

İnflamatuvvar Bağırsak Hastalığının Tarihi (İltihabi Bağırsak Hastalığı)

Ali ÖZDEN

“Bizim işimiz insanları kendileriyle tanıştırmaktır”

Inflamatuvvar Bağırsak Hastalığı (İBH) etyolojisi ve patogenez tam olarak bilinmeyen, ince ve kalın bağırsakta akut ve subakut gelişimler de gösteren, remisyon ve eksaserbasyonlarla seyreden kronik seyirli bir hastalıktır. Gelecekte farklı etiyolojik faktörlerin aynı klinik tabloyu yarattığı ortaya konursa o zaman İBH’ı sendrom olarak ele alacağız. İBH infiamasyon, ülserasyon, gastrointestinal ve sistemik komplikasyonlarla karakterize, sık nüksler gösteren, idiyopatik kronik bir hastalıktır.

Inflamatuvvar bağırsak hastalığının kliniğinde görülen kansız veya kanlı kronik diyare göz önünde bulundurularak geçmişe bir yolculuk yapacak olursak; bunların akut seyirli olanlarının bakteriyel enfeksiyöz orijinli olduğu, ya kendi kendine ya da o dönemdeki sağıtlarla iyileşikleri ya da fatal seyretilmiş olukları düşünülebilir. Bir kısmının da remisyon ve eksaserbasyonlarla kronik seyretmiş olabileceği ve komplikasyonlarla kaybedildiği ileri sürülebilir. Bu yakınlardan bu hastalığın binlerce yıllık bir geçmişi olabileceği ya da birkaç yüz yıl önce sanayi devrimiyle şehirleşmeye gündeme geldiği de olasıdır.

16. yüzyıldan önce nadir yapılan işlemlerden olan otropsi, 18. yüzyılda sık yapılan bir işlem haline gelmiştir. Bazı hastanelerde 19. yüzyılda rutin hale gelir. Histo-patoloji ve mikrobiyolojinin de gelişimiyle otopsilerin bilimsel şekilde yapılması da olanaklı hale gelir. Böylece otropsi; hastalıkları daha iyi anlamamızı ve etyo-patogenez konusunda da bilgilerimizin artmasını sağlamıştır.

17. yüzyılda genellikle ani, şüpheli ölümlerde ve zehirlenme şüphesi olan olgulara, özellikle de zenginlere ve kral ailesi

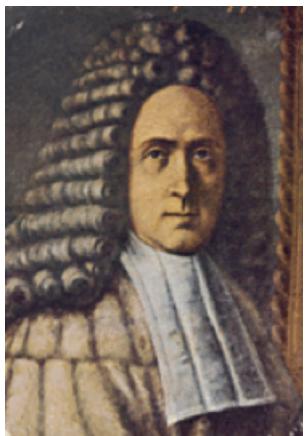
mensuplarına otropsi yapılırken, izleyen yıllarda otropsi yaygınlaşır.

O dönemlerde kralların yaşamları günlük notlar olarak yazılıyttaydı. O zamanlardan günümüze kadar gelen; Kral XIII. Louis’ye ait bilgiler şunlardır: Kralın onlarca yıldır diyaresi vardır. Diyare ile birlikte ateşinin, birden bire boşalan rektal absesinin olduğu kayıtlarda bulunmaktadır. XIII. Louis’ının 1642’de kanlı diyaresinin, ateşinin, abdominal ağrısının, perianal abse ya da fistüle bağlı olduğu rapor edilir. 1643’de 42 yaşında ölen kralın otopsisinde; ince bağırsakta ve kalın bağırsakta ülserler, abseler, fistül gelişimi saptanır. Raporda ileoçekol tüberküloz ya da regional ileitis olasılığından bahsedilmiştir (1,2).



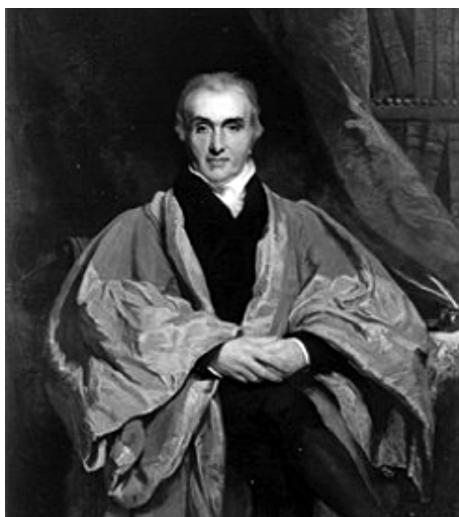
Kral XIII. Louis (1601-1643, Fransa Kralı)

1761'de Morgagni; 20 yaşındaki bir olgunun otopsisinde benzer bulguları saptar. Mezenterik lenfadenopati, ileum ve ileum'a yakın kolonda ülserasyonlar, erozyonlar, perforasyon tespit eder (3).



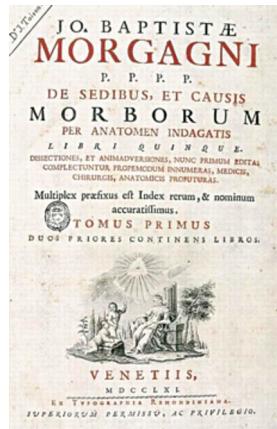
Giovanni Battista Morgagni (1682-1771)

Matthew Baillie'nin 1793'deki Morbid Anatomi kitabında İnfamatuvardan Bağırsak Hastalığına ait bilgiler ve çizimler yer alır. Abercrombie kitabında konuya ilgili çok önemli bilgileri meslektaşları ile paylaşır (1829). J. Cruveilher'in Anatomi-Patoloji Atlasında (Anatomie Pathologique du Corps Humain) da İnfamatuvardan Bağırsak Hastalığı konusunda detaylı bilgiler verilir (4-6).



Matthew Baillie (1761-1823)

19. yüzyılın özellikle ikinci yarısından sonra, özellikle İngiltere ve Amerika eksenli, konuya ilgili yayınların arttığını görüyoruz. İngiltere ve Kuzey Avrupa ülkelerinden oluşan belli



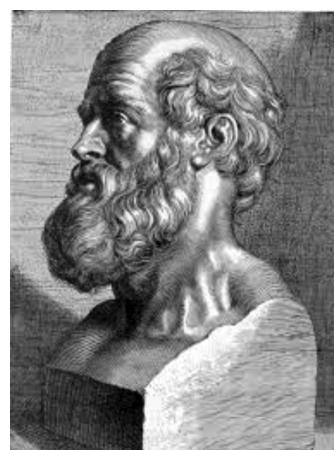
John Abercrombie (1780-1844)

coğrafik bölgede İBH olgularında artış olduğu dikkati çeker. Özellikle de Avrupa kökenli Yahudilerde (Askenazi) daha sık görüldüğü bildirilir.

20. yüzyılın ilk yılında ülseratif kollitis daha sık görülen bir hastalık iken, 20. yüzyılın ikinci yılında Crohn hastalığının daha sık görülür hale geldiği bildirilir.

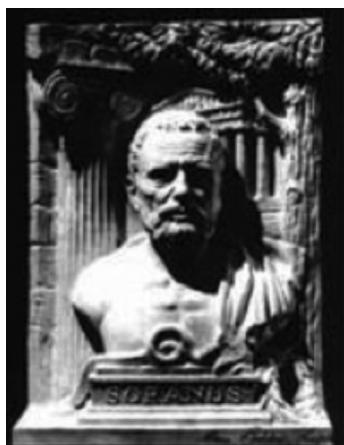
ÜLSESTITIF KOLİTİS

Orijini asırlar öncesine dayansa da günümüze ulaşan bilgi yoktur. Fakat Hippocrates (M.O. 460-377) diyarenin tek tip bulguları olan bir hastalık olmadığını bildiği gibi benzer klinik seyir de göstermediğini gözlemleriyle anlamıştı. Hippocrates kronik kanlı diyareden de bahsetmiştir. Fakat o zamanki bilgilerle diyarenin enfeksiyöz mü, non-enfeksiyöz mü olduğuna karar vermek mümkün değildi. O zaman diyarenin buluşıcı olup olmadığı konusunda da fikir yüretecilek bilgi birikimi yoktu (7,8).



Hippocrates (MÖ; 460-377)

Aretaeus (M.S. 80-138); Kapadokya'lı bu ünlü doktorun diyareni farklı tiplerini tanımlayarak geçmişten günümüze bazı bilgilerin aktarılmasında çok kıymetli katkıları olmuştur. Çölyak hastalığını da ilk tanımlayan hekim olduğunu söyleyen tarihçiler vardır. Efesli Soranus (M.S. 78-117) da diyarenin farklı tiplerini tanımlamıştır (9).



