

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**CROHN HASTALIĞI TANILI OLGULARDA SERUM PERİOSTİN
DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ALİ TOPKAÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2021

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

CROHN HASTALIĞI TANILI OLGULARDA SERUM PERİOSTİN
DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ALİ TOPKAÇ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DR. ÖĞRETİM ÜYESİ MUHARREM KESKİN

KONYA, 2021

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimim ve tez sürecimin her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle yanımda olan, mesleki açıdan birikimlerinden yararlanma imkânı bulduğum, tez danışmanım değerli Dr. Öğr. Üy. Dr. Muharrem KESKİN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

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

Ve tüm hayatım boyunca, desteğini her daim yanımda hissettiğim canım anneme; en samimi duygularla teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ali TOPKAÇ

ÖZET

Crohn Hastalığı Tanılı Olgularda Serum Periostin Düzeyinin Değerlendirilmesi

Dr. Ali TOPKAÇ, Uzmanlık Tezi, Konya 2021

Amaç: Crohn hastalığı (CH), gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmını etkileyebilen, atak ve remisyonlarla seyreden, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Periostin multi-fonksiyonel bir ekstrasellüler matriks proteindir. Kronik inflamasyon ve fibrozisle seyreden çeşitli hastalıklarda serum periostin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı kronik inflamasyon ve fibrozisle seyreden bir hastalık olan Crohn hastalığında serum periostin düzeylerinin araştırılması, çeşitli klinik ve laboratuvar parametrelerle olan ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metot: Çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji polikliniklerine Mayıs 2020 – Ocak 2021 tarihleri arasında başvuran; klinik, endoskopik ve patolojik olarak CH tanısı konulmuş 18-70 yaş arası remisyonda olan (CHAI 150'nin altında olan) 40 CH hastası dahil edildi. Kontrol grubu olarak, aynı polikliniklere başka nedenlerle başvuran bilinen kronik bir hastalığı olmayan, 18-70 yaş arası gönüllülerden oluşan 40 kişi dahil edildi. Hastaların tanı konulma anındaki yaş (yıl olarak kaydedildi), cinsiyet, hastalık süresi (yıl), hastalık tutulum lokalizasyonu, fistül ve/veya apse varlığı, anti-TNF kullanımı, steroid bağımlılığı, steroid direnci, CH nedeniyle cerrahi tedavi öyküsü, ankilozan spondilit varlığı kaydedildi. Hastaların toplam takip süresi kaydedildi. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin tam kan sayımı ve serum periostin düzeyleri çalışıldı. İstatiksel analizler, SPSS versiyon 25 ve MedCalc versiyon 15.8 yazılımları kullanılarak yapıldı. Çalışmada tüm testlerde istatistiksel anlamlılık için Tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı ve P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulunun, 22.05.2020 tarihinde 2020/2503 sayılı kararıyla onay alındı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 40 CH hastasının 15'i (%37,5) kadın, 25'i (%62,5) erkekti. Kontrol grubunun ise 17'si (%42,5) kadın, 23'ü (%57,5) erkekti. Crohn hastası

grubunun yaş ortalaması 37,5 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 31,5 idi. Crohn hastası grubu ile kontrol grupları arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi (sırasıyla $p=0,11$, $p=0,65$). Crohn hastaları, takip süresine göre <2 yıl 12 (%30) hasta, 2-4 yıl 6 (%15) hasta, (<4 yıl olan grupta 18 (%45)), 4-8 yıl olan grupta 13 (%32,5) hasta, >8 yıl olan grupta ise 9 (%22,5) hasta olarak gruplandırıldılar. Crohn hastası grubunda serum periostin düzeyi 36,55 ng/ml kontrol grubunda 21 ng/ml olup; CH grubunda, kontrol grubuna göre serum periostin düzeyi daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Crohn hastası grubunda hemoglobin ve lenfosit düzeyleri kontrol grubundan daha düşük, nötrofil-lenfosit oranı daha yüksekti (sırasıyla $p=0,017$, $p<0,001$, $p<0,001$).

Korelasyon analizinde CH varlığı ve serum periostin seviyesi arasında pozitif ve orta düzeyde bir korelasyon ($p<0,001$), CH süresi ve serum periostin seviyesi arasında ise negatif ve orta düzeyde bir korelasyon saptandı ($p<0,001$). Yapılan ROC analizinde, CH hastalık süresinden bağımsız tanısı için eşik periostin düzeyi 27,8 ng/ml tespit edildi ve istatistiksel anlam saptandı ($p<0,001$). Periostin 27,8 ng/ml değeri için sensitivitesi %72,5 ve spesifitesi %77,5 saptanmıştır.

Sonuç: Crohn hastalığı ön tanısı ile değerlendirilen ve ayırıcı tanıda güçlük yaşanan olgularda, serum periostin düzeyi bakılması ve yüksek saptanması kesin tanıya ulaşmada yüksek sensitivite ve yüksek spesifiteye sahip bir yöntem olarak kullanılabilir. Çalışmamızda hastalık süresi uzadıkça serum periostin düzeyinin kontrol grubundan yüksek seyretmesine karşın hastalığın erken dönemlerine oranla azaldığını saptadık. Dolayısıyla yeni saptanan Crohn hastalarının serum periostin düzeylerinin çalışmamızda saptadığımız eşik periostin düzeyleri ile karşılaştırıldığında hastalığın sürecinin de öngörülmesine katkısı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Crohn hastalığı, periostin, kronik inflamasyon, fibrozis

ABSTRACT

Evaluation of Serum Periostin Level in Patients with Crohn's Disease

Dr. Ali TOPKAÇ, Specialty Thesis, Konya, 2021

Introduction and Aim: Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory disease that can affect any part of the gastrointestinal system, with attacks and remissions. Periostin is a multi-functional extracellular matrix protein. It has been shown that serum periostin levels increase in various diseases with chronic inflammation and fibrosis. The aim of our study is to investigate serum periostin levels in Crohn's disease, a disease with chronic inflammation and fibrosis, and to evaluate its relationship with various clinical and laboratory parameters.

Material and Method: 40 patients with CD in remission (CHAI is below 150) between the ages of 18-70 who were diagnosed clinically, endoscopically and pathologically between May 2020 and January 2021, were included in the study. As the control group, 40 volunteers between the ages of 18-70 who did not have a known chronic disease and applied to the same polyclinics for other reasons were included. Patients' age at the time of diagnosis (recorded in years), gender, duration of disease, disease location, presence of fistula and / or abscess, anti TNF use, steroid addiction, steroid resistance; Whether surgery was performed due to Crohn's disease and the presence of ankylosing spondylitis were recorded. The total follow-up time of the patient was recorded. Complete blood count and serum periostin levels of individuals in the patient and control groups were studied. Statistical analyzes were performed using SPSS version 25 and MedCalc version 15.8 software. In the study, Type-1 error level was used as 5% for statistical significance in all tests, and cases where the P-value was below 0.05 were evaluated as statistically significant results. The approval of the Ethics Committee of Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty for the study was obtained on 22.05.2020 with the decision number 2020/2503.

Results: Of the 40 CD patients included in the study, 15 (37,5%) were female and 25 (62,5%) were male. Of the control group, 17 (42,5%) were female and 23 (57,5%) were male. The mean age of the Crohn's disease group was 37,5 and the average age

of the control group was 31,5. There was no difference between the Crohn's disease group and the control groups in terms of gender and age ($p=0,11$ and $p=0,65$ respectively). Crohn patients were 12 (30%) in the group with <2 years, 2-4 years 6 (15%) (18 (45%) in the group with <4 years) patients of follow-up, 13 (32,5%) patients in the group with 4-8 years, and 9 (22.5%) patients in the group with >8 years. The periostin level was 36,55 ng/ml in the Crohn's disease group, 21 ng/ml in the control group, and the periostin level was found to be higher in the CD group compared to the control group ($p<0,001$). Hemoglobin and lymphocyte levels were lower and neutrophil to lymphocyte ratio was higher in the Crohn's disease group than in the control group ($p=0,017$, $p<0,001$, $p<0,001$ respectively).

In correlation analysis, there was a positive and moderate correlation ($p<0,001$) between the presence of Crohn's disease and serum periostin level, and a negative and moderate correlation between the duration of Crohn's disease and serum periostin level ($p<0,001$). In the ROC analysis, the threshold periostin level was determined as 27,8 ng/ml for the diagnosis of Crohn's disease independent of the disease duration, and statistical significance was determined.

Conclusion: In cases evaluated with a pre-diagnosis of Crohn's disease and having difficulties in differential diagnosis, checking serum periostin level and determining it to be high can be used as a method with high sensitivity and high specificity to reach a definitive diagnosis. In our study, we found that as the duration of the disease prolonged, the serum periostin level decreased compared to the early stages of the disease, although it was higher than the control group. Therefore, when the serum periostin levels of newly identified Crohn's patients are compared with the threshold periostin levels we found in our study, it will contribute to the prediction of the course of the disease.

Key words: Crohn's disease, periostin, chronic inflammation, fibrosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VIII
TABLolar.....	X
ŞEKİLLER.....	XI
KISALTMALAR.....	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Crohn Hastalığı.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etyoloji ve Patogenez.....	4
2.1.4. Klinik Bulgular.....	5
2.1.4.1. Klinik Sınıflama.....	5
2.1.4.2. Semptom ve Bulgular.....	7
2.1.4.3. Ekstraistestinal Bulgular.....	8
2.1.5. Komplikasyonlar.....	9
2.1.6. Tanı.....	11
2.1.7. Hastalık Aktivitesi.....	12
2.1.8. Tedavi.....	14
2.1.8.1. Konvansiyonel Tedaviler.....	15
2.1.8.2. Biyolojik Tedaviler.....	16

2.2. Periostin.....	18
3. MATERYAL ve METOT.....	19
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ.....	33
7. KAYNAKÇA.....	34



TABLÖLAR

Tablo 1. Crohn hastalığında kullanılan sınıflamalar.....	7
Tablo 2. Crohn hastalığı aktivite indeksi klinik ve laboratuvar değişkenleri.....	12
Tablo 3. Crohn hastalığı aktivite indeksine göre hastalık ciddiyetinin belirlenmesi.....	13
Tablo 4. Crohn hastalığında remisyon indüksiyonu ve idame tedavisinde tercih edilebilecek ilaçlar.....	14
Tablo 5. Crohn hastalarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	22
Tablo 6. Crohn hastalığı ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar bulguları.....	23
Tablo 7. Crohn hastalığının süresinin kontrol grubuyla serum periostin seviyelerinin Mann-Whitney U testi ile istatistiksel karşılaştırmaları.....	25
Tablo 8. Crohn hastalığının tanısı ve hastalık süresiyle serum periostin seviyelerinin ilişkisinin ROC analizi verileri.....	28

ŞEKİLLER

Şekil 1. Serum periostin, Crohn hastalığının süresinin ve hastalık aşamalarının 3-D bar grafiği.....	25
Şekil 2. Crohn hastalığının varlığı bakımından serum periostin>27,8 ng/ml iken ROC eğrisi.....	26
Şekil 3. Çok erken (≤ 2 yıl) Crohn hastalığında serum periostin>27,8 ng/ml iken ROC eğrisi.....	26
Şekil 4. Erken (≤ 4 yıl) Crohn hastalığında serum periostin>27,8 ng/ml iken ROC eğrisi.....	27
Şekil 5. Ara ($4 < \text{tanı} \leq 8$ yıl) Crohn hastalığında serum periostin>24,4 ng/ml iken ROC eğrisi.....	27
Şekil 6. Geç ($8 > \text{yıl}$) Crohn hastalığında serum periostin>18,9 ng/ml iken ROC eğrisi	28

KISALTMALAR

5-ASA	: 5-aminosalisilik asit
AZA	: Azathiopurine
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CDAI	: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi
CH	: Crohn hastalığı
CRP	: C-reaktif protein
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
IL-1	: İnterleukin-1
IL-1RA	: İnterleukin-1 receptor antagonist
INF	: Interferon
İBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalığı
LT	: Leukotriene
MHC	: Major histocompatibility complex
MR	: Manyetik rezonans
NO	: Nitrik oksit
PG	: Prostaglandin
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
ROC	: Receiver Operating Characteristics
TGF	: Transforming growth factor
Th	: T helper
TNF	: Tumor necrosis factor
Tx	: Thromboxane

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Crohn hastalığı (CH), gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmını etkileyebilen, atak ve remisyonlarla seyreden, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Crohn hastalığında en sık tutulan bölge terminal ileum olmakla beraber daha az sıklıkla kolon, perianal bölge, oral ve gastroduodenal bölge tutulumu görülür. Kronik inflamasyon tipik olarak segmental, asimetrik ve transmuraldır. Hastalık en sık 20-30 yaş arasında ortaya çıkmakla beraber 60-80 yaşları arasında ikinci bir pik görülür. Genetik faktörler, çevresel etmenler, immün ve bazı infeksiyöz ajanların hastalık patogeneğinde yer aldığına dair bilgiler olmakla beraber etiyolojisi net olarak bilinmemektedir. Genç yaşta hastalık ortaya çıkanlarda genetik yatkınlığın, ileri yaşlarda ortaya çıkanlarda ise çevresel faktörlerin ağır bastığı düşünülmektedir [1]. Cinsiyet dağılımında kadın predominant olup, kadın-erkek oranı 1,24 olarak tespit edilmiştir [2].

