

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Klinik Belirtiler

Nurhan DEMİR, Yusuf Ziya ERZİN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

ÜLSERATİF KOLİT:

- Ülseratif kolit (ÜK) kolonun mukoza tabakasına sınırlı bölümlerinin tekrarlayan inflamasyonu ile karakterizedir. En sık rektumda görülür, kolonun diğer bölümlerine süreklilik arz ederek yayılır. Ülseratif kolitte genellikle sık tekrarlayan kanlı ishal şikayetleri mevcuttur. Semptomları kolik tarzda karın ağrısı, sıkışma ve tenesmus içerir. Hastalarda ateş, halsizlik ve kilo kaybı olabilir.
- Tanıda kolonoskopide mukozal ödem, frajilite ve konfluen ülserasyon ile karakterize görünüm anahtar noktadır.
- Ülseratif kolit alevlenmesi ile başvuran hastada enterik enfeksiyonun ekarte edilmesi için dışkı kültürleri, Clostridium difficile için toksin ve imünomodülatör tedavisi alan hastalarda muhtemel citomegalovirus enfeksiyonunu ekarte etmek için rektal biopsi almak gerekir.
- Tedavinin temelini 5-aminosalisilik asit türevleri, kortikosteroidler, immünsüpresif tedaviler ve biyolojik tedavileri içerir.
- Ülseratif kolitli hastada yüksek ateş ve karın ağrısı varsa perforasyon veya megakolon komplikasyonları açısından değerlendirilmelidir.
- ÜK ve pankolitte 8 yıldan fazla süren sol-tarafli kolit kolorektal kanser riskinde artış ile ilişkilidir, hastalara bu yüzden en az 2 yılda bir displazi için kolonoskopi taraması yapılması gerekir.

ÜLSERATİF KOLİT

Ülseratif Kolit (ÜK) belirtileri çoğunlukla sinsidir. Hastalığın neden olduğu rektal inflamasyon hastalığın en belirgin semptomu olan kanamaya ve/veya mukus deşarjına yol açar. Tenezm ise rektal ödeme sekonder ortaya çıkar (1).

ÜK'in en hafif hali olan ülseratif proktit hastaların yaklaşık 25-30%'unda görülür. Proktit hastalarında sistematik semptom

görülmez ancak cilt ve eklem semptomları görülebilir. Ülseratif proktit hastaları hematoşezi, müküslü dışkılama ve tenezmden yakınır. Hastalık çoğunlukla rektumla sınırlı kalır, ancak hastaların 10-40%'ında inflamasyon proksimale ilerler ve hastaların yaklaşık %20'si kolektomiye giderler (2,3).

Proktosigmoidit (sol-tarafli kolit); ÜK hastalarının %40'ını kapsar. Hastalar tenesmus, acil tuvalet ihtiyacı, rektal kana-

ma, kabızlık veya ishal gibi şikâyetlerde bulunabilir. Sol alt kadran ağrısı daha sıktır.

Tüm kolon hastalığı durumunda pankolit'ten söz edilebilir. Kolonun emici kapasitesinin düşmesi nedeniyle hastada ishal, kanama, acil tuvalet ihtiyacı ve tenesmus belirtileri sıktır. Hastaların karın ağrısı, kilo kaybı yaşamaları olasıdır, ayrıca ekstraintestinal semptomlar ve kansızlık da hastalığın yandaş bulgularıdır (4).

Toksik megakolon, ülseratif kolonun en ağır klinik formatıdır ve daha çok pankolit hastalarında görülür. Hastalarda ateş, halsizlik, ağır kramplar, karın ağrısı, karında hassasiyet olabilir. Bu durum inflamasyonun mukozaya altına ve kas dokusuna doğru ilerlemesi nedeniyle oluşur. Mukozaya altındaki kas dokudaki inflamasyon kolon sirküler kaslarında paralizye ve buna bağlı olarak kolon duvarının iyice gerilip kâğıt gibi görünmesine neden olur (5).

Günümüzde de hastalığın ağırlığını tanımlayan kriterler ilk olarak Truelove ve Witts tarafından tanımlanmıştır (6). ÜK'in şiddeti tutulan kolonun uzunluğu ve lokalizasyonuna bağlıdır. Tedavi ile hastaların çoğunun belirtileri kısa süre içinde azalsa da tedavi kesilirse %90 oranında semptomlar tekrarlar. Tuvalet ihtiyacı az, kramp hissetmeyen ve günde 4'ten az dışkı çıkaran hastalar hafif belirti göstermektedir. Hastalar sabah dışkı çıkarttıktan sonra günlerine normal bir şekilde devam edebilirler. Acil tuvalet ihtiyacı ve günde 4-8 kez dışkı çıkartan hastaların orta ağırlıkta ÜK hastası olduğu belirtilmiştir. Bu hastalar sabah ve her yemekten sonra dışkı çıkarır; dışkıda kan ve pürülan mukus görülür; hastaların akşamları dışkılamak için uyandıkları görülür. Bu durumdaki hastaların günlük hayatı, iş ve sosyal hayatı etkilenebilir. Ağır ÜK durumunda günde 8'den fazla dışkılama, gece boyunca tuvalet ihtiyacı, tenezm ve inkontinans, subfebril ateş, terleme, halsizlik ve kilo kaybı görülür. Bu hastalarda, anemi, lökositoz ve hipoalbuminemi görülebilir (7).

Fulminan kolit hastalarının günde 10 ve daha fazla dışkı çıkartma ihtiyacı duyduğu görülür. Gece tuvalet ihtiyacı, karın ağrısı ve tenesmus, distansiyon görülürken, yüksek ateş ve tansiyon düşüklüğü gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir. Radyografik olarak mukozal ödem, intramural hava ve kolon dilatasyonu görülür. Cerrahi ekip ile beraber sıkı takip gerekmektedir.

Genel olarak hastaların %10'undan azı hastalığın ilk sene-

sinde ameliyat ihtiyacı duyar. Medikal tedavi ile hastaların %90'ından fazlası sosyal hayata engelsiz devam eder. Hastaların ü hastalıklarının bir döneminde cerrahi ihtiyacı duyabilirler. Mortalite oranı ise toplum ile aynıdır (8).

Tanı

ÜK tanısı klinik, endoskopi ve anamnezle konulur. ÜK ve enfeksiyon sonrası iritabl bağırsak sendromu arasında benzerlikler olabilir (9). Fekal lökosit saptanması genel anlamda kolon iltihabına işaret eder (10). Sensitiviteleri düşük olsa da ÜK hastalığına benzer tabloya neden olabilen (*Hemorrhagic E. coli*, *Salmonella*, *Shigella* vb.) enfeksiyonların olup olmadığı kültürlerle belirlenmeli, benzer tabloya yol açabilecek ilaç anamnezi [nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), 5-aminosalisilik asit (ASA), antibiyotikler] mutlaka sorgulanmalıdır. Yine anamnezde pelvik radyoterapi uygulanıp uygulanmadığı dikkate alınmalıdır.

ÜK genellikle adolesan dönem ve 3. dekatlar arasında belirti gösterir (11). 40 yaşının altında ishal dışında rektal kanama şikâyeti olan hastaların ÜK hastalığı olması çok olasıdır. Çoğunlukla belirtiler subakut veya kroniktir, zaman zaman aralıklı ve ilerleyici de olabilir.

ÜK hastalığı temel olarak rektumun hastalığıdır (olguların %95'inde rektum tutulumu vardır) ve en kolay tanı yöntemi kolonun proktoskop veya esnek bir sigmoidoskop ile incelenmesidir. Radyografik inceleme, karın radyografisi dışında yerini tamamıyla endoskopik incelemelere bırakmıştır. Hastaların anamnezleri dikkatle alınmalıdır. İlk sorgulanması gerekenler geçmişte ishal ve kanama semptomları, son dönemde hastanın tuvalet ihtiyacı, tuvaletini tutamama, kilo kaybı, artirit, bel ağrısı, cilt tahrişi, göz iltihabı ve ağızda ülserasyon gibi bilgilerdir. Daha sonrasında alışkanlıklar (sigara kullanımı, vs.) seyahatler, enfeksiyonlar, kullanılan ilaçlar, aile öyküsü ve kanser geçmişi sorgulanmalıdır. Kadınların menstrual geçmişi de yararlı bilgiler arasındadır.

Fizik muayenede sol kolonda sadece derin palpasyonda hafif ağrı dışında patolojik bulguya rastlanmaz. Ağır hastalık durumunda hassasiyet daha yaygındır. Karında şişkinlik, hassasiyet, oskültasyonda bağırsak seslerinin azalması ani gelişen kolit veya toksik megakolon göstergeleridir. Sistemik muayenede hastalarda kronik hastalık anemisi, konjunktivit, eritema nodozum, piyodermi veya büyük eklemlerde artirit görülebilir. Sakroileit ve buna bağlı semptomlar ÜK'te nadirdir.

Laboratuvar İncelemeleri

ÜK şüphesi bulunan hastalarda ilk basamakta tam kan sayımı ve ayrıntılı biyokimyasal değerlendirmeler yapılmalıdır. Karaciğer ve böbrek testleri yapılır. İshal ayırıcı tanısı için gaita kültürü ve mikrobiyolojik testler yapılmalıdır.

Dışkıının direkt incelemesinde inflamatuvar hücrelerin olması ÜK tanısı için gereklidir. Kolon mukozasındaki kriptlerin inflamasyonu ve bu apselerin lümenine boşalması sonucunda görülen pürülan ishal ÜK'i irritabl bağırsak ve fonksiyonel bağırsak hastalıklarından ayırır. Tanısal olarak kullanılan fekal belirteçler arasında kalprotectin (granüosit kaynaklı kalsiyum bağlayıcı proteindir), laktoferrin (granüosit kaynaklı poliklonal antikorlarla ya da lateks aglütinasyonla bakılabilir) gibi proteinler de ayırıcı tanıda kullanılabilir. Bu proteinler ayrıca hastalık aktivitesini değerlendirmede de kullanılabilir (12-14).

Serolojik Belirteçler

Genel olarak İBH'da hastalık belirteçleri olarak kullanılan antikorlar iki ana gruba ayrılır; mikrobiyotiklere karşı oluşanlar ve otoantikorlar. Anti-glikan antikorları; *Saccharomyces cerevisia* (ASCA)'ye karşı oluşan antikorlar bu grubun en çok bilinenleridir. Bu antikorların ELİSA yöntemi ile hem immünglobulin (Ig)A hem de Ig G düzeyleri belirlenebilmekte olup genellikle Crohn hastalığı (CH)'da yaklaşık %60 oranında pozitif saptanmaktadır (15,16).