Efesli Soranus (78-117)

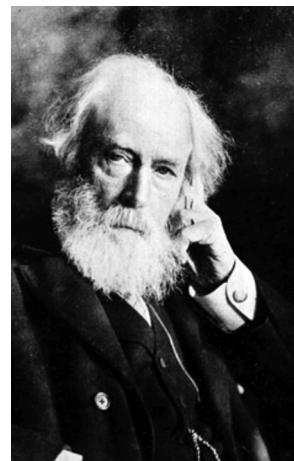
Thomas Sydenham (1624-1689), 1666 yılında devamlı kanlı dışkılama ile karakterize diyare tanımlamıştır. 1745'de diyetten süt ve ürünlerinin dışlanması ile ülseratif kolitisin iyileştiği bildiren Jean Cruveilhier (1791-1874) hazırladığı atlasta ülseratif kolitise ait örnek görüntüler ve bilgiye yer verir (10).



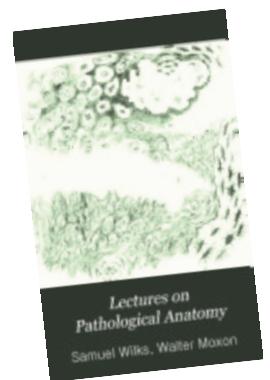
Jean Cruveilhier (1791-1874)

1859 yılında Londralı hekim Samuel Wilks (1824-1911) ülseratif kolitis'i ilk kez spesifik bir hastalık olarak tanımlar. Samuel Wilks 1875 yılında Moxon ile birlikte yazdığı kitapta da ül-

seratif kolitis olgularına yer verir. Wilks ve Moxon kolon ve rektumu tutan, mukozada ülser gelişimi ve kanama ile kendini gösteren bağırsak hastalığını "Simple ulcerative colitis" adı ile bildirmiştirlerdir (11).



Samuel Wilks (1824-1911)



Roma'dan Bertini 1882'de "ülseratif enteritis" olgusunu çekostomi ile tedavi ettiğini bildirir. 1887'de de Durante, ülseratif kolitisi bir olgusunu kolostomi ile tedavi ettiğini rapor eder.

Allchin 1885'de, Hale-White 1888'de ülseratif kolitis'in klinikini tanımladılar. Bu hastalığın nedeni olarak suçlanabilecek bir şey bulamadılar. "The origine of this ulceration is extremely obscure... it is not dysentery."

1893'de Mayo Robson ülseratif kolitisi bir hastasına yaptığı "Original colostomy" ile lokal tedavi yapmıştır.

1895'de Hale-White (Guy's Hospital) ülseratif kolitis ve karaçiger hastalığının birliktelliğini yayınlar (12).

R. F. Weir 1902'de ülseratif kolitisi olgusuna kolonik drenajı kolaylaştırmak için appendikostomi uygular. Weir bu olgusuna appendikostomiden potasyum permanganat irrigasyonu yapmıştır.

J. P. Lockhart-Mummery 1907'de, Londra'da yeni kullanıma giren ışıklandırılmış proktosigmoidoskopiyi kullanarak, ilk kez 36 ülseratif kolitisi olgunun 7'sinde adenokarsinoma gelişmiş olduğunu gösterir. J. P. Lockhart 1909'da "Royal Society of Medicine"de sigmoidoskopinin yararı konusunda bir sunum yapar. 1888-1907 yılları arası Londra Hastanelerinde

izlenen (Guy's, London, St. Mary, St. Thomas, Westminster) 317 olgunun verileri değerlendirilerek "Royal Society of Medicine" toplantılarından birisinde sunulur.



JP Lockhart Mummery (1875-1957)

Allchin "Familyal Ulcerative Colitis" olgularını bildirir.

Mathieu 1911 yılında Fransa'dan olgularını rapor eder. 1913'de Almanya'dan Adolf Schmidh'in yaptığı yayınlar görüşlür (13).

1913'de Paris'te yapılan "Congress of Medicine" de birçok ülkeden yapılan bildiriler dikkati çeker. Bu kongrede ülseratif kolitis tedavisinde ileostomi önerilir. 1915'de Hewitt ülseratif kolitisli bir hastada kolonik polipozis gelişğini bildirir.

Ülseratif Kolitis-Etyoloji

Mikrobiyal Faktörler

Hemolitik, non-hemolitik streptokoklar

Escherichia coli

Pseudomonas aeruginosa ve *Maltophilia*

Clostridium difficile, *perfringens*

Bacillus Morgagni

Shigella, *Staphylococcus*

Proteus vulgaris

Salmonella paratyphi

Viruslar, Parazitler (*Escherichia histolytica*)

Fungi, yeast

(*Histoplasma*, *Monilia albicans*, *Geotrichum*, *Blastomycosis*) gibi birçok faktör suçlanmıştır.

Psikojenik Faktörler

Ülseratif kolitis etyolojisinde özellikle 1930-1960 yılları arasında psikojenik ve psikoanalitik teorilerin gündeme hakim olduğunu görüyoruz. Ülseratif kolitis için özel kişilik tanımlamaları yapılmıştır. Nörojenik mekanizmaların da rolü üzerinde durulduğundan bazı hekimlerin pelvik "autonomic neurectomy" ve vagotomi uyguladığı da görüldü. Bu dönemde psikoterapi-psiko analiz en önemli yaklaşımlardır.

Canabis 1796 yılında bünyemizin emosyonel streslere karşı ortaya fizyolojik bir yanıt koyduğunu bildirir. Böylece tipta psikosomatik hastalıklar gündeme taşınır. 1900'lü yıllarda Pavlov ve Canon'un araştırmaları konuya ilginç hale getirir.

1930'da Murray'in, 1935'de Sullivan'ın yayınları psikojenik faktörlerin ülseratif kolitis'in etyopatogenezinde yeri olduğunu gündeme getirmiştir. Ülseratif kolitisli kişilerde ailevi psikolojik sorunların, kişisel sorunların, çalışma ortamına ait sorunların rolü olabileceği bildirildi. 1930-1950 arası ülseratif kolitise özgü bir kişilik tanımı da yapılmıştır.

1. Personalite gelişiminde gerilik
2. Aşırı bağımlılık
3. Kişiler arası ilişkilerde yetersizlik
4. Sevilmediğini, reddedildiğini, dışlandığını düşünme
5. Aşırı anne bağımlılığı (Deodorant çocuk)

Emosyonel stresslerin kolonda hiperemi, mukus sekresyonunda artış, kolonik motilité aktivitesinde artışa yol açtığı gösterildi (Almy ve ark 1947). Bu bulgular ülseratif kolitis ile psikojenik faktörlerin ilişkisini gösteren veriler olarak kabul edildi. Fakat zaman içinde psikojenik faktörlerin esas neden olmadığı ortaya konur. Psikojenik faktörlerin hastalıkta nüksleri tetikleyebileceğinin bildirilir. Çünkü yeni yapılan araştırmalar; psikoterapinin, psikanalitik tedavilerin, pelvik nörekotomy, vagotomi, prefrontal lobotominin etkinliği olmadığını ortaya koydu (1980).

- Besin ve polen allerjisi de ülseratif kolit etyolojisinde hala gündemde olan faktörlerdendir. Süt allerjisi 1920'lerde gündeme taşınır ve 1960'lı yillara kadarda gündemde kalır. Süt ve süt ürünlerinden hastalar uzak tutulur. Özellikle inek sütü allerjisinde gelişenimmünolojik yanıtta bozukluğun hastalığa neden olduğu öne sürülmüştür. Bazı olgularda süt ve süt ürünleri diyetten çıkarılınca iyileşme-

nin görülmesi bu teoriyi destekler nitelikte bulunmuştur. Günümüzde de konuya ilgi devam etmektedir (5).

- Anne sütü ile beslenen çocukların ülseratif kolitis ve Crohn riski daha düşüktür. Anne sütü ile beslenme için tüm kolaylıklar sağlanmalıdır. Çocukların inek sütü ile de beslenmesi önerilmez. Ülseratif kolitisli olgularda inek sütüne karşı gelişen antikor seviyesi yüksektir. Sütte bulunan birçok proteine karşı da antikor oluştugu gösterilmiştir. Bu nedenle süt ve süt ürünlerinin diyetten çıkarılması önerilmiştir.
- İntestinal Permeabilite bozulması da ülseratif kolitten sorumlu tutulmaktadır.
- Kalın bağırsak mikrobiotasındaki dengesizlik üzerine çalışmalar yoğun şekilde devam etmektedir.
- Genetik yatkınlığının olduğu bu hastalıkta gen mutasyonları olduğunu gösteren bilgi birikimi gün geçtikçe artmaktadır (14).
- Doğal ve kazanılmış immün yanıt sisteminde algılama ve değerlendirme hatasının gelişmesi
- Çevresel orjinli, bilmediğimiz binlerce maddenin de risk yaratabileceği tartışması gündemdedir. Örneğin sülfür tüketimi ile ülseratif kolitis arasında bir ilişki olabileceği iddiasının yarattığı tartışmalar devam etmektedir.