Hastalığın tanısı; klinik, radyolojik, endoskopik ve histopatolojik bulguların beraber değerlendirilmesiyle konulur. Radyografik, endoskopik, patolojik bulgularla fokal, asimetrik, transmural ve granümatöz tutulumların gösterilmesini içerir. Hastalığa yaklaşımda ve tedaviyi şekillendirmede inflamatuvar aktiviteye karar vermek önemlidir. Hastalığın şiddeti, lokalizasyonu ve komplikasyonların varlığına göre tedavi düzenlenmelidir. Yan etkiler ve hasta uyumu değerlendirilerek her hastaya kendine özgü bir tedavi planlanmalıdır. Hastalığın tedavisi iki basamakta gerçekleştirilir; birinci basamak akut hastalığın tedavisi (remisyonun sağlanması), ikinci basamak ise elde edilen düzelmenin sürdürülmesi (remisyonun idamesi) şeklindedir. Cerrahi tedavi ise medikal tedaviye yanıtızsızlık, fistül ve obstüksiyon gibi komplikasyonların ortaya çıkması ve/veya preneoplazik/neoplazik lezyonların varlığı durumlarında tercih edilir.

Periostin multifonksiyonel bir ekstrasellüler matriks proteindir. Periostin, temel olarak osteoblastlar tarafından salgılanır, 811 amino asitten oluşur, fascicle protein ailesinin üyesidir ve 90 kiloDalton ağırlığındadır [3]. Periostin ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanması, kaslarda tamir, vasküler hasarda tamir, kemik ve diş yapımı ve idamesi, kalp gelişimi ve akut miyokard enfarktüsünden sonra dokuların iyileşmesi üzerinde düzenleyici fonksiyonları gösterilmiştir [4]. Periostinin T helper (Th) 2'ye

bağlı inflamasyonda biyobelirteç olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Aynı zamanda periostinin kronik inflamasyonu; fibroblastlardan salgılandığında, fibrozis sürecini destekleyerek ve bağ dokusunun mekanik özelliklerini değiştirerek kollajen depolanmasını regüle edebileceği de gösterilmiştir [5]. Kronik inflamasyon ve fibrozisle seyreden çeşitli hastalıklarda serum periostin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir [6].

Crohn hastalığı da kronik inflamasyon ve fibrozisle seyreden bir hastalıktır ve çeşitli serum inflamasyon belirteçlerinde yükselmeye neden olmaktadır. Bu nedenle Crohn hastalarında da serum periostin düzeylerinin artması olasıdır. Ayrıca, hala Crohn hastalığı tanı ve takibinde kullanılabilen duyarlı ve özgül bir biyobelirteç yoktur bundan dolayı serum periostin düzeylerinin bu açıdan da klinik önemi olabilir.

Bu bilgiler ışığında, alışmamızda Crohn hastalarında serum periostin düzeylerinin araştırılması ve çeşitli klinik ve laboratuvar parametrelerle olan ilişkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Crohn Hastalığı

2.1.1. Tanım

Crohn hastalığı, idiopatik inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) grubu içinde tanımlanmış olan iki hastalıktan birisidir. Daha önceleri de benzer tablolar tanımlanmış olmakla birlikte, CH literatürde yerini 1932 yılında almıştır [7]. Gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmını etkileyebilen, atak ve remisyonlarla seyredabilen kronik inflamatuvar bir hastalık olan CH'da en sık tutulan yer terminal ileum olmakla beraber daha az sıklıkla kolon, perianal bölge, oral ve gastroduodenal bölge tutulumu görülür. Kronik inflamasyon tipik olarak segmental, asimetrik ve transmuraldır; inflamasyon bağırsağın tüm katlarını etkileyebildiği için, tedavi edilmemesi durumunda tutulan segmentte darlık veya komşu cilt, bağırsak veya mesaneye fistülizasyonla sonuçlanabilir. Erken tanı ve tedavi tutulan bağırsak segmentinde ileri evre hasarın gelişmesini engeller [8].

2.1.2. Epidemiyoloji

Crohn hastalığı prevalansı ve insidansı dünyada bölgeden bölgeye değişiklik göstermektedir. İskandinavya, Kuzey Avrupa ülkeleri, Kuzey Amerika'da sık; Afrika, Güney Avrupa, Orta Doğu ve Asya'da daha düşük oranlarda olduğu bildirilmiştir. Görülme sıklığı daha düşük olan bölgelerde ise hastalığın tanımlandığı yıllardan itibaren insidansında anlamlı bir artış olduğu görülmektedir [9]. Bu artışta da endüstrileşme, şehirleşme ve sosyoekonomik seviyenin yükselmesi önemli etkenler olarak gösterilmektedir [10]. Crohn hastalığı insidansı bölgelere göre; Avrupa'da 0,3-12,7/100.000, Asya ve Orta Doğu'da 0,4-5/100.000 ve Kuzey Amerika'da 0-20,2/100.000 olarak bulunmuştur. Prevalansı ise; Avrupa'da 0,6-322/100.000, Asya ve Orta Doğu'da 0,88-67,9/100.000 ve Kuzey Amerika'da 16,7-318,5/100.000 aralığında bulunmuştur [11].

Türkiye'de 2001-2003 yılları arasında yapılan çok merkezli bir epidemiyolojik araştırmada CH insidansı 2,2/100.000 kişi/yıl, prevalansı ise 7,7/100.000 olarak bulunmuştur [12].

Türkiye’de İBH Derneği epidemiyolojik veri tabanına göre, yapılan çalışmada cinsiyet dağılımı CH için kadın predominant olup, kadın-erkek oranı 1,24 olarak tespit edilmiştir [2].

Hastalık en sık 20-30 yaş arasında ortaya çıkmakla beraber 60-80 yaşları arasında ikinci bir pik görülür. Hastalık başlangıç yaşı erken olanlarda genetik faktörlerin, geç olanlarda ise çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir [1].

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

Crohn hastalığının etiyolojisi net olarak ortaya konulmamış olup multifaktöryel olarak değerlendirilmektedir. Etiyolojide çevresel, genetik, immünolojik, psikolojik faktörler ve enfeksiyöz ajanların rol oynadığı düşünülmektedir [13]. Hastalığın gelişiminde sigara, oral kontraseptif, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, apendektomi gibi pek çok çevresel risk faktörü tanımlanmış olup aktif sigara içenlerde CH görülme riski artmıştır [14].

Bağırsak mikrobiyotası başta olmak üzere çeşitli çevresel faktörlere cevap olarak mukozal immün sistemin çeşitli hücreleri tarafından üretilen proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler hastalığın patogenezinde temel rol üstlenmektedir. Epitelyal fonksiyonu veya inflamatuvar cevabı düzenleyen yolaklarla ilgili (otofaji, doğal immünite, adaptif immünite) düzenleyici çok sayıda genetik faktör birbiriyle etkileşim halinde, mukozal immün sistem hücrelerinin bu dış etkenlere karşı nasıl ve ne şiddette yanıt oluşturacağını belirler [15].

Crohn hastalığında patofizyolojik olarak temel mekanizmanın, Th1 ve Th2 lenfositlerin aktivasyonunda bir bozukluk ya da proinflamatuvar sitokinler (İnterleukin-1 (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 (interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA), TNF bağlayan proteinler, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, Prostaglandin E2 (PGE2) arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. İnflamasyona verilen cevapta Th1 lenfositler abartılı olarak artar. Artan Th1 hücreleri bu inflamatuvar yanıtın devamlılığını sağlayan proinflamatuvar sitokinleri salgılamakta, Th2 lenfositler ise antiinflamatuvar sitokinleri salgılamaktadır.

Crohn hastalığında inflamatuvar yanıtta Th1 lenfositler aktive olarak IL-2 ve INF-gamma yapımı artar. Bağırsak epitel hücreleri antijen sunan hücre görevi üstlenerek antijenleri major histocompatibility complex (MHC) aracılığıyla T lenfositlerine sunarken, aynı zamanda proinflamatuvar maddelerin oluşturduğu inflamasyonun yayılmasını sağlayarak inflamasyonda rol oynar. Bağırsak epitel hücresi CH'de antijen sunan hücre olarak görev yaptığında, T hücre toleransı yerine T hücre aktivasyonu meydana gelir. Aktive olmuş lenfositler, kompleman hücreleri ve fagositik hücreler hücre nekrozuna yol açarlar. Artan INF-gamma villuslarda oluşan atrofi ve kript hiperplazisi oluşumundan sorumludur. Bunların yanında trombosit aktive edici faktör, LTB4 ve bakteriyel ürünlerin uyarısı ile makrofaj ve nötrofillerden kaynaklanan reaktif oksijen metabolitleri, karbonhidrat, protein, müsin ve hiyalüronik asitte degradasyona yol açarak lipid peroksidasyonu yaparlar. Oluşan reaktif oksijen metabolitleri damar duvarına direkt toksik etkisi yaparlar. Artan IL-1, INF-gamma, TNF-alfa, prostaglandinler, prostasiklinler ve bakteri lipopolisakkaritleri nitrik oksiti (NO) indükler. İndüklenen NO mitokondriyal fonksiyonları durdurarak deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini inhibe eder. Aynı zamanda sitokinler ve büyüme faktörleri mezenkimal hücre proliferasyonu ve kollajen sentezini arttırırlar ve sonuçta fibrozis meydana gelir [16, 17].

Crohn hastalığının, gastrointestinal sistemde bakteri sayısının en yüksek olduğu terminal ileumu ve kolonu tutması sebebiyle, bakterilerin de CH patogenezinde önemli bir role sahip olabileceği düşünülmektedir. Crohn hastalığında aktif hastalık sırasında nötrofil ve monosit sayıları hem kanda hem de inflamasyonlu dokuda artar. Fagositik polimorfonükleer lökositlerden (PMNL) salgılanan potent proinflamatuvar mediyatörler de inflamasyona katkıda bulunur [18].

2.1.4. Klinik Bulgular

2.1.4.1. Klinik Sınıflama

Crohn hastalığı, genellikle inflamatuvar bir hastalık olarak başlayıp, sonrasında fistül veya striktürlerin geliştiği daha kompleks bir hastalık şekline dönüşebilir. Crohn hastalığı genellikle inflamatuvar, obstruktif (stenozan) ve penetran olmak üzere 3 ayrı klinik alt tipte karşımıza çıkmaktadır [19]. Tanı esnasında hastaların %70'i

inflatuar, %15'i penetran, %15'i de obstruktif tipteyken zaman içerisinde hastaların çok büyük bir kısmı obstruktif ve/veya penetran tipe dönüşürler [20].

İnflatuar Tip: Crohn hastalığında, intestinal inflamasyon tüm barsak katlarını (mukoza, submukoza, muskuler, seroza) infiltre etmesine rağmen inflamatuvar tip CH'de penetran ve/veya obstrüksiyon tip bulgusuna rastlanmaz. Hastalığın bu formunda klinik olarak; ateş, karın ağrısı ve ishal ön plandaki bulgulardır [21].