ÜK hastalarında ise pANCA prevalansı %50-%80 arasındadır, bu değerler hastalık süresince korunur. Farklı popülasyonlar arasındaki farklılıklar, etnik farklılıklar, yönlendirmeden doğan önyargı veya ölçümlerin metodolojisindeki değişikliklerden kaynaklanabilir. pANCA ayrıca ÜK hastalığına çok benzeyen Crohn hastalarının %31'inde de pozitif bulunmaktadır.

Endoskopi

İnflamatuvar bağırsak hastalığının tanısında endoskopi her zaman en önemli yere sahiptir. ÜK'te endoskopide tipik olarak eritem, ödem, damarsal düzenin kaybolması, mukozada granülasyon, spontane kanamaya eğilim, yalancı polipler, erozyonlar ve ülserler görülebilir. Hastalık yayılımı rektum bölgesinde başlayıp proksimale ilerleyen kesintisiz bir iltihaba neden olur. İltihabın ne derece yayılacağı hastadan hastaya değişir. Çekum ve terminal ileumu da içeren kolonoskopi

uygulanması ÜK ve CH arasındaki ayrımı yapmanın en iyi yoludur (17).

Sağlıklı kolon mukozası düzgün yüzeyli ve parlaktır. Mukoza içinde damarsal dallanmalar gösterirken endoskopik ışığı düzgün bir şekilde yansıtır. İnflamasyonda ise mukozaya eritemli, ödemli görünümlüdür ve ışığı yansıtamayacak şekilde granüler yapı gösterir. Granüler görünümün nedeni mukozadaki ışık kırılmaları olup, ışığın düzgün mukozal yüzeydeki geniş muntazam kırılmalar yerine pek çok farklı düzeyde yansiyarak yüzeye ıslak kumlu zemin görünümü vermesidir. Bağırsak mukozası ileri derecede frajildir ve toplu iğne başı şeklinde minik kanamalar görülebilir. Mukozada geniş ülserasyonlar daha ağır hastalık olarak kabul edilmesine rağmen bu ülserler yüzeyseldir ve üzerlerinde müköz eksüdasyonlar bulunur. Ülserler nadiren alttaki kas dokusuna ulaşacak kadar derin olabilir. Ülserler arasında normal mukozaya yoktur ve birbiriyle devamlılık gösterir niteliktedir. Endoskopik lezyonların derecesini belirleyebilmek için pek çok skor kullanılmıştır. En sık kullanılan Mayo klinik skorlaması endoskopik ve klinik bulguların harmanlanmasıyla elde edilen bir indekstir. Sıfır ile 12 arasında puanlandırılır en yüksek skor en ağır hastalığı yansıtır (18)

ÜK çekum ve ileumu nadiren tutar. Terminal ileum'un tutulduğu 'backwash ileitis' durumunda ise bu bölgeden yapılan biyopsi ile Crohn ayrımı kolayca yapılabilir (19). 'Backwash' terimi ileum mukozasının çekum içeriğine maruz kalması sonucunda geriye doğru olan inflamasyona verilen addır (20). Bazı çalışmalarda "backwash ileit" durumunda kolon mukozasında displazi ve kolorektal kanser oranının arttığı belirtilmiştir (21). İleoçekal valf pankolit tutulumunda gevşektir ve kolayca geçişe izin verir. ÜK'te distal hastalık durumunda çekum ve apendiks çevresindeki sınırlı hastalık (cecal patch) yine Crohn'da görülenden farklıdır (22).

İyileşme fazında ÜK mukozasındaki ülserasyonlar granülasyon dokusu bırakarak iyileşir. Bu doku özellikle inflamasyonun ağır olduğu bölgelerde mukozaya sınırından sarkarak postinflamatuvar 'pseudopolip' görünümüne yol açar. Kanserleşme potansiyeli olmamakla beraber bu poliplerin prekanseröz olan adenomatöz poliplerden ayrılması zordur ve yaygın olduğunda ise neredeyse imkansızdır. Tıbbi tedaviye dirençli vakalar ve ağır kolit durumunda kolonoskopinin deneyimli kişilerce ve *Clostridium difficile*, sitomegalovirüs

gibi enfeksiyonların olmadığı durumlarda yapılması gerekir ancak yinede ağır kolit durumunda enfeksiyöz kolit ayırımı güçtür (23-25).

Histoloji

ÜK'in histolojik özellikleri endoskopideki görünümüne paralel olarak tutulan segmentte diffüz yaygın, yüzeysel inflamasyon gösterirken hasarlı bölgenin proksimalindeki mukoza normaldir. En temel özellik mukozadaki glandüler yapının bozulması ve inflamatuvar birikimin bulunmasıdır (26). Patognomonik histolojik ölçüt olmamasına rağmen mukozal bütünlüğün bozulması bu hastalığı enfeksiyöz kolitten ayıran en önemli özelliktir. Kolon mukozasındaki bezlerin parması ve aşağıya doğru uzayan tüp görüntüsü ÜK'te bozulmuş olarak düzensiz bir hal almıştır (kript distorsiyonu). Ayrıca bu şekilsiz glandüler dokunun tabanı nötrofilik infiltratlarla doldurularak tipik kript apseleri görünümünü oluşturur. Ağır hastalıkta lamina propria'yı açıkta bırakacak kadar derin ülserasyonlar olabilir. Çoğunlukla ülserasyonlar muskularis mukozaya sınırlı ve yüzeysel olma eğilimindedir. Fulminan kolit durumunda ise bağırsak duvarı kas tabakasına ilerleyen derin ülserler nedeniyle sadece serozanın kaldığı kağıt kadar ince olabilir. İyileşme fazında ise glandüler kriptalar atrofik, küçülmüş düzensiz şekillidir. Sessiz kolitte ise yine yapısal bütünlük bozulmuş olmakla beraber akut inflamasyon bulguları (nötrofiller ve kript apseleri) yoktur. Hem akut inflamasyon hem de kolon epitelinin yenilenmesi nedeniyle hücresel atipi ve epitelyal displaziden ayırt edilmelidir (27). Eğer yenilenen mukoza hücrelerindeki glandüler epitel hücrelerinde çekirdek hiperkromatik boyanıp, polaritesinde kaybolma, şekil düzensizliği gösteriyor ve normal apikal mukus taşııyorsa bu durumda neoplaziden şüphe edilmelidir.

Görüntüleme Yöntemleri

Düz Grafi

Normal batın grafisinde kolon dışındaki bağırsak segmentlerinde hava bulunmaz. Batın içindeki gaz dağılımı bağırsak tıkanıklığı, ileus hakkında bilgi verir. Şiddetli kolit durumunda düz batın grafisi hava dolu bağırsakta haustrasyonun olup olmadığını ya da yaygın dilatasyonu (toksik megakolon ayırıcı tanısında) gösterebilir. Diyafram altında serbest hava, bağırsak duvarında hava keseciklerinin olması ve ileus paterni de ağır, şiddetli kolit lehine yorumlanabilir. Kolon segmentlerinde bağırsak konturlarında ödeme bağı olarak parmakla basıl-

mış görünümü 'thumbprinting' olabilir. Ancak bu bulgu ÜK'e özgü değildir. Ayrıca ÜK'in kronik dönemlerinde kolonun haustrasyonlarının kaybına bağı olarak kolon segmentlerinin düz "kurşun boru" görüntüsü olabilir (28).

Düz batın grafisinde hastaların sakroiliak ve lumbosakral eklemleri değerlendirilerek ankilozan spondilit veya sakroileit ayırıcı tanısına gidilebilir. Hava kontrastlı baryumlu grafiler mikroskobik ülserasyonun düzgün ya da kaba görünümlü olduğunu, proksimal yayılım gösteren hastalıkta yaygın diffüz, devamlılık gösteren simetrik yapıdaki ülserasyonu gösterebilir. ÜK'te mukozadaki küçük ülserasyonlar baryumlu grafide mukozal düzensizliklerin olduğu 'testere dişi ülserler' olarak izlenebilirler. Ayrıca bu grafilerle tutulan segmentte haustrasyon kaybı, kolonun kısalması ve rektum ile sakrum arasındaki mesafenin azaldığı da gösterilebilir. Ancak tüm bunlara rağmen ağır hastalık durumunda toksik megakolon ve perforasyon riski nedeniyle baryumlu grafilerden kaçınılmalıdır. Çocuklarda, ağır hasta erişkinlerde ince bağırsak tutulumu ya da kolitin yaygınlığının tam olarak belirlenemediği durumlarda indiyum, teknesyum işaretli lökositlerle sintigrafik inceleme yapılabilir. Bu yöntemle hastalığın yaygınlığı ve inflamasyonun devamlılığı hızlı şekilde değerlendirilebilir (29).

Bilgisayarlı Tomografi

İnflamatuvar bağırsak hastalığında (İBH) bilgisayarlı tomografi (BT) tanısız olarak kullanılabilir. Negatif yüklü veya nötral bir kontrast ajan kullanılarak (su, mannitol, metil selüloz) mukozal görüntüleme ve ince bağırsak hastalığı tanısı konulabilir (30). ÜK'in tipik tutulum şekli rektumdan başlayarak proksimale ilerleyen diffüz tutulum şeklindedir. Rektum tutulumu tipiktir, bu bölgede daralma mezorektal yağ dokusunda hipertrofi, inflamasyonun neden olduğu heterojenite izlenebilir (31)

Rutin BT ağır hastalığı olanlarda, apse veya perforasyon gibi komplikasyonları göstermede yararlıdır.

Magnetik Rezonans Görüntüleme

İBH tanısında histolojik olarak inflamasyon varlığını araştırmak için kullanılabilir. Ancak hassasiyet ve özgüllüğü kolonoskopiden daha düşüktür (32). Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile inflamatuvar bağırsak hastalığı bulgularının pek çoğu tespit edilebilir. En erken bulgular olan mukozal değişiklikler kontrast verilmesinin ardından alınan görün-

tülerde belirgindir. Bağırsak duvarı kalınlığı artışı hastalığın ağırlığına göre değişir. Lenfadenopatiler ve vaskülarizasyon artımına bağlı tarak bulgusu MR görüntüleme tanımlanmıştır.

Tam olarak belirlenemeyen koliti olan hastalarda kapsül endoskopi CH'nin varlığını ekarte etmek için kullanılabilir, fakat kapsül endoskopinin küçük bağırsak lezyonlarını belirlemede enteroskopi ve ince bağırsak radyografisine üstünlüğü bulunmamaktadır (33).

