

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Striktürler

Çağdaş KALKAN, Murat TÖRÜNER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

TANIM

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere birbirinden farklılıklar gösteren iki tip kronik non-infeksiyöz gastrointestinal inflamatuvar hastalığı kapsar.

Ülseratif kolit; kolonik mukozaya sınırlı arada sağlam segment bırakmaksızın diffüz yüzeyel tutulum gösterirken, Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistem mukozasını transmural ve segmenter tarzda tutabilir. Her iki hastalık da akut alevlenmeler ve remisyonlar ile seyreder ve birçok gastrointestinal sistem dışı tutulum gösterdiklerinden sistemik hastalıklardır (1). Crohn hastalığı başlıca ileokolik (%41-55), ince bağırsak (%30-40) ve kolonik (%14-26) tutulum göstermektedir (2). Ülseratif kolitte ise vakaların %40-50'de distal, %40'da sol kolon tutulumu ve %20'de pankolit görülür. Pankolitli hastaların pek az bir kısmında, "backwash ileitis" tarzında terminal ileumda inflamasyon görülebilir (3).

EPİDEMİYOLOJİ

Ülseratif kolit ve CH'ye insidansı coğrafik bölgelere ve aynı bölge içinde yaşayan popülasyonlara göre büyük farklılıklar gösterir. Ülseratif kolit insidansı 2-10/100.000, prevelansı 35-100/100.000; CH insidansı 1-6/100.000 ve prevelansı 10-100/100.000 arasında değişir. Türkiye'de Crohn hastalığı prevelansı 47/1.000 ve ülseratif kolit prevelansı 79/1.000 olarak bildirilmiştir. En sık 15-25 yaşları arasında görülür, 55-65 yaşlarında da ikinci kez pik yapar (4-5).

CROHN HASTALIĞI

Crohn hastalığı tipik olarak terminal ileumu veya kolon mukozasını tutsada, ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemi tutabilen, genellikle segmenter tarzda tutulum gösteren ekstraintestinal bulgularıda olan bir hastalıktır. Crohn hastalığı tüm duvar katmanlarını tutan ülserasyon ve inflamasyon ile karakterizedir ve genellikle remisyon ve alevlenmeler ile seyreder. Alevlenmeler genellikle daha önce tutulmamış bağırsak segmentlerin tutulumu ile gider, aktif dönemde komşu mezenter ve lenf nodlarını da tutabilir. Endoskoik görüntülemelerde mukozal ödemli ve hiperemik olup normal mukozal yapının bozulduğu izlenir. Başlangıçta küçük aftöz ülserlere benzeyen fokal mukozal ülserler vardır. Hastalığın ileri evresinde tipik transmural inflamatuvar süreç, %40-60 olguda nonkazeöz granülomlar, ülserasyonlarda derinleşme, fibrozis, duvar kalınlaşması ve barsağın uzun eksenine paralel uzanan lineer ülserasyonlar sonucunda kaldırım taşı görünümü gelişir. Tutulum gösteren bağırsak anslarının, çevresindeki sağlam bağırsak arasından keskin bir sınır ile ayrılması tipiktir. Birden fazla bağırsak segmenti etkilendiğinde arada kalan bağırsak normal görünüm de ise bu durum skip area olarak adlandırılır (6-7).

Crohn hastalığı klinik olarak inflamatuvar, obstrüktif-stenozan ve fistülizan penetran olarak üç tipe ayrılır. İnflamatuvar formda ishal, karın ağrısı, kilo kaybı ve ateş ön plandaki bulgulardır. Stenozan formda ise intestinal obstrüksiyon bulguları tabloya hakimdir ve bunlar genellikle tekrarlayıcıdır (6).

%20-30 olguda darlıklara bağlı obstrüksiyon gelişir. İntestinal obstrüksiyonun sebebi önceleri inflamasyona bağlı ödem ve spazm olabileceği gibi, tekrarlayan alevlenmelerle ve hastalığın ilerlemesi ile ortaya çıkan fibrozise bağlı striktür de olabilir (6).

Crohn hastalığında ülserasyonlar submukoza, muskularis mukoza ve serozaya penetre olabilir ve bunun sonucunda enteroenterik, enterovezikal, enteromezenterik, enterokütanöz, rektovajinal, perianal fistüller gelişebilir (%19). %3 olguda serbest perforasyon tablosu görülebilir. Tutulan bağırsak segmentleri arasında lokal abseler oluşabilir. Mezenter, yağ birikimi ile kalınlaşmış ve retrakte görünümündedir. Mezenterik lenfadenomegali tablosu mevcuttur. Crohn hastalığı fibrotik değişiklikler yaparak iyileşir ve bunun sonucunda da striktürler oluşur.