Obstruktif (Stenozan) Tip: Hastalığın erken döneminde aktif inflamasyona bağlı oluşan spazm ve ödem obstrüksiyona yol açar. Uzun süreli inflamasyona bağlı olarak bağırsağın herhangi bir segmentinde fibroze bağlı darlık oluşabilir. Bu tipteki hastalarda genellikle karında şişkinlik, postprandiyal ağrı ve kusma gibi semptomlar görülür. Stenoza bağlı oluşan darlıklar tam obstrüksiyona kadar ilerleyebilir [22]. Bu tarz klinik tipler arasında zamanla farklı şiddetlerde geçişler görülebilir ve hiçbir zaman keskin bir sınırla birbirinden ayırt edilemezler. Stenozan bir segmentte aynı anda inflamatuvar aktivite ve penetran bir tablo da görülebilir. Kliniğe hâkim olan tablo esas tip olarak dikkate alınmalıdır [19].

Penetran Tip: Penetran form da en sık görülen bulgular intraabdominal kitle, apse ve fistüldür. Komşu yapılara penetrasyon gelişimi immün aktivasyona bağlı olarak doku yıkımı ve sinüs kanalı oluşumu ile gerçekleşir. Böylece iki gastrointestinal sistem segmenti arasında enteroenterik, enterokolonik ve kolokolonik fistüller oluşur. Bunların dışında kolovezikal, enterovezikal ve rektovajinal fistüller de oluşabilir. Enterokutanöz fistüller ise daha çok önceki ameliyat skarlarından gelişirler. İnflamasyon çevre doku ve organlara yayılıp o bölgede sınırlı kalırsa apse oluşur. Crohn hastalarının yaklaşık 1/4'ünde intraabdominal apse geliştiği bilinmektedir. Penetran formda en sık görülen semptomlar karın ağrısı, ateş ve batında ele gelen kitledir. Penetran formda perforasyon riski oldukça yüksektir ve gelişirse oluşan peritonit hayatı tehdit edicidir [22].

Crohn hastalığındaki bu klinik çeşitlilikten dolayı, hastaların prognozunu öngörmek ve tedavilerini yönlendirebilmek adına 1998 yılında Viyana sınıflaması

geliştirilmiştir [23]. 2005 yılında bu sınıflamada çeşitli değişikliklere gidilerek Montreal sınıflaması oluşturulmuştur (Tablo 1) [24].

Tablo 1: Crohn hastalığında kullanılan sınıflamalar

	Viyana Sınıflaması		Montreal Sınıflaması	
Tanı yaşı (A)	A1	< 40 yaş	A1	≤ 16 yaş
	A2	≥ 40 yaş	A2	17-40 yaş
			A3	≥ 40 yaş
Tutulum yeri (L)	L1	Terminal ileum	L1	Terminal ileum
	L2	Kolon	L2	Kolon
	L3	İleokolonik	L3	İleokolonik
	L4	Üst gis	L4	İzole üst gis*
Davranış (B)	B1	Non-striktüran, non-penetran	B1	Non-striktüran, non-penetran
	B2	Striktüran	B2	Striktüran
	B3	Penetran	B3	Penetran
			P	Perianal tutulum**
*L4, eşlik eden üst gis hastalık mevcut olduğunda L1-L3' e eklenir.				
**P, eşlik eden perianal hastalık mevcut olduğunda B1-B3' e eklenir.				

2.1.4.2. Semptom ve Bulgular

Crohn hastalığının semptom ve bulguları tutulan organa, hastalığın şiddetine ve yaygınlık derecesine göre değişiklik gösterir.

Hastalığın ana semptomları arasında karın ağrısı, ishal, yorgunluk ve kilo kaybı bulunur [25].

Karın ağrısı: Karın ağrısı, hastalık dağılımına bakılmaksızın, CH'nin yaygın bir belirtisidir. Distal ileum ile sınırlı hastalığı olanlarda sıklıkla ağrı sağ alt kadranda oluşur. Fibrostenotik darlıklar sıklıkla tekrarlayan karın ağrısına yol açmakla beraber ince bağırsak tıkanıklığı veya daha az oranda olarak kolon tıkanıklığı ataklarına yol açar.

İshal: İshal CH' de çok sık görülen yaygın bir tablodur, hastalık seyri boyunca dalgalanma gösterir [26]. Dışkı sıklıkla mikroskobik kan içerir; bununla birlikte, ağırlıklı olarak kolon tutulumu olan CH'li hastalarda kanlı ishal görülebilir.

Sistemik semptomlar: Yorgunluk, CH'nin yaygın bir özelliğidir. Kilo kaybı genellikle oral alımın azalmasıyla ilişkili olup aynı zamanda emilim bozukluğuyla da ilişkili olabilir. Ateş daha seyrek olarak ortaya çıkar ve inflamasyon sürecine bağlı olabilir veya intraabdominal apse ile komplike hale gelen bağırsak perforasyonunun bir sonucu olabilir.

Diğer gastrointestinal özellikler: Crohn hastalığında gastrointestinal tutulumun diğer bölgelerinin klinik belirtileri değişkendir ve ileokolonik tutulumdan daha az sıklıkta ortaya çıkar.

- Ağız tutulumu: Aftöz ülserler veya ağızda ve diş etlerinde ağrı ile kendini gösterebilir.
- Özofagus tutulumu: Odinofaji veya disfaji ile kendini gösterebilir.
- Gastroduodenal tutulum: Hastaların yaklaşık %15'inde görülür ve üst karın ağrısı, bulantı ve/veya yemek sonrası kusma ile kendini gösterebilir [27].

Malabsorbsiyon: İnce bağırsak tutulumu olan Crohn hastalarında protein kalori yetersizliği, hipokalsemi ve B12 vitamini eksikliğine yol açabilen, sulu ishal veya steatore ile ortaya çıkan malabsorbsiyon tablosu oluşabilir.

2.1.4.3. Ekstraintestinal Bulgular

Crohn hastalığının ekstraintestinal belirtileri genellikle inflamatuvar hastalık aktivitesi ve tutulan organla ilişkili olup aşağıda kısaca özetlenmiştir [28].

Artrit veya artropati: Crohn hastalarının yaklaşık %20'sinde esas olarak büyük eklemleri içeren artrit, en yaygın ekstraintestinal belirtidir. Bunun yanında sakroileit veya ankilozan spondilit gibi aksiyel artrit de meydana gelebilir. Hastalığın başlangıç prezentasyonu, farklılaşmamış bir spondiloartropati veya ankilozan spondilit olabilir.

Göz tutulumu: Göz belirtileri hastaların yaklaşık %5'inde ortaya çıkar ve üveit, iritis ve episkleriti içerir.

Deri tutulumu: Dermatolojik belirtiler hastaların yaklaşık %10'unda görülür ve eritema nodozum ve piyoderma gangrenozumu içerir [29].

Primer sklerozan kolanjit: Primer sklerozan kolanjit, genellikle asemptomatik olan ancak serum alkalen fosfataz konsantrasyonu yüksek olan CH'li hastaların yaklaşık %5'inde görülür.

Hepatobiliyer tutulum: Crohn hastalığında hepatobiliyer bozukluklar genellikle hastalığın kendisinden ziyade tedavide kullanılan ilaçlar ile ilişkilidir. Bununla birlikte, piyogenik karaciğer apsesi gibi durumlar, CH ile ilişkili olarak nadiren görülür.

Sekonder amiloidoz: Sekonder amiloidoz CH' de çok nadir görülür, ancak geliştiği zaman böbrek yetmezliği ve diğer organ sistemi tutulumlarına yol açabilir [30].

Böbrek taşları: Kalsiyum oksalat ve ürik asit böbrek taşları steatore ve ishalden kaynaklanabilir [31].

Kemik kaybı: Metabolik kemik hastalığı, glukokortikoid kullanımı ve bozulmuş D vitamini ve kalsiyum emiliminin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir [32, 33].

Pulmoner tutulum: Hastalığın pulmoner belirtileri arasında bronşektazi, kronik bronşit, interstisyel akciğer hastalığı, organize pnömoni, bronşiyolit obliterans, sarkoidoz, nekrobiyotik akciğer nodülleri ve eozinofili sendromlu pulmoner infiltratlar bulunur.

2.1.5. Komplikasyonlar

Fistül, apse, perianal hastalık ve obstrüksiyon CH'nin en sık görülen komplikasyonlarından biridir.

Fistül: Crohn hastalığında transmural inflamasyon, serozaya nüfuz edebilen ve fistüllere yol açabilen sinüs yolları ile ilişkilidir. Fistüller, epitelyal kaplı iki organı birbirine bağlayan yollar veya iletişimlerdir. Örneğin, fistüller bağırsağı mesaneye (enterovezikal), cilde (enterokütanöz), bağırsağa (enteroenterik) veya vajinaya (enterovajinal) bağlayabilir. Bağırsak duvarının penetrasyonu, çoğunlukla şiddetli karın ağrısının akut başlangıcı olarak değil, sessiz bir süreç olarak ortaya çıkar. Bazı

fistüller inflamatuvar aktivitenin şiddetindeki değişikliklere bağlı olarak ara ara kendiliğinden kapanabilir. İnternal fistüller (enterovezikal, entero-enterik) genellikle medikal tedavi ile kapanmazlar ve çoğunda cerrahi girişim gereklidir. Fistülün klinik bulguları tutulum yerine bağlı olarak değişebilir. Fistül gelişimi CH tanısından önce veya eş zamanlı olabilir. Kolon tutulumu olan hastalarda, perianal fistül insidansı daha yüksektir [19].

Apse: Crohn hastalarının %15-20'sinde görülür. Apse; ateş, karın ağrısı ve batında hassasiyet ile karakterize akut lokalize peritonite neden olur. Özellikle immüsupresif tedavi alan CH'de genel durum bozukluğu ile birlikte inatçı ateş, şiddetli karın ağrısı ve akut faz reaktanlarının yüksek olması durumunda apse gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Apse gelişmiş olan hastalarda immüsupresif tedavinin kesilmesi ve apse drenajı ile beraber hızlıca geniş spektrumlu antibiyoterapinin başlanması gerekir ve son derece önemlidir [34].

Perianal hastalık: Crohn hastalığı seyri sırasında hastaların yüzde 40'ında perianal hastalıkla ilgili semptomlar ve bulgular ortaya çıkabilir. Perianal hastalık, anal bölgede yer alan mukozal glandların tutulması ile gelişir. Anal gland kanalı koyu sekresyonla tıkanıldığında apse meydana gelir. Anal kanalda internal bir açıklık varsa, apse kavitesinin sürekli tekrar eden enfeksiyonu sonucunda fistül traktı oluşur. Perianal fistül oluşumu perianal tutulumun kronik evresinin bir sonucu olarak meydana gelir [35].

Obstrüksiyon: Crohn hastalarında obstrüksiyon, sık görülebilen bir komplikasyondur. En sık ince bağırsakta görülür. Hastalığın komplikasyonları içinde en sık cerrahiye ihtiyaç duyulandır. İnce bağırsak obstrüksiyonu, mukozal hiperplazi, yapışıklıklar veya önceki inflamasyonlara bağlı skar oluşumu ile gelişen fibrozis nedeniyle oluşmaktadır. Obstrüksiyona bağlı olarak yemek sonrasında oluşan kramp tarzında karın ağrısı ve kusma görülmektedir. Karın ağrısının açlık ile azalması tipiktir [36].

2.1.6. Tanı

Crohn hastalığında tanı; klinik, radyolojik, endoskopik ve histopatolojik bulguların birleşimi ile konulur. Hastalığın tanısı radyografik, endoskopik, patolojik bulgularla fokal, asimetrik, transmural ve granüloamatöz tutulumların gösterilmesini içerir. Crohn hastalığı tanısı için diagnostik kan ve dışkı testleri yoktur. Laboratuvar anormallikleri genellikle uzun süreli ve şiddetli hastalıkta görülür. Hastalarda, kronik inflamasyon, B12 vitamin eksikliği ve demir eksikliği sebebi ile anemi görülebilir. C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı ve yükselebilir, ancak normal değerler CH'yi dışlamaz. Hipoalbuminemi, trombositoz görülebilir. %60-70 hastada kanda antimikrobiyal antikorlar bulunabilir, en sık görüleni anti-Saccharomyces IgA antikorudur. Bu antikorların tanı açısından sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür.