CROHN HASTALIĞI

CROHN HASTALIĞI

- Crohn hastalığı (CH) sindirim sisteminin fokal, asimetrik, transmural tutulumla seyreden ağızdan anüse kadar her yerde olabilen inflamatuvar hastalıktır.
- CH'ında patognomonik klinik, histolojik, endoskopik bulgu yoktur. Endoskopik ve radyolojik olarak ya da biyopsi / cerrahi materyalde granülomla birlikte olan (ancak şart değil) devamlılık göstermeyen bağırsak inflamasyonu CH'nin başlıca bulgusudur.
- CH'da terminal ileum ve çekum en sık etkilenir. Perianal tutulum hastalığın bir özelliği olmasına rağmen, rektum kolona nispeten korunmuştur.
- CH remisyon ve alevlenmeler ile giden kronik, tekrarlayan bir hastalıktır.
- Komplikasyonlar fistül, apse, perianal hastalığı ve darlık şeklinde görülür.
- CH seyrinde sigara içimi özellikle kadınlarda uzun dönemde mortalite riskini arttırır.
- CH tedavisinde 5-aminosalisilik asit türevleri, antibiyotikler, kortikosteroidler ve diğer immünesupresif tedaviler kullanılmaktadır.

CH sindirim sisteminin fokal, asimetrik, transmural tutulumla seyreden ağızdan anüse kadar her yerde olabilen inflamatuvar hastalıktır. ÜK'te görülen diffüz devamlılık gösteren yüzeysel mukozal tutulum yerine, CH'ında fokal transmural tutulum söz konusudur. CH'nin belirleyici histolojik bulgusu non kazeifiye granülomlardır ancak hastaların sadece %30'unda bulunur ve tanı için şart değildir. CH gastrointestinal sistemin

herhangi bir yerini tutabileceğinden semptomlar ÜK'te görülen çok farklı ve çeşitli olabilir. Bu bulgular inflamasyonun yaygınlığı, yeri ve ağırlığına göre değişebilir. Genel olarak bu hastalıkta 'skip alanlar' şeklinde tutulum olduğuna dair yaygın görüşe rağmen bağırsaktaki inflamasyon ve yayılma paterni tamamen kişiye özgüdür (34).

Bu hastalıktaki transmural tutulum striktür ve fistül gibi bağırsak komplikasyonlarına eğilim yaratır. CH'ındaki inflamasyon şekli ÜK'teki gibi yüzeysel lezyonlar şeklinde olabileceği gibi, bağırsak duvarını penetre eden fibröz-striktürel oluşumlara, mezenterik inflamatuvar kitlelere ya da bağırsakları çevreleyen apselerin eşlik ettiği fistüllere neden olabilir. CH inflamasyonun yayılma şeklinden çok zaman içinde gelişme eğilimi olan stenozlara göre sınıflandırılmıştır (35).

ÜK cerrahi olarak kolon rezeksiyonu ile küre kavuşma şansına sahipken Crohn hastalarında cerrahi rezeksiyon yerinde ve diğer alanlarda hastalık tekrarlama eğilimindedir (36).

Hastalığın klinik şiddetini belirlemek için çoğunlukla CH Aktivite İndeksi (CDAI) kullanılır. Ancak semptomlar ve inflamasyon arasında tam bir ayırım yapamadığından ve karmaşık olduğundan klinik uygulamada kullanılması zordur, yine de yerine sayısız alternatif indeks kullanılmış olmasına rağmen hiçbirinin buna üstünlüğü olduğu kabul edilmemiştir (37). Klinik pratikte hastalığın ağırlığı; inflamatuvar semptomlar, obstrüksiyon, fistülizasyon, apse oluşumu, sistemik komplikasyonlar ve hastanın yaşam kalitesine etkisine göre değerlendirilir (38).

Tanı

ÜK'teki gibi CH'ında da patognomonik klinik, histolojik, endoskopik bulgu yoktur. Endoskopik ve radyolojik olarak ya da biyopsi/cerrahi materyalde granülomla birlikte olan (ancak şart değil) devamlılık göstermeyen bağırsak inflamasyonu CH'nin başlıca bulgusudur. İntestinal biyopsi tanısal olmakta çok doğrulayıcı niteliktedir. Özellikle çocuklarda kolona sınırlı olan ancak ÜK olarak sınıflandırılmayacak hastalık indeterminate kolit olarak adlandırılır (39). CH'ında serolojik çalışmalar giderek daha ağırlık kazanmasına rağmen hastalığı doğrulamak için yeterince yüksek pozitif prediktif değere sahip değildirler (30). Halihazırda klinik bulgular, anamnez, fizik muayene, serolojik çalışmaları da içeren labratuvar çalışmaları ile İBH belirlenip daha sonra ileri tanısal çalışmalar yapılarak (endoskopi, biyopsi, kesitsel görüntüleme) CH, ÜK ve diğer inflamatuvar enteropatilerden ayırt edilmektedir (40).

Klinik Bulgular ve Doğal Seyir

CH'ında tanı sırasında hastaların %60'ında ağrı ve kilo kaybı izlenirken en sık semptom kronik ishaldir. Hastalar genellikle kronik hastalık semptomları ile başvururken, aniden başlayan şiddetli karın ağrısı, bağırsak tıkanıklığı ya da kanama ile gelebilirler. Karın ağrısı Crohn hastalarında ÜK'ten daha sık görülür bunun nedeni ise CH'ında transmural bağırsak tutulumuna bağlı olarak seroz ve peritonda yerleşik ağrı reseptörlerinin uyarılmasıdır. Karın ağrısı ve postprandiyal ağrı en sık görülen semptom iken bunlara diyare, rektal kanama, nokturnal bağırsak hareketleri, ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı sıklıkla eşlik eder (41). CH çoğunlukla terminal ileum ve çekumu tutar. Ancak yayılım şekli değişken olabilir. Hastalığın başlangıç şekli tutulum yerine, yaygınlığına, şiddetine ve hastalığın bağırsak ve bağırsak dışı komplikasyonlarına bağlıdır (40). İntestinal sitriktürlerin kısmi ya da tam bağırsak tıkanmasına yol açması nedeniyle bulantı kusma olabilir. Transmural hastalıkta perianal bölgede skin tag ya da perirektal apse/fistül şeklinde olması hastaların ancak %10'unda bulunur (42). Aynı şekilde sağ alt kadranda inflamatuvar kitle olarak da görülebilir (43). Hastalık sırasında periferik ya da aksiyel artrit gibi kas iskelet sistemi hastalıkları ya da primer eritema nodosum gibi cilt bulguları ekstraintestinal semptomlar olarak görülebilir ve bu durum kolon tutulumunun olduğu vakalarda daha sıktır (44). Çocuk ve adolesanlarda başlangıç bulguları gelişme geriliği, sekonder seks karakterlerinde gerilik, artrit, kilo kaybı veya sebebi bilinmeyen ateş gibi sinsi olabilir (45,46). Hastaların %10-15'inde yaşam kalitesi kronik hastalık nedeniyle büyük ölçüde bozulur. Çoğunlukla hastalık alevlenmeler ile seyreden kronik hastalık şeklindedir (%65-70). Tanıdan sonraki bir yıl içinde hastaların yarısından fazlasında remisyon sağlanırken %10-20'sinde klinik alevlenme bir diğer %10-15'inde de lokal aktif hastalık devam eder. Hastalığın erken yaşta başlaması, ilk tanıda perianal hastalığın ve endoskopide şiddetli hastalığın varlığı, steroid gereksinimi ve serolojik testlerin (ASCA, OmpC) pozitifliği kötü prognoz işaretleridir (47).

Üst GİS Tutulumlu CH

Üst gastrointestinal sistemin CH'ı izole olmaktan çok çoğunlukla ince ya da kalın bağırsak hastalığına eşlik eder (48,49). Bu bölgelerin tutulumu (antrum ve duodenum) genelde gastroözofageal reflü, peptik ülser benzer semptomlar verir. Göğüs-

te yanma, disfaji, epigastrik ağrı, bulantı, disfaji, erken doyma veya postprandiyal kusma gibi semptomlar sıklıkla ateş, gece terlemeleri, rektal kanama gibi sistemik inflamatuvar semptomlara eşlik eder. Bağırsak hastalığının tedavi edilmesiyle özofageal semptomlar da geriler (50). Duodenal CH tıkanma, fistül oluşumu veya biliyer tıkanmaya neden olabilir (51,52).

Jejunoleitis

Proksimal ince barsağı tutan CH'ında kusma, ishal, kramp şeklinde karın ağrısı ve kilo kaybı en sık görülen semptomdur (4). Kilo kaybı kronik hastalık ve buna bağlı malabsorbsiyon ve enerji açığına sekonderdir. İshal nedeni inflamasyon, protein kaybettiren enteropati, striktürün proksimalindeki staza bağlı olarak artan bakteri sayısı gibi nedenlere bağlı olarak gelişen malabsorbsiyon olabilir. Ayrıca geniş bağırsak hastalığına bağlı yine malabsorbsiyon, terminal ileumdaki inflamasyon ya da rezeksiyona bağlı olarak emilemeyen safra asitleri nedeniyle steatore görülebilir.

İleit ve İleoçekal CH

Crohn hastalarında bağırsak semptomları bağırsakta daralma, obstrüksiyon olmasından sonra görülür. En çok sağ alt kadranda ağrısı, kanamalı/kanamasız ishal, ateş, kilo kaybı, gece terlemesi ile ortaya çıkar. Ağrı çoğunlukla yemeklerden sonra kısmen ya da tam olarak daralmış bağırsak lümeni nedeniyle kramp tarzındadır ve bu ağrıya batında distansiyon, kusma ve bulantı eşlik edebilir. Akut tablo apandisit taklit edebilir ve eksplaratuar laparotomide Crohn ileiti tanısı konabilir.

Crohn Koliti

Crohn hastalarının yaklaşık %15'inde hastalık kolona sınırlıdır. ÜK'ten ayırım güçtür çünkü ishal, rektal kanama, sıkışma hissi gibi klinik bulgular benzerdir (3). Ancak CH'ında kolon tutulumunda perianal bulgular (apse, skin tag veya fistül) (100) ÜK'ten çok daha sıktır ayrıca rektum ÜK'te her zaman tutulmuş iken CH'ında korunur. Kolitle başvuran hastaların yaklaşık %10-20'sinde diffüz/ağır inflamasyon ya da şüpheli fokal inflamasyon durumunda sınıflandırma tam yapılamayabilir (53).

Perianal CH

Perianal tutulum Crohn hastalarının %25'inde hastalığın seyri sırasında görülebilir ve genellikle de kolon tutulumuyla beraberdir (54). Perianal apse anorektal bileşkedeki anal kriptlerden çıkar ve anal sfinktere doğru yayılarak apse ya da fistüle

neden olur. Genellikle perianal doku hipertrofiye olur ve hemoroid gibi yanlış tanılarına neden olabilir. Perianal bulguların primer semptom olduğu hastalarda anal sfinkter ve perine ileri derecede deforme olmuş olabilir ancak bunlar son derece nadir görülür (55).

