inflammatory bowel diseases is related to disease duration and clinical picture at diagnosis. *Sci Rep*. 2023;13(1):21300.
184. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2020;39(3):632-53.
185. Miele E, Shamir R, Aloï M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(4):687-708.
186. Singh S, Dulai PS, Zarrinpar A, Ramamoorthy S, Sandborn WJ. Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(2):110-21.
187. Kugathasan S, Nebel J, Skelton JA, Markowitz J, Keljo D, Rosh J, et al. Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. *J Pediatr*. 2007;151(5):523-7.
188. Alper A, Zhang L, Pashankar DS. Correlation of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein With Pediatric Inflammatory Bowel Disease Activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(2):e25-e7.
189. de Laffolie J, Laass MW, Scholz D, Zimmer KP, Buderus S. Prevalence of Anemia in Pediatric IBD Patients and Impact on Disease Severity: Results of the Pediatric IBD-Registry CEDATA-GPGE®. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:8424628.
190. Shentova-Eneva R, Kofinova D, Hadzhiyski P, Yaneva P, Lazarova E, Baycheva M. Anemia in Newly Diagnosed Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Insights*. 2021;12(4):376-83.

191. Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, Bergamaschi G, et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(5):936-45.
192. Rempel J, Grover K, El-Matary W. Micronutrient Deficiencies and Anemia in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients.* 2021;13(1).
193. Høivik ML, Reinisch W, Cvancarova M, Moum B. Anaemia in inflammatory bowel disease: a population-based 10-year follow-up. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(1):69-76.
194. Parra RS, Feitosa MR, Ferreira SDC, Rocha J, Troncon LEA, FÉres O. Anemia and iron deficiency in inflammatory bowel disease patients in a referral center in Brazil: prevalence and risk factors. *Arq Gastroenterol.* 2020;57(3):272-7.
195. Antunes CV, Hallack Neto AE, Nascimento CR, Chebli LA, Moutinho IL, Pinheiro Bdo V, et al. Anemia in inflammatory bowel disease outpatients: prevalence, risk factors, and etiology. *Biomed Res Int.* 2015;2015:728925.
196. Yamanaka-Takaichi M, Raffals LE, Ehman EC, Loftus EV, Jr., Alavi A. Anemia and Systemic Inflammatory Markers in Patients with Perianal Disease: Hidradenitis Suppurativa and Inflammatory Bowel Disease. *Dermatology.* 2023;239(5):843-8.
197. Vegh Z, Kurti Z, Gonczi L, Golovics PA, Lovasz BD, Szita I, et al. Association of extraintestinal manifestations and anaemia with disease outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(7):848-54.
198. Kaul A, Hutfless S, Liu L, Bayless TM, Marohn MR, Li X. Serum anti-glycan antibody biomarkers for inflammatory bowel disease diagnosis and progression: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(10):1872-84.
199. Zhang Z, Li C, Zhao X, Lv C, He Q, Lei S, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies associate with phenotypes and higher risk for surgery in Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2012;57(11):2944-54.
200. Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Regueiro M, Koutroumpakis E, Click B, Schoen RE, et al. Persistent or Recurrent Anemia Is Associated With Severe and Disabling Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(10):1760-6.
201. Uyar Aksu N, Zengin E, Uncuoğlu A. Frequency, types, and risk factors of anemia in pediatric inflammatory bowel disease. *Acta Med Nicomedia. Ekim* 2024;7(3):301-307.
202. Keyvan Hatice. Enflamatuvar bağırsak hastalarında anemi prevelansı, klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımı. Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2017

10. EKLER

HASTA BİLGİ FORMU

ENFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA ANEMİ SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

HASTA BİLGİLERİ:

- Adı soyadı:
- Dosya no
- TC no
- Doğum tarihi –
- Desimal Yaş (yıl):
- Doğum yeri:
- Cinsiyeti:
- Semptom başlama yaşı:
- Tanı tarihi:
- Tanı yaşı:
- Hastalık süresi (ay)
- Ailede EBH: ☐ Annede ☐ babada ☐ Kardeşte ☐ diğer
- Akrabalık: ☐ Yok ☐ Var: 1 derece kuzen evliği ☐ İkinci derece kuzen evliği ☐ Diğer

TANI:

