

Kolonun Divertiküler Hastalığı

Benan KASAPOĞLU¹, Cansel TÜRKAY²

Fatih Üniversitesi Hastanesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Kolonun divertiküler hastalığı kas tabakasındaki bazı yetersizlikler nedeniyle mukozanın dışı doğru balonlaşmasıdır (1). Gerçek divertiküllerde barsağın tüm tabakaları yani mukoza, kas tabakası ve dış zar keseleşirken, psödo divertiküllerde sadece mukoza ve submukoza dışarı doğru keseleşir. Kolon divertiküllerinin pek çoğu psödo divertiküldür.

Bin yedi yüz yılında bir Fransız cerrah, Litre, tarafından kolonda kese şeklinde dışarı doğru cepleşmelerin tanımlanmasına karşın, divertikül terimi ilk kez 1815'te Fleischman tarafından kullanılmıştır (2).

Genellikle asemptomatik seyrettiği için insidansının belirlenmesi zordur. Ayrıca otopsi serilerinde de küçük divertiküller atlanabilmektedir. Özellikle sanayileşmiş batı ülkelerinde yaşlı hasta nüfusunun artması ve yeni tanı yöntemlerinin de bulunması ile giderek daha sık görülmektedir. Hastalığın başlama yaşı sıklıkla 6, 7 ya da 8. dekadlarda olmaktadır. Prevalansı 40 yaş altındaki kişilerde %10'un altında iken, 80 yaş ve üstü hastalarda %50 ile %66 arasında değişmektedir (3). Çalışmalarda prevalans açısından cinsiyetler arasında bir fark bulunmamıştır. Ancak komplikasyonlar açısından ele alındığında, divertiküllere bağlı kanamaların daha çok erkeklerde; striktür ya da obstrüksiyon gelişiminin ise daha çok kadınlarda görüldüğü saptanmıştır (4).

Asya ve Afrika'da çok nadir görülmesine karşın Amerika ve Avrupa'da sıklığı giderek artmaktadır. Afrika'da yaşayan toplumlarda sanayileşme ve batı tarzı yaşam stili yaygınlaştıkça divertiküler hastalık görülme sıklığının da artacağı düşünül-

mektedir. Walker ve Segal'in Afrika'da yaptıkları bir çalışmada, aynı bölgede yaşayan zencilerde divertiküler hastalık prevalansı %4 iken, bu oran beyazlarda %31 olarak bulunmuştur. Bu da genetik faktörlerin de hastalığın gelişmesinde önemli rol oynayabileceğini ve zencilerin bazı genetik özelliklerinin hastalıktan koruyucu olabileceğini düşündürmektedir (5).

PATOGENEZ

Mukozayı besleyen damarların (vasa recti) kas tabakasına penetre olduğu bölgelerdeki zayıflık nedeniyle kolon divertikülleri bu alanlarda daha sık görülür. Avrupa ve Amerika'da divertiküllere genellikle distal kolonda rastlanır ve hastaların %90'ında sigmoid kolonda divertiküller vardır (6).

Kolonun divertiküler hastalığının etyolojisi ile ilgili olarak en çok kabul görmüş faktörler; kolon duvar direncindeki değişiklikler, kolon motilite bozuklukları ve diyetle özellikle lifli gıdaların eksikliği şeklinde sıralanabilir (7). Düşük lif içerikli diyet düşük hacimli ve daha az su tutan gayta oluşumuna ve gastrointestinal sistem çalışmasında yavaşlamaya neden olur. Tüm bu faktörler de kolon içi basıncı artırır ve kolon içeriğinin dışarı atılımını zorlaştırır.

Divertikülozisi olan hastalarda kolonda artmış intraluminal basınç gösterilmiştir (8).

Fiziksel inaktivite, konstipasyon, obezite, sigara içiciliği ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımının da divertiküler hastalık gelişme riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Divertiküler hastalık patogenezinde rol oynayan bir diğer etken kolon duvarındaki kas liflerinin gerilme gücü-

nün yaş arttıkça azalmasıdır. Son dönemlerde inflamasyonun da divertiküloziste etyolojik faktörler arasında yer alabileceği öne sürülmektedir (9).