Diyete alınan sülfür bileşikleri lümende bulunan sülfat indirgeyen bakterilerce metabolize edilir. 20. yüzyılda yüksek oranda sülfür içeren diyetle beslenildiği bir gerçektir. Aşırı sülfür içeren diyetle beslenilmesi sonucu bağırsakta sülfür redukte eden bakteriler de artmıştır. Ülseratif kolitis olgularında bu durum açıkça ortaya konmuştur. Bakteriyel metabolizma sonucu açığa çıkan "sulfoxide" in kolon mukozası üzerine hasar yapıcı etkisi vardır. Bazı araştırmacılar Sulfoxidinin kolon epители üzerinde de etki ederek "Butyrate" ve kısa zincirli yağ asitlerinin epitel tarafından kullanımının bloke olduğunu ileri sürmektedirler. Böylece kolon epitelinin besin kaynağı olan kısa zincirli yağ asitlerinin kullanılamaması sonucu epitel hasarı oluşur. Bu hastalara SCFA (Short chain fatty acids) içeren lavman tedavileri yapılsa da olumlu sonuç alınamamıştır. Bu konudaki araştırma sonuçları çelişkildir (15).

Ülseratif kolitis de Crohn gibi; doğal beslenen, kırsal kesim halklarında az görülür. Bugün Afrika'nın kırsalında aşırı posalı diyetle beslenen, doğa ile iç içe, kucak kucaga yaşayan top-

lumlarda bu hastalık önemli bir sorun değilken batı ülkelerinde, şehirleşmenin arttığı gelişmekte olan ülkelerde, bu hastalık gün geçtikçe artan bir sorun olarak varlığını devam ettirmektedir. Bugün inflamatuvar bağırsak hastalığının ne etyolojisini ne de patogenezini bilmiyoruz. Bilinmeyenin bulunması için birçok bilim dalı yoğun bir çalışma içindedir. Bu bilim dalları; moleküler biyoloji, intestinalimmünloloji, moleküler genetik, gastrointestinal nöroendokrinoloji, geografik epidemiyoloji, genetik, intestinal biyoloji, inflamatuvar bağırsak hastalığı patolojisi, inflamatuvar bağırsak hastalığı yan daında uzmanlaşmış gastroenterolog. Herkes kendi işini, bildiği işi yapacak olursa, ne aradığını bilirse, kesin söyleyorum bilinmeyen bilinir hale gelecektir. Ne aradığımızı bilmeksek, nereye baktığımızı anlamazsa, bilmediğimiz işlere burnumuza sokarsak, bilinmeyeni bilmemiz de bulmamız da mümkün değildir (15).

Sigara İçme ile Ülseratif Kolitis Arasındaki İlişki

Ülseratif kolitisli olgularda sigara içme oranı %8, Crohn'lular da %42, kontrollerde ise %44 saptanmıştır. Ülseratif kolitlerin %48'i hayatlarında hiç sigara içmemiş, Crohn'luların ise %30'unun hiç sigara içmemiş olduğu tespit edilmiştir. 1976 yılında sigara içmeyi bıraktıktan sonra gelişen ülseratif kolitis olguları yayınlanmaya başlar. Bu olgularda; sigaraya başlayınca klinik tablonun düzeldiği, tekrar sigara kesilince tekrar hastalığın ortaya çıktığı görüldü. Bu olgularda nikotinli sakızla başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ülseratif kolitis eski sigara içenlerde sık görülenken hiç sigara içmemiş olnarda ise da ha az görülür.

AD Harries ve arkadaşları 1982, BM Calkins 1989'da yaptıkları çalışmalar sonunda şu kanya varırlar. "Smoking remained the only environmental factor which consistently was associated with IBD as a protective factor for UC and a risk factor for CD."

Ülseratif Kolitis'in Patolojisi

Ülseratif kolitis; diffüz mukozal-submukozal yerleşkeli, rektum-rektosigmoidden proksimale doğru yayılıarak tüm kolo-nu tutan, mukozanın kronik iltihap hücreleri ile (lenfosit, monosit, eozinofil-plazma hücreleri) infiltré olduğu, goblet hücre azalması, vasküler konjesyon ve kript abseleriyle karakterize diffüz, idiopatik bir hastaliktır.

Buie ve Bargen 1933 yılında vasküler trombotik olayların da

ülseratif kolitis'in etyopatogenezinde rolü olabileceğini biliyorlar.

Daha sonra ülseratif kolitis'te vasküler trombus arter ve venlerde inflamatuvar nekroz geliştiği bildirildi. Bu nedenle ülseratif kolitis'in etyopatogenezinde mikrotrombus ve inflamatuvar nekrozun rolü olabileceği de bildirildi. Bu sürecin başında kolonik flora orijinal mikroorganizmaların rolü olabileceği ileri sürülmüştür.

Etyopatogenezde ve tedavide yeni bir açılım sağlamak için birçok hayvan modelinde araştırmalar devam etmektedir. Deneyel kolitis çalışmalarının bilinmeyenin bilinmesine katkısı olacağının kesindir.

1920-1960 yılları arasında birçok hayvan modelinde nutrityon çalışması (Vit A, pantotenik asit, piridoksin'den yoksun diyet vs) yapılmıştır. Bu dönemde Lokal Shiga ve Staphylococcal toksini kullanımını, vazokonstrüktif ajan [Adrenalin Intraperitoneal (köpek) intravenöz stafylokokkus toksini (tavşan), intrarektal lizozim ve kollojenaz uygulaması yapılmıştır. Ayrıca lokal olarak kolona %4-10 asetik asit verilmesi, %50'lik alkol içinde trinitro-benzen sulfonik asit uygulaması da yapılmıştır. Oral olarak indometazin, mitomisin-C gibi ajanlar kullanılarak ta deneyel kolitis oluşturulmaya çalışılmıştır (13).

Ülseratif Kolitis Tedavisinde Geçmişten Günümüze Yolculuk

Bilgilerin ve yapılan işlerin yazılıp çizildiği 20 yüzyıldan günümüze dek yaşananlar ve uygulananlar gözden geçirilecek olursa; 1909'larda tedavinin diyet, kalomel, opium, "Tincture of hamamelis" ve çeşitli solüsyonların rektal yoldan verilmesinden (nişasta, opium, borik asit, gümüş nitrat gibi antibakteriyel olduğu kabul edilen maddeler) ibaret olduğu görülür.

1930-40'larda tedavide; kan transfüzyonu, diyette kısıtlamalar, domuzun mide ve barsağından hazırlanan ürünler, fekal streptokokkal aşılar, intravenöz tifo aşısı, polivalent anti dizi-zanteri serumu, antilizozimler, intra kolonik oksijen uygulaması ve potasyum permanganat ile kolonik irrigasyon gerçekleştirilmiştir.

Antibakteriyel olarak gümüş nitrat preparatları ve tannik asit kullanılmıştır. 1940'lı yıllarda da antibakteriyel olarak sulfonamidler gündeme gelir. Onları antibiyotikler, psikoterapi, psikanaliz, hipnoz izler. 1960'lı yıllarda sonra tedavide önemli yaklaşım farklılığı görülür. Genel durumun iyileştirilmesi için önceliği enteral ve parenteral nutrityon alır. Ayrıca psikoter-

apiye de tedavide yer verilir. Bu dönemde antiromatizmal bir ilaç olan sulfasalasin, 1940 yılında İsveç Kralı Gustav V'in muzdarip olduğu artritis'in tedavisi için Karolinska'da üretildi. Sulfasalasin'in ülseratif kolitis tedavisinde de etkin olduğunu kanıtlanması takiben tedavide yer alır. Daha sonra 5-amino-salisilik asit, antibiyotikler, antispazmodikler, ACTH, kortikosteroidler (Oral-Rektal 1955) tedavide gündeme gelirler.

1880'lerden itibaren cerrahi ülseratif kolitis tedavisinde gündeme yerini almıştır. Appendikostomi, çekostomi, ileostomi, segmental kolon rezeksiyonu, pelvik nörekotomy, timektomi, prefrontal lobotomi girişimlerinde de bulunulmuştur.

1930'lardan sonra proktokolektomi ve ileostomi çokça uygulanmıştır. 20 yüzyılın ikinci yarısında ise total kolektomi-ileo-anal anastomozis (ileal pouch'lu veya değil) uygulaması gündeme gelmiştir. Bu yaklaşım küratif sonuç vermiştir.

İlaçla tedavi konusundaki arayışlar hep devam etmiştir. 1974'de ülseratif kolitis tedavisinde azotipürin gündeme gelir (SC Truelove). 1990'lı yıllarda ülseratif kolitis'in tedavisinde yeni arayışlar devam eder. 1997'de Crohn hastalığı tedavisinde kullanılan "infliximab" ile yapılan çalışmalar 2005'de bu ilaçın ülseratif kolitis tedavisinde de etkili olduğunu ortaya koydu. Böylece ülseratif kolitis tedavide immünolojik mekanizmaların regülasyonunun önemi bir kez daha gündeme gelmiş oldu. Steroidler, immuran, infliximab konuya ilgili bilgilerin gelişimine katkıda bulundu (13,16).



