

İnflamatuvar Barsak Hastalıklarının Barsak Dışı Bulguları

Dr. Z. Mesut Yalın KILIÇ, Dr. Ülkü DAĞLI

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı primer olarak barsağı etkilemesine rağmen, her iki hastalıkta diğer organ sistemleri ile ilişkili belirtilere yol açabilir. Ekstraintestinal bulgular inflamatuvar barsak hastalıklı (İBH) olguların yaklaşık %60'da oluşur. Bunlar; primer hastalığın klinik seyrinin araştırılmasında anahtar rol oynayabilir (1). Ekstraintestinal bulguların bir kısmı hastalığın aktivitesi ile ilişkili iken bir kısmı hastalık aktivitesi ile ilişkisizdir. Pek çok ekstraintestinal bulgu birbiri ile örtüşmektedir. Ekstraintestinal bulguların bir kısmı mortalite ve morbidite sebebi olabilir ve pek çok organ sistemini tutabilir (2,3).

Ekstraintestinal bulgular asıl olarak iki gruba ayrılmaktadır.

- Ekstraintestinal belirtiler
- Ekstraintestinal komplikasyonlar

Bunlar birbirlerinden farklıdır. Çünkü komplikasyonların çoğunda patogenezi bilinirken, belirtilerin patogenezi halen net olarak aydınlatılamamıştır.

Ekstraintestinal belirtilerin görüldüğü sistemler:

- Kas iskelet sistemi
- Cilt ve mukozal
- Göz

- Hepatobiliyer sistem
- Dolaşım sistemi
- Renal ve genitoüriner sistem
- Nörolojik sistem
- Solunum sistemi
- Kardiyovasküler sistem
- Pankreas
- Metabolik değişiklikler

Ekstraintestinal belirtiler ; büyük oranda eklemleri, cildi, gözleri ve perianal bölgeyi etkiler. Diğer organlar daha nadir etkilenmektedir. Özellikle hastalığın ilk bulguları olarak başlayabilir, özellikle eklem bulguları ve eritema nodosum. Pankreatit, vaskülit, perikardit, miyokardit, otoimmün hemolitik anemi ve trombotik hastalık insidansı nadirdir.

Ekstraintestinal bulguların (EİB) bir kısmı inflamatuvar barsak hastalığı aktivitesi ile ilişkili iken bir kısmının hastalık aktivitesi ile ilişkisi yoktur (4).

Hastalık aktivitesi ile ilişkili EİB

- Periferik artropati
- Eritema nodosum
- Episklerit

-Oral aftöz ülserler

-Yağlı karaciğer

Genellikle hastalık aktivitesi ile ilişkili EİB

-Piyoderma gangrenozum

-Üveit

Hastalık aktivitesi ile ilişkisiz EİB

-Sakroileit

-Ankilozan spondilit

-Primer Sklerozon Kolonjist(PSK)

Ekstraintestinal komplikasyonlar

Ekstraintestinal komplikasyonlar, asıl olarak, bozulmuş barsak fonksiyonu sonucu, organizmada ekzojen ve endojen substansların artması veya kaybı sonucu oluşur.

Bunlar içinde kesin önemli olanlar; vitaminler, eser elementler, protein, safra asitleri, oksalik asit ve sudur. Bu elementlerin eksikliği sonucu; osteomalazi, duyuşsal bozukluklar (Çinko eksikliği, Vitamin B eksikliği) oluşur. Absorbsiyon değışiklikleri safra taşları ve böbrek taşlarına neden olabilir.

Ekstraintestinal komplikasyonlar

I.Eksiklikler:

-Vitamin eksiklikleri (Vitamin A,B,C,D,E,K): Osteomalazi, muskuler atrofi, gece körlüğü, hiperkeratoz. anemiye neden olur.

