Crohn Hastalığı:
Epidemiyoloji, Etiyoloji, Risk Faktörleri, Patogenez

Prof.Dr.Ömer SENTÜRK
KOÜ Gastroenteroloji BD, KOCAELİ

Crohn Hastalığı

- *Epidemiyoloji*
- *Etiyoloji*
- *Risk Faktörleri*
- *Patogenez*

Crohn Hastalığı

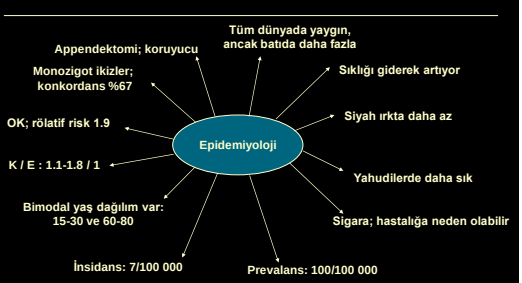
- *Epidemiyoloji*
- *Etiyoloji*
- *Risk Faktörleri*
- *Patogenez*

Epidemiyoloji

- CH kronik tekrarlayıcı inflamatuvar bir hastalık
- Hastalığın tekrarlaması ve hastalık yaşının artması komplikasyon gelişme sıklığını artırır
- Ağızdan anüse tüm sindirim kanalını tutabilir

- Tutulum yerleri;
  - Terminal ileum %20
  - Kolon %25
  - İleokolonik %45
  - Uzunca bir ince barsak segmentinin tutulumu %5
  - Diğer (%5);
    - Anorektal
    - Gastroduodenal
    - Sadece oral

Epidemiyoloji



Türkiye epidemiyolojik veriler*

	İBH	ÜK	CH
n	3.954 (İndetermine kolit=41)	2.938	975
İnsidans	4.1/100.000	2.6/100.000	1.4/100.000
Prevalans	36/100.000	25.5/100.000	7.7/100.000

- *Türkiye'de beklenen İBH sayısı:* 26.629
- ***Beklenen CH sayısı: 5.669***

*İBH derneği verileri-2007

Türkiye'de İBH Epidemiyolojisi

- ✓ Kuzey ve Batı Avrupa'dan az, Ortadoğu değerlerine yakın
- ✓ CH kadınlarda daha sık (ÜK erkeklerde)
- ✓ CH'da ileokolonik tutulum daha fazla (ÜK'de distal tutulum)
- ✓ Her iki grupta şehirde oturanlar daha fazla
- ✓ Her ikisinde de (ÜK'de %22, CH'da %10.9) amip birlikteliği fazla

Kocaeli Üniversitesi Tıp F. İBH Epidemiyolojisi

Toplam İBH hastası: 416 ÜK 302 (%72.6), CH 114 (27.4)

	Erkek (%)	Kadın (%)	Toplam
Ülseratif Kolit	**170** (%56.3)	**132** (%43.7)	**302**
Crohn Hastalığı	**50** (%43.9)	**64** (%56.1)	**114**

Kocaeli Üniversitesi Tıp F. İBH Epidemiyolojisi

	Hastalık başlama yaşı (yıl)	Ortalama hastalık süresi (yıl)
Ülseratif Kolit	**38 ± 14**	**6.9 ± 4.4**
Crohn Hastalığı	**36 ± 13**	**6.0 ± 3.8**

Kocaeli Üniversitesi Tıp F. İBH Epidemiyolojisi

- ➢ Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında *(chi-square testi ile)* ülseratif kolitte erkek daha fazla iken, Crohn hastalığında kadın hasta sayısı daha fazla tespit edildi ***(p=0.023)***
- ➢ Crohn hastalarında hastalık başlama yaşı daha erken (36 ± 13) olmasına rağmen (ÜK'da 38 ± 14), aralarında istatistiksel fark yok *(independent sample t test p=0.081)*