Hastalığın Seyri

CH'ı da ÜK gibi alevlenme ve düzelmeler gösteren bir seyir gösterir. Hastaların çoğu ya semptomatik remisyonda ya da hafif hastalık geçiriyordur (56). Ayrıca sigara içimi (57), nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) (58), araya giren enfeksiyonlar (59) ve stres (60,61) semptomları ya da inflamasyonu etkileyebilir. CH'ında mortalite genel popülasyondakinden fazla değildir (62). Ölümün çoğu tedavinin enfeksiyöz komplikasyonlarına bağlı olarak şiddetli hastalık sırasında olur. CH seyrinde sigara içimi özellikle kadınlarda uzun dönemde mortalite riskini artırır (63). Hastalık seyri süresince tamamen düzelmez, ayrıca farklı kohort çalışmalarında birkaç dekad sonra benzer oranlarda hastada klinik aktivite ya da cerrahi ihtiyacı görülmüştür (64).

İleal ve ileokolik hastalığın olması cerrahi ihtiyacı olasılığını artırmaktadır. Erken başlangıçlı CH da cerrahi ihtiyacı için bir risk faktördür (65,66). Cerrahi ihtiyacı olan hastalık süreci genotipik/fenotipik ilişkilerden etkilenir. NOD2/CARD15 mutasyonu olan hastalarda fibrostenozlu ileal hastalık daha sık gelişir (67,68) ki bu durumda cerrahi ihtiyacının olması daha yüksek olasılıktır (69). Özellikle çocuklarda perianal hastalığın varlığı daha ağır CH'ını (striktür, penetrasyon) işaret edebilir, aynı şekilde multiple ya da yüksek titredeki antikorlarda da aynı risk söz konusu olabilir (30). Sigara içimi cerrahi ihtiyacı ve postop dönemde rekürens açısından orta düzeyde risk taşır (70). Hastalık alevlenmelerine sebep olan etkenler ÜK ile benzerdir, araya giren *C. difficile* gibi enfeksiyonlar, NSAİİ ve bazı kimselerde stres (71.) akut atağa sebep olabilir (72). Strese bağlı hastalık alevlenmeleri inflamasyon aktivitesinin artmasından çok birlikte olabilen irritabl bağırsak sendromu ya da stresin semptomları artmasına bağlı da olabilir. Medikal tedavinin hastalığa etkisinin değerlendirilebilmesi için bazı terapötik son noktaların bilinmesi gerekir. İyileşme belirtileri CH aktivite indeksindeki (CDAI) değişikliklere paralel olarak değerlendirilir (ör. CDAI < 150 olabilmesi için 70-100 puanlık bir düşüş ya da remisyona gerekir). Çoğunlukla da biyolojik ajanların kullanılması ile elde edilen mukozal iyileşme

ve klinik remisyonlar, hastane yatışının azalması ve cerrahi ihtiyacının azalmasıyla korelasyon gösterir. Tam tersine akut ataklar sırasında steroid kullanılan hastalarda ise uzun dönemde prognozlar kötüdür (73) ve daha dirençli hastalık ve steroid bağımlılığına eğilimlidirler. İmmünmodülatörlere erken başlanması steroidle birlikte erişkin (74) ve çocuklarda 1 yıllık remisyon oranını artırıyor gibi görünürken, thiopürinlerin kullanımı cerrahi ihtiyacını muhtemelen tedaviye başlanmasındaki gecikme nedeniyle azaltmamıştır (75).

Mortalitesi düşük olmasına rağmen CH'ının hayat kalitesi üzerine etkisi büyüktür (76). Bu hastaların istihdam edilmesinde, sosyal aktivitelerinde ve kişisel ilişkilerinde problemler olabilir. Crohn hastalarının ortalama yaşam kalitesi ÜK'lilerinkinden daha kötüdür (77). Hastaların çoğu iş bulabilir ancak klinik aktivitenin bu çalışma dönemlerine etkisi büyüktür (78,79). Ayrıca bu hastalarda komorbid olarak görülen depresyon insidansı artmıştır ve hayat kalitesini azaltmaktadır (77).

Fizik Muayene

Crohn hastalarında fizik muayene bulguları hem sistemik hem de batin muayenesinde anormallikler gösterebilir. Batin muayenesinde kısmi intestinal tıkanma bulguları gösteren striktürlerin neden olduğu artmış bağırsak sesleri duyulabilir. Tutulan bölgede hassasiyet ve inflamatuvar kitle sık görülür. Perianal bölgenin deri eklerinin apse, fistül ve anal striktür açısından muayene edilmesi önemlidir. CH olan kişiler genellikle kronik hastadır ve kilo kaybı, solukluk nedeniyle başvurabilir. Göz muayenesinde episklerit veya üveit olabilir. Ağız içindeki aftöz ülserasyonlar sıktır ve bazen hastanın ileri derecede kilo kaybetmesine ve beslenme yetersizliğine (şelozis, dil atrofsi) girmesine neden olacak kadar şiddetli olabilir.

Kas iskelet sistemi muayenesinde büyük eklemlerde (diz, dirsek, bilek) kızarıklık ve şişlik, parmaklarda çomaklaşma görülebilir. Cilt muayenesinde eritema nodosum, nadiren de piyoderma gangrenosum görülebilir (45,86).

Laboratuvar

Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein artışı non spesifik akut faz reaktanlarıdır (80,81). Anemi, lökositoz, trombositoz sıktır. İBH'da serum ferritin düzeyleri kemik iliğindeki demir depolarını göstermede serum demir ve demir bağlama proteininden daha duyarlıdır (82). Anemi demir, B-12 vitamini, folik asit emilim bozukluğuna veya kronik has-

talığa bağlı olabilir. İnflamasyonun derecesi, süperatif komplikasyonların varlığına göre lökositoz ve genel olarak demir eksikliği inflamasyona sekonderdir, trombositoz da görülebilir (83). Elektrolit bozuklukları dehidratasyon ve ishalin şiddetine bağlıdır. Serum albumin düzeyi enterik malabsorbsiyon ve malnütrisyona, negatif akut faz reaktanı olma özelliğine bağlı olarak düşüktür (84). Aşırı kilo kaybı olan hastalarda K vitamini eksikliğine bağlı olarak protorombin zamanı uzamış olabilir (85). İdrar tahlilinde nefrolitiazise bağlı olarak artmış kalsiyum oksalat kristalleri ve eritrosit olabilir. Fekal kalprotektin (57,86,93) veya laktoferrin varlığı fekal lökosit varlığını doğrular (87). Anti- *Saccharomyces cerevisiae* ve *E. coli*'nin dış membranına karşı oluşan antikörlerin (OmpC) varlığı CH için yüksek özgüllüğe sahiptir.

Görüntüleme Çalışmaları

CH'nın tanısında görüntüleme yöntemleri çoğunlukla birbirlerini tamamlar niteliktedir. Çift kontrastlı grafiler mukozal aftöz ülserleri ve hastalığın yaygınlığını, kolonun esneyebilirliğini ve striktürlerin varlığını belirlemede faydalıdır. Ayrıca endoskopik olarak ulaşılamayan ince bağırsak segmentleri hakkında fikir verirler. Çoğunlukla hava kontrast veya çift kontrast çalışmalar tekli kontrast çalışmalarına tercih edilir bunun nedeni ise çift kontrastlarda mukozal detaylar ve ülserlerin derinliği daha iyi anlaşılabilir. Bu çalışmalar genellikle iyi tolere edilebildiği halde toksik megakolon gelişimini tetikleyebileceğinden ağır koliti olan ateşli hastalarda barsağa baryum ve hava vermekten kaçınılmalıdır. Yine tıkanıklık şüphesi varsa bağırsakta erimeyen baryum kontrast verilmemelidir.

Diğer yandan akut CH'ında apse, obstrüksiyon gibi lümen dışı komplikasyonların varlığını ekarte edebilmek için acil tanıda BT kullanılabilir.

Radyografik çalışmalar semptomatik hastalık aktivitesi ile iyi korelasyon göstermezler (87). Özellikle bağırsakta elastikiyet kaybı olan fibrotik bağırsak duvarı olan asemptomatik hastaların radyografilerinde pek çok anormallik görülebilir. Ancak hava kontrast çalışmaları daralmış segmentin inflamasyon mu yoksa fibrozise mi bağlı olduğunu gösteremez.

CH'nın hava kontrast çalışmalarında görülebilecek en erken bulgusu: küçük ayrık baryum birikintileri şeklindeki aftöz ülserlerdir. Bu küçük ülserler çoğunlukla multipldir, çevrelerindeki mukoza normaldir ve ülserlerin çevresinde radyolüsent halolar oluşur. Aftöz ülserler CH'ına spesifik değildir,

amebiyazis, şigelozis, tüberküloz ve Behçet sendromu gibi durumlarda da görülebilir. Hastalık ağırlaştıkça aftöz ülserler genişler derinleşir ve birbirleriyle birleşmeye eğilimli hale gelirler. Kronik hastalık durumunda ülserler arasında kalan mukoza nodüler bir görüntü olarak 'kaldırım taşı' görüntüsünü oluştururlar. Ülserlerin ilerleyici olarak derinleşmesi apse ve fistüllerin oluşumuna neden olur. Böylece transmural inflamasyon ve fibrozis barsağın genişleme özelliğini kaybetmesi, akabinde de lümen çapının daralması sonucu striktür oluşmasına ve 'ip bulgusu' ya da 'tesbih tanesi' (multipl striktür ve bunların arasında prestenotik dilatasyon sonucu) görüntüsü oluşmasına neden olur. Kalınlaşan bağırsak duvarı ve yapışık olan mezenter bağırsak looplarının ayrılarak kitle görüntüsü oluşmasına neden olur. BT özellikle Crohn hastalarının fistül, apse, tıkanıklık gibi bağırsak komplikasyonlarının varlığında değerlidir. Acil durumda BT sayesinde duvar kalınlığı, yapışık yağ dokusunda inflamasyon ve apse ya da inflamatuvar mezenterik kitlenin hızla değerlendirilip gerektiğinde perkütan drenajı sağlanabilir. BT sırasında kullanılan iyonize kontrast bağırsak tıkanıklığında baryumdan daha güvenlidir. Ayrıca CH'ındaki ekstraintestinal komplikasyonlar (hidronefroz, sakroileitis, safra ve böbrek taşları) BT ile belirlenebilir. Diğer görüntüleme yöntemlerinden MR ve ultrason da İBH'da kullanılabilir. Ultrasonografi BT'ye tamamlayıcı olarak apselerin perkütan drenajında faydalı olabilir. MRG ise inflamasyonun aktivitesini (88) ve perianal hastalığı (89) belirlemede kullanılabilir. Perianal komplikasyonlar transrektal ultrason ile belirlenebilir. Baryum çalışması yapılmadığında ya da sonuçlar şüpheli olduğunda indiyum veya teknesyum işaretli lökositlerle yapılan sintigrafi ile bağırsaktaki inflamasyonun yeri belirlenebilir (89).