- Mineral eksikliği (Fe, Ca, Mg, Zn) : Anemi, osteomalazi, gelişme geriliği, oligospermi, immün yetmezlik sebebi

- Protein eksikliği: Ödem

II.Absorbsiyon değışiklikleri:

- Hiperoksalüri,su kaybı: Böbrek taşları

- Safra asit eksikliği: Safra taşları

PATOGENEZ

Inflamatuvar barsak hastalıklarında ekstraintestinal bulguların patogenezi inflamatuvar barsak hastalıkları ve EİB'larla ilgili pekçok araştırma yapılmışna rağmen tam olarak aydınlatılmamıştır. Son yıllardaki hücreşel ve moleküler düzeydeki tekniklerin ilerlemesi ile ekstraintestinal bulguların patogenezi açıklanmaya başlanmıştır.

İnflamatuvar barsak hastalıklarında gastrointestinal sistemin mukozal immün regülasyonunda bo-

zukluk meydana geldiği için lüminal içerikteki antijenlerin sistemik dolaşıma transportu kolaylaşmaktadır. İnce barsak mukozal bariyer koruyucu mekanizmada, mukozal Ig A sentezinde, mukozanın yabancı proteinlere karşı defans mekanizmasında bozukluklar meydana gelmesi ile mukozal immün regülasyon bozulur. Bu predispozan durumda intestinal inflamasyon, sitokinler, endotelial adezyon molekülleri, fibrinojen, reaktif oksijen metabolitleri ve antijenler sistemik dolaşıma girerek uzak hedef organlarda EİB'in ortaya çıkmasına neden olmaktadır (6). Ayrıca intestinal travmalar sonucu hücre yüzeyinde, hücreler arası permeabilitede ve inflamatuvar cevapta bozukluklar oluşur. Bunun sonucu olarak vücutta kendi proteinleri ve çevresel etkenlere karşı uygunsuz inflamatuvar cevap meydana gelir.

Mukozal inflamasyondan dolayı sistemik dolaşıma lüminal içerikteki antijenler, sindirim enzimleri ve bakteriler geçebilir. Bakterilerin lipopolisakkarit, formaldehit oligopeptit, lipit A ve peptidoglikan tabakaları sistemik dolaşıma geçebilir. İnce barsaklardaki bakteriyel antijenler, sitokinler, endotelial adezyon molekülleri gibi antijenler hücre yüzeyindeki spesifik T lenfositleri uyarır, bu T lenfositler sistemik dolaşıma geçerler. Sistemik dolaşıma geçen bu ürünler immün regülatuvar hücreleri aktive ederek inflamasyonun başlamasına neden olurlar. Bilier sistem, sinovia, deri ve gözdeki antijenlerle çapraz reaksiyon verirler ve EİB'in ortaya çıkmasına neden olurlar (7,8).

Otoimmün hastalıklarla (psöriasis, RA, SLE, tirodit, çölyak) birlikte EİB daha fazla görülmektedir. Ailesel İBH'da EİB'in çok olması genetiğın etkili olabileceğini düşündürmektedir (1,9).

İBH'da humoral ve hücreşel immünite bozukluklarının bulunması, kompleman sisteminin aktive oluşu, defektif lökosit fonksiyonlarının varlığının EİB'in oluşmasına neden olduğu bildirilmektedir (10,11,12,13). Ayrıca inflame kolon mukozasının diğer ekstrakolonik organlardaki inflamasyona neden oluşturduğuda bilinmektedir (9).

IL-2, IL-10, TCR (T Cell Reseptör) α β , HLA B 27/ β 2m gibi antijenler kronik inflamasyonda ve EİB'in patogeneşinde rol almaktadır (9). IL-2, IL-6, TNF, İBH'da periferik kanda yüksek oranda bulunmaktadır. İBH'da anormal bakteriyel flora ve bu bakterilerin salgıladığı bakteriel ürünler ve sitokinler EİB'ların oluşumunda rol alır. Kolonik bakterilerin peptidoglikan ve polisakkarit tabakalarının eklem tutulumu ve PSK oluşumuna neden olduğu belirtil-

mektedir (14). Ayrıca hayvan modellerinde normal barsak florasında bulunan peptidoglikan ve polisakkarit derivelerinin enjeksiyonu ile artrit ortaya çıktığı gösterilmiştir. İnce barsak kör looplarındaki bakteri kolonizasyonları, viruslar (CMV, hepatit, reo,...) biliyer sistem bulgularına neden olur (15,16).