Crohn hastalığı tanısında ileokolonoskopi altın standarttır, hastalığın tanısını doğrulamak, hastalık lokalizasyonunu değerlendirmek ve biyopsi almak için kullanılır [37]. Hastalığın endoskopik görüntüsü, hastalık aktivitesi ve süresi boyunca değişkendir. Crohn hastalığının erken hafif şiddetli olduğu dönemde mukozada küçük aftöz ülserler görülür. Orta şiddetteki hastalıkta aftöz ülserler birleşir, geniş ülserler gelişir. Şiddetli hastalıkta submukozal ödem ve hasar gelişir, özellikle Crohn kolitlerinde kaldırım taşı görünümü oluşabilir. Şiddetli CH'de geniş, lineer, derin ülserler gelişebilir. Crohn kolitlerinin ülseratif kolitten ayrımında, endoskopik ve histolojik olarak normal görülen atlamalı tutulum önemlidir. Crohn kolitleri genellikle rektumu tutmaz, çekum ve sağ kolonda şiddetlidir [38].

Crohn hastalığı tanısında görüntüleme yöntemleri de sık kullanılmaktadır. Manyetik rezonans (MR) enterografi ve bilgisayarlı tomografi (BT) enterografi bağırsak duvarını, mukozayı ve ekstraluminal komplikasyonların değerlendirilmesini sağlamak amacıyla kullanılır. Tanı esnasında hastalığın yayılımı, apse, fistül ve striktür gibi komplikasyonların tespiti açısından bilgi verirler [39]. Perianal fistül veya apsesi olan hastalar, fistül traktının kesin tanısı için pelvik MR ile değerlendirilmelidir [40]. Enteroklizis, Crohn hastalığı tanısı şüpheli olduğunda, ileoskopi ile ulaşılamayan jejun-ileal tutulumu değerlendirmek için kullanılır [41]. İnce bağırsak striktürlerini göstermede MR enteroklizis, konvansiyonel enteroklizis ile karşılaştırıldığında biraz daha iyidir ve fibrotik darlığın inflamatuvar darlıktan ayrımını sağlar [42].

2.1.7. Hastalık Aktivitesi

Crohn hastalığında hastalık aktivitesi; semptomlar, klinik muayene, laboratuvar testleri, radyolojik, endoskopik ve histopatolojik bulguların kombinasyonu ile değerlendirilir. Crohn hastalığında, hastalık aktivitesinin belirlenmesi prognoz ve tedavi kararında büyük önem taşır. Hastalık aktivitesinin belirlenmesi amacıyla çok sayıda klinik ve endoskopik indeks tanımlanmıştır. Tüm dünyada en çok kabul edilen klinik indeks Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI)'dir. CDAI hesaplanırken göz önünde bulundurulacak parametreler ve ağırlık katsayıları aşağıda belirtilmiştir (Tablo 2) [43].

Tablo 2. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi klinik ve laboratuvar değişkenleri

Kriter	Skor
Son bir hafta içerisindeki ishal şeklindeki dışkılama sayısı	X2
Son bir hafta içerisinde karın ağrısı şiddeti 0 = yok 1=hafif 2=orta 3=şiddetli	X5
Son bir haftadır genel iyilik hali	
Crohn hastalığı ile birlikte olan komplikasyonların sayısı. - artrit/artralji - irit/ üveit - eritema nodosum, pyoderma. gangrenosum yada aftöz stomatit - fissür, apse yada fistül - makat dışı fistül varlığı -Son bir hafta içinde 37 C den fazla ateş	X20
Son bir hafta içinde İshal kesici ilaç kullanıldı mı? 0=hayır 1=evet	X30
Karında ele gelen kitle 0=hayır 2=şüpheli 5=evet	X10
Hematokrit erkekte (47- Hasta Hct) Kadında (42-Hct)	X6
Vücut Ağırlığı 100 X [(Standart-Mevcut)/Standart]	X1
Toplam skor	

Crohn hastalığında, hastalık ciddiyeti CDAI puanına göre belirlenir. Buna göre CDAI puanının 150'nin altında olması asemptomatik remisyonda hastalık kabul edilirken, 450 puan üzeri ciddi-fulminan hastalık olarak kabul edilir (Tablo 3) [19]. Tedaviye bağlı yanıtta bahsedilebilmesi için, tedavi öncesinde hesaplanan puanda, tedavi sonrası 70 veya üzerinde bir azalma sağlanmış olması gerekir [19].

Tablo 3. Crohn hastalığı aktivite indeksine göre hastalık ciddiyetinin belirlenmesi

Asemptomatik remisyon (CDAI<150):	Hasta spontan, medikal veya cerrahi tedavi sonrası asemptomatiktir.
Hafif-orta şiddette Crohn hastalığı (CDAI 150-220):	Ayaktan tedaviyi ve oral diyeti tolere edebilen hastalardır. Toksikite bulgusu, dehidratasyon, abdominal defans, kitle ve obstrüksiyon veya <%10 dan fazla kilo kaybı olmaması durumudur.
Orta-şiddetli Crohn hastalığı (CDAI 220-450):	Hafif-orta şiddette tedaviye cevap vermeyen veya ateş, kilo kaybı, karın ağrısı, defans, bulantı kusma ve anemi gibi toksisite bulguları olan hastalardır.
Ciddi-fulminan hastalık (CDAI>450):	Konvansiyonel kortikosteroid veya biyolojik ajanlara rağmen semptomların devam ettiği ayaktan hastalar veya yüksek ateş, kusma, intestinal obstrüksiyon bulgularının olması, peritonit bulgularının olduğu, kaşeksinin eşlik ettiği veya apse saptanan hastalardır.

2.1.8. Tedavi

Crohn hastalığında tedavi hastalık lokalizasyonu, şiddeti ve komplikasyonların varlığına göre düzenlenmelidir. Tedaviye alınan yanıt, hastanın tedaviye uyumu ve ilaçların yan etkileri değerlendirilerek her hastada hastaya özgü bir tedavi uygulanmalıdır. Hastalık lokalizasyonu enterik kaplı budesonid ve mesalamin gibi gastrointestinal sistemin belirli bölgelerinde etkili olabilen ilaçlar kullanıldığında özellikle önem kazanır. İmmunomodulator ilaçlar, sistemik kortikosteroidler ve biyolojik ajanlar, sistemik olarak etki gösterdiklerinden, hastalık lokalizasyonunun bu ilaçların kullanılması durumunda önemi yoktur.

Crohn hastalığında güncel tedavi iki basamakta gerçekleştirilir. Birinci basamak akut hastalık tedavisi (remisyonun sağlanması), ikinci basamak ise elde edilen klinik düzelmenin sürdürülmesi (remisyon idamesi) şeklindedir (Tablo 4). Cerrahi tedavi medikal tedaviye yanıtı, obstrüksiyon ve fistül gibi komplikasyonların ortaya çıkması ve preneoplazik/neoplazik lezyonların varlığı gibi durumlarda tercih edilir [44].

Tablo 4. Crohn hastalığında remisyon indüksiyonu ve idame tedavisinde tercih edilebilecek ilaçlar

İndüksiyon		
İleoçekal Crohn hastalığı	Crohn koliti	Fistülizan Crohn hastalığı
5-ASA, AZA, budesonide, prednisolone, infliximab, cerrahi	5-ASA, prednisolone, infliximab, cerrahi	Infliximab, metronidazol, ciprofloksacin, AZA, cerrahi
Remisyon		
AZA, infliximab, budesonide,		
İdame		

(AZA; Azathiopurine, 5-ASA; 5-aminosalisilik asit)

2.1.8.1. Konvansiyonel Tedaviler

Crohn hastalığında başlıca kullanılan konvansiyonel medikal tedaviler; 5-aminosalisilik asit (5-ASA), antibiyotikler, sistemik steroidler, budesonid ve azatiopürindir (AZA).

5-ASA'ların yakın zamana kadar CH tedavisinde etkin olduğu düşünülürdü. Ancak, yapılan çalışmalar remisyon indüksiyonunda ve relapsların önlenmesinde plaseboya göre anlamlı etkinliğinin olmadığı şeklinde sonuçlar ortaya çıkarınca CH'deki önemleri azalmaya başlamıştır [45]. Şu anda 5-ASA'lar hafif-orta şiddetteki CH'de birinci tercih olarak önermektedir [46, 47]. Yapılan çalışmalarda mesalazinin remisyon sağlayıcı etkisinin düşük olduğu, sulfosalazinden ise sınırda fayda elde edildiği görülmüştür [48].

Crohn hastalığının ortaya çıkışında ve alevlenmelerinde bazı enfeksiyöz etkenlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle de remisyonun indüksiyonunda çeşitli antibiyotikler kullanılmaktadır. En çok tercih edilen antibiyotikler ise metranidazol ve siprofloksasindir. Ayrıca apse, fistül gibi CH'ye bağlı gelişen komplikasyonların tedavisinde de antibiyotikler kullanılmaktadır. Günümüzde antibiyotik tedavisi septik komplikasyonlar, bakteriyel aşırı çoğalma durumları ve perianal hastalık varlığında önerilmektedir.

Klinik çalışmalarda metronidazolün remisyon indüksiyonu amacı ile kullanıldığında plasebodan daha etkin olmadığı, ancak CDAI'de plasebonun yaptığı 1 puanlık düşüşe karşılık metronidazolün 67-97 puanlık bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir [49]. Aktif Crohn hastalığında siprofloksasinin, mesalazin ile benzer etkinliktedir. 6 haftalık tedaviye cevap oranları %40-50 arasındadır [50].

Sistemik kortikosteroidler aktif CH'de klinik remisyonun sağlanmasında yüksek etkinliğe sahiptirler. Aktif CH olan hastalar ile yapılan bir çalışmada, sistemik kortikosteroid kullanılan hastaların %84'ünde tam veya parsiyel remisyon sağlanırken, yalnızca %16 hastada cevap alınamamıştır [51]. Sistemik kortikosteroidler bu şekilde etkili olmasına rağmen yüksek yan etki profillerinin olması idame tedavisinde kullanılmalarını engellemektedir. Konvansiyonel kortikosteroidlerin yan etkilerinin sık ve ciddi olması sebebiyle, karaciğerden ilk geçiş metabolizması hızlı olmasına

bağlı olarak sistemik etkileri daha düşük olan budesonid kullanımı yaygınlaşmıştır. Budesonid hafif-orta şiddetteki ileokolonik tutulumlu CH'de daha etkindir. Hastaların %20'sinde budesonide primer yanıtıslılık vardır. Sol kolon tutulumu ve yaygın hastalığı olanlarda etkinliği oldukça düşüktür [52]. Budesonid hafif-orta şiddetli ileoçekal tutulumlu CH'de birinci tercih olarak kullanılabilir, ancak idame tedavisinde yeri yoktur. Budesonid sistemik yan etkilere neden olabileceği için doz azaltılarak kesilmelidir [19].

Siklosporinin Crohn hastalığında tedavi etkinliğini göstermek için yapılan çalışmaların sonuçları birbirleri ile çelişkilidir [53, 54]. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre oral siklosporinin remisyon indüksiyonunda etkinliği olmadığı kabul edilirken, intravenöz olarak uygulanan siklosporin ile ilgili net bir veri yoktur. Takrolimus ile yapılan çalışmalarda ise oral takrolimusun steroid bağımlı veya dirençli hastalarda etkili olduğu yönünde sonuçlar bildirilmiştir [55, 56].

Crohn hastalığında AZA, remisyon indüksiyonu-idamesi, steroid tedavisinin kesilmesi, fistülizan hastalık, refrakter hastalık ve cerrahi sonrası rekürrensini önlenmesi amaçları ile kullanılmaktadır. Azatiopürin için remisyon indüksiyonu için kullanımında önerilen ortalama doz 2,5 mg/kg/gündür. İdame tedavi olarak steroid veya cerrahi tedavi ile remisyona girmiş hastaların tedavisinde kullanılmaktadır [57, 58]. Azatiopürin bu amaçla verildiğinde doza bağımlı olarak etki etmektedir. Azatiopürin hem remisyon indüksiyonu hem de idame tedavisinde steroid ihtiyacını azaltmaktadır.