S (Sidney) C. Truelove (1913-2002)

Önümüzdeki 10 yılda kolonik mikrobiota'nın da iyice öğrenilmesi ve immünolojideki gelişmelerle birlikte etyo-patogenzdeki bilinmeyenler bilinir hale gelecektir.

CROHN HASTALIĞI

Bu hastalıkla ilgili tanımların ilk kez M.S. 9. yüzyılda Alfred the Great (M.S. 849-899) tarafından yapıldığını tarihçiler bildirmektedir. 1612'de de bu hastalığa ait bulguların otopsi raporu olarak kayda geçtiği görülmektedir. 1769 yılında da GB Morgagni tarafından yapılan otopsi bulguları da bugün Crohn dediğimiz hastalığın bulguları ile örtüşmektedir. Sanders 1806'da, daha sonra Combe ve Sanders 1813'de ileo-kolik lezyonlarla karakterize hastalığı bildirmiştirlerdir.

1830'da bu hastalığın perianal, rekto-vajinal, rekto-vezikal fistüller gibi komplikasyonlara yol açtığı bildirilmiştir.

1913'de Sir T Kennedy Dalziel (Glasgow) yaptığı çalışmalar sonunda ilk kez bu hastalığın tanımlanmasını yapar. İnce bağırsak ve kolonda transmural inflamasyonun en önemli bulgu olduğunu bildirir. "Kronik interstisiyel enteritis" başlıklı makalesini yayınlar.

1914'de A. Lawen'de olayın kronik bir inflamasyon olduğunu, appendiks'in de olaya katıldığı tespit eder. "Appendicitis fibroblastic" ve kronik stenozan ileitis başlıklı makalesini yayarlar.

1931'de H. Mock, 1932'de T. S. Raiford lezyonu tümöral bir gelişime benzeterek "Tumor-like inflammatory lesions" "Tumors of the small intestine" olarak çalışmasını yayarlar (1,11).

Bu hastalığın Kuzey Amerika ile Kuzey Avrupa'nın bazı ülkelere özgü bir hastalık olduğu (İngiltere, İsveç) düşünülür. Yayınlanan yaynlarda Yahudilerde özellikle askenazilerde daha sık görüldüğü bildirilir. New Yorklu cerrah Berg konuya ilgili çalışmalar yaparak öncülük etmiştir. Bu nedenle de bu hastalık bazı hekimlerce "Berg's disease" olarak isimlendirilmiştir.

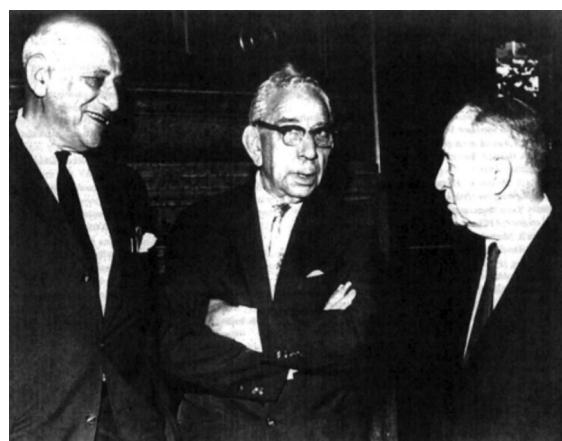
1932 yılında konuya ilgili çalışma yapan B. B. Crohn, L. Ginzburg, G. D. Oppenheimer bu hastalığın kliniğini, patolojisini detaylı bir şekilde ortaya koyarlar. Bu çalışmayı 1932'de "Regional ileitis" başlığı ile JAMA'da yayarlar. Aynı yıl içinde birçok merkezden bu hastalığı tanımlayan makaleler yayınlanır. Hollanda'dan FJ Nuboer "Kronik flagmanöz ileitis" olarak, New York'dan M. Golob "Kronik enfeksiyoz granüloma" adı altında yayın yapar (10,13,17).

1933'de Ralph Colp ilk kez bu hastalığın kolonda da yerleştiğini bildirir. İleoçkal fistula'lı bir olguyu da yayarlar. 1934'de Chicago'dan A. D. Bissell konuya ilgili önemli yayar yapar.

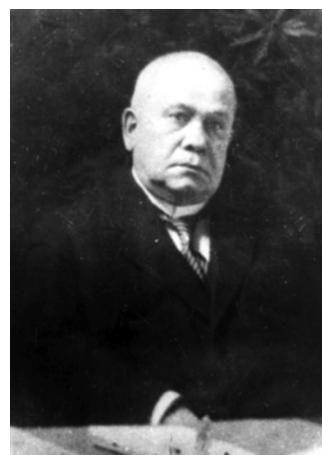
1933'de F. I. Harris "Chronic cicatrizing enteritis; Regional ileitis (Crohn)" başlıklı makalesini yayarlar.

Polonyalılara göre bu hastalığı ilk tanımlayan (1904) bilim adamı Polonya'lı A. Lesniowski'dir. Bu nedenle bu hastalığa "Lesniowski-Crohn's disease" demektedirler (18).

Bazı yazarlar da bu hastalık konusunda yoğun çalışmalar yapan üç kişinin hakkını yememek için bu hastalığa "C. G. O. disease" olarak adlandırırlar (Crohn, Ginzburg, Oppenheimer).



Dr. G. D. Oppenheimer, Dr. B. B. Crohn, Dr. L. Ginzburg



Antoni Lesniowski (1867 -1940)

A. Lesniowski

A. Lesniowski Polonya'nın ünlü bir cerrahıdır. Tıp eğitimini Varşova Üniversitesi'nde tamamlar (1890). Sonra Berlin'e gitmek üzere eğitimine devam eder. 1892-1912 yıllarında cerrah olarak Varşova'da çalışır. Üroloji konusunda uzmanlaşır, fakat yarınlarının çoğu inflamatuvar bağırsak hastalığı konusundadır.

1903-1905 arası inflamatuvar bağırsak hastalığı konusunda dört makale yayınlar. 1904'de "Warsaw Medical Society" toplantısında cerrahi specimenin terminal ileumda inflamatuvar tümör ve çıkan kolona fistülüzasyonla karakterize olan olgunu sunar. 1932'de Burrill Bernard Crohn, Leon Ginzburg, Gordon D. Oppenheimer bu hastalığı "terminal ileitis" olarak tanımlayınca zaman içinde "Crohn" olarak anılması yaygın hale gelir. Ama Polonyalılar bu hastalığa "Lesniowski-Crohn disease" derler. Lesniowski 1919-1936 yılları arasında Varşova Üniversitesi'nde cerrahi profesörü olarak çalışmıştır (19).



Leon Ginzburg (1898-1988)



Burrill Bernard Crohn (1884-1983)

B. B. Crohn

B. B. Crohn New York'da dünyaya gelir. 1907'de tip fakültesini bitirir. "The Mount Sinai Hospital"de patolojide eğitime başlar. Patolojide volanter asistan olur sonra fizyolojik kimya da çalışır. Böylece 1911 ile 1923 yılları arasında temel bilimlerde çalışır. Sonra Mount Sinai İç Hastalıkları'ndaki gastroenteroloji kliniğine şef olarak atanır. 1926'da akademik kadroya geçer. Bu hastanede 60 yıldan fazla bir süre çalışır.

Crohn 1953'de AGA başkanı olur. Amerikan Başkanı Dwight D. Eisenhower'in (ileitis'inin tedavisinde) doktorluğunu yapmıştır (1956).

Crohn 29 Temmuz 1983'de 99 yaşında vefat etmiştir.

İnce bağırsaklara özgü bir hastalık zannedilen Crohn hastalığının 1960'da Lockhart, Mummary ve Morson tarafından kolonu da tutabildiği bildirilir. Bu nedenle kolon tutulmuş olgulara kolonun Crohn hastalığı veya granülamatöz kolitis adı verilmiştir.

Kirsner; bu iki hastalığın aynı etyopatolojik yolu kullandığı görüşünü yayına geçirir ve 1969'da ulcerative colitis ve Crohn hastalığını iltihabı bağırsak hastalığı adı altında birleştirir (20-22).



Joseph Barnett Kirsner (1909-2012)

Crohn Hastalığında Patoloji

1938'de R. J. Coffey Crohn Hastalığını subakut veya kronik granülamatöz inflamatuvar gelişim gösteren intestinal stenoz ve fistül gelişimine yatkınlık gösteren bir hastalık olarak tanımlar.