B lenfositler, natural killer, sitokin imbalansı ve otoantikor üretimi, mezenterik lenf nodlarındaki B lenfositlerden sekrete edilen Ig G'ler, iskelet sistemindeki tropomyozin ile immün cevap oluştururlar. MHC Class II restricted hücresel antijenler, sistemik dolaşımdaki antikorlar (Spesifik Ig G) kolon ve biliyer epitel ile çapraz reaksiyon verirler (9).

İBH ve EİB arasındaki ilişkide genetiğin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (17,18). HLA DR 2, HLA DR 1, HLA DR W5, HLA DR 4 genotipleri İBH ve EİB'li hastalarda sık tesbit edilmiştir (19). HLA B8 - DR3 grubunda primer sklerozan kolanjit riski 10 kat artmıştır (20). HLA DRw52 a antijeni İBH ve primer sklerozan kolanjitli hastalarda sık olarak bulunmaktadır (21). HLA DRB1*0103 antijeni İBH'da, eklem ve göze ait ekstraintestinal bulgular sık tesbit edilmiştir (22). pANCA İnflamatuvar barsak hastalığı ve primer sklerozan kolanjitli % 80 hastada pozitifdir (13,23). HLA B27 ile artmış ekstraintestinal bulgu riski yoktur. HLA B27 pozitifliğinin ankilozan spondilit ile ilişkili olduğu tesbit edilmiştir (24,25).

KAS İSKELET SİSTEMİ

- Artrit
- Periferik artrit
- Aksiyel artropati
- Ankilozan spondilit
- Hipertrofik osteoartropati
- Çomak parmak
- Periostit
- Osteoporoz
- Aseptik nekroz
- Polimiyozit

Periferik Artrit

İBH'da patogenezi en iyi anlaşılan EİB'dir. %10 - 20 hastada görülür. Hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Daha çok ataklar sırasında ve ekstensif kolitlerde ortaya çıkar. Asimetrik olarak büyük eklemleri tutar. Daha çok alt ekstremitelerde diz, kalça, ayak bileği-

ni nadir olarak üst ekstremitelerde dirsek metakarpofarengal eklem, omuz eklemlerini tutar. Gezici karakterdedir, eklemde şişlik, kızamıklık, sıcaklık, hassasiyet, effüzyon bulguları verir. Artrajı en önemli semptomdur.

Ekstensif kolitlerin üçte birinde periferik artrit ortaya çıkabilir. Deformite bırakmaz. Kolitin remisyona girmesi ile düzelir (2). Tedaviye refrakter periferik artritte lokal kortikosteroid enjeksiyonları etkili olabilir.

Aksiyel Artropati

Pelvik, genitouriner ve intestinal enfeksiyonun lenfatik ve venüller yoluyla sakroiliak eklem yayılımı ile ortaya çıkar. %4 -18 oranında görülür. HLA B 27 negatiftir. Hastaların çoğu klinik olarak asemptomatiktir. Klinik semptomlar; sırt ağrısı, sabah sertliği şeklindedir. Tanı genellikle radyolojik olarak konur. İlerleyici olarak eklemde skleroz meydana gelir. Tedavideki amaç deformiteleri önlemektir. Eyzersiz programları uygulanır.

Egzersiz Spondilit

% 1 - 12 sıklıkla görülür. Hastaların % 90'ından fazlasında HLA B27(+) dir. Hastalık aktivitesi ile ilişkisizdir. Erkeklerde daha sık görülür. Hastalığın seyri- ne İnflamatuvar barsak hastalığının tedavisinin katkısı olmaz. Palpasyonda sakroiliak eklemde hassasiyet, trunkal hareket kaybı, lomber lordozda düzleşme, göğüs kafesi ekspansiyonunda azalma, servikal füzyon ve yıllar içinde ciddi deformiteler bırakır.

Osteoporoz

Vitamin D ve kalsiyum eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Diet ile yetersiz alımın, D vitamini ve kalsiyum malabsorpsiyonu, kortikosteroidlerin etkisi ile kemik yapımı deprese olmakta osteonekroz hızlanmaktadır. Yıllık %1- % 2,5 oranında trabeküller kemik kaybı olmaktadır (26,27).