Striktürler sıklıkla sağlam bağırsak segmentleriyle ayrılır (skip lezyonlar) ve rijit stenotik segmentlerde peristaltizmin bozulduğu gözlenir. Ayrıca mezenterik inflamatuvar infiltrasyona bağlı ortaya çıkan ayrılmış loop görüntüleri ya da mezenterik lenf nodlarında büyümeye bağlı ekstrasinsik kompresyon gibi indirekt bulgular da izlenebilir (8-10).

Crohn hastalığında inflamasyon patogenezi büyük oranda aydınlatılmış olmasına rağmen striktür gelişiminin patogenezi konusunda farklı görüşler ileri sürülmüştür. Temel NOD2/CARD 15 mutasyonlarına sahip hastalarda; striktür, erken başlangıçlı hastalık, ileit ve fistüllere daha sık rastlanır, bu durum patogeneizde multifaktöriyel etyolojileri destekler niteliktedir. Olguların hızlı seyrinde genetik ve çevresel etmenlerin rolü büyüktür. Birinci derece yakınlarında Crohn tanısı olup aile öyküsü olanlarda striktürel Crohn hastalığının daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Crohn hastalığında uzun süreli şiddetli hastalık varlığının ve ileoçekal tutulumun daha fazla stenozla sonuçlandığı da bilinen bir diğer gerçektir (11,12, 29,30).

Crohn hastalığında striktür gelişimi kronik transmural intestinal inflamasyonun bir sonucudur. İnflame bölgede yer alan intestinal mezenkimal hücreler, inflamatuvar hücreler ve sitokinler patogeneizde önemli rol oynar. Yapılan tüm prospektif çalışmalarda Crohn hastalığının seyrinde %30 oranında striktür gelişimi izlenmiş ve striktür gelişimine bağlı bağırsakta kısmi veya tam tıkanıklık için cerrahi tedavi gerekliliği vurgulanmıştır (11,12).

Crohn hastalığında cerrahi için major endikasyonlar; obstrüksiyon ile birlikte fibrotik striktür, medikal tedaviye dirençli fistül, perforasyon, apse oluşumu, kanama, malignite, medikal tedaviye yanıt başarısızlığı, çocuklarda büyüme geriliği şeklinde sıralanabilir (13,14).

Cerrahi rezeksiyon, özellikle kısa segment striktürü veya fistülize hastalığı olanlarda yaşam kalitesini arttırmak için etkili yöntem olabilir. Ancak, bağırsak rezeksiyonu sonrası nüks riski nedeniyle bağırsaklar mümkün olduğu kadar korunmalıdır (14-16).

Crohn hastalığında cerrahi uygulanacak ise bağırsaklarda semptomlara neden olan (kanama, perforasyon veya obstrüksiyon) bölgeye yönelik cerrahi girişim tercih edilmelidir.

Cerrahi seçiminde laparotomi yanında özellikle uzman ellerde laparoskopik cerrahi ve rezeksiyon uygulanabilir. Yapılan çalışmalarda laparotomi ve laparoskopi karşılaştırılmış ve morbidite, hastanede kalış süresi ve maliyet açısından laparoskopi üstün bulunurken, 3 aylık takipte iki yöntem arasında yaşam kalitesi açısından fark saptanmamıştır. Yine yapılan çok merkezli çalışmalarda Crohn hastalarında ameliyat sonu dönemde yapışıklıklara bağlı bağırsak tıkanmalarının hastalığın nüksü ile karıştığı gözlenmiş, bu sorunların önlenmesinde en etkili yolun ise laparoskopik cerrahi olduğu vurgulanmıştır (20).

Yine bir diğer tedavi basamağı olan infliksimabın, tedavide bir seçenek olarak ortaya çıktığı fistülüzen Crohn hastalarında cerrahi müdahaleye duyulan ihtiyaç üzerine çok çeşitli çalışmalar yapılmış 1993-2004 yılları arasında primer olarak Crohn tanısı konan "US Nationwide Inpatient Sample" (NIS) hastalarının verilerine dayanarak yapılan çalışmada sağ kolon rezeksiyonu ile ince bağırsak rezeksiyonu oranları arasında interval değişikliği saptanmamış, sol kolon rezeksiyonu ve rektal rezeksiyon oranlarında anlamlı düşüş saptanmış ancak perianal apse drenajı ve ince bağırsak fistüllerinin cerrahi onarım oranında anlamlı artış saptanmamıştır (17-19).

