

# BÖLÜM 9

## CROHN HASTALIĞI

Ümit KARABULUT<sup>4</sup>

### GİRİŞ

Crohn hastalığı, ağızdan başlayıp anüse kadar olan gastrointestinal kanalın herhangi bir yerini tutabilen, asimetrik ve transmural tutulumla karakterize kronik inflamatuvar bir barsak hastalığıdır. Hastalık alevlenme ve remisyonlarla seyreder, hastalıkta en sık tutulum yeri terminal ileum olmakla beraber daha az sıklıkla kolon, perianal bölge, oral ve gastroduodenal bölge tutulabilir. Barsağın tüm katları etkilenebildiğinden tedavi edilmemesi durumunda hastalığın görüldüğü alanda darlık veya komşu cilt, barsak veya mesaneye fistülizasyon gözlenebilir (1).

### Etyopatogenez

Crohn hastalığının etiyojisi net olarak bilinmemekle birlikte, genetik olarak duyarlı kişilerde ilaçlar, toksinler, enfeksiyonlar veya barsak mikropları gibi çevresel faktörlerden kaynaklanan durumlara abartılı bir bağışıklık tepkisinden kaynaklandığını gösteren çalışmalar vardır. Crohn hastalığında fenotiplerle genetik bir ilişki olduğu söylenir. Spesifik olarak, NOD2/CARD15 mutasyonlarının, daha genç yaşta tanı konan, ileal tutulumlu crohn hastalığı fenotipi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (2).

Crohn hastalığında patofizyolojik olarak temel mekanizmanın, Th1 ve Th2 lenfositlerin aktivasyonunda bir bozukluk ya da proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, Tumor necrosis factor alfa (TNF-alfa), Interferon gamma (INF-gamma), Thromboxane A2 (TxA2), Leukotriene B4 (LTB4)) ile antiinflamatuvar sitokinler (İnterlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1RA), TNF bağlayan proteinler, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, Prostaglandin E2 (PGE2) arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (3).

### Epidemiyoloji

Crohn hastalığı gelişmiş batı dünyasında; Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve Yeni Zelanda'da sık görülmektedir. İnsidansı iki pikli bir dağılıma sahiptir ve başlangıç en sık 15-30 yaş ve 40-60 yaş arasında görülür. Kentsel alanlarda kırsal alanlara

<sup>4</sup> Uzm. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, drumitkarabulut@gmail.com

nazaran daha sık görülür. Asyalılar, Afrikalılar ve Güney Amerikalılarda seyrek görülürken, Kuzey Avrupalılar ve Yahudi kökenlilerde yüksek bir insidans vardır (insidans 3.2/1000)(4). Bununla birlikte, son araştırmalar Asya, Afrika ve Avustralasya'nın hızla sanayileşen bölgelerinde görülme sıklığında önemli bir artış olduğunu göstermiştir (5).

### **Histopatoloji**

Crohn hastalığında en erken lezyonlar aftöz ülserler ve fokal kript abseleridir. Aftöz ülserler zaman içinde lineer veya transmural olarak yayılır. Fokal kript abselerinde dağınık yerleşimli makrofaj kümeleşmeleri vardır ve bunlar bağırsak duvarının tüm tabakalarında nonkazeifiye granülomlar oluşturmaktadır. Bu granülomlar hastalık için patognomonik olmakla birlikte hastaların ancak yaklaşık %30'luk bir kısmında saptanabildiğinden tanı için şart değildir. Granülomlar ayrıca lenf nodları, mezenter, periton ve karaciğerde de bulunabilir (6). Başlangıçta küçük ve yüzeysel olan aftöz ülserler zaman içerisinde birleşir, inflamasyona bağlı olarak daralmış ve kalınlaşmış bağırsak kısımları ile birlikte kaldırım taşı manzarası görünümünü oluşturur. Hastalığın diğer histolojik özellikleri arasında submukozal lenfoid agregatların özellikle ülserasyon alanlarına uzak bölgelerde görülmesi, makroskobik ve mikroskobik atlama alanlarının bulunması, barsak duvarının derinliklerine inen fissür ve bazen de fistül traktları ya da lokal abse oluşumları sayılabilir (6).

### **Klinik**

Hastalığın tipik prezentasyonu, gastrointestinal sistemin çeşitli bölümlerinin tutulumu ve striktür, fistül, abse gibi komplikasyonların gelişimi şeklindedir. Tutulum yeri ve komplikasyonların varlığına göre Viyana ve Montreal sınıflaması tanımlanmıştır (7,8). Her iki sınıflama tablo 1'de gösterilmiştir (Tablo 1).