1939'da G. Hadfield (İngiltere) ise bu hastalığı ileumda kalınlaşma, bağırsaktan karın duvarına, mesaneyeye fistül gelişimi, submukozada ve regional lenf düğümlerinde "Giant cell systems" dev hücrelerle karakterize granüلوم formasyonu, submukozada lenf yollarında ödem, dilatasyon gelişimi ile kenar dini ortaya koyan hastalık olarak tanımlamıştır.

1848'de S. Warren ve S. C. Sommers de bu hastalığı progresif, sklerozan, granülamatöz lenfanjitis olarak rapor etmişlerdir (2).

Rappaport's H, ve ark. 1951'de konuya ilgili bir çalışma yaparak Crohn hastalığındaki patolojik bulguları bildirmiştir;

- Mezenterde distrofik değişiklikler
- Terminal ileumda duvar kalınlaşması
- Enterik fistül
- Bağırsakta stenoz
- Aftöz, lineer ülserler
- Mukozada kaldırım taşı görünümü
- Lezyonların asimetrik dağılımı, lezyonlar arası mukoza normal görünümde olabilir.
- Histopatolojik incelemede granülom formasyonu
- Peyer plaklarını örten epitel hücrelerinde özellikle M hücreleri üzerinde ince çizik şeklinde ülserler

Crohn hastalığı her yaşı görülebilirse (Çocuk, genç, yetişkin, yaşlı) de, genellikle 35-55 yaş arasında görülür. Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinde görüleürse de en sık ileokolik bölgede görülür. Unutmamak gereklidir ki Crohn hastalığının klinik presentationı ülseratif kolitinden farklıdır.

Crohn hastalığının başlangıç semptom ve bulguları sinsi olabilir. Genellikle kendini ortaya koyuşu halsizlik, hafif ateş, artralji, eritema nodosum, piyoderma-gangrenosum, gelişme geriliği, akut artritis, ürolojik-jinekolojik yakınmalar, anoreksia nervosa, pellegra gibi gastroenteroloji dışı semptom ve bulgularla olabilir. Bazen de izah edilemeyen deri, adale, kemik, mesane, akciğer, yakınmaları ile kendini gösterir (20,23).

Ülseratif Kolitis ve Crohn Hastalığının Benzer - Farklı Yanları

Ülseratif kolitis tanısı alan olguların yaklaşık %5-10'unun yıllar sonraki değerlendirmelerde Crohn koliti olduğu ortaya konmuştur.

Benzerlikler:

Her iki hastalıkta da ailesel yatkınlık vardır. Ülseratif kolitlerin yaklaşık %20'sinde familyal anamnez vardır. Crohn hastalığı olanların ise %40'ında ailesel anamnez pozitifliği vardır. Ayrıca her iki hastalıkta benzer epidemiyolojik ve demografik özellikleri taşımaktadır.

Çoğu semptomların her iki hastalıkta da olduğu görülür (Karin ağrısı, diyare, kilo kaybı, rektal kanama gibi). Lokal ve sistemik komplikasyonlardan; kanama, perforasyon, toksik kolonik dilatasyon, eritema nodosum, piyoderma gangrenosum, artritis, karaciğer hastalığı, böbrek taşı her iki hastalıkta da görülür. Her ikisinde de amiloidozis gelişme riski vardır (Crohn'da daha çok olmak üzere). Her ikisinde de kanser gelişme riski vardır.

Farklılıklar

Ülseratif kolitis mukozal bir hastalıktır. Kolonun diffüz bir hastalığıdır. Rektumdan proksimale doğru gelişim gösterir.

Crohn ise transmural tutulum gösteren bir hastalıktır. Barsağın tüm katmanları hastalığa katılır. Mikroabse ve fistül gelişimi görülür. Histopatolojik olarak granülom ve lenfoid oluşumlar saptanır (Granülomlar non-kazeifiyedir). Histopatolojik bulgular barsağın tüm katlarında ve lenfoid nodüllerde görülür (ülser, granülom vs).

Transmural ülserler, lenfoid hiperplazi, lenfanjektazi, granüomatöz oluşumlar özellikli bulgulardır.

Ülseratif kolitis kolona sınırlıdır, çok nadir olarak ileum'un son kısmında dar bir bölgede hastalığa katılmış olabilir. Ülseratif kolitisde mukozal hasar devamlılık gösterir arada normal görünümlü alan olmaz.

Chron'da ise lezyon lokaldır, devamlılık göstermez arada normal görünümlü alanlar görülür. Perianal süpürasyon, fistül gelişimi (entero-kutaneöz, entero-enterik, entero-kolonik, entero-vezikal, entero-uterin) Crohn hastalığını karakterize eden bulgulardır. İmmün sistemi düzenleyen 6-merkaptopürin, azatiopürin, siklosporin, parenteral nutrisyon, parenteral hiperalimentasyon, Crohn hastalığı tedavisinde ülseratif kolitlerin daha etkilidir. Prokto-kolektomi-ileostomi ülseratif kolitis için küratif tedavidir. Crohn hastalığında ise aynı ameliyatın sonra nüks oranı %15'den fazladır (13).

Ülseratif kolitis ve Crohn hastalığının patogenezinde bazı yollar müşterek kullanılsa da etyolojik faktörün farklı olabileceği ya da aynı sorumlu faktöre konakçıların farklı yanıt vermesinin farklılaşmaya yol açması büyük olasılıktır (24).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Epidemiyolojisi

Konuya ilgili sağlıklı ve güvenilir veriler 1940'lı yıllarda oluşmaya başlar. Rochester Minnesota'da yıllık insidans ülseratif kolitis için 1934-1944 döneminde 100.000'de 6 iken, Crohn

hastalığı için 1935-1954 döneminde yıllık insidans 100.000'de 1,9 olarak rapor edilmiştir. İngiltere Cardiff'te yapılan bir çalışmada Crohn hastalığı için yıllık insidans 100.000'de 0,2 olarak bildirilmiştir. Houghton (Bristol) ülseratif kolitisin yıllık insidansını (her yıl görülen yeni olgu) 1953-54-55 yılları için yaklaşık 100.000'de 0,85, regional ileitis için 100.000'de 0,14 saptamıştır. Norveç orijinli bir çalışmada ise ülseratif kolitis için yıllık insidans (1945-1955 arası dönem için) 100.000 kişide 1,2 olarak için saptanmıştır. Lindenber ve Aagaard 1940-1951 dönemi için yıllık insidansı 100.000'de 1,6 olarak bildirmiştirlerdir (Danmarka). 1960'da Acheson Amerika'da yaptığı bir çalışmada regional ileitis, ülseratif kolitis veya non-spesifik enteritis'in Yahudiler'de dört kat daha sık görüldüğünü tespit etmiştir. I. Iversen ve ark. Danmarka'da 1961-1966 döneminde inflamatuvar bağırsak hastalıkları için yıllık

insidansı (UK-Crohn) 100.000'de 7,3 olarak bulurlar (16,18, 21,22).

İsveç'te belli bir bölgede yapılan bir çalışmada; Crohn hastalığının yıllık insidansı 1956-1967 döneminde ilk altı yıl için 100.000'de 2,5, ikinci altı yıl için ise yıllık insidans 100.000'de 5 bulunmuştur. Bu tablo yükselen bir trendi göstermektedir. 1980'de Mendelsohn'un yaptığı bir çalışmada İBH'nın her iki cinsteki (E/K) aynı sıklıkla görüldüğü saptanır. Bu hastalığın zengin batı toplumlarında, Avrupa'da Anglo-sakson kökenliilerde, İskandinav ülkelerinde sık görüldüğü bildirilir. 1990'lı yıllarda USA Baltimore'da Crohn insidansı 100.000'de 3, Kopenhag'da 100.000'de 1,3, Cardiff (İngiltere) 100.000'de 4,8, Wales, Scotland için de 100.000'de 1,2-4,8. Tel-Aviv için 100.000'de 1,8 yıllık Crohn insidansı bildirilmiştir. Hindistan (Penjab) da ülseratif kolit için yıllık insidans 100.000'de 6'dır.

Inflamatuvar bağırsak hastalığı etyolojik yaklaşım ve tedavi

Dönem	Yaklaşım	Tedavi
1880-1910	Toksemi (UK)	KMnO ₄
1910-1930	Neoplasm (CD) Enfeksiyon "Intestinal diplostreptococcus"	Otolog aşısı
1930-1940	Baciller dizanteri Coliformlar <i>E. histolytica</i> Besin allerjisi Yetersiz beslenme Psikojenik (UK)	Antidizanterik serum <i>E. coli</i> aşısı Antiamibik tedavi Diyette eliminasyon Vitaminler Psikoterapi
1940-1950	<i>S. necrophorus</i> <i>Lymphopathia venereum</i> Konnektif doku bozukluğu (UK) Anormal fekal flora	Rektal oksijen Sulfonamidler Sulfasalazin Normal fekal enema
1950-1960	Kolinergic hiperaktivite Immunolojik mekanizmalar Genetik Lizozyme, pankreatik enzim (UK) Psikojenik (CD)	Antikolinergic ACTH, steroid
Crohn hastalığı	Abdominal travma Lymphangitis Vasküler iskemi Anormal bağırsak motilitesi İmmün mekanizmalar	Steroid
1960-1970	İmmün yetersizlik Genetik faktörler Çevre kirliliği Bakteri (Mycobacteria)	Uzun süre anne sütüne devam

UK: Ülseratif kolitis. CD: Crohn hastalığı.