CİLT - MUKOZA

- Eritema nodozum
- Piyoderma gangrenozum
- Aftöz ülserler
- Vezikülopüstüller eripsiyon
- Nekrotizan vaskülit
- Cilde fissür ve fistüller
- İlaçlara ait döküntüler

- Akrodermatitis enteropatika
- Purpura
- Glossit
- Saç dökülmesi
- Tırnak kınılması
- Vitiligo
- Psoriasis
- Epidermolizis bülloza
- SWEET sendromu
- Metastatik Crohn hastalığı

Pyoderma Gangrenozum

Deride genellikle alt ekstremitelerde lokalize tabanı nekrotik ülserlerle kaplı kronik lezyonlardır. Genellikle hastalığın erken safhalarında görülürler. % 1-5 sıklıkla görülür (3). Ülseratif kolitte Crohn hastalığına göre daha sık görülmektedir. Hastalık aktivitesi ile ilişkisizdir. Histopatolojik olarak kan damarlarının endotelinin travması sonucu nötrofil, lenfosit infiltrasyonu, fibrinoid nekroz ve steril abseler ile karakterizedir. Lökosit koloni stimulan faktör, IL-8, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktörün patogeneğinde yer aldığı bildirilmektedir.

Eritema Nodozum

İnflamatuvar barsak hastalıklarının en sık görülen ve en önemli cilt belirtisi eritema nodozumdur. Ülseratif kolitte sıklığı % 2 - 4 iken Crohn hastalığında % 15-20 sıklıkla görülmektedir. Hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Tibia üzerinde ciltten kabank kırmızı renkli ağnı lezyonlardır. Genellikle simetrik dağılım gösteren subkutan nodüller şeklindedir. Patolojik olarak septal pannikülit ve lenfohistiösitik infiltratlar içerir. Sıklıkla (% 80) periferik artropati ile birlikte görülür. Bakteriel epitoplarnn çapraz reaksiyon vermesi ile oluşur. Eritema nodozum ile tümör nekrozing faktör arasında korelasyon vardır.

Aftöz ülserler

%10 oranında görülürler. Hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Lezyonlar; hipertrofik bukkal mukozada derin lineer ülserler ve dudakta fissürler şeklinde yada dil, ağız kavitesi içinde ödem, ülser, polipoid mukozal lezyonlar şeklindedir. Crohn hastalığında daha sık görülür.

Cilt Bulguları

Vitamin C, Vitamin D eksikliğine bağlı purpuralar ve glossit. Protein eksikliğine bağlı tırnak kınılması ortaya çıkmaktadır.

Akrodermatitis enteropatika; çinko eksikliğine bağlı olarak meydana gelir. Fistüllü ve uzun süreli total parenteral beslenme alan hastalarda sık görülür.

SWEET Sendromu: Akut febril nötrofilik dermatozdur. Akut ülseratif kolitte görülür.

Metastatik Crohn Hastalığı: Vulva, göğüs çevresi, üst-alt ekstremitelerde non kazeifiye granülomlarla karakterize lezyonlardır.

GÖZ

- Üveit
- Episklerit
- Skleromalazi
- Korneal ülser
- Retinal vasküler hastalıklar
- Gece körlüğü
- Glokom
- Katarakt

Gözün özellikle üvea ve episklere gibi küçük damarlar içeren bölgeleri İBH ile yakından ilişkilidir. Sinovya ve üvea antijen varlığı lökosit, lenfosit migrasyonu, ultrafiltrasyonu ve sitokin oluşturma fonksiyonları açısından benzerlik gösterirler ve bu sebepten göz ve eklem bulguları sıklıkla birlikte bulunur.

Üveit

Ön kameranın ; Oküler vasküler tabaka, anterior iris, posterior koroiddeki siliyer tabakanın inflamasyonudur. Klinik olarak oküler bulgular üveanın tutulan bölgesine göre değişiklikler gösterir. Anterior üveitis %10 -15 oranında görülür ve eklem, deri bulguları ile sıklıkla beraberdir. Anterior üveit genellikle asemptomatiktir. Akut ya da subakut olarak gözde ağrı beraberinde görme bulanıklığı olur. Posterör kameranın inflamasyonunda yapışıklıklar ve sinesi oluşabilir. Anterior bölgede (siliyer cisimcik ve kornea arasında) enfeksiyon lokalize ise sekonder glokom, posterior bölgede enfeksiyon lokalize ise katarakt oluşabilir. Nadiren körlük gelişebilir. Hastalık aktivitesi ile ilişkilidir.