Endoskopi

CH'nın tanısında mukozanın direk görülebilmesini ve biyopsi alınabilmesini sağladığından endoskopi primer tanı aracı olmuştur. Endoskopi terminal ileum veya kolonu içeren CH'ını ÜK'ten ayırt edebilmek, hastalığın şiddetini belirleyebilmek, tedaviye cevabını değerlendirmek ve displazi taraması için kullanılır. CH'ında ayırıcı bulgular; rektal tutulumda diffüz yaygın inflamasyonun olmaması, mukozal vaskülaritenin artmamış olması, mukozal hassasiyetin olmadığı, aktif hastalık bölgelerinin normal mukoza alanlarıyla çevrelediği ve derin keskin sınırlı ülserler, nodüler mukozanın lineer ülserlerle kesildiği 'kaldırım taşı' manzarasının olmasıdır.

CH'nın en erken endoskopik bulgusu aftöz ülserlerdir. Aftöz ülserler sıklıkla multipldir ve aralarındaki mukozaya normaldir. Bunlar birkaç milimetre çapında, ayırık ince kırmızı ödemli hale ile çevrili oluşumlardır. Geniş zimba deliği, uzun serpinöz ya da geniş uydu ülserler şekline dönüşebilirler. Longitudinal ve transvers ülserler aradaki kaldırım taşı mukozası ile birlikte ızgara görüntüsü oluşturabilirler. Eritem, ödem ve granülarite gibi ÜK'in mukozal görüntüleri CH'ında pek görülmez. Crohn hastalarının endoskopik bulgularının incelendiği prospektif bir çalışmada %93 oranında süperfisyal erozyonlar, %74 derin erozyonlar, %48 mukozal ödem, %44 eritem, %41 psödopolip, %10 aftöz ülserler, %8 ülsere stenoz ve % 2 ülsere olmayan stenoz görülmüştür (90).

İleum ve kolondaki hastalığın şiddetini belirleyebilmek için endoskopik skorlama sistemi belirlenmiştir ancak multipl lezyonların karmaşıklığı nedeniyle bu skorlama sistemi, ülserin boyutu, yüzeyi, etkilenen alan ve lümenin daralmasına göre daha basit hale getirilmiştir (91). Biyolojik ajanlarla yapılan klinik çalışmalarda kolon ve ileum'un incelenen segmentlerinde mukozal iyileşme ülserasyon var ya da yok şeklinde basitleştirilmiştir.

İleokolonik anastomoz hattında CH'nın tekrarlamasını değerlendirebilmek için de kolonoskopik takip yapılmalıdır (92).

Benzer endoskopik bulgular özofagus, mide ve duodenumda da bulunabilir ve genellikle ince ya da kalın bağırsak tutulumu ile beraberdir (93). Granüloz aktif gastrit varlığında *Helicobacter pylori*'nin de biyopsi materyalinde bulunmadığı durumlarda akla mutlaka tüberküloz ve CH gelmelidir (94).

Kapsül endoskopi ince bağırsakta standart endoskopi ile ulaşamayan bölgelerdeki CH'ını belirleyebilmek için kullanılır. Şüpheli lezyonları belirlemede bu yöntem BT enterografi veya ince bağırsak enteroklizisi gibi konvansiyonel yöntemlerden daha hassastır (95.). Ancak kapsül endoskopi ile mukozal çatlak olarak değerlendirilen küçük lezyonlar normal kontrol bireylerde de %14 oranında görülmüştür (30). Bu arada asemptomatik striktürü olan hastalarda önemli bir kapsül retansiyon riski de bulunmaktadır (30). Bu nedenle hastalar kapsül endoskopinin böyle bir durumda cerrahi olarak çıkarılması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Her ne kadar bir kısım klinisyen kapsül retansiyonu durumunda yapılacak cerrahinin zaten striktür için gerekli olduğunu düşünse de CH için uygun algoritma konvansiyonel yöntemlerin kapsül endoskopiden önce kullanılması yönündedir (96).

Histopatoloji

CH'nın patolojik bulguları fokal ve asimetrik bağırsak tutulumu gösteren aftöz ülserlerdir ve bu ülserasyon lineer ya da transmural yayılır. Primer lezyon lenfoid kümelerin üzerindeki küçük aftöz ülserlerdir (97,98). Kript apseleri sıkır ve inflamatuvar birikimler genelde normal mukozaya yakın yerleşimlidir. Histolojik olarak lenfosit, plazma hücreleri ve nötrofillerden oluşan karışık akut ve kronik inflamatuvar hücre birikimleri görülür (99). Mukozal biyopsilerde ya da rezeksiyon materyallerinde görülebilen non kazeifiye granülomlar CH için karakteristik olmasına rağmen hastaların sadece 1/3'ünde görülebildiğinden tanı için şart değildir (100). Gross olarak normal görünen mukozada granülomların görülmesi Crohn tanısını destekler (101). Granülomlar aynı zamanda lenf nodları, mezenter, periton ve karaciğerde de olabilir (102). CH'ında akut ya da daha önceden tutulmuş olan bağırsak segmentinde inflamatuvar psödopolipler görülebilir (103).

İBH'DA EKSTRAİNTESTİNAL BELİRTİLER

ÜK ve CH primer olarak bağırsakları tutmalarına rağmen, her ikisi de diğer organ tutulumları ile ilişkilidir. Ekstraintestinal belirtiler iki gruba ayrılır: Klinik aktivitesi bağırsak hastalığının aktivitesi ile ilişkili olanlar ve klinik aktivitesi bağırsak hastalığının aktivitesi ile ilişkisiz olanlar. Çoğu ekstraintestinal belirti ince barsağı tutan CH'dan çok, ÜK ve CH koliti ile ilişkilidir.

Periferik Artrit

İBH'nın en sık ekstraintestinal belirtisi artritir (104). Periferik artrit oligoartrit şeklinde (dört ve daha az eklem tutulumu) veya poliartrit şeklinde (beş ve daha fazla eklem tutulumu) şeklinde olabilir (105).

Oligoartrit tip genellikle asimetrik büyük eklem tutulumu (bilek, diz, kalça) şeklinde izlenirken, daha nadir görülen poliartrit simetrik olarak küçük eklemleri tutar. Oligoartiküler artrit sıklıkla bağırsak hastalığının aktivitesi ile ilişkili iken poliartrit bağırsak hastalığının aktivitesinden bağımsız olarak seyreder. Çoğu artrit alevlenmesi birkaç haftada sona ererken, primer hastalığın alevlenmesi ile tekrarlayan artrit atakları izlenebilir. Eklemlerde radyolojik değişiklikler ile deformasyon sadece %25 hastada izlenir. Bu hastalarda romatoid faktör serolojisi negatiftir. Periferik artrit, üveit ve eritema nodosum genellikle birlikte görülür ki hepsi de sıklıkla bağırsak

sak aktivitesi ile paralel aktivite gösterirler. Eklem ağrıları için asetaminofen tedavisi kullanılabilir. NSAİİ'lerden ilaçlardan hastalık alevlenmesine veya kötüleşmesine neden olabileceği için genellikle uzak durulur. Periferik artrit tedavisinde salazoprin, metotreksat ya da biyolojik ajanlar kullanılabilir.

Aksiyal Artrit

Ankilozan spondilit inflamatuvar bağırsak hastalığı ile birlikte görülür ancak hastalığın aktivitesi bağırsak hastalığının aktivitesi ile ilişkili değildir ve bağırsak hastalığının tedavi edilmesi spondiliti etkilemez (106). Ankilozan spondilit sabah tutukluğu, sırt ağrısı ve postürün düzleşmesi ve lordoz kaybı ile ortaya çıkar. Genel toplum ile kıyaslandığında ÜK'li hastalarda ankilozan spondilit riski 30 kat daha yüksektir. ÜK'te HLA-B27 insidansında artış olmamasına rağmen, ÜK ankilozan spondilit birlikteliği olan hastaların %80'inde HLA-B27 pozitifdir. İnflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı ankilozan spondilit kadınlarda sık görülürken, inflamatuvar bağırsak hastalığıyla ilişkisiz ankilozan spondilitte erkek-kadın oranı 9:1 saptanmıştır. Epizodik ve genellikle sekel bırakmadan iyileşen periferik artrit tam tersi ankilozan spondilit ilerleyicidir ve sekel bırakarak iyileşir. İBH ile ilişkili ankilozan spondilitte medikal tedavi sonuçları tatminkar değildir. İBH medikal tedavisi ve kolektomi ankilozan spondilit tedavisinde yardımcı değildir. İnfliksimab ise etkili bir seçenektir (107).

Sakroileit ankilozan spondilit ile birlikte görülebilir ancak genellikle tek başına izlenir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının %20'sinde sırt ağrısı olmasa bile radyografik olarak sakroileit saptanmıştır (108,109).

Osteoporoz

Osteoporoz veya osteopeni inflamatuvar bağırsak hastalıklarının en az yarısında görülür (110). İBH'lı bir gruptaki kemik kırığı insidensi kontrol grubuna kıyasla %40 daha yüksek bulunmuştur (111). CH'ında osteopeni ilk tanı anında mevcut olabilir. Malnütrisyon, malabsorbsiyon ve sigara kullanımı gibi çok sayıda faktör osteopeni oluşumuna neden olabilir. Osteopeni steroid kullanımından bağımsız olarak oluşabileceği gibi, steroid kullanımı problemi daha da kötüleştirebilir. Tedavi seçenekleri arasında östrojen replasman tedavisi, raloxifene, kalsitonin, bifosfanatlardan alendronat ve risedronat bulunmaktadır (112). Hastaların dual foton absorbtimetre ile taranması önerilmektedir. İBH'da osteoporoz tedavisi ile ilgili guidelineler British Society of Gastroenterology ve American

Gastroenterological Association tarafından oluşturulmuştur (113).

Hepatobiliyer Komplikasyonlar

Yağlı karaciğer, perikolanjit, kronik aktif hepatit, portal ven trombozu, ilaca bağlı pankreatit ve siroz inflamatuvar bağırsak hastalığının hepatik komplikasyonlarındandır. Safra yolları komplikasyonları arasında ise sklerozan kolanjit ve safra taşı sayılmaktadır. Sklerozan kolanjit intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarının fibrotik inflamasyonu ile seyreden kronik kolestatik bir karaciğer hastalığıdır ve ÜK'e %1-4 oranında eşlik ederken bu oran CH'ında daha düşüktür. Sklerozan kolanjit tanı birçok bireyde ise İBH tanısı da mevcuttur. Sklerozan kolanjite İBH'nın eşlik etmesi o kadar sıktır ki, intestinal bulgular gözlenmeyen bireylerde bile histolojik İBH bulgusu sıklıkla saptanabilmektedir.