Bu hastalığın; şehir merkezlerinde kırsal kesimden daha sık görüldüğü, beyaz ırkta sık görüldüğü, Amerika ve Avrupa'da yaşayan Yahudilerde daha sık görüldüğü, genetik yatkınlığın söz konusu olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur (24).

A. Ekbom ve ark. İsveç'te 1991'de yaptıkları yayında yıllık insidansı Crohn için 100.000'de 4-8, ülseratif kolitis için 100.000'de 15-20 olarak bildirdiler (18).

Dünyada IBH için yıllık insidansın 100.000'de 3-20 arasında olduğu söylenebilir. İsrail'de İBH Askenazi (Avrupa kökenli Yahudi) lerde Sefarad (Kuzey Afrika ve Asya orijinli) lerden daha sık görülüyor. İBH; 1950'lili yıllarda dünyanın belli bölgelerinde, zengin, sanayileşmiş, modern tarzda beslenen şehirlilerin hastalığı olarak kabul edilirken artık günümüzde bu hastalık her toplumda az ya da çok görülebilmektedir. Özellikle son yıllarda Brezilya, Türkiye, Güney Kore gibi batı tarzı beslenen ülkelerde İBH'nın görülmeye sıklığı artmıştır (25).

Düşük insidans bölgelerinden yani köylerden şehirlere göç edenler kaçınılmaz olarak büyük şehirlerde varlığını sürdürürken çevresel riskleri almaktadırlar. Crohn hastalığı da endüstriyel, zengin toplum hastalığı olarak görülür. Crohn'un ayrıca soğuk iklim bölgelerinde de sık görüldüğü bildirilmiştir. İBH görülmesinde sosyo-kültürel farklılıkların, diyet alışkanlıklarının, iklim farklılıklarının, etnik farklılıkların da rolü üzerinde durulmaktadır.

Özellikle Crohn hastalığında familyal yatkınlığın önemi, gen mutasyonlarının saptanması ile yeni çalışmaların kapısı da açılmıştır. Ayrıca ülseratif kolitiste de genetik yatkınlığın gösterilmesi araştırmaların hızlanması sağlanmıştır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı konusunda yapılan çalışmalardan her gün yeni bir haber bekliyoruz.

Yirminci yüzyılın birinci yarısında ülseratif kolitisteki artış yeri ikinci yarıda Crohn'a bırakılmıştır. Sorunlar 21. yüzyılın sorunları olarak devam etmektedir. Yapılacak iş bilimsel çalışmaların kalitesini yükselterek daha derinlemesine araştırmalar yapmaktadır.

Diş macunu ve içерdiği mikropartiküllerin Crohn etyoljisinde rolü olduğu üzerinde çok durulmuştur. Tricalcium phosphate ve guanin partiküllerinin epitele geçerek Crohn'a benzer lezyonlar yaptığı gösterilmiştir. İntestinal lenfatiklere talk enjekte edilince de Crohn'a benzer bulgular geliştiği görülmüştür. Bazı bilim adamları yiyeceklerle milyarlarca titanyum, aliminyum, silikon oksid mikropartiküllerinin alındığını

bildirmiştir (1996-2000). Crohn hastalığında intestinal permeabilite bozulur, bu nedenle lümenden yoğun antijenik bir hareket oluşur. Böylece bu antijenlere karşı ciddi immunolojik yanıt oluşur. Crohn olgularında doğal (innate) savunma sisteminde yetersizlik yanı sıra genetik ve çevresel faktörlerin de rolü olduğu ileri sürülmüştür (1,15).

Mycobacteria avium paratuberculosis'i Crohn hastalığının etyolojik ajanı olarak ileri süren çalışmalar vardır. Mycobacteria avium paratuberculosis (MAP) gevış getiren hayvanlarda (Johne's disease) Crohn'a benzer hastalığa neden olmaktadır. ABD'de ineklerin %6'sında MAP pozitif olup bu ajanın primatları da enfekte ettiği bilinmektedir (Hermon-Taylor J et al. Can J Gastroenterol 2000;14:521-39). Bu konunun anlaşılmasına katkıda bulunacak yeterli veri yoktur.

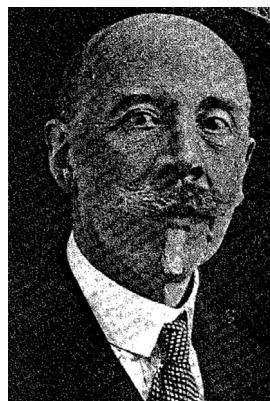
"Attenuated measles vaccine" ile aşılamanın Crohn için risk yarattığı bile iddia edilmiştir.

Çevresel birçok faktör innate immün savunma sistemi yanında kazanılmış (akkiz) immün savunma sistemini de etkilemektedir. Özellikle sanayi devrimi ile birlikte beslenme tarzı değişen şehir insanlarında gastrointestinal flora farklılaşmaya başlamıştır. Kırsal kesimde yaşayan insanlarda inflamatuvar bağırsak hastalığının görülmeye sıklığının şehirlerden az olduğu fark edilir. Yapılan flora çalışmalarında şehirlerde yaşayanlarda Bacteroidesler artarken, Bifidobacteria'nın azlığı görülmür.

Aşırı karbonhidrat tüketiminin Crohn riskini artturabileceği rapor edilmiştir. Aşırı yağlı diyetin de Crohn için risk teşkil ettiği bildirildi. Diyetteki yağ, bakteriyel antijenlere bağlanarak immun sistemin uyarılmasına neden olup sonra da oluşan yanıtla Crohn gelişebileceği öne sürülmüştür (4).

İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra batıda görülen refah döneminde beslenme tarzının değişimi (rafine gıdalar, posasız diyet, protein-yağdan zengin diyet), sanitasyon sorunlarının çözümü (temiz su, sabun, kanalizasyon) çocukların topraktan bulaşan parazitler ile enfestasyonun görülmemesi de immün sistem üzerinde olumsuz etki ederek inflamatuvar bağırsak hastalığı gelişimine katkıda bulunduğu izlenimiaratmıştır. Helmintler immün sistemi regule eden sitokinlerin (interleukin-4 ve 13) salınımını artırırlar, regülatuvlar T cell indükler, TH1 Tip inflamatuvar yanımı baskılarlar. Bu nedenle helmintler ülseratif colitis ve Crohn hastalığı tedavisinde kullanılmıştır. Trichiurus suis, hatta domuz parazitleri ile aktif Crohn hastalığında yapılan tedavide %70 oranında remisyon sağlanmıştır (Am J Gastroenterol 2003).

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI ve YOLDAKİ KÖŞE TAŞLARI



Prof. Dr. Jean VERHOOGEN
(Belçika Gastroenteroloji Derneği Başkanı)

ARCHIVES & MANUSCRIPTS
SA | OMG | B. 1
WELLCOME LIBRARY

1^{er} CONGRÈS INTERNATIONAL
DE GASTRO-ENTÉROLOGIE
BRUXELLES
Du 8 au 11 aout 1935

INFORMATIONS ET RAPPORTS

SOMMAIRE

A) Informations.

1. Comités.
2. Réglement du Congrès.
3. Projet de Statuts de la Société Internationale de Gastro-Entérologie.
4. Ordre des séances du Congrès.
5. Secrétariat du Congrès.

B) Rapports sur les questions mises à l'ordre du jour du Congrès.

I. LES GASTRITES.

Rapporteurs : MM. Hurst (Londres), Zweig (Vienne), Berg (Hambourg), Moutier (Paris), Lion (Paris), Konjetzny (Hambourg), Paschoud (Lausanne).

II. LES COLITES ULCEREUSES GRAVES NON AMBIAENNES.

Rapporteurs : MM. Gallart-Momès (Barcelone), Snapper (Amsterdam), V. Dall'Acqua (Milan), Bj. Vimstrup (Copenhague), Goiffon (Paris), Lardennois (Paris), Donati (Milan).

(Voir la table des matières à la fin du volume I)

BRUXELLES

Secrétariat général du Congrès
64, rue de la Concorde, 64

1935

1920-1940 Arası Amerika ve Avrupa Yayınları

- Hurst AF. Ulcerative colitis. Guy's Hospital Report 1921;71:26.
- Rolleston H. Chronic ulcerative colitis. Proc R Soc Med 1922;16:91.