Episklerit

Anterior kameranın kompleks immünofizyolojisinin aksine damardan zengin episklerin inflamasyonudur. Yaklaşık % 4 - 12 hastada görülmektedir (9). İBH'da en sık görülen göz bulgusudur. İBH'nın klinik

aktivitesi ile direkt ilişkilidir. Hızlı bir şekilde gözde kızamıklık gelişir. Görme kaybı yoktur. Steroid ve immünsupresif tedaviye iyi yanıt verir.

Sülfasalazin kullanımı ile göz hastalıklarının rekürrensi azaltılabilir.

A vitamini malabsorbsiyonuna bağlı olarak gece körlüğü, tedavide kullanılan steroidlerin etkisine bağlı olarakta glokom ve katarakt ortaya çıkar.

HEPATOBLİYER SİSTEM

Hepatobiliyer anomaliler İBH'lı olgularda sık olarak görülmektedir. Bu hastalıklar aşağıda özetlenmiştir. Bu hastalıkların içinde majör klinik önemi olanlar; Primer sklerozan kolanjit, otoimmün kronik aktif hepatit ve safra kesesi taşlarıdır. Primer sklerozan kolanjit inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili olan en sık hepatobiliyer sistem hastalığıdır.

- Primer Sklerozan Kolanjit
- Perikolanjit
- Kolanjiokarsinom
- Otoimmün kronik aktif hepatit
- Portal fibrozis
- Siroz
- Granüloma
- Yağlı karaciğer
- Safra kesesi taşları
- Hepatik vasküler anormallikler

Primer Sklerozan Kolanjit (PSK)

Primer sklerozan kolanjit intra ve ekstrahepatik safra kanallarının fibrozisi ve İnflamasyonu sonucu ortaya çıkan kronik kolestatik karaciğer hastalığıdır. % 2 - 26 sıklıkla görülmektedir (28). Ülseratif kolitte ve genç erkeklerde daha sık görülür. Primer sklerozan kolanjitli hastaların % 70-90 da inflamatuvar barsak hastalığı tanısı vardır. İnflamatuvar barsak hastalıklı primer sklerozan kolanjitlilerde ekstra ve intrahepatik safra yolları birlikte tutulur (29,30,31).

Primer sklerozan kolanjit immünolojik, genetik faktörlerin etyolojisinde rol aldığı ve sıklıkla inflamatuvar barsak hastalıkları ile birlikte görülen bir hastalıktır. Genellikle beraberinde kronik pankreatit, otoimmün hepatit, çölyak hastalığı, dermatitis herpetiformis, diabetes mellitus, otoimmün hemolitik anemi, glomerulonefrit, polimiyozit ve tiroid hastalıkları görülür.

PSK patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. An-

cak kronik portal bakteriyemi, toksik safra asit metabolitleri, barsak bakterileri, safra yollarının küçük damarlarının iskemisi, kronik enfeksiyonların (Hepatit A, B, C, CMV, Reovirus) patogenezi de rol aldığı düşünülmektedir.

HLA D8-DR3, HLA DRw52 antijenleri PSK'de sık bulunmaktadır. p ANCA ise yaklaşık % 70 (% 33-88) hastada pozitif bulunmaktadır (5).

Ayrıca hücrüsel immünite bozuklukları, safra yollarının lenfositik infiltrasyon ile obstrüksiyonu, hipergamma globülinemi, kompleman sistemi aktivasyonu, immün komplekslerin artışının hastalığın patogenezi de rol aldığı düşünülmektedir.

PSK'nin erken dönemlerinde karaciğer biyopsisinde portal traktta genişleme, ödem, safra kanallarındaki proliferasyon saptanırken ileri dönemde fibrozis ve siroz bulguları saptanır. Belirgin histolojik yapı; portal hepatitis görünümündedir. Beraberinde periportal tutulum olabilir. Ayrıca periduktal fibrozis, inflamasyon, fokal duktüler proliferasyon ve duktopeni olabilir (28).