2.1.8.2. Biyolojik Tedaviler

TNF-alfa antagonistleri:

Crohn hastalığı patogeneğinde TNF-alfa önemli bir yere sahiptir [59]. Gaitada artmış TNF-alfa düzeyinin hastalık aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir [60]. Biyolojik ajan olarak anti-TNF'ler (Adalimumab, İnfliximab, Certolizumab) ve anti-integrinler (Natalizumab ve Vedolizumab) kullanılmaktadır. Özellikle CDAI skoru yüksek olan hastalarda azatiopürin ve biyolojik ajanların kombinasyonu en sık kullanılan tedavi rejimidir [61]. Crohn hastalığında kullanılmak üzere onaylanan üç anti-TNF ajan bulunmaktadır. Bunlar infliksimab, adalimumab ve certolizumabdır. Bu

ajanların etkinlik açısından birbirlerine üstünlükleri yoktur ve tüm anti-TNF ajanlar luminal Crohn hastalığında etkindir [62].

İnfliksımab: 5 mg/kg intravenöz infüzyon (0, 2 ve 6. haftalarda; daha sonra 8 haftada bir idame tedavi) şeklinde uygulanır. Crohn hastalığına bağlı histolojik ve endoskopik aktivitede azalmaya neden olmaktadır [63, 64]. The Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease çalışmasında infliksımab monoterapisi, AZA monoterapisi ve kombinasyon tedavileri karşılaştırılmış olup, kombinasyon tedavisinin klinik remisyon oranları ve mukozal iyileşme oranlarının her iki ilacın monoterapisine göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir [65].

Adalimumab: Başlangıç dozu 160 mg, iki hafta sonra 80 mg ve iki hafta sonra 40 mg olarak, idame dozu ise 2 haftada bir 40 mg olarak uygulanır. Hastaların büyük çoğunluğunda bu tedavi ile ilk 4 haftada remisyon sağlanabildiği gösterilmiştir. 2011 yılında yayımlanan 673 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hem daha önce anti-TNF ajan kullanmamış, hem de infliksımab cevapsız Crohn hastalarında adalimumabın güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir [66].

Certalizumab pegol: İndüksiyon tedavisinde 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg, idame tedavide 4 haftada bir 400 mg olarak uygulanır.

On dört çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, anti-TNF ajanların birinci ayda remisyon indüksiyonu yapıcı etkisi plaseboya göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. İdame tedavide de anti-TNF ajanlar plaseboya göre anlamlı düzeyde yüksek etkinliğe sahiptir. İnfliksımab ve adalimumab'ın 48. haftada kortikosteroidsiz remisyon oranları plaseboya göre yüksektir [62].

Selektif Adezyon Molekül İnhibitörleri (Natalizumab):

Selektif adezyon molekül inhibitörleri alfa-4 integrine karşı geliştirilen monoklonal antikorlardır. İnflamasyonda lökosit adezyonunu inhibe etmek ve lökositlerin inflame dokuya migrasyonunu engellemek amacıyla kullanılır. 509 hasta ile yapılan bir çalışmada natalizumab 300 mg dozunda 0, 2 ve 4. haftalarda verildiğinde orta-şiddetli Crohn hastalığında plaseboya göre etkin olduğu gösterilmiştir.[67].

2.2. Periostin

Periostin multi-fonksiyonel bir ekstraselüler matriks proteinidir ve ilk olarak erişkin farelerin periostlarında ekspresyonu gösterildiği için bu şekilde adlandırılmıştır. Periostin, temel olarak osteoblastlar tarafından salgılanır. Periostin, 811 amino asitten oluşur, fascicle protein ailesinin üyesidir ve 90 kiloDalton ağırlığındadır [3]. Amino terminal bölgesi, sitoplazmik membrandaki integrine bağlanarak hücre fonksiyonlarını regüle eder. Bu bölgenin sisteminden zengin 75 amino asitlik modülü tip I kollajen ve fibronektine bağlanır ve ekstraselüler matriksin mimari yapısının organizasyonuna katkıda bulunur [68].

Periostin ekstraselüler matriksin yeniden yapılanması, kaslarda tamir, vasküler hasarda tamir, kemik ve diş yapımı ve idamesi, kalp gelişimi ve akut miyokard enfarktüsünden sonra dokuların iyileşmesi üzerinde düzenleyici fonksiyonları gösterilmiştir [4]. Yapılan araştırmalarda, normal erişkin dokuların çoğunda düşük seviyede periostin ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Ancak, tümörü olan hastalarda periostin düzeyi belirgin olarak artmaktadır [3].

Periostinin Th2'ye bağlı inflamasyonda biyobelirteç olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Aynı zamanda periostinin kronik inflamasyonu; fibroblastlardan salgılandığında, fibrosis sürecini destekleyerek ve bağ dokusunun mekanik özelliklerini değiştirerek kollajen depolanmasını regüle edebileceği de gösterilmiştir [5]. Periostinin Th2 aracılığı olan inflamasyonda rol aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Astımlı hastaların sağlıklı kontrollere göre havayolu epitelinde yapılan çalışmalarında, hasta grubunda periostin gen ekspresyonunun daha fazla artmış olduğu gösterilmiştir [69].

Izuhara ve arkadaşları IL-4 ve IL-13'ün periostin ekspresyonunu indüklediğini ayrıca periostinin kronik inflamatuvar hastalıklarda (astım, atopik dermatit, eozinofilik kronik sinüzit, kronik rinosinüzit) ve alerjik konjunktivitte yüksek oranda eksprese edildiğini ve periostinin bu hastalıkların patogenezinde önemli roller oynadığını tespit etmişlerdir [70].

3.MATERYAL ve METOT

Çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji polikliniklerine Mayıs 2020 – Ocak 2021 tarihleri arasında başvuran klinik, endoskopik ve patolojik olarak tanısı konmuş 18-70 yaş arası remisyonda olan (CHAI 150'nin altında olan) 40 CH hastası ile aynı polikliniklere başka nedenlerle başvuran bilinen kronik bir hastalığı olmayan, 18-70 yaş arası sağlıklı gönüllülerden oluşan 40 kişilik kontrol grubu dahil edildi. Yaşı 18 altında veya 70 yaşın üzerinde olan bireyler, gebeler, diyabetes mellitus, siroz, kalp yetmezliği, astım-kronik obstruktif akciğer hastalığı ve malignite gibi ileri ko-morbid hastalığı olan hasta ve gönüllüler çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların, hastane otomasyon sistemindeki tüm verileri geriye dönük incelendi. Hastalara ait kaynaklardan tanı konulma anındaki yaş (yıl olarak kaydedilmiştir), cinsiyet, hastalık süresi (yıl), hastalık tutulum lokalizasyonu, fistül ve/veya apse varlığı, anti-TNF kullanımı, steroid bağımlılığı, steroid direnci, CH nedeniyle cerrahi tedavi öyküsü, ankilozan spondilit varlığı kaydedilmiştir. Hastanın toplam takip süresi kaydedilmiştir. Toplam takip süresi, ilk tanı tarihi ile son başvuru tarihi arasındaki süre (gün) olarak kabul edilmiştir. CH hastaları, takip sürelerine göre <4 yıl, 4-8 yıl ve >8 yıl olmak üzere 3 ana gruba ayrıldı. (<4 yıl olan grupta kendisi içinde <2 ve 2-4 yıl olarak alt gruplara ayrıldı). Steroid bağımlılığı, 40-60 mg/gün prednizon tedavisine kısmi ya da tam klinik yanıt ve prednizon tedavisi tamamlandıktan sonraki 30 gün içinde nüks ya da prednizon dozunun azaltılmasıyla ortaya çıkan ve 15 mg/gün ve üzerinde en az 6 ay süreyle prednizon kullanılmasına sebep olan nüks olarak tanımlanmıştır. Steroid dirençli durum ise 40-60 mg/gün dozlarında prednizona yanıtsızlık olarak tanımlanmıştır.

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulunun, 22.05.2020 tarihinde aldığı 2020/2503 sayılı kararıyla onay alınmıştır.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin tam kan sayımı ve serum periostin düzeyleri çalışıldı; alınan kan örnekleri santrifuj edilerek çalışma gününe kadar -80 C° ortamda saklandı. Aktif diagnostik firmasından alınan serum periostin kitleri (Biont,

Çin) Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler, SPSS versiyon 25 ve MedCalc versiyon 15.8 yazılımları kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak verildi. Periostin seviyelerinin normal dağılım göstermediği belirlendiğinden bu parametre gruplar arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı.

Serum periostin değerlerinin Crohn hastalığını öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı.

Çalışmada tüm testlerde istatistiksel anlamlılık için Tip-1 hata düzeyi %5 olarak kullanıldı ve P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 40 CH hastasının 15'i (%37,5) kadın, 25'i (%62,5) erkekti. Kontrol grubunun ise 17'si (%42,5) kadın, 23'ü (%57,5) erkekti. Crohn hastası grubunun yaş ortalaması 37,5 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 31,5 idi. Crohn hastası grubu ile kontrol grupları arasında cinsiyet ve yaş açısından fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,11$ ve $p=0,65$).

Crohn hastaları, takip süresine göre <2 yıl 12 (%30) hasta, 2-4 yıl 6 (%15) hasta, (<4 yıl olan grupta 18 (%45)), 4-8 yıl olan grupta 13 (%32,5) hasta, >8 yıl olan grupta ise 9 (%22,5) hasta olarak gruplandırıldılar.

Hastaların 19'unda (%47,5) ileal, 18'inde (%45) ileokolonik, 3'ünde (%7,5) kolonik tutulum vardı. Crohn hastaların 11'inde (%27,5) fistül, 4'ünde (%10) perianal apse vardı ve anti-TNF kullanan hasta sayısı 18 (%45) idi. Ayrıca hastaların 4'ünde (%10) steroid bağımlılığı, 9'unda (%22,5) steroid direnci vardı. Crohn hastalarının 9'unda (%22,5) CH'ye bağlı cerrahi öyküsü vardı ve hastaların 5'inde (%12,5) ankilozan spondilit mevcuttu (Tablo 5).

Crohn hastası grubunda serum periostin düzeyi 36,55 ng/ml, kontrol grubunda 21 ng/ml olup; CH grubunda kontrol grubuna göre serum periostin düzeyi daha yüksek saptandı ($p<0,001$) (Tablo 6).

Crohn hastası serum grubunda periostin düzeyleri hastalık süresi <4 yıl, 4-8 yıl ve >8 olan gruplarda kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,038$). Bu grupların kendi aralarında periostin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Crohn hastası grubunda periostin düzeyleri ileal ve ileokolonik tutulumu olan grupta kontrol grubundan yüksekken, kolon tutulumu olan grupta ise kontrol grubu ile benzerdi (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,53$).