- Smith CE. Pathology of colitis. California and Western Medicine 1925;23:1311.
- Lynch JM, Felsen J. Non-specific ulcerative colitis. Arch Intern Med 1925;35:433.
- Spriggs E. Chronic ulceration of the colon. QJM 1934;3:549.
- Bargen JA. Experimental studies on etiology of ulcerative colitis. JAMA 1924;83:32. Diplostreptococcus'un etyolojideki rolü üzerine deneyel bir çalışma. Bargen daha sonra yaptığı çalışmalarla etyolojide thrombusun rolü üzerinde durur ve "Thrombo-ulcerative colitis" tanımını gündeme getirir.
- Murray CD. Psychogenic factors in the etiology of ulcerative colitis. Am J Dig Dis 1930;180:239.
- Sullivan AJ, Chandler CA. Ulcerative colitis of psychogenic origin. Yale J Biol Med 1932;4:779.
- 1930-1960 arası dönemde psikoloji ve ülseratif kolitis ilişkisi üzerinde önemle durulmuştur. Tedavide psikoterapi ve psikiyatrik tedavi önemli yer almıştır (12).
- Benson RE, Bargen JA. Chronic ulcerative colitis as a cause of retarded sexual and somatic development. Gastroenterology 1943;1:147-59.
- Kirsner JB, Sheffer AL, Palmer WC. Studies on amino acid excretion in man. V. Chronic ulcerative colitis and regional ileitis. J Clin Invest 1950;29:874-80.
- Sloan WP Jr, Bargen JA, Gage RP. Life histories of patients with chronic ulcerative colitis: a review of 2.000 cases. Gastroenterology 1950;16:25-38.
- Kirsner JB, Palmer WL. Ulcerative colitis: considerations of its etiology and treatment. J Am Med Assoc 1954;155:341-6.
- Wells C. Ulcerative colitis and Crohn's disease. Ann R Coll Surg Engl 1952;11:105-20.
- Rappaport H, Burgoyne FH, Smetana HF. The pathology of regional enteritis. Mil Surg 1951;109:463-502.
- Levy R, Wilkins H, Herrmann J, et al. Experiences with prefrontal lobotomy for intractable ulcerative colitis; preliminary report. J Am Med Assoc 1956;160:1277-80.

1960-1970

- Lockhart-Mummery HE, Morson BC. Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. Gut 1960;1:87-105.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955;2:1041-8.
- Morson BC, Pang LS. Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis. Gut 1967;8:423-34.

1970-1990

- Karush A, Daniels G, Flood C. Psychotherapy in chronic ulcerative colitis. Philadelphia Sounders, 1977.
- Helzer JE, Chammas S, Norland CC, et al. A study of the association between Crohn's disease and psychiatric illness. Gastroenterology 1984;86:324-30.
- Hellers G. Crohn's disease in Stockholm county 1955-1974. A study of epidemiology, results of surgical treatment and long-term prognosis. Acta Chir Scand Suppl. 1979;490:1-84.
- Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. Hum Pathol 1983;14:931-68.

- Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. Br Med J 1974;4:627-30.
- Present DH, Korelitz BI, Wisch N, et al. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. N Engl J Med 1980;302:981-7.

1990-2010

- Powell JJ, Harvey RS, Thompson RP. Microparticles in Crohn's disease--has the dust settled? Gut 1996;39:340-1.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med 1997;337:1029-35.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 1999;340:1398-405.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353:2462-76.

KAYNAKLAR

1. Kirsner JB. The historical basis of the idiopathic inflammatory bowel diseases. Historical review. Crohn's & Colitis Foundation of America, Inc. Inflammatory Bowel Disease 1995;1:2-26.
2. Baron JH. Inflammatory bowel disease up to 1932. Mt Sinai J Med 2000;67:174-89.
3. Giovanni Battista Morgagni. http://en.wikipedia.org/wiki/Giovanni_Battista_Morgagni
4. Janowitz HD. Inflammatory bowel disease after 1932. Mt Sinai J Med 2000;67:190-7.
5. De Dombal FT. Ulcerative colitis: definition, historical background, aetiology, diagnosis, naturel history and local complications. Postgrad Med J 1968;44:684-92.
6. Jean Cruveilhier. http://en.wikipedia.org/wiki/Jean_Cruveilhier
7. http://en.wikipedia.org/wiki/Aretaeus_of_Cappadocia
8. http://en.wikipedia.org/wiki/Rufus_of_Ephesus
9. Bujalkova M. Rufus of Ephesus and his contribution to the development of anatomical nomenclature. Acta Med Hist Adriat 2011;9:89-100.
10. Kirsner JB. Historical origins of current IBD concepts. World J Gastroenterol 2001;7:175-84.
11. Kirsner JB. Historical aspects of inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 1988;10:286-97.
12. Farmer RG. The clinical evolution of inflammatory bowel disease, 1960-2010: an eyewitness account. Am J Gastroenterol 2010;105:1922-4.
13. Kirsner JB. Inflammatory bowel diseases at the University of Chicago--early experiences: a personal historical account. Inflamm Bowel Dis 2005;11:407-16.
14. Ozen SC, Dagli U, Kılıç MY, et al. NOD2/CARD15, NOD1/CARD4, and ICAM-1 gene polymorphisms in Turkish patients with inflammatory bowel disease. J Gastroenterol 2006;41:304-10.
15. Korzenik JR. Past and current theories of etiology of IBD: toothpaste, worms, and refrigerators. J Clin Gastroenterol 2005;39(4 Suppl 2):S59-65.
16. Kirsner JB. Historical origins of medical and surgical therapy of inflammatory bowel disease. Lancet 1998;352:1303-5.
17. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. Gastroenterology 1991;100:350-8.
18. Ekbom A. The changing epidemiology of IBD. In: Cohen RD (Ed). Inflammatory Bowel Disease, Clinical Gastroenterology. Springer Science+Business media, LLC 2011;17-26.
19. Antoni Leśniowski. http://en.wikipedia.org/wiki/Antoni_Le%C5%9Bniowski

20. Mount Sinai Archives Collections Selected: Crohn, Burrill B, M.D. http://library.mssm.edu/services/archives/archives_collections/crohn.shtml#top
21. MAP & Crohn's Disease research. <http://www.crohns.org/research/>
22. History of Inflammatory Bowel Disease. <http://www.oumedicine.com/ou-inflammatory-bowel-disease-program/about-us/history-of-ibd>
23. Waggoner WH. Dr. Burrill B. Crohn, 99, an expert on disease of the intestinal tract. <http://www.nytimes.com/1983/07/30/obituaries/dr-burrill-b-crohn-99-an-expert-on-diseases-of-the-intestinal-tract.html>
24. Hoffman R. Inflammatory bowel disease update. <http://www.drhoffman.com/page.cfm/170>
25. Aktan H, Paykoç Z, Ertan A. Ulcerative colitis in Turkey: clinical review of sixty cases. *Dis Colon Rectum* 1970;13:62-5.

world congress of gastroenterology

WASHINGTON, D. C.
UNITED STATES OF AMERICA
MAY 25-31, 1958

COMMITTEES OF ORGANIZATION
OF THE
WORLD CONGRESS OF GASTROENTEROLOGY

CENTRAL COMMITTEE

H. L. Bockus	Chairman
J. A. Bargen	Vice Chairman
H. M. Pollard	Secretary General
C. J. Barborka	Finance—Communications
G. G. McHardy	Treasurer—Scientific Exhibits
A. H. Aaron	Public Relations—Commercial Exhibits
D. L. Wilbur	Program
S. M. Jordan	Program
W. L. Palmer	Program

ARCHIVES & MANUSCRIPTS
WELLCOME LIBRARY

III. PANEL DISCUSSION

MALABSORPTION SYNDROMES

Moderator: Dr. A. M. Snell (U.S.A.)
Panelists: Drs. E. E. Wollaeger (U.S.A.); H. A. Weijers (Netherlands); F. Hernandez Morales (Puerto Rico); Margot Shiner (Great Britain); F. Milanes (Cuba); J. M. French (Great Britain); C. E. Butterworth (U.S.A.); D. Adlersberg (U.S.A.); R. Blomstrand (Sweden); and H. Mogena (Spain)
Summarizer: Dr. Chester Jones (U.S.A.)

IV. PANEL DISCUSSION

NUTRITION AND ITS EFFECT ON THE LIVER AND PANCREAS

Moderator: Dr. P. Gyorgy (U.S.A.)
Panelists: Drs. G. Wilgram (Canada); J. Caro (France); G. S. Davidson (U.S.A.); C. Berman (So. Africa); H. Ducci (Chile); Carlos Tejada (Guatemala); S. Zubiran (Mexico); M. M. Forell (Germany); J. Waterlow (British West Indies); and Ian J. Wood (Australia)
Summarizer: Dr. R. Kark (U.S.A.)