Striktür gelişmiş hastalarda cerrahi dışında balon dilatasyon hasta semptomlarını rahatlatan bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir meta-analizde balon dilatasyonu uygulanan hastaların %86'sında başarılı olunduğu, 33 aylık takiplerde %58 oranda etkinliğini koruduğu gösterilmiştir. Yine aynı analizde striktür uzunluğunun 4 cm'den kısa olmasının balon dilatasyonunun etkinliğini arttırdığı belirtilmiştir (16).

Striktür gelişmiş hastalarda cerrahi tedavide izlenen bir başka yöntem de striktüroplastidir.

Striktüroplastisi striktür gelişmiş bağırsak segmentinin longitudinal kesilip, transvers olarak dikilmesidir. Bu yöntem özellikle tekrarlayan cerrahi girişimlerde veya tekrar cerrahi riski yüksek hastalarda kısa bağırsak sendromundan hastayı koruması ve striktür nedeni ile semptomatik olan hastanın rahatlaması açısından önemli bir yöntemdir. Yapılan çok merkezli bir çalışmada toplam 1124 striktüroplastisi uygulanan 314 hastanın takip sonuçları şu şekilde özetlenmiştir; %66 hastaya beraberinde başka bir bağırsak segmentine rezeksiyon uygulanmış, bunlarda toplam morbidite %18 olarak saptanmış, yaşlılarda ve preoperatif kilo kaybı olanlarda risk yüksek olarak değerlendirilmiştir, yedi yıllık takipte ise tekrar cerrahi gereksinimi %34 olarak belirlenmiştir (13,20,21).

Crohn hastalığında anastomoz gerektiren tüm cerrahi girişimlerde komplikasyon ve rekürrens oranları yüksektir. Halbuki hekimlerin ve hastaların tercihleri her zaman stomadan kaçınmak lehinedir. Terminal ileumdaki Crohn hastalığında sağ hemikolektomi, kolonu tutan Crohn hastalığında ise total kolektomi ve ileorektal anastomoz standart cerrahi tedavi yöntemidir (21-23).

Ülkemiz İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Derneği'nin de üyesi bulunduğu Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonunun (ECCO) 2010 yılında yayınladığı klavuzu (38) dikkate alacak olursak; aktif inflamasyonun olmadığı, obstrüktif semptomları olan, lokalize ileoçekal Crohn hastalığında tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyondur. Jejuno-ileal Crohn hastalığında eğer darlık olan bölge 10 cm ve altındaysa striktüroplastisi uygun bir yöntem olabilir, ancak 10 cm'den uzun olan darlıklarda bu yöntem önerilmez. Yine aynı organizasyonun yayınladığı klavuzda, Crohn hastalığında kolonik darlıklara yaklaşımda eğer kolonda kolonun 1/3'ünden daha az bir alanda darlık mevcutsa kolonik segmenter rezeksiyon önerilmektedir. Çoklu segmentlerde darlık olması durumunda ise karar gastroenterolog, hasta ve işlemi yapacak cerrah tarafından tartışılarak verilmelidir. Kolondaki darlık bölgesi 4 cm ve altında ise veya ileoçekal cerrahi rezeksiyon sonrası oluşan darlıklarda balonla dilatasyonda önerilen teknikler arasındadır (38).

ÜLSERATİF KOLİT

Ülseratif kolit, kolon mukozasının ve submukozasının yüzeyel kesimlerinin ödematöz, ülsero-inflamatuvar bir hastalığı-

dır. Lezyonlar tipik olarak %95 olguda rektumdan başlar, yayılımı distalden proksimale doğrudur ve tutulum devamlılık gösterdiğinden lezyonun başladığı ve bittiği yer arasında sağlam bölgeler yoktur. Mukozal ülserler fulminan hastalık dışında, ender olarak submukozayı geçer (24).

Ülseratif kolitte hedef organ kolondur ve %80 olguda sadece rektum veya rektosigmoid tutulum görülür. Sadece rektum tutulursa ülseratif proktit veya hemorajik proktit diye de isimlendirilir. Sadece rektum ve sigmoid kolon tutulursa distal tutulumlu ülseratif kolit denir (25).