Crohn hastası grubunda hem fistülü olan hem fistülü olmayanlarda periostin düzeyleri kontrol grubundan yüksekti (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,001$). Fistül olan ve olmayan CH hastaları karşılaştırıldığında periostin düzeyleri açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,83$)

Tablo 5. Crohn hastalarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	n=40 (%)
Takip süresi	
<4 yıl	18 (%45)
4-8 yıl	13 (%32,5)
>8 yıl	9 (%22,5)
Tutulum bölgesi	
İleal	19 (%47,5)
İleokolonik	18 (%45)
Kolonik	3 (%7,5)
Fistül	
Var	11 (%27,5)
Yok	29 (%72,5)
Perianal apse	
Var	4 (%10)
Yok	36 (%90)
Anti-TNF	
Evet	18 (%45)
Hayır	22 (%55)
Steroid bağımlılığı	
Evet	4 (%10)
Hayır	36 (%90)
Steroid direnci	
Evet	9 (%22,5)
Hayır	31 (%77,5)
Cerrahi tedavi öyküsü	
Evet	9 (%22,5)
Hayır	31 (%77,5)
Ankilozan spondilit	
Evet	5 (%12,5)
Hayır	35 (%87,5)

Tablo 6. Crohn hastalığı ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar bulguları

	CH (n=40)	Kontrol (n=40)	P
Yaş (yıl)	37,5 (25,5-51,5)	31,5 (26-39,5)	0,11
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	15/25	17/23	0,65
Periostin	36,55 (18,7-132,3)	21 (4,2-54,2)	<0,001
Hemoglobin	13,45 (9,3-18,3)	14,8 (8,9-18)	0,017
Lökosit	7,49 ±2,51	8,03 ±1,86	0,1
Nötrofil	4,92 ±2,23	4,46 ±1,68	0,4
Lenfosit	1,79 (0,86-5,96)	2,51 (1,03-6,3)	<0,001
Platelet	298,875 ±87,743	278,950 ±78,889	0,31
Nötrofil-Lenfosit Oranı	2,94 ±1,47	1,92 ±1,56	<0,001

Crohn hastası grubunda perianal apsesi olmayanlarda periostin düzeyleri kontrol grubundan yüksek, perianal apsesi olanlarda kontrol grubu ile benzerdi (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,1$). Perianal apsesi olan ve olmayan CH hastaları karşılaştırıldığında periostin düzeyleri açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,49$).

Crohn hastası grubunda hem anti-TNF olan hem anti-TNF almayanlarda periostin düzeyleri kontrol grubundan yüksekti (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$). Fistül olan ve olmayan CH hastaları karşılaştırıldığında periostin düzeyleri açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,09$).

Crohn hastası grubunda hem steroid bağımlı olanlarda olan hem steroid bağımlı olmayanlarda periostin düzeyleri kontrol grubundan yüksekti (sırasıyla $p=0,002$, $p<0,001$). Steroid bağımlı olan ve steroid bağımlı olmayan CH hastaları

karşılaştırıldığında periostin düzeyleri açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,09$).

Crohn hastası grubunda hem steroid dirençli olanlarda hem steroid dirençli olmayanlarda periostin düzeyleri kontrol grubundan yüksekti (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$). Steroid dirençli olan ve steroid dirençli olmayan CH hastaları karşılaştırıldığında periostin düzeyleri açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,85$).

Crohn hastası grubunda hem cerrahi tedavi uygulanan hem de cerrahi tedavi uygulanmayanlarda periostin düzeyleri kontrol grubundan yüksekti (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$). Cerrahi tedavi uygulanan ve cerrahi tedavi uygulanmayan CH hastaları karşılaştırıldığında periostin düzeyleri açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,26$).

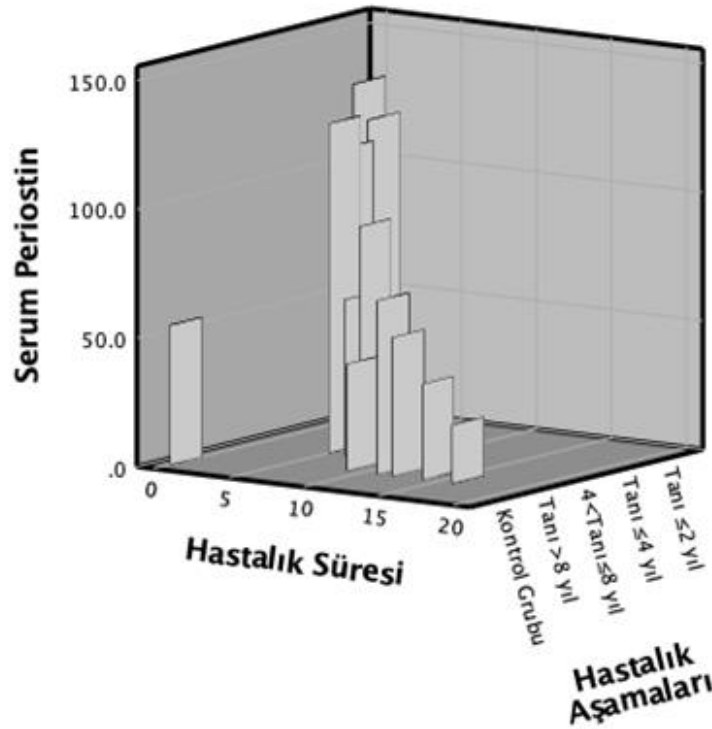
Crohn hastası grubunda hem ankilozan spondiliti olan hem de ankilozan spondiliti olmayanlarda periostin düzeyleri kontrol grubundan yüksekti (sırasıyla $p=0,013$, $p<0,001$). Ankilozan spondiliti olan ve ankilozan spondiliti olmayan CH hastaları karşılaştırıldığında periostin düzeyleri açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,98$).

Crohn hastası grubunda hemoglobin ve lenfosit düzeyleri kontrol grubundan daha düşük, nötrofil-lenfosit oranı daha yüksekti (sırasıyla $p=0,017$, $p<0,001$, $p<0,001$). Crohn hastalığı grubu ile kontrol grupları arasında lökosit, nötrofil ve trombosit sayıları açısından fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,1$, $p=0,4$, $p=0,31$) (Tablo 6).

Spearman korelasyon analizinde CH varlığı ve serum periostin seviyesi arasında pozitif ve orta düzeyde bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,545$), p -değeri de $0,001$ 'den küçük bulunmuştur. Crohn hastalığının süresi ve serum periostin seviyesi arasında ise negatif ve orta düzeyde bir korelasyon saptanmıştır ($r=-0,544$), p -değeri de $0,001$ 'den küçük bulunmuştur (Şekil 1).

Crohn hastalarında hastalık süresi ile serum periostin seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde tüm hasta gruplarında (Çok erken: tanı ≤ 2 yıl, Erken: tanı ≤ 4 yıl, Ara:

4<tanı≤8 yıl, Geç: tanı >8 yıl) serum periostin seviyelerinin kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Şekil 1, Tablo 7).



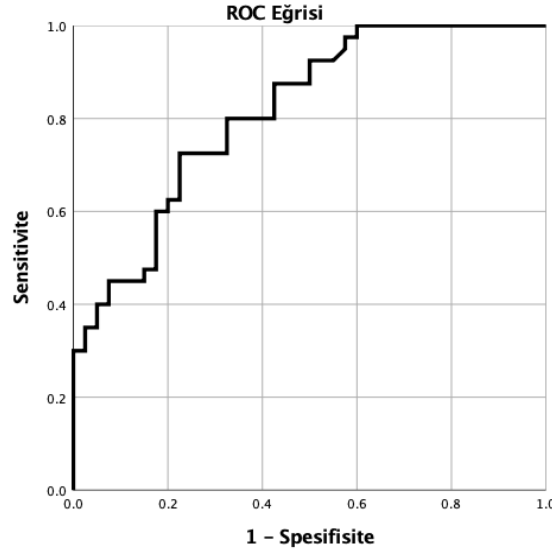
Şekil 1. Serum periostin, Crohn hastalığının süresinin ve hastalık aşamalarının 3-D bar grafiği

Tablo 7. Crohn hastalığının süresinin kontrol grubuyla serum periostin seviyelerinin Mann-Whitney U testi ile istatistiksel karşılaştırmaları

	Periostin	P
Kontrol	21 (16,3-27,8)	<0,001
Çok erken CH	47,95 (32,05-114,1)	<0,001
Erken CH	35,3 (22,8-36,1)	0,043
Ara CH	36,6 (29,7-76,6)	<0,001
Geç CH	24,8 (22,6-41,4)	0,038

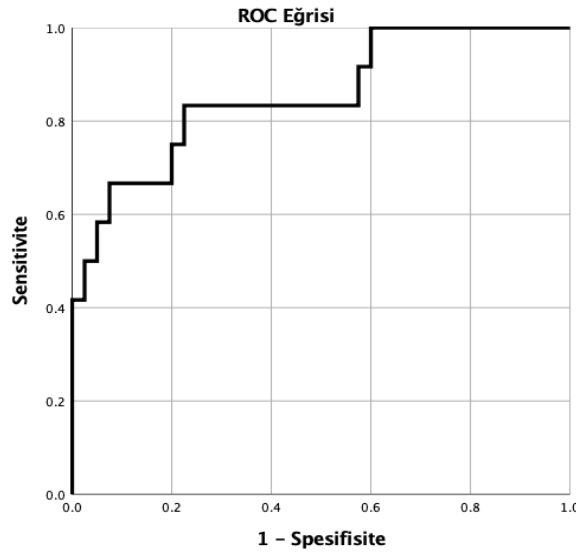
CH: Crohn hastalığı, Çok erken: tanı ≤2 yıl, Erken: tanı ≤4 yıl, Ara: 4<tanı≤8 yıl, Geç: tanı >8 yıl

ROC analizinde, Crohn hastalığının hastalık süresinden bağımsız tanısı için eşik periostin düzeyi 27,8 ng/ml tespit edildi ve istatistiksel anlam saptandı (Şekil 2). Periostin 27,8 ng/ml değeri için sensitivitesi %72,5 ve spesifitesi %77,5 saptanmıştır (Tablo 8).



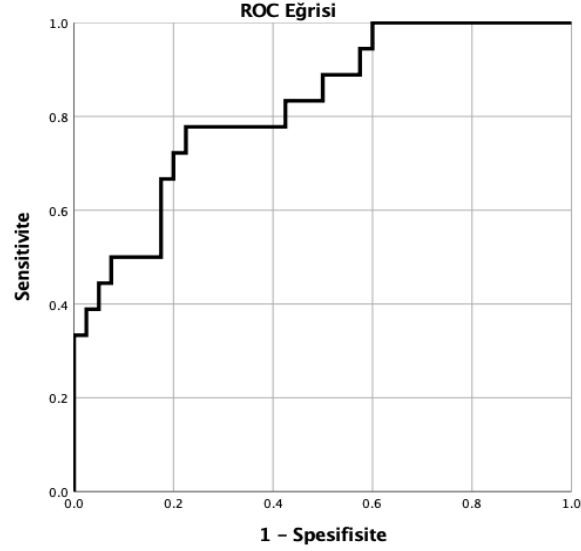
Şekil 2: Crohn hastalığının varlığı bakımından serum periostin>27,8 ng/ml iken ROC eğrisi; AUC=0,815, %95GA: 0,724-0,905, p<0,001.

ROC analizinde, çok erken (≤ 2 yıl) CH tanısı için eşik periostin düzeyi 27,8 ng/ml tespit edildi ve istatistiksel anlam saptandı (Şekil 3). Periostin 27,8 ng/ml değeri için sensitivitesi %83,3 ve spesifitesi %77,5 saptanmıştır (Tablo 8).



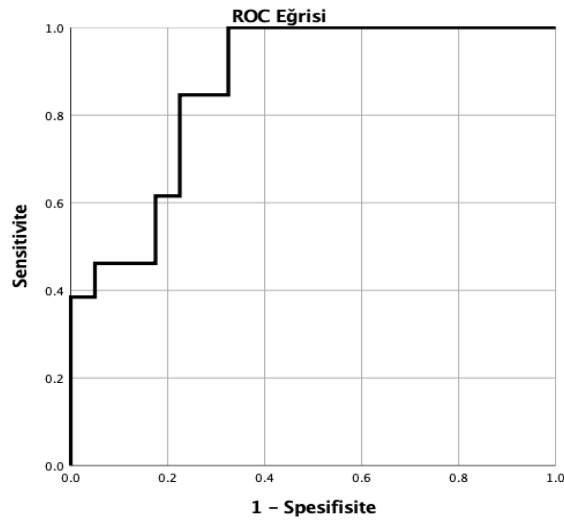
Şekil 3. Çok erken (≤ 2 yıl) Crohn hastalığında serum periostin>27,8 ng/ml iken ROC eğrisi; AUC=0,854, %95GA: 0,724-0,984, p<0,001.

ROC analizinde, Erken (≤ 4 yıl) CH tanısı için eşik periostin düzeyi 27,8 ng/ml tespit edildi ve istatistiksel anlam saptandı (Şekil 4). Periostin 27,8 ng/ml değeri için sensitivitesi %77,8 ve spesifitesi %77,5 saptanmıştır (Tablo 8).