Fibroobliteratif kolanjit (soğan zan görünümü) patogonomiktir fakat nadiren biopsilerde görülebilir (28).

Histolojik stage

Stage I (portal)

İnflamasyon ve portal traktta duktüler anormallikler

Stage II (periportal)

Periportal alanda inflamasyon., fibrozis, duktüler proliferasyon

Stage III (septal)

Septal fibrosiz, bridging nekroz

Stage IV (sirotik)

Biliyer siroz

İntra ve ekstrahepatik safra yollarında multifokal kısa segment yüzük şeklinde darlıklar meydana gelir. PSK, biyokimyasal olarak ortaya çıktıktan uzun süre sonrasında kadar asemptomatik olarak kalabilir ve semptomlar non spesifiklerdir. Hastalık ileri evrelere kadar semptom vermeyebilir.

Hastalık semptomları bulantı, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlarla başlayabilir. Ateş, sarılık, sağ üst kadranda ağrı, kaşıntı sık rastlanılan semptomlardır. İleri dönemlerde portal hipertansiyon, özofagus varis kanaması ve asit gelişebilir.

Fizik muayenede sarılık, hepatomegali, splenomegali en göze çarpan bulgulardır. Spider angiom hiperpigmentasyon ve ksantomlar görülür.

Tanıda alkalen fosfataz, bilirubin, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklikler dikkati çeker. AST nin 3 kat yüksek olması ile hepatosellüler biyokimyasal patern daha ön plandadır. Semptomatik hastalarda serum bilirubinleri belirgin olarak artmıştır.

Takip sırasındaki biliribindeki dalgalanmalar kolanjit, belirgin biliyer striktür, taş oluşumu, kolanjiokarsinom gelişimini düşündürmelidir.

Ayrıca tanılann yapılabilmesi ve kesin tanı için mutlaka ERCP yapılmalıdır.

Hastalığın seyri inflamatuvar barsak hastalığının aktivasyonu ile ilişkisizdir. Primer sklerozan kolanjitli hastalarda karaciğer yetmezliği ortaya çıktığında karaciğer transplantasyonu için endikasyon teşkil eder (32).

Ülseratif kolit ve primer sklerozan kolanjitli olguların uzun süreli takiplerinde %10 - 15 kolanjiyokarsinom gelişir (33).

Perikolanjit

En sık görülen hepatik komplikasyondur. Yaklaşık % 50-80 hastada görülür. Genellikle asemptomatiktir. Alkalen fosfataz yüksek bilirubinler normal değerlerdedir. Kesin tanı için karaciğer biyopsisi gereklidir.

Histolojide küçük safra yollarında portal traktta inflamasyon, lenfosit ve eozinofil infiltrasyonu ve safra kanallıklarında dejenerasyon izlenir.

Otoimmün Kronik Aktif Hepatit

Otoimmün hepatit 'ace' hepatitin eşlik ettiği periportal hepatit .hipergamaglobülinemi ve serum otoantikörünün pozitifliği ile karakterize karaciğerin idiyopatik inflamasyonudur.

Ülseratif kolitli hastaların % l'inden azında otoimmün hepatit görülürken otoimmün hepatitlilerin %16 kadandanda ülseratif kolit görülür.Ülseratif kolit ve otoimmün hepatit birlikteliğinde tedaviye cevap tek başına otoimmün hepatitin tedaviye cevabından daha kötüdür.

Ülseratif kolit ve otoimmün hepatitli hastaların yaklaşık % 42'sinde primer sklerozan kolanjite özgü kolanjiyografik özellikler görülür. Primer sklerozan kolanjit ve otoimmün hepatit benzer özellikler gösterir ve sadece biyopsi ile bu iki durumu birbirinden ayırmak mümkün olmayabilir. Ayrıca tanı için kolanjiyografi yapılmalıdır.

Yağlı Karaciğer

Makroveziküler tip yağ depolanması görülür. Malabsorbsiyon, protein kaybı, ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilir. İnflamatuvar barsak hastalığı aktivasyonu ile karaciğer yağlanması ilişkilidir. Karaciğer yağlanması non spesifik ve geri dönüşümlüdür. %15 hastada ki kalıcı KCFT yüksekliği yağlı karaciğer infiltrasyonuna bağlanmıştır.