Splenik fleksuraya kadar olan bölge tutulursa sol kolon tutulumlu, çekuma kadar olan tüm kolon tutulursa pankolit, transvers kolon da tutulursa (rektum + sigmoid + inen + transvers) yaygın tutulumlu ülseratif kolit denir. Vakaların %40-50'sinde distal, %40'ında sol kolon tutulumu ve %20'inde pankolit görülür. Pankolitli hastaların çok az bir kısmında "backwash ileitis", gelişir.

Mukozada vasküler konjesyon, ödem, yüzey mukoza hücreleri, kript epiteli ve lamina propriyada, mononükleer hücre baskınlığında inflamasyon hücrelerinin infiltrasyonu vardır. Epitel hasarı, yüzey epitel hücrelerinin kaybı ülserasyonlara neden olur. Kriptlerde epitel ve goblet hücre kaybı, kript distorsiyonu ve dallanması (rejenerasyon) ve kript abseleri görülür. Crohn hastalığından farklı olarak granülom yoktur. İyileşmiş hastalarda submukozal fibrozis sekel olarak izlenebilir (26-28).

Ülseratif kolitin uzun dönem komplikasyonlar; striktür, displazi ve kolon kanseridir. Ülseratif kolitte striktür gelişimi Crohn hastalığına göre daha seyrek saptanan bir durumdur.

1982-2002 yılları arasında yapılan çok merkezli bir çalışmada striktür gelişim oranı %2-%14 arasında rapor edilmiş, striktür gelişimin en önemli belirleyicisi olarak ta hastalık süresi gösterilmiştir. Ülseratif kolit'teki striktür gelişim etyolojisi açısından benign ve malign striktürler olarak ikiye ayrılabilir (29-31) ancak unutulmamalıdır ki ülseratif kolit hastalarında görülen kolonik striktürlerde her zaman displazi ve neoplazi gelişimi akla getirilmelidir.

Benign striktürler tekrarlayan inflamasyon ataklarına bağlı gelişebilir. Bu striktürlerin gelişiminde ülseratif kolitli hastaların yaklaşık %10'unda görülen kas hipertrofisi suçlanmaktadır. Oluşan striktürler çoğunlukla rektosigmoid kolonda görülür ve obstrüksiyon semptomlarına yol açar. Striktür varlığı, endoskopik biyopsi ile aksi kanıtlanana kadar malign ola-

rak değerlendirilmelidir. Obstrüksiyon semptomlarının devamlı olduğu veya malignite dışlamasının tam olarak yapılamadığı durumlar, striktürlerdeki cerrahi endikasyonlardır.

Ülseratif kolit ile ilişkili kolonik striktürlü hastalarda, özellikle striktürler splenik fleksuranın proksimalinde lokalize ise, yüksek indeksli malignite şüphesi vardır. Bir çalışmada kolon striktürlü hastalarda malignite oranı %24 olarak saptanmıştır. Üstelik ülseratif kolitli hastalarda; kanser ile ilişkili striktürlerin, kanserle ilişkisizlere göre ilerlemeye daha eğilimli oldukları saptanmıştır. Endoskopik görünüm benign-malign striktür ayrımının yapılmasında güvenilir değildir, multipl biyopsiler alınması önerilir. Karsinoma, mukoza biyopsilerinde saptanamayabilir. Bu yüzden striktürün cerrahi rezeksiyonu, özellikle uzun süreli hastalıklarda, önerilir (32-35).

Ülseratif kolit hastalarında izlenen ve striktür gelişimine göre daha sık rastlanan bir diğer cerrahi komplikasyon da obstrüksiyon gelişimidir. 1982 ile 2002 tarihleri arasında izlenen ülseratif kolitli hastalarda rastlanan obstrüksiyon sıklığı %12-

26 arasında rapor edilmiş striktür gelişiminde olduğu gibi bu komplikasyonda da hastalık süresinin major belirleyici olduğu vurgulanmıştır (36).

Gerek striktür gelişimi gerek obstrüksiyon gelişiminde olsun ülseratif kolit hastalarında seçilen cerrahi prosedür tipik olarak uç ileostomili subtotal kolektomi şeklindedir. Ancak komorbiditesi olan hastalar, kolektomiyle ilişkili cerrahi stresi tolere edemeyebilirler. Bu durumda veya gebe hastalarda diverting loop ileostomi ile blow-hole kolostomi planlanabilir. İleostomi proksimal intestinal içeriği yönlendirir. Blow-hole kolostomi, kolonun deliği olarak görev yapar ve kolonu perforasyondan korur (37).