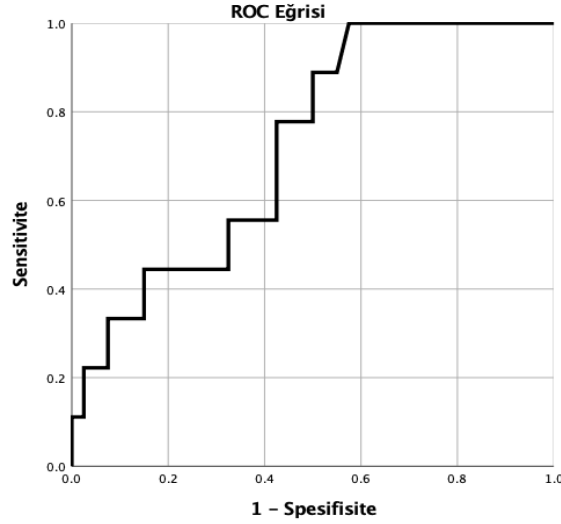
Şekil 4. Erken (≤ 4 yıl) Crohn hastalığında serum periostin >27,8 ng/ml iken ROC eğrisi; AUC=0,822, %95GA: 0,708-0,936, $p<0,001$.

ROC analizinde, Ara ($4 < \text{tanı} \leq 8$ yıl) CH tanısı için eşik periostin düzeyi 24,4 ng/ml tespit edildi ve istatistiksel anlam saptandı (Şekil 5). Periostin 24,4 ng/ml değeri için sensitivitesi %100 ve spesifitesi %67,5 saptanmıştır (Tablo 8).



Şekil 5: Ara ($4 < \text{tanı} \leq 8$ yıl) Crohn hastalığında serum periostin >24,4 ng/ml iken ROC eğrisi; AUC=0,867, %95GA: 0,770-0,964, $p<0,001$.

ROC analizinde, Geç ($8 \geq$ yıl) CH tanısı için eşik periostin düzeyi 18,9 ng/ml tespit edildi ve istatistiksel anlam saptandı (Şekil 6). Periostin 18,9 ng/ml değeri için sensitivitesi %100 ve spesifitesi %42,5 saptanmıştır (Tablo 8).



Şekil 6. Geç ($8 >$ yıl) Crohn hastalığında serum periostin $>18,9$ ng/ml iken ROC eğrisi; AUC=0,724, %95GA: 0,560-0,887, $p=0,038$.

Tablo 8. Crohn hastalığının tanısı ve hastalık süresiyle serum periostin seviyelerinin ilişkisinin ROC analizi verileri

	Eşik Periostin Değeri	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
CH tanısı	$>27,8$	72,5	77,5	76,3	73,8
Çok erken CH	$>27,8$	83,3	77,5	52,6	93,9
Erken CH	$>27,8$	77,8	77,5	60,9	88,6
Ara CH	$>24,4$	100	67,5	50	100
Geç CH	$>18,9$	100	42,5	28,1	100

CH: Crohn hastalığı, Çok erken: tanı ≤ 2 yıl, Erken: tanı ≤ 4 yıl, Ara: $4 < \text{tanı} \leq 8$ yıl, Geç: tanı > 8 yıl

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda CH hastalarının kontrol grubuna göre daha yüksek periostin düzeylerine sahip oldukları tespit edilmiştir. Crohn hastalığının süresi ile serum periostin düzeyleri arasında negatif bir ilişki saptanırken, hastalık süresinden bağımsız CH tanısı için eşik periostin düzeyinin 27,8 ng/ml olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca CH hastalarında periostin düzeyleri, ileal ve ileokolonik tutulumda kolonik tutulumla daha yüksek saptanmıştır. Perianal apsesi olanlarda, perianal apsesi olmayanlardan daha düşük olduğu, Crohn hastalarında hastalık süresinin, fistül varlığı ve yokluğunun, anti-TNF tedavi alıp almamanın, steroid bağımlılığı ve steroid direnci olup olmamasının, cerrahi tedavi uygulanıp uygulanmamasının, ankilozan spondilit olup olmamasının periostin düzeyleri açısından bir farklılık oluşturmadığı tespit edilmiştir.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında periostin düzeylerinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Koh ve ark. yaptıkları çalışmada ülseratif kolitli hastaların kolon mukozasında periostinin kontrol grubuna göre daha yüksek oranda eksprese edildiği tespit edilmiştir [71]. Crohn hastalığı ve periostin ilişkisine yönelik henüz çalışma mevcut değildir. Dolayısıyla Crohn hastalarının saptanması, tedavisi ve takibi bakımından serum periostin düzeyinin değerlendirilmesi literatüre yeni bilgiler katmak bakımından oldukça önemlidir.

Epidemiyolojik çalışmalarda CH sıklığının kadınlarda erkeklerden hafif oranda yüksek olduğu tespit edilmiştir [72, 73]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada CH’da kadın-erkek oranı 1,24 olarak tespit edilmiştir [2]. Bizim çalışmamızda ise CH’de kadın-erkek oranı 0,6 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda bu oranın düşük olması, sadece remisyonda olan hastaların ve kısıtlı sayıda hastanın çalışmamıza dahil edilmesine bağlı olduğu düşünülmüştür.

Crohn hastalığında en sık terminal ileum ve sağ kolon tutulumu görülür. Hastaların yaklaşık %50’sinde ince bağırsak ve kolon tutulumu (ileokolonik), %30’unda sadece ince bağırsak tutulumu (ileal), %20’sinde ise sadece kolon tutulumu mevcuttur. Çalışmamızda ileal tutulum %47,5, ileokolonik tutulum %45, kolonik tutulum ise %7,5’inde tespit edilmiştir. Ayrıca intestinal tutulumun dominant olduğu

hastalarda periostin seviyelerinin izole kolonik tutulum olanlara nazaran daha yüksek saptanması da CH'nin seyri ve kliniği ile uyumlu bir bulgudur.

Periostin düzeyleri üzerine yaşın etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Arron ve ark.'nın çalışmasında erişkinlere göre çocukluk yaş grubunda periostin düzeyinin daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada kemik gelişimi ve yenilenmesinin hızlı olduğu çocukluk döneminde periostin düzeylerinin yüksek saptanabileceği tespit edilmiştir [74]. Bizim çalışmamızda sadece yetişkin Crohn hastalarında serum periostin düzeyi çalışıldığı için primer kemik metabolizması ile ilişkili serum periostin düzeyinde yükselme söz konusu değildir.

Serum periostin düzeylerinin incelendiği bazı çalışmalarda kadınlarda daha yüksek olduğu, bazı çalışmalarda ise kadın ve erkek cinsiyet arasında fark olmadığı tespit edilmiştir [75, 76]. Bizim çalışmamızda da CH grubunda, cinsiyete göre serum periostin düzeyleri arasında bir fark tespit edilmemiştir. Benzer şekilde Crohn hastalarında komplikasyon varlığı (fistül, perianal apse, cerrahi tedavi ihtiyacı gibi), steroid direnci, steroid bağımlılığı ve anti-TNF kullanımı gibi değişkenlerin serum periostin düzeyi üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur; sadece Crohn hastalığı varlığı serum periostin düzeyinin anlamlı yüksek çıkması için yeterlidir.

O'Dwyer ve arkadaşları periostinin astım ve idiyopatik pulmoner fibroz gibi kronik solunum yolu hastalıklarındaki rolünü araştırdıkları bir çalışmada periostinin astımlı hastaların akciğerlerinde yüksek oranda eksprese edildiğini, mukus salgılanmasına, hava yolu fibrozuna ve yeniden şekillenmeye katkıda bulunduğunu ve Th2 aracılı inflamasyonun biyobelirteci olarak kabul edilebileceğini tespit etmişlerdir. Periostin idiyopatik pulmoner fibroz hastaların akciğerlerinde yüksek oranda eksprese edildiği, periostin seviyelerinin bu hastalıkta klinik ilerlemeyi öngörebileceği ve periostinin, miyofibroblast farklılaşmasını ve tip 1 kollajen üretimini arttırarak akciğer fibrozisine katkıda bulunduğunu tespit etmişlerdir [77].

Huang ve ark.'nın hayvan modeli çalışmasında karbon tetraklorür ve safra kanalı ligasyonu ile indüklenen akut ve kronik karaciğer fibrozunda periostinin yeni bir aracı olabileceği, yüksek periostin seviyelerinin Transforming Growth Factor (TGF)- β 1 and TGF- β 2 ekspresyonu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [5]. Akut ve kronik

karaciğer inflamasyonunda aşırı miktarda eksprese edilen periostinin, kollajen I ve fibronektin düzeylerini artırarak ve buna bağlı fibrillogenezi hızlandırarak karaciğer fibrozisine yol açtığı düşünülmüştür.

Mael-Ainin ve ark'nın yaptıkları hayvan çalışması modelinde periostinin, TGF- β 'ye yanıt olarak renal inflamasyon ve fibrozise aracılık ettiği, periostin geninden yoksun olanlarda ise daha az interstisyel fibroz ve inflamasyon geliştiği tespit edilmiştir [6].

Crohn hastalığının da yoğun inflamasyon ve fibrozisle seyreden bir hastalık olması nedeniyle beklendiği üzere bizim çalışmamızda da serum periostin düzeyi yüksek saptanmıştır. Serum periostin düzeyinin çok erken hastalık olarak tarif ettiğimiz (≤ 2 yıl) hastalarda en yüksek düzeyde saptanması (47,95 (32,05-114,1)), periostinin özellikle yeni tanı Crohn hastalarının tespit edilmesinde daha etkin olduğunu göstermektedir. Hatta serum periostin düzeyinin tanısal anlamda en yüksek sensitivite (%83,3) ve spesifite (%77,5) değerleri yine benzer şekilde çok erken hastalık grubunda elde edilmiştir.

Crohn hastalığının aktif döneminde hem klinik hem de laboratuvar bulgularının varlığı remisyon dönemindeki hastalara göre daha belirgindir. Dolayısıyla remisyon döneminde başvuran hastalarda Crohn hastalığını saptamak daha zordur. Bizim çalışmamızda tüm Crohn hastaları remisyonunda olmalarına rağmen yine de serum periostin düzeyleri Crohn hastalığının tespit edilmesi bakımından anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Crohn hastalığı ön tanısı ile değerlendirilen ve ayırıcı tanıda güçlük yaşanan olgularda, serum periostin düzeyi bakılması ve yüksek saptanması kesin tanıya ulaşmada yüksek sensitivite ve yüksek spesifiteye sahip bir yöntem olarak kullanılabilir. Çalışmamızda hastalık süresi uzadıkça serum periostin düzeyinin kontrol grubundan yüksek seyretmesine karşın hastalığın erken dönemlerine oranla azaldığını saptadık. Dolayısıyla yeni saptanan Crohn hastalarının serum periostin düzeylerinin çalışmamızda belirlediğimiz eşik periostin düzeyleri ile karşılaştırıldığında hastalığın sürecinin de öngörülmesine katkısı olacaktır.

Hasta sayısının hedeflediğimizden daha az olması ve sadece remisyonadaki hastaların çalışmaya dahil edilmesi göreceli olarak çalışmayı kısıtlayıcı faktörlerdir. Aktif ve remisyonadaki hastaların birlikte çalışılması serum periostin düzeyi üzerine heterojen etki ederek gruplar arasında uyumsuz sonuçlara sebep olacağından ve ayrıca remisyonadaki hasta sayısının aktif hasta sayısından daha fazla olması nedeni ile sadece remisyonadaki hastalarda periostin düzeyi bakılmıştır. Çalışma öncesi yapılan güç analizinde saptanan hasta sayısından (toplam 52 hasta; 26 CH ve 26 kontrol hastası) daha fazla hasta çalışılmıştır; 40 CH ve 40 kontrol hastası. Remisyonadaki hastalarda bile serum periostin düzeyi için tanısal eşik değeri elde edebilmek ve hatta hastalık süreci ile ilişkilendirebilmek bu çalışmanın en önemli çıkarımıdır.