Kolelitiasis

% 28-34 sıklıkla tesbit edilmektedir. İleal tutulum veya ileal rezeksiyon geçiren hastalarda safra tuzlarının malabsorbsiyonuna bağlı olarak kolesterol süpersaturasyonu olur ve kolesterol taşları meydana gelir (3,5).

DOLAŞIM SİSTEMİ

İBH'da dolaşım sistemi ile ilgili komplikasyonlar nadiren ortaya çıkmaktadır. Dolaşım sistemi komplikasyonları genç ve atherosklerozu olmayan hastalarda ani ölümlere neden olabilir. Genellikle dolaşım sistemi komplikasyonu ile kolondaki hastalık aktivasyon şiddeti ilişkilidir. Özellikle anemi vitamin B12, demir, folat eksikliğine ve eritropoetin sentezinin baskılanması sonucu ortaya çıkmaktadır. Trombositoz ise ; fibrinojen, faktör 5, faktör 8 yüksekliğine, antitrombin 3 eksikliğine ve trombosit fonksiyon bozukluklarına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (5). Ayrıca ; trombositopenik purpura, tromboflebit, tromboemboli, arteritis ve arteriyel oklüzyonlarda görülebilmektedir.

RENAL - GENİTOÜRİNER

Renal ve üriner sistem belirtileri % 4-23 oranında görülmektedir. En çok görülen komplikasyonlar; böbrek taşları, enterovezikal fistül ve üreter obstruksiyonudur. Amiloidoz; nadir fakat hayatı tehdit edici bir durumdur. Genellikle böbrek tutulumu sonucu nefrotik sendrom meydana gelmektedir. Ayrıca kalp, barsak, karaciğer, dalak ve tiroid bezindedede amiloid birikebilir. Tedavisinde kolsişin kullanılmaktadır. Ayrıca glomerulonefrit, tubulointerisyel anormalliklerde görülebilmektedir.

NÖROLOJİK

İBH'da % 3 oranında nörolojik bulgular görülebilmektedir. Ortaya çıkan nörolojik bulguların sıklığı ve şiddeti Crohn hastalığı ve ülseratif kolit için değişmemektedir. Nörolojik bulgu olarak; periferik nöropati, myelopati, myastenia gravis, serebrovasküler bozukluklar ortaya çıkmaktadır.

BRONKOPULMONER

İBH'da bronkopulmoner sistem bozukluklarına sıklıkla rastlanmaktadır. Bronkopulmoner sistem bulguları genellikle semptom vermezler ve hastaların yaklaşık olarak yarısında ortaya çıkabilmektedirler. Oluşan bronkopulmoner sistem bozukluklarında genellikle pulmoner fonksiyon testlerinde bozukluklar ortaya çıkmakta, radyolojik olarak bozukluklara rastlanmamaktadır. Bronkopulmoner semptomlar hastalık çeşidi ve hastalık aktivitesi ile ilişkisizdir.

Pulmoner fibrozis, vaskülit, bronşiyolit, akut larengeotrakeit ve solunum fonksiyon testlerinde bozukluklar inflamatuvar barsak hastalıklarında sıklıkla bildirilmektedir.

KARDİYOLOJİK

İBH'da kardiyolojik sistemle ilgili bulgulara ortaya çıkabilmektedir. Ülseratif kolitte Crohn hastalığına

göre daha sık kardiyak semptomlar görülmektedir. Perikardit, miyokardit ve AV bloklar gelişebilmektedir. Ayrıca tedavide kullanılan 5 ASA, sülfasalazine bağlı perikardit meydana gelebilmektedir.

PANKREAS

İBH'da metabolik anormalliklere ve kullanılan ilaçlara (Sülfasalazin, azothiopürin, 6 merkaptopürin, lipit solüsyonları) bağlı olarak akut pankreatit oluşmaktadır.

METABOLİK

İBH'da daha çok çocukluk çağındaki hastalarda olmak üzere gelişme geriliği ve seksüel maturasyonda gecikme görülebilir.