Tek başına ÜK tanı bireylere oranla ÜK ve sklerozan kolanjit birlikteliği gözlenen bireylerde kolon kanseri gelişme sıklığı daha fazladır. Sklerozan kolanjite temel sorun hem intra hem ekstrahepatik safra kanalı darlığıdır. Hastalık iyice ilerleyene kadar hastalar asemptomatik seyretmekte, sonrasında ateş, sağ üst kadran ağrısı ve sarılık ile karşımıza çıkmaktadır. Daha sıklıkla laboratuvarında alkalen fosfataz, karaciğer transaminazları ve bilirubin yüksekliği görülür. 5-10 yıl içerisinde sklerozan kolanjit siroz, karaciğer yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanır. Hepatomegali, splenomegali, serum alkalen fosfataz yüksekliği, yüksek histolojik evre ve hastalık başlangıcında ileri yaş kötü prognozla ilişkili olan klinik özelliklerdir. Kolektomi veya bağırsak hastalığının ilaçla tedavisi sklerozan kolanjite yarar sağlamamaktadır. Bir safra tuzu bağlayıcı reçine olarak kolestiramin kaşıntıya karşı rahatlatıcı etkide bulunur. Ursodeoksikolik asit alkalen fosfataz ve aminotransferaz düzeyini azaltabilir fakat histolojik veya klinik olarak hastalık ilerleyişini, transplantasyona veya ölüme gidiş süresini değiştirmemektedir. Uzun seyirli sklerozan kolanjitin eşlik ettiği İBH tanı hastaların %10 ile 15'inde kolanjiyokarsinoma gelişimi gözlenir.

CH'da ileum tutulumunda veya ileum rezeksiyonlarında safra tuzlarının emilim bozukluğuna ve sonucunda safra tuzu havuzunun azalmasına bağlı olarak kolesterol safra taşları da gelişebilir.

Bildirilen %50-80 gibi yüksek bir yaygınlık oranı ile perikolanjit İBH'da en sık gözlenen hepatik komplikasyondur. Ço-

gunlukla asemptomatiktir ve sıklıkla ALP düzeyinde artış ile daha az oranda bilirubin yüksekliği ile seyredir. Histolojik olarak lenfositik ve eozinofilik infiltrasyon ile portal yolların inflamasyonu ve safra kanallarında dejeneratif değişimler gözlenir. Daha ileri olgularda progresif fibroz gözlenir. Primer sklerozan kolanjit ve perikolanjit arasındaki ilişki belirsizdir. Sklerozan kolanjitten ayırıcı tanıda ERCP yapılabilir. Perikolanjite yönelik özel bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır.

Renal Komplikasyonlar

İnflamatuvar bağırsak hastalarında renal taş oranı %1-25 oranındadır ve toplumdaki normal sıklığından birkaç kat fazla görülür (114). Sağlıklı kimselerde intestinal lümen içindeki kalsiyum oksalata bağlanır. Kalsiyum oksalat zor emilir ve zor erir. Ancak kalsiyumun lümeninde yağ asitleri tarafından bağlanması nedeniyle oksalat sodyumla bağlanarak kolon tarafından emilebilen sodyum oksalata dönüşür (115). Kalsiyum oksalat taşları ince bağırsak Crohn hastalarında görülür. Hastalarda kalsiyum oksalat taşlarının oluşabilmesi için sağlam ve emilimi sağlayabilen kolonun olması gerekir, bu nedenle ileostomi olan hastalarda kalsiyum oksalat taşları görülmez, ancak ileostomi varlığı hastalarda ileostomiden belirgin hacim kaybı nedeniyle gelişen dehidratasyona bağlı olarak böbreklerde ürat taşları oluşabilir (116). 24 saatlik idrarda oksalat, ürik asit ve sitrat bakılması tedavinin yönlendirilmesinde faydalı olabilir. Oksalat taşlarının tekrarını önlemede sitrat alımının artırılarak oksalat alımının kısıtlanması faydalı olabilir.

CH'ında fistüller ince bağırsaktan mesaneye uzanarak tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuna neden olur (117). İnflamasyonun bağırsaktan retroperitoneal bölgeye yayılması ile ureterler tıkanarak hidronefroz gelişebilir (118). Bu oluşum genellikle çekum ve terminal ileumdan kaynaklanır ve sağ ureter tutulur. Yine Crohn hastalarında seyrek olarak amiloidoz görülebilir ve böbrek yetersizliğinden ölüme neden olabilir (119). Renal amiloidoz konvansiyonel CH tedavisine cevap vermez ve hastalıklı segmentin cerrahi olarak çıkarıldığı durumlarda dahi düzelme görülmez.

Dermatolojik Bulgular

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında iki yaygın cilt bulgusu bulunur. Eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum. Bu cilt bulgularının aktivitesi bağırsak hastalığınınla korelasyon gösterir ve bağırsak hastalığının tedavisi ile düzelir. Genellikle kolit ve ileokoliti olan uzun süreli hastalıkta görülür.

ÜK'te piyoderma görülme oranı düşük (%1-5), CH'ında daha da düşüktür. Ancak Piyoderma hastaların %36-50'sinde İBH vardır (120). Tipik lezyon alt ekstremitelerde nekrotik tabanlı ayrıık ülserdir. Ancak alt ekstremitede dışında özellikle yüzde de görülebilir. Piyoderma gangrenozum hastalık aktivitesini izleyebilir de izlemeyebilir de ancak hemen her zaman akut kolit atağında görülür. Lezyonlar kolit atağının steroidle tedavisi sırasında iyileşir. Alternatif olarak steroid direk olarak deri lezyonuna da enjekte edilebilir. Periaktilin, dapson ve azatioprin tedavide kullanılırken siklosporin kullanımı şiddetle tavsiye edilir (121). İnfliksimab'ın dramatik olarak etkili olduğunu, topikal takrolimusun faydalı olabileceğini belirten çalışmalar bulunmaktadır (122).

Eritema nodozum özellikle çocuklardaki CH'da görülür. (123). Tibia ön yüzeyindeki ağrılı hassas nodüllerdir. Pek çok hasta tek atak geçirir. Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz) eritema nodozuma benzerlik gösteren ve İBH ile birlikte olabilen diğer bir dermatolojik hastalıktır (124).

Göz Komplikasyonları

İBH hastalarının yaklaşık %0.3-5'inde göz komplikasyonları olabilir. İleokolit ya da kolitli hastalarda daha sıktır. Bunun nedeninin kolon mukozasındaki bir antijene karşı oluşan immün kompleks olduğu düşünülmektedir. İBH'da göz komplikasyonları üveit ve episklerittir (125). Episkleritte sklerelerin kızarıklığı, inflamasyonu ve gözlerin yanması en sık görülen semptomlarıdır.

Üveit episkleritten daha sık görülen (iritis) göz anterior kamarasının inflamatuvar hastalığıdır ve genelde kendini baş ağrısı, görme bulanıklığı, gözde kızarıklık, fotofobi ve konjonktivit ile gösterir. İnfliksimab refrakter üveit tedavisinde kullanılabilir (126).

Tromboembolik Komplikasyonlar

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan kişilerde %1-2 oranında tromboembolik komplikasyonlar olabilir (127). Derin ven trombozu ve pulmoner emboli aktif hastalık sürecinde görülebilir. Bir toplum çalışmasında İBH tanılı hastalarda derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskinin kontrol grubuna göre 3-4 kat daha fazla olduğunu sonucuna varılmıştır. Göz ve intrakraniyal damarlarda tromboz da bildirilmiştir. Antikoagulan tedavi uygulanmalıdır. Pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ve trombositoz yaygın olarak gözlenmektedir.

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARININ AYIRICI TANISI

Rektal kanama veya kronik ishal yakınmaları ile başvuran her hastada İBH düşünülmalıdır. Barsağın inflamatuvar sürecini ortaya koyacak en basit yöntem dışkıda lökosit varlığını araştırmaktır. Diğer rektal kanama nedenleri ya travmatik ya da neoplastiktir. İshal ise özgün olmayan bir bulgudur ve ayırıcı tanısı geniştir.

ÜK veya CH ile ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken, kronik ishal ile ortaya çıkan başka bir durum ise irritabl bağırsak sendromudur (İBS). Fakat İBS asla bir rektal kanamaya yol açmadığı gibi gece de bulgu vermez, kilo kaybı ise İBS'de nadiren gözlenir. Dışkıda gizli kan ve lökosit saptanması İBS'nu dışlamaktadır.

İBS yanı sıra, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımına ikincil gelişen kronik ishal ve rektal kanama da İBH'ını taklit edebilir. Akut başlangıçlı İBH'nda (alevenmeler de dahil) ayırıcı tanıdaki en önemli sorun enfeksiyöz koliti dışlayabilmektir. Akut bakteriyel enfeksiyonlar ile İBH arasındaki önemli bir ayırım ishal bulgusunun enfeksiyöz hastalıklarda birkaç gün veya birkaç hafta ile sınırlı olurken İBH'nda daha uzun seyirli olmasıdır. Uzun süreli ishal ile izlenen hastalarda diğer parazitik hastalıklar da (giardizis gibi) göz önünde bulundurulmalıdır. Enterik patojenlerin, yumurtaların ve parazitlerin görüldüğü dışkı kültürleri ve amebiazis açısından serolojik testler enfeksiyöz ishaller ile İBH ayırımında kullanılır. *Shigella*, amip, Giardia, *E. coli* O157:H7 ve *Campylobacter* gibi etkenlerin sebep olduğu enfeksiyonlarda ÜK ile benzer bulgular gözlenir. *Shigella* veya *Campylobacter* enfeksiyonuna ait endoskopik bulgular ÜK ve CH ile birebir aynı olabilmektedir. Bağırsağın bakteriyel enfeksiyonları yanı sıra parazitik enfeksiyonlar daha kronik seyirlidir. Amebiasis, ÜK ve CH endoskopik bulgularına benzer görüntüde kanlı ishale sebep olabilir, fakat amebiaziste ülserasyonlar sıklıkla dağınık halde, 5-15 mm çapında ve organizmayı içeren sarı-yeşil bir eksuda ile kaplı görünümündedir. Bu ülserler bağırsakta herhangi bir yerde oluşabilir fakat en fazla çekum ve çıkan kolonda görülür. Giardia enfeksiyonuna ikincil ishallerde rektal kanama gözlenmez, fakat CH'ında olduğu gibi kramp şeklinde karın ağrıları, kilo kaybı ve laktoz intoleransı ile karşımıza gelebilir. Anal ilişki sonucu cinsel yolla bulaşan enterik patojenler İBH'nda görülen proktit benzeri klinik duruma yol açabi-

lir. *Neisseria gonorrhoeae*, klamidyal organizmalar, *Herpes simplex* virüsü, *Treponema pallidum* ve *Lenfograduloma venereum* enfeksiyonları proktit ile sonuçlanabilir. HIV yaygınlığında artış ile birlikte *Cryptosporidium* ve *Isospora* türleri ile *Mycobacterium avium* kompleks ve sitomegalovirus gibi olası enterik patojenlerin sıklığı artmıştır. HIV enfeksiyon risk faktörlerini taşımayan bireylerde enfeksiyöz koliti dışlamak amacıyla kullanılacak primer tanı tetkikleri dışkının yumurta veya parazit varlığı açısından incelenmesi ve dışkıda *Clostridium difficile* toksin tayinidir (3 ayrı gün alınan). HIV enfeksiyon riski taşıyan bireyler ise viral kültür ve biyopsi örneğinin sitomegalovirus veya herpes virüs enfeksiyonuna yönelik histolojik değerlendirmesi gibi daha ayrıntılı incelemelerden geçmelidir. Buna ek olarak İBH tedavisi sonucu immüsupresif hale gelen hastalarda da sitomegalovirus enfeksiyonu gelişebilmektedir.