V. PANEL DISCUSSION

INTESTINAL INFECTIONS

Moderator: Dr. Charles Jones (U.S.A.)
Panelists: Drs. E. Neter (U.S.A.); N. Svartz (Sweden); J. Taylor (Great Britain); and W. H. Dearing (U.S.A.)
Summarizer: Dr. W. Ewing (U.S.A.)

VI. PANEL DISCUSSION

INTESTINAL INFESTATIONS

Moderator: Dr. G. G. McHardy (U.S.A.)
Panelists: Drs. E. C. Faust (Colombia); J. G. Basnuevo (Cuba); M. M. Brooke (U.S.A.); R. Armas Cruz (Chile); and R. Elsdon-Dew (So. Africa)
Summarizer: Dr. W. W. Frye (U.S.A.)

VII. FINAL REMARKS

EXPRESSION OF APPRECIATION
H. M. POLLARD, SECRETARY GENERAL

UNTIL WE MEET AGAIN
H. L. BOCKUS, CHAIRMAN

II. PANEL DISCUSSION

EPIDEMIOLOGIC AND CLINICAL FEATURES OF PEPTIC ULCER DISEASE THROUGHOUT THE WORLD

Moderator: Dr. Walter L. Palmer (U.S.A.)
Panelists: Drs. Reinhold Boller (Austria); J. M. de la Vega (Mexico); F. Avery Jones (Great Britain); Sara M. Jordan (U.S.A.); A. Lambling (France); J. Valencia Parpacen (Venezuela); F. P. Antia (India); Geraldo Siffert (Brazil); Bernard Wissmer (Switzerland) and G. Garrido Klinge (Peru)
Summarizer: Dr. M. I. Grossman (U.S.A.)

WORLD CONGRESS OF GASTROENTEROLOGY

BULLETIN

Meeting With
AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION
and
AMERICAN GASTROSCOPIC SOCIETY

TUESDAY—MAY 27, 1958

2000 TOTAL ATTENDANCE IS EXPECTED FOR CONGRESS

X-RAYS

By last Sunday evening, 1113 individuals had arrived and signed in for the World Congress of Gastroenterology, combined with meetings of the American Gastroscopic Society, and American Gastroenterological Association, the Gastroenterology Research Group, and the American Association for the Study of Liver Diseases.

Many more were expected to arrive on Monday; and the total attendance will all of participants, including observers, partial registrants, students from nearby medical schools, and interns, taking in some of the scientific sessions, may come close to 2000.

The press has referred to the

(Please Turn to Page 2)

AVAILABLE NOW!
 AT A.G.A. BOOTH
 SHERATON PARK LOBBY

TICKETS FOR THE FIFTY-NINTH ANNUAL BANQUET
 of the
AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION

Friday, May 30, 1958
 Cocktails—7:30 P.M.
 Banquet—8:30 P.M.

WELLCOME LIBRARY

DR. HENRY L. BOCKUS

RCA TRANSCRIPTIONS OF THE WORLD CONGRESS

Registrants of the World Congress, through the generosity of the Radio Corporation of America, will receive a recorded transcription of certain proceedings of the Congress. This has been made possible through the kindness of Mr. Manny Sacks, Vice President of RCA.

Tape recordings of panel discussions will be transferred to long-playing records. An introductory musical number by the Howard University Choir will be included. As a finale, there will be another musical offering by the Le Ballet Espagnol. These records will be included in appropriate albums, or mailed to all physicians registering at the Congress.

MOTOR POOL COOPERATION

CARICATURES BY FREYRE

The World Congress is privileged to enjoy the presence of Sr. Rafael Freyre, a leading caricature artist from Mexico, whose works frequently appear in the outstanding newspapers of that country.

Sr. Freyre contributes to this edition of the Congress Bulletin several sketches of very active participants in these proceedings. Others will appear in the final edition of the Bulletin on Thursday morning, May 29th.

GASTROENTEROLOGY RESEARCH GROUP
 Program of Spring Meeting—Thursday, May 29, 1958
 West Ballroom, Sheraton Hotel
 Washington, D.C.
 1:30 P.M.

GENERAL SUBJECT: Physiology of Exocrine Pancreatic Function

MODERATOR: Dr. Morton I. Gershman
 U.A. Center and University of California, Los Angeles

PARTICIPANTS: Dr. J. Earl Thomas
 College of Medical Evangelists
 Dr. Lowell E. Hokin
 University of Wisconsin
 Dr. A. A. Harper
 University of Durham Medical School
 King's College, Newcastle-upon-Tyne, England
 Dr. J. Eric Jorpes and Dr. Victor Wadström
 Karolinska Sjukhuset, Stockholm, Sweden

6:00 DINNER AND SOCIAL HOUR Park Room and Club Room, Sheraton Hotel
 \$7.00 Per Person—Available at Desk in Sheraton Park Hotel
 All Interested Physicians and Investigators are cordially invited to attend.

ADDITIONAL SCIENTIFIC EXHIBITS

The World Congress has added to the scientific section, the exhibits numbered, titled and exhibited as listed below. These should be included in the catalog which begins on page 53 of the official Congress program.

34—ASPIRIN AND ACP IRRITATION OF STOMACH, Dr. David Shiffman
 35—NEUROPHYSIOLOGIC MECHANISM OF EMESIS / ANTI-EMESIS: SITE OF ACTION OF ELECTRIC AND ANTI-EMETIC AGENTS, Dr. Wang
 36—NEOPLASMS OF THE STOMACH OTHER THAN CARCINOMA, Dr. Harold L. Thompson
 37—BOWEL NORMALIZATION, Dr. G. McHardy

MAIL CALL!

Registrants expecting mail or messages, should check at the World Congress Registration Desk.

PROCEEDINGS OF THE WORLD CONGRESS OF GASTROENTEROLOGY, and the 59th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association containing stimulating symposia, panels, discussions and original contributions presented at the meetings by gastroenterologists from all over the world, an up-to-date, comprehensive and authoritative presentation, profusely illustrated, is available in book form for your permanent record. Subscription blanks and further information at a special booklet set up by the Williams and Wilkins Company, the Commercial Exhibits Section of the World Congress.

ARCHIVES & MANUSCRIPTS
WELLCOME LIBRARY

WORLD CONGRESS OF GASTROENTEROLOGY

TOTAL ATTENDANCE MAY REACH 2000

(From Page 1)

World Congress as one of the greatest gatherings of medical minds in history. Correspondents representing publications from many countries are attending specifically in the press section at the Sheraton Park and Sheraton Hotels, in Washington. Various governments are watching the conduct of these meetings, and asking for reports, which will assist their own doctors and scientists in solving problems relating to gastric ulcer, cirrhosis, and cancer.

Associate Justice of the United States Supreme Court, William O. Douglas, struck the keynote of the World Congress theme, in his address last Saturday evening to the Seventeenth Annual Banquet gathering of the American Gastroscopic Society.

"There is no one who can get closer to the people than the doctor," said Justice Douglas. "They are the best evangelists we have of the democratic way of life. We must make them, rather than the military, our representatives and spokesmen. They can best carry the democratic ideal to peoples of the earth."

SPEAKERS

Speakers who have slides to illustrate their talks at the scientific sessions of the Congress, are asked to have their slides delivered as early as possible to the Speakers' Bureau, Room 108-C of the Sheraton Park Hotel.

FASHION SHOW

Ushers for the Ladies Fashion Show of the World Congress have been announced by Mrs. T. S. Sappington, Chairwoman of the Ladies Committee on Local Arrangements. They are: Mrs. John Kauffmann; Mrs. John Duchez; Mrs. C. David Cooper; Mrs. John M. Evans; Mrs. Joseph Rauh; Mrs. Frank McCulloch; Mrs. Robert A. Schulman; Mrs. Alan Bralove; Mrs. Peter Murphy; Mrs. John Kneipp.

WELLCOME LIBRARY

ARCHIVES & MANUSCRIPTS

WORLD CONGRESS OF GASTROENTEROLOGY

ANNUAL BANQUET

THE GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE
 UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA
 Thursday Evening, May 29, 1958

SHOREHAM HOTEL

Former graduate students, fellows, residents, and faculty are invited.
 (Ladies, of course.)

Tickets may be purchased in the lobby of the Sheraton Park Hotel.

IMPORTANT NOTICE!
UNNUMBERED BANQUET TICKETS
 You Will Need A Table Number!

Holders of tickets which do not bear table numbers for the World Congress of Gastroenterology Banquet, tonight, are requested to apply as early as possible today, to the Ladies Committee Desk, across from the Congress Registration Desk, in the Sheraton Park Hotel lobby.

All tables at the Banquet are assigned. The Ladies Committee will give you a table number, if it does not now appear on your banquet ticket.

PLEASE DO IT EARLY TODAY!

DR. H. MARVIN POLLARD

DR. SARA JORDAN

DR. G. C. McHARDY

DR. F. GALLART MONES