İnflamatuvar döngü çözülünce, bağırsakların nutrisyonel durumu bazale döner. İmmunsupresan tedaviden bağımsız kalınabilir, daha sonra intestinal devamlılığı sağlayıcı cerrahi düşünülebilir. Elektif vakalarda, cerrahi gereksinimi olan çoğu ülseratif kolitli hastada total proktokolektomi ve IPAA (ileal pouch anal-anastomosis) tercih edilir.

KAYNAKLAR

1. Kaymakoglu S. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. ed. Ökten A. Gastroenterohepatoloji, Nobel Tıp Kitabevi: İstanbul. 2001:189-211.
2. McClane SJ, Rombeau JL. Anorectal Crohn's Disease. Surg Clin North Am 2001;12:169-83.
3. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 2010;105:501-23.
4. Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Mendeloff AI. Trends in the incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. Dig Dis Sci 1984;29:913-20.
5. Özderin Özin Y, Ülker A. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları. In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U (eds). Gastroenteroloji 1. basım. Ankara TGV Yayını. 2002;283-7.
6. Sailer J, Peloschek P, Schober E, et al. Diagnostic value of CT enteroclysis compared with conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. AJR Am J Roentgenol 2005;185:1575-81.
7. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. Gastroenterology 1990;99:956-63.
8. Saibeni S, Rondonotti E. Imaging of the small bowel in Crohn's disease: A review of old and new techniques. World J Gastroenterol 2007;13:3279-87.
9. Fraser GM, Findlay JM. The double contrast enema in ulcerative and Crohn's colitis. Clin Radiol 1976;27:103-12.
10. Laufer I, Hamilton J. The radiological differentiation between ulcerative and granulomatous colitis by double contrast radiology. Am J Gastroenterol 1976;66:259-69.
11. Burke JP, Mulsow JJ, O'Keane C, et al. Fibrogenesis in Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2007;102:439-48.
12. Lichtenstein GR, Olson A, Travers S, et al. Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2006;101:1030-8.
13. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, et al. Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease: a randomized trial. Ann Surg 2006;243:143-9; discussion 50-3.
14. Neufeld D, Keidar A, Gutman M, Zissin R. Abdominal wall abscesses in patients with Crohn's disease: clinical outcome. J Gastrointest Surg 2006;10:445-9.
15. Poritz LS, Rowe WA, Koltun WA. Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. Dis Colon Rectum 2002;45:771-5.
16. Hassan C, Zullo A, De Francesco V, et al. Systematic review: Endoscopic dilatation in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:1457-64.
17. Dietz DW, Laureti S, Strong SA, et al. Safety and longterm efficacy of strictureplasty in 314 patients with obstructing small bowel Crohn's disease. J Am Coll Surg 2001;192:330-7; discussion 7-8.
18. Doherty GA, Bennet G, Patil S. Meta-analysis of mesalamine in the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease (abstract). Gastroenterology 2009;136:A-522.
19. Cho SM, Cho SW, Regueiro M. Postoperative management of crohn disease. Gastroenterol Clin North Am 2009;38:753-62.
20. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. Gastroenterology 2007;132:1672-83.
21. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, et al. Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease: a randomized trial. Ann Surg 2006;243:143-9; discussion 50-3.

22. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009;136:441-50 e1; quiz 716.
23. Regueiro M. Management and prevention of postoperative Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1583-90.
24. Robert JH, Sachar DB, Aufes A, et al. Management of severe hemorrhage in ulcerative colitis. *Am J Surg* 1990;159:550-5.
25. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997;40:775-81.
26. Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, et al. 5-Aminosalicylic acid as enemas or suppositories in distal ulcerative colitis? *J Clin Gastroenterol* 1988;10:406-9.
27. Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F, et al. Review article: treatment of mild to moderate ulcerative colitis and pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 4):13-9.
28. Freeman HJ. Age-dependent phenotypic clinical expression of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:774-7.
29. Louis E, Michel V, Hugot JP, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 2003;52:552-7.
30. Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2011;17:3204-12.
31. Blonski W, Buchner MA, Lichtenstein GR. Inflammatory bowel disease therapy: current state-of-the-art. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:346-57.
32. Clark M, Colombel JF, Feagan BC, et al. American Gastroenterological Association Consensus Development Conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, 21-23 June, 2006. *Gastroenterology* 2007;133:312-39.
33. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
34. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:103-10.
35. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, et al. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003;125:320-7.
36. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:760-5.
37. Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:79-84.
38. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28-62.



Konsültasyon ya da Son Umut (1808), Thomas Rowlandson)