

ÖNSÖZ

Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği'nin (TKRCD) faaliyetleri arasında önemli yer tutan bilimsel kitap yayımlanmasının son halkası olan "İltihabi Bağırsak Hastalıkları" isimli bu kitabı, ülkemiz sathına yayılmış çok sayıda uzmanlaşmış meslektaşımızın kullanımına sunmaktan mutluluk duyuyoruz.

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları'nın (İBH) yönetiminin multidisipliner özellik göstermesi, kitabın hazırlık aşamasında başta gastroenteroloji bilim dalı olmak üzere, farklı disiplinlerle ortak çalışma yapılmasını gündeme getirdi. Bu çerçevede, "İltihabi Bağırsak Hastalıkları Derneği" nin çatısı altında bulunan ve konunun uzmanı olan gastroenterolog meslektaşlarımız, kitabın ilgili bölümlerini hazırladılar. Diğer taraftan patolojik anatomi, radyoloji, psikiyatri, çocuk gastroenterolojisi ve stoma bakımı konuları da, bu alanların çok deneyimli isimleri tarafından hazırlandı.

Kitap incelendiğinde, günlük uygulamalardan, karmaşık İBH olgularına, ostomi'lerin bakım ve komplikasyonlarından, hastaların psikiyatrik sorunlarına kadar konuyla ilgili tüm öğelerin, her disiplinden uzmanlar tarafından ele alındığı görülmektedir. Bu özellikleri ile kitabın, konuyla ilgili farklı disiplinlerden meslektaşlarımızın yanı sıra, aile hekimleri ve pratisyen doktorlar için de yararlı olacağı kanısındayız.

Katkıda bulunan tüm yazarlara, kitabın hazırlanması ve basılmasında yardımını esirgemeyen Ali Raif İlaç Sanayi AŞ. yetkililerine ve bilhassa, başlangıçtan beri kitapla ilgili her türlü sorunda yanımızda olan Sn.Tuna Gül'e, TKRCD adına teşekkür ediyorum.

TKRCD adına kitabın editörlüğünü üstlenen değerli hocalarım Tarık Akçal, Sümer Yamaner ve İsmail Hamzaoğlu'na, bu güzel kitabı ortaya çıkarmak için verdikleri yoğun uğraşı için şükranlarımı sunuyorum.

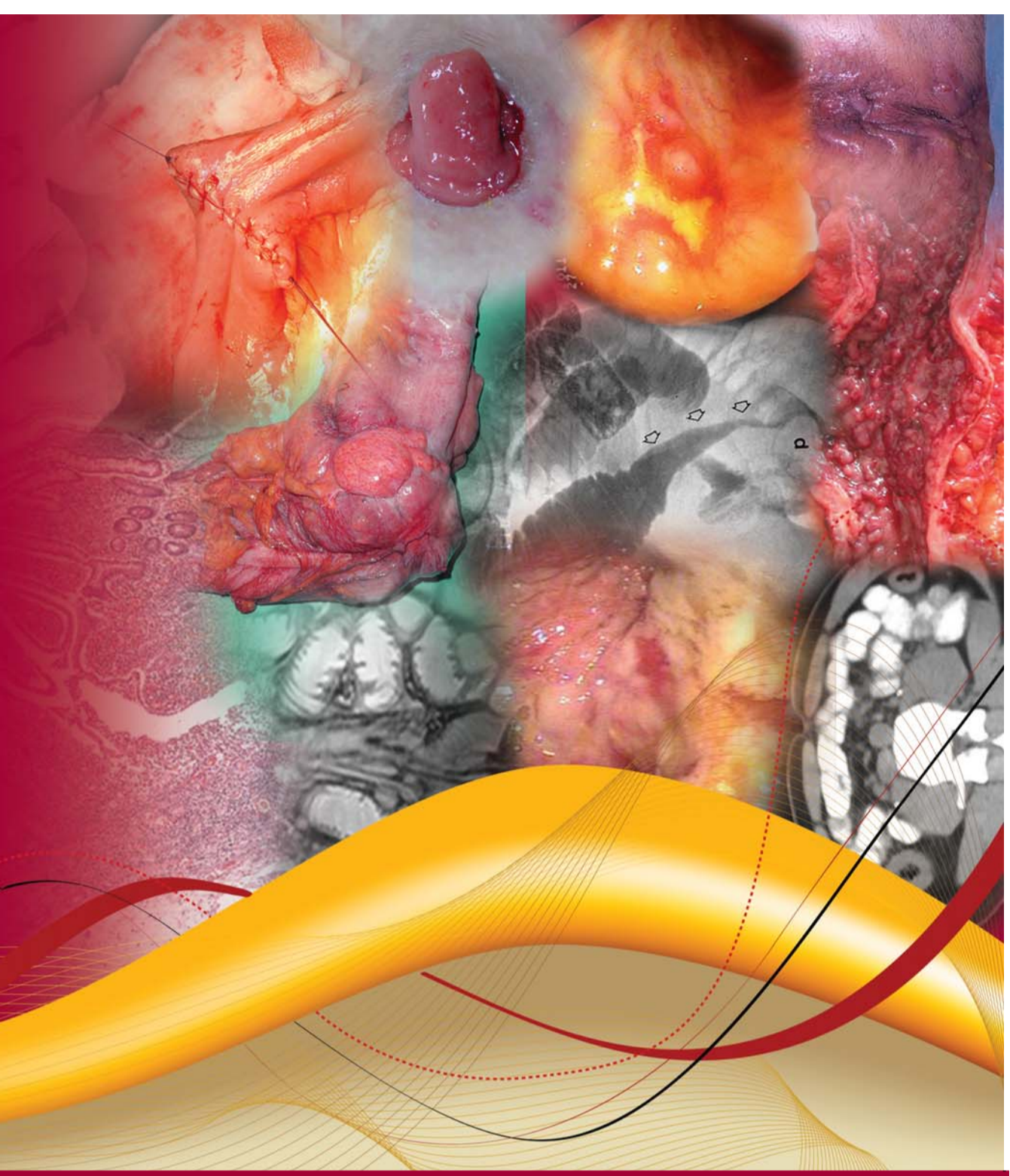
Saygılarımla.

Dursun Buğra
TKRCD Başkanı

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI



EDİTÖRLER
Tarık AKÇAL
Sümer YAMANER
İsmail HAMZAOĞLU



İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

AKÇAL
YAMANER
HAMZAOĞLU

GİRİŞ - TARİHÇE

Dr. Tarık Akçal

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

Hippocrates'in yazılarında tanımlamış olduğu anal fistül olgularının, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) kaynaklı olduğunu söylemek mümkün olmasa da, bu hastalarda aynı zamanda kanlı ishal varlığı ve opium içeren ilaçlardan faydalandıklarının yazılmış olması, **İBH** tarihçesinin, kesinlik içermemekle birlikte, bu döneme kadar gidebileceğini düşündürmektedir.^{1,2} Ancak **Ulcerative colitis** ismi ilk kez 1859'da, Guy's Hospital'de, Sir Samuel Wilks tarafından bir otopsi sunumunda kullanılmıştır.³ Yüzyılın sonlarında ülseratif kolitin (ÜK) klinik ve patolojik özellikleri anlaşılmaya başlamış ve endoskopik görüntülerin elde edilmesi, mikroskopinin ve kolonun radyolojik olarak görüntülenmesinin tanı amaçlı kullanımı, çekostomi, apendikostomi, kolostomi ve ileostomi tarzındaki tedavi girişimleri, konu hakkındaki bilgilerimizi genişletmiştir.^{4,5,6,7}

1940 yılında **sulphasalazine**, ilk etkili ilaç olarak tedaviye katılmış ve zaman içinde kullanımı genişlemiştir.^{8,9} Mount Sinai'de yapılan bir çalışmada, steroid'lerin 1949'da kullanıma girmesine kadar geçen "steroid öncesi" dönemde, genel olarak hastaların %43'ünün kaybedildiği gösterilmiştir¹⁰ ve bu dönemde cerrahi girişim önemli bir tedavi aracı olmuştur. Ancak steroid'lerin kullanıldığı dönemde; sürvi %90'lara çıkmış, %40 hastanın cerrahiye ihtiyaç duymadığı, ileostomi gereken hasta oranının %30 civarında bulunduğu saptanmıştır.¹¹

Şiddetli akut kolit olgularında, Ehrenpreis ve Ericsson, hastalığın erken döneminde kolektomi

girişimini önermişler ve iyi sonuçlar bildirmişlerdir.¹²

1950'de Birmingham'da B.Brooke ve Cleveland'da Crile ile Turnbull, eşzamanlı olarak, bugün de yaygın biçimde kullandığımız, stoma torbasına uyum ve peristomal cildin korunması açısından ciddi faydalar sağlayan **Brooke** tipi ileostomi tanımladılar.^{13,14}

1950 başlarında, Truelove ve Witts,¹⁵ ÜK hastalarında kortikosteroid uygulaması ile etkili sonuç alınan bir klinik çalışma yayınladılar. Bu dönemde toksik dilatasyon gelişen olgularda acil kolektomi, hayati önem taşımaktaydı.

1960'lara gelindiğinde ÜK'nın elektif cerrahi tedavisi, sadece **proktokolektomi+kalıcı ileostomi** veya **total kolektomi+ileo-rektal anastomoz** seçeneklerinden oluşmaktaydı. Ancak, ileo-rektal anastomoz girişimi, kalıcı stomadan kaçınmak için rektumu korurken, hastalığın devamlılığına yol açmak ve kanser oluşma riski bulunan bir hastalık odağını yerinde bırakmak açısından çok sık eleştirildi. Bu dönem sonrasında iki yeni cerrahi seçenek geliştirildi, bunlar **kontinent ileostomi** ve ilk kez 1978 yılında Parks tarafından tanımlanarak bugün **cerrahi tedavinin altın standardı** olarak kabul edilen **restoratif proktokolektomi** oldu.

1978'den günümüze **restoratif proktokolektomi** nin gelişim süreci, **uzun ve kısa mukozektomi - rektuma yakın diseksiyon planının, anatomik fasiyal planlarla yer değiştirmesi - çift stapler teknolojisi - laparoskopik restoratif proktokolektomi - çoklu veya tekli port uygulamaları şeklinde olmuş ve son dekad içerisinde de "robot yardımcı uygulamalara"** kadar gelinmiştir.

Özetle; Ülseratif Kolit modern tıbbi literatürde 100 yılı aşkın süreden beri tanımlanmış bulunmakta, ancak etyopatogenez konusunda belirsizlik sürmektedir. Son dekadlarda, özellikle etyopatogenezin daha iyi anlaşılabilmesi açısından genetik yapılanmanın, çevre etkilerinin ve bakterilerin rolü konularındaki bilgilerimiz artmış , ayrıca 1970'lerden bu yana, flexibl endoskopi ve sonrasında çift balon enteroskopisi, oral-IV kontrastlı bilgisayarlı tomografi , MRI, enteroklizis ve kapsül endoskopisi gibi yeni tanı ve bunların yanında son dekadlarda gelişen **biyolojik tedavi** gibi modaliteler de hastalığın prognozunu iyileştirmiştir. Bu tedaviler ilgili bölümlerde detaylı biçimde anlatılmıştır.

Türkiye' de ise, ilk **Restoratif Proktokolektomi** işlemi, 1986 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde Akçal ve ark. tarafından, bir ÜK olgusunda yapılmıştır.^{16,17} O tarihten bu yana, Türkiye genelinde çok sayıdaki merkezde, **İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının** her türlü cerrahi tedavi uygulamaları, rutin girişimler haline gelmiştir ve bu durum ülkemiz cerrahisi açısından yüz güldürücüdür.

2011 yılında, **Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği** bünyesindeki **İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Çalışma Grubu** tarafından şekillendirilen ve **İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği** ile birlikte planlanıp uygulanan, Türkiye genelinde İBH'ya yaklaşımın değerlendirildiği bir anket çalışması yapıldı. Genel Cerrah, Gastroenterolog, İç Hastalıkları uzmanı, Aile Hekimi ve Pratisyen Hekimlerden oluşan, Türkiye perspektifine uygun olarak seçilmiş 1179 hekim ile birlikte, Türkiye genelinde Üniversite Hastaneleri, SB. Eğitim Araştırma ve Devlet Hastaneleri, Özel Hastane, Askeri Hastane ve Aile Sağlık Merkezlerinde uygulanan detaylı anketin ön değerlendirme sonuçları ortaya çıktı.

Sonuçlar; bu hekimlerin %93'ünün İBH ile karşılaştığı, %90'ının tanı-tedavi ve takip süreçlerine katıldıkları, 700 ün üzerindeki hekimin ayda en fazla beş yeni İBH hastası gördüğü, yapılan ameliyatlardan yarısının **restoratif proktokolektomi** şeklinde olduğu, Crohn hastalarının yarısının ince bağırsak tıkanması sebebiyle ameliyat edildikleri, hekimlerin 1/3'ünün rutin multidisipliner toplantılara katıldıkları, hastaların %60'ının Genel Cerrahi ve Gastroenteroloji tarafından ortak takip edildiği bilgilerini ortaya koydu.

Bu anketin ön sonuçları, ülkemizde İBH ile ilgili multidisipliner çalışmaların şekillenmeye ve her disiplinden hekimin bu aktivitelerde yer almaya başladığı biçiminde ifade edilebilir. Yakın zamanda bu anketin sonuçları açıklandığında, konu hakkında detay bilgilere de sahip olabileceğiz.

Cerrahi tedavi açısından bakıldığında, ülseratif kolit olgularında elektif cerrahi uygulamalar **iyileştirici tedavi** özelliğinde iken, Crohn olgularında **komplikasyon cerrahisi** olarak değerlendirilmektedir.

Ülseratif kolitin (ÜK) ilk kez 19. yüzyıl sonlarında, **infeksiyöz kolitten** ayırt edilerek tanımlanmasından sonra, Crohn BC. 1932'de transmural bir hastalık olarak tanımladığı rejijyonel enteritis, **Crohn hastalığını** (CH) tanımladı. 1960 yılında ise CH ve ÜK'nın birbirinden ayırt edilmesinde kullanılacak tanı kriterleri oluşturuldu.¹⁸ Ancak ÜK ve CH'nın kesin tanısı, tüm ayırıcı tanı gayretlerine rağmen bugün dahi tüm hastalarda sağlanamamakta ve her iki hastalığa ait özellikler taşıyan ara olgulara (indeterminate kolit) rastlanmaktadır.

1950 yılında steroidler, 1962'de immunosupresif ilaçlar, önce **mercaptopurine** ile Crohn olgularının tedavisine girmeğe başladı, 1969 da ise **azathioprine** kullanıma girdi.^{19,20}

Crohn hastalığının yeni tanıdığı dönemde, cerrahi tedavi olarak geniş bağırsak rezeksiyonları yapılması, hem bizzat Crohn hem de diğer otörler tarafından önerildi,²¹ hemen sonrasında ise 1960'lara kadar cerrahi konsept **by-pass cerrahisi** yapılması yönündeydi. Ancak aşırı bakteriyel gelişme ve sonuçta tedavide başarısız kalınması, geniş rezeksiyonların da **kısa bağırsak sendromu** sonucunu getirmesi, üstelik anastomozlarda ve henüz tutulmamış ince bağırsak bölümlerinde sıklıkla nükslerin oluşması, cerrahi girişimlerin **iyileştirici tedavi** olarak ele alınmaması gerektiğini gösterdi. Bugün geline nokta, darlıkların **striktüroplasti** ile aşılması tarzında bir **lokal cerrahi tedavi**, bu işlem başarılamazsa **sınırlı rezeksiyon**, kolon tutulumunda ise **subtotal kolektomi + ileostomi** olarak özetlenebilecek **komplikasyon cerrahisi - konservatif cerrahi** gündemdedir, ön planda ilaç tedavileri ve özellikle biyolojik ajanlardan yarar beklenmektedir.²² Son dekadlarda İBH hastalarında beslenme desteği de önem kazanmıştır. Bu konulardaki bilgiler ilgili bölümlerde geniş olarak verilmiştir.

Özetle, kronik İBH'nın 19. yüzyılda ilk tanımlanmalarından bugüne, özellikle tanı ve tedavilerinde büyük aşamalar sağlanmıştır, gelecekte beklenen ise **hastalığı**

önleyici çareleri elde etmek ve **iyileştirici tedavi** şansını sağlayacak tedavi silahlarına sahip olmaktadır.

Kaynaklar

- Adams F. The Genuine Works of Hippocrates. Translated from the Greek 1849. London: Balliere Tindall & Cox; reprinted 1939. (John A. Walker-Smith. History of Inflammatory Bowel Disease. İn:Satsangi J., Sutherland L.R. eds. Inflammatory Bowel Diseases. London: Churchill Livingstone;2003:3-8.) den alınmıştır.
- Adams F. The seven Books of Paulus Aeginata. Translated from the Greek 1847. The Sydenham Society, p.282. (John A. Walker-Smith. History of Inflammatory Bowel Disease. İn:Satsangi J., Sutherland L.R. eds. Inflammatory Bowel Diseases. London: Churchill Livingstone;2003:3-8.) den alınmıştır.
- Wilks S, Sir. The morbid appearance of the intestine of Miss Banks. Medical Times and Gazette 1859; 2:264. Quoted from:Crohn BB. An historic note on ulcerative colitis. Gastroenterology 1962;42:366-369.
- Lockhart-Mummery LP. Remarks on the value of the sigmoidoscope in the diagnosis between primary and secondary colitis. BMJ 1905;2:1630-1631. (John A. Walker-Smith. History of Inflammatory Bowel Disease. İn:Satsangi J., Sutherland L.R. eds. Inflammatory Bowel Diseases. London: Churchill Livingstone;2003:3-8.) den alınmıştır.
- Alexander-Williams J. Historical review. İn:Allan RN, Rhodes JM, Hanauer SB, Keighley MRB, Alexander-Williams J and Fazio VW,eds. Inflammatory Bowel Diseases. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1997:3-10.
- Brown JY. The value of complete physiological rest of the large bowel in the treatment of certain ulcerative and obstructive lesions of this organ. Surgery, Gynecology and Obstetrics 1913;16:610-613. (John A. Walker-Smith. History of Inflammatory Bowel Disease. İn:Satsangi J., Sutherland L.R. eds. Inflammatory Bowel Diseases. London: Churchill Livingstone;2003:3-8.) den alınmıştır.
- Bassler A. Diseases of the Intestines. Philadelphia: PA Davis Company;1928. (John A. Walker-Smith. History of Inflammatory Bowel Disease. İn:Satsangi J., Sutherland L.R. eds. Inflammatory Bowel Diseases. London: Churchill Livingstone;2003:3-8.) den alınmıştır.
- Svartz N. Salazopyrin: a new sulphonamide preparation. A- Therapeutic results in rheumatoid arthritis, B- Therapeutic results in ulcerative colitis, C-Toxic manifestations on treatment with sulfanilamide preparations. Acta Med Scand 1942;110:577-590. (John A. Walker-Smith. History of Inflammatory Bowel Disease. İn:Satsangi J., Sutherland L.R. eds. Inflammatory Bowel Diseases. London: Churchill Livingstone;2003:3-8.) den alınmıştır.
- Dick AP, Grayson MJ, Carpenter RG, Petrie A. A controlled trial of sulphasalazine in treatment of ulcerative colitis. Gut 1964; 5:437-439.
- Korelitz BI, Gribetz D. Prognosis of ulcerative colitis in childhood. I.The presteroid era. Ann Intern Med 1962; 57:592-597. (John A. Walker-Smith. History of Inflammatory Bowel Disease. İn:Satsangi J., Sutherland L.R. eds. Inflammatory Bowel Diseases. London: Churchill Livingstone;2003:3-8.) den alınmıştır.
- Korelitz BI, Gribetz D. Prognosis of ulcerative colitis in childhood onset.II. The steroid era. Ann Med 1962; 57:592-597. (John A. Walker-Smith. History of Inflammatory Bowel Disease. İn:Satsangi J., Sutherland L.R. eds. Inflammatory Bowel Diseases. London: Churchill Livingstone;2003:3-8.) den alınmıştır.
- Ehrenpreis T, Ericsson NO. Surgical management of ulcerative colitis in childhood. Surg Clin North Am 1964;44:1521-1536. (John A. Walker-Smith. History of Inflammatory Bowel Disease. İn:Satsangi J., Sutherland L.R. eds. Inflammatory Bowel Diseases. London: Churchill Livingstone;2003:3-8.) den alınmıştır.
- Brooke BN. Ulcerative Colitis and its Surgical Treatment. Edinburgh: Livingstone; 1954.(John A. Walker-Smith. History of Inflammatory Bowel Disease. İn:Satsangi J., Sutherland L.R. eds. Inflammatory Bowel Diseases. London: Churchill Livingstone;2003:3-8.) den alınmıştır.
- Crile G, Turnbull RB.The mechanism and prevention of ileostomy dysfunction. Annals of Surgery 1954;140:459-463. (John A. Walker-Smith. History of Inflammatory Bowel Disease. İn:Satsangi J., Sutherland L.R. eds. Inflammatory Bowel Diseases. London: Churchill Livingstone;2003:3-8.) den alınmıştır.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. BMJ 1954; 2:375-379. (John A. Walker-Smith. History of Inflammatory Bowel Disease. İn:Satsangi J., Sutherland L.R. eds. Inflammatory Bowel Diseases. London: Churchill Livingstone;2003:3-8.) den alınmıştır.
- Akçal T, Bükey Y, Taşçı H, Taşkın M, Kalafat H, Uras C, Yardımcı H. Restoratif Proktokolektomi uygulanan 20 hastamızın Geç Dönem Sonuçları. VI.Ulusal Kolon ve Rektum Cerrahisi Kongresi Eylül 1995 Antalya, Özet kitabı:B-57.
- Akçal T. Kilitis ülserozanın cerrahi tedavisi. Aktüel Tıp Dergisi 1996;1:136-7.
- Lockhart-Mummery HE, Morson BC. Crohns disease(regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. Gut 1960; 1:87-105.
- Bean RHD. The treatment of ulcerative colitis with 6-mercaptopurine. Med J Aust 1962; 1:592-593. (John A. Walker-Smith. History of Inflammatory Bowel Disease. İn:Satsangi J., Sutherland L.R. eds. Inflammatory Bowel Diseases. London: Churchill Livingstone;2003:3-8.) den alınmıştır.
- Brooke BN, Hoffman DC, Swarbrick ET. Azathioprine for Crohn's disease. Lancet 1969; 2:612-615.
- Crohn BC, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis; a pathologic and clinical entity. JAMA 1932; 99:1323-1327. (John A. Walker-Smith. History of Inflammatory Bowel Disease. İn:Satsangi J., Sutherland L.R. eds. Inflammatory Bowel Diseases. London: Churchill Livingstone;2003:3-8.) den alınmıştır.
- John AWS. History of Inflammatory Bowel Disease. İn:Satsangi J.,Sutherland L.R. eds.Inflammatory Bowel Diseases. London:Churchill Livingstone;2003:3-8.

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ ve ETYOPATOGENEZİ

Dr. Ülkü Dağlı

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bolu

GİRİŞ

Crohn Hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK), gastrointestinal kanalın kronik inflamatuvar hastalıkları olup klinik, endoskopik ve histolojik bulguları ile tanı alırlar. Hastalığın etyopatogenezinde çevresel, genetik ve immunoreglatuvar faktörlerin kombinasyonu hipotez olarak ileri sürülsede patogenez halen netlik kazanmamıştır. Her iki hastalığın da genetik olarak duyarlı kişilerde çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı oluşan abartılı bir immun yanıt sonucu oluştuğu ileri sürülmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığının (İBH) etyolojisindeki önde gelen güncel hipotez gastrointestinal immun sistemdeki regülasyon bozukluğuna yol açan genetik predispozisyonu vurgulamaktadır.^{1,2}

İBH'da tedavi seçeneklerinin ve bağırsağın immunoinflamatuvar yanıtının anlaşılmasında ilerlemeler olmasına rağmen, hastalığın etyolojisi hakkında bilinenler halen azdır. İnflamatuvar bağırsak hastalığının farklı bölgelerde, farklı yaş gruplarında ve farklı zamanlarda ortaya çıkışı arasındaki ayrılıkları araştıran epidemiyolojik çalışmalar bu hastalıkların orijinini etkileyen faktörler için değerli ipuçları verebilir.

EPİDEMİYOLOJİ

İnsidens ve Prevalens

Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) insidens ve prevalensi coğrafi bölgelere bağlı olarak büyük oranda farklılık göstermektedir. İBH'nın epidemiyolojisi değişik coğrafik bölgelerde çok sayıda çalışma ile değerlendirilmiştir. En yüksek insidens ve prevalens oranları İskandinavya, İngiltere ve ABD'den bildirilmekteyken 1980'lerin ortalarından 1990'lara Avrupa, Pasifik ülkeleri, Orta Doğu ve Latin Amerika'da insidens ve prevalensde artış olmuştur. Kuzey Amerika'da insidens oranları ÜK için 100.000'de 2.2 ile 14.3 arasında, CH için 3.1 ile 14.6 arasında değişmektedir.³ Prevalens oranları ÜK için 100.000'de ÜK için 37'den 246'ya, CH için 26'dan 201'e değişmektedir. En geniş çalışmalardan birinde (9 milyon) yetişkinde CH prevalensi 100.000'de 201, ÜK prevalensi 238 olarak bildirilmiştir (Tablo 1 ve 2).⁴ ÜK ve Crohn hastalığının çeşitli ülkelerdeki insidens ve prevalens örneklerini yansıtmaktadır. Genel olarak, hem ÜK hem CH için, en yüksek insidens ve prevalens Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'dan bildirilmektedir. CH ve ÜK'nın insidens ve prevalensi Asya, Japonya ve Güney Amerika'da daha düşüktür. Avrupa'da ve ABD'de İBH

Tablo 1. ÜK ve CH insidens oranları.

Yazar	Yerleşim	Kaynak	ÜK İnsidansı (1/100000)	CH İnsidansı (1/100000)
Kuzey Amerika				
Pinchbeck ve ark. ⁵	Kuzey Alberta	Popülasyon	6	10
Loftus ve ark. ^{6,7}	Olmsted County, NY	Popülasyon	8.3	6.9
Bernstein ve ark. ⁸	Manitoba	Popülasyon	14.3	14.6
Avrupa				
Shivananda ve ark. ⁹	8 Avrupa şehri	Popülasyon	11.8	7
Munkholm ve ark. ¹⁰	Kopenhag	Popülasyon	16.5	5.8
Rubin ve ark. ¹¹	Kuzey Tees	Popülasyon	13.9	8.3
Mate-Jíminez ve ark. ¹²	2 İspanya bölgesi	Hastane	3.2	1.6
Vucelic ve ark. ^{13,14}	Zagreb	Popülasyon	1.5	0.7
Asya				
Odes ve ark. ¹⁵	Güney İsrail	Popülasyon	-	4.2
Sood ve ark. ¹⁶	Punjab, Hindistan	Anket	6	-
Yang ve ark. ¹⁷	Seoul, Kore	Popülasyon	1.2	-
Morita ve ark. ¹⁸	Japonya	Anket	1.9	0.5
Latin Amerika				
Linares de la Cal et al. ¹⁹	Colon, Panama	Hastane	1.2	0
Türkiye				
İBH derneği veri tabanı ²⁰	Ankara, İzmir, Edirne	Hastane	4.1	2.6

Tablo 2. ÜK ve CH için prevalens.

Yazar	Yerleşim	Kaynak	ÜK prevalensi 1/100000	CH prevalensi 1/100000
Kuzey Amerika				
Pinchbeck ve ark. ⁵	Kuzey Alberta	Popülasyon	37.5	44.4
Loftus ve ark. ^{6,7}	Olmsted County, NY	Popülasyon	246	162
Bernstein ve ark. ⁸	Manitoba	Popülasyon	169.7	198.5
Avrupa				
Munkholm ve ark. ¹⁰	Kopenhag	Popülasyon	161.2	54
Rubin ve ark. ¹¹	Kuzey Tees	Popülasyon	243	144
Mate-Jíminez ve ark. ¹²	2 İspanya bölgesi	Hastane	-	147
Vucelic ve ark. ^{13,14}	Zagreb	Popülasyon	21.4	8.3
Asya				
Odes ve ark. ¹⁵	Güney İsrail	Popülasyon	-	50.6
Sood ve ark. ¹⁶	Punjab, Hindistan	Anket	44.3	-
Yang ve ark. ¹⁷	Seoul, Kore	Popülasyon	18.1	-
Morita ve ark. ¹⁸	Japonya	Anket	50.6	5.8
Türkiye				
İBH derneği veri tabanı ²⁰	Ankara, İzmir, Edirne	Hastane	25.5	7.7

insidens ve prevalensi kuzeyden güneye doğru azalmaktadır.

Son yıllarda Güney Amerika, Asya ve Afrika'da da İBH insidens ve prevalensinin arttığı bildirilmektedir. Bunun yanı sıra CH insidensi 1950'den 1980'lere doğru giderek artarken ÜK insidensi halen CH kadar hızlı artış göstermemektedir. Bunun sonucu olarak Kuzey Amerika ve Avrupa'da ÜK ve CH insidensi yaklaşık olarak aynıdır. Bunun nedeni tanı olanaklarının artması ile hastalığın daha kolay tanı alabilmesi ve yaşam tarzının batılılaşması (hazır gıda tüketiminin artması, diğer çevresel etkiler ve sanitasyon koşullarında düzelme) olabilir.

CH sıklıkla 20'li yaşlarda, ÜK ise 30'lu yaşlarda tanı almasına rağmen hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Yaklaşık olarak olguların %10-15'i yetişkin yaşından önce tanı alır. CH ve ÜK çoğunlukla genç popülasyonun hastalığıdır. Ancak, hastalık başlangıcında yaş dağılımı bimodal olup en fazla adolesan ve genç erişkinde (15-25 yaş) görülürken, daha az sıklıkla beşinci ve altıncı (55-65 yaş) dekadlar arasındadır. Her iki hastalıkta çocukluk çağında görülebilmektedir. Ülseratif kolit, 10 yaşından küçüklerde Crohn hastalığından daha sık görülmektedir.^{2,18,21} Hastalığın sıklığı cinsiyet ile değişmez.

Tablo 3. İBH'nin epidemiyolojisi.

İnsidans, 100.000'de	3-14 (CH)
(Kuzey Amerika)	2-14 (ÜK)
prevalens, 100.000	26-199 (CH)
(Kuzey Amerika)	27-246 (ÜK)
Coğrafya	Kuzey ülkeleri > Güney ülkeleri
Başlangıç yaşı	Pik: 15-30
	İkinci pik: 50-80 (CH)
Cinsiyet	K=E
İrk	Beyaz > Zenci
Etnik	Yahudi > Yahudi olmayan
Sigara	CH ile ilişkili: ÜK te koruyucu
Appendektomi	ÜK için koruyucu olabilir
Genetik ilişki	Kromozom 16 (CH)
	Kromozom 3, 5, 7, 12, 19 (ÜK ve CH), TNF-(CH); IL-1A (CH), IL-23 reseptör (CH ve ÜK), ATG I6L1 (CH), HLA-A2; HLA-DR1; DQw5 (CH), HLA-DR2 (ÜK)

ETYOPATOGENEZ

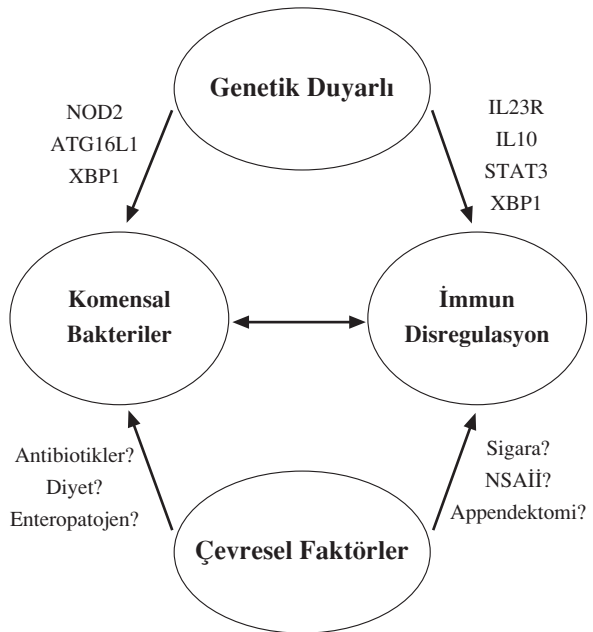
İnflamatuvar bağırsak hastalıkları gastrointestinal kanalın nedeni bilinmeyen kronik hastalıklarıdır. ÜK ve CH, gastrointestinal inflamasyonla ortaya çıkmaları, remisyon ve aktif dönemlerinin olması, semptomları ve bilinmeyen etyolojileri gibi multipl benzerlikleri nedeni ile sıklıkla birlikte düşünülürler. Bununla birlikte farklı semptomlarının olması, gastrointestinal kanalda tutulum ve mikroskopik farklılıkları vardır.

Etyopatogeneizde ileri sürülen hipotez genetik olarak yatkın bireylerde çevresel ve mikrobiyal faktörlerin etkisi ile immunolojik disregülasyon gelişmesidir (Şekil 1).

Çevresel faktörler

İBH'nin fenotipini etkilediği düşünülen risk faktörlerini araştıran çok sayıda çalışma bildirilmiştir. Bunlar: Sigara, diyet, appendektomi, oral kontraseptifler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), infeksiyonlar ve aşılama, perinatal ve çocukluk çağındaki faktörlerdir. Bu faktörler arasında en güçlü ilişki sigara kullanımı ile kurulabilmiştir. Diğer faktörlerin hiçbirisi, terapötik amaçlarla yaşam tarzı değişikliği yapılmasına veya mutlak kaçınılmasını gerektirecek risk faktörleri olduğunu düşündürecek

Şekil 1. İBH patogenezi.



yeterince güçlü kanıtlarla desteklenmemektedir.