Crohn hastalığının kliniği, hastalığın yayılımına ve tutulan organa göre değişir. İleum tutulumlu olgularda kolik tarzda yaygın ya da sağ alt kadranda ağrı olur. Hastalarda defekasyon sonrası ağrı azalır. Sağ alt kadranda ele gelen kitle olabilir. Hastalarda kilo kaybı yaşanabilir. Kolon tutulumlu olgularda da karın ağrısı ve ishal görülür. Rektum tutulumu nadir olup tenezm nadiren de olsa görülebilir (9). Şiddetli vakalarda perianal apse, perianal crohn hastalığı ve kutanöz fistüller görülebilir.

Crohn hastalığı, episklerit, üveit, stomatit, aftöz ülserler, karaciğer yağlanması, kolelitiazis, kolanjit, primer sklerozan kolanjit, böbrek taşı, hidronefroz, idrar yolu enfeksiyonları, periferik artrit, ankilozan spondilit, eritema nodozum ve pi-

yoderma gangrenozum gibi ekstraintestinal bulgularla seyredebilir (10). Tromboembolik hastalık artık crohn hastalığının yaygın bir komplikasyonu olarak kabul edilmektedir. Derin ven trombozu, inme veya pulmoner emboli ile kendini gösterebilir.

## TANI

Hastalığın tanısını koyduracak altın standart bir test yoktur. Kolonoskopi ve biopsi ile ancak, hastaların %70'ine tanı konulabilir (11). Crohn hastalığının tanısı, klinik değerlendirme ile endoskopik, cerrahi, histolojik, radyolojik ve serolojik testlerin birlikte değerlendirilmesi ile konur (12). Kolonoskopik bulgular arasında aftöz ülserler, ödem, eritem, kaldırım taşı bulgusu ve barsak lümeninde darlıklar görülebilir. Kolonoskopide segmental tutulum Crohn hastalığı için önemli bir bulgudur. Terminal ileumdan alınan biyopsi tanının duyarlılık ve özgüllüğünü arttırır (13). Laboratuvar bulguları arasında, anemi ve hipoalbuminemi saptanabilir. Hastalarda lökositöz görülebilir.

**Tablo 1. Crohn hastalığında kullanılan sınıflamalar**

Viyana sınıflaması Montreal sınıflaması		
Tanı yaşı	A1 <40 A2 >40	A1 <16 A2 17-40 A3 >40
Tutulum	L1 İleal L2 Kolonik L3 İleokolonik L4 Üst Gis tutulumu	L1 İleal L2 Kolonik L3 İleokolonik L4 İzole üst Gis Tutulumu
Davranış	B1 Nonstriktüran, nonpenetran B2 Striktüran B3 Penetran	B1 Nonstriktüran, nonpenetran B2 Striktüran B3 Penetran Bp Perianal tutulum

Dışkı incelemesi, kültür ve parazit incelemesi yapılmalıdır. AntiSaccharomyces cerevisiae (ASCA) antikorları yüksek oranda pozitif saptanabilir. Normal anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) ve artmış anti-saccharomyces cerevisiae antikorları (ASCA) gibi Crohn hastalığını ülseratif kolitten ayırt edebilir. C-reaktif protein (CRP) veya eritrosit sedimanter hızı (ESR), hastalığın şiddetini

yansıtabilir (12).

Abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT)ve manyetik rezonans enterografi (MRG), apseleri ve fistülizasyonu göstermede kullanılabilir. Fistülizasyonda MRG daha fazla ayrıntı sağlayabilir. Video kapsül endoskopi kullanımı, endoskopi veya kolonoskopi ile ulaşılamayacak bölgeleri değerlendirmede kullanılabilir. Bağırsak obstruksiyonundan şüphelenildiğinde direk grafiden yararlanılabilir.

### **Ayırıcı tanı**

Crohn hastalığı olan bir hastayı değerlendirirken ayırıcı tanıda; başta ülseratif kolit olmak üzere, irritable barsak hastalığı (İBS), enfeksiyöz kolit (shigella, yersinia, campylobacter ve esherichia coli O157:H7, amebiyazis), behçet hastalığı, çölyak hastalığı, intestinal tuberkuloz ve mezenterik iskemi düşünülmelidir.

Kolonik tutulumlu crohn hastalığı ülseratif kolit ile çok karışır. İnce barsak tutulumu, rektumun korunması, şiddetli karın ağrısı ile birlikte kanama şiddetinin nispeten daha az olması, perianal hastalık, atlamasız tutulum yerine fokal veya segmental tutulum crohn hastalığı lehine klinik bulgulardır (14). Crohn hastalığının ülseratif kolitle ayırıcı tanısı tablo 2'de gösterilmiştir (Tablo 2). İrritable barsak hastalığı, crohn hastalığından farklı olarak rektal kanamaya yol açmadığı gibi geceleri bulgu vermez, kilo kaybı ise nadiren gözlenir. Dışkıda gizli kan ve lökosit saptanması irritable barsak hastalığını dışlamaktadır. Gaita kalprotektin testi de ayırıcı tanıda kullanılabilir.