6. SONUÇ

Remisyonda CH tanısı ile takip edilen olguların serum periostin düzeyleri sağlıklı bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ayrıca serum periostin düzeyinin hem CH tanısının konulması hem de hastalık sürecini öngörmek bakımından eşik periostin değerleri saptanmıştır. Özellikle erken CH olgularında tanısal eşik serum periostin düzeyi en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir; dolayısıyla yeni tanı CH saptanması bakımından katkısı daha fazladır.

Crohn hastalığının tanısı, takibi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi bakımından serum periostin düzeyinin hem remisyonda hem de aktif dönemde daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalarla incelenmesi uygun olacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Kildebo, S., et al., *The incidence of ulcerative colitis in Northern Norway from 1983 to 1986*. Scandinavian journal of gastroenterology, 1990. **25**(9): p. 890-896.
2. Group, D.Ü.a.I.S., *Epidemiology and genetics of inflammatory bowel disease in Turkey*. Falk Symposium 159, IBD 2007-Achievements in research and clinical practice., 2007: p. 3-12.
3. Jia, Y., et al., *Periostin in chronic liver diseases: Current research and future perspectives*. Life sciences, 2019. **226**: p. 91-97.
4. Norris, R.A., et al., *Periostin regulates collagen fibrillogenesis and the biomechanical properties of connective tissues*. Journal of cellular biochemistry, 2007. **101**(3): p. 695-711.
5. Huang, Y., et al., *Matricellular protein periostin contributes to hepatic inflammation and fibrosis*. The American journal of pathology, 2015. **185**(3): p. 786-797.
6. Mael-Ainin, M., et al., *Inhibition of periostin expression protects against the development of renal inflammation and fibrosis*. Journal of the American Society of Nephrology, 2014. **25**(8): p. 1724-1736.
7. Crohn, B.B., L. Ginzburg, and G.D. Oppenheimer, *Regional ileitis: a pathologic and clinical entity*. Journal of the American Medical Association, 1932. **99**(16): p. 1323-1329.
8. 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.
9. Cosnes, J., et al., *Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology, 2011. **140**(6): p. 1785-1794. e4.
10. Loftus, E., et al., *Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: incidence, prevalence, and survival*. Gut, 2000. **46**(3): p. 336-343.
11. Molodecky, N.A., et al., *Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review*. Gastroenterology, 2012. **142**(1): p. 46-54. e42.
12. Tozun, N., et al., *Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey*. Journal of clinical gastroenterology, 2009. **43**(1): p. 51-57.
13. Ahluwalia, B., et al., *Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2018. **53**(4): p. 379-389.
14. de Jong, M.J., et al., *Patient-reported outcome measures for use in clinical trials and clinical practice in inflammatory bowel diseases: a systematic review*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2018. **16**(5): p. 648-663. e3.
15. YZ, Z., *Inflammatory bowel disease: pathogenesis*. World journal of gastroenterology, 2014: p. WJG 2014;20:91-9.

16. 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.
17. Caradonna, L., et al., *Phagocytosis, killing, lymphocyte-mediated antibacterial activity, serum autoantibodies, and plasma endotoxins in inflammatory bowel disease*. *The American journal of gastroenterology*, 2000. **95**(6): p. 1495-1502.
18. Guslandi, M., *Probiotics for chronic intestinal disorders*. *The American journal of gastroenterology*, 2003. **98**(3): p. 520.
19. Lichtenstein, G.R., et al., *Management of Crohn's disease in adults*. *American Journal of Gastroenterology*, 2009. **104**(2): p. 465-483.
20. Baumgart, D.C. and W.J. Sandborn, *Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies*. *The Lancet*, 2007. **369**(9573): p. 1641-1657.
21. Munkholm, P., et al., *Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients*. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 1995. **30**(7): p. 699-706.
22. Abdelsalam, A.E.M. and S.I. Abdalla, *A descriptive study of inflammatory bowel disease in eastern regions of Libya: A based survey of Benghazi's hospitals*. *Libyan Journal of Medical Sciences*, 2020. **4**(2): p. 72.
23. Gasche, C., et al., *A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998*. *Inflammatory bowel diseases*, 2000. **6**(1): p. 8-15.
24. Satsangi, J., et al., *The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications*. *Gut*, 2006. **55**(6): p. 749-753.
25. Lichtenstein, G.R., et al., *ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's disease in adults*. *American Journal of Gastroenterology*, 2018. **113**(4): p. 481-517.
26. Sands, B.E., *From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation*. *Gastroenterology*, 2004. **126**(6): p. 1518-1532.
27. Annunziata, M.L., et al., *Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up*. *Digestive diseases and sciences*, 2012. **57**(6): p. 1618-1623.
28. Peyrin-Biroulet, L., et al., *Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts*. *Inflammatory bowel diseases*, 2011. **17**(1): p. 471-478.
29. Foo, W.-C., et al., *Vulvar manifestations of Crohn's disease*. *The American journal of dermatopathology*, 2011. **33**(6): p. 588-593.
30. Levesque, B.G., et al., *Cost effectiveness of alternative imaging strategies for the diagnosis of small-bowel Crohn's disease*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2010. **8**(3): p. 261-267. e4.
31. Obialo, C.I., et al., *Pathogenesis of nephrolithiasis post-partial ileal bypass surgery: Case-control study*. *Kidney international*, 1991. **39**(6): p. 1249-1254.
32. Silvennoinen, J., et al., *A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease*. *Gut*, 1995. **37**(1): p. 71-76.
33. Semeao, E.J., et al., *Vertebral compression fractures in pediatric patients with Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 1997. **112**(5): p. 1710-1713.

34. LR, S., *Crohn's disease*. In: *Feldman M, Friedman LS, Siesenger MH. Siesenger Fordtran's Gastrointestinal and Hepatic Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management 9th ed. Philadelphia:Saunders,. 2010: p. 1941-75.*
35. GB, R., *National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications*. *Gastroenterology* 1979;77:914-20., 1979.
36. Bayrakçı, İ., *Crohn hastalarında gastrointestinal tutulum lokalizasyonlarının ve klinik bulguların retrospektif değerlendirilmesi*. 2017.
37. Travis, S., et al., *European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management*. *Gut*, 2006. **55**(suppl 1): p. i16-i35.
38. Hashash JG, B.D., *Endoscopic Evaluation and Management of the Postoperative Crohn's Disease Patient*. *Gastrointest Endosc Clin N Am* [Internet]. 2016. **26**(4):: p. 679–92.
39. Ordás, I., et al., *Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 2014. **146**(2): p. 374-382. e1.
40. Panes, J., et al., *Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2011. **34**(2): p. 125-145.
41. Saibeni, S., et al., *Imaging of the small bowel in Crohn's disease: a review of old and new techniques*. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2007. **13**(24): p. 3279.
42. Gourtsoyiannis, N.C., et al., *Imaging of small intestinal Crohn's disease: comparison between MR enteroclysis and conventional enteroclysis*. *European radiology*, 2006. **16**(9): p. 1915-1925.
43. Daperno, M., et al., *Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD*. *Gastrointestinal endoscopy*, 2004. **60**(4): p. 505-512.
44. Sutherland, L., et al., *Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease*. *Gut*, 1991. **32**(9): p. 1071-1075.
45. Franchis, R.D., et al., *Controlled trial of oral 5-aminosalicylic acid for the prevention of early relapse in Crohn's disease*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 1997. **11**(5): p. 845-852.
46. Hanauer, S.B. and W. Sandborn, *Management of Crohn's disease in adults*. *The American journal of gastroenterology*, 2001. **96**(3): p. 635.
47. Carter, M.J., A.J. Lobo, and S.P. Travis, *Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults*. *Gut*, 2004. **53**(suppl 5): p. v1-v16.
48. Ford, A.C., et al., *Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis*. *American Journal of Gastroenterology*, 2011. **106**(4): p. 601-616.
49. Sutherland, L., et al., *A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of mesalamine in the maintenance of remission of Crohn's disease*. *The Canadian*

- Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group*. *Gastroenterology*, 1997. **112**(4): p. 1069-1077.
50. Colombel, J.-F., et al., *A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease*. *The American journal of gastroenterology*, 1999. **94**(3): p. 674-678.
 51. Faubion Jr, W.A., et al., *The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study*. *Gastroenterology*, 2001. **121**(2): p. 255-260.
 52. Rutgeerts, P., *The use of budesonide in the treatment of active Crohn's disease is good clinical practice*. *Inflammatory bowel diseases*, 2001. **7**(1): p. 60-61.
 53. Brynskov, J., et al., *A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease*. *New England Journal of Medicine*, 1989. **321**(13): p. 845-850.
 54. Stange, E.F., et al., *European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study*. *Gastroenterology*, 1995. **109**(3): p. 774-782.
 55. Ierardi, E., et al., *Oral tacrolimus long-term therapy in patients with Crohn's disease and steroid resistance*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2001. **15**(3): p. 371-377.
 56. Sandborn, W.J., *Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease*. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*, 1997. **92**(5).
 57. Khan, K.J., et al., *Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis*. *American Journal of Gastroenterology*, 2011. **106**(4): p. 630-642.
 58. Prefontaine, E., et al., *Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009(1).
 59. Plevy, S.E., et al., *A role for TNF-alpha and mucosal T helper-1 cytokines in the pathogenesis of Crohn's disease*. *The Journal of Immunology*, 1997. **159**(12): p. 6276-6282.
 60. Braegger, C., et al., *Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation*. *The Lancet*, 1992. **339**(8785): p. 89-91.
 61. Vermeire, S., G. Van Assche, and P. Rutgeerts, *altering the natural history of Crohn's disease—evidence for and against current therapies*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2007. **25**(1): p. 3-12.
 62. Peyrin-Biroulet, L., et al., *Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2008. **6**(6): p. 644-653.
 63. Van Dullemen, H.M., et al., *Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2)*. *Gastroenterology*, 1995. **109**(1): p. 129-135.
 64. D'Haens, G., et al., *Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial*. *Gastroenterology*, 1999. **116**(5): p. 1029-1034.
 65. Nasir, B.S., et al., *Perioperative anti-tumor necrosis factor therapy does not increase the rate of early postoperative complications in Crohn's disease*. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2010. **14**(12): p. 1859-1866.

66. Lichtiger, S., et al., *The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2010. **32**(10): p. 1228-1239.
67. Targan, S.R., et al., *Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial*. Gastroenterology, 2007. **132**(5): p. 1672-1683.
68. Sugiyama, A., et al., *Periostin promotes hepatic fibrosis in mice by modulating hepatic stellate cell activation via α_v integrin interaction*. Journal of gastroenterology, 2016. **51**(12): p. 1161-1174.
69. Parulekar, A.D., M.A. Atik, and N.A. Hanania, *Periostin, a novel biomarker of TH2-driven asthma*. Current opinion in pulmonary medicine, 2014. **20**(1): p. 60-65.
70. Izuhara, K., et al., *Periostin in inflammation and allergy*. Cellular and Molecular Life Sciences, 2017. **74**(23): p. 4293-4303.
71. Koh, S.-J., et al., *Matricellular protein periostin mediates intestinal inflammation through the activation of nuclear factor κ B signaling*. PloS one, 2016. **11**(2): p. e0149652.
72. Vind, I., et al., *Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003–2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database*. American Journal of Gastroenterology, 2006. **101**(6): p. 1274-1282.
73. Loftus Jr, E.V., et al., *Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: incidence, prevalence, and survival*. Gastroenterology, 1998. **114**(6): p. 1161-1168.
74. Arron, J.R., et al., *Range and distribution of type 2 inflammatory biomarkers in children and adolescents with and without asthma*, in *B107. UNDERSTANDING DISEASE COMPLEXITY IN ASTHMA*. 2014, American Thoracic Society. p. A3846-A3846.
75. Tan, E., et al., *Serum periostin levels in adults of Chinese descent: an observational study*. Allergy, Asthma & Clinical Immunology, 2018. **14**(1): p. 1-9.
76. Caswell-Smith, R., et al., *Reference ranges for serum periostin in a population without asthma or chronic obstructive pulmonary disease*. Clinical & Experimental Allergy, 2016. **46**(10): p. 1303-1314.
77. O'dwyer, D.N. and B.B. Moore, *The role of periostin in lung fibrosis and airway remodeling*. Cellular and molecular life sciences, 2017. **74**(23): p. 4305-4314.