Kocaeli Üniversitesi Tıp F. İBH Epidemiyolojisi

	İleal (%)	İleokolonik (%)	Kolonik (%)
Crohn Hastalığı	**53** (%46.5)	**44** (%38.7)	**17** (%14.9)

Kocaeli Üniversitesi Tıp F. İBH Epidemiyolojisi

Komplikasyon

15 fistül (%13.3) (enterokütanöz 5, rektovajinal 1, enterovezikal 2, perianal 5, fistül yeri belirtilmemiş 2)
14 striktür (%12.4) (8 ince barsak darlığı, 6 kolonik darlık, 2 hastada darlık alanı belirtilmemiş)
1 ince barsak adenoca

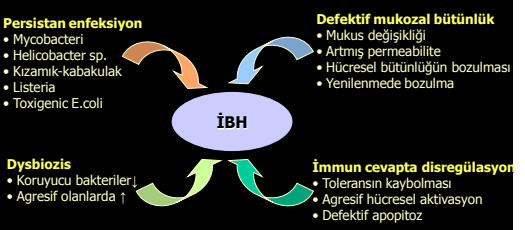
Operasyon

2 fistülektomi, 2 ileal rezeksiyon, 4 sağ hemikolektomi, 1 sigmoid kolon rezeksiyonu, 1 striktüroplasti, 1 ince barsak (jejunal) rezeksiyon

Crohn Hastalığı

- Epidemiyoloji
- **Etiyoloji**
- Risk Faktörleri
- Patogenez

Etiyoloji



Crohn Hastalığı

- Epidemiyoloji
- Etiyoloji
- **Risk Faktörleri**
- Patogenez

Risk Faktörleri

(Çevresel faktörler)

1- İBH aile öyküsü

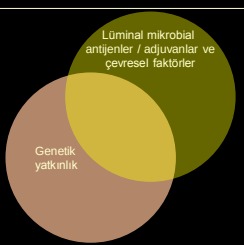
2-Sigara
3-Appendektomi
4-Oral kontraseptifler
5-NSAİİ'ler
6-Mevsimsel değişiklikler
7-Stres (fiziksel/psişik)
8-Anne sütü ile beslenme
9-Yüksek hijyen, yüksek sosyoekonomik seviye
10-Perinatal veya erken çocukluk çağı enfeksiyonları (AB kullanımı)
11-Kızamık, Mycobacterial enf.
12-Diyet
- a-Rafine şeker
- b-Yağ asitleri
- c-Lifli Gıdalar
- d-Kahve ve alkol
- e-"Fast food" tipi hazır beslenme
- f-Tahıl ve hububatlar

Crohn Hastalığı

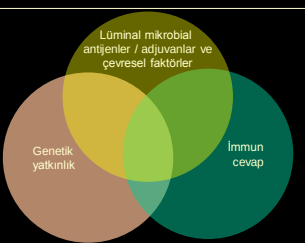
- Epidemiyoloji
- Etiyoloji
- Risk Faktörleri
- **Patogenez**