### **KOMPLİKASYONLAR**

Crohn hastalığı, birçok barsak ve barsak dışı komplikasyonları olan sistemik bir hastalıktır. Aşağıdakiler, Crohn hastalığının neden olduğu komplikasyonlardır.

- Striktür oluşumu
- Fistül ve apseler
- Kolorektal karsinom
- Ankilozan spondilit
- Episklerit, iritis
- Eritema nodozum, pyoderma gangrenozum
- Böbrek taşı
- Kolelitiazis
- Anemi
- Tromboz

Tablo 2. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit ayırıcı tanısı

	Crohn Hastalığı	Ülseratif Kolit
<b>Hastalık seyri</b>	Nüks edebilir	Remisyon ve ataklarla seyredebilir
<b>Klinik</b> Diyare Kanama Perianal lezyonlar Perforasyon	İnce barsak tipi Nadir Sıklıkla Lokal	Kalın barsak tipi Karakteristik Nadir Tüm batına yayılabilen
<b>Makroskopik Patoloji</b>	Segmental tutulum Rektum tutulumu az Aftöz ve lineer ülserler Barsak duvarında kalınlaşma	Devamlı tutulum Rektum tutulumu sık Yaygın yüzeysel ülserasyon Psodopolipler
<b>Mikroskopik Patoloji</b>	Transmural tutulum	Mukoza ve submukoza ile sınırlı tutulum
<b>Radyoloji</b>	Aftöz ülserler, ip işareti	Haustrasyon kaybı, kurşun boru
Medikal Tedavi	Tedaviye yanıt çok iyi değil	Tedaviye yanıt iyi
<b>Cerrahi Tedavi</b>	Nüks sık	Nüks yok

## TEDAVİ

Crohn hastalığında tedavi, hastalığın yerleşimine, şiddetine ve komplikasyonlarına göre değişir. Medikal tedavi genel olarak iki sınıfa ayrılır:

Hafif-orta şiddetli hastalığın tedavisinde; oral mesalamin, tiopurinler (merkaptopurinler, azatioprin), metotreksat ve steroidler gibi immünomodülatörler kullanılabilir.

Orta-ağır şiddetli hastalığın tedavisinde; immünomodülatörler ve biyolojik ajanlar (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab) kombine veya tek başına biyolojik ajanlar kullanılabilir.

Biyolojik ajanlar, inflamasyon sürecinde yer alan spesifik sitokinlere veya reseptörlere karşı tasarlanmış immünoglobulinlerdir. Her biyolojik ajan moleküler düzeyde belirli bir bölgeye karşı etki gösterir. Anti-tümör nekroz faktörü (TNF) alfa ajanları, dolaşımdaki TNF'yi hedef alarak inflamasyonu azaltır. Anti-TNF ajanlara örnek olarak infliximab, adalimumab, golimumab verilebilir. Anti-integrin ajanları, endotel hücrelerinin MAdCAM reseptörlerinin alt birimlerini enflamatuvar bölgelerde bağlayan yapışma molekülü inhibitörleridir. Anti-integrin ajanlara örnek olarak natalizumab, vedolizumab verilebilir. Vedolizumab, barsaklara

spesifiktir ve daha az sistemik yan etkiye sahiptir. Barsak obstruksiyonları, apse, fistül veya perforsasyon gibi komplikasyonlar için cerrahi tedaviler kullanılır (15-17). Diyet ve besin takviyesi, crohn hastalığının tedavisi öncesinde ve sırasında şiddetle tavsiye edilir.

### **Prognoz**

Crohn hastalığı, tedavisi olmayan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Optimal tedaviye rağmen, çoğu hastanın yaşam kalitesi düşüktür. Yaşam beklentisi, maligniteler, genitoüriner hastalık, karaciğer ve safra yolu komplikasyonlarının gelişmesiyle azalır. Genel olarak, proksimal hastalığı olan hastalar, distal hastalığı olanlardan daha yüksek mortaliteye sahiptir.

### **SONUÇ**

Crohn hastalığı, ağızdan başlayıp anüse kadar olan gastrointestinal kanalın herhangi bir yerini tutabilen, asimetrik ve transmural tutulumla karakterize kronik inflamatuvar bir barsak hastalığıdır. Hastalık nüks ve remisyonlarla seyredebilir. Crohn hastalığının kliniği, yaygınlık derecesi ve tutulan organa göre değişir. Hastalığının tanısı, klinik değerlendirme ile endoskopik, cerrahi, histolojik, radyolojik ve serolojik testlerin birlikte değerlendirilmesi ile konur. Hastalığın kesim bir tedavisi olmamakla beraber, hastalığın lokalizasyonuna, şiddetine ve komplikasyonların varlığına göre değişir.