Sigara: Çevresel faktörler içinde en güçlü kanıt sigara ile kurulmuştur. Sigara kullanma ile ÜK arasında negatif ilişki, CH rekürrensi ile pozitif korelasyon bildirilmiştir.²¹⁻²⁶ İBH ile sigara arasındaki ilişki güçlü, iyi tanımlanmış ve klinik yanıtı etkileyecek düzeyde olmasına karşın sigara ile intestinal inflamasyon arasındaki patofizyolojik ilişki halen net değildir. İBH’da sigara kullanımının etki mekanizması komplekstir. Sigara; nikotin, serbest radikaller ve karbon monoksit gibi farklı substanslar içermektedir. İntestinal epitel mukus tabakası, sitokin yapımı, makrofaj işlevi ve mikrodolaşım üzerine etki göstermektedir. Sigaranın etkisi, artmış musin sentezi, azalmış pro-inflamatuar sitokin yapımı, mikrodolaşımdaki değişiklikler, artmış lipid peroksidasyonun ve makrofaj eksikliği gibi zıt etkilerin toplamı sonucu ortaya çıkabilir. İmmun yanıtların modulasyonu, sitokin seviyelerinde ve mukus bileşimindeki değişiklikler, vasküler ve protrombotik etkileri, bağırsak permeabilitesindeki değişiklikler İBH’da sigaranın etkilerinde olası faktörler olarak ileri sürülmektedir. Fakat bunlardan hiçbirisi doğrulanmamıştır.²⁷ Halen sigara kullanımı ile İBH’nın iki formu arasındaki zıt etki açıklanamamıştır.

Appendektomi; appendektomi yapılanlarda ÜK riskinin azaldığı çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir.²⁸⁻³⁰ Appendektomi geçiren 212.693 olguyu içeren kohort çalışmada ÜK gelişme riski yaklaşık %55 oranında azalmış olarak bildirilmiştir.³¹ CH’de ise appendektomi ile hastalık gelişimi arasında ilişki gözlenmemiştir.³² Bazı çalışmalarda appendektomi sonrası CH riski arttığı bildirilmiştir. Ancak bu konuda yapılan meta analizde artmış riskin yeni başlamış CH’de doğru tanı konulamamasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür.³³

Fiziksel aktivite; İBH’da fiziksel aktivitenin rolü tam olarak çalışılmamıştır. Ancak epidemiyolojik çalışmalarda fiziksel aktivitenin CH riskini azalttığı ileri sürülmüştür.³⁴

Egzersiziz İBH’nın kendisine direkt etkisi olduğuna dair net kanıt olmamasına rağmen kas kitlesi ve osteoporozun önlenmesine katkısı vardır. Düşük aktiviteli fiziksel aktivite İBH üzerine negatif etki yaratmamakta aksine yaşam kalitesini ve osteoporozun önlenmesine katkıda bulunmaktadır.

Diyet; modern beslenme tarzının hastalığın ortaya çıkışında rolü olabileceği düşünülmektedir. Beslenme

tarzının etkisi intestinal mikroflora, doğal immun sistem ve inflamasyon mekanizması üzerine etkisi komplekstir. Et, tatlandırıcı ve şeker tüketimi ile CH ve ÜK’nın ortaya çıkışı arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Göç etmiş toplumlarda diyet değişikliklerinin İBH insidensinde artışa yol açtığı gösterilmiştir.³⁵ Diyet yağları, yüksek protein alımı, ve düşük oranda D vitamini en önemli belirleyicilerdir. Bunun aksine, İBH ile rafine şeker ve besinsel mikropartiküller arasındaki ilişki net değildir. Günümüzde en değerli veri “European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition” (EPIC) tarafından yapılan prospektif çalışma ile belirlenmiştir ve linoleik asit ile ÜK gelişimi arasında ilişki bulunmuştur [odds ratio 2.49 (1.23-5.07)].³⁶

Hijyen hipotezi; dünya genelinde İBH prevalansının artışı bu hipoteze dikkatleri çekmiştir. İlk olarak 1989 da Strachan tarafından ileri sürülen bu görüşe göre yaşamın erken dönemlerinde sık rastlanan infeksiyonlara maruz kalmamak immun sistemin gelişimini negatif olarak etkilemektedir. Bunun sonucunda ileri yaşlarda çok sayıda yeni değişikliklere immun sistem hazır değildir. Bu hipotez indirekt olarak, modern yaşam tarzının yerleştiği, daha az infeksiyöz ve parazitik infeksiyonların olduğu, sanitasyonun düzeldiği, daha temiz su ve gıdaya ulaşılan, aşılanmaların yapıldığı batı toplumlarında İBH prevalansının artışı ile desteklenmektedir. İBH etyolojisinin açıklanmasında “hijyen hipotezi”nin gerçek önemi halen net değildir ve verilerin retrospektif ve indirekt olması nedeni ile tartışılabilir.³⁷

Genetik

İBH patogenezinde sorumlu tutulan faktörler arasında hiçbirisi genetik alanında olduğu kadar hızlı ve üretken ilerleme göstermemiştir. İBH’lı hastalarda aile öyküsü ve ikizlerde yapılan çalışmalar İBH’nın patogenezinde genetik faktörlerinde sorumlu olduğunu göstermiştir. İBH’lı hastaların yaklaşık olarak %10’u aile öyküsü tanımlanmaktadır.²⁰ Monozigotik ikizlerde İBH görülme riski yüksektir. Monozigotik ikizlerde CH görülmesi için relatif risk genel popülasyona oranla 800 kat artmıştır.²⁰ Monozigotik ikizlerde ÜK için relatif risk CH’da gözlenenden daha düşük oranda gözlenmektedir. Ancak bu ÜK patogenezinde genetik faktörlerin önemini dışlamamaktadır.

Çok sayıda çalışma genetiğin İBH’nın klinik bulgularının ortaya çıkmasında rolü olduğunu

göstermiştir. Ancak klasik Mendelian kalıtım paterni görülmemektedir. Bu nedenle İBH tek bir gen lokusuna bağlanamaz.

Son yıllarda İBH'da genetik faktörlerin rolü solid objektif kanıtlarla desteklenmiştir. NOD2 geni ile ileal CH arasındaki ilişki 2001 yılında ve interlökin (IL)-23 ile ÜK ve CH arasındaki ilişki 2006 da gösterilmiştir. Bunlardan sonra İBH ile ilişkili genlerin sayısı hızla artmıştır. İBH'da 60'ın üzerinde duyarlı loküs onaylanmıştır. Bunlardan 21'i sadece ÜK için, 26'sı hem ÜK hem de CH'de tanımlanmıştır (Tablo 3).³⁸

İBH (ÜK ve CH) klinik formlarının genetik temeli üzerinde yapılan son çalışmalar, İBH patogenezinde yer alan bir dizi yolağı tanımlamak için yardımcıdır. Bunlar doğal ve adaptif bağışıklığın (örneğin IL10, IL23R, STAT3, JAK2), inflamasyonun (örneğin CCR6, MST1), endoplazmik retikulum (ER) stres ve otofaji (XBP1, ORMDL3, ATG16L1, IRGM) düzenlenmesi ile ilişkilili genleri içerir.³⁹ Bu genetik olarak belirlenen yolların immun sistemin düzenlenmesinde ve komensal bakterilere yanıtta derin etkileri olduğu açıktır. Örneğin NOD2 gen defekti olan CH'lı olgularda bakteriyel ürünleri tanımlama kapasitesinde bozulma olup bu da uygunsuz uzun immun yanıtı yol açabilir. CH olgularının bazılarında ATG16L1 ve IRGM otofaji genlerinin varyantları vardır. Bu olgularda bakteri gibi hücre parçalanma ürünlerinin işlenmesinde defektif kapasite bulunmaktadır ki bu da proinflamatuvar stimulusun yetersiz eliminasyonuna yol açabilir. Ek olarak ATG16L1 gen varyantı olan CH hastalarının bazılarında Paneth hücre granül egzozitoz yolunda defektler göstermektedir. Bu da endojen antibakteriyel peptitlerin salgılanma yeteneğini ve intestinal bakterilerin kalite ve kantite olarak kontrol yeteneğini azaltır. CH ve ÜK hastalarında TLR4 geninin polimorfizmi sonucu potansiyel olarak doğuştan gelen immun yolların defektif olmasına neden olup bakterileri tanıma ve cevap vermesini etkiler. Endoplazmik retikulum stresine cevapta rol alan XBP1 genindeki varyantlar İBH hastalarında bulunmakta olup çeşitli hücre stres sinyallerine hücrelerin cevap verme yeteneğinde bir bozulma olduğunu göstermektedir.

Proinflamatuvar yolların tanınmasına ek olarak İBH'da genetik anomalilerin incelenmesi direkt olarak klinik tedavi ile ilişkili potansiyel bilgilerin edinilmesini de sağlayabilir. Örneğin bazı çalışmalarda kombine gen

analizleri ile CH ve ÜK'nın ayırımına yardımcı olup hastalık riskini ve şiddetini CH'lı olgularda gösterip ÜK hastalarının infliximaba cevabını önceden bilmemizi sağlayabilir.

Beyaz ırk ve Yahudi hastalarından oluşan batı toplumunda pek çok varyant bulunmasına rağmen NOD2 ve otofaji geni ile birbiri ile ilişkisi olmayan Japon ve Çin toplumu gibi doğu toplumunda bunların çoğu yoktur. Aslında Batılılar ve Asyalıların genetik özgeçmişlerinde tekrarlanabilir farklılıklara rastlanmaktadır. Bunun tek istisnası TNFSF15 geni polimorfizmidir ki bu da THF üyesi olan TTL1A'yı kodlayan genidir. Bu tip polimorfizmler Asyalı, Avrupalı ve Kuzey Amerikalı İBH hastalarında bulunmaktadır. TNFSF15 bugüne kadar ırksal ve etnik olarak geniş Popülasyonlar arasında paylaşılan tek İBH düşündürücü genidir. NOD2 gen varyantlarını CH'da keşfedilmesinden bu yana yaklaşık 10 yıl geçmesine rağmen bu varyantların nasıl bağırsak inflamasyonu olduğu konusunda net bir bilimiz yoktur. Çok sayıda diğer gen varyantları CH bağlantılı ve ÜK bağlantılı gen varyantlarının mekanik temellerinin açıklanmasına çalışan temel İBH araştırmacılarına zorlu bir tehdit oluşturmaktadır.⁴⁰

İntestinal Mikroflora

İmmunolojik, mikrobiyolojik ve genetik çalışmalar İBH'nın patogenezinde anormal konakçı-mikrobiyal etkileşimleri göstermiştir.

İBH'nın mikrobiyal ajanlara karşı kronik inflamatuvar bir cevap olma olasılığı ilk olarak ÜK hastalarının tanımlandığı ilk yayınlardan ikinci olarak CH yayınlardan sonra göz önüne alınmıştır. Yıllar boyunca bakteriyel, viral veya mantar kökenli sık ya da seyrek rastlanan organizmaları tanımlamak için tekrarlayan girişimlere rağmen potansiyel ajanlardan çoğu geçerli veya tekrarlanabilir bilimsel kanıtların eksikliğinden dolayı elimine edilmişlerdir. Büyük tartışma yaratan bir ajan *Mycobacterium avium*'un alt grubu olan *paratuberkülozis* (MAP) 1980'lerin ortalarında tanımlanmıştır. Bu *mycobacteriumun* CH'daki olası etyolojik rolünü destekleyen raporların yanında red eden makaleler 30 yıldır yayınlanmaktadır. Bu olasılığa kesin bir cevap verebilmek amacı ile yapılan son ciddi çalışma CH'ları içeren çok geniş bir klinik seride 3 antimikobakteriyel antibiyotik kombinasyonu veya

plasebo verilerek remisyonun ve klinik aktivitenin değerlendirildiği çalışmadır. İki yılın sonunda kanıta dayalı bir yararlanım saptanmamıştır. Buda MAP'ın CH'da eliminasyonunu klinik seyri belirgin olarak etkilemediği yani MAP'ın CH'de etyolojik rolünün olmadığını düşündürmektedir.⁴¹ Ancak bu çalışma bazı araştırmacıların ve hasta grublarının CH'deki MAP etkisine inancını tam olarak ortadan kaldırmamıştır.

Aktif araştırılan diğer bir mikroorganizma "*adherent invasive E.coli*" AIEC'dir. 1990 ların sonunda Fransız araştırma grubu CH'larının ileal mukozalarında intestinal epitelyel hücrelerine yapışma ve penetre olma kapasitesi olan *E.coli* türlerinin izolasyonunu yapmışlardır.⁴² Aynı çalışma grubu daha sonra AIEC'nin CH'larda spesifik olarak ileum mukozası ile bağlantılı olduğunu kontrol ve ÜK dokularında olmadığını göstermişlerdir. Bu AIEC'lerin komensal veya patojen oldukları tam olarak açık değildir. Ancak CH'daki etyolojik rolüne karşı olarak koliformlara etkili antibiyotiklerle tedavi ile CH'larda kür sağlanamamıştır.

Gerçek patojenlerin tespitindeki başarısızlıklar, İBH'lı olgularda antimikrobiyal immun yanıtların araştırılması ve deneysel İBH'daki değişik hayvan modelleri, araştırmacıların dikkatini kronik intestinal inflamasyonun olası başlatıcısı olduğu düşünülen enterik mikrobiyal floraya çevirmiştir. Çok sayıdaki yayına dayanarak germden temizlenmiş şartlarda tüm hayvanlarda yani komensal floranın tamamen yok edildiği durumlarda tüm hayvanlarda cinsi, genetik geçmişi veya inflamasyonu başlatmada kullanılan metod hangisi olursa olsun deneysel intestinal inflamasyon gelişmemiştir. İBH hastalarında antiintestinal mikrop reaktivitesinin varlığı uzun zamandan beri bilinmektedir. Bu reaktivite değişik mikroorganizma çeşitlerine karşı gelişmiş *antisaccoromyces cerevisiae* (ASCA), anti dış membran protein C, anti CBir1 flagellin ve anti 12 gibi serum antikorlar panelinin varlığı ile gösterilmiştir. Bu antikorlar günümüzde CH biyobelirteçleri olarak kullanılmaktadır. Tespit edilen antikorların ve titrelerinin yüksekliği CH'lı olguların komplike veya hızla ilerleyen hastalık seyrine sahip olma olasılığını artırmaktadır. Mukoza ilişkili ve fekal bakterilerin kültür bağımlı ve bağımsız analizleri İBH'lı hastalarda sağlıklılara oranla komensal bakterilerin daha az kompleks profillerini ve mukoza ilişkili bakterilerin daha fazla sayıda olduğunu ortaya çıkarmıştır. İBH'lı hastalar sağlıklı kontrollere

oranla anti inflamatuvar özellikli daha az bakteri ve/veya proinflamatuvar özellikli daha çok bakteri taşımaktadırlar. İntestinal mikroorganizma topluluklarının bozulmasını takiben İBH'lı hastalarda gözlenen disbiyozis,¹ enterik patojenlerin kolonizasyonundan,² konakçı aracılı inflamatuvar yanıtta veya³ bunların kombinasyonundan kaynaklanabilir.⁴³

İBH patogenezinin merkezinde bağırsak mikrobiyotasına bir immun yanıt söz konusu ise bu tip bir immun yanıtın bağırsak mukozasına bütün olarak mı spesifik subgruplarla mı yoksa seçilmiş tür ve mikroplara karşı mı sorusu ortaya çıkmaktadır. Enterik bakteriye karşı immun reaktivitenin gelişmesi bütünü ile fizyolojik bir fenomen olup doğumdan hemen sonra immatür intestinal immun sistemin çeşitli mikrobiyal Ag'lere maruz kalması ile başlayan ve yoğun veya yıkıcı yanıtlarına karşı ömür boyu süren toleranslıdır. Son çalışmalar segmentli ipliksi bakteriler gibi özel bakterilerin bağırsaktaki T helper hücre repertuarının şekillendirilmesinde gerekli olduğunu ve mikrobiyota ile intestinal immunité arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir.⁴⁴

Neden ve nasıl bakteriyel toleransın kaybedildiğinin anlaşılmasındaki önemli engellerden biri normal insan intestinal mikrobiotanın içeriğinin iyi bilinmemesidir. Çok sayıda yayına rağmen insan bağırsak florasının gerçek yapısı ve çeşitli durumlarda nasıl değişim gösterdiği halen belli değildir. Ek olarak insanlarda bakteri toplulukları kabaca nisbeten sabit bir içeriğe sahip olmalarına rağmen zaman ve mekana bağlı olarak farklılıklar gösterebilirler. Dahası bakterilerin her zaman immun bir cevap başlatıcı işlevlerinin olmadığı bazılarının antiinflamatuvar durumu yarattıkları konusunda artan kanıtlar bulunmaktadır. İBH hastalarında mukoza tabakası ile ilişkili bakteri sayısında dramatik artış olmasına rağmen bunların kalitatif içerikleri iyi tanımlanamamıştır. İBH hastalarının fekal mikrobiyotasında kontrollere göre çeşitlilik azaldığı konusunda bir fikir birliği bulunmaktadır. CH'da enterobakterler belirgin olarak daha sıktır ve CH, ÜK ve sağlıklı kontrollere karşılaştırıldığında fekal floralar arasında belirgin farklılıklar tespit edilmektedir.

Bakteri tehdidine karşı normal veya İBH'lılarda yanıtın modülasyonu spontan olarak gelişen defensin gibi antibakteriyel peptitlerin rolü ile direkt ilişkilidir. Enterik α -defensinler memeli ince barsağında kriptlerin

tabanına yerleşmiş özelleşmiş bir sekreter hücre dizisi olan Paneth hücreleri tarafından salgılanan antimikrobiyal maddelerdir. Bu antimikrobiyal peptitler kişiyi sadece *salmonella* gibi patojenik bakterilerden korumazlar aynı zamanda değişik bakteri Popülasyonları arasında dengeyi kontrol eder ve lokal homeostazise yardımcı olurlar. Bu nedenle defensinlerin üretim veya işlevindeki bir defekt flora içeriğinde etkili olur ve İBH oluşmasına yardımcı olabilir. □- defensin üretiminin ileal CH'da azaldığına dair bazı kanıtlar bulunmaktadır ve kolonik CH'da düşük antibakteriyel peptit göstergesi ile uyumlu olan azalmış mukozal antimikrobiyal aktivite bulgularına rastlanmıştır. Defensinlerin optimalin altında üretimleri belirgin olarak lümenal bakterilerin sayı ve çeşidinin kontrol edilebilme kapasitesini bozup intestinal inflamasyonu başlatabilir.⁴⁰

İmmun Yanıt

İBH etyopatogenezinde genelde kabul edilen görüş, intestinal flora ve diğer luminal antijenlere karşı gelişen defektif mukozal immün sistemin uygunsuz yanıtıdır. İBH'da inflamasyonu başlatan immün yanıtıdır. Genelde ileri sürülen görüşe göre bu iki şekilde olmaktadır.

- İntestinal lümeninde bulunan lümenal bakteri veya onların ürünlerine karşı gelişen doğal ve adaptif immün sistemin disregülasyonu
- Bağırsakta normalde bulunan bakterilere karşı büyük olasılıkla mukozal bariyer işlevindeki değişikliklere bağlı gelişen uygunsuz immün yanıt.⁴⁵

Mukozal İmmün Sistem

Besin maddelerinin absorpsiyonunda, bağırsak mukozasında zararsız besin maddeleri infeksiyöz ve toksik ajanlardan ayırd edilmelidir. Bu korunma işlemi; efektif bir bariyer, doğal ve kazanılmış immün sistem ile sağlanır.

- Efektif bariyer için gerekli komponentler; intakt intestinal epitel, yüzey mukus tabakası, normal peristaltizm, ve çok sayıda koruyucu faktörlerin sekresyonudur.
- Doğal immün sistemi, epitel hücrelerinde stereotipik mikrobiyal yapıları bağlayan reseptörler (TLR ve NLR) veya fagositler (nötrofil ve makrofajlar), "naturel killer" hücreler ve onların ürünleri oluşturur. Bunlar potansiyel patolojik yabancı antijenlere karşı ilk yanıtı oluştururlar.
- Adaptif immün sistem primer olarak B ve T lenfositleri

ve dendritik hücrelerden oluşur. Kolonositler major histokompatibilite kompleks (MHC) antijenlerini eksprese eder ve "antigen presenting cells" (APCs) olarak işlev görebilirler.

Kazanılmış immün sistemde humoral ve hücre-aracılı mekanizmalar rol oynamaktadır. Humoral immünite bağırsakta, büyük oranda IgA sınıfında antikor sekrete eden hücreler tarafından oluşturulur. Dimerik sekreter IGA antikorları intestinal epitelden lümen içine spesifik olarak taşınır ve bunlar yabancı antijenlerle etkileşime girebilir.

Hüresel İmmünite

Hüresel immünite T lenfositleri ile sağlanır. T lenfositleri işlevsel olarak CD4+ yardımcı T-hücreleri, CD8+ (sitotoksik) ve regülatuar T-hücreleri olarak sınıflandırılır. CD4+ yardımcı T-hücreleri işlevsel olarak Th1, Th17, ve Th2 hücreleri olarak 3 alt gruba ayrılır.

- Th1 hücreleri interferon gamma (IFN-gamma), tümör nekrozis faktör-alpha (TNF-alpha), interleukin (IL)-2 ve IL-12 salgılar.
- Th17 hücreleri inflamatuvar sürecin regülasyonunda kritik rol oynarlar ve otoimmümede rolleri olabilir. Th17 hücreleri predomınan olarak IL-17, IL-6, ve G-CSF salgırlarlar.
- Th2 hücreleri öncelikli olarak IL-4, IL-5, ve IL-13 salgılayarak B- hücrelerinin farklılaşmasını düzenlerler.
- Regülatuar T-hücreleri TH3, Tr1, ve CD4+ CD25 içerirler. Bu hücreler TH1, TH17, ve TH2 hücrelerini bloke ederek veya spesifik sitokinlerin yapımı (IL-10 ve TGF-beta) veya hücre-hücre ilişkisi yoluyla baskılayarak etki gösterirler.⁴⁶

Bu hücreler bütünü ile bağırsak ilişkili lenfoid doku (GALT) olarak bilinmektedir ve lamina propria boyunca epitel hücreleri arasına ve lenfoid follüküllerinde yerleşmişlerdir. Epitel hücreleri, profesyonel APC'ler ve GALT içindeki diğer lökositler çok çeşitli solubl protein molekülleri (sitokinleri) salgırlarlar. Bunlar yabancı antijenlere karşı yanıtları düzenlerler.

İMMÜN DİSREGÜLASYON VE İBH

Çok sayıda çalışma İBH'nın anormal mukozal immün sistem sonucu geliştiğini göstermektedir. Aberran doğal immün sistem araştırmalarının temelini oluşturmasına rağmen halen büyük oranda tartışmalı bir konudur. İmmün defektlerle İBH gelişimi arasındaki ilişki halen

kesin değildir.

İBH immunopatogenezinde ileri sürülen hipotezler:

1. İBH'lı olgularda epitel bariyeri zayıftır. Pek çok çalışma da CH ve ÜK'da inflame ve non-inflame mukozada permeabilite artışı ve azalmış epitelyel direnç gösterilmiştir. Ailesel riski olan bireylerde bu defekt hastalığın klinik belirtilerinden önce ortaya çıkar. Hastaların birinci derece sağlıklı akrabalarında da CARD1S3020insC mutasyonu olanlarda permeabilite defekti de bildirilmiş olup genetik bir defektin varlığını göstermektedir. Permeabilite artışı ile ilgili T hücre aracılı "tight-junction" proteininin parçalanmasından enterik nöron işlev bozukluğuna kadar pek çok mekanizma öne sürülmüştür.

2. İBH'lı bireyler epitelyel tabakada bozulmuş doğal immun mekanizmaya sahiptirler. Bu kişilerde mukozal epitelyel hücrelerin farklı bir TLR ifade dizilimi bulunmaktadır. Sağlıklı intestinal epitelyel hücrelerde bazolateralde TLR3 ve TLR5 yapısal olarak saptanırken TLR2 ve TLR4 genellikle nadiren tespit edilirler. Aktif CH'da TLR3 belirgin olarak baskılanmışken ÜK'da bu baskılanma görülmemektedir. Bunun aksine TLR4 her iki hastalıkta da güçlü bir şekilde etki göstermektedir. İntestinal epitelyel hücreler ayrıca TLR9'da gösterirler. Bu epitelyel hücrelerin direkt bakteri DNA'sına etki etmesini sağlayarak granülosit kemoatraktan olan IL8 salgılanması ile sonuçlanır. Bazolateralde yerleşmesine bağlı olarak TLR5 in sinyalleri genellikle baskılanmaktadır. Oysa hasar görmüş İBH mukozasında flagellin-potent TLR5 ligandı ve bakteriyel komponent reseptörü bloke edip inflamasyonu agreve edebilir. NOD2'nin epitelyel hücrelerdeki upregulasyonu NF κ B kaskadı ile aktive olarak bir "feedback" halkası içinde kendini tekrar çoğaltabilir. Bu da kronik inflamasyona neden olan invaziv ve patojenik mikropların eliminasyonu yeteneğini olumsuz etkileyebilir.

3. İBH'lı olan kişilerde APC'in Ag tanıma ve işleme bozulmuştur. İntestinal dentritik hücreler (DC) antijen presente eden hücreler olup doğal immun yanıtın başlaması ve regulasyonu ile ilişkilidir. Fakat aynı zamanda adaptif immunitede rolleri vardır. Makrofajlar gibi, DC'nin işlevini de mukozal mikroçevre tarafından ayarlanır, koruma ve savunma işlevleri olabilir. İBH'da DC'ler aktive olmuşlardır. Hayvan ve invitro çalışmaları dentritik hücrelerin komensal bakterileri yanlış tanıdığını ve normalde patojenlere

yönelen proinflamatuvar immun yanıtlar olan TH1 ile TH17'yi indüklediğini göstermektedir. Bu işlevsel bozukluk paterni tanıma reseptör yanıtlarına bağlı olabilir. İBH'da myeloid dentritik hücrelerde TLR4'ün artmış ekspresyonu bildirilmiştir. Hayvan modellerindeki İBH çalışmaları aktive olmuş dentritik hücrelerin yaşam sürelerini uzattıklarını ve inflamasyonu sürdürdüklerini göstermişlerdir. Bu hipotez NF κ B (RANK)-RANK-ligand (RANKL) sistemindeki reseptör aktiviteleri ile indirekt olarak desteklenmiştir.

İnsan intestinal dentritik hücre Popülasyonları yüksek spesifik Ab'ların sayıca azlıkları ve seyrek olmaları nedeni ile İBH'da yetersiz olarak ifade bulunmaktadır. İnsan dentritik hücreleri İBH'lı hastalarda potansiyel telerojenik dentritik hücrelerde dolaşımda azaldığını bunun da inflamasyonun boyutu ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir.

4. İBH'lı hastalarda aşırı reaktif veya oto reaktif T hücre popülasyonlarının bozulmuş klirensi bulunmaktadır. Santral (timusa bağlı) ve periferik toleransın yetmezliğine bağlı olarak aktive olmuş T hücreleri yok olmaz ve apoptoza uğramaz. Bu direnç CH'da gösterilmiştir ve bu aktivasyon siklusunu kıran güncel biyolojik tedavilerin gelişmesini sağlamıştır.

5. Regulator ve efektör T hücre dengesi İBH'da bozulmuştur. CH'nın dominan olarak Th1, ÜK'nın ise Th2 hastalığı olduğu gösterilmiştir. Hastalığın aktif olduğu dönemlerde Th1 ve Th2 hücreleri regulator T hücrelerine baskın olup naif T hücreleri Th0 CH'da muhtemelen Th1 e dönüştüğü görülür. İnflamatuvar TH1 hücreleri IL-12/ IL18 tarafından indüklenirler ve IL-4 ile inhibe edilirler. Aksine Th2 lenfositleri ise IL-4 ile indüklenir IL-12 tarafından inhibe edilirler. Th1 hücreleri tarafından salgılanan IFN-gamma ve TNF-alpha proinflamatuvar etki göstermektedir. Aksine Th2 hücreleri tarafından salgılanan IL-10 Th1 aracılı yanıtları suprese eder. Th17 hücreleri CH mukozasında bulunurken daha az oranda ÜK mukozasında da gösterilmiştir. Bu hücreler IL-1/IL-18, TGF-beta, IL-6, ve IL-23 tarafından indüklenir. CD8+ T-hücreleri aynı zamanda IL-10 and transforming growth factor (TGF) beta-1 salgırlar ki bunlar da Th1 yanıtlarını suprese ederler. Bazı regulator hücreler timustan kaynaklanırken, diğer "indüklenen" veya "adaptif" regulator hücreler GALT'da in situ üretilirler.

6. İBH'lı hastalarda dolaşımdaki B hücrelerinin ve

otoantikörlerinin sayısında artış tespit edilmesi bu hastalığın patogenezinde anormal B hücre regülasyonunun sorumlu olabileceğini düşündürmüştür. Varsayılan kolonik otoantijenler ve atipik olarak (myeloperoksidaza karşı olmayan) p-ANCA ve diğer otoantikörler İBH'lı hastalarda ve akrabalarında gösterilmiştir. Ancak halen hiçbir çalışmada antikör yapımı ile İBH patogenezi arasındaki ilişki gösterilememiştir. ANCA titreleri ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon gözlenmemiştir. Serum antikörlerinin ölçülmesi CH'yı ÜK'dan ayırmada

yardımcı olabilir.

7. Bazı intestinal büyüme faktörleri, bağışıklık sistemi üzerinde doğrudan bir role sahip değilken, İBH patogenezinde yer olabilir. Bu faktörler intestinal epitelyel hücrelerin büyümesi ve farklılaşmasını düzenleyerek bariyer foksiyonunu etkilerler. Protein mediyatörlerin yanı sıra, birçok diğer biyolojik ürünler İBH patogenezinde sorumlu olmuştur. Örnekler araşidonik asit ve onun yan ürünleri ve reaktif oksijen ve nitrojen ürünleridir.^{40,47,48}

Kaynaklar

- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *Engl J Med* 2002; 347:417-419.
- Feagan B, Rishmond Sy. Epidemiology of İnflammatory bowel disease. In: The clinician's guide to inflammatory bowel disease. Lichenstein GR (Ed). Slack, USA, 2003;1-6.
- Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.
- Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, Finkelstein JA. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1424-9.
- Pinchbeck BR, Kirdeikis J, Thomson AB. Inflammatory bowel disease in northern Alberta. An epidemiologic study. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:505-515.
- Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000;46:336-343.
- Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology* 1999;149: 916-924.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population based study. *Am J Epidemiol* 1999;149:916-924.
- Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between North and South? Results of the European Collaborative Study on İnflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39: 690-697.
- Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the country of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:60617.
- Rubin GP, Hungin APS, Kelly PJ, Ling J. İnflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1553- 1559.
- Mate-Jiminez J, Munoz S, Vicent D, Pajares JM. Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in urban and rural areas of Spain from 1981 to 1988. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:27-31.
- Vucelic B, Korac B, Sentic M, et al. Epidemiology of Crohn's disease in Zagreb, Yugoslavia: a ten year prospective study. *Intl J Epidemiol* 1991;20:216-220.
- Vucelic B, Korac B, Sentic M, et al. Ulcerative colitis in Zagreb, Yugoslavia: incidence and prevalence 1980-1989. *Intl J Epidemiol* 1991;20:1043-1047.
- Odes HS, Locker C, Neumann L, et al. Epidemiology of Crohn's disease in southern Israel. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1859-1862.
- Sood A, Miha V, Sood N, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. *Gut* 2003;52:1587-1590.
- Yang SK, Hong WS, Min YI, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the Songpa-Kangdong District, Seoul, Korea, 1986-1997. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1037-1042.
- Morita N, Toki S, Hirohashi T, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan: nationwide epidemiological survey during the year 1991. *J Gastroenterol* 1995;30:1-4.
- Linares de la Cal JA, Canton C, Hermida C, et al. Estimated incidence of inflammatory bowel disease in Argentina and Panama (1987-1993). *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91:277-286.
- Dağlı Ü ve İBH Çalışma Grubu. Epidemiology and genetics of inflammatory bowel disease in Turkey. *Falk Symposium* 159. *IBD 2007- Achievements in research and clinical practice*. Edited by Tözün N, Dağlı Ü, Mantzaris G, Schölmerich J 2007;3-12.
- Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med* 1987;316:707.
- Logan RF, Edmond M, Somerville KW, Langman MJ. Smoking and ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288:751.
- Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284:706.
- Tobin MV, Logan RF, Langman MJ, et al. Cigarette smoking and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1987;93:316.
- Vessey M, Jewell D, Smith A, et al. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:1101.
- Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1462.
- Birrenbach T, Bocker U. İnflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:848-59.
- Sandler RS. Appendectomy and ulcerative colitis. *Lancet* 1998; 352:1797.
- Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, et al. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;106:1251.
- Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy

- and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;344:808.
31. Andersson, RE, Ekblom, A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis (letter). *N Engl J Med* 2001;345:223.
 32. Okazaki K, Onodera H, Watanabe N, et al. A patient with improvement of ulcerative colitis after appendectomy. *Gastroenterology* 2000;119:502.
 33. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2925.
 34. Persson PG, Leijonmarck CE, Bernell O, et al: Risk indicators for inflammatory bowel disease. *Int J Epidemiol* 1993;22:268-272.
 35. Asakura H, Suzuki K, Kitahara T, et al: Is there a link between food and intestinal microbes and the occurrence of Crohn's disease and ulcerative colitis? *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1794-1801.
 36. Tjonneland A, Overvad K, Bergmann MM, et al: Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the etiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut* 2009;58:1606-1611.
 37. Lakatos PL: Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress? *Dig Dis* 2009;27:215-225.
 38. Alexandra I, Thompson MBCHB, Charlie W. Lees. Genetics of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:831-848.
 39. Arthur Kaser, Sebastian Zeissig, Richard S. Blumberg. Genes and environment: How will our concepts on the pathophysiology of IBD develop in the future? *Dig Dis* 2010;28:395-405.
 40. Shirbel A, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Established and evolving considerations on its etiopathogenesis and therapy. *Journal of digestive Diseases* 2010;11:266-276.
 41. Selby W, Pavli P, Crotty B, et al. Two- year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2007;132:2313-19.
 42. Darfeuille-Michaud A, Neut C, Bamich N, et al. Presence of adherent *Escherichia coli* strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;115:1405-13.
 43. Chassaing B, Darfeuille -Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;140:1720-1728.
 44. Ivanov II, Littman DR. Segmental filamentous bacteria take the stage. *Mucosal Immunol* 2010;3:209-12.
 45. AU Xavier RJ, Podolsky DK SO. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448(7152):427.
 46. Boden EK, Snapper SB. Regulatory T cells in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:733.
 47. Baumgart D, Carding SR: Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007;369:1627-1640.
 48. Santaolalla R, Fukata M, Abreu MT. Innate immunity in the small intestine. *Current Opinion in Gastroenterology* 2011;27:125-141.