Patogenez

Patogenez

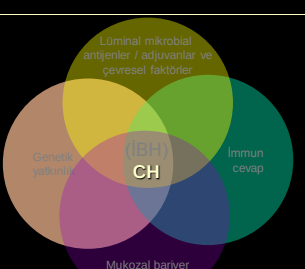


Patogenez

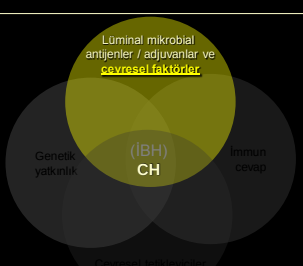


Patogenez

Patogenez



Patogenez



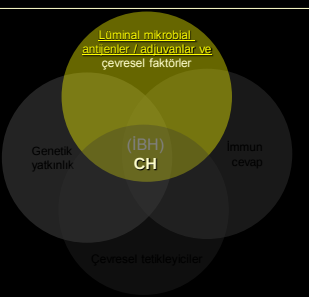
Çevresel faktörler

1-Sigara
2-Apendektomi
3-Oral kontraseptifler
4-NSAİİ'lar
5-Mevsimsel değişiklikler
6-Stres
7-Anne sütü ile beslenme
8-Yüksek hijyen, yüksek sosyoekonomik seviye
09-Perinatal veya erken çocukluk çağı enfeksiyonları (AB kullanımı)
10-Kızamık, Mycobacterial enf.
11-Diyet
- a-Rafine şeker
- b-Yağ asitleri
- c-Lifli gıdalar
- d-Kahve ve alkol
- e-"Fast food" tipi hazır beslenme
- f-Tahıl ve hububatlar

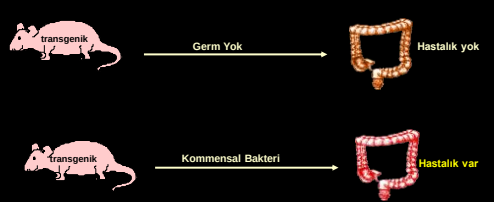
Çevresel faktörler

- Farklı hasta gruplarında (coğrafi/etnik) farklı genetik mutasyonlar exprese edilir
- Farklı çevresel faktörler farklı hasta gruplarında tetiği çekerler;
  - Örneğin "Crohn hastalığı tip 1" **NOD2/CARD15** gen mutasyonu olan bireylerde bakteriyel bir enfeksiyon sonrası oluşurken,
  - "Crohn hastalığı tip 2" **ATG16L** mutasyonu olanlarda sigaranın etki etmesi sonucu meydana gelir

Patogenez



Hayvan İBH modellerinde luminal flora önemli

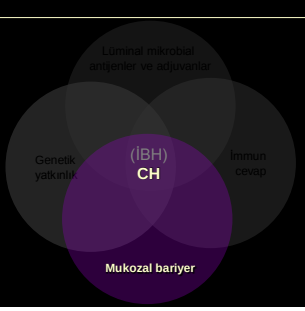


İBH'da bakteriler tetikleyici

- Normal komensal bakteri yapısı değişmiştir:
  - Bifidobacterium ve Lactobacillus türleri ↓
  - Bacteroides, invazive E. coli, Enterococci türleri ↑
- Luminal bakterial içeriğin %70'ı henüz tanımlanmamıştır !

Matsumoto S, et al. Gut 1998;43:71.
Sartor RB. Gastroenterology. 2004;126:1620.
Hanauer SB Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2004;1:26.

Patogenez

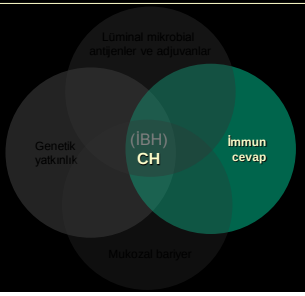


İBH'da mukozal bariyerde yetersizlik

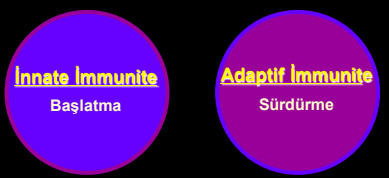
- Mukus yapısının değişmesi
- Artmış permeabilite
- Azalmış epitelyal metabolik aktivite
- Hasar sonrası yetersiz iyileşme
- Hücresel bütünlüğün bozulması

Bunlar neden mi yoksa sonuç mu ?