TANI

Divertikülü olan hastaların pek çoğu asemptomatiktir. Ancak bazı hastalarda karın ağrısı, şişkinlik ve kabızlık gibi semptomlar olabilir. Uzun yıllar divertikülozis tanısında standart yöntem olarak Baryumlu grafi kullanılmıştır. Baryumlu grafi divertiküllerin yeri ve sayısı konusunda bilgi vermekle birlikte klinik önemleri ile ilgili herhangi bir bulgu vermez (10). Günümüzde divertiküllere genellikle kolonoskopi sırasında rastlantısal olarak tanı konmaktadır. Komplikasyonların tanısında Bilgisayarlı Tomografi ya da Magnetik Rezonans Görüntüleme gerekli olabilir.

TEDAVİ

Divertiküler hastalıkta tedavinin amacı; semptomların giderilmesi, komplike olmamış hastalarda semptomların tekrarinin önlenmesi ve komplikasyonların engellenmesidir (9).

Günümüze kadar yüksek lif içerikli diyet, spasmolitikler, probiyotikler, antibiyotikler ve mesalazine (5-ASA) gibi pek çok tedavi yöntemi önerilmiştir. Lifli gıda tüketimi ve divertiküler hastalık gelişimi arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Özellikle meyve ve sebzelerde bulunan çözünmeyen liflerin divertiküler hastalık konusunda daha da koruyucu olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle asemptomatik divertiküler hastalığı olanlara meyve ve sebze tüketimini arttırmaları önerilmektedir. Ancak bu konuda yapılmış geniş çaplı plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Probiyotiklerin tedavideki rolü de tam olarak bilinmemektedir. Ancak komplike olmamış divertiküler hastalıkta *Escherichia coli* Nissle ile tedavi sonrasında semptomlarda gerileme olduğu bildirilmiştir (11).

İntestinal mikrofloranın lifleri azaltmada ve gaz oluşumunda etkili oldukları düşüncesi ile divertiküler hastalıkta antibiyotik tedavisi denenmiştir. Rifaximin, geniş spektrumlu, oral alındığında emilimi iyi olmayan bir antibiyotiktir. Rifaximin'in komplike olmamış divertiküler hastalıkta semptomların tedavisinde ve komplikasyonların insidansının azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (12, 13).

Divertikülit ve semptomatik divertiküler hastalığın patogene-

zinde inflamasyonun rolü olduğu düşünülmektedir. Mesalazinin inflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisinde başarı ile kullanılan ve anti-inflamatuvar özellikleri de olan bir ilaçtır. Mesalazinin divertiküler hastalığı olan hastalarda semptomların tedavisi ve tekrarlamasının önlenmesi konusunda faydalı olabileceği gösterilmiştir (14, 15).

KOMPLİKASYONLAR

Divertikülit

Divertikülit, divertiküler hastalığı olanların %10-25'inde görülen en sık komplikasyonlardan biridir. Divertikülitin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte divertikül boynundaki staz ya da obstrüksiyon sonucu gelişen bakteriyel aşırı çoğalma ya da lokal doku iskemisinin patogeneze rol oynadığı düşünülmektedir (13). En sık izole edilen mikroorganizmalar anaeroblar (bakteroides, peptostreptokoklar, klostridyum ve fuzobakteriyumlar gibi) olmakla birlikte özellikle *Escherichia coli* olmak üzere gram negatif aeroblar ve streptokoklar gibi gram pozitif bakteriler de kültürde sıklıkla üretilir.

Divertikülit, akut ya da sürekli, genellikle sol alt kadranda lokalize karın ağrısı ile kendini gösterir. İştahsızlık, bulantı, kusma eşlik edebilir. Ateş ve lökositoz genellikle mevcuttur. Fizik muayenede sol alt kadranda lokalize hassasiyet ile birlikte defans ya da rebound hassasiyet de bulunabilir (16).

Divertikülitin ayırıcı tanısında akut apandisit, Crohn hastalığı, iskemik kolit, kolan kanseri, psödomembranöz enterokolit ve kadın hastalarda jinekolojik hastalıkları da içeren bir dizi hastalık akılda tutulmalıdır. Bu hastaların genellikle yaşlı oldukları göz önüne alındığında iskemik kolit özellikle önem taşımaktadır. Ancak direkt karın grafisindeki parmak izi işareti ve hematokezya varlığı daha çok iskemik kolit lehinedir. Genellikle klinik bulgularla ayırıcı tanı yapmak çok zor olmaktadır.