Hem klinik hem patolojik olarak intestinal tüberküloz CH'ına benzerlik göstermektedir. *Mycobacterium tuberculosis* genellikle ileum ve çekumu tutan, özellikle akciğer tüberkülozu varlığında atlanmayacak bir ayırıcı tanıdır fakat akciğer tutulumu olmadan da ortaya çıkabilmekte, bağırsak darlıkları, perianal apse ve fistül gelişimine yol açabilen daha sinsi bir seyir izleyebilmektedir. Kolonoskopik bulgular CH'ında gözlenen ülserasyonlar, nodülarite ve inflamatuvar kitle açısından önemli ölçüde örtüşse de, ayırımda yardımcı olan histolojik bulgular tüberkülozda; devamlılık gösteren granülomlar (bir biyopsi alanında 10 adetten fazla granüloma) ve kazeöz nekroz, konglomere epitelooid histiyositler ile sarılı ülserler ve eşit dağılım göstermeyen submukozal enflamasyondur.

İleokolonik CH'ının başlangıç atağının akut apandisitinden ayırımının yapılması gerekliliği hakkında çok şey yazılmıştır, fakat uygulamada bu ayırım nadiren temel bir sorun haline gelmektedir. Şiddetli ağrı atağı öncesi çoğunlukla daha kronik seyirli ishal yakınması tarif eden Crohn hastalarına göre apandisitte daha akut başlangıçlı şiddetli ağrı, istemli defans ve daha hızlı bir ilerleme gözlenmektedir. Preoperatif olarak bu ayırımın tayininde BT yardımcı olabilmektedir.

Ateş ve ishal yakınmasının eşlik ettiği sağ alt kadranda ağrısının ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir başka durum ise *Yersinia* enfeksiyonunun sebep olduğu akut ileittir. *Yersinia* enfeksiyonları akut apandisiti taklit eden klinik görünüm ile karşımıza çıkabilir ve CH'ına dönüşen *Yersinia* enfeksiyonlarından bahsedilmektedir. Laparotomik incelemede *Yersinia*

enfeksiyonu ile Crohn ileti ayırt edilemeyebilir. Dışkı kültürü ile tanı konmalıdır ve tedavide antibiyoterapi uygulanmalıdır.

Whipple hastalığı; ishal, kilo kaybı, dışkıda gizli kanama, artrit ve eşlik eden anemi, lökositoz, trombositoz, akut faz reaktanı yüksekliği ve malabsorpsiyonu gösteren laboratuvar sonuçları ile seyrederek CH ile benzerlik gösterebilir. Endoskopi ile duodenum ve jejunum biyopsisi tanı koydurucudur. İntestinal lenfoma da CH'ına benzer bulgular gösterebilir, bu bulgular arasında ateş, kilo kaybı, ishal, rektal kanama ve karın ağrısı sayılabilir. Lenfoma ince bağırsak görüntülemelerinde bağırsak duvarında kitle olarak görülen diffüz tutulum şeklinde saptanır fakat CH'ında daha ziyade lümende daralma ve ülserasyon şeklinde görülen daha lokalize bir tutulum mevcuttur.

Kolonik mukozanın subepitelyal tabakasında kalın kollajen birikintileri ve lenfosit infiltrasyonu şeklinde patolojik bulgu veren, kollajenöz veya lenfositik kolit olarak adlandırılan kronik enflamatuvar hastalıklar (mikroskopik kolit) bildirilmiştir. Klinik bulgu çoğunlukla orta yaş kadınlarda görülen kronik sulu (sekretuar) ishaldir. Çölyak hastalığı, romatoid artrit veya tiroitid gibi otoimmün süreçlere eşlik eden veya NSAİİ kullanımına ikincil gelişen durumlardır. Endoskopik görünümde normal veya hafif ödemli mukoza ile karşılaşılırken, histopatolojik bulgular tanı koydurucudur.

İntestinal iskemi de CH ile benzerlik gösterebilmektedir. İskemik hastalıklar açısından risk altında olan veya yaşlı bireylerde göz önünde bulundurulmalıdır. İskemik kolitte kanlı dışkılama ve ani karın ağrısı yaygındır. Kolonoskopi ile ödemli ve eritemli mukoza ve CH'ında da görülen tek yerleşimli ülserler saptanabilir. Çoğunlukla rektumun yaygın kollateral dolaşımına bağlı olarak bu bölgenin iskemik kolitte tutulumuna rastlanmamaktadır. Histolojik, klinik veya endoskopik açıdan iskemik kolit ile İBH, özellikle de CH'ının ayırımı mümkün olmayabilir. Fakat İBH'nın tersine birkaç hafta içinde iskemik kolit kendiliğinden gerileme gösterir. Buna rağmen akut iskemik hastalığın %10'unda CH'ına benzer kronik bir tablo (ülserasyon, fibrozis ve striktür gibi) gelişebilir ve ancak İBH tedavisine yanıtızlık ile ayırt edilebilir.

Eğer mezenterik dolaşım tutulursa sistemik vaskülitler de CH benzeri ince bağırsağa ait bulgular verebilmektedir. İnce bağırsak mukozasında ülserleşme, perforasyon, kanama, sistemik lupus eritamatozus, poliarteritis nodoza, romatoid artrit ve dermatomiyozit de görülebilmektedir ve sıklıkla bağırsak dışı aktif hastalığa eşlik etmektedir. Aynı şekilde Henoch Schönlein purpurasında da bacaklarda ve kalçada karakteristik döküntüler gelişmeden önce rektal kanama ve karın ağrısı ortaya çıkabilmektedir.

Behçet hastalığı üveit ve eşlik eden oral ve genital ülserler ile seyreder. İleoçekal bölgede de aftöz ülserler ve lenfositik infiltrasyon ile seyreden bir enflamasyon gelişebilir ve CH'ını andıran lezyonlar gelişebilir. Dahası Behçet hastalığı ve Crohn artrit, eritema nodozum ve iridosiklit gibi ekstraintestinal bulgularda ortaklık göstermektedir.

Enflamatuvar divertiküler hastalıklar (divertikülit ve peridivertiküler kolit) ile ÜK ve CH ayırımını özellikle de yaşlı erişkinlerde yapmak oldukça zordur. Divertiküler kolit sigmoid kolon boyunca seyreden fistül gelişimi de dahil ÜK veya Crohn benzeri daha kronik bir sürece dönüşen ortak bir patogenezi izleyebilir. Çoğunlukla divertiküler kolit karın ağrısı, ateş ve ishali de eşlik ettiği hematokezya veya belirgin rektal kanama bulguları ile seyreder. Divertikül dışı enflamasyon veya perianal apse varlığı CH düşündürürken sigmoid kolitin rektuma ilerlemesi ÜK ile uyumludur.

Diversiyon koliti ise dışkı akışından arındırılmış bağırsak segmentinde bağırsak mukozası hücrelerinin bakteri kaynaklı kısa zincirli yağ asidi üretiminden yoksun kalarak beslenememesi sonucu gelişen nonspesifik bir inflamasyondur ve Hartman poşu oluşturularak opere edilen Crohn koliti hastalarında veya ileoanal anastomozlar için aşamalı olarak kolektomi operasyonu geçiren hastalarda karşılaşılan bir durumdur. Bu olgularda, diversiyon kolitini dışkıdan uzaklaştırılmış segmentte ÜK veya CH'ından ayırt etmek oldukça zordur. Birçok diversiyon kolit hastası hafif semptomlara rağmen ciddi endoskopik bulgularla karşıımıza çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Rao SS, Read NW, Davison PA, et al. Anorectal sensitivity and responses to rectal distention in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987;93:1270.
2. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1564. 3. Farmer M, Petras RE, Hunt LE, et al. The importance of diagnostic accuracy in colonic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3184.
4. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci* 1993;38:1137.
5. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2363.
6. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955;2(4947):1041.
7. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994;107:3.
8. Faubion WA, Jr, Loftus EV, Jr, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255.
9. Bradesi S, McRoberts JA, Anton PA, Mayer EA. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: separate or unified? *Curr Opin Gastroenterol* 2003;19:336.
10. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417-29.
11. Hannauer SB. Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathogenesis, therapeutic opp inflamm bowel Dis. 2006;12:3-9.
12. Aadland E, Fagerhol MK. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:823.
13. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Golden BE. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:171.
14. Fine KD, Ogunji F, George J, et al. Utility of a rapid fecal latex agglutination test detecting the neutrophil protein, lactoferrin, for diagnosing inflammatory causes of chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1300.
15. Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA serological antibodies in inflammatory bowel disease systematic review. *Inflam Bowel Dis*. 2012;18:1340-55.
16. Desplat-Jégo S1, Johanel C, Escande A, Goetz J, Fabien N, Olsson N, Ballot E, Sarles J, Baudon JJ, Grimaud JC, Veyrac M, Chamouard P, Humbel RL. Update on Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies, anti-nuclear associated anti-neutrophil antibodies and antibodies to exocrine pancreas detected by indirect immunofluorescence as biomarkers in chronic inflammatory bowel diseases: results of a multicenter study. *World J Gastroenterol*. 2007 Apr 28;13(16):2312-8.
17. Leighton JA1, Shen B, Baron TH, Adler DG, Davila R, Egan JV, Faigel DO, Gan SI, Hirota WK, Lichtenstein D, Qureshi WA, Rajan E, Zuckerman MJ, VanGuilder T, Fanelli RD; ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. Standards of Practice Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2006 Apr;63(4):558-65.
18. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317:1625.
19. Chutkan RK, Scherl E, Wayne JD. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12:463,viii.
20. Haskell H1, Andrews CW Jr, Reddy SI, Dendrinos K, Farraye FA, Stucchi AF, Becker JM, Odze RD. Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol*. 2005 Nov;29(11):1472-81.
21. Heuschen UA1, Hinz U, Allemeyer EH, Stern J, Lucas M, Autschbach F, Herfarth C, Heuschen G. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001 Mar;120(4):841-7.
22. D'Haens G, Geboes K, Peeters M, et al. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1275.
23. Alemayehu G, Jarnerot G. Colonoscopy during an attack of severe ulcerative colitis is a safe procedure and of great value in clinical decision making. *Am J Gastroenterol* 1991;86:187.
24. Carbonnel F, Lavergne A, Lemann M, et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994;39:1550.
25. Mantzaris GJ, Hatzis A, Archavlis E, et al. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of acute, severe hemorrhagic colitis. *Endoscopy* 1995;27:645.
26. Tanaka M, Riddell RH, Saito H, et al. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:55.
27. Judge TA, Lewis JD, Lichtenstein GR. Colonic dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12:495.
28. Ambrosini R1, Barchiesi A, Di Mizio V, Di Terlizzi M, Leo L, Filippone A, Canalis L, Fossaceca R, Carriero A. Inflammatory chronic disease of the colon: how to image. *Eur J Radiol*. 2007 Mar;61(3):442-8. Epub 2007 Jan 2.
29. Charron M. Technetium leukocyte imaging in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 1999;1:245.
30. Bruining DH, Loftus EV. Evolving diagnostic strategies for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:478.
31. Carrascosa P1, Castiglioni R, Capuñay C, López EM, Carrascosa J. CT colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Abdom Imaging*. 2007 Sep-Oct;32(5):596-601.
32. Schreyer AG, Rath HC, Kikinis R, et al. Comparison of magnetic resonance imaging colonography with conventional colonoscopy for the assessment of intestinal inflammation in patients with inflammatory bowel disease: a feasibility study. *Gut* 2005;54:250.
33. Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME, et al. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 2002;123:999.
34. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology* 1985;88:1818.
35. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflam Bowel Dis* 2002;8:244.
36. D'Haens G, Rutgeerts P. Postoperative recurrence of Crohn's disease: pathophysiology and prevention. *Inflam Bowel Dis* 1999; 5:295.

37. Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, et al. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(Suppl 2):11.
38. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:967.viii.
39. Austin GL, Shaheen NJ, Sandler RS. Positive and negative predictive values: use of inflammatory bowel disease serologic markers. *Am J Gastroenterol* 2006;101:413.
40. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004; 126:1518.
41. Schwartz DA, Loftus EV, Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875.
42. Auvin S, Molinie F, Gower-Rousseau C, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988–1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:49.
43. Loftus EV, Schonfeld P, et al. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population based patient cohorts from North America: a systemic review. *Aliment pharmacol ther* 2002;16:51-60.
44. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31:307.
45. Kim SC, Ferry GD. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients: clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. *Gastroenterology* 2004;126:1550.
46. Decker GA, Loftus EV, Jr, Pasha TM, et al. Crohn's disease of the esophagus: clinical features and outcomes. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:113.184.
48. Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, van Hogezaand RA. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1467.
49. D'Haens G, Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G. The natural history of esophageal Crohn's disease: three patterns of evolution. *Gastrointestinal Endosc* 1994;40:296.
50. Van Hogezaand RA, Witte AM, Veenendaal RA, et al. Proximal Crohn's disease: review of the clinicopathologic features and therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:328.
51. Poggioli G, Stocchi L, Laureti S, et al. Duodenal involvement of Crohn's disease: three different clinicopathologic patterns. *Dis Colon Rectum* 1997;40:179.
52. Higuero T, Merle C, Thieffn G, et al. Jejunoileal Crohn's disease: a case-control study. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:160.
53. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol* 2004; 57:1233.
54. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125: 1508.
55. Auvin S, Molinie F, Gower-Rousseau C, et al. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988–1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:49.
56. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699.
57. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:481.
58. Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1035.
59. Miner PB, Jr. Factors influencing the relapse of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92(12 Suppl): 1S.
60. Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005; 54:1481.
61. Mardini HE, Kip KE, Wilson JW. Crohn's disease: a two-year prospective study of the association between psychological distress and disease activity. *Dig Dis Sci* 2004;49:492.
62. Wolters FL, Russel MG, Stockbrugger RW. Systematic review: has disease outcome in Crohn's disease changed during the last four decades? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:483.
63. Palli D, Trallori G, Saieva C, et al. General and cancer specific mortality of a population based cohort of patients with inflammatory bowel disease: the Florence Study. *Gut* 1998;42:175.
64. Etienney I, Bouhnik Y, Gendre JP, et al. Crohn's disease over 20 years after diagnosis in a referral population. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:1233.
65. Papi C, Festa V, Fagnani C, et al. Evolution of clinical behaviour in Crohn's disease: predictive factors of penetrating complications. *Dig Liver Dis* 2005;37:247.
66. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650.136.
67. Abreu MT, Taylor KD, Lin YC, et al. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:679.
68. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, et al. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet* 2002;359(9318):1661.
69. Oostenbrug LE, van Dullemen HM, te Meerman GJ, et al. Clinical outcome of Crohn's disease according to the Vienna classification: disease location is a useful predictor of disease course. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:255.
70. Kane SV, Flicker M, Katz-Nelson F. Tobacco use is associated with accelerated clinical recurrence of Crohn's disease after surgically induced remission. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:32.
71. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a casecontrol study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1949.
72. Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, et al. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16: 775.
73. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:360.
74. Candy S, Wright J, Gerber M, et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;37:674.
75. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54:237.
76. Cohen RD. The quality of life in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1603.
77. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006;55(Suppl 1):i36.

78. Feagan BG, Bala M, Yan S, et al. Unemployment and disability in patients with moderately to severely active Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:390.
79. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Hanauer S. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol* 2004;99:91.
80. Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:707.
81. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:661.
82. Oldenburg B, Koningsberger JC, Van Berge Henegouwen GP, et al. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:429.
83. Danese S, Motte Cd Cde L, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 2004;99:938.
84. Ferrante M, De Hertogh G, Penninckx F, Van Assche G. Protein losing enteropathy in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:A25.
85. Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:617.
86. Wassell J, Dolwani S, Metzner M, et al. Faecal calprotectin: a new marker for Crohn's disease? *Ann Clin Biochem* 2004;41:230.
87. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys *Gut* 2006;55:426.
88. Appleyard M, Fireman Z, Glukhovskiy A, et al. A randomized trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy for the detection of small-bowel lesions. *Gastroenterology* 2000;119: 1431.
89. Alberini JL, Badran A, Freneaux E, et al. Technetium-99m HMPAO-labeled leukocyte imaging compared with endoscopy, ultrasonography, and contrast radiology in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:278.
90. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990;98:811.
91. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointestin Endosc* 2004;60:505.
92. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99: 956.
93. Witte AM, Veenendaal RA, Van Hogezaand RA, et al. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: the value of endoscopic examination. *Scand J Gastroenterol* 1998;225:100.
94. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55(Suppl 1):i1.
95. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:954.
96. Lashner BA. Sensitivity-specificity trade-off for capsule endoscopy in IBD: is it worth it? *Am J Gastroenterol* 2006;101:965.
97. Finkelstein SD, Sasatomi E, Regueiro M. Pathologic features of early inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31: 133.
98. Fujimura Y, Kanoi R, Iida M. Pathogenesis of aphthoid ulcers in Crohn's disease: correlative findings by magnifying colonoscopy, electron microscopy, and immunohistochemistry. *Gut* 1996;38: 724.
99. Tanaka M, Riddell RH, Saito H, et al. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:55.
100. Yantiss RK, Odze RD. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology* 2006;48:116.
101. Surawicz CM, Meisel JL, Ylvisaker T, et al. Rectal biopsy in the diagnosis of Crohn's disease: value of multiple biopsies and serial sectional. *Gastroenterology* 1981;80:66.
102. Kleer CG, Appleman HD. Surgical pathology of Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2001;81:13,vii.
103. Kelly JK, Gabos S. The pathogenesis of inflammatory polyps. *Dis Colon Rectum* 1987;30:251.
104. McEwen, JC, Ling C, Kirsner, JB. Arthritis accompanying ulcerative colitis. *Am J Med* 1962;33:923., -Miller MM. Ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, psoriatic arthritis and arthritis of inflammatory bowel disease. *Prim Care* 1984;11:271.
105. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387.
106. Miller MM. Ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, psoriatic arthritis and arthritis of inflammatory bowel disease. *Prim Care* 1984;11:271.
107. Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, et al. Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet* 2000;356:1821.
108. Brewerton DA, Nicholls A, Caffrey M, et al. HLA-B27 and arthropathies associated with ulcerative colitis and psoriasis. *Lancet* 1974;1:956.
109. Wright R, Lumsden K, Luntz MH, et al. Abnormalities of the sacroiliac joints and uveitis in ulcerative colitis. *QJM* 1965;34:229.
110. Schoon EJ, van Nunen AB, Wouters RS, et al. Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a Dutch populationbased cohort. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 2000;232:43.
111. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, et al. The incidence of fractures among patients with IBD: a population-based study. *Ann Intern Med* 2000;133:795.
112. Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:639.
113. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in celiac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 2000;46(Suppl 1):i1.269.
114. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, McCarthy JT. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:504.
115. Dobbins JW, Binder HJ. Importance of the colon in enteric hyperoxaluria. *N Engl J Med* 1977;296:298.
116. Grossman MS, Nugent FW. Urolithiasis as a complication of chronic diarrheal disease. *Am J Dig Dis* 1967;12:491.
117. Greenstein AJ, Sachar DB, Tzakis A, et al. Course of enterovesical fistulas in Crohn's disease. *Am J Surg* 1984;147:788.
118. Present D, Rabinowitz J, Banks P, Janowitz H. Obstructive hydronephrosis – a frequent but seldom recognized complication of granulomatous disease of the bowel. *N Engl J Med* 1969;280:573.

119. Verbanck J, Lameire N, Praet M, et al. Renal amyloidosis as complication of Crohn's disease. Acta Clin Belg 1979;34:6.
120. Thorton JR, Teague RH, Low-Beer TX, Read AE. Pyoderma gangrenosum in ulcerative colitis. Gut 1980;21:247. 278. Perry HO. Pyoderma ganrenosum. South Med J 1969;62:899.
121. Soto LD. Diaminodiphenylsulfone and steroids in the treatment of pyoderma gangrenosum. Int J Dermatol 1970;9:293.
122. Hughes AP, Jackson JM, Callen JP. Clinical features and treatment of peristomal pyoderma gangrenosum. JAMA 2000;284:1546.
123. Samitz MH. Skin complications of ulcerative colitis and Crohn's disease. Cutis 1973;16:533.
124. Cuatrecasas M, De Moragas JM. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). Int J Dermatol 1993;32:261.
125. Baioco PJ, Gorman BD, Korelitz BJ. Uveitis occurring after colectomy and ileal rectal sleeve anastomosis for ulcerative colitis. Dig Dis Sci 1984;29:570.
126. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. Arch Ophthalmol 2005;123:903.
127. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW, Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. Mayo Clin Proc 1986;61:140.



FRANÇOIS-MARIE AROUET (VOLTAIRE)
(1694-1778)

En iyi, iyinin düşmanıdır.