Patogenez



İmmun cevabın oluşması



İmmun cevabın oluşması

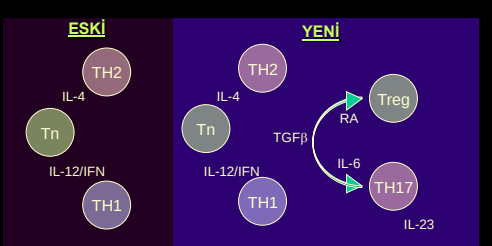
İnnate İmmünite

- İmmünitenin daha primitif formudur
- Patojenler için spesifikliği yoktur ve daha sonraki maruziyette onları hatırlamaz
- Barsakta epitelyal bariyer ve lamina propriada fagositik h.leri (makrofajlar, dendritik h.ler, ve nötrofiller) içerir
- İnnate immünitede genetik defekti olan hastalarda (örn.kronik granülomatöz hastalık, Hermansky Pudlak send.) İBH riski artmıştır

Adaptif İmmünite

- Lenfositler, B ve T hücreleri tarafından sağlanır
- Patojenler için spesifiktir ve sonraki maruziyette onları hatırlar
- T hücreleri aktive olduktan sonra sitokinleri salgılarlar ve lokal çevredeki diğer tüm h.leri (makrofajlar, DC's, nötrofiller, epitel, endotel) etkiler

Sitokin profili



Mizoguchi A. J Gastroenterol 2008

İBH ve sitokinler

Sitokin	CH	ÜK
İnnate immun cevap		
IL-1b	↑	↑
TNF	↑↑	↑
IL-6	↑	↑
IL-8	↑	↑
IL-12	↑	N
IL-18	↑	↑
IL-23	↑	N
IL-27	↑	N
T-hücre cevabı		
IFN-g	↑	N
IL-5	N	↑
IL-13	N	↑
IL-17	↑	N
IL-21	↑	N

Sitokin profili

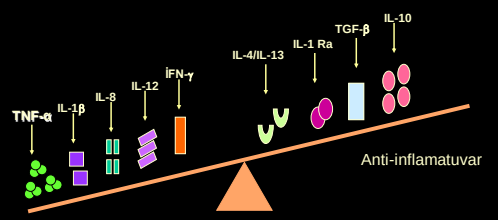
Ülseratif kolit

- IFN-γ
- TNF-α
- IL12 yok
- IL13+
- IL5 +
- IL2 +/-
- IL4 yok

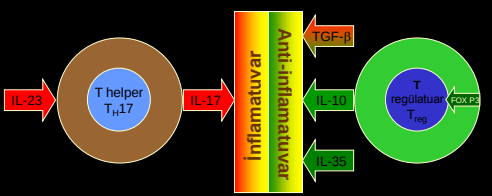
Crohn hastalığı

- IFN-γ (>ÜK)
- TNF-α (>>ÜK)
- **Aşırı IL12**
- **Aşırı IL23 / IL17**
- IL5 yok
- IL2+/-
- IL4 yok

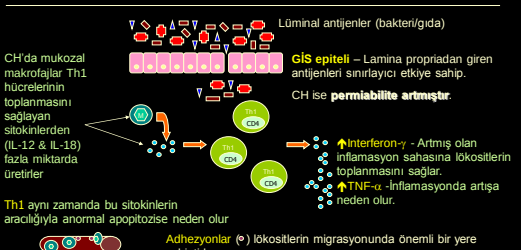
İmmun regülasyon



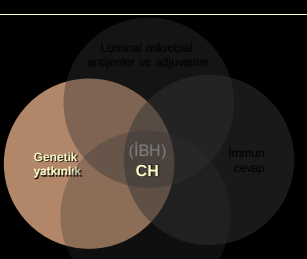
İmmun regülasyon



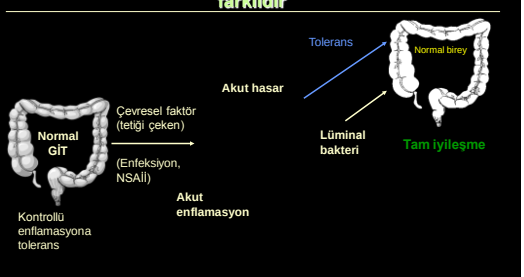
İmmun sistem ve CH



Patogenez

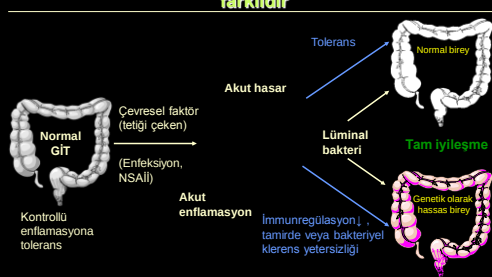


Genetik olarak yatkın ve de yatkın olmayan (normal) konakta inflamatuar hasara bağırsak lümenindeki yanıt farklıdır



Sartor RB (2006) Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 3: 390–407

Genetik olarak yatkın ve de yatkın olmayan (normal) konakta inflamatuar hasara bağırsak lümenindeki yanıt farklıdır



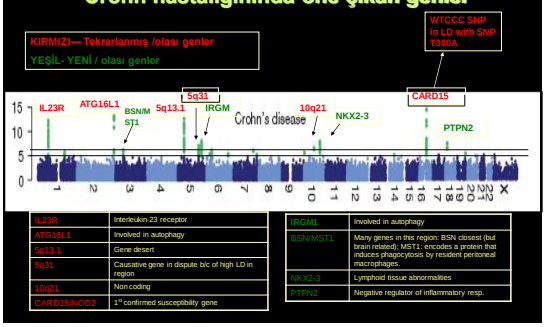
Sartor RB (2006) Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 3: 390–407

Kompleks genetik bir hastalıktır

- Birden fazla genetik lokus tanımlandı
- Mutasyonlar genetik yatkınlığa yol açıyor olabilir
- Basit Mendelian geçiş yok (inkomplet penetrans)
- İkizlerde geçiş;

	CH	ÜK
Monozigot	%44-67	%5-14
Dizigot	%3-8	%0

Crohn hastalığınında öne çıkan genler



IL23R	Interleukin-23 receptor
ATG16L1	Involved in autophagy
5q13.1	Gene desert
5q31	Causative gene in dispute b/c of high LD in region
10q21	Non coding
CARD15/NOD2	1st confirmed susceptibility gene

IRGM1	Involved in autophagy
BSN/MST1	Many genes in this region: BSN closest (but brain related); MST1: encodes a protein that induces phagocytosis by resident peritoneal macrophages.
NKX2-3	Lymphoid tissue abnormalities
PTPN2	Negative regulator of inflammatory resp.

CH ile ilişkilendirilen genler ve fonksiyonları

Gen	Kromozom	Fonksiyon
Crohn Hastalığı		
CARD15/NOD2	**16**	**NFκB aktivasyonu ve/veya regülasyonu, intraselüler bakteri ölümü, Paneth hücre fonksiyonu, (α-defensin yapımı), intestinal bariyer fonksiyonu**
SLC22A4& SLC22A5	5	Organik katyon, carnitine transporters,
ATG16L1/IRGM1	**2**	**Hücre ölümü, otofaji, bakteriyel klerens**
DLG5	10	Epithelial scaffolding protein
IL23R	1	Interleukin-23 reseptörü
PPARG	3	NFκB and hücresel aktivasyon inhibisyonu
Ülseratif Kolit		
MDR1	7	Xenobiotik ler için transporter

Sartor RB (2006)Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 3: 390–407

NOD2 / CARD15

NOD2 Mutasyonu

Monosit Aktivasyonunun duraksaması

NF kappa B yolunun aksaması

Bakteriyel LPS'yi tanıyamama

Bağışıklık sisteminin aşırı uyarılması

Hasar

NOD2 / CARD15

- 16.kromozomda
  - 3 varyantı mutasyonların %81'ini oluşturuyor
- CH'nın %20-40'ı bu genin varyantlarını taşır
- Genetik tarama çocuklarında CH gelişim riskini belirler mi?
  - NOD2/CARD15 varyantları mevcut ise CH gelişimi için RR 4-5 kat artmıştır
- İleal CH ve genç yaşta başlangıçla ilişkili
  - Fibrostenotik hastalığa yatkınlık ?
- ÜK %1
- Sağlıklı toplumlarda %10-15
- Avrupa'lılar ve Kuzey Amerika'lılarda sık, Asya'da yok

Bonen and Cho, Gastroenterology. 2003 Feb;124(2):521-36.
Brant, et al. Inflamm Bowel Dis. 2003 Sep;9(5):281-9.