Abse ya da flegmon varsa, fistül ya da yapışıklık oluşursa, barsak obstrüksiyonu ya da peritonit gelişirse komplike divertikülitte bahsedilir (17).

Görüntüleme yöntemleri içinde divertikülit tanısında en yararlı olan kontrastlı bilgisayarlı tomografidir (BT). Kontrastlı BT'nin sensitifitesi %93-97, spesifitesi ise yaklaşık %100'dür. Perikolik yağ dokunun inflamasyonu, kolon duvar kalınlığının 4 mm'den fazla olması ve apse varlığı BT'de divertikülitte düşündürülen bulgulardır (18).

Akut divertikülit tanısında perforasyon riski nedeniyle kolonoskopi ve sigmoidoskopiden kaçınılmalıdır. Ancak hastalık tablosu yatıştıktan 6 hafta sonra malignensi ya da inflamatuvar barsak hastalıkları gibi diğer hastalıkları ekarte etmek için kolonoskopi yapılması önerilmektedir (17).

Komplike olmamış divertikülitte ilk yapılması gereken hastanın hastaneye yatırılmasının gerekip gerekmediğinin saptanmasıdır. Bu kararda hastanın başvuru şekli, oral alımı tolere edip edememesi, eşlik eden hastalıkları ve poliklinik takiplerinin güvenilirliği önemlidir (17). Genellikle yaşlı hastalarda hastaneye yatırılarak takip ve tedavi etmek gerekmektedir. Komplike olmamış divertikülitli olan, klinik olarak stabil, sıvı gıda alımını tolere edebilen hastalar ayaktan anaeroblara ve gram negatif basilleri de kapsayacak şekilde geniş spektrumlu antibiyotikler ve sıvı gıda ağırlıklı beslenme ile tedavi edilebilirler. Bu amaçla trimetoprim-sulfometaksazol ya da florokinolonlar ile birlikte metranidazol tedavisi seçilebilir. Tek başına vmoksisilin-klavulonik asit kullanımı da bir başka seçenektir. Hastanın bulgularında ilk 48-72 saat içinde bir iyileşme olması beklenir. Bu iyileşme ile birlikte yavaş yavaş katı gıdalar da hastanın diyetine eklenmeye başlanır. Bu süre zarfında hastanın yakın takibi çok önemlidir çünkü hastanın ağrısında artış, ateş ya da sıvı gıdaları tolere edememesi durumlarında mutlaka hastaneye yatırılarak takibi gerekmektedir (19).

Oral alımı iyi olmayan, genel durumu bozuk, ağrısı nedeniyle narkotik analjezik kullanımı gereken, 75 yaş üstü, eşlik eden hastalıkları olan hastalar mutlaka hastaneye yatırılarak tedavi etmek gerekmektedir. Bu hastalarda oral alım kısıtlanarak i.v. antibiyotik ve sıvı tedavisine geçilmelidir. Metranidazol ya da klindamisin ile birlikte 3. jenerasyon sefalosporin, aminoglikozid ya da monobaktam seçilebilecek antibiyotik rejimleridir. Bir diğer alternatif de beta laktam-beta laktamaz kombinasyonudur. İki-dört gün içinde semptomların gerilemesi beklenir. Hastanın klinik durumu düzeldikçe yavaş yavaş katı gıda ile beslenmeye geçilir. Hastanın taburcu olmasından sonra da genellikle 7-10 gün antibiyotik tedavisine devam etmesi gerekmektedir (19). Akut divertikülit atağı ile başvuran hastaların çoğu konservatif tedaviye yanıt verir ancak hastaların %15-30'unda cerrahi tedavi gerekir.

Peridivertiküler absesi olan hastalarda absenin boyutları 4 cm'in altında ve hastada peritonit bulguları yoksa sadece barsakların dinlendirilmesi ve geniş spektrumlu antibiyotikler

tedavide yeterli olabilir (20). Dört cm'in üzerindeki peridivertiküler abseler için ise tomografi eşliğinde perkütan drenaj faydalı olabilir (21). Bu yöntemle hastanın elektif şartlarda operasyona alınması için de zaman kazanılmış olur. Ancak abse kavitesi içinde fekaloid bulunan hastalarda perkütan drenajla başarı şansı düşüktür.