### **KAYNAKLAR**

1. Silverberg, M.S., et al., Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Canadian journal of gastroenterology, 2005. 19(Suppl A): p. 5A-36A.
2. Zaidi D, Wine E. Regulation of Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells (NF- $\kappa$ B) in Inflammatory Bowel Diseases. Front Pediatr. 2018;6:317. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
3. Mullin, G.E., et al., Increased interleukin-2 messenger RNA in the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not ulcerative colitis. Gastroenterology, 1992. 102(5): p. 1620-1627.
4. Ghersin I, Khteeb N, Katz LH, Daher S, Shamir R, Assa A. Trends in the epidemiology of inflammatory bowel disease among Jewish Israeli adolescents: a population-based study. Aliment Pharmacol Ther. 2019 Mar;49(5):556-563. [PubMed] [Reference list]
5. Coward S, Clement F, Benchimol EI, Bernstein CN, Avina-Zubieta JA, Bitton A, Carroll MW, Hazlewood G, Jacobson K, Jelinski S, Deardon R, Jones JL, Kuenzig ME, Leddin D, McBrien KA, Murthy SK, Nguyen GC, Otley AR, Panaccione R, Rezaie A, Rosenfeld G, Peña-Sánchez JN, Singh H, Targownik LE, Kaplan GG. Past and Future Burden of Inflammatory Bowel Diseases Based on Modeling of Population-Based Data. Gastroenterology. 2019 Apr;156(5):1345-1353.e4. [PubMed] [Reference list]
6. Finkelstein SD, Sasatomi E, Regueiro M. Pathologic features of early inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2002;31: 133.
7. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroen-

- terology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6(1):8-15. Epub 2000/03/04.
8. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749-53. Epub 2006/05/16.
  9. Sands BE; Crohn's Disease. Feldman M. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Eighth ed. Saunders: 2006:2459-2498.
  10. [ Fumery M, Pariente B, Sarter H, Savoye G, Spyckerelle C, Djeddi D, Mouterde O, Bouguen G, Ley D, Peneau A, Dupas JL, Turck D, Gower-Rousseau C., Epimad Group. Long-term outcome of pediatric-onset Crohn's disease: A population-based cohort study. *Dig Liver Dis.* 2019 Apr;51(4):496-502. [PubMed] [Reference list]
  11. Bourreille A, Ignjatovic A, Aabakken L, Loftus EV, Jr, Eliakim R, Pennazio M, et al. Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel 81 disease: an international OMED-ECCO consensus. *Endoscopy.* 2009;41(7):618-37. Epub 2009/07/10.
  12. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet.* 2007;369(9573):1641-57. Epub 2007/05/15.
  13. Pera A, Bellando P, Caldera D, et al: Colonoscopy in inflammatory bowel disease: Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology* 1987;92:181
  14. Melmed GY, Elashoff R, Chen GC, Nastaskin I, Papadakis KA, Vasiliauskas EA, et al. Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study. *2007;5(5):602-8*
  15. Brown SR, Fearnhead NS, Faiz OD, Abercrombie JF, Acheson AG, Arnott RG, Clark SK, Clifford S, Davies RJ, Davies MM, Douie WJP, Dunlop MG, Epstein JC, Evans MD, George BD, Guy RJ, Hargest R, Hawthorne AB, Hill J, Hughes GW, Limdi JK, Maxwell-Armstrong CA, O'Connell PR, Pinkney TD, Pipe J, Sagar PM, Singh B, Soop M, Terry H, Torkington J, Verjee A, Walsh CJ, Warusavitarne JH, Williams AB, Williams GL, Wilson RG., ACPGIBD Surgery Consensus Collaboration. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland consensus guidelines in surgery for inflammatory bowel disease. *Colorectal Dis.* 2018 Dec;20 Suppl 8:3-117. [PubMed] [Reference list]
  16. De Kloet LC, Schagen SEE, van den Berg A, Clement-de Boers A, Houdijk MECAM, van der Kaay DCM. [Growth failure as a symptom of inflammatory bowel disease]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2018 Nov 19;162 [PubMed] [Reference list]
  17. Rodríguez-Lago I, Ferreiro-Iglesias R, Nos P, Gisbert JP, en representación del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Management of acute severe ulcerative colitis in Spain: A nationwide clinical practice survey. *Gastroenterol Hepatol.* 2019 Feb;42(2):90-101. [PubMed] [Reference list]