NOD2 / CARD15

- 16.kromozomda
  - 3 varyantı mutasyonların %81'ini oluşturuyor
- CH'nın %20-40'ı bu genin varyantlarını taşır
- Sağlıklı toplumlarda %10-15
- Avrupa'lılar ve Kuzey Amerika'lılarda sık, Asya'da yok
- Genetik tarama çocuklarında CH gelişim riskini belirler mi?
  - NOD2/CARD15 varyantları mevcut ise CH gelişimi için RR 4-5 kat artmıştır
- İleal CH ve genç yaşta başlangıçla ilişkili
  - Fibrostenotik hastalığa yatkınlık ?

Bu rakamlar bireysel risk tahmini için faydalı değildir (özellikle de önleyici tedavinin olmadığını düşünürsek).

Bonen and Cho, Gastroenterology. 2003 Feb;124(2):521-36.
Brant, et al. Inflamm Bowel Dis. 2003 Sep;9(5):281-9.

NOD2 / CARD15

- 16 kromozomda
- mutasyonların %81'ini oluşturuyor
- u genin varyantlarını t
- Sağlıkl
- Avrupa'lılar v da yok
- Genetik tarama ini belirler mi?
  - NOD2/C DR 4-5 kat artmıştır
- İleal
  - yatkınlık ?

Bu rakamlar bireyse (özellikle de önleyi

Bireyselleştirilmiş bir tedaviye başlamak için NOD2/CARD15 mutasyonlarının taranması bugün için tavsiye edilmemektedir.

için faydalı değildir ırmadığını düşünürsek).

Bonen and Cho, Gastroenterology. 2003 Feb; 21-36.
Brant, et al. Inflamm Bowel Dis. 2003 Sep;9(5):281-9.

Sonuç-1-

- CH akut, kendi kendini sınırlandırabilen bir enfeksiyon yahut NSAİİ kullanımı gibi çevresel faktörlerle başlatılan, nonspesifik bir enflamasyonun down regüle edilmesinde yetersizlik sonucu ortaya çıkar
- Normal bir konakçı invaziv enterik bakteriyel enfeksiyonları hızlı bir şekilde temizler, başlatılan immun cevabı down regüle eder, hasarlanan mukozayı iyileştirir (efektör T-hücre cevabını stimule etmeden)

Sonuç-2-

Oysa genetik olarak yatkın bireyde;

1. İnvaziv patojen temizlenemez,
2. Commensal mikrobiyolojik ajanlara tolerojenik immun cevap artarak sürdürülür,
3. Mukozal bariyerin iyileşmesi ve
4. Başlayan immun cevabın down regüle edilmesi bozulmuştur
5. Ayrıca barsak epitel geçirgenliğinin artması ile proinflamatuvar moleküller barsak epitelini geçerek enflamasyonu başlatırlar

Sonuç-3-

- Bütün bu olaylar sonuç olarak ilgili bireylerde commensal bakterilere karşı patojenik T hücre cevabını aktive ederek kronik, tekrarlayıcı intestinal enflamasyona yol açar
- T hücre apopitozuna direnç, downregülatuvar uyarılara cevap yokluğu ve lüminal antijenlere maruziyetin devam etmesi ise bu inflamatuvar cevabın sürmesine yol açar

Bu sitokinlere yönelik çalışmaların klinik faydaları var mı ?

…defektif adaptif immüniteye yönelik tedaviler CH'nın tedavisinde önemli bir yer oluşturacaktır…