KAYNAKLAR

1. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal disease in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1116-1122
2. Monsen U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnosis in ulcerative colitis: An epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 711-716
3. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB: The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis. A study of 700 patients. *Medicine* 1976;55:401-412
4. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology/ diagnosis/ management 6 th ed. Vol 2 1998; 1735-1761
5. Birgit Terjung, Howard J. Worman Anti-neutrophil antibodies in primary sclerosing cholangitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2001;15:629-642
6. Chapman RW, Cottone M, Selby WS, et al: Serum autoantibodies in ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1986;27:86-91
7. Anderson RP, Friend GM, Terry DM, et al: Formyl peptide-mia in patients with and . *N Engl J Med* 289; Gastroenterology 100:5578
8. Sue Cullen et al : Aetiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2001; 15:577-5 89
9. Kiran M. Das. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease. *Dig. Diseases and Sciences* 1999;14;1-14
10. Padolsky DK: Inflammatory Bowel Disease: Part I *N Engl J Med* 1991 ;325: 928-937
11. Whiteside TL, Lasky S, Si L, Van Thiel Dh: Immunologic analysis of mononuclear cells in liver tissue and blood of patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1985;5:468-474
12. Minuk GY, Augus M, Brickman CM, et al: Abnormal clearance of immune complexes from the circulations of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1985;88:166-170
13. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, et al. Neutrophil cytoplasmic antibodies: A link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991;100:1385-1391
14. Sartor RB, Cromartie WJ, Povreli DW, Schwab JH: Granulomatous enterocolitis induced in rats by ourified bacterial cell wall fragments. *Gastroenterology* 1985; 89:587-595
15. Lichtman SN, Koku J, Clark RL, et al: Biliary tract disease in rats with experimental small bowel bacterial overgrowth. *Hepatology* 1990;13:766-772
16. Minuk GY, Rascenin N, Paul R.W, et al: Reovirus type 3 infection in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1987;5:8-13
17. Quigley EMM, LaRusso NJ, Ludwig J, et al. Familial occurrence of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1983; 85:1160-1165
18. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H, Jewell DP: Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1993;38:741-748

-
19. Toyoda H, Wang S-J, Yang H-Y, et al. Distinct associations of HLA class II genes with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1993; 104:741-748
 20. Chapman RW, Varghese Z, Gaul R, et al. Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-B8. *Gut* 1983;24:38-41
 21. Prochazka EJ, Terasaki PI, MinSik Park DVM, et al: Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-DRw52a. *N Engl J Med* 1990.322: 1842-1844
 22. Roussomoustakaki J, Satsangi J, Welsh K, et al: Genetic markers may predict disease behaviour in patient with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 12:1845-1853
 23. Seibold F, Weber P, Klein R, et al: Clinical significance of antibodies against neutrophils in patient with inflammatory bowel disease primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1992;33:657-662
 24. Nagant de Deuxchaisnes C, Huaux JP, Fiasse R, et al: Ankylosing spondylitis, sacroiliitis, regional enteritis and HLA-27. *Lancet* 1974; 1: 1238-1239
 25. Morris RI, Metzger AL, Bluestone R, et al: HLA-w 27: A useful discriminator in the arthropathies of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1974; 290: 1117-1119
 26. Vakil, N, Sparberg M. Steroid-related osteonecrosis in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989;96:62
 27. Giacomini, D, Fries W, Luisetto G, et al. Bone alterations in Crohn's disease (CD): A comparison between active and quiescent disease (Abstract). *Gastroenterology* 1994; 107: A686
 28. Edward V, Loftus, Jr. William, J. Sandborn, et al: Interactions between chronic liver disease and inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease* 1997;3(4):288-302
 29. Chapman RW: Primary sclerosing cholangitis: A review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut* 1980; 21:870-877
 30. Wiesner RH, LaRusso NF: Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1980; 79: 200-206
 31. Thorpe MEC, Scheuer PJ, Sherlock S: Primary sclerosing cholangitis the biliary tree, and ulcerative colitis. *Gut* 8: 435-448
 32. Wiesner RH: Selection and timing of liver transplantation in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1992; 16:1290-1299
 33. Joel B Levine: Extraintestinal consideration in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America* 1995;24:3,633-669