1.ÜK: 2.CH: 3.İK:

BAŞVURU ŞİKAYETİ:

GENEL SEMPTOMLAR	
<i>Solukluk</i>	
<i>Halsizlik</i>	
<i>Kilo kaybı</i>	
<i>Ateş</i>	
<i>Anoreksia</i>	
<i>Büyümede duraklama</i>	
<i>Dikkat eksikliği</i>	
<i>Huzursuz bacak sendromu</i>	
<i>Egzersisi sırasında nefes darlığı</i>	
<i>Çarpıntı</i>	
<i>PİCA</i>	
<i>Saç dökülmesi</i>	
<i>Adet düzensizliği</i>	
<i>Taşikardi</i>	
<i>Sistolik üfürüm</i>	
<i>Glossit</i>	
<i>Angular stomatit</i>	
GİS SEMPTOMLARI	

Karın ağrısı	
İshal	
Rektal kanama	
Bulantı-Kusma	
Perianal hastalık	
<i>Deri takıntısı</i>	
<i>Anal Fissür</i>	
<i>Fistül</i>	
<i>Abse</i>	
EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR	
Dermatolojik	
<i>Eritema nodozum</i>	
<i>Pyoderma gangrenozum</i>	
<i>Aftöz stomatit</i>	
Kas-İskelet	
<i>Artrit</i>	
<i>Osteopeni</i>	
<i>Osteoporoz</i>	
<i>Ankilozan spondilit</i>	
<i>Çomak parmak</i>	
Hepatopankreatobiliye	
<i>Primer sklerozan kolanjit</i>	
<i>Otoimmün hepatit</i>	
Oküler	
<i>Episklerit</i>	
<i>Üveit</i>	
<i>İritis</i>	
Renal	
<i>Nefrolitiazis</i>	
Pankreas	
<i>Pankreatit</i>	
Hematolojik	
<i>Anemi</i>	
<i>Venöz tromboemboli</i>	

ENDOSKOPIK TUTULUM YERİ (PARİS SINIFLAMASINA GÖRE*):

CH	L1	L2	L3	L4a	L4b
ÜK	E1	E2	E3	E4	
CH Fenotip *	B1	B2	B3	B2B3	P

TANI ANI ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİ:

	Ölçüm değeri	persentil	Z skor
VA (kg)			
Boy (cm)			
BGA (<2 yaş)			
VKI (>2 yaş)			

Tanı anında hastalık aktivitesi

	PUCAİ	PCDAİ
ÜK		
İK		
CH		

Değerlendirme

	PUCAİ	PCDAİ
Orta/Ağır aktif hastalık	>35	>30
Hafif aktif hastalık	11-35	11-30
İnaktif hastalık	≤10	≤10

TANI ANINDA LABORATUVAR DEĞERLERİ:

Tam Kan	
Hb:	
Htc	
MCV:	
MCH	
MCHC	
RDW:	
Beyaz küre	
Trombosit	
Akut Faz Reaktanları	
CRP:	
Sedim:	
Albümin:	
Dışkı incelemesi	
Dışkıda eritrosit	
Dışkıda lökosit	
Dışkıda gizli kan	
Demir Profili	
Serum demiri	
UIBC	
Total demir bağlama kapasitesi	
Transferrin saturasyonu	

Ferritin	
Vitamin Düzeyleri:	
B12:	
Folik Asit:	
Oto antikor pozitifliği	
ANCA	
ASCA	

Değerlendirme:

Anemi: YOK.....Demir eksikliği ☐ Yok ☐ Var

Anemi: VARAnemi derecesi: ☐ Hafif ☐ Orta ☐ Ağır

Anemi etiyolojisi

1. Kronik hastalık anemisi
2. Demir eksikliği anemisi
3. Folik asit eksikliği
4. B12 vitamin eksikliği
5. Kronik hastalık anemisi +DEA
6. Kalıtsal sebepler
7. İmmün aracılı hemoliz

PEDİATRİK ÜLSERATİF KOLİT AKTİVİTE İNDEKSİ (PUCAI)

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

Toplam skora göre hastalık aktivitesi:

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

PEDİATRİK CHRON HASTALIĞI AKTİVİTE İNDEKSİ (PCDAI)

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

Toplam skora göre hastalık aktivitesi:

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