Yaygın peritonit, kontrol altına alınamayan sepsis, organ perforasyonu, büyük, drene edilemeyen abse varlığı ve medikal tedaviye rağmen 72 saat içinde hastanın semptomlarında herhangi bir gerileme olmaması durumunda acil cerrahi tedavi düşünülmelidir.

Divertikülit atağı geçiren hastaların sadece % 5-10'u 50 yaşın altındadır. Ancak bu hastalarda divertikülitin daha agresif seyrettiği, tekrarlayan atakların daha sık görüldüğü ve acil cerrahi tedaviye daha çok ihtiyaç olduğu gösterilmiştir (22).

İki kez komplike olmamış divertikülit atağı geçiren hastalarda, tekrarlayan divertikülit ataklarında tedavi başarısının düşük olması ve artmış komplikasyon riskinin mortaliteyi artırması nedeniyle, elektif şartlarda sigmoid kolon rezeksiyonu önerilmekte idi (23). Ancak günümüzde tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler nedeniyle bu yaklaşımdan uzaklaşma eğilimi vardır. Makela ve ark. yaptıkları bir çalışmada divertiküler hastalığı olan 336 hastayı ortalama 10 yıl süre ile izlemişler. Hastaların %84'ü 1 kez komplike olmamış divertikülit ile başvurmuş ve medikal tedaviye yanıt vermişken; %8'i 2 kez, %5'i 3 kez ve %3'ü 4 kez bu nedenle başvurmuşlar. Takiplerde hastaların hiçbirinin tekrarlayan divertikülit nedeniyle ölmediği ve bu tekrarların komplikasyon riskini arttırmadığı bulunmuştur (24). Benzer şekilde Haglund ve ark. divertiküler hastalığı olan 392 hastayı 12 yıl takip etmişler ve hastaların %25'inde tekrarlayan divertikülit atağı olduğunu tespit etmişler. Bu hastaların hepsi medikal tedaviye yanıt vermiş ve hiçbirinde perforasyon gelişmemiş (25). Ayrıca tekrarlayan divertikülit ataklarının daha agresif ve mortal seyredeceği görüşünden de uzaklaşmaktadır. Mayo Klinik'te 13 yıl süre ile yapılan bir çalışmada komplike divertikülit nedeniyle başvuran hastaların sadece %45.4'ünde komplike olmamış divertikülit atağı öyküsü saptanmıştır (26). İlginç olarak geçirilmiş komplike olmamış divertikülit atağı olanlarda mortalite %2.5 iken, ilk başvurusu komplike divertikülit ile olan hastalarda mortalite %10 bulunmuştur. Hart ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise perforatör divertikülit ile başvuran hastaların %78'inin hikayesinde geçirilmiş divertikülit atağı yoktur (27).

Bu nedenle tekrarlayan divertikül atağı olan hastalarda elektif kolektominin yeri ile ilgili geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Reküren divertiküli olanlarda medikal profilaktik tedavi bir diğer önemli konudur. Günümüzde profilaktik tedavi verilmesine dair yeterli veri bulunmamaktadır. Latella ve ark. yaptıkları bir çalışmada rifaksim'in bu amaçla kullanılabilceği gösterilmiştir (13). Tursi ve ark. yaptıkları bir başka çalışmada ise rifaksim ve mesalazinin birlikte kullanımının hem semptomları hem de rekürens oranlarını azaltmada tek başına rifaksim kullanımına göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (28).

Kanama

Alt gastrointestinal sistem kanamalarının %40'tan fazlasının nedeni divertiküler hastalıklardır (29). Divertiküller genellikle kolonun distal kısımlarında yerleşme eğiliminde olmalarına rağmen, divertiküllere bağlı kanamalar daha çok splenik fleksuranın proksimalinden olmaktadır (30).

Divertikül kanamaları divertikülozisi olan hastaların yaklaşık olarak %15'inde görülür. Klinikte genellikle ağrısız, ani başlangıçlı alt gastrointestinal sistem kanaması olarak bulgu verir. Hastaların yaklaşık %90'ında kanama kendiliğinden durur. Bu süre zarfında konservatif tedavi ile hastanın izlemi önemlidir.

Düzenli NSAİİ kullanımının divertiküler hastalıkta artmış kanama riskine neden olduğu gösterilmiştir (31). Ayrıca antikoagülan tedavi, hipertansiyon, diyabet, iskemik kalp hastalığı

varlığı da divertiküler hastalıkta kanama riskini artırır.

Kanamanın yerinin tespit edilmesi için altın standart anjiyografidir. Dakikada 0.5-1 ml üzerindeki kanamalarda sensitivite ve spesifitesi yüksektir. Anjiyografi ayrıca kanayan damara vazopressin verilmesi ya da bu damarın embolize edilmesine de olanak sağlar. Teknesyum işaretli eritrositlerle yapılan sintigrafi de kanamaları göstermede kullanılabilir ancak tam lokalizasyon göstermede daha az başarılıdır. Stabil hastalarda kolonoskopi de yapılabilir. Kolonoskopi epinefrin enjeksiyonu ve görünen damarın bipolar koagülasyonuna olanak sağlar.

Kanama 72 saatten uzun sürmüştü, hastanın genel durumu stabilize edilememişse ve günlük 1500 ml'den fazla eritrosit süspanasyonu transfüzyonuna ihtiyaç oluyorsa acil cerrahi tedavi planlanmalıdır.

Longstreth ve ark divertiküler kanamanın tekrarlama oranını 1. yılda %9, 2. yılda %10, 3. yılda %19 ve 4. yılda %25 olarak bulmuşlardır (32).

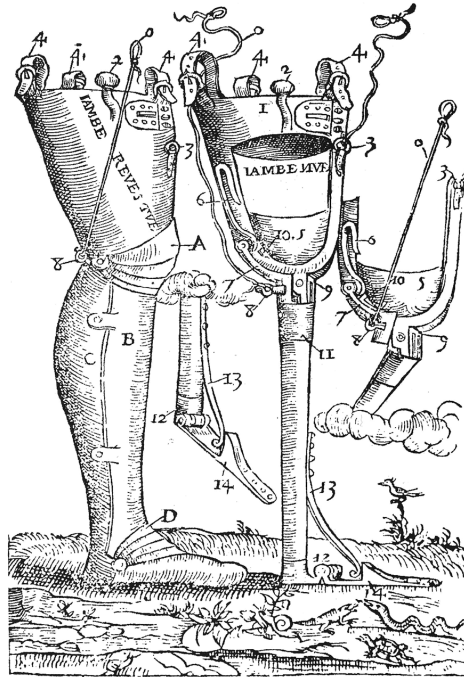
Kolonun divertiküler hastalığının 50 yaş üstü hastalarda sıklığı giderek artmaktadır. Bu yaş grubunda eşlik eden hastalıklar da göz önüne alındığında divertiküler hastalığın komplikasyonları açısından dikkatli olmak gerekir. Uygun medikal tedavi ile hastaların pek çoğu problemsiz izlenebilmektedir. Ancak perforasyon, dirençli kanama ve tam kolonik obstrüksiyon durumlarında acil cerrahi tedavi planlanmalıdır. Tekrarlayan divertikül ataklarında, tekrarlayan kanamalarda, fistül varlığında da cerrahi tedavi seçeneği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Jun S, Stollman N. Epidemiology of diverticular disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16:529-42.
2. Martel J, Raskin JB; NDSG History, incidence, and epidemiology of diverticulosis. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:1125-7.
3. Tursi A. Acute diverticulitis of the colon -current medical therapeutic management. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:55-9.
4. McConnell EJ, Tessier DJ, Wolff BG. Population-based incidence of Complicated diverticular disease of the sigmoid colon based on gender and age. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1110-4.
5. Walker ARP, Segal I. Epidemiology of noninfective intestinal diseases in various ethnic groups in South Africa. *Israel J Med Sci* 1979;15:309-13.
6. Stollman NH, Raskin JB. Diverticular disease of the colon. *J Clin Gastroenterol* 1999;29:241-52.
7. Stollman N, Raskin JB. Diverticular disease of the colon. *Lancet* 2004;363:631-9.
8. Parra-Blanco A. Colonic diverticular disease: pathophysiology and clinical picture. *Digestion* 2006;73:Suppl 1:47-57
9. Di Mario F, Comparato G, et al. Use of mesalazine in diverticular disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:155-9.
10. Boulos PB, Karamanolis DG, Salmon PR, Clark CG. Is colonoscopy necessary in diverticular disease? *Lancet* 1984;1:95-6.
11. Fric P, Zavoral M. The effect of non-pathogenic Escherichia coli in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:313-5.
12. Papi C, Ciaco A, Koch M, et al. Efficacy of rifaximin in the treatment of symptomatic diverticular disease of the colon. A multicentre double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:33-9.
13. Latella G, Pimpo MT, Sottili S, et al. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:55-62.

14. Brandimarte G, Tursi A. Rifaximin plus mesalazine followed by mesalazine alone is highly effective in obtaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Med Sci Monit* 2004;10:170-3.
15. Di Mario F, Aragona G, Leandro G, et al. Efficacy of mesalazine in the treatment of symptomatic diverticular disease. *Dig Dis Sci* 2005;50:581-6.
16. Salzman H, Lillie D. Diverticular disease: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2005;72:1229-34.
17. Jacobs DO. Clinical practice. Diverticulitis. *N Engl J Med* 2007;357:2057-66.
18. Ambrosetti P, Jenny A, Becker C, et al. Acute left colonic diverticulitis: compared performance of computed tomography and water-soluble contrast enema: prospective evaluation of 420 patients. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1363-7.
19. Comparato G, Pilotto A, Franzè A, et al. Diverticular disease in the elderly. *Dig Dis* 2007;25:151-9.
20. Ambrosetti P, Robert J, Witzig JA, et al. Incidence, outcome, and proposed management of isolated abscesses complicating acute left-sided colonic diverticulitis: a prospective study of 140 patients. *Dis Colon Rectum* 1992;35:1072-6.
21. Siewert B, Tye G, Kruskal J, et al. Impact of CT-guided drainage in the treatment of diverticular abscesses: size matters. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:680-6. [Erratum, *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:512.]
22. Anderson DN, Driver CP, Davidson AI, et al. Diverticular disease in patients under 50 years age. *J R Coll Surg Edinb* 1997;42:102-4
23. Wong WD, Wexner SD, Lowry A, et al. Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis: supporting documentation. *Dis Colon Rectum* 2000;43:290-7.
24. Mäkelä J, Vuolio S, Kiviniemi H, Laitinen S. Natural history of diverticular disease: when to operate? *Dis Colon Rectum* 1998;41:1523-8.
25. Haglund U, Hellberg R, Johnsén C, Hultén L. Complicated diverticular disease of the sigmoid colon: an analysis of short and long term outcomes in 392 patients. *Ann Chir Gynaecol* 1979;68:41-6.
26. Chapman J, Dozois E, Wolff B, et al. Diverticulitis: a progressive disease? Do multiple recurrences predict less favorable outcomes? *Ann Surg* 2006;243:876-83.
27. Hart AR, Kennedy HJ, Stebbings WS, Day NE. How frequently do large bowel diverticula perforate? An incidence and cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:661-5.
28. Tursi A, Brandimarte G, Daffina R. Long-term treatment with mesalazine and rifaximin versus rifaximin alone for patients with recurrent attacks of acute diverticulitis of colon. *Dig Liver Dis* 2002;34:510-5.
29. Peura DA, Lanza FL, Gostout CJ, Foutch PG. The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: preliminary findings. *Am J Gastroenterol* 1997;92:924-8.
30. Murray JI. Lower gastrointestinal tract bleeding. In: Mazier WP, Levien DH, Luchtefeld MA, et al, eds. *Surgery of the Colon, Rectum and Anus*. Philadelphia: Saunders; 1995:762-73.
31. Aldoori WH, Giovannucci EL, Rimm EB, et al. Use of acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs: a prospective study and the risk of symptomatic diverticular disease in men. *Arch Fam Med* 1998;7:255-60.
32. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage; a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:419-24.

Pourtrait des iambes artificielles.



SANAT VE BİLİM

Ambroise Paré tıbbi gereçlerinin dikkatli çizimlerini sağladı. 'Oeuvres'ünden (1575) alınan bu yapay bacak gibi, böylece diğerleri bunları çoğaltılabilecekti. *National Library of Medicine, Bethesda*