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA YENİLİKLER, TEDAVİYE KATKILARI ve MUKOZAL HOMEOSTATİS

Dr. Hakan Akın

Balıkesir Devlet Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Balıkesir

GİRİŞ

Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH), İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının (İBH) iki ana türüdür. Son dönemde İBH etyopatogenezinde birçok gelişmeler olmuştur. Fakat hala tüm sorular yanıtlanmıştır demek mümkün değildir. Klinisyenler için her iki hastalık formu da ciddi sorunlar ve zorluklar taşımaktadır. Son dönemde, ÜK ve CH'nin iki farklı bağırsak inflamasyonu hastalığı olduğu ve patogenezlerinin ayrı olduğu daha belirginleşmiştir. Yine de her iki hastalıkta da klasik kitaplarda yerini almış olan çevresel, genetik ve konakçı faktörlerinin etkin olduğu görülmektedir. Burada İBH patogenezinde son dönemde olan gelişmelere değineceğiz.

A) Endotel ve İBH;

İBH hastalarında immün aktivasyon ve inflamasyon ile birlikte vasküler yapıların yoğunluğunda artma olduğu bilinmektedir. İnflamasyon ile birlikte epitelyum bariyeri bağırsak mikrobiotası tarafından aşılıp, lamina propria ve mikrovasküler yapılarda inflamatuvar yanıtı neden olabilirler. Bu nedenle mikrovasküler yapılarda

endotelial hücrelerde permeabilite artışı oluşabilir.

Endotelial hücreler (EH), kan ve lenfatik dolaşımdaki mikrovasküleritenin esas döşeyici hücreleridirler. EH'ler İBH hastalarında sitokin ve inflamatuvar yanıt nedeni ile bir takım ciddi değişikliklere uğrarlar. EH'lerin bağırsak kısmında, diğer EH'lerde olmayan özellikler mevcuttur.

Nitrik Oksit, EH'lerinden üretilirler ve endotele lökosit, platelet adhezyonunu, vazodilatasyon ve permeabiliteyi düzenlerler. NO'nun inflamasyonu azaltıcı özellikleri hayvan modellerinde gösterilmiştir.

EH'ler bağırsakta TLR (Toll benzeri Reseptörler) açısından da farklılıklar göstermektedirler. Mesela insan bağırsak EH hücrelerinin tekrarlanan TLR4 maruziyeti ve aktivasyonu, lipopolisakkarit toleransına neden olmaktadır. TLR5 mikrobiyal bir parça olan flagellin ile ilişkilidir ve EH'de doğal olarak bulunmaktadır.

İBH'da upregüle olan birçok proinflamatuvar sitokin aynı zamanda pro-angiogenektir. Bu duruma örnek en belirgin iki sitokin IL-17 ve TNF-alfa'dır. TNF-alfa, VCAM-1 ve MAdCAM-1 gibi adhezyon moleküllerini

indüklemektedir. Bunun yanı sıra VEGF-A gibi pro-angiogenik büyüme faktörlerini de tetiklemektedir.

İBH'da inflamasyon ile birlikte endotelial adhezyon moleküllerinin ekspresyonunda da artma meydana gelmektedir. Selectinlerin (P, E ve L selectin) İBH hastalarında ekspresyonlarında artış tespit edilmiştir. VCAM-1 ve CD31/PECAM moleküllerinin deneysel modellerde inhibisyonu, hastalık aktivitesinde azalma ile neticelenmiştir.

İBH hastalarında lökosit agregasyonu ve koagülasyon kaskadında aktivasyon, EH'de trombojenik fenotipe artma olduğunu göstermektedir. İBH hastalarında major trombotik olaylar dışında tespit edilemeyen fakat inflamasyonu kötüleştiren mikrovasküler seviyede trombotik olaylar olmaktadır. Ek olarak koagülasyon kaskadı ile ilgili CD40, CG40L, ve çözünür CD40L proteinlerinde İBH hastaların arttığı tespit edilmiştir.

İnsan ve hayvan İBH çalışmalarında endotelial bariyerde işlev bozukluğu aktif hastalık döneminde belirgin artmış olarak bulunmuştur. Vasküler yatakta yalnızca bağırsakta değil diğer organ istemlerini de etkileyen permiabilite artışı bildirilmiştir. IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerdeki azalmanın permiabilite artışında önemli olduğu bildirilmiştir. Bunun dışında lökositlerin, nötrofillerin ve monositlerin inflamasyon sırasında EH'lerine zarar verdikleri ve permiabilite arttırdıkları gösterilmiştir.

İBH'da anjiogenez artmaktadır. Bu ise inflamasyona maruz kalınan EH sayısını arttırmaktadır. Bir büyüme faktörü ve anjiogenez tetikleyicisi olan VEGF'nın İBH hastalarında normalin iki katı kadar arttığı gösterilmiştir. TGF-beta ise hücre siklusunun önemli bir düzenleyicisidir ve apoptoz ile ilişkilidir ve İBH hastalarında artmıştır.

B) Sitokinler;

Son dönemde sitokinler ve sitokin bazlı tedavi denemeleri ile ilgili büyük gelişmeler olmuştur. Sitokinler aktive olmuş immün hücreler ile non-immün hücreler (epitelyum ve mesenkimal hücreler) arasındaki ana mediatörlerdir.

1. Proinflamatuvar Sitokinler

1.a. TNF- α ve TNF benzer faktör 1A, TNFSF15;

Bağırsak inflamasyonunda TNF- α ana mediatör görünümündedir. Bir çok hücre tarafından sentez

edilmekle birlikte, aslen monositler ve lenfositler ağırlıklıdır. TNF- α , NF- κ B yoluyla ile birçok geni aktive eder. Sonuçta birçok proinflamatuvar sitokin ve süreç tetiklenir. TNF benzer faktör 1A, Th1 ve Th15 hücrelerini birlikte uyarmaktadır. Bu faktör genetik olarak TNFSF15 tarafından kodlanmaktadır. Bu gen varyantlarında CH için yatkınlık bildirilmiştir.

1.b. IL-12, p40/IL-23, p40;

IL-12, Th1 hücreleri tarafından oluşturulan inflamatuvar yanıtta merkezi bir role sahiptir. CH'da bağırsak dokusunda bulunan antijen sunucu hücrelerce salgılan IL-12 bazlı inflamatuvar yanıt karakteristiktir.

IL-23, antijen sunucu hücrelerden salgılanan ve Th17 hücrelerinin difransiyasyonu ve işlevleri açısından merkezi öneme sahip diğer bir önemli sitokindir. TH17 ve IL-23 etkileri, mikrobiyal savunma sistemleri ve intestinal inflamasyon arasındaki dengeyi düzenlemektedir. IL-12 ve IL-23, en potent TH1 ve Th17 hücre aktive edici sitokinler olup, her ikisi de p40 isimli ortak bir alt üniteye sahiptirler. Bu özelliği nedeni ile p40 antikoru tedavi hedefleri arasında önemli gözükmektedir.

1.c. IL-6, IL-6R ve gp130;

IL-6 birçok değişik hücreden salgılanan ve kendi resöptörüne (IL-6R) bağlanan bir sitokindir. IL6 ve resöptörü birlikte IL-6/IL-6R kompleksini oluştururlar ve gp130'a bağlanırlar. Sonuçta, NF- κ B, JAK/STAT, tyrosin fosfotaz SHP2 yolları aktive olur. IL-6 ve IL-6R düzeyleri CH'da yüksek bulunmaktadır.

1.d. IFN- γ

Bu sitokin, bir tip II Interferondur. Th1 hücreler tarafından üretilen proinflamatuvar bir sitokindir. Bağırsak epitelyum hücrelerinde lipopolisakkarit yanıtını düzenler. IFN- γ düzeyleri hem ÜK hem de CH'da artmıştır.

1.e. IL-2 ve ailesi IL-21

IL-2 asıl olarak aktive T hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Proinflamatuvar bir sitokindir. B hücreleri, NK hücreler ve makrofajlar aracılığı ile TNF- α ve IL-6 salınımını arttırmaktadır. Bir kalsinörin inhibitörü olan siklosporin ile IL-2 üretimi inhibe olmakta ve İBH kontrolü sağlanabilmektedir. IL-2 ailesinde olan IL-21, CD4+ hücreler ve NK T hücreler

tarafından eksprese edilmektedir. IL-21 eksik farelerin deneysel kolitten kurtuldukları ve bununda TH17 aktivasyonundaki eksikliğe bağlı olduğu belirtilmiştir.

2. Antiinflamatuvar Sitokinler

2.a. IL-10

IL-10 bir çok hücreden salgılanan ve B hücreleri ve T hücreleri üzerinde farklı etkileri olan antiinflamatuvar bir sitokindir. Farelerde yapılan deneylerde IL-10 ve IL-10 resöptörleri eksik ise insan benzer şekilde spontan bağırsak inflamasyonu geliştiği gösterilmiştir. Fakat rekombinant IL-10 ile yapılan insan tedavi çalışmalarında beklenen başarı sağlanamamıştır.

2.b. IL-11

Bu antiinflamatuvar sitokin mesenkimal kaynaklı olup, makrofajlar ve T hücreler üzerinde proinflamatuvar sitokinlerin baskılanması özelliğini taşımaktadır. Hayvan İBH modellerinde IL-11 tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir.

2.c. Tip I IFN'lar,

Tip 1 İnterferonlar değişik isoformlardan oluşmaktadırlar. IFN-alfa ve IFN-beta ile immün-regülatuvar tedavi ile TNF- alfa düzeyleri azalmaktadır. Tedavide kullanılmak üzere son dönemde yoğun olarak üzerinde çalışılan diğer sitokinler ise şunlardır; IL-27, IL-32, IL-31. Anti-TNF-a ajanlar, tedavide en iyi çalışılmış kısmı oluşturmaktadır. İlerisi için en çok ümit vadeden tedavi ise Humanize edilmiş IL- 12/23 Antikor tedavisi gibi durmaktadır.

C) İBH ve Ekstraluminal Faktörler;

İBH hastalarında immün yanıt ve inflamasyon yalnızca bağırsak dokusunda değildir. Özellikle CH'da bu özellik daha belirgin olmakla beraber son dönemde bu konuya giderek daha önem gösterilmektedir. Bu inflamasyon ile ilgili üç ana doku çalışmalara yön vermektedir. Bunlar; Mesenterik yağ dokusu, Lenfatikler ve Mikrovaskülatürdür. Mesenterlerde bağırsak etrafında yağ dokusu sarmalı CH ilişkili bilenen bir durumdur. CH'da mesenterde adiposit sayısında yaklaşık dört kat artış bildirilmiştir. Bu durum Lenf nodu aktivasyonu ve enerji ihtiyaçları ile ilişkilendiril-mişken son dönemde adipokinlerin önemi gündeme gelmiştir. Adipokinlerin

proinflamatuvar etkileri ve TNF-alfa aktivasyonu yapabildikleri bildirilmiştir. Leptin, Adiponectin ile hayvan çalışmaları mevcuttur. Adipositlerin bir immün hücresi şeklinde hareket ettikleri belirlenmiştir.

Lenfatikler, İBH'da inflamasyonun belirginleştiği diğer bir alandır. CH'da granülomların ince duvarlı damarların etrafındaki lenfatikler tarafından oluşturulduğu gösterilmiştir. Sıçan ve domuz modellerinde sklerozan madde ile lenfatik hasarı oluşturulduğunda, CH'da gelişen fistüller dahil bir çok benzer olay olduğu kaydedilmiştir.

D) İBH ve Bağırsak Mikrobiotası;

Mikropsuz ortamda yetiştirilen hayvan deneylerinde; enfeksiyona yatkınlık, enterokromaffin hücre alanı, vücut ağırlığını koruyabilmek için gerekli enerji alımının arttığı ve mukozal hücre yenilenmesi, sindirim enzim aktivitesi, lokal sitokin üretimi, MALT miktarı, serum İmmünoglobulin düzeyleri, lamina propriyadaki hücre sayısı, vaskülarite, bağırsak duvar kalınlığı, intraepitelyal lenfosit miktarı ve motilitenin azaldığı tespit edilmiştir. Memeli bağırsağı ekosistem yoğun popülasyonlardandır. Bakteri sayısı/ insan ökaryotik hücre sayısından 10 kat daha fazladır. Toplam 36.000 tür, 100 milyardan fazla mikroorganizma olup; Mikrobiyom/ insan genomu oranı 100 katı bulmaktadır. Son dönemde teknik gelişmeler sayesinde Prokaryotlara ait 16s ribozomal RNA ile filogenetik işaretleme mümkün hale gelmiştir çünkü 16S rRNA gen sayısı bakterileri türlerinde farklıdır. Moleküler 16S rRNA amplicons metodu ile insan gaytasında ve altı farklı yerden kolon örnekleme tespit edilen 395 filotipten ancak %20'si bilinen türdür. 395 filus şöyledir; *Firmicutes* (301), *Bacteroidetes* (65), *Proteobacteria* (16), *Actinobacteria* (10). Bağırsak mikrobiomunun bize metabolik, trofik ve koruyucu faydaları simbioz ile açıklanan bir durumdur. Koruyucu işlevler açısından epitelyuma tutunmuş patojen olmayan kommensal bakteriler, enteroinvasif patojenlerin epitele tutunmasını engeller. Yine ortamdaki besin için rekabet ederler. Diğer patojen bakterilerin engellemesi için bakteriosin salgırlar. Ayrıca retikuloendotelyal sistem uyarıcısıdır. İBH hastalarında bağırsak mikrobiom içeriğinde ve çeşitliliğinde değişiklikler beklenmektedir. Simbiosis yerini disbiosise bırakır. Sonuçta innat ve adaptif immün mekanizmalar defektif işlemeye başlarlar.

Kaynaklar

1. Bouguen G, Chevaux JB, Peyrin-Biroulet L. Recent advances in cytokines: Therapeutic implications for inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2011;17:547-556.
2. Podolsky DK. Beyond tumor necrosis factor: next-generation biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2009; 27:366-369.
3. Fonseca JE, Santos MJ, Canhão H, Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmun Rev* 2009;8:538-542.
4. Mathew CG. New links to the pathogenesis of Crohn disease provided by genome-wide association scans. *Nat Rev Genet* 2008;9:9-14
5. Scaldaferri F, Vetrano S, Sans M, Arena V, Straface G, Stigliano E, Repici A, Sturm A, Malesci A, Panes J, Yla-Herttuala S, Fiocchi C, Danese S. VEGF-A links angiogenesis and inflammation in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2009;136:585-595.e5.
6. Vijay-Kumar M, Sanders CJ, Taylor RT, Kumar A, Aitken JD, Sitaraman SV, Neish AS, Uematsu S, Akira S, Williams IR, Gewirtz AT. Deletion of TLR5 results in spontaneous colitis in mice. *J Clin Invest* 2007;117:3909-3921.
7. Tabibian JH, Roth BE. Local thrombolysis: a newer approach to treating inflammatory bowel disease-related thromboembolism. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:391-398.

CROHN HASTALIĞINDA KLİNİK ÖZELLİKLER, BELİRTİLER, BULGULAR ve DOĞAL SEYİR

Dr. Ahmet Tezel

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Edirne

GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) günümüzde gastroenteroloji, cerrahi ve iç hastalığı uzmanlarının giderek daha sık karşılaştıkları, tedavisini düzenlemek zorunda kaldıkları patolojilerdir. Crohn hastalığı (CH), Ülseratif kolitle (ÜK) birlikte İBH'nin iki önemli antitesini oluşturur. Bu hastalıklar genetik yatkın bir bireyde, çevresel etkenlerin tetiklediği, denetlenemeyen, sürekli tekrarlayan (steriotipik) immun yanıt sonucu gelişir. Crohn hastalığı kronik ve destrüktif doğası nedeniyle gastrointestinal sistemde önemli, bazen geri dönüşümsüz işlev kayıplarına neden olur. Genç bireyleri en verimli, üretici çağlarında etkilemesi nedeniyle yaşam kalitesini bozar. Hastane, ilaç ve ameliyat giderleri yanında, iş veriminin düşmesi nedeniyle, ülke ekonomisine büyük bir yük bindirir.

Crohn, Oppenheimer ve Ginzburg'un 1932 yılında hastalığı tam olarak tanımladığından beri CH, klinisyenleri şaşırtmış ve ilgisini çekmiştir.¹ Bu hastalık gastrointestinal kanalın herhangi bir bölgesini asimetrik olarak tutmaktadır. Hastalığı ve klinik

gidişini gruplamak büyük zorluklar taşımaktadır. Çünkü çok heterojen belirtilerinin yanında, klinik süreçte farklı davranışlar sergilemektedir. Klinik davranışında farklılaşma, yeni semptomlar gelişmesine yol açmaktadır. Tabloya zamanla eklenen komplikasyonlar hastaların değerlendirilmesini daha da güçleştirmektedir. CH seyri esnasında bazen aktivite ile bağlantılı, bazen de aktiviteden ilişkisiz başlıca lokomotor sistem, göz ve cilt ile ilişkili yeni tablolar ortaya çıkmaktadır. Bu bulgular ekstraintestinal bulgular olarak adlandırılmaktadır.

CH'nin tanısı, hastalığın varlığından haberdar olmaya ve kuşulanmaya dayanır. Bütün bunlara karşın olguların erken dönemde tanısı genellikle mümkün olmamaktadır. Tanıdaki gecikmeler 3 yıla kadar uzamaktadır.² Tanıda gecikme CH'da ülseratif kolite göre daha belirgindir. Hastaların çoğunda başlangıç semptomları özgün olmayıp, yavaş ve sinsi gelişmekte, hasta ve hekim tarafından yeterli özen gösterilmemektedir. Bu durum özellikle yaşlı olgularda gençlere göre daha belirgin olarak gözlenmektedir.³

Klinik bulgular

CH'da klinik bulgular bütün olgularda homojenlik göstermeyip, hastalığın anatomik yerleşimi, inflamasyonun şiddeti, hastalığın davranış biçimi, hastanın yaşı, hastalık sürecinin uzunluğu / kısıllığı ekstraintestinal bulguların varlığı, gelişen komplikasyonlara bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Hatta takip altındaki olgularda bazen yeni gelişen patolojilere göre yeni bulgular (ör. B12 vitamini eksikliği, safra taşı hastalığı, amiloidoz vb) eklenebilir. Bu nedenle klinisyenin CH tanısı koymak yanında, gelişebilecek patolojileri de zamanında saptama zorunluluğu vardır. Hastanın her başvurusunda anamnez ve eksiksiz fizik muayene gerekmektedir.

Karın ağrısı ve diyare CH'nın erişkinde en sık iki bulgusudur. Pedyatrik yaş grubunda ise bu bulgulara ek olarak nutrisyonel eksiklikler büyüme ve gelişme geriliği saptanır.^{4,5} Yaşlı CH'nın klinik bulgularının genç erişkinlerden farksız olduğunu bildirenler⁶ yanında, daha çok fistüller ve komplikasyonlara gittiğini öne sürenler mevcuttur.⁷

Diyare; CH'nın en sık bulgularındandır. Diyare Crohn hastalığında transmural inflamasyon ve bu inflamasyon sırasında salgılanan sitokinlere (TNF α , IFN γ), inflamatuvar medyatörlere (ör PGE2, I2) bağlı olarak gelişir. İlk tanı konduğunda olguların yaklaşık %80'inden fazlasında diyare saptanır.^{3,8} Diyare genellikle kansız mukussuz karakterde olup, günlük sayısı çok değişken olabilir. Gece diyaresi (noktürnal diyare) diyarenin organik kökenli olduğunun ipucudur. Diyare kronik gidişli olup 6 haftadan uzun sürmesi CH lehine yorumlanmalıdır. Dışkıının mikroskopik incelemesinde lökosit ve zaman zamanda eritrosit saptanır. Dışkıda kan görülmesi CH'yı dışlamaz. Özellikle kolon yerleşimli CH'da (granülomatöz kolit) ülseratif kolite benzer kanlı, mukuslu dışkılama ve diyare izlenebilir. Dışkıda kan görülmesi inflamasyonun daha derinlere, submukozal alana ulaştığını işaret edebilir. Derin ülserleri olan olgularda dışkıda kan izlenebilir. Derin ülserli olgularda submukozal alandaki vasküler yapıların erode olması nedeniyle ağır, abondan kanamalar da ortaya çıkabilir. İnflamatuvar süreç dışında bakteriyel aşırı üreme nedeniyle de CH'da diyare görülebilir. Striktüran tip CH'da özellikle fibrostenozan değişiklikler geliştikten sonra, darlığın proksimalinde staza uğrayan kimusta bakteri üremesi diyareye neden olur.

Bu gruptaki olgularda uzun bir kabızlık döneminin sonunda diyare atakları izlenir. Diyarenin diğer bir nedeni de enteroenterik fistüllerdir. Özellikle ileosigmoidal, koloduodenal, kologastrik fistüllerde diyarelere rastlanır. Bu olgularda besinler sindirim sürecine yeteri kadar katılmadıkları için hem malnütrisyon, hem de diyareler ortaya çıkar. Terminal ileumun anatomik olarak etkilendiği olgularda, safra tuzlarının entero hepatik dolaşımı bozulur. Safra tuzlarının kolon mukozası üzerine irritan etkileri nedeniyle diyare gelişir. Ayrıca göreceli olarak safra tuzu eksikliğinin ortaya çıkması miçel oluşumunda bozulmaya ve steatoreye neden olur. Sonuç olarak yağlı diyare gelişir. CH'nın seyri esnasında değişik indikasyonlar ile antibiyotik kullanılmaktadır. Antibiyotik kullanımı olan olgularda gelişen diyarelerde her zaman *Cl. Difficili*'ye bağlı pseudomembranöz enterokolit olasılığı akla getirilmelidir. Bu olgularda mutlaka yakın geçmişe uzanan ayrıntılı ilaç ve hospitalizasyon öyküsü alınmalı, dışkıda *Cl. Difficile* toksini araştırılmalı ve endoskopik inceleme yapılmalıdır. Daha önce tanısı konmuş bir CH'da yeni gelişen diyare için ülkemiz koşullarında her zaman infeksiyon veya paraziter infestasyon olasılığı düşünülmeli, bu olgularda dışkıının mikrobiyolojik incelemesi, serolojik incelemeler yapılmalı ve endoskopik inceleme ile tanı kesinleştirilmelidir.

Ağrı; CH'nın diğer bir sık bulgusu karın ağrısıdır. Hastaların %60-70'i karın ağrısından yakınıdır.⁹ Diğer semptomlarda olduğu gibi CH'da karın ağrısının temelinde yatan nedenler çok değişik olabilir. İnflamatuvar değişiklikler başlıca karın ağrısı nedenidir. Ağrı klasik olarak sağ alt karın kadransına lokalizedir. Ancak tüm karına yayılan ağrı da olabilir. Ağrıya diyare, ateş, fizik muayenede sağ alt karın kadransında palpabl kitle eşlik edebilir. Terminal ileum yerleşimli olguların birçoğu akut apandisit ön tanısı ile yapılan laparotomide tanı alır. Karın içi septik komplikasyonlar örneğin karın içi apse karın ağrısı nedeni olabilir. Genel durum bozukluğu, ateş, sistemik toksisite bulguları ve CRP artışı, lökositoz, trombositoz, hipalbuminemi ve eritrosit sedimentasyon hızında artış böyle bir olasılığı akla getirmelidir. Tanıyı kesinleştirmek için görüntüleme yöntemlerinden yararlanmamız gerekmektedir. Kolik tarzında, yemek sonrası dönemde artan, bulantı, kusma ve pasaj güçlüğü ile birlikte olan ağrılarda Crohn

hastalığı zemininde gelişen darlıkların olabileceği düşünülmelidir. Fistülizan davranış gösteren CH'da entero-kutanöz fistül açılmadan önce karın cildi üzerinde hiperestezi ağrı ve endürasyon saptanır. CH'da böbrek taşlarına eğilim artar. İleoçekal bölgedeki inflamatuvar olayın sağ üreteri sıkıştırması sonucu sağ böbrekte hidronefroz gelişebilir. Hastalarda renal kolik gelişirse lomber bölgeden başlayan, kasığa yayılan kolik tarzında vazomotor bulguların eşlik ettiği karın ağrıları olabilir.

Son olarak CH olgularında irritabl bağırsak sendromu ve buna bağlı karın ağrısı ve dışkılama değişiklikleri görülebilir. Bu olguların yakınmalarının işlevsel bağırsak hastalığına ya da CH'nın aktivasyonuna bağlı olup olmadığının saptanması çok önemlidir. İnflamasyon parametrelerinin normal olduğu, görüntüleme yöntemleri ile patolojik bulgu saptanmayan olgular işlevsel bağırsak hastalığı olarak değerlendirilmelidir.

Kilo kaybı ve malnütrisyon; CH'nın üçüncü sıklıktaki bulgusudur. İnflamatuvar aktivitenin şiddeti ile orantılı olarak kilo kaybı, vücut kitle indeksinde (BMI), yağ kompozisyonunda azalma, kemik yoğunluğunda azalma spesifik besin öğelerinde eksiklik saptanır. CH bireyin nutrisyon durumunu olumsuz yönde derinden etkiler. Hospitalize edilen olguların yaklaşık %65-75'inde nutrisyonel sorunlarla karşılaşılır.¹⁰ CH'da istemli olarak gıda alımında azalma, diyet kısıtlamaları, inflamatuvar medyatörler, absorpsiyon yüzeyinde azalma, intestinal rezeksiyonlar, fistüller, bakteriyel aşırı üreme, protein kaybettiren enteropati, infeksiyonlar, kullanılan ilaçlar ilgili yan etkiler nutrisyonel eksikliğin gelişmesine yardım eder.¹¹

Pediyatrik yaş grubunda ise malnütrisyon ile birlikte büyüme gelişmede duraklama ve bozulma saptanır. Bu tablo CH'da ülseratif kolit olgularına göre daha belirgindir, olguların %23-88'inde büyüme ve gelişmede duraklama görülür.¹² Büyüme ve gelişme geriliği hastalığın klinik bulguları belirginleşmeden aylar önce ortaya çıkabilir.¹²

CH'nın klinik gidişinde ortaya çıkan yakınmalar ve farklı klinik bulgular hastalığın doğal seyri, ekstraintestinal bulgular ve komplikasyonlar bölümünde anlatılacaktır.

Ekstraintestinal bulgular ve komplikasyonlar

CH sadece gastrointestinal kanala sınırlı olmayıp, birçok sistemi ilgilendiren patolojilerle birlikte olabilir.

Bu nedenle sistemik bir hastalık olarak kabul edilmelidir. CH'da gastrointestinal sistem dışı bulgulara ekstraintestinal bulgular / manifestasyonlar (EİM) adı verilir. CH'da, ülseratif kolitten daha fazla olmak üzere %20-40 arasında EİM saptanır.^{13,14} Lokomotor, dermatolojik ve oküler sistemler en sık etkilenenlerdir. Ancak hepatobiliyer, vasküler, hematolojik, kardiyak, pulmoner ve endokrin sistemleri ilgilendiren zengin klinik tablolar ortaya çıkabilir. Bir EİM geliştiğinde, diğerine eğilim artabilir.¹⁵

EİM patogenezinde; genetik duyarlılık, bakteriyel antijenler ve toksinler gibi çevresel faktörlerin moleküler benzerlik yolu ile otoantijenleri antijenik hale getirmesi, immün kompleksler, sitokin dengesizliği ve aberran antijenik ekspresyon rol oynamaktadır.¹⁶

EİM'in bazıları hastalığın klinik aktivitesi ile birlikte paralel olarak belirir, bazıları ise klinik aktiviteden bağımsız olarak ortaya çıkar. Sonuncu grup hastalıkta yıllarca önce görülebileceği gibi, remisyon dönemlerinde, ameliyat rezeksiyonlarından sonra her hangi bir zaman diliminde gelişebilir. Aktivite ile ilişkili grubun özel bir tedavisi olmayıp, hastalık remisyona girdiğinde silikleşir ve ortadan kalkar.¹⁷ Tablo 1'de EİM'lerin klinik aktivite ile bağlantısı özetlenmiştir.

Lokomotor sistem bulguları; CH'da hem periferik eklemleri, hem de aksiyal eklemleri ilgilendiren bulgulara rastlanabilir. Periferik eklem tutulumu, CH'da en sık görülen EİM'dur. Olguların yaklaşık %25-35'inde saptanır.^{14,18} CH'da periferik artropatileri iki grupta toplayabiliriz. Tip I periferik artropati ler; yük taşıyan büyük eklemlerde (diz, dirsek, omuz, el bileği, kalça vb), 5'den az eklemi etkileyen, asimetrik, akut başlayıp kendini sınırlayan, sekel bırakmayan, inflamatuvar aktivite ile paralel ve seronegatif karakterdedir.¹³ Etkilenen eklemler, şiş, kızarıklık, hassas olup, hareketleri kısıtlanmıştır. Tip II periferik artrit ellerin küçük eklemlerini simetrik olarak 5'ten fazla eklemi tutan, inflamatuvar aktiviteden bağımsız, aylarca süren artropati türüdür. Ancak CH'da tip I'e göre daha az olarak saptanır.¹⁸ Aksiyal artropatiler içinde sakroileit ve ankiroz spondilit yer alır. Asemptomatik sakroileit CH'da eğer radyolojik inceleme yapılır ise %50'ye ulaşan sıklıkta saptanabilir.^{13,15} Gece ve istirahatte artıp, hareket ile azalan sırt ağrısı, sabah tutukluğu yakınması olan olgularda aksiyal artropatiden kuşkulandırmalıdır. Fizik muayeneden lomber lordozda düzleşme, sakroilyak

Tablo 1. EİM'lerin klinik aktivite ile ilişkisi.

Aktivite ile ilişkili	Genellikle aktivite ile birlikte	Aktivite ile ilişkisiz
Periferik artropati (tip I)	Pyoderma gangrenosum	Periferik artropati (tip II)
Eritema nodosum	Anterior üveitis	Sakroileit
Episkleritis		Ankilozan spondilit
		PSK*
Aftöz ülserler		
Yağlı karaciğer		
Trombozlara yatkınlık		

*PSK: Primer sklerozan kolanjit

eklemlerde kompresyonda ağrı, aksiyal eklem hareketlerinde kısıtlanma ve göğüs ekspansiyonunda azalma saptanır. HLA B-27 pozitif olgular ankilozan spondilit gelişme riski altındadır.¹⁵ Aksiyal artropatiler inflamatuvar aktiviteden bağımsız klinik gidiş gösterirler.

Cilt Bulguları: CH'da dermatolojik bulguların sıklığı birçok çalışmadan %1'den 15'e değişen oranlarda bildirilmiştir.¹⁴ Genellikle kolon yerleşimli olgularda saptanır. Cilt bulgularının bazıları inflamatuvar aktivite ile ilişkili iken bazıları tamamen bağımsız klinik gidiş gösterebilir. Eritema nodosum, %15 olguda en sık görülen cilt bulgusudur.¹⁴ İnflamatuvar aktivite ile birlikte. Kadınlarda daha fazla rastlanır. Genellikle tibia ön bölgede ciltten kabarık, birkaç cm'lik, yuvarlak, kırmızı, güllurusu renkte, ağrılı nodüllerdir. Pyoderma gangrenosum, CH'da ülseratif kolite göre daha nadir olarak izlenir. CH'da %1-4 oranında saptanır.¹⁹ CH'nın aktivitesi ile bağlantılı değildir. Kadın olgularda daha sık görülür. Her hangi bir vücut bölgesinde gelişebilir. Genellikle travmaya uğrayan bölgelerde saptanır. Eritematöz papüller ve püstüller şeklinde başlayıp daha sonra derinleşen ülserlere ve nekroza ilerleyebilir. Yukarıda sözü edilen lezyonlardan başka, baş boyun bölgesinde üst dudakta kırmızı inflamatuvar nodül ve papüllerle giden Swett sendromu¹⁵, oral bölgede aftöz stomatit, pyostomatitis vejetans, oral CH (kaldırım taşı görünümü ile karakterize) rastlanabilir.²⁰ Ayrıca B, C, K vitaminleri, niasin, çinko ve anti-TNF ilaç kullanımına bağlı değişik cilt lezyonlarına rastlanabilir.

Göz bulguları: İBH'larda oküler patolojilerin olabileceği eskiden beri gözlenmiştir. CH'da yapılan

çalışmalarda %2-13 oranında saptanmaktadır.²¹ Kadınlarda erkeklere oranla daha sık izlenir. Göz patolojileri zamanında fark edilip tedavi edilmez ise görme kayıpları ile sonuçlanır. En sık iritis, episklerit ve üveit gelişebilir. Episkleritli olgularda sklera ve konjunktiva hiperemik olup, kaşıntı ve yanma hissi olabilir. Üveitli olgularda ise görme bulanıklığı ile birlikte, göz ağrısı, ışığa duyarlılık olabilir. Baş ağrısı klinik bulgulara eklenebilir.¹⁵

Hepatopankreatikobiliyer bulgular; CH'nın klinik gidişinde bir dizi hepatopankreatikobiliyer bulguya rastlanır. Ancak gerçek sıklığı konusunda tam bir bilgi birikimi olmayıp, birçok olgu serisinde farklı sonuçlar bildirilmektedir. Hastalığın özellikle aktif döneminde karaciğer enzimlerinde artış saptansa da bu sadece EİM ilişkili olmayıp, malnütrisyon, septik patolojiler viral hepatit gibi komorbid patolojiler ile ilişkili olabilir.²² Bu nedenle CH olgularında hepatopankreati-kobiliyer sistem hastalığını düşündüren klinik ve laboratuvar bulguları saptanırsa EİM olarak yorumlanmadan önce olası viral, otoimmün ve metabolik nedenler dikkatlice araştırılmalı, görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmalıdır. Tablo 2'de oluşum mekanizmasına göre hepatopankreatikobiliyer patolojiler sınıflandırılmıştır.²³

Primer sklerozan kolanjit (PSK) safra yollarının inflamasyon, fibrozi ve yıkımı ile giden kronik kolestatik bir tablodur. Hastalık intrahepatik, ekstrahepatik safra yollarının ayrı ayrı ya da birlikte tutulabilir. Karaciğer sirozu ve son dönem karaciğer yetmezliği gibi ciddi sonuçlara yol açabilir. PSK olgularının %70-80'inde İBH birikteliği mevcuttur. İBH olgularının ise %1.4-7.5'inde PSK saptanmaktadır.²⁴ PSK, ülseratif kolit olgularında ve erkeklerde cinsiyette CH'ya göre daha sık rastlanmaktadır. PSK birlikte olduğu İBH'nın aktivitesinden bağımsız hareket eder. Hastalıktan yıllarca önce gelişebileceği gibi, inflamatuvar sürece herhangi bir zaman diliminde katılabilir. Hastaların büyük çoğunluğu başlangıçta asemptomatiktir, daha sonra kolestaz bulguları tabloya eklenir. Sağ üst karın kadranında ağrı, halsizlik, kilo kaybı, kaşıntı, sarılık görülebilir. Eğer kolanjit eklenmişse titreme ile birlikte ateş atakları görülür. Kolestazın sonucu olarak metabolik kemik hastalığı, steatore, yağ ve yağda eriyen vitaminlerin malabsorpsiyonu saptanır. Hastalık progressif karakterde olup, karaciğer sirozuna yol açar.²⁵

Tablo 2. Crohn hastalığında hepatopankreatikobiliyer bulgular.²³

• İBH ile ortak/ benzer mekanizma ile gelişenler
• Primer sklerozan kolanjit (PSK)
• Perikolanjit (küçük dalların PSK'i)
• PSK / otoimmün örtüşme sendromu
• Akut ve kronik idiyopatik pankreatit
• İnflamasyonun oluşturduğu hasar ya da sonuçlarla ilişkili olanlar
• Portal ven trombozu
• Kolelityazis
• Tedavi ile ilişkili gelişen patolojiler
• İlaça bağlı hepatotoksisite, siroz
• İlaça bağlı pankreatit
• Hepatit B reaktivasyonu
• Hepatosplenik T-hücreli lenfoma
• Diğerleri
• Otoimmün pankreatit
• IgG4 kolanjit
• Primer biliyer siroz
• Granülomatöz hepatit
• Amiloidoz
• Yağlı karaciğer

Bir CH'da alkalen fosta faz ve GGT düzeyinin 6 ay süre ile 1.5 katından yüksek bulunması asemptomatik olgularda bile PSK olasılığını düşündürmelidir. PSK olguların bir bölümünde atipik boyanmalı p-ANCA pozitifliği saptanır. Ancak bu otoantikörün pozitifliği tanıda kullanılmaz.²⁵ Hastalığın tanısında ERCP ve MRCP gibi görüntüleme yöntemlerinden yararlanır. PSK, kolorektal kanser ve kolanjiokarsinoma riskini artırdığı için hastaların kanser izleme (surveyans) programlarına hemen dahil edilmesi gerekmektedir.

Tromboembolik komplikasyonlar: Diğer birçok inflamatuvar patolojide olduğu gibi (ör. romatoid artrit, ateroskleroz) inflamatuvar bağırsak hastalıklarında da tromboza eğilim artmıştır. Hem arteriel, hem de venöz sistemde tromboza birçok olgu serisinde rastlanmıştır.²⁶ Sistemik inflamatuvar sürecin güçlü bir protrombotik bir stimulus olduğu düşünülmektedir. Prokoagülan faktörlerde artış olurken, fibrinolitik aktivitede ve doğal antikoagülanlarda azalma saptanır.²⁷ İnflamatuvar sürecin yanında, Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu gibi konjenital faktörler, uzun süreli hareketsizlik, ameliyatlar, steroid tedavisi, hiperhomosisteinemi, antifosfolipid antikörleri gibi

edinsel faktörler de tromboz oluşumuna katkıda bulunur.²⁸

Ürogenital komplikasyonlar: CH seyriinde önemli morbiditelere neden olan ürogenital sorunlar ortaya çıkar. Transmural inflamasyon fistülleşmeler ile sonuçlanabilir. İntestinal luplardan köken alan patoloji çevre organlara yayılır. Enterovesikal fistül üriner fistüller arasında en sık görülendir. Başlıca klinik bulgusu sık tekrarlayan üriner infeksiyonlar, disüri, pnömötüridir. Genellikle sigmoid kolondan köken alır ve erkeklerde daha sıktır.²⁹ Nadir görülmesine rağmen enterovajinal fistüller kadınlarda yaşam kalitesini ileri derecede bozan patolojilerdir. Pelvik ağrı, disparoni, vajinal yoldan infekte materyel ya da dışkı gelmesi klinik bulgulardır. Jinekolojik infeksiyonlara eğilim artar.²⁹ CH'da böbrek taşı riski artar. Olguların yaklaşık %20'sinde saptanır.³⁰ Yaygın ileal hastalığı olanlar, geniş ileal rezeksiyon geçirenler veya ileostomi açılan hastalar risk altındadırlar. İleal hastalığı olanlar ve kolonu göreceli olarak sağlıklı olan olgularda daha çok oksalat taşları, ileostomi açılan ve ileostomi debisi yüksek olan hastalarda ürik asit taşlarına eğilim artar.³⁰ İleocekal veya terminal ileum yerleşimli aktif inflamatuvar CH'da sağ üreter dıştan basıya uğrayarak sağda hidronefroz gelişir. CH seyri esnasında daha nadir olarak amiloidoz, IgA nefropatisi gibi patolojiler gelişir. Proteinüri her iki patolojinin majör bulgusudur. Ayrıca meselamin kullanan olgularda renal yetmezliğe götürebilecek intersitisyel nefrit gelişebilir.

Metabolik kemik hastalıkları: CH'da kemik mineral yoğunluğunda azalma ve fraktürlere eğilimin artması iyi bilinen komplikasyonlardır. Olguların %40-50'sinde osteopeni, %2-30'unda osteoporozla rastlanır.³¹ Kalça kırıkları vertebra fraktürlerine göre daha sık olup, genel popülasyondan %27 daha fazladır.³² Hastaların çoğu asemptomatiktir. İleri yaş, kadın cinsiyet, daha önceki fraktür öyküsü, hipogonadizm, BMI azalma, kronik inflamatuvar aktivite, kronik/tekrarlayıcı kortikosteroid kullanımı, sigara içimi, immobilizasyon risk faktörü olarak sayılabilir.³³ "Dual energy X-ray absorptiometry" (DEXA) ile kemik mineral yoğunluğunun saptanması ile tanı konur. Hastalar asemptomatik olsalar bile başlangıçta, ileri yaş (> 70 yaş), BMI < 20, %10'dan fazla kilo kaybı, kronik aktif hastalığı olanlar 2 yılda bir, uzun süreli veya tekrarlayan steroid kullanımı olanlara yıllık DEXA ile kemik yoğunluğunun takibi

gerekmektedir.^{34,35}

Pulmoner komplikasyonlar: İBH'da pulmoner bulgular nadir görülse de son yıllarda giderek artan sayıda olgu sunumlarına rastlanmaktadır. Hastalığın seyri esnasında fistüller (kolo-bronşial vb), granülatöz hastalıklar (ör. Wegener granülo-matozisi), otoimmün vaskülitler, pulmoner tromboembolizm, hava yollarını ilgilendiren hastalıklar (bronşektazi, astım sıklığında artış vb) izlenir. Bunun yanında kullanılan ilaçlara bağlı olarak, sulfasalazin ve mesalamine bağlı olarak idiyosenkrazik akciğer patolojileri (ör. eozinofilik plörezi, pnömoni, intertisyel akciğer hastalığı), azatiyoprin ve 6-merkaptopurin, metotreksata bağlı intersitisyel akciğer hastalığı, biyolojik ajan kullanımına bağlı tüberküloz reaktivasyonu, siklosporine bağlı "pneomocystis carinii" pnömonisi gelişebilir.³⁶

Crohn hastalığı doğal seyri ve sonuçları

CH yaşam boyu süren, doğal gidişine bakıldığında son derece dinamik bir süreçtir. Eğer inflamatuvar değişiklikler medikal olarak baskılanamaz ya da ameliyat ile ortadan kaldırılamaz ise gastrointestinal kanalda yıkıcı sonuçlara neden olur. Hastalığın nasıl gideceğini önceden kestirmek ve kötü / komplikasyonlu gidebilecek olgularda erken enerjik antiinflamatuvar tedaviyi planlamak bu yıkıcı sonuçları önlemek açısından çok büyük önem taşımaktadır.

CH medikal veya cerrahi olarak kür elde edilebilen bir hastalık değildir. Hastalık ile ilgili bilgiler başlıca referans merkezlerindeki hasta serilerinden ve gözlemlerden elde edilmektedir. CH'nın akıbeti başlangıç yaşı, sigara kullanımı, anatomik yerleşimi, başlangıç semptomları, aktivitenin sürekliliği (kontrol edilebilirliği), geçirilmiş ameliyat varlığı, tam olarak ortaya konulmasa da genetik özellikler gibi birçok değişkene bağlıdır.

Başlangıç yaşı: CH'nın başlangıcı genellikle 15-25 yaşlar arasında daha fazla görülür. Genç yaşta hastalığın başlaması daha komplikasyonlu gidişi işaret edebilir. Pediatrik yaş grubunda üst gastrointestinal sistem tutulumu daha fazla izlenmektedir.³⁷

Genetik özellikler, serolojik göstergeler : İnsan genom projesi ile birçok hastalığın genetik bağlantıları ortaya çıkarılmaya başlanmıştır. CH'dan sorumlu bir dizi kromozomda tarif edilmiştir. Bu kromozomlardaki mutasyonların klinik anlamı ancak çok küçük bir grupta

gösterilmiştir. CH'da doğal immün yanıtı kontrol eden NOD2 / CARD 15 geninin mutasyonu genç, ileal yerleşimli ve fibrostenozan davranış gösteren hastalarda daha sık rastlanmaktadır.³⁸ Değişik bakterilere yönelik antikörlerin varlığı (ör. anti-OmpC, anti-I2, anti-cBir1 flagellin gibi) CH olgularının klinik gidişini olumsuz etkileyeceğini düşündürülen gözlemler vardır. Ancak bu göstergelerin hiç biri hastalığın değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmamaktadır.⁹

Çevresel faktörlerden sigara kullanımı hastalığın tedaviye cevabını olumsuz etkilemekte, klinik davranışını daha agresif hale getirmekte ve ameliyat sonrası rekürrensi kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle tanı konduğunda CH'lı hastaların sigarayı bırakmaları sağlanmalıdır.

Klinik davranış ve hastalığın yerleşimi: CH gastrointestinal kanalın her hangi bir bölgesini atlamalı, asimetric olarak tutan bir hastalıktır. İnflamatuvar, striktüran ve penetran olmak üzere 3 klinik davranış gösterir. En sık anatomik yerleşim ileoçekal (%41-55) bölgedir. Bu izole ileal (%29-41) ve kolonik (%14-27), perianal bölgeler (%22-47) takip eder. Üst gastrointestinal sistem tutulumu (ağızda çok nadir, özofagus nadir, gastroduodenal %5) genellikle alt bölgelerle birliktedir ve erişkinde daha nadir olarak rastlanır.³ Hastalık başlangıcında genellikle inflamatuvar davranış gösterir, buna uygun klinik bulgular ortaya çıkar. Örneğin en sık yerleştiği ileoçekal bölge yerleşimli hastalarda sağ alt karın kadranda ağrı, ateş, palpabl kitle, diyare görülürken, ince bağırsak yerleşimli olgularda daha çok karın ağrısı, diyare, bazen pasaj sorunları ve malabsorbsiyon bulguları ortaya çıkar. Kolon yerleşimli olguların bulguları kanlı, mukuslu dışkılama, tenezm, kolon tipi diyare olup daha çok ülseratif kolite benzer. Üst gastrointestinal sistem CH'da ise özellikle aktif dönemde ağızda aftlar, kaldırım taşı görünümü, eğer özofagusta ülserler var ise substernal ağrı, odinofaji, disfaji görülür. Gastrik ve duodenal CH'da ise epigastrik bölgede, sırta yayılan ağrı, bazen pankreatiti düşündürülen üst karına lokalize ağrı, halsizlik ve kilo kaybı saptanır. Eğer inflamatuvar süreç kontrol edilemez ise, yıllar içinde hastalık davranış değiştirerek daha komplikasyonlu gidiş gösteren penetran ve fibrostenozan tiplere döner. Bu özellikle ince bağırsak yerleşimli olgularda daha belirgindir.³⁹ Louis ve arkadaşlarının⁴⁰ yaptığı çalışmada tanı anında olguların

%74'ünün inflamatuvar, %11'nin striktüran ve %15'nin fistülizan iken, 10 yıl sonra sadece %30'unun inflamatuvar, %32'sinin fibrostenozan ve %37'sinin fistülizan davranışa değiştiğini göstermişlerdir.

Fibrostenozan Crohn hastalığı: Kronik transmural inflamasyon darlıklarının en sık nedenidir. Artmış fibroblast aktivitesi darlık gelişiminin temelinde yatan patolojidir. Lümen yeterince daralmaz ise darlıklar asemptomatik olarak kalabilir. Klasik bulgusu özellikle postprandial dönemde artan kolik tarzında karın ağrıları, şişkinlik hissi ve bulantıdır. Eğer lümen ileri derecede tıkanmış ise subileus ve ileus atakları gelişebilir. İleal veya ileokolonik rezeksiyonlardan sonra da darlıklar gelişebileceği için CH'da ameliyat öyküsünün alınması son derece önemlidir. Darlık saptanan bir CH olgusunda her zaman malignite olasılığı akla getirilmeli, endoskopik ve histolojik olarak dışlanmalıdır. İnflamatuvar CH bazen darlıklara neden olabileceğinden, inflamatuvar ve fibrosteozan CH ayırıcı tanısı önem kazanmaktadır.⁴¹ Sistemik inflamasyon bulgularının yokluğu, fizik muayenede karında ağrılı kitle saptanmaması, CRP, sedimentasyon hızı, hemogram, albümin düzeyi, fekal laktoferrin gibi inflamatuvar göstergelerin normal olması, MR enterografi ve PET incelemelerinde inflamasyon bulgularının olmaması fibrostenozan CH'yi düşündürmelidir. Fibrostenozan olgularda darlığın proksimalinde bakteriyel aşırı üreme olabilir. Bu olgularda diyare atakları izlenebilir. Fibrostenozan CH'da stenozun proksimalinde artan basınç nedeniyle fistülleşmeye eğilim artabilir. Bu nedenle fibrostenozan davranış ile fistülizan gidiş birlikte olabilir.

Fistülizan Crohn hastalığı: Transmural inflamasyon sonrası mukozal yüzdeki ülserlerin, serozal alana ulaşması, mikrodeline sonucunda fistüller gelişir. Fistülizan davranış CH'nin en agresif klinik gidişini temsil eder. CH olgularının yaklaşık 1/3'ünde yaşamları süresince fistül gelişme olasılığı vardır.⁴² Fistüller bağırsak lümeni ve cilt arasında (enterokutanö-eksternal fistüller), olabileceği gibi internal olarak gastrointestinal kanalın değişik bölgeleri arasında (ör. entero-enterik, kolo-gastrik, kolo-duodenal vb) ya da bağırsak lümeni ile değişik organlar arasında (ör. rektovajinal, rektovesikal fistüller) arasında gelişebilir. Semptomatik olgular değerlendirmeye alındığında en sık perianal fistüller (%54), daha sonra enteroenterik fistüller (%24), rektovajinal fistüller (%9) oranında görülür.^{42,43} Ancak

enteroenterik fistüllerin gerçek sıklığı asemptomatik olgular nedeniyle tam olarak bilinmemektedir. Klinik olarak fistüllü olgularda değişik tablolar ortaya çıkar. Eksternal fistüllerin tanısı zor değildir. Karın ön duvarda ya da perianal bölgede, hasta eğer ameliyat geçirmişse kesi bölgesinde önce şişlik, kızarıklık, ağrı ve daha sonra akıntı saptanır. İnternal fistül tanısını koymak daha güçtür. Çoğu internal fistüller asemptomattır. Ancak bazı özel bölgeleri ilgilendiren internal fistüllerin özgün klinik bulguları olabilir. Örneğin ileosigmoidal fistüller kontrol edilmesi güç, uzun süreli kansız diyare ile kendini belli edebilir. Kologastrik ve koloduodenal fistüllerde ise fekaloid kusma, karın ağrısı, malodor başlıca semptomlardır. Rektovajinal fistüller kadınlarda pelvik ağrı, dispareni, sık tekrarlayan jinekolojik enfeksiyonlar, vajinal yoldan fekaloid materyelin boşalması gibi yakınmalara neden olur. Enterovezikal fistüller ise daha çok disüri, erkeklerde sık tekrarlayan üriner enfeksiyonlar, pnömatri biçiminde görülür. Eğer fistüllere septik bir odak eşlik ediyor ise daha kompleks hale gelir ve enfeksiyon bulguları belirginleşir.^{42,43}

Perianal Crohn hastalığı: (PCH) CH'nin tedavisinin en güç ve yaşam kalitesini bozan formudur. Erkek olgular, genç yaşta hastalığı başlayanlar, beyaz ırk dışında olanlar ve Sefardik Yahudiler risk altındadır.⁴⁴ PCH'da skin tag, hemoroidler, fissürler, derin ülserler, apse, fistül, stenoz gibi bir dizi lezyona rastlanır CH'nin primer lezyonu olarak fissürler ve kaviter perianal ülserler, sekonder lezyonu olarak apse, fistül ve darlık gelişimi kabul edilir.⁴⁵

Skin tag genellikle semptomsuzdur. İnflame ve nemli değil ise önemli bir soruna neden olmazlar. Hemoroidler CH'da çok sık görülen patolojiler değildir. Ancak özellikle ameliyat ile tedavi edilir ise komplikasyonlara neden olabilir. Anal fissürler PCH'nin daha özgün lezyonlarıdır, genellikle %20-30 olguda saptanır.⁴⁵ Geniş tabanlı, genellikle posteriorda ve ağrısızdırlar. Lateral, ön yüzde ve multipl olabilir. Bu fissürler derinleşerek kaviter ülserlere ve perianal apselere ilerleyebilirler. Tablo daha da belirginleşir perianal ağrı, kızarıklık, şişlik ortaya çıkar. Perianal fistüller PCH'nin en sorunlu grubunu oluşturur. CH olgularının yaklaşık %20'sinde tanı konduktan sonraki 10 yıl içinde perianal fistül gelişmektedir.⁴⁶ Perianal fistüller anatomik pozisyonuna, eksternal açılım yerine, septik bir komponenti darlık ve rektovajinal fistül birlikteliğine

Tablo 3. Perianal fistüllerin sınıflaması.⁴⁵

	Basit fistül	Kompleks fistül
Anatomik pozisyon*	aşağı	yukarı
Dış ağız	tek	multipl
Birlikte apse varlığı	yok	var
Rektovajinal fistül	yok	var
Darlık	yok	var

*Anatomik pozisyon : İnternal orifisin dentan line ile ilişkisini tanımlar. Aşağı (low) fistüller iç ağzın dentat line' nin altında, yukarı (high) fistüller ise iç ağzın dentat line' nin üzerinde olduğu durumlardır.

göre basit ve kompleks olarak ikiye ayırılır. Perianal fistüllerin sınıflaması tablo 3'de özetlenmiştir.⁴⁵

Perianal fistüllerin tanısını koymak oldukça kolaydır. Perianal bölgede akıntılı dış ağızların saptanması ilk tanı için yeterlidir. Ancak başlangıç tanısı fistülün değerlendirilmesi için yetersizdir. Fistülün anatomisinin ve iştiraklerinin ortaya çıkarılması, varsa septik komponentinin tespiti, anal darlığın saptanması tedaviye yön veren değişkenlerdir. Bu amaçla perianal fistüllere multidisipliner yaklaşım gerekir. Anal bölgenin anestezi altında muayenesi, endorektal ultrasonografi, pelvik MR görüntüleme tamamlayıcı yöntemlerdir.⁴⁴⁻⁴⁶

Ameliyat olasılığı ve ameliyat sonrası rekürrens: CH'nın büyük bir bölümü değişik indikasyonlar ile ameliyat geçirirler. İlk tanı konduktan sonra 20 yıl içinde yaklaşık %75'inde ameliyat gerekir.⁴⁷ CH ameliyat ile kür sağlanabilen bir hastalık değildir, ameliyat sonrası sıklıkla rekürrens izlenir. İlk rezeksiyondan sonra olguların yaklaşık %80'inde endoskopik rekürrens, %10'unda ise klinik rekürrens saptanır. Yeniden ameliyat olasılığı ilk 3 yıl için %15-45, 10 yıl için %26-65 oranında bulunmuştur.⁴⁸ Sigara kullanımı, fistülizan hastalık paterni, ileal veya ileoçekal rezeksiyon ve ileo-kolonik anastomoz, ameliyat materyelinde granülomların saptanması ameliyat sonrası rekürrens riskini arttırmaktadır.^{48,49}

Tedavi öncesi hastayı değerlendirme

Olguların tedavisini planlamadan önce hastanın özenli, tam bir değerlendirmesi yapılmalıdır. Tedaviyi belirlemede inflamatuvar aktivitenin şiddeti, anatomik yaygınlık, hastalığın davranış biçimi (fenotipi) en önemli 3 parametredir. Bunların dışında daha önce tedavi alıp almadığı, ameliyat yapıp yapılmadığı, bu tedavilere

Tablo 4. Crohn hastalığı aktivite değerlendirilmesinde Harvey-Bradshaw indeksi.

Değişken	Skor
Genel iyilik hali	0= çok iyi 1= iyi 2= kötü 3= çok kötü 4= feci
Karın ağrısı	0= yok 1= hafif 2= orta 3= ağır
Günlük likid dışkılama sayısı	Sayı olarak belirtilecek
Abdominal kitle	0= yok 1= kuşkulu 2= kesin 3= kesin ve ağırlı
Komplikasyon	Artralji, üveit, eritema nodozum, aftöz ülser, pyoderma gangrenosumi, anal fissür, yeni fistüller, apse *

*Her birinden 1 puan alacak

** < 5 puan remisyon, 5-7 hafif aktivite, 8-16 orta aktivite, > 16 ağır aktivite. Son yıllarda Avrupa Crohn ve Kolit Derneği (ECCO) kılavuzlarında daha pratik, hastanın nutrisyonel durumunu da dikkate alan bir değerlendirmeyi kullanılmaktadır.⁹ Bu değerlendirme tablo 5'te özetlenmiştir.

verdiği yanıtlar, infeksiyon olasılığı, septik bir komponentinin olup olmadığı, sigara içimi, gebelik vb. bilgiler eksiksiz olarak alınmalıdır.

İnflamatuvar aktivitenin değerlendirilmesi yıllardır klinik çalışmalarda kullanılan "Crohn hastalığı aktivite indeksi" (CDAI) ile yapılmaktadır. Bu indeks hasta başı kullanımında oldukça hantal olup, güncel pratikte kullanılmamaktadır. Ayrıca ameliyat sonrası nüks değerlendirilmesinde ve perianal CH'da değeri yoktur. Hasta başı inflamatuvar aktivite değerlendirilmesinde Harvey Bredshaw indeksi daha kullanım ve pratiktir.⁵⁰ Harvey-Bradshaw indeksi tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 5'den de anlaşılacağı gibi hastanın nutrisyonel durumu bozuldukça, obstrüksiyon ve karın içi apse bulgularının varlığı hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde önemli parametreler kabul edilmiştir. Bu sınıflama ne yazık ki fistülizan ve perianal CH olgularında değerini kaybetmektedir.

CH büyük çoğunlukla kronikleşip, gastrointestinal kanalda işlevleri bozacak şekilde yıkıma yol açması

Tablo 5. Crohn hastalığı aktivite değerlendirilmesi.⁹

Hafif aktiviteli hastalık (CDAI 150 – 200'e eşit)
<ul style="list-style-type: none"> • Ayaktan gelen hasta, oral gıda ve sıvı alabiliyor • < %10 kilo kilo kaybı • CRP genellikle üst limite kadar artmış • Obstrüksiyon, ateşi dehidratasyon, abdominal kitle veya duyarlık yok
Orta aktiviteli hastalık (CDAI 220 – 450)
<ul style="list-style-type: none"> • Aralıklı kusma • > %10 kilo kaybı • Tedaviye yanıtız hafif hastalık • Ağrılı kitle • CRP üst sınırı aşacak şekilde yükselmiş olgular
Ağır aktiviteli hastalık (CDAI > 450)
<ul style="list-style-type: none"> • Kaşeksi BMI <18 • Obstrüksiyon veya apse bulguları • Yoğun tedaviye rağmen yanıtızlık • CRP artışı

nedeniyle tedaviye başlamadan önce aktivite değerlendirilmesinden başka, yaş, yerleşim, davranışını tanımlayan bir sınıflama yapmak gerekmektedir. Böylece hem hastalığın geleceği hakkında ön fikrimiz olur, hem de tedavi planımızı daha rahat biçimlendiririz. Montreal sınıflaması bu amaçla kullanılır. Tablo-6'da Montreal sınıflaması özetlenmiştir.

Tablo 6. Crohn hastalığında Montreal sınıflaması.⁵¹

Tanı yaşı	A1	16 yaşın altında
	A2	17 – 40 yaşlar arası
	A3	40 yaşın üzerinde
Yerleşim	L1	ileal
	L2	kolonik
	L3	ileo-kolonik
	L4	izole üst gastrointestinal hastalık *
Hastalık davranışı	B1	nonstriktüran, nonpenetran
	B2	striktüran
	B3	penetran
	P	perianal hastalık**

*Eğer üst GİS hastalığı birlikteliği varsa L1-L3'e eklenebilir.

**Eğer perianal hastalık birlikteliği varsa B1-B3'e eklenebilir.

Sonuç olarak CH tanısı öncelikle klinik kuşkuya dayanır. Hastalık kronik gidişli ve heterojen, zamanla değişen bulgular ile karakterizedir. Tanı klinik bulguların yanında endoskopik görüntü, biyopsiler ve eğer yapılmış ise ameliyat piyesinin histolojik incelenmesi, MR veya CT enterografi, videokapsül endoskopi gibi görüntüleme yöntemlerinin yardımıyla konur.

Kaynaklar

1. Kirsner JB. Crohn's Disease. In: Kirsner JB, ed. Origins and Directions of Inflammatory Bowel Diseases. Kluwer Academic Publishers. 2001;55-101.
2. Burgmann T, Clara I, Graff L et al. The Minetoba Inflammatory Bowel Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis-how much Crohn Disease is irritable bowel syndrome Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:614-20.
3. Sands B J. Crohn's Disease: Clinical Course and Complications. In: Targan S, Shanahan F, Karp LC eds. West-Sussex . Wiley-Blackwell Pub. 2010:228-43.
4. Levine A, Griffiths A, Markowitz J et al. Pediatric Modification of the Montreal Classification for Inflammatory Bowel Disease: The Paris Classification. Inflamm Bowel Dis 2011;17:1314- 21.
5. Kim SC, Ferry GD. Inflammatory Bowel Diseases in Pediatric and Adolescent Patients : Clinical, Therapeutic, and osocial Considerations. Gastroenterology 2004;126:1550-60.
6. Lakatos PL, David G, Pandur T. et al. IBD in the elderly population: Results from a population-based study in Western Hungary, 1977-2008. J Crohn's & Colitis 2011;5:5-13.
7. Ananthakrishnan A, McGinley EL, Binion DG. Inflammatory Bowel Disease in the Elderly is Associated with Worse Outcomes: A Naitonal Study of Hospitalizations. Inflamm Bowel Dis 2009;15:182-9.
8. Forbes A. Clinical Presentation and Diagnosis of Crohn's Disease. In: Colombel JF, Pemberton J, Rutgeerts eds. Philadelphia. Livingstone 2003;183-198.
9. Van AssCrohn Hastalığı G, Dignass A, Panes J. et al. The Second European Evidence-Based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease: Definition and Diagnosis. J Crohn's & Colitis 2010;4:7-27.
10. O'Sullivan M, O'Morian Colm. Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. Best Prac & Res Cli Gastroenterol. 2006;20(3):561-73.
11. Lucendo AJ, De Rezende LC. Importance of Nutrition in Inflammatory Bowel Disease WJG 2009;15 (7): 2081 – 8.
12. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional Status and Nutritional Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. WJG 2009;15(21): 2570-8.
13. Ardizzone S, Puttini PS, Porro GB. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Dig Liver Dis 2008;40S:S253-9.
14. Kethu SR. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. J Clin Gastroenterol 2006;40:467-75.
15. Van Ass, Dignass A, Reinis W. et al. The Second European Evidence-Based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease: Special situations. J Crohn's & Colitis 2010;4:63-101.

16. Das KM. Relationship of Extraintestinal involvement in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 1999;44:1-13.
17. Juillerat P, Mottet c, Pittet V. et al. Extraintestinal Manifestations of Crohn's Disease. *Digestion* 2007;76:141-8.
18. Orard TR, Wordsworth BP, Jewel DP. Periferal arthropathies in Inflammatory Bowel Disease: their articular disturbition and natural history. *Gut* 1998;42:387-91.
19. Polcz M, Gu J, Florin T. Pyoderma Gangrenosum in Inflammatory Bowel Disease: The Experience at Mater Healt Services Adult Hospital 1998-2009. *J Crohn's & Colitis* 2011;5:148-51.
20. Trost BL, McDonnell. Important Cuteneous Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Postgrad Med J.* 2005;81:580-5.
21. Orard T, Jewel DP. Conditions of the Eyes and Joints Associations with Inflammatory Bowel Disease. In: Targan S, Shanahan F, Karp LC eds. West-Sussex . Wiley-Blackwell Pub. 2010:533-61.
22. Cullen S, Man R. Liver Diseases in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. In : Targan S, Shanahan F, Karp LC eds. West-Sussex. Wiley-Blackwell Pub. 2010:528-32.
23. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreaticobiliary Manifestations and Complications Associated with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(9):1598-1619.
24. Broomé U, Bergquist A. Primary Sclerosing Olangitis Inflammatory Bowel Disease and Colon Cancer. *Semin Liver Dis.* 2006;26:31-40.
25. Beuers U, Kirsten M, Roger W. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of olestatic Liver Diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-267.
26. Yoshida H, Granger NG. Inflammatory bowel disease : A Paradigm for the link between coagulation and inflammation . *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1245-55.
27. Esmon CT. Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003;1:1343-48.
28. Papa A, Danese S, Grillo A, et al. Review article: Inherited thrombophilia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1247-51.
29. Kane S . Urogenital Complications of Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:S640-3.
30. Worcester EM. Stones form Bowel Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31:979-99.
31. Rodriguez-Bores L, Garrido JB, Furusho JKY. Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflamatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007;13(46):6156-65.
32. LiCrohn Hastalığitenstein GR, Sands BE, Pazianas M. Prevention and Tratment of Osteoporosis in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:797-813.
33. Tilg H, MosCrohn Hastalığien AR, Kaser A. et al. Gut, inflammation and osteoporosis : basic and clinical concepts. 2008;57:684-94.
34. Kabaçam G, Tezel A. When and how frequently DEXA should be performed for the diagnosis and follow-up of osteoporosis in Crohn's disease *Turk J Gastroenterol* 2010;21(1):100-6.
35. Lewis NR, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in Inflammatory Bowel Disease and Coeliac Disease. <http://www.bsg.org.uk>, June 2007.
36. Casella G, Villanacci V, Di Bella C. et al. Pulmonary Diseases Associated with Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohn's & Colitis* 2010;4:3.
37. Vatn MH. Natural History and Complications of IBD. *Curr Gastroenterology Rep* 2009;11:481-7.
38. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease *Gastroenterology* 2002;122:854-66.
39. Cosnes J, Rousseau CG, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785-94.
40. Louis E, Collard A, Oger AF. et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification : Crohn Hastalığiangigng pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-82
41. Froehli F, Juillerat P, Mottet C. et al. Obstructive Fibrostenotic Crohn's Disease. *Digestion* 2006;71:29-30.
42. Bressler B, Sands BE. Medical therapy for fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharm & Ther* 2006;24:1283-93.
43. Nielsen HO, Rogler G, Hahnloser D, Thomsen O. Diagnosis and management of fistulizing Crohn's disease. *Nature Cli Prac Gastroentreol & Hepatol* 2009;6(2):92-106.
44. Tozer PJ, Burling D, Gupta A. et al. Medical, surgical and radiological management of perianal Crohn's fistulas. *Aliment Pharm & Ther* 2010;1-18.
45. Vermeire S, Van AssCrohn Hastalığie G, Rufgeerts P. Perianal Crohn's disease: Classification and clinical evaluation. *Dig Liver Dis* 2007;9:959-62.
46. Swartz DA, Maltz BE. Treatment of Fistulizing Inflammatory Bowel Disease. *Med Clin N Am* 2010;94:19-34.
47. FroehliCrohn Hastalığı F, Juillerat P, Felley C. et al. Treatment of Postoperative Crohn's Disease. *Digestion* 2005;71:49-53.
48. Rutgeerts P. Strategies in the prevention of post-operative recurrence in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:63-73.
49. Ahmed T, Rieder F, Fioci C, Akar JP. Patogenesis of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Gut* 2011;60:553-62.
50. Best WR. Predicting the Crohn's Disease Activity Index from the Harvey-Bredshaw Index *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:304 -10.

ÜLSERATİF KOLİTTE ÖZELLİKLER, BELİRTİLER, BULGULAR ve DOĞAL SEYİR

Dr. Hale Akpınar

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ

Ülseratif kolit (ÜK) kolonun mukozasına sınırlı, tekrarlayıcı inflamasyon ataklarıyla karakterli inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)'dir. Hemen daima rektumu tutar. Hastalık %30-50 oranında proksimale yayılabilir. Kolonda arada atlama alanı olmaksızın sürekli tutulum gösterir. Bu bölümde ÜK'da izlenen klinik özellikler ve hastalığın doğal seyri tartışılacaktır.

Yerleşim

Montreal sınıflandırmasına göre ÜK kolon tutulumu Tablo 1'de izlenmektedir.¹

Az sayıda hastada "backwash ileit" olarak isimlendirilen, Crohn ileokolitinden bazen ayırt etmeyi zorlaştıran ileal inflamasyon da izlenebilir.²

Semptom ve Bulgular

ÜK'li hastalarda en sık izlenen semptomlar; kanlı ishal (sıklıkla nokturnal, postprandiyel), pü, mukus veya her ikisinin pasajı, aciliyet hissi, tenesmus ve %50-70 hastada izlenen bağırsak hareketleri sırasında kramp şeklinde karın ağrısıdır.^{2,3,4} Ağrı intestinal inflamasyon, kısmi tıkanıklık, bağırsak distansiyonu gibi farklı nedenlerle ortaya çıkabilir. Hastaların çoğunda hastalık aktivitesi azalırken ağrı da tipik olarak düzelir. Ancak hastaların bir kısmında inflamasyon gerilese, klinik remisyona sağlansa bile ağrı devam edebilir. Mevcut veriler afferent nöronlarda ve santral sinir sisteminde ağrı işlenmesinde kalıcı değişikliklere yol açacak şekilde, inflamasyon sırasında duyuşal yolların duyarlılaştığını göstermektedir.⁴

Tablo 1. Ülseratif kolitin tutulumu.¹

Terim	Tutulum	Tanım
E1	Proktit	Rektuma sınırlı tutulum (inflamasyonun proksimal ucu rektosigmoid bileşkenin distalindedir)
E2	Sol taraflı	Splenik fleksura'nın distalindeki kolon parçasına sınırlı tutulum ("distal" kolite benzer)
E3	Yaygın	Tutulum, pankoliti de içerecek şekilde, splenik fleksuranın proksimaline uzanır

ÜK'da tedavi ve prognozu belirleme amacıyla, semptomların şiddetine göre, hastalık hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılır. Semptomların şiddeti, kolonda hastalığın anatomik tutulumuyla paralellik gösterir.

Hafif hastalık: Hastalığı rektuma sınırlı olan hastalarda, mukus pasajıyla birlikte aralıklı rektal kanama, günde 4'den az hafif diyare görülür. Hafif kramp şeklinde karın ağrısı, tenesmus ve konstipasyon dönemleri de sık olarak izlenir.

Orta şiddette hastalık: En azından splenik fleksuraya kadar uzanan anatomik tutulumla karakterlidir. Klinik olarak sık sulu, kanlı ishal, kan transfüzyonu gerektirmeyen anemi, şiddetli olmayan karın ağrısı ve düşük dereceli ateş izlenir. Nutrisyonel durum bozulmaz.

Şiddetli hastalık: Şiddetli veya fulminan hastalıkta yaygın kolonik tutulum söz konusudur. İnflamasyon splenik fleksurayı aşar ama çekuma ulaşmazsa "ektensif kolit", çekuma ulaştığı takdirde "pankolit" adını alır. Hastalarda şiddetli karın kramplarıyla birlikte günde 10'dan fazla dışkılama söz konusudur. Kanama kan transfüzyonu gerektirebilir. Vücut ısısı 39.5°C'ye ulaşabilir. Hızlı kilo kaybına bağlı nutrisyonel durumda bozulma olabilir.

Fulminan kolit: Fulminan ÜK'lı hastalarda genellikle günde 10'u geçen kanlı ishal, ateş, taşikardi, sürekli kanama, kan transfüzyonu gerektiren anemi, karında duyarlılık ve düz karın grafisinde kolonda dilatasyon izlenir. Fulminan kolitin resmi bir tarifi yoksa da, bu terim yüksek ateş, aşırı kanama, belirgin biyokimyasal inflamasyon göstergelerinde artış ve kilo kaybı ile komplike olmuş şiddetli ÜK'lı hastalar için kullanılır.^{2,5} Bazı hastalarda "toksik megakolon" denilen durum ortaya çıkabilir. Şiddetli hastalığı olanlarda, inflamatuvar süreç, kolonda mukozanın altında kas tabakasına yayılabilir. Bu durumda kolon motilitesi bozulup, kolon dilate olur. Transvers kolonda dilatasyon 6 cm'yi aşar. İnflamasyonun serozaya dek yayılması, kolonun delinmesine neden olabilir. Kolonik delinmede mortalite oranı %27-57 arasında değişmektedir.⁵

Başlangıçta hastalık, hastaların 1/3'ünde rektum veya distal kolona, diğer 1/3'ünde splenik fleksuraya dek sol kolona sınırlıdır. Geri kalanların çoğunda pankolit mevcuttur. Hastaların %15-20'sinde bir fulminan kolit atağı izlenebilir.⁶

Tablo 2'de ÜK'da izlenen semptom ve bulgular Crohn

Tablo 2. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında semptom ve bulgular.⁷

Semptom ve bulgular	Ülseratif kolit	Crohn hastalığı
Karın ağrı	+	+++
Diyare	+++	+++
Rektal kanama	+++	+
Aciliyet ve tenesmus	+++	+
Kilo kaybı	+	+++
Ateş	+	+++
Malnütrisyon	+	++
Karın kitle	+	+++

hastalığı ile karşılaştırmalı olarak belirtilmiştir.⁷

Fizik muayene: Başlangıçta bulgular sıklıkla normaldir. Varsa en sık izlenen bulgular solukluk, kilo kaybı bulguları, karın duyarlılık ve distansiyondur. Rektal muayenede kırmızı taze kan ele gelebilir.³ Semptomların şiddetini belirlemede Truelove Witt's kriterleri veya Mayo Skoru'ndan yararlanılabilir (Tablo 3 ve 4).⁸

Ekstraintestinal bulgular: İBH çeşitli ekstraintestinal bulgular (EİB) ile birliktedir. İBH'nın ilk bulgusu olabilir ve altta yatan intestinal hastalıktan daha fazla morbiditeye neden olabilir.⁹ EİB'in çoğu ÜK hastalık aktivitesiyle ilişkili olup inflamatuvar olarak nitelendirilir. Kolonik tutulumun yaygınlığı ile bağlantısı ise hala tartışmalıdır. İBH olanların yaklaşık 1/3'ünde sistemik inflamatuvar bulgular gelişir.¹⁰

Artropatiler: % 4-23 oranında izlenir.⁹

• **Paucartiküler periferik artropati:** Ağırlıklı olarak ayak bileği, diz, kalça, bilek, dirsek ve omuz gibi ağırlık taşıyan eklemlerde izlenen tip 1 artropatidir. Artrit genellikle akut, kendini sınırlayan, kalıcı eklem hasarı bırakmadan, haftalar içinde hastalık aktivitesinde azalmayla birlikte düzeler.

Tablo 3. Ülseratif kolitte hastalık aktivitesi- Truelove Witt's kriterleri.⁸

	Hafif	Orta	Şiddetli
Kanlı dışkı (sayı/gün)	<4	4 veya fazlası	≥6 ve
Nabız (sayı/dk)	<90	≤90	≥90 veya
Vücut ısısı (0C)	<37.5	≤37.8	>37.8 veya
Hemoglobin (g/dL)	>11.5	≥10.5	<10.5 veya
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	<20	≤30	>30
CRP (mg/dL)	Normal	≤30	>30

Tablo 4. Mayo skoru.⁸

Mayo indeksi	1	2	3	4
Dışkı sıklığı	Normal	1-2/gün >normal	3-4/gün >normal	5/gün >normal
Rektal kanama	Yok		Aşık	Çoğunlukla kanlı
Mukoza	Normal	Hafif friabilite	Orta şiddette friabilite	Spontan kanama
Hekimin genel değerlendirmesi	Normal	Hafif	Orta	Şiddetli

• *Poliartiküler periferik artropati*: Tip 2 artrit, ağırlıklı olarak simetrik olup, her iki elin küçük eklemlerini tutar. Ağrı yaygın olarak eklem bulgularıyla uyumsuzdur. Genellikle aylar veya yıllar devam eder ve İBH aktivitesinden bağımsız bir seyir takip eder.

• *Aksiyel artropati*: Semptomatik sakroileit hareketle düzelen, istirahat sonrası pelviste ağrıyla karakterlidir. Ankilozan spondilitin temel semptomu 30 yaşından önce başlayan sürekli bel ağrısıdır. Belin konvansiyonel grafileri, hastalığın erken dönemlerinde normal olabilir. Tanıda altın standart manyetik rezonans görüntülemidir. Aksiyel artritli hastaların çoğunluğunda (%75'e varan oranda) HLA B-27 birlikteliği bulunur.

Deri bulguları: Tanı klinik olarak konur, biyopsi nadiren gereklidir.⁹

• *Erythema nodosum*: Kabarıklık, hassas, kırmızı veya menekşe renginde 1-5 cm çaplı subkutan nodüllerdir (Resim 1). ÜK'lı hastaların %3'ünde izlenir. Özellikle tibia ön yüzünde, ekstremitelerin ekstensor yüzlerinde izlenir. Genellikle hastalık aktivitesi sırasında ortaya çıkar. Biyopsi gerekli değildir. Eğer yapılırsa histolojik olarak non spesifik fokal pannikülit saptanır. Aktif bağırsak hastalığında, kadınlarda ve periferik artritli

**Resim 1.** Hastamızda sol bacak ön yüzünde "Erythema nodosum".

hastalarda daha siktir.

• *Pyoderma gangrenosum*: Paterji olarak bilinen bir fenomen sayesinde, lezyonlar gelişmeden önce lezyon yerinde sıklıkla travma bulunur. Vücutta genital bölge dahil her yerde izlenebilir ancak en sık izlendiği yerler baldırlar ve stoma kenarlarıdır. Tek veya multipl eritematöz papül veya püstül şeklinde başlar. Ardından dermis nekrozu, steril pü içeren derin ekskave ülserasyonlara neden olur (Resim 2). İBH olanların %0.4-2'sinde izlenir.

Oral ülserasyon: Aftöz ülserler İBH'da en sık izlenen (yaklaşık % 10) oral lezyonlardır. Ortasında fibrinöz bir membran, çevresinde eritematöz halo bulunan yüzeysel, yuvarlak ülserlerdir. İntestinal hastalığın alevlenmesiyle birlikte, genellikle ani başlangıçlı olarak ortaya çıkar.

Göz bulguları: Oftalmolojik komplikasyonlar literatürde İBH olanların yaklaşık % 12'sinde ortaya çıkar. En sık izlenenleri; episklerit, sklerit ve uveittir. En ciddi komplikasyon uveit olup, önemli bir morbidite nedenidir. Genellikle intestinal hastalıktan bağımsız olup, muskuloskeletal EİB ile birlikte dir¹⁰ (Resim 4).

**Resim 2.** Hastamızda sağ bacak dış malleol üzerinde "Pyoderma gangrenosum".



Resim 3. Yanak mukozası ve dilde aftöz ülserler.¹⁰

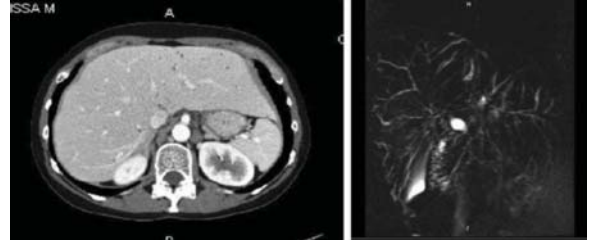
Hepatobilyer bulgular: Primer sklerozan kolanjit (PSK) en sık izlenen immün aracılı hepatobilyer hastalıktır. İntra ve ekstrahepatik safra kanallarının inflamasyon ve fibroziyle karakterli ilerleyici, kronik, kolestatik hastalıktır (Resim 5). ÜK'lı hastaların % 2-5'inde izlenirken, PSK'lı hastaların en azından % 75'inde ÜK bulunur.

Genellikle asemptomatik, rutin tetkikler sırasında karaciğer fonksiyon testi bozukluğu ile tanı konur. Semptomları halsizlik, kaşıntı, sağ üst kadran ağrısı, ateş, sarılık ve kilo kaybıdır. Tanıda manyetik rezonans kolanjiyografiden yararlanılır. Tipik bulgular saptanırsa, karaciğer biyopsisi her zaman gerekli değildir.

İBH-PSK'lı hastalar özellikle safra kanal kanseri riskinde artış kadar kolonik displazi ve karsinom açısından yüksek riskli, yaygın ve hafif hastalıkla karakterli spesifik bir fenotipe sahiptirler. Bu nedenle yıllık tarama kolonoskopi önerilmektedir.¹⁰

Dogal Seyir

ÜK'da hastalığın seyri hastalık aktivitesi, inflamasyonun progresyon riski, relapsların sayısı, cerrahi gereksinimi ve son olarak mortalite açısından tariflenir. 1161 hastayı içeren bir kohortta, her yıl hastaların yarısının remisyonda olmasıyla, hastalık



Resim 5. Ülseratif kolitli bir hastada, manyetik rezonans kolanjiyografi ile doğrulanan, bilgisayarlı tomografide tesadüfen saptanan "primer sklerozan kolanjit".¹¹

aktivitesinin oldukça sabit olduğu belirlenmiştir. Bir önceki dönemde (yıl) hastalık aktivitesi hariç, klinik olarak remisyondan relapsa geçişi gösteren anlamlı bir belirleyici de bulunamamıştır. 10 yıldan sonra kümülatif kolektomi olasılığı %24 olarak saptanmıştır.

İlk atak sonrası 10 yıl süreyle izlenen ÜK'lı 781 hastayı içeren bir Avrupa çalışmasında, relaps oranları erkeklere göre kadınlarda ve hiç sigara içmeyenlere göre izlem sırasında sigarayı bırakanlarda daha yüksek oranda bulunmuştur.

ÜK'da kolorektal kanser (KRK) riskinin arttığı uzun süredir bilinmektedir ancak mevcut risk önceden beklenildiği kadar yüksek değildir. Bunda uygulanan idame tedavilerinin kemoprotektif etkileriyle beraber, medikal ve cerrahi tedavi stratejilerinin de rolü bulunmaktadır. KRK riski uzun süreli, daha geniş anatomik tutulumlu kolitte, PSK ve ailede KRK öyküsü varlığında, bağırsaktaki inflamasyon derecesiyle artmaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalarda son olarak mortalite açısından, ÜK'da prognoz genel popülasyondan farklı bulunmamıştır.¹²



Resim 4. Aynı hastada ankilozan spondilit ve uveit.¹⁰

Kaynaklar

1. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55(6):749-53.
2. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-57.
3. Paul Collins, Jonathan Rhodes. Ulcerative colitis: diagnosis and management. *BMJ* 2006;333:340-3.
4. Bielefeldt K, Davis B, Binion DG. Pain and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:778-88.
5. Metcalf AM. Elective and emergent operative management of ulcerative colitis. *Surg Clin North Am* 2007;87(3):633-41.
6. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Treatment of severe steroid refractory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14(36):5508-11.
7. Martins NB, Peppercorn MA. Inflammatory bowel disease. *Am J Manag Care* 2004;10:544-52.
8. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008;2:1-23.
9. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liv Dis* 2008;40(suppl 2):S253-9.
10. Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol* 2011;17(22):2702-7.
11. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1598-1619.
12. Langholz E. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. *Ther Adv Gastroenterol* 2010;3(2):77-86.

İNDETERMİNE KOLİT, MİKROSKOPİK KOLİT

Dr. Murat Törüner, Dr. Onur Keskin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

İNDETERMİNE KOLİT

Terminoloji ve Tarihçe

Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığının (CH) ayırımı klinik özellikler, semptomlar, endoskopik testler, çeşitli görüntüleme yöntemleri ve kolektomi ve biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesiyle elde edilen bulgularla yapılabilmektedir. Yeni tanı İBH hastalarında çoklu biyopsilerin analizleriyle %66-75 arasında doğru tanıya ulaşılmaktadır. Endoskopik ve klinik verilerin de dikkate alınmasıyla daha büyük bir hasta grubunda bu iki hastalığın ayırımı mümkündür.¹ İleri genetik ve diğer çalışmalar ise bazı durumlarda destekleyici olabilmektedir. Tanısal yöntemlerin tümünün doğru olarak kullanılmasına rağmen %10-15 vakada güvenilir bir tanıya ulaşılamamaktadır.² Tanısı net olmayan bu hasta grubu indeterminate kolit (İK) olarak sınıflandırılmıştır fakat yıllar içinde “indeterminate” terimi değişik şekillerde kullanılmıştır.

İlk olarak Kent ve arkadaşları 1970 yılında 222 fulminan ve kronik hastanın kolektomi materyellerini ve klinik özelliklerini araştıran bir retrospektif çalışma yapmıştır. Bu çalışmada klasik kriterlerle bu iki hastalığı ayırabilmenin mümkün olup olmadığı araştırılmış ve 14 vaka (%15) indeterminate kabul edilmiştir.³ (%10 her iki hastalığa ait bulgular olduğu için %5 verilerin karar

vermek için yetersiz olduğu durumlar) 1978 yılında Price ve arkadaşları 30 indeterminate vaka (İBH nedeniyle kolektomi yapılan hastaların %10'u) tanımlamıştır. Bu çalışmada Price, kolektomi yapılan ve kolektomi materyalinin patolojik incelemesinde her iki hastalığa ait bulguları taşıyan hastaları indeterminate kabul etmiştir. Tanımlanan 30 vakadan 27'sinde acil cerrahi uygulandığı görülmüştür. Bu vakalarda saptanan özellikler kesintili hastalık bulguları (n:2) (discontinuous) veya kesintisiz ancak eşit dağılımı olmayan hastalık bulguları (n:14), fissürler (n:4), agregat oluşturmeyen transmural inflamasyon (n:28) ve glandular düzensizlikler şeklindedir (n:10). Preoperatif biyopsiler 7 vakada ve takip biyopsileri 8 vakada kesin tanıya ulaşılmaması sağlamıştır. 15 hasta ise indeterminate kalmıştır.⁴ 1979'da Lee ve arkadaşları 32 kolektomi serisinde 5 İK (%16) tanımlamıştır. Bu vakalarda saptanan dikkat çeken morfolojik bulgular ağır ülserasyon bölgeleri, kesin sınırlarla ayrılmış normal mukozaya geçiş bölgeleri ve lenfoid agregatların yokluğudur. Muskularis mukozaya ulaşan fissürler de çoğu vakada saptanmıştır.²

Başlangıçta İK, ameliyat edilen ağır kolit vakalarının kolektomi materyallerinin patolojiler tarafından

incelenmesi ve hem Crohn hastalığı hem de ÜK hastalığı bulgularının olması durumunda kullanılmaktayken, takip eden süreçte özellikle de endoskopik yöntemlerin ve mukozal biyopsilerin sıklıkla kullanılmasıyla indetermine kolit terimi daha geniş bir hastalık grubu için kullanılmaya başlanmıştır. Bu terim CH ve ÜK tanısı için net bir klinik, endoskopik, histolojik tanısal bulgu göstermeyen hastaları tanımlamak için de kullanılmıştır. İK'yi patoloğlar, gastroenterologlar ve cerrahlar için farklı şekillerde tanımlamışlardır.

Patoloğlar için;

- Hem Crohn hastalığı hem de ülseratif kolite ait özellikler içeren kolektomi materyalleri veya tanı için yetersiz veri olması³

- Hem Crohn hastalığı hem de ülseratif kolite ait özellikler içeren kolektomi materyalleri⁴

- Patolojik olarak ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ayırımı yapmanın imkansız olduğu kolektomi materyalleri⁵

- Kolon ve rektumdan yeterli cerrahi rezeksiyon materyali veya yeterli mukozal biyopsi serilerine rağmen kolit tipinin güvenilir bir şekilde tanımlanamadığı durumlar için indetermine kolit tanımı kullanmışlardır.⁶

Gastroenterologlar ve cerrahlar için;

- İnflamatuvar bağırsak hastalığının açık bulguları var fakat ÜK veya CH kesin tanısını koyabilmek için yeterli kanıt yoksa⁷

- Çift kontrastlı baryum grafileri, endoskopi ve histopatolojik bulguların İBH tanısını düşündürdüğü fakat ÜK ve CH için kesin tanısı için yetersiz kaldığı durumlarda⁸

- Pre ve perioperatif dönemde hem ÜK hem de CH'nın klinik ve makroskopik bulgularını taşıyan hastalar. Histolojik bulguları (mukozal biyopsiler ve kolektomi materyali) pre ve postoperatif dönemde indetermine kalan hastalar⁹

- Preoperatif kronik ülseratif kolit tanısının olduğu fakat patoloji preperatlarının incelenmesinde histolojinin tanı için yetersiz kaldığı durumlarda¹⁰

- ÜK ve CH klinik bulgularının olmadığı ve nedeni aydınlatılamamış kolit vakalarında

- CH'nın histolojik bulgularına sahip (skip lezyonlar, transmural inflamasyon, granülomlar veya musin depoları) fakat klinik ve radyolojik olarak CH bulguları olmayan mukozal ülseratif kolit hastalarında¹¹

- Endoskopik, histolojik ve radyolojik kriterlerin ÜK ve CH ayırımını yapmada başarısız olduğu kolit vakalarında Superscript indetermine kolit terimini kullanmışlardır.

2005 yılında Montreal'de yapılan Dünya Gastroenteroloji Kongresi Çalışma Toplantısında tanımlamadaki karışıklığa dikkat çekilmiş ve yeni bir sınıflandırma şekli önerilmiştir. Buna göre;

- Indetermine kolit terimi sadece kolektomi yapılan hastalar için kullanılabilir ve cerrahi örneklerin dikkatli bir şekilde incelenmesine rağmen patoloğların ÜK ve CH ayırımını net yapamadığı vakalar İK kabul edilir. Bu tanımlama Price ve arkadaşlarının 1978 yılında yaptığı tanıma benzerdir.

- IBDU (IBD type unclassified) terimi ise kolektomi yapılmamış, tüm tanısal çalışmalara rağmen ÜK-CD ayırımının yapılamadığı diğer tüm İBH hastalarını kapsamaktadır.

Uluslararası İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Kurumu (IOIBD) çalışma grubu ise 'IBD unclassified (IBDU)' terimini aynen Montreal'deki gibi kabul etmiştir. Rezeke edilmiş materyaller için İK terimi yerine 'colitis of uncertain type or etiology (CUTE)' tercih edilmiştir. Yani IOIBD İndetermine kolit (İK) terimini artık kullanmamaktadır.¹²

Tanı

İK'de patoloji bulguları:

Price ve arkadaşlarının çalışmasında da görüldüğü gibi İK tanısı konan hastaların büyük kısmına acil cerrahi girişimler uygulanmaktadır. Makroskopik olarak çoğu vakada total kolit izlenmektedir. Bunun iki değişik paterni vardır. Bunlardan birincisi tüm kolonda aralıksız şiddetli hastalık bulgularının olduğu vakalardır. Bu vakalarda rektumda relatif korunmuş alan görülebilir. İkincisi ise yaygın intermitan ülserasyonların görüldüğü vakalardır. Bunlar yanlış bir şekilde atlayıcı tarzda lezyon izlenimi verebilmektedir. Lezyonlar arasındaki mukoza tamamen normal görünümde olabilmektedir. Tipik olarak kolon mukozasının %50'den fazlası etkilenmektedir ve hastalık tipik olarak sağ kolonu ve transvers kolonu sol kolona göre daha fazla etkilenmektedir. Makroskopik olarak fissürler ve toksik dilatasyon görülebilmektedir.

Mikroskopik olarak non-spesifik transmural

inflamasyonun görüldüğü ağır ve yaygın ülserler görülür. Yer yer normal epitel içeren mukoza alanları ve korunmuş goblet hücre popülasyonu saptanabilmektedir. İnflamasyon bölgesinde çok sayıda V-şeklinde fissür görülebilir. Bu fissürlerin çevresi inflamatuvar hücrelerle kaplıdır, düz kas hücreleri yoktur (myositolizis nedeniyle) ve vasküler konjesyon bulguları vardır. Burada saptanan fissürler CH'da görülen fissürlerden farklıdır. İK'de daha çok fissürler bıçakla kesilmiş gibidir (knife like). CH'de fissürler serpijinözdür (kıvrımlı) ve çevresi granülomatöz dokuyla kaplıdır. İK'de iyi sınırlı transmural epiteloïd granülomlar ve transmural lenfoid agregatlar yoktur. Bunların varlığı daha çok CH tanısını desteklemektedir. İK vakalarında yapısı bozulmuş kriptlerin komşuluğunda mukozal mikrogranülomlar, muskularis propriyada dağınık monositler izlenebilir.¹³

Sonuçta İK tanısı için kabul edilmiş histopatolojik bir kriter yoktur.

Serolojik testler:

İBH'da tanısız amaçla kullanılan serolojik testlerden p ANCA ülseratif kolitle ilişkiliyken ASCA, I2 ve Ompe CH'da daha sık pozitif saptanmaktadır. ASCA+/p ANCA - ve ASCA-/p ANCA + kombinasyonları sırasıyla CH ve ÜK ile güçlü birliktelik göstermektedir. İK hastalarında yapılan bir çalışmada ASCA-/p ANCA - kombinasyonunun kalıcı İK için %48 pozitif prediktivitesi olduğu gösterilmiştir.¹⁴ Yapılan başka bir çalışmada ise (IBSEN study) anlamlı bir bulguya rastlanılmamıştır. Yetişkinlerde serolojik testlerin önemini gösterecek daha ileri çalışmalara gereksinim vardır. Şu ana kadar İK ile anlamlı korelasyon gösteren immünolojik bir belirleyici saptanamamıştır. Bir çalışmada NOD2/CARD15 mutasyonları İK hasta grubunda kontrol grubuna göre daha sık saptanmıştır. NOD2 ileal hastalıkla ilişkili olduğu için bu sonuç şaşırtıcı değildir.²

Epidemiyoloji ve Klinik Özellikler

İskandinavya'da yapılan toplum bazlı prospektif bir çalışmada İK yıllık insidansı 1.6-2.4/100.000 saptanmıştır. Kolektomi yapılan İBH hastalarının ise %9-20'si İK tanısı almaktadır.¹³ Başlangıçta İK'nin geçici bir tanı olduğu düşünülmekteydi. Gerçekten de

zamanla hastaların çoğunda ÜK veya CH'nın tipik bulguları gelişmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda erişkin İK hastalarının takip sürecinde %50-80'nin ÜK veya CH olarak yeniden sınıflandırıldığı görülmüştür. Önemli bir hasta grubu ise hiçbir zaman bu iki hastalığın tipik özelliklerini göstermemekte ve İK tanısı kalıcı olmaktadır. Indeterminate kolitte ülseratif kolite göre daha yaygın hastalık ve daha ağır klinik tablo vardır. Atak sıklığı ve immünsüpresif kullanımı daha fazla olup ilk atak daha ciddi olmaktadır. Acil kolektomiye gidiş daha fazladır. İK her iki cinsten eşit şekilde görülmektedir. Ülseratif kolitte ise erkek hakimiyeti vardır. Ortalama başlangıç yaşı ise 36-39'dur. Ekstraintestinal bulguların görülme sıklığı farklılık göstermemektedir. İK'de hastaların yaklaşık üçte birinde (%31) ekstraintestinal bulgular gelişmiştir. Uzun süreli ÜK ve CH'da kolon kanseri gelişme riskinin arttığı bilinmektedir. Bunu İK için de söylemek mantıklı olabilir ancak elimizde bunu destekleyecek yeterli bir veri yoktur.¹³

Tedavi

İK hastalarında tedaviyle ilgili yapılmış prospektif bir çalışma yoktur. 20 tedaviye refrakter, ağır, aktif İK hastasıyla yapılmış retrospektif bir çalışmada infliximab tedavisinin etkinliği gösterilmiştir.¹⁵ Bu hastalığın herkes tarafından kabul edilen kesin tanı kriterleri ortaya konmadıkça tedaviye yönelik randomize prospektif bir çalışma yapılması çok zordur.

İleal poş anal anastomoz ÜK hastalarında seçkin cerrahi tedavidir. Bu ameliyat ancak perianal ve ince bağırsak tutulumu olmayan hastalarda yapılabilir. Restoratif Proktokolektomi CH olanlarda %30-50 poş yetmezliği ve pelvik sepsis ve fistül riski taşımaktadır. İK hastalarında yapılan çalışmalarda sonuçlar ümit vericidir. Eskiden yapılan çalışmalarda IPAA sonrası yüksek oranda poş yetmezliği, pelvik sepsis ve poş fistülü oranları bildirilmektedir. Bu çalışmaların yapıldığı hasta grubunda takipte tanısı CH'ya dönenlerin oranı yaklaşık %8-15 iken bu oran son dönemde yapılan çalışmalarda %0-6 arasındadır. Bu nedenle son dönem çalışmalarında elde edilen sonuçlar daha iyidir. Daha az komplikasyon ve poş yetmezliği oranları bildirilmektedir. İPAA olası riskler anlatıldıktan sonra hastalara önerilebilecek bir tedavi şeklidir.¹⁶

MİKROSKOPİK KOLİT

Giriş ve Epidemiyoloji

Kollajenöz kolit ilk olarak 1976 yılında baryumlu film ve sigmoidoskopi tetkikleri normal saptanan kronik diyaresi olan bir kadın hastada tanımlanmıştır. Bu hastada histolojide kalınlaşmış subepitelyal kollajen bant ve intraepitelyal lenfositler saptanmıştır.¹⁷ 1989 yılında kalınlaşmış kollajenöz bant dışında benzer klinik ve histolojik bulguların olduğu vakalarda lenfositik kolit terimi kullanılmıştır.¹⁸ Daha sonra bu iki hastalığın aslında aynı spektrumun parçası olduğu düşünülmüştür. Mikroskopik kolit terimi 1980'li yıllarda sadece kronik diyaresi ve minimal histolojik bulguları olan hastaları tanımlamak için kullanılmıştır günümüzde lenfositik kolit ve kollajenöz koliti kapsayacak şekilde kullanılmaktadır.

Mikroskopik kolit kronik diyare nedeniyle araştırılan hastaların %4-13'ünde saptanmaktadır. Kuzey Avrupa ve ABD'de bu hastalığın yıllık kollajenöz kolit için 0.6-5.2/100.000 ve lenfositik kolit için 3.7-5.5/100.000 saptanmıştır.¹⁹ Bu insidansın son yıllarda giderek arttığını gösteren bulgular mevcuttur. Mikroskopik kolit hastalığında belirgin bir kadın hakimiyeti vardır. Mikroskopik kolit insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Tanı daha çok 6. ve 7. dekatlarda konulmaktadır. Mikroskopik kolit ile kolorektal kanser gelişimi arasında bir ilişki yoktur.¹⁹

Klinik Özellikler

Mikroskopik kolit kronik ve intermitan sulu diyare ile karakterizedir. Bazı vakaların seyri hafif olmakla birlikte %22 vakada günde >10 dışkılama, %27 vakada ise noktürnal dışkılama olduğu tespit edilmiştir.²⁰ Çoğu hastada karın ağrısı ve kilo kaybı olmaktadır. Diyarenin artmasına paralel olarak inkontinans da bu hasta grubunda hayat kalitesini bozan başlıca nedenlerdendir.

Hastalığın doğal gidişi oldukça değişkendir. Zaman içinde spontan remisyon veya ciddi düzelme büyük bir hasta grubunda görülmektedir.

Artraljiler ve çeşitli otoimmün bozukluklar (tiroidit, romatoid artrit, psöriasis, diyabet vb.) mikroskopik kolit hastalarında daha sık görülmektedir. Eritrosit sedimentasyon hızı bu hastalarda yüksek saptanabilmektedir. Antinükleer antikor pozitifliği bazı vakalarda raporlanmıştır. Çölyak hastalığı ve mikroskopik kolit

ilişkisi bilinmektedir. Çölyak hastalarının yaklaşık üçte birinde kolon mukozasında mikroskopik kolitle uyumlu histolojik değişiklikler saptanmıştır. Çölyak hastalığı vakalarında klinik ve histolojik olarak mikroskopik kolit tanısı normal popülasyona göre 72 kat daha fazla konmaktadır. Sıkı glutensiz diyetle rağmen ishali devam eden hastalarda mikroskopik kolit tanısı akla gelmelidir.¹⁹

Sigara kullanımı ve başta NSAII'lar olmak üzere çeşitli ilaçlar (histamin-2 reseptör blokerleri, proton pompa inhibitörleri, SSRI'leri, karbamazepin, simvastatin, tiklopidin vb.) hastalığın gelişiminden sorumlu tutulmaktadır.¹⁹

Tanı

Kolonun endoskopik değerlendirmesi hemen her zaman normaldir. Bazı vakalarda eritem ve ödem görülebilmektedir. Mikroskopik kolitin en önemli histolojik bulgusu intraepitelyal lenfositlerdir. Mukozal yapıda değişiklik yoktur ya da çok azdır. Lamina propriada başta kronik inflamatuvar hücreler olmak üzere karışık bir infiltrat vardır. Kollajenöz kolitte subepitelyal kollajen bant belirgin şekilde kalınlaşmıştır. Nötrofiller bu hastalığın histolojik tablosunda belirgin olmasa da mikroskopik koliti olan hastaların %30-40'ında gösterilmiştir. Yüzeysel epitel hasarı sıklıkla görülmektedir. Mukoza gross olarak normal görülse bile bazı bölgelerde mikroskopik olarak epitelyum hasarına bağlı (moth eaten) güve yeniği manzarası veya epitelde soyulma görülebilir. Hastalığın tutulumu kolonun değişik bölgelerinde değişik özellikler gösterebilir. Sigmoidoskopi rektum proksimalinden alınan multiple biyopsiler ile çoğu vakada tanı elde edilebilmektedir.¹⁹

Tedavi

Nonspesifik antidiyareal ilaçlar etkili olabilmektedir. Hafif vakalarda sıklıkla ilk uygulanacak tedavi seçeneğidir. Bu ajanlar başarısız olursa ya da orta derecede ağır semptomlar varsa bizmut subsalisilat denenebilir. Bazı vakalarda bizmut tedavisiyle uzun süreli yanıtlar elde edilmiştir. Aminosalisilatlar klinik pratikte sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar bu ajanların hastaların yarısından azında etkili olduğunu göstermektedir. Kolestramin etkili olduğu gösterilmiş diğer bir tedavi seçeneğidir.

Semptomları daha ağır olan hastalarda kortikosteroid

tedavisi birinci basamak tedavi olarak kabul edilebilir. Budesonid mikroskopik kolitte en çok çalışılan ajandır. Budesonid yapılan tüm çalışmalarda plasebodan üstün bulunmuştur. Etkinliği prednizolondan düşük değildir. Yan etkileri daha az olduğu için bu hastalarda öncelikle budesonid tercih edilmektedir. Budesonid indüksiyon tedavisinde etkin olsa da ilacın bırakılmasını takiben sık relaps gelişmektedir. Hastalar büyük oranda steroid bağımlı olmaktadır. Steroid bağımlı hastalarda

azathioprin ve merkaptopurin gibi immün düzenleyici ajanlar denenebilir. Uzun süre steroid tedavisi alan hastalarda steroid yan etkileri dikkatle takip edilmelidir. Medikal tedavilere yanıtız vakalarda, immünsüpresif tedavilerin riskli olduğu hastalarda ve inkontinansı olan vakalarda cerrahi tedavi düşünülebilir. Hastanın yaşına ve klinik durumuna göre kolektomili ya da kolektomisiz ileostomi veya IPAA yapılabilmektedir.¹⁹

Kaynaklar

1. DeJaco C, Osterreicher C, Angelberger S, Püspök A, Birner P, Poetzi R, Gangl A, Oberhuber G. . Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy*. 2003;35:1004-1008.
2. Geboes K, Colombel JF, Greenstein A, Jewell DP, Sandborn WJ, Vatn MH, Warren B, Riddel RH. Indeterminate Colitis: A Review of the Concept- What's in a name?. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:850-857.
3. Kent TH, Ammon RK, DenBesten L. Differentiation of ulcerative colitis and regional enteritis. *Arch Pathol*. 1970;89:20-29.
4. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease-“colitis indeterminate.” *J Clin Pathol*. 1978;31:567-577.
5. Odze R. Pathology of indeterminate colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:36-40.
6. Price AB. Indeterminate colitis-broadening the perspective. *Curr Diagn Pathol*. 1996;3:35-44.
7. Ekbohm A. Indeterminate IBD: the magnitude of the problem. *Inflamm Bowel Dis*. 2000;6(Suppl 1):S14-S15.
8. Matsui T, Yao T, Sakurai T, Yao K, Hirai F, Mataka H, Tsuda S, Wada Y, Iwashita A, Kamachi S. Clinical features and pattern of indeterminate colitis: Crohn's disease with ulcerative colitis-like clinical presentation. *J Gastroenterol*. 2003; 38: 647-655.
9. Kangas E, Matikainen M, Matila J. Is indeterminate colitis Crohn's disease in the long-term follow-up? *Int Surg*. 1994;79:120-123.
10. McIntyre PB, Pemberton JH, Wolf BG, et al. Indeterminate colitis; long-term outcome in patients after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 1995;38:51-54.
11. Pishori T, Dinnewitzer A, Zmora O, Oberwalder M, Hajjar L, Cotman K, Vernava AM 3rd, Efron J, Weiss EG, Noguera JJ, Wexner SD. . Outcome of patients with indeterminate colitis undergoing a double-stapled ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:717-721.
12. Burakoff R. Indeterminate colitis. Clinical spectrum of disease. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(Suppl 1):41-43.
13. Telakis E, Tsironi E. Indeterminate colitis-definition, diagnosis, characteristics and management. *Annals of gastroent* 2008;21(3):173-179.
14. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, Sendid B, Poulain D, Peeters M, Geboes K, Bossuyt X, Vandewalle P, Oberhuber G, Vogelsang H, Rutgeerts P, Colombel JF. The value of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology*. 2002;122:1242-1247
15. Papadakis KA, Treyzon L, Abreu MT, Fleshner PR, Targan SR, Vasiliauskas EA. Infliximab in the treatment of medically refractory indeterminate colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:741-747.
16. Tremaine WJ. Review article: indeterminate colitis-definition, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:13-17.
17. Lindstrom CG. Collagenous colitis with watery diarrhoea-a new entity? *Pathol Eur*;1976;11:87-89.
18. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, Jessurun J, Bayless TM. Lymphocytic ('microscopic') colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989;20:18-28.
19. Yen EF, Pardi DS. Review article: microscopic colitis-lymphocytic, collagenous and 'mast cell' colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:21-32.
20. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Jarnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996;39:846-851.

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA RADYOLOJİK TANI

Dr. Uğur Korman

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

1992 ve 2010 yılları arasında farklı neoplastik ve nonneoplastik ince bağırsak hastalıklarında primer radyolojik tanı amacıyla 6000 enteroklizis işlemi gerçekleştirdik. Serimizdeki son 1000 patolojik vakanın 340'ı (%34) inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) iken İBH içinde en yaygın olanı Crohn hastalığı (CH) idi. Diğer vakalar içinde yapışıklığa bağlı kısmi bağırsak tıkanıklığı en sık ikinci patoloji grubunu oluşturmaktaydı. İnce bağırsak hastalıklarının tanısındaki yaklaşık 20 yıllık deneyimimiz ve retrospektif gözlemlerimiz doğrultusunda kanaatımız, diagnostik yöntemler ve teknolojiadaki gelişmeleri de göz önünde tutmamıza rağmen Crohn hastalığının ülkemizdeki sıklığı ve yaş gruplarındaki yaygınlığının artması yönündedir.

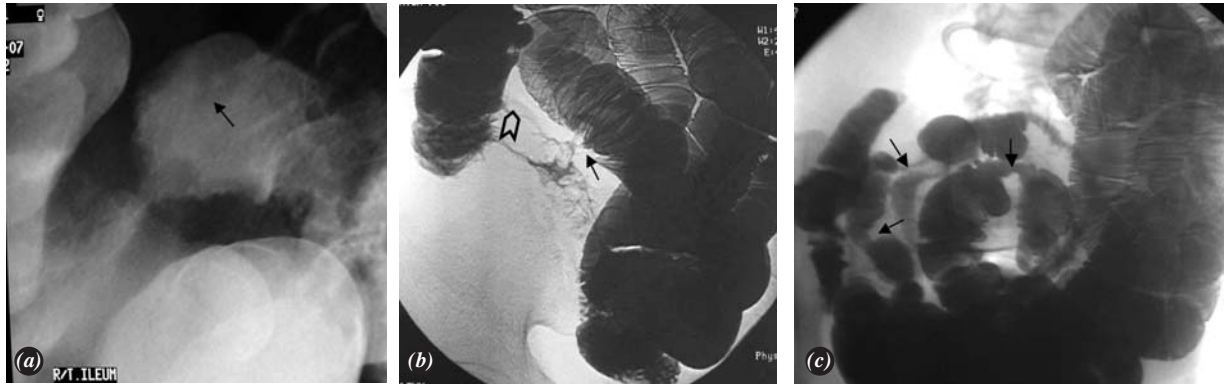
CH, gastrointestinal (Gİ) traktın, remisyon ve reaktivasyon epizodları ile seyir gösteren, ilerleyici vasıflı inflamatuvar bir hastalıktır. CH ağızdan anüse kadar Gİ traktın herhangi bir bölümünü etkileyebilir, fakat en sık etkilenen bölge ince bağırsağın son kısmıdır; bütün vakaların %28'i sadece terminal ileumu, %35'i ileum ve kolonu, %1-4'ü mide ve duodenumu, ve %0.2'si özefagusu etkiler.¹⁻²

Son yıllarda ince bağırsağı etkileyen hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılan teknoloji ve yöntemlerde önemli gelişmeler olmuştur. Gelişmiş endoskopik

işlemlerin varlığına rağmen radyolojik yöntemler halen görüntülemeye dayalı primer tanıda ilk tercihtir.

Transnazal yolla proksimal jejunumun entübasyonunu gerektirdiğinden enteroklizis invaziv bir radyolojik yöntem sayılmakla beraber uygun teknik ve endikasyonla uygulandığında komplikasyon oranı son derece düşüktür. Diğer taraftan gelişmiş dijital radyografi cihazları sayesinde hastanın aldığı radyasyon dozları da önemli ölçüde azalmıştır. Pasaj sırasındaki floroskopik inceleme hastalığın oluşturduğu motilite bozukluğunu ve/veya oluşan tıkanıklık yada fistüllerin doğrudan ve dinamik değerlendirilmesine imkan verir. İncelemenin çift kontrast fazında sağlanan optimal lümenal dilatasyon ve distansiyon ile CH'da tutulan segmentteki mesenterik rijidite, spiküler ülser gibi cidarsal ve mural patolojiler görüntülenebilmektedir, komplikasyon olarak gelişen bir darlığın neden olduğu lümenal daralma saptanabildiği gibi pasajda oluşturduğu tıkanıklığın derecelendirmesi de yapılabilmektedir. Keza aftöz ülser, lineer ülser, psödopolip formasyonu gibi mukozal patolojilerin radyolojik vizüalizasyonu sağlanmaktadır. Sonuç olarak bizim disipliner anlayışımızda ince bağırsak hastalıklarından bilhassa CH'nin primer radyolojik tanısında enteroklizis ile inceleme halen altın standarttır.³⁻⁶

Bir dip not olarak, klinik ve radyolojik bakış açısıyla



Resim 1. CH alt tipleri: (a) İnflamatuvar tip, terminal ileumda iltihabi hücre infiltrasyonu ile uyumlu granüler mukozal patern ve aftöz ülserler(ok). (b) Fistülizan tip, inflame terminal ileumla entero-enterik (ok) ve entero-kolik (ok başı) fistül. (c) Stenozan tip, uzun bir ileal urvede skip lezyonlar şeklinde mültipl stenotik segmentler (ok) ve aralarında pretkanıklık dilatasyonlar.

olgularımızdan takip ve gözlemlerimiz doğrultusunda öğrendiğimiz önemli bir parametre ise CH'nin asimetrik klinik ve radyolojik bulgular gösterebildiğidir; genel durumu ve kliniği nispeten iyi olan bir olguda ileri evre yada komplike CH radyolojik bulguları saptayabildiğimiz gibi, bunun tersi olarak klinik özellikleri çok daha kötüleşmiş olan bir olguda ise daha erken evreye ait radyolojik bulgular belirleyebiliyoruz.

Enteroklizisin Primer Tanıdaki Rolü

Enteroklizis ile radyolojik incelemede CH'nin primer tanısında, tanı ve müteakip tedavi seçimi açısından 7 önemli sorunun cevabının belirlenmesi gerekir:

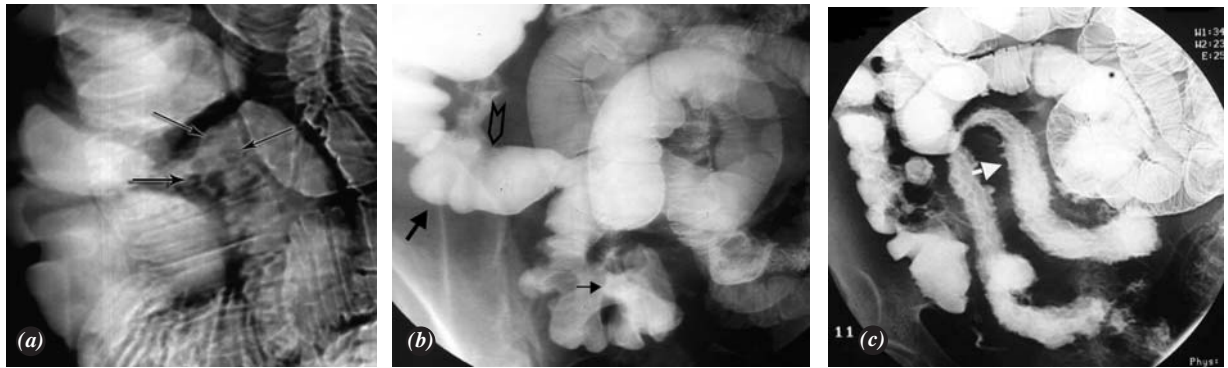
- 1- Hastalığın alt tipi?
- 2- Hastalığın evresi?
- 3- Tutulum uzunluğu?
- 4- Radyolojik aktivasyon bulguları?
- 5- Eşlik eden komplikasyonlar?

6- Eşlik eden motilite bozuklukları?

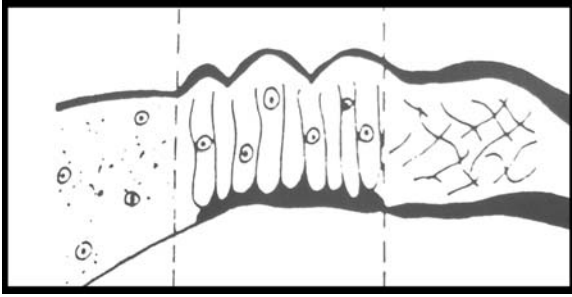
7- Ayırıcı tanı?

1- Hastalığın alt tipi: Enteroklizisin primer radyolojik tanıdaki bilhassa müteakip tedavi planlaması açısından en önemli rolü hastalığın alt tiplerinin belirlenmesidir. Hastalığın inflamatuvar, fistülizan ve stenozan olmak üzere 3 alt tipi mevcuttur (Resim 1). Stenozan hastalık genellikle ameliyat girişimden fayda görürken, inflamatuvar hastalık medikal tedaviden fayda görür, fistülizan form ise her iki tedaviden de fayda görür.^{7,8}

2- Hastalığın evresi: Enteroklizis ile inceleme bulguları, olgunun primer radyolojik tanısında CH'nin evresini belirleyebilmektedir. Tutulumun derecesine dayandırılan bir klasifikasyon sistemi (Şekil 1) mevcuttur. Evre 1 lezyonlar plika kalınlaşması, aftöz ülserasyonlar ve pililerde kaba granülariteyi kapsayan erken dönem lezyonlardır. İnce bağırsak duvarı normal



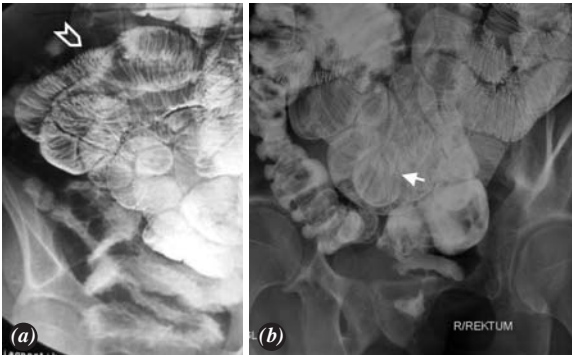
Resim 2. CH evreleri: (a) Evre 1, erken evre lezyonları, terminal ileumda mültipl aftöz ülserasyonlar. (b) Evre 2, ara evre lezyonları, mezenterik cidarda rijidite (ok başı), antimezenterik cidarda taraklanma (kalın ok) ve sikatrizan ülser (ince ok). (c) Evre 3, ileri evre, distal ve terminal ileumda ülseronodüler patern ve cidarlarda spiküler ülserler (ok).



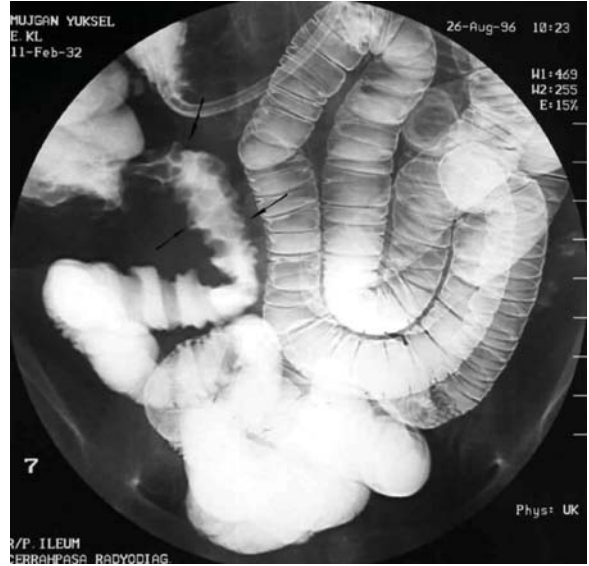
Şekil 1: Soldan sağa sırasıyla erken, ara ve ileri evre lezyonların gematizasyonu.

kontraktilitesini korur. Evre 2 lezyonlar nodüler pili kabalaşması, mezenterik cidarda ülserasyon, rijidite ve kısalma, inflamasyona katılmayan antimesenterik cidarda ise ‘scalloping’i (taraklanma) içine alan ara dönem lezyonlardır, bağırsak duvarı kalınlaşmıştır. Evre 3 lezyonlar ileri evre transmural hastalığın sertleşmiş ve daralmış segmentteki ülseronodüler paternle kendini gösteren ve muhtemelen darlık gelişmesine yol açacak olan belirgin duvar kalınlaşmasıdır (Resim 2).^{2,8,9}

3- Tutulum uzunluğu: Tutulan segmentin uzunluğunun belirlenmesi ve şayet varsa mesenterik ince bağırsaktaki ‘skip lezyonların’ saptanması da enteroklizisin tanıya önemli katkılarından biridir (Resim 3). Diğer taraftan medikal tedavinin takibinde klinik belirtilerde agrevasyon ile birlikte tutulan segmentin uzunluğundaki artış hastalığın ilerlemesi açısından anlamlı bir bulgudur.^{1,2,8,9}



Resim 3. Tutulum uzunluğu: (a) Distal ve terminal ileumda ülseronodüler patern ile karakterize uzun segmental tutulum, jejunum distalinde plikalarda kabalaşma ve aftöz ülserasyon şeklinde skip lezyonlar (ok başı). (b) İncelemenin geç fazında opasifiye olan kolonda, rektumda skip lezyon (ok).



Resim 4. Aktivasyon bulguları: CH nedeniyle tedavi ve takipteki olguda terminal ileumda belirgin psödotipler (oklar) ve ödeme sekonder kalın kaba plikalar.

4- Radyolojik aktivasyon bulguları: CH reaktivasyon ve remisyonlar ile seyir gösterdiğinden hastalığın hem primer tanısında hem de tedavinin takibinde aktivasyonu belirleyici klinik ve laboratuvar parametreler önemlidir. Enteroklizis ile incelemede saptanabilen mukozal patern bulgularından, iltihabi hücre infiltrasyonuna delalet eden granüler mukozal patern ve/veya psödotipler, aftöz ya da lineer ülserasyonlar radyolojik olarak aktivasyon açısından anlamlı parametreleridir (Resim 4).⁸ Aktivasyon, klinik ve laboratuvar parametrelerin birlikte değerlendirilmesi ile belirlenir. İnflamatuvar aktivitenin periyodik değerlendirilmesi tedavi planını etkiler çünkü bu ameliyat girişiminin getirisi ve medikal tedavinin sonuçlarının tahmininde önemlidir.

5- Eşlik eden komplikasyonlar: CH'nın komplikasyonları; darlık, apse ya da flegmon, fistül, perforasyon, CH zemininde gelişen karsinom ve dev fibroid polip gibi antiteleri içine alan geniş bir spektrumdur.

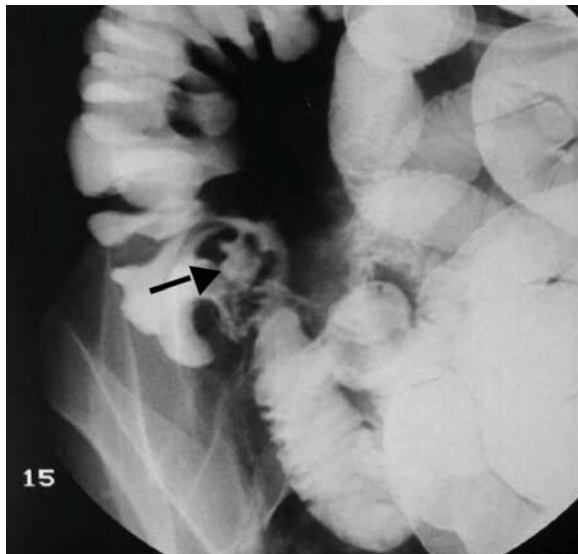
İntestinal obstrüksiyon hastalığın stenotik evreye ilerlemesiyle birlikte sık görülen bir komplikasyondur, enteroklizis ile incelemede obstrüksiyona neden olan darlık lümeni daralmış, cidarları rijid, stenotik bir segment şeklinde izlenirken, proksimalinde obstrüksiyon derecesi ile doğru orantılı olacak şekilde pretıkanıklık dilate segment izlenir (Resim 5). CH'da genelde multiple darlıkların varlığında bile yüksek dereceli tıkanıklık diğer tıkanıklık patolojilerine göre nispeten nadirdir.



Resim 5. İntestinal obstrüksiyon: Terminal ileumda lümeni ileri derecede daraltan cidarları rijid darlık (ok), proksimalinde belirgin prettkanlık dilatasyon.

Tekrarlayan tıkanıklık epizodları olan ve steroid tedavisinin devamının mümkün olmadığı olgularda, ameliyat tedavi ihtiyacı doğması halinde enteroklizis ile preoperatif radyolojik değerlendirme cerraha yol göstermesi açısından önemlidir. Aynı şekilde proksimal skip lezyonların saptanması ya da dışlanmasında da enteroklizis etkili ve tedaviyi yönlendirici bir yöntemdir.⁹⁻¹⁰

Apse formasyonu Crohn hastalarının yaklaşık %15-20'sinde mevcuttur. Apşeler çoğu zaman transmural



Resim 6. Apse formasyonu: Paraçekal alanda terminal ileum mezenterik cidarındaki fistülden opasifiye olan apse kavitesi (ok).

hastalığın ve devamındaki sinus traktlarının bir sonucudur, ancak ameliyat sonrası komplikasyon olarak da gelişebilir. Enteroklizis ile incelemede, genelde medial çekal defekt gibi apse formasyonunun bağırsak duvarına dış basısı şeklinde indirekt bulgu verebilir ya da daha nadir olarak sinus traktı vasıtasıyla bağırsak lümeninden opasifiye olan kavite şeklinde izlenir (Resim 6).

Bağırsak duvarındaki ülserlerin ilerleyen hastalıkla birlikte transmural uzanımı, sinus traktları ve müteakiben fistüllerin oluşumundan sorumludur. Fistül ve sinus traktları ilerlemiş CH'nin ana karakteristik özelliklerindedir ve çoğu zaman çok sayıdadır.⁸ Enteroklizis ile inceleme, bilhassa sağladığı pasaj sırasındaki floroskopik gözlem sayesinde, entero-enterik, entero-kolik, entero-kütan ya da entero-vezikal fistül traktlarını (Resim 7) saptamak açısından en efektif görüntüleme yöntemidir. Ayrıca fistüllerin tedavi açısından anlamlı olan debilerini de belirleyici bir modalitedir.

Derin fissürler serozal yüzeye yavaş şekilde ulaşır. Bu sayede komşu organa yapışıklıklar ya da parietal periton veya omentum tarafından çevrelenerek, bir serbest perforasyondan korunmuş olur. Kapalı perforasyon enterokliziste, inflame ince bağırsak cidarına hemen komşu bağırsak lümeninden opasifiye olur ve karn içinde sınırlı bir kavite şeklinde görüntür (Resim 8).



Resim 7. Fistül formasyonu: İleri evre CH bulguları izlenen pelvik ileal urvelerden opasifiye olan mesane (*), enterovezikal fistül.

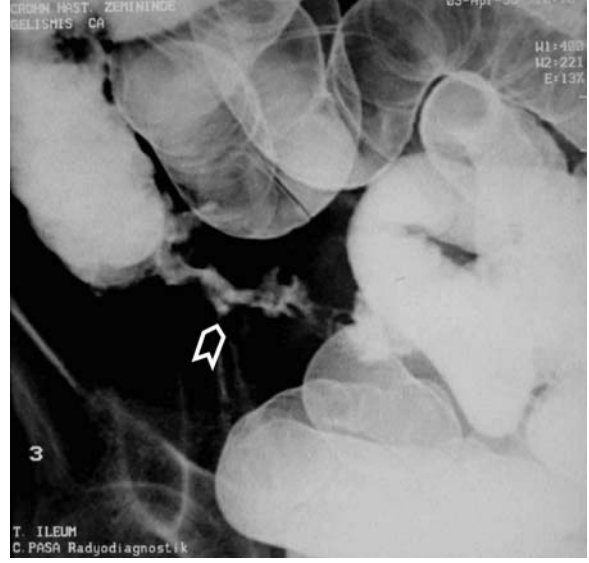


Resim 8. CH zemininde kapalı perforasyon: İnflame distal ileal segmentin mezenterik cidarı ile ilişkili, iyi sınırlı büyük kaviter oluşum (ok).

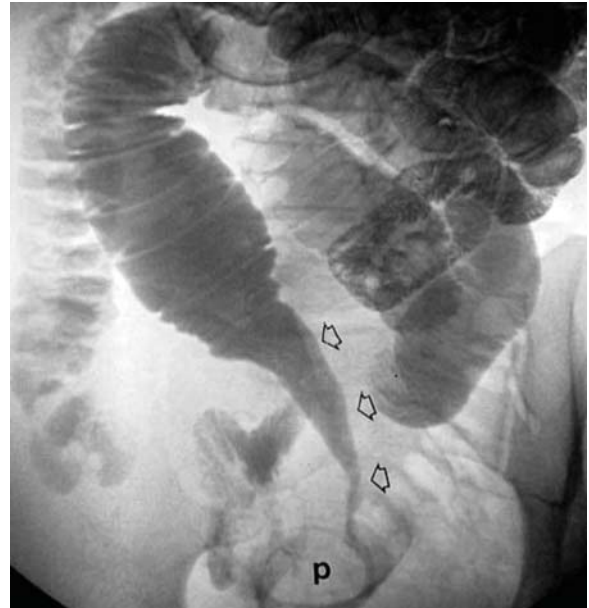
Perforasyon, bağırsak duvarının ülserasyon, nekroz yada karın içi apsenin rüptürü gibi daha akut penetrasyonuna sekonder olarak serbest perforasyon şeklinde de gelişebilir.⁸⁻⁹ CH zemininde gelişen ince bağırsak adenokarsinomunun nadirliği, bu durumu CH'ya bağlı risk artışı olarak değerlendirmeyi pek mümkün kılmaz. Ancak kesin sayılar olmamasına rağmen normal popülasyonla karşılaştırıldığında uzun yıllar süregelen CH'da özellikle by-pass olmuş bağırsak urvelerinde risk artışı vardır.¹¹ Uzun süreli bir CH olgusunda enteroklizis ile incelemede lümeni önemli ölçüde daraltarak pasajda tıkanıklık oluşturan, cidarları düzensiz ve rijit stenotik segment saptanırsa Crohn zemininde olası karsinom gelişimi göz önünde bulundurulmalıdır (Resim 9).

Dev fibroid polipler CH'nın nadir bir komplikasyonudur ve enteroklizis ile saptanabilir (Resim 10). Histopatolojik olarak bunlar uzun süreli olgularda izlenen büyük boyutlu inflamatuvar poliplerdir. Herhangi bir polipten farklı morfolojik radyolojik görünimleri yoktur. İnvajinasyona bağlı obstrüksiyon oluşturabilirler. Radyolojik ayırıcı tanıda olgunun CH klinik tanı ve anamnezinin oluşu ve enteroklizis ile incelemede, ince bağırsakta ilaveten CH bulgularının olması anlamlıdır.¹²

6- Eşlik eden motilite bozuklukları: Motor bozukluklar, hipermotilite ya da hipomotilite,



Resim 9. CH zemininde gelişen karsinom: Uzun süreli CH olgusunda, terminal ileumda cidarları irregüler ve non homojen opasifiye olan, malign görünümlü stenotik segment (ok başı).



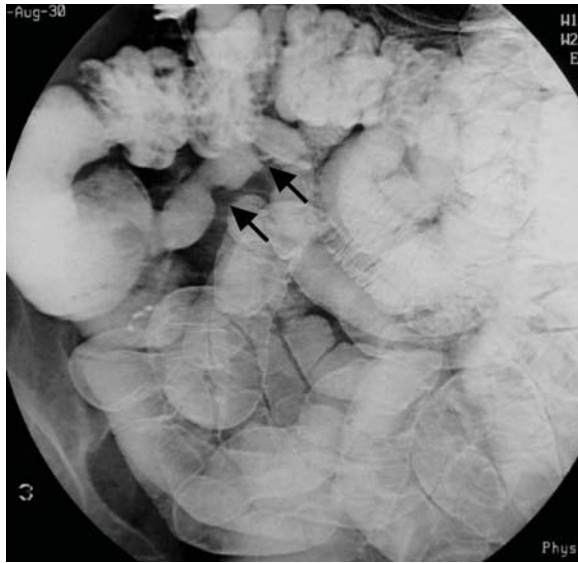
Resim 10. CH zeminde dev fibroid polip: Distal ileumda büyük ovoid polipoid dolum defekti (P), proksimalinde oluşturduğu invajinasyon (ok başları) kuş gagası şeklinde incelerek sonlanan segment şeklinde izleniyor.

zamanındaki kısılma ya da uzama saptanır. CH'da fibrozise bağlı yada inflamasyonun neden olduğu duvar kalınlaşması ve spazmın kombinasyonu sonucu olarak ince bağırsakta lüminal daralma sıkça rastlanır. Lümendeki spazma bağlı daralma kendini 'string sign' şeklinde gösterir, bu bulgu ülserlerin oluşturduğu irritasyona sekonder gelişen spazmı gösterir. Enteroklizis, bağırsak duvar gerilimini değiştirebilme yeteneği sayesinde, gerçek fibröz darlıkün değişmeyen daralma paterninden, spazma bağlı lüminal daralmayı ayırmaya olanak verir.⁹

7- Ayırıcı tanı: Bazı diğer hastalıklar da klinik ve radyolojik olarak Crohn hastalığını taklit edebilir. Nihayi tanıya klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguların birlikte irdelenmesi ile varlabildiği infamatuvar bağırsak hastalığında, primer tanı kadar hastalığın ayırıcı tanısında da enteroklizis ile incelemede saptanan radyolojik bulgular etkin ve efektiftir.

İntestinal tüberküloz: Bir veya birden çok kısa konsantrik darlıklar ile prestenotik dilatasyonların oluşturduğu "hour-glass" (kum saati) görünümü enterokliziste saptanan tipik bulgulardır. Ayrıca simetrik çekal tutulum ve çıkan kolonun tutulumu da intestinal tüberkülozun diğer tipik radyolojik bulgularıdır (Resim 11).^{13,14}

Behçet hastalığı: Gİ tutulum oranı farklı populasyonlara



Resim 11. İntestinal tüberküloz: Distal ve terminal ileumda 'tesbih' görünümü oluşturan ardışık kısa konstrüktif segmentler (ok) ve aralarında pretkanıklık dilatasyonlar bununla birlikte çekum ve çıkan kolonda, simetrik daralma ve ayrışma.



Resim 12. Behçet hastalığı: CH erken evresi ile benzer bulgular; terminal ileumda aftöz (ince ok) ve lineer (kalın ok) ülserasyonlar.

göre değişim göstermektedir, Japon'larda daha sık görülmekle birlikte (%50-60), Akdeniz ülkelerinde daha az rastlanmaktadır (%5). Behçet hastalığı da kendini CH'deki gibi terminal ileum ve ileoçekal bölgedeki ülserlerle göstermektedir. CH ile karşılaştırıldığında Behçet hastalığının enteroklizis bulguları CH'na göre daha sılıktır (Resim 12).¹⁵

İnfeksiyöz ileit: Radyolojik olarak non-stenotik Crohn hastalığını taklit edebilir. En sık tutulum yeri terminal ileum olup, plikalarda kabalaşma, noduler defektler, aftöz ülserasyonlardan daha büyük, oval ya da longitudinal şekillerde mukozal ülserasyonlar ayırıcı tanıda anlamlı radyolojik özellikleridir (Resim 13).¹⁶

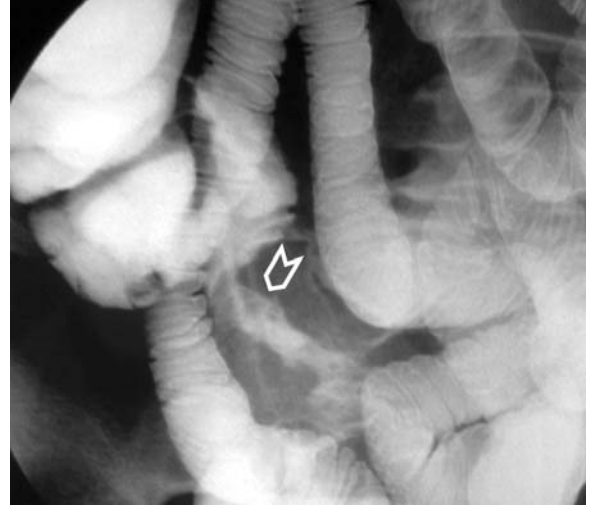
İntestinal lenfoma: İnfiltratif form intestinal lenfoma da stenotik Crohn hastalığını taklit edebilir (Resim 14). Derin ülserasyonlar, kaviter lezyonlar ve terminal ileumun sık tutulumu iki hastalıkta da karşılaşılan özelliklerdir. Lenfomada, hiperperistaltizm ve CH'daki segmenter spazmlar izlenmez ve nadiren ciddi tıkanıklıklara yol açar.⁸

Ülseratif kolit: Bir diğer inflamatuvar bağırsak hastalığı olan ülseratif kolitte (ÜK), CH'daki gibi skip lezyonlar izlenmez. Tutulum kolondadır, tüm kolon tutulumu 'ülseratif pankolit', sadece rektum tutulumu ise 'ülseratif proktit' olarak adlandırılır. İleoçekal valv tutulumunu müteakip, back-wash ileit ile terminal



Resim 13. İnfeksiyöz enteritler: *Yersinia enteriti*; distal, terminal ileum ile birlikte çekum ve çıkan kolonda da devamlılık gösteren uzun bir tutulum. Kalın ve kaba plikalar, CH'ya göre cidarlarda daha derin ve büyük ülserler (oklar).

ileumda inflamasyona neden olur, enteroklizis incelemeye floroskopik gözlemlerde inkompetan ileoçekal valv izlenir. ÜK'nın bağırsak duvarındaki tutulumu CH'da olduğu gibi derin ve transmural bir tutulum olmayıp mukozal ve submukozal bir inflamatuvar süreç mevcuttur. Diğer taraftan ÜK bağırsak çeperinde konsantrik bir tutulum gösterirken, CH'da asimmetrik bir tutulum söz konusudur, ince bağırsakta mesenterik cidarda, kalın bağırsakta ise antimezenterik cidarda tutulum gösterir. ÜK'nın lavman opak ve çift kontrast kolon grafilerindeki radyolojik bulguları, yukarıda bahsi geçen özellikleri doğrultusunda patognomonik bulgulardır, diğer taraftan kesitsel inceleme yöntemlerinden karın BT ve MR inceleme bulguları



Resim 14 İntestinal lenfoma: İnfiltratif form primer intestinal lenfoma, distal ileumda stenozan form CH'na benzer görünümde stenotik segment (ok başı).

ise bağırsak duvarında patolojik kalınlaşma, perikolonik fibro-fatty proliferasyon yada eşlik eden lenfadenopatiler gibi ÜK açısından spesifik olmayan bulgulardır (Resim 15). Ancak radyolojik inceleme yöntemlerinin günümüzde ÜK tanısındaki kullanımı oldukça kısıtlıdır. Bunun iki nedeni vardır, birincisi hastalığın akut fazında lavman opak yada çift kontrast kolon grafileri kontrendikedir, bu tanı yöntemleri akut kolon dilatasyonunu hızlandırabilir ve/veya perforasyona neden olabilir. Ayakta düz karın grafileri toksik megakolon tanısı için ve olası perforasyona bağlı serbest havayı belirleyebilmek için yeterlidir. Lavman opak yada tanı değeri daha yüksek olan çift kontrast kolon grafileri ılımlı ve orta şiddetteki ÜK olguları yada remisyondaki olgular şeklinde kısıtlı bir endikasyon ile tanıda kullanılabilirler. İkinci neden ise, endoskopi



Resim 15. ÜK'da radyolojik bulgular: (a) Ülseratif proktit; rektumda iltihabi hücre infiltrasyonuna sekonder granüler mukozal patern ve sağ lateral cidarda 'yaka düğmesi' şeklinde sığ submukozal ülser (ok). (b) Ülseratif pankolit; tüm kolonda konsantrik lümenal daralma, tipik 'kurşun boru' görünümü ve beraberinde back wash ileit (ok). (c) ÜK'nın aksine kolonik tutulumlu stenozan CH'da skip lezyonlar şeklinde stenozlar (ok). (d) Rektum ve sigmoid kolonda granüler mukozal patern ve multipl psödopolipler, büyük ve düzensiz konturlu olanı (ok), radyolojik olarak malign transformasyon açısından anlamlıdır. (e) Toksik megakolon; lavman opağın kontrendike olduğu bu durumda yanlışlıkla yapılan incelemede, ileri derecede dilate ve deforme transvers kolon. (f) Karın BT incelemede çıkan ve inen kolonda konsantrik ve diffüz patolojik duvar kalınlaşması (oklar).

teknolojisindeki gelişmeler sonucu, tüm kolonu inceleyecek şekilde kolonoskopinin daha kolay uygulanabilir bir yöntem oluşu, biyopsi alma avantajı ve yaygınlaşmasıdır. Sonuç olarak CH'nın aksine endoskopik inceleme, ÜK tanısında ön plandadır.¹⁷

İskemik bağırsak hastalığı: Arteriyel iskemide enteroklizisin tanıda yeri yoktur. Ancak kronik venöz iskemilerde gelişen konstrüktif segmentler (Resim 16) CH'nın darlıklarını taklit edebilir.¹⁸ Ancak anamnez, klinik bulgular ve eşlik eden radyolojik bulgular doğrultusunda ayırıcı tanı diğer antitelere göre daha kolaydır.¹⁶

Radyasyon enteriti: Jinekolojik habasette uygulanan radyoterapiye sekonder pelvik ileal urvelerde oldukça sık radyasyon enteriti saptadık. Radyasyon enteritinde uzun süreçte gelişen konstrüktif segmentler ve plikalardaki kalınlaşma ve kabalaşmalar (Resim 17) CH'ya benzer radyolojik bulgulara neden olsa da anamnezle birlikte ayırıcı tanının rahat yapıldığı bir antitedir.

İleumun adenokarsinoması, karsinoid tümör, ileoçekal bölgedeki metastatik tutulum, apendikal apseler ya da pelvik inflamatuvar hastalıklar, immunosüpresif hastada CMV (Resim 18), CH'yı taklit eden diğer nadir rastlanan durumlardır.^{8,9,18} Çoğu hastada CH'nın ayırıcı tanısı zor değildir. Nadir olgularda ise; enteroklizis, manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi yada endoskopik incelemelerin tekrarlanması kesin tanıya



Resim 16. İskemik bağırsak hastalığı: Distal ve terminal ileumda oldukça uzun spastik bir segment, CH'dan ayırıcı tanı açısından bağırsak duvarındaki 'parmak basısı' bulgusu (ok) anlamlıdır.



Resim 17. Radyasyon enteriti: Pelvik ileal anslarda konstrüktif segmentler, plikalarda 'akordeon görünümü', radyasyon enteritinin geç faz bulguları.

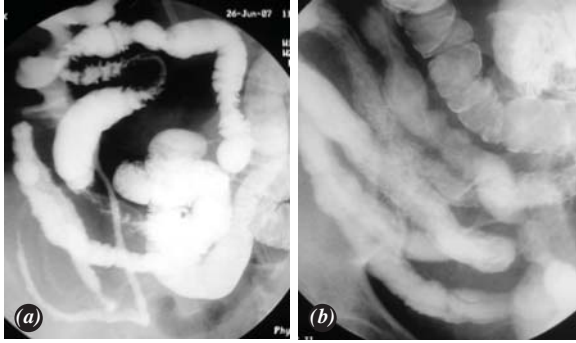
ulaştırılan yöntemlerdir.

Enteroklizisin Tedavinin Tasibindeki Rolü

CH'nın klinik seyri remisyonlarla ayrılan alevlenme periyodlarıyla karakterizedir ve olguların çoğu ilerleme gösterir.

Medikal tedavi ve takipteki bir olguda klinik olarak reaktivasyon ve/veya olası bir komplikasyon şüphesi hasil olursa, uygulanan tedavinin etkinliğini belirlemek gerekirse, medikal tedavi protokolunda değişiklik yapmak ya da ameliyat tedavi seçeneğinin değerlendirilmesi gerekirse, enteroklizis ile incelemede elde edilecek radyolojik bulgular klinik bulgularla birlikte yol gösterici olacaktır.

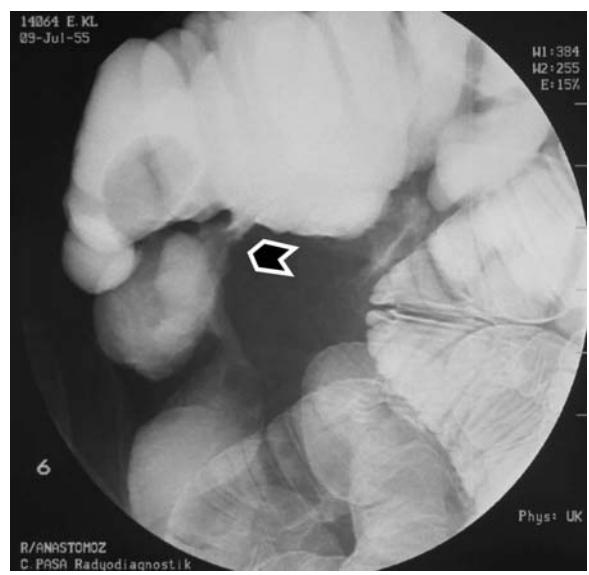
CH'da gereksiz ameliyattan kaçınılmalıdır. Girişim daha önce hastalıklı olmayan alanlarda artmış rekürrens olasılığı taşır. Plikalarda diffüz kabalaşma ve aftöz ülserasyonlar neo-terminal ileumda rekürrens hastalığın erken radyolojik bulgularıdır. Rekürrensler çoğunlukla kolon-ince bağırsak anastomozunun hemen proksimalindeki ince bağırsak segmentinde izlenir (Resim 19). Diğer yandan enteroklizis ile ameliyat sonrası olası komplikasyonlar da değerlendirilebilir.^{2,8,9}



Resim 18. CMV: (a) İmmunosüpresif hastada, oldukça uzun spastik dolan distal ileal ürve, (b) Mukozal paterninde yaygın milimetrik boyutlu ülserasyonlar.

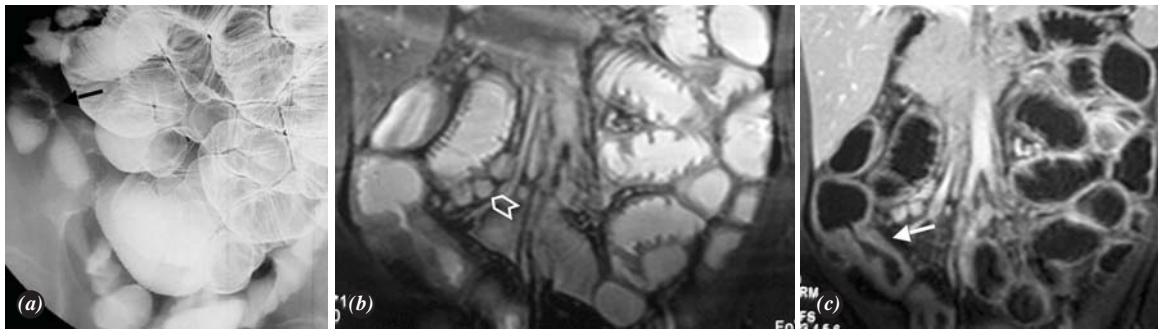
Tanıya Yardımcı ve Tamamlayıcı Kesitsel İncelemeler (BT-MR)

CH bağırsak duvarında tüm katmanları etkileyen transmural bir tutulum gösterir, mukozal aftöz ülserasyonlar ya da ülsero-nodüler patern, grafilerde doğrudan vizüalize edilirken, enteroklizis ile inceleme bağırsak duvarındaki patolojik değişiklikleri indirekt bulgular ile belirleyebilmektedir, örnek olarak inflamasyona bağlı duvarı kalınlaşmış bir ileal segmenti bu mural kalınlaşmaya bağlı diğer pelvik ileal anlardan separe ederiz. Ya da serozayı aşmış ve perienterik alanda apse oluşmuş bir olguda, enteroklizis ile incelemede bu apsenin komşu bağırsak duvarına basısını izleyebiliriz. Sonuç olarak transmural ilerleyici seyirli, bağırsak serozasını aşabilen, mezenterik yağlı planları da tutabilen bu inflamatuvar proseste, bağırsak duvarını aşan patolojik değişimlerin ve komplikasyonların olduğu olgularda, kesitsel incelemeler tanıyı tamamlayıcı olarak kullanılmalıdır.¹⁹ Bu aşamada, günümüzde çok kesitli bilgisayarlı tomografi (BT) cihazındaki bir karın BT



Resim 19. Postop olguda nüks: İleotransversostomi anastomoz hattının her 2 tarafında nüks CH bulguları; neo-terminal ileumda (ok) darlık, kolonda ise inflamatuvar polip (*).

incelemesinde hastanın alacağı radyasyonda göz önünde tutularak Manyetik Rezonans incelemenin daha uygun bir görüntüleme yöntemi olacağı görüşündeyiz. Literatürde “Manyetik Rezonans Enteroklizis” (MRE) için entübasyonlu ya da entübasyonsuz farklı teknikler ve pozitif ya da negatif oral kontrastlar kullanılarak farklı çalışmalar ve uygulamalar mevcuttur.^{19,20} İnce bağırsak, radyolojik olarak da görüntülenmesinde zorluklar olan bir organdır. Görüntüleme yöntemi ya da tekniği ne olursa olsun optimal lümenal dilatasyon ve mural distansiyon yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçları yani yanıltıcı görüntüleri minimize etmek ya da bertaraf etmek açısından temel esastır. İnce bağırsak hastalıklarındaki deneyimimizin bu getirisi doğrultusunda



Resim 20. Tanıyı tamamlayıcı MRE: (a) Enteroklizis ile incelemede terminal ileumda darlık (ok). (b) Müteakip MRE de, patolojik duvar kalınlaşması, mezenterik lenfadenomegaliler (ok başı) ve (c) Terminal ileum duvarında (ok), aktivasyon açısından anlamlı olan diffüz kontrast tutulumu.

doğrultusunda geliştirdiğimiz MRE yönteminde, enteroklizis ile incelemesinde serozayı aşan inflamasyon ve/veya komplikasyona ait indirekt bulgular saptadığımız olgularda, incelemenin hemen akabinde, tanıyı tamamlayıcı kesitsel inceleme olarak MRE'yi aynı seansta gerçekleştirmekteyiz. MRE için gerekli olan optimal lüminal dilatasyon ve mural distansiyon enteroklizis ile inceleme sonunda zaten sağlanmış olmaktadır. Enteroklizis ile incelemenin ilk etabı, mukozal patolojiler, bağırsak cidarındaki tüm patolojik morfolojik değişiklikler ve hastalığın oluşturduğu motilite bozuklukları hakkında bilgi vermektedir.²⁰ İncelemenin ikinci etabında MRE mural ve periviserel patolojiler ve ayrıca aktivasyon hakkında tanıyı tamamlayıcı veri sağlamaktadır (Resim 20).^{20,21} Gerekli olgularda, aynı seansta uygulanabilen, teknik ve enformasyon açısından birbirini tamamlayıcı iki incelemenin bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile, ileri evre ve komplike olgularda, radyolojik olarak mukozadan serozaya kadar tüm bağırsak duvarı ve perienterik mesenterik yapılarıdaki CH'ya ait tüm patolojik değişiklikler (Resim 21) belirlenebilmektedir.²⁰

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığının Görüntülemeye Dayalı Tanısı Açısından Sonuç ve Önerilerimiz

Mesenterik ince bağırsak, oldukça uzun ve de kıvrımlı anatomik yapısı ve vücuttaki yerleşimi nedeniyle görüntüye dayalı endoskopik ya da radyolojik yöntemler açısından halen teknik ve diagnostik engel ve zorlukları

olan bir organdır. Güncel radyolojik incelemelerde, “enteroklizis”, “MR Enteroklizis”, “BT Enteroklizis” tanı değeri oldukça kısıtlı olan ince bağırsak pasaj grafilerinin yerini önemli ölçüde almıştır. Günümüzde, endoskopi teknolojisindeki gelişmeler sonucu kapsül endoskopi ve bilhassa tüm ince bağırsağı inceleyebilen ve biyopsi olanağı sağlayan çift balon enteroskopinin tanıda yerini alması, gastrointestinal sistemin diğer organlarına göre alaca karanlıkta kalan bu organını önemli ölçüde gün ışığına çıkarmıştır. Ancak bu endoskopik incelemelerin halen yeterince yaygın olmamaları ve pahalı yöntemler olmaları, ince bağırsak hastalıklarının tanısındaki katkılarını kısıtlamaktadır. Sonuç olarak ince bağırsak hastalıklarının görüntüye dayalı tanısal incelemelerinde uygulamada daha yaygın olmalarından, daha ucuz ve non invaziv olmalarından dolayı radyolojik görüntüleme yöntemleri ön plandadır. İskemik bağırsak hastalığı haricinde ince bağırsak hastalıklarının primer radyolojik tanısına bizim yaklaşımımızda, doğru endikasyonla gerçekleştirilen enteroklizis ile inceleme halen altın standarttır.

CH'da nihayi tanının multidisipliner yaklaşım gerektiren parametreleri aşağıda özetlenmiştir:

1- Klinik bulgular:

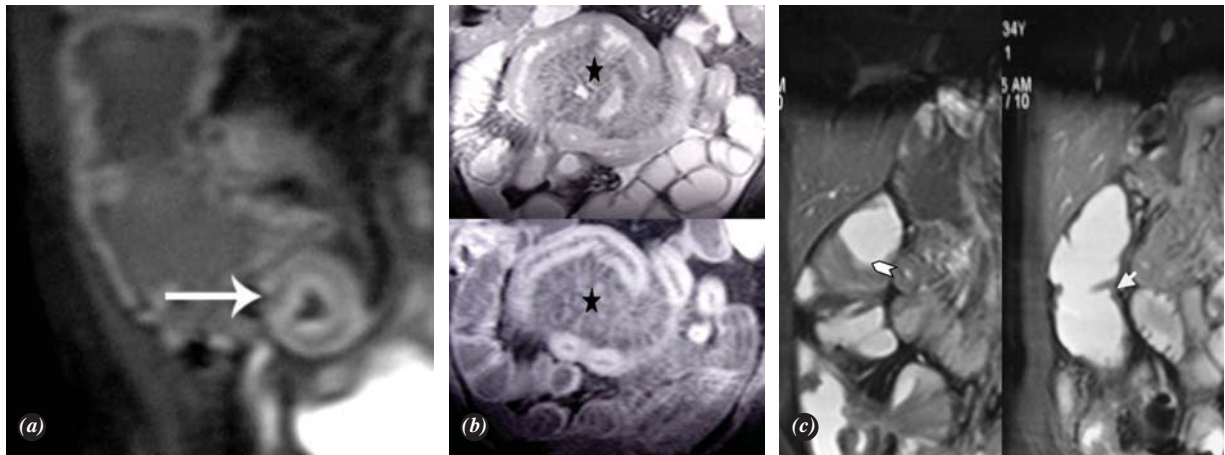
Hastalığın yerleşimi?

İnflamatuvar aktivitesi?

Fibrozis derecesi?

İntestinal duvarda penetrasyon derecesi?

2- Endoskopik bulgular



Resim 21. MRE: (a) Aktivasyon; terminal ileumda tabakalı kontrast tutulumu (ok). (b) Serozayı aşan inflamasyon, mezenterde artmış vaskülarizasyon (Comb signe). (c) Komplikasyonlar; paraçekal apse (ok başı), fistül (ok).

3- Radyolojik bulgular

4- Histopatolojik bulgular.

CH 'da enteroklizisin duyarlılığı % 85.4 ve özgüllüğü %76.9'dur.^{1,2} Bizim disipliner yaklaşımımızda, enteroklizis, CH'nin primer radyolojik tanısında ilk ve öncelikli istenmesi gereken görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemin sağladığı bulguları ile hastalığın alt tipi, yaygınlığı, eşlik eden komplikasyonları gibi 7 önemli sorunun cevabını bulabilmekteyiz. Tanıda yukarıdaki paragrafta belirtildiği şekilde klinisyenin cevaplama gereken sorular ile radyolojinin cevaplama gereken

sorular açısından önemli bir korelasyon ve paralellik söz konusudur. Bu uyguladığımız klinik-radyolojik yaklaşım tanıya etkin ve anlamlı katkılar sağlamaktadır. İleri evre ve/veya komplike Crohn olgularında ise hastalığın mural ve ekstamural uzanımını ve komplikasyonlarının belirlenmesi açısından doğrudan MRE, ya da kliniğimizde uyguladığımız enteroklizisi müteakip uygulanan ve diagnostik çerçevesi daha geniş olan tanıyı tamamlayıcı MRE incelemesini öneririz. Sonuç olarak CH tanısı, tedavisi zor ve her aşamasında uygun ve uzman multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir.

Kaynaklar

- Engelvhom L, De Toeuf J, Herlinger H, Maglinte DD. Crohn's disease of the small bowel. Editor: Herlinger H, Maglinte DD. Clinical Radiology of the Small Intestine. Philadelphia, Saunders, 1989:295-34.
- Reeders JWA, Derchi LE. Radiology of Crohn's disease. Editor: Gourtsoyiannis NC. Radiological Imaging of the Small Intestine. Berlin, Springer, 2002:299-39.
- Liangpunsakul S, Chaladawada V, Rex DK, Maglinte D, Lappas J. Wireless capsule endoscopy detects small bowel ulcers in patients with normal results from state of the art enteroclysis. Am J Gastroenterol. 2003;98:1295-8.
- Hara AK, Leighton JA, Sharma VK, Fleisher DE. Small bowel: preliminary comparison of capsule endoscopy with barium study and CT. Radiology. 2004;230:260-5.
- Hara AK. Capsule endoscopy: the end of the barium small bowel examination? Abdominal Imaging. 2005;30:179-83.
- Crillo LC, Camera L, Della Noce M et al. Accuracy of enteroclysis in Crohn disease of the small bowel: a retrospective study. Eur Radiol. 2000;10:1894-98.
- Sachar DB, Andrew HA, Farmer RG et al. Proposed classification of patients subgroups in Crohn disease. Gastroenterology. 1992;5:141-54.
- Frederick MK, Herlinger H. Crohn's disease. Editor: Herlinger H, Maglinte DT, Birnbaum BA. Clinical Imaging of Small Intestine. New York: Springer-Verlag, 1999:249-91.
- Herlinger H, Caroline DF. Crohn's disease of small bowel. Editor: Gore RM, Levine MS. Textbook of Gastrointestinal Radiology, 2. Baski. Philadelphia: Saunders, 2000:726-46.
- Maglinte DDT, Ciftiksh SM, Kelvin FM et al. Crohn's disease of the small intestine.
- Shenderoy RL, Thomson N, Mansfield JC, Rees C. Adenocarcinoma as a complication of small bowel Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17:1255-7.
- Korman U, Kuruoğlu S, Haider S. Rare complication of intestinal Crohn's disease: giant fibroid polyp. Eur Radiol. 2000;10:435-37.
- Engin G, Balk E. Imaging findings of intestinal tuberculosis. J Comput Assist Tomogr. 2005;29:37-41.
- Vanhoenacker FM, De Backer AI, Op de BB et al. Imaging of gastrointestinal and abdominal tuberculosis. Eur Radiol. 2000;10:435-37.
- Korman U, Cantasdemir M, Kuruoğlu S et al. Enteroclysis findings of intestinal Behcet disease: a comparative study with Crohn disease. Abdom Imaging. 2003;28:308-12.
- Touhy AM, O'Gorman M, Byington C et al. Yersinia enterocolitis mimicking Crohn's disease in a toddler. Pediatrics. 1999;104:36-9.
- Richard MG, Igor L, Jonathan WB. Ulcerative and granulomatous colitis: idiopathic inflammatory disease. Editor: Richard MG & Marc SL. Textbook of gastrointestinal radiology. Second edition. Philadelphia, W.B. Saunders 2000:945-92.
- Nolan DJ. Enteroclysis of non-neoplastic disorders of small intestine. Eur Radiol. 2000;10:342-53.
- Magline DD. Small bowel imaging: a rapid changing field and a challenge to radiology. Eur Radiol. 2006;16:967-71.
- Korman U, Kuruoğlu S, Ogut G. Conventional enteroclysis with complementary MR enteroclysis: a combination of small bowel imaging. Abdom Imaging. 2005;30:1-13.
- Koh DM, Miao Y, Chinn RJS et al. MR imaging evaluation of the activity of Crohn's disease. Am J Roentgenol. 2001;177:1325-32.

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI TANISINDA ENDOSKOPI

Dr. Emre Balık

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

Gastrointestinal endoskopinin ve endoskopik girişimlerin yaygınlaşması inflamatuvar bağırsak hastalıklarının yönetiminde belirgin değişikliklere yol açmıştır. Radyolojik görüntülemelerin aksine lezyonların doğrudan değerlendirilebilmesi ve biyopsi alabilme yeteneği sayesinde endoskopik incelemeler, nedeni açıklanamayan kronik diyare ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) bulguları olan hastaların değerlendirilmesinde birincil ve öncelikli seçim nedeni olmuştur.

Gastrointestinal endoskopi; bağırsak hazırlığı gerektirmesi, maliyetli olması ve girişimin hastada oluşturabileceği rahatsızlığa rağmen gerekli indikasyonlar varlığında doktorların başvurmaktan çekinmemesi gereken bir tanı yöntemidir. Endoskopi, bir tanı yöntemi olmasının yanı sıra günümüzde fizik muayenenin tamamlayıcı bir komponenti haline gelmiştir.

Bu bölümde Crohn hastalığı ve ülseratif kolit için en karakteristik lezyonlar tanımlanmaya çalışılırken aynı zamanda endoskopinin inflamatuvar bağırsak hastalığının yaygınlığı ve ciddiyetinin belirlenmesindeki önemi vurgulanmaya çalışılacaktır. Aynı zamanda endoskopinin inflamatuvar bağırsak hastalığında kullanım alanları anlatılacaktır.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Endoskopik Bulgular

Mukozal yapılardaki değişikliklerin ve anormal yapılaşmaların deneyimli endoskopistler tarafından görülmesi halinde inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısının konulması neredeyse yüzde yüze yakındır. İzole kolon tutulumu olan Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve indeterminate kolit olgularında endoskopik bulguların benzer olması nedeniyle kesin tanıya endoskopik biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi ile varılabilmektedir. Şüpheli bölgelerden alınan biyopsi sonuçlarında büyük çoğunlukla non-spesifik kronik iltihap bulguları saptanacaktır. Sadece Crohn hastalığına özel olan granülomlar çok az bir oranda görülebilmektedir¹⁻³ ve bu nedenle medikal ve ameliyat ile tedavisinde ciddi farklılıklar görülen Crohn hastalığı ve ülseratif kolitteki mukozal değişikliklerin bilinmesi büyük önem taşımaktadır.

Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı gastrointestinal sistemde orafarinks ile anüs arasında herhangi bir bölgede görülebilmektedir. Hastalık, ameliyat dışında büyük bir çoğunlukla tanısının konulduğu bölgede yerleşik olarak kalmaktadır. Crohn

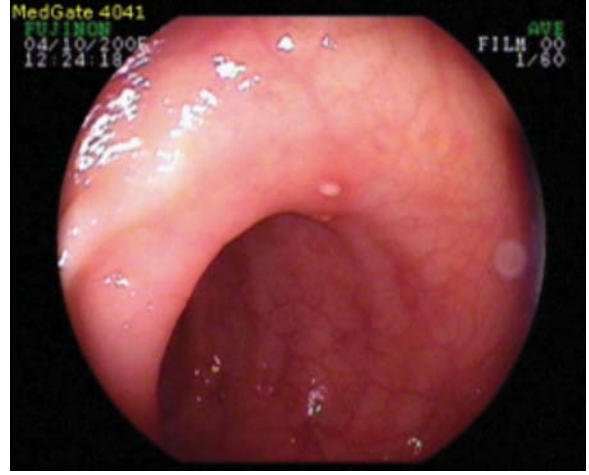
hastalığının en sık tutulumunun olduğu bölge ileoçekal bölge (%41-55) olup, ince bağırsak tutulumu olmaksızın kolon tutulumu daha nadir görülen bir durumdur (%5-25). Sadece ince bağırsak tutulumu ise olguların ancak %30'unda görülebilmektedir.^{4,6}

Crohn Koliti

Aftöz ülserler, Crohn hastalığının endoskopik olarak en erken ve en karakteristik özelliğidir. Bu ülser yapılar gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde görülebilmektedir. Aftöz ülser yapısı küçük (<5mm) yüzeysel ve etrafında eritemli halkalar şeklinde tariflenebilen, Crohn hastalığına spesifik lezyonlardır (Resim 1). Aftöz ülser yapısı normal mukoza alt yapısında ortaya çıkan ve Crohn'a bağlı inflamasyonun ilk göstergesi olarak görülen lezyonlardır. Aftöz ülser yapısı bir segmentte görülebildiği gibi tüm kolonda dağınık olarak da görülebilmektedir.⁶⁻¹⁰ Aftöz ülserler sık sık gruplar halinde, konsantrik olarak genişleme eğiliminde olan, derin ve geniş ülserler oluşturma eğilimindedir. Kolonoskopide de gerçekten bu geniş ve derin ülserlerle karşılaşma oranı daha yüksektir. Bu geniş ve derin ülser alanların endoskopik görünümü (>3 cm) Crohn koliti için özellikli lezyonlardan olup yine bu ülserlerin de etrafında tipik olarak sağlıklı kolon mukozası görülür (Resim 2). Ülserler; lineer, tortiyöz, zımba deliği gibi çok çeşitli şekillerde görülebilmektedir. Ülser alanlarının arasındaki normal mukoza dokusu tamamen normal görünümde olabileceği gibi ödemli, hiperemik ve polip şeklini almış şekilde hiperplastik görünümde olabilmektedir. Bu görünüme

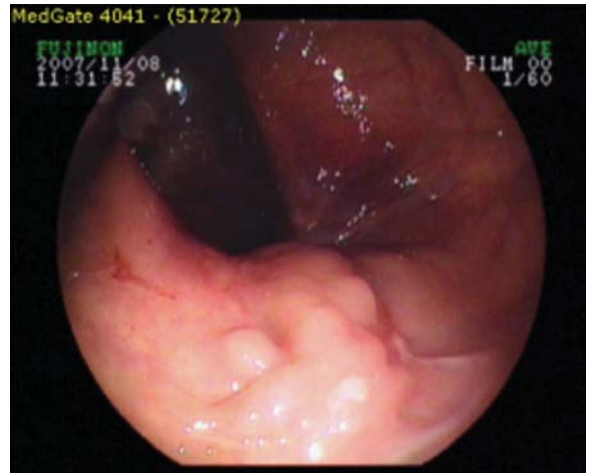


Resim 2. Crohn kolitinde ülser.

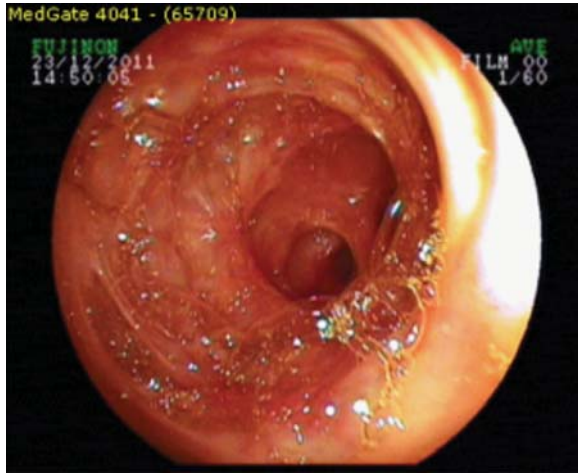


Resim 1. Crohn hastalığında aftöz lezyonlar.

“kaldırım taşı görünümü” adı verilmektedir ve klasik olarak Crohn hastalığının tipik ve patognomonik endoskopik görünümüdür (Resim 3).¹⁰ Hastalarda kolonun değişik bölgeleri spesifik olarak etkilenirken büyük bir kısmı sağlıklı olarak kalabilmektedir (yama tarzında tutulum). Bu açıklamanın en tipik örneği rektal tutulumlu Crohn hastalarıdır ve bu hastalarda inflamasyon, rektosigmoid bölgeden başlayarak anal kanala doğru ilerleyerek anal kanalı da tutabilir. Sadece anal kanal tutulumu ile seyredabilen kolonik Crohn hastalığının da bulunduğu bilinmelidir. Rektum tutulumunun görüldüğü olgularda (%5-10) rektumun tamamının tutulmuş olması hastalığın şiddetini doğrudan yansıtmamaktadır.^{8,12} Avrupa’da yapılan prospektif bir çalışmada, 130 Crohn hastasına yapılan kolonoskopilerde saptanan bulgular incelendiğinde, en sık olarak fissür



Resim 3. Crohn hastalığının tipik ve patognomonik endoskopik görünümü: Kaldırım taşı görünümü.



Resim 4. Crohn hastalığının ilerleyen evresinde daralmış lümen.

ve çatlak şeklindeki ülserasyonlar ve aftöz yapıların görüldüğü belirlenmiştir. Bu bulguları psödotipik oluşumları, kaldırım taşı görünümü ve stenoz bulguları izlemektedir. Bu çalışmada genel olarak distale ilerledikçe daha ciddi lezyonların görülme sıklığında artış da saptanmıştır. Ülserasyonlarda segmenter tutulum en sık gözlenen form olmasına karşılık bu çalışmada %14 oranında ülserler devamlılık göstermektedir. Yine bu çalışmada %25 oranında rektum hastalıktan korunmuş olarak bulunmuştur.^{8,13} İnflamasyon ve ülserler derin ve kuvvetli olduğunda, hastalığın ilerleyen zamanlarında lümen daralmasına neden olmaktadır (Resim 4).⁹⁻¹⁰ Crohn hastalığında inflamasyonun ve ülserlerin sıklıkla transmural olması delinme, fistüllere ve inflamatuvar kitle oluşumuna sebep olabilmektedir. Crohn kolitinde %8 oranında fistül gelişimi görülmektedir. Bu fistüller genellikle bir darlığın proksimalinde gelişir ve etrafında şiddetli inflamatuvar değişiklikler oluşturur.^{9,10} Bu değişikliklerin endoskopik olarak ortaya konulması haliyle mümkün olamamaktadır ve endoskopik incelemeye uygun değildir. Ancak bu

Tablo 1. Aktif Crohn hastalığındaki endoskopik bulgular.

Aktif Crohn hastalığında Endoskopik Bulgular
Aftöz Ülserler
Derin düzensiz ülser alanları
Longitudinal ülserasyonlar
Kaldırım taşı görünümü
Lümen darlık
Fistüller

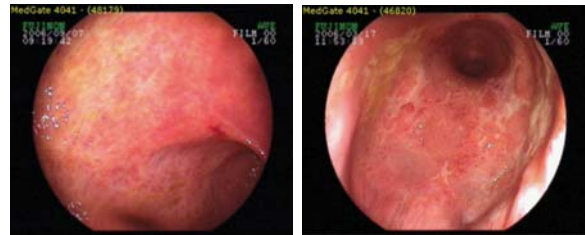


Resim 5. Crohn hastalığında küçük fistül orifisleri.

fistüller endoskopide küçük, derin delikler olarak görüntülenebilmektedir. Küçük fistül orifisleri endoskopik incelemelerde gözden kaçırılabilir (Resim 5). Aktif Crohn kolitindeki endoskopik bulgular Tablo 1’de özetlenmiştir.

Hastalığın sessiz döneminde de kronik değişikliklere bağlı olarak hastalığa ait endoskopik bulgular gözlenebilmektedir. Ancak uygun tedaviler altında özellikle biyolojik ajanlarla yapılan tedavilerle mukozada normale yakın bir görünümün yanı sıra biraz beyazlamış ve düzensiz submukozal vasküler yapı oluşumları da görülebilmektedir (Resim 6). Kapsamlı ve komplike Crohn hastalarında iyileşme düzensiz olabilmekte, hipertrofik ve de atrofik alanlar oluşabilmektedir. Bu durum polip benzeri görünüm kazandırmaktadır ve bu duruma “psödotipik” oluşumu adı verilmektedir (Resim7).^{12,14} Bu polip oluşumları endoskopik olarak adenomatöz polip oluşumlarından kolaylıkla ayırt edilememektedir. Ayırıcı tanı sadece alınan biyopsiler ile sağlanabilmektedir. Tablo 2’de kronik dönemdeki Crohn kolitinin bulguları özetlemiştir.

Kronik, aşırı ve sirkumferansiyel inflamasyon nedeniyle mukozal köprüleşme ve darlıklar gelişebilmektedir. Darlıklar hemen her zaman ciddi ülserasyon bölgelerinde gelişmektedir. Darlıkların boy ve enleri çok değişik boyutlarda olabilmektedir. Darlıkların boyu 3 ile 10 cm arasında olabildiği gibi genişliği 5 mm’den daha az olabilmektedir. Darlıklar



Resim 6. Crohn hastalığında tedavi sonrası mukozal görünüm.

Tablo 2. Kronik ve remisyondaki Crohn hastalığındaki endoskopik bulguları.

Submukozal alandaki damarsal yapılarda kayıp ve azalma
Mukozal köprüleşme
Psödopolip oluşumu
Darlık oluşumu

en sık pilor, ileoçekal ve de rektosigmoid bileşke seviyesinde görülmektedir. Fibrotik darlıklar, kısa segment ve web şeklinde olurken, inflamatuvar darlıklar daha uzun segmentli olmakta ve segment içinde ülserasyonlar görülmektedir (Resim 8). Kolonoskop ile yapılacak incelemelerde darlık bölgesinde delinme riski nedeniyle dikkatli davranılmalıdır. Darlık bölgesinde yapılacak incelemede kolonoskopun bir dilatator gibi kullanılmaması ve daha küçük çaplı pediatrik kolonoskop veya gastroskoplardan kullanılması gerekmektedir.^{15,16}

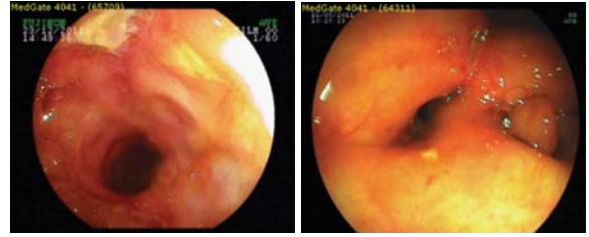
Crohn İleiti

Crohn hastalığında %75 oranında ileum tutulumu görülmekte olup hastaların %30'unda ileum tek başına tutulmaktadır. İnce bağırsak tutulumunda skip tutulum modeli kolona göre daha sık görülmektedir. Global olarak ileum tutulumu, duodenum ve jejunum tutulumuna göre daha sık olarak görülmektedir. Terminal ileum hemen hemen ve istisnasız olarak hastalığın ince bağırsakta tutulumunun görüldüğü yerdir. Bu bilgiye dayanarak, kolonoskopi sırasında entübe edilebilmesi halinde terminal ileumun normal olarak görüntülediği durumlarda proksimal bağırsak anslarının normal olduğu söylenebilmektedir.¹⁷⁻²⁰

İyi yetişmiş bir endoskopist kolonoskopi sırasında ileoçekal valvi hastaların büyük bir çoğunluğunda başarılı bir şekilde entübe ederek ileumu görüntüleyebil-



Resim 7. Crohn hastalığında düzensiz iyileşmeye sekonder "psödopolip" oluşumu.



Resim 8. Crohn hastalığında darlıklar.

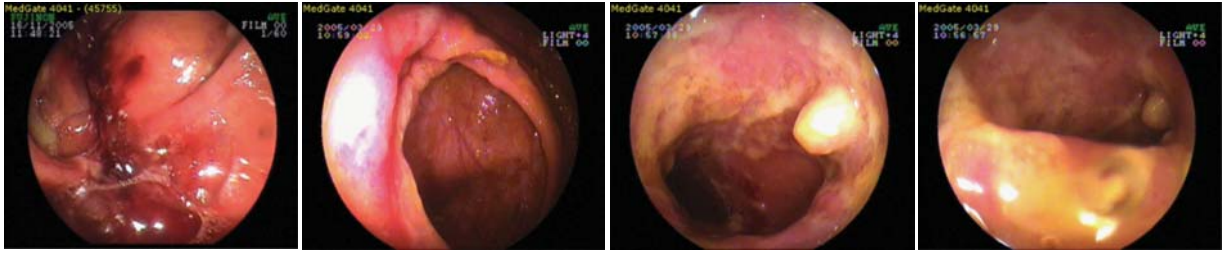
mektedir. İleal tutulumda çekum ve ileoçekal valvde sıklıkla eritem ve ülserasyon, darlık, kimi zaman da stenoz görülebilmektedir (Resim 9). Sonuçta, kimi zaman ileumun deforme olması nedeniyle ileum entübasyonu başarılı olamayabilmekte ancak daralmış ileoçekal valv aralığından terminal ileum görüntülenerek Crohn ileiti tanısı konulabilmektedir. Klinik şüphe varlığında endoskopistin zaman harcayarak terminal ileumu görüntülemesi, kliniğin aydınlatılması ve tanının konulması açısından önem taşımaktadır.

İleumdaki karakteristik endoskopik bulgular; küçük aftöz ülserler olabileceği gibi büyük ülserler, ödem ve kaldırım taşı görüntüsü de olabilmektedir.

Üst Gastrointestinal Sistemde Crohn Hastalığı

Üst gastrointestinal sistemde Crohn hastalığı saptandığında sıklıkla ince bağırsak veya kolonik tutulum kliniğe eşlik etmektedir. Üst gastrointestinal sistem tutulumu prevalansı prospektif çalışmalarda hem semptomatik hem de non-semptomatik olgularda sık görülürken (%17-75 gastroskopi serilerinde), retrospektif serilerde ise bu oranlar %0.5-13 düzeyindedir.¹⁹ Retrospektif serilerde oral lezyonların varlığı (%6-9), gastroduodenal (%1.8-4.5) ve özofageal (%2) tutulumdan daha sık görülmektedir.²⁰⁻²²

Özofageal tutulum çoğunlukla ciddi ve ağır hastalarda görülmektedir. Klinik olarak karşımıza disfaji, odinofaji, göğüs ağrısı ve kilo kaybı ile çıkmaktadır. Nadiren özofagobronşial fistül nedeniyle öksürük ve aspirasyon pnömonisi kliniği de görülebilmektedir. Özofagustaki karakteristik lezyonlar; hiperemi, granüler yapı, frajil mukozaya, erozyonlar, aftöz lezyonlar, ülserler, kaldırım taşı görünümü ve darlıklar olarak görülmektedir.²⁰ D'Haens ve arkadaşları 14 olguluk özofageal Crohn hastalığı serisinde, en sık olarak aftöz ülserlerin görüldüğünü bildirmişlerdir. Mayo Klinik'in 20 olguluk özofageal Crohn hastalığı serisinde, tüm hastalarda



Resim 9. İleal tutulumda çekum ve ileoçekal valv.

ekstra özofageal tutulumlu Crohn hastalığı mevcut iken hastaların %80'inde özofageal ülserler, %20'sinde ise darlık olduğu bildirilmiştir.²¹⁻²⁵

Crohn hastalığında belirgin gastroduodenal tutulum oranı net olarak bilinmemektedir. İleokolonik tutulumlu hastaların %2-49'unda gastroduodenal tutulumun da mevcut olduğu bildirilmektedir.²⁶⁻²⁹ Hastaların çok büyük bir kısmında endoskopik bulgu olmamasına rağmen biyopsilerde Crohn hastalığına ait bulgulara rastlanmaktadır. Gastrodudodenal tutulumlu Crohn hastalığındaki klinik semptomlar, peptik ülser ve non-peptik dispepsi ile benzerlik göstermektedir. Epigastrik ağrı, anoreksi, mide çıkış yolu tıkanıklıkları klinik bulgular olarak karşımıza çıkmaktadır. Gastrik Crohn hastalığı sıklıkla antrumu tutmaktadır. Duodenal Crohn hastalığı genellikle antral tutulumlu Crohn hastalığının devamı olarak karşımıza çıkmaktadır. İzole duodenal Crohn hastalığı, duodenumun herhangi bir segmentinde görülebildiği gibi en sık duodenum 2. kıtada karşımıza çıkmaktadır. En tipik lezyon olan Kerkring plikalarında görülen mukozal defektler, endoskopik olarak tanının konulmasına yardımcı olmaktadır. Ek olarak duodenumda darlıklar da görülebilmektedir. Hastaların klinik bulguları klasik anti-inflamatuvar ve anti-sekretuar tedavilerle giderilebilirken endoskopik takiplerde lezyonlar nadiren ortadan kalkmaktadır.³⁰⁻³²

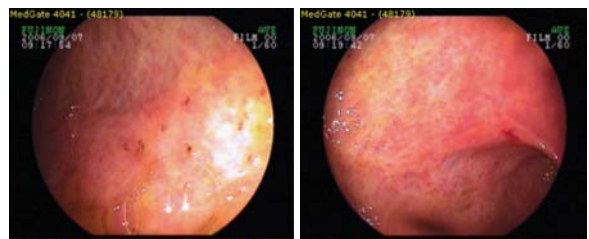
Ülseratif Kolit

Ülseratif kolitte, inflamasyon anal girimden başlayarak değişik seviyelere kadar ilerleyebilmektedir. İlerleme düzeyi hastalığın seyri esnasında değişiklik gösterebilmektedir. Rektum bu hastalıkta gerçekte ve tamamen tutulmuştur. Rektal tutulumlu hastalıkta takipte rektoskopi yeterli iken, sol kolon tutulumlu hastalıkta ise sigmoidoskopik takip yeterli olmaktadır.³³ Tipik olarak inflame olan kolon ve rektum dışkıyı tutamayaca-

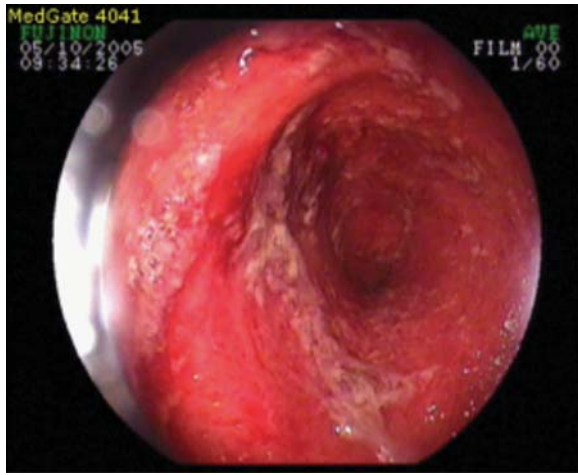
ğından takip esnasında yapılacak endoskopilerde bağırsak temizliği gerekli olmayacaktır. Endoskopi sırasında forme dışkının görüldüğü noktaların proksimalinde normal mukozanın olduğunun kabul edilmesi normal bir yaklaşımdır ancak lokal tedavilerin kullanıldığı veya iyileşme fazındaki rektumun proksimalinde inflame alanlar olabileceği akılda tutulmalıdır. Daha uzun segment tutulumlu hastalarda tam kolonoskopi ile kolonun tamamının ve terminal ileumun görüntülenerek Crohn kolitinden ayırımının yapılması gerekmektedir.^{16,34}

Fulminan kolitli hastalarda endoskopi yapılırken dikkatli olunması gerektiği herkesçe bilinen bir gerçektir. Bu hastalarda yüksek oranda endoskopi sırasında delinme ve endoskopik verilen havanın yardımıyla toksik megakolon gelişim riski mevcuttur. Ancak her türlü riske rağmen birçok merkezde hastalığın yayılım noktasının belirlenmesi, tanının net olmadığı durumlarda tanının netleştirilmesi veya tabloya eklenmiş olabilecek CMV veya Klostridiyum infeksiyonu tanısının konulabilmesi amacıyla biyopsi almak için ameliyat öncesi dönemde kolonoskopi yapılmaktadır.³⁵⁻³⁶

Ülseratif kolit %30 oranında sadece rektumu tutabilirken, rektosigmoid bölge, %30-40 oranında sol kolon tutulumu ve %30 oranında da tüm kolon tutulumu ile seyredebilmektedir. İskandinavya kohort çalışmasında gösterildiği gibi takipler sırasında yapılan



Resim 10. Ülseratif kolitte mukozada eritem ve fragilitte.

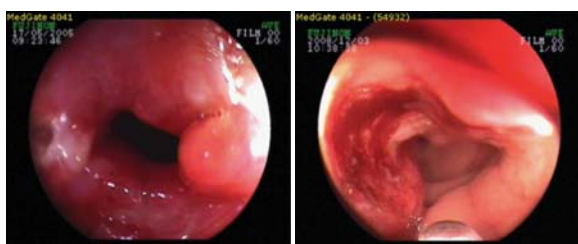


Resim 11. Orta dereceli ülseratif kolit.

endoskopilerde %40 oranında hastalığın ilerlediği, buna karşılık yaygın tutulumlu hastalarda ise hastalığın zaman içinde %44 oranında gerilediği gösterilmiştir.³⁷⁻³⁹

Ülseratif kolit için oldukça özgün olan endoskopik bulgular Tablo 3'te özetlenmiştir. Crohn ile karşılaştırıldığında, inflamasyonun devamlılık göstermesi, sirküler olarak anal kanaldan yukarıya doğru yayılması hastalığın karakteristik özellikleridir. Mukozada eritem, fragilite, sıklıkla belirgin mukozal kanama görülmektedir (Resim 10). Mukozadaki ödem nedeniyle endoskopide parlak bir görünüm mevcuttur. Orta dereceli ülseratif kolit olgularında mukozada erozyonlar ve mikroülserasyonlar görülebilirken, ciddi ataklarda sıg ülser alanları oluşmaktadır (Resim 11). Ülseratif kolitte nadiren derin ülser oluşumları ve luminal darlıklar gelişmektedir (Resim 12).⁴⁰⁻⁴³

Orta veya ciddi aktiviteli ve de uzun süreli ülseratif kolitli hastalarda mukozada kronik inflamasyon ve iyileşmeye bağlı değişiklikler görülmektedir. Bu durumda kolon mukozasında psödopolip, mukozal köprüleşme, vasküler yapılarda azalma ve kayıp saptanabilmektedir. Eğer lümeninde darlık oluşumu söz



Resim 12. Ülseratif kolitte derin ülser oluşumu ve luminal darlık.

Tablo 3. Ülseratif kolitte endoskopik bulgular.

Ülseratif Kolitin Endoskopik Bulguları

Devamlı tutulum
Eritem
Kanamaya eğilim
Granüler görünüm
Mikro ülserasyonlar
Çekal yamalanma

konusu ise bu bölgede ciddi anlamda habasetten kuşkulandırılmalıdır. Pratikte, skatrisli, psödopolipli bir kolon mukozasında displastik değişimli alanların saptanması hiç de kolay olmamaktadır. Bu nedenle uzun hastalık sürecine sahip özellikle de pankolitli hastaların kolonlarının tüm segmentlerinden çok sayıda biyopsiler alınması gerekmektedir.^{43,44}

Crohn Koliti, İndetermine Kolit ve Ülseratif Kolitin Ayırıcı Tanısı

Hastaların büyük bir kısmında olan klinik kronik idiyopatik kolit öyküsünün Crohn hastalığı ve ülseratif kolitten ayırımı mukozanın endoskopik olarak değerlendirilmesiyle yapılabilmektedir (Tablo 4). Pera ve arkadaşlarının 357 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada, kronik kolit olgularındaki endoskopik bulguların kesin tanıya ulaşmadaki ağırlıklarının ve önemlerinin saptanmasına çalışılmıştır.⁴⁵ Tam kolonoskopi Crohn koliti, ülseratif kolit ve indetermine kolit ayırımının yapılmasında %89 oranında yardımcı olurken %4 olguda hatalı sonuç vermesine neden olmuştur. Ancak %7 olguda arada bulgular saptanmış ve kesin tanıya ulaşılamamıştır. Hataların kronik inflamatuvar değişikliklere bağlı olduğu ortaya konulmuş olup Crohn hastalığı için tanıda anal lezyonlar, mukozanın aralıklı tutulumu, kaldırım taşı görüntüsü mevcut iken ülseratif kolit için ise mukozada erozyonlar, mikroülserasyonlar ve granüler görünüm özellik taşımaktadır. Yine bu çalışmada %5-10 hastada endoskopik olarak her iki hastalığı da düşündürecek bulgular saptanmış olup hastaların endoskopik görünümleri ilk planda ülseratif koliti düşündürse de birkaç bulgu ile de Crohn hastalığına benzemektedir. İndetermine karakterler adı verilen bulgular; anal patolojiler (deri takıntuları, atipik fissür veya apse), rektumun korunduğu skip alanlar ve derin ülserlerin

Tablo 4. Crohn hastalığı ve ülseratif kolitteki endoskopik bulgular.

Crohn hastalığı	Ülseratif Kolit
Aralıklı tutulum	Devamlı tutulum
Kaldırım taşı görünümü	Erozyon ve mikroülserler
Aftöz ülserler Derin, longitudinal ülserler	Vasküler yapılarda kayıp
Rektumun sağlıklı veya segmenter tutulumu Anal lezyonlar	Rektumun tutulumu
İleoçekal valvde ülser ve stenoz	İleoçekal valvde ülser yok

görülmesidir.⁴⁵ Bu bulguların olduğu ve kesin tanının konulmadığı olgularda “indetermine kolit” tanımı kullanılmaktadır. Hastalık gelişim gösterdikçe bu olgularda yeni bulgular ortaya çıkmakta ve kesin tanıya ulaşılabilir. ⁴⁶⁻⁴⁸

Hastalık Aktivitesinin Endoskopik Olarak Değerlendirilmesi

Ülseratif Kolit

Ülseratif kolit aktivitesinin değerlendirilebilmesi için çok sayıda indeks bulunmasına rağmen hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla endoskopi çok gerekli olmamaktadır. Endoskopik bulgular hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için kullanılan non-invaziv indekslere katkı sağlayamamaktadır. Son yapılan çalışmalarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan endoskopilerin sessiz durumdaki hastalığı aktif hale geçirebildiği gösterilmiştir. Multivariyet analizler sonucunda kolonoskopi sonrasında 5-ASA bileşiklerinin kullanımının %10 oranında arttığı gözlenmiştir ancak her şeye rağmen kolonoskopi ile hastalığın aktivasyonunu gösterecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.⁴⁶⁻⁴⁸

Crohn Hastalığı

Kolonik tutulumlu Crohn hastalığı aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilen iki adet endoskopik indeks bulunmaktadır. Bunlardan birincisi “Crohn hastalığı ağırlık derecesi endoskopik indeksi” [Crohn’s Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)] olup Fransa’da yapılan çok merkezli bir çalışmanın sonucunda ortaya konulmuştur.⁴⁹ Bu sınıflamada kolon; rektum, sigmoid kolon, sol kolon, transvers kolon, sağ kolon ve ileum olmak üzere 5 segmentte incelenmektedir. Birçok mukozal lezyon yanında yüzeysel ve derin ülser lezyonlara her bir segment için 6-12 puan verilmektedir. Ek olarak incelenen segmentlerde darlık ve ülser olması durumunda da 0-3 arasında bir puanlama yapılmaktadır. Tüm bu değişkenler toplanarak CDEIS skoru oluşturulmaktadır. Ancak bu skorlama sisteminin “Crohn hastalığı aktivite indeksi” [Crohn’s Disease Activity Index (CDAI)] ile arasında düşük korelasyon bulunmuştur. Sonuçta komplike bir puanlama sistemi gerektirmesi ve klinik ile doğrudan ilişki kurulamaması nedeniyle ileriye yönelik klinik uygulama yönünden umut vermemektedir. Öte yandan randomize plasebo kontrollü infliksimab tedavisi alan aktif Crohn hastalıklı hastaların CDEIS ve CDAI değerleri arasında yüksek korelasyon bulunmuştur.^{47,50} Endoskopik olarak remisyonda olan hastaların, endoskopik olarak remisyonda olmayan hastalara göre daha az hastaneye yatışı gerektiği de yine bu çalışmanın diğer bir sonucudur.

2004 yılında İtalyan grubu tarafından geliştirilen “Crohn hastalığı için basitleştirilmiş endoskopik skorlama indeksi” [Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease (SES-CD)] formülü CDEIS’a göre daha kolay uygulanabilir olması nedeniyle daha yaygın kullanım alanı bulmuştur (Tablo 5).^{47,51}

Bu SES-CD indeksi CDEIS indeksi ile kuvvetli

Tablo 5. Crohn hastalığı için basitleştirilmiş endoskopik skorlama indeksi.

	0	1	2	3
Ülser boyutu	Yok	Aftöz ülser (0.1-0.5 cm)	Geniş ülser (0.5-2 cm)	Çok geniş ülser (>2 cm)
Ülsere yüzey	Yok	<% 10	%10-30	>%30
Etkilenen yüzey	Yok	<%50	%50-75	>% 75
Darlık	Yok	Tek, endoskopik olarak geçilebilen	Çok, endoskopik olarak geçilebilen	Endoskopik olarak geçilemeyen

olarak korele olarak bulunmasına rağmen SES-CD ile CDAI arasında zayıf korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bunun da normal kolonik mukozanın sistemik inflamatuvar değişikliklere bağlı değişik klinik bulguları yansıtamamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.⁵²

Crohn Hastalığında Perioperatif Endoskopi

Crohn hastalarının %70'inde yaşamları boyunca en az bir defa hastalığın komplikasyonlarına yönelik bir bağırsak segmenti rezeksiyonu için ameliyat ile tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Cerrahlar genellikle küratif olmakla beraber sadece makroskopik hastalığı içeren segmenti rezeke etmektedir. Kimi zaman da sadece komplikasyonu yaratan segment (kısmi) rezeke edilerek hastalık içeren segmentin bir kısmının geride bırakılması gerekmektedir. Bir kısım hastaya ise sitrüktüroplasti ve/veya bypass gibi günümüzde çok sık uygulanmayan yöntemlerle ameliyat ile tedavi uygulanmaktadır. Ancak ne yaparsanız yapın çoğu hastada ameliyat ile tedavi sonrası nüksler ortaya çıkmakta ve hastalar bunlardan muzdarip olmaktadır. Erken dönemde nükslerin ortaya çıkmasını sağlayan sebeplere bakıldığında ise delinme ve fistülizasyon indikasyonları ile ameliyat edilmenin yanı sıra ileokolonik anastomoz ve sigara içiminin olduğu görülmektedir. İleokolonoskopi yapılmasının cerrahi tedavinin planlanmasında olduğu kadar cerrahi tedavi sonrası takiplerde ortaya çıkacak nükslerin tedavilerinin planlanmasında da önemli yardımları bulunmaktadır.

Ameliyat Öncesi Endoskopi

Ameliyat ile tedavi öncesinde endoskopinin, ameliyat ile tedavi ve sonuçlarının planlanması açısından özellikle de laparoskopik cerrahinin sıklıkla kullanıldığı günümüzde rezeksiyon sınırlarının planlanması açısından yapılması ve yaptırılması büyük önem taşımaktadır. Özellikle laparoskopik cerrahide serozal yüzeylerin değerlendirilmesinde sorunlar yaşanması nedeniyle ameliyat öncesi endoskopi yapılması daha da önemli bir hal almaktadır. Eğer endoskopide kolonun sağlıklı olduğu görülürse cerrahi açıdan sadece ileum-ileoçekal rezeksiyon ve bir anastomoz yapılması yeterli olacaktır. Eğer hastalıklı segment kolona doğru ilerlemekteyse ameliyat stratejisinde değişiklik

yapılmasını gerektirecek ve anastomoz hattının hastaliksız bir alana yapılmasını sağlayacaktır.

Ameliyat öncesi yapılacak enteroskopi ile ileri derecede hastalıklı terminal ileumun proksimalinde saptanacak ek lezyonların ameliyat sonrası nüks üzerine etkisi olmadığından yapılmasının klinik bir faydası bulunmamaktadır. Buna rağmen kontrastlı pasaj grafilerinin yapılması hastalıklı segmentin proksimali ve distalinde bulunabilecek ek patolojilerin (fistül, darlık gibi) saptanması açısından anlamlı olacaktır ve saptanan bu bulgulara istinaden cerrahi tedavide değişikliklerin yapılması gerekebilmektedir.

Ameliyat Sonrası Dönemde Endoskopi

Küratif rezeksiyonlar sonrası yapılan seri endoskopik çalışmalar sayesinde Crohn hastalığının doğal seyrinin gözlenmesi mümkün olmuştur. İleokolonik rezeksiyon sonrasındaki ilk aylar hatta haftalar içinde, yeni oluşturulmuş terminal ileum bölgesinde yeni başlayan lezyonların görülmesi mümkündür. Yeni başlayan lezyonlar preaftöz veya aftöz ülserler şeklindedir.⁸ Yapılan çalışmalarda yeni yapılmış ileokolonik anastomozun proksimalinden saptırılması halinde bu bölgede Crohn hastalığının gelişmediği gösterilmiştir. Ancak erken dönem inflamatuvar değişikliklerin, ileokolonik anastomozda dışkıının geçişini takiben ilk 7 gün içinde gelişebileceği bilinmektedir. Rezeksiyon sonrası yapılan endoskopik incelemeler, hastalığın oluşumu hakkında bilgi toplanmasını sağlamanın yanı sıra hastalığın uzun dönem gidişatı hakkında da bilgi verebilmesi açısından önemlidir. Tablo 6'da nüks Crohn hastalığı için kullanılmakta olan endoskopik skorlama tablosu görülmektedir.

Endoskopik olarak mukozada lezyonu (i0) olmayan hastaların prognozunun iyi olabileceği ve nüksün geç

Tablo 6. İleokolonik anastomozdaki nükslerin skorlama sistemi.

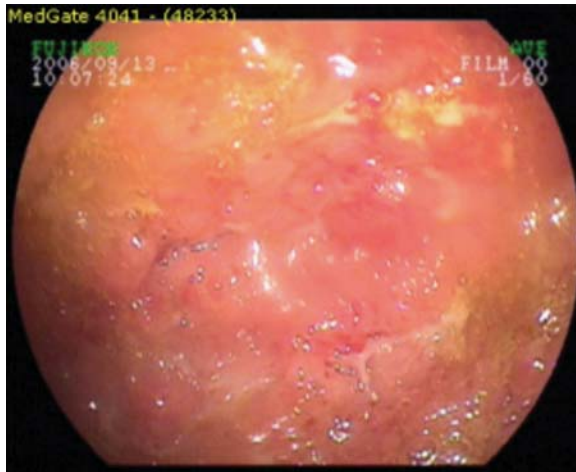
i0	Lezyon yok
i1	< 5 aftöz lezyon
i2	> 5 aftöz lezyon, lezyonlar arasında normal mukozaya, skip lezyonlar
i3	Diffüz inflamasyonla devam eden diffüz ileit
i4	Diffüz inflamasyonla beraber büyük ülser alanları ve/veya darlık

dönemde ortaya çıkabileceği söylenebilecek iken i3 ve i4 grubundaki hastalarda progresif hastalık riski mevcuttur. Bu skorlama ameliyat sonrası nükslerdeki tedavinin planlanması için de faydalı olmaktadır.^{53,54}

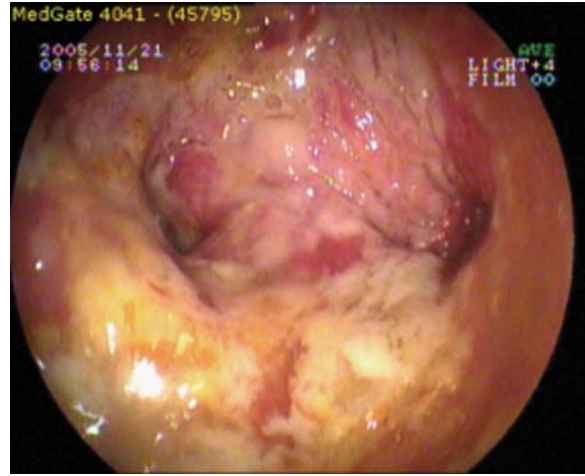
İleostomili hastalarda ileostominin distalinde nüks hastalık ve inflamasyon saptanabilmektedir. Ancak bu oran ileokolonik anastomoza göre çok daha düşük orandadır.

İleoanal Poş ve Poşitin Endoskopik Özellikleri

Ağır veya fulminan ülseratif kolitli hastaların tedavisinde restoratif proktokolektomi ve ileal poş-anal anastomoz (IPAA) ameliyatı en seçkin tedavi biçimidir. Bu tedavinin ince bağırsak yapışıklığı dışındaki en sık görülen uzun dönem komplikasyonu poş inflamasyonu olarak adlandırılan “poşit”tir. IPAA’lı hastaların %50’sinde en az bir kez poşit tablosu görülmektedir. Aynı zamanda hastaların %5’inde poşit kliniği kronikleşebilmektedir.⁵⁵ Poşit tablosu genellikle poş içinde sınırlı kalabilirken büyük bir hasta grubunda bu inflamasyon poşun proksimalindeki ileuma kadar ilerleyebilmektedir. Poşitin endoskopik görünümü ülseratif kolitin endoskopik görünümüne benzerlik göstermektedir. Erken evrelerde mukozada eritem, vasküler yapılarda solukluk, granüler görünüm mevcuttur (Resim 13). İlerleyen safhalarda mukozal kanamalar, mukus ve püy sekresyonu ve yüzeysel ülser oluşumları görülmektedir (Resim 14). Daha da nadir olarak geniş izole ülser alanları ve Crohn hastalığında olduğu gibi etrafında sağlıklı mukoza dokusu



Resim 13. Erken evre poşit görünümü.



Resim 14. Ağır bir poşitin endoskopik görünümü.

bulunabilmektedir (Resim 15). İzole geniş ülser alanları ve fistüllerin (poş-vajinal gibi) varlığında ayırıcı tanıda nadir de olsa Crohn hastalığı düşünülmelidir. Yine nadir de olsa poş mukozasının psödomembran oluşumları görülebilir ve bu durumda ayırıcı tanıda *C. difficile* infeksiyonu da akla getirilmelidir.

Poşit çoğunlukla poş mukozasında sınırlı kalmaktadır ve klinik kuffit tablosu ile karıştırılmamalıdır. Bu tablo distalde kalan rektoanal geçiş zonunda ortaya çıkan nüks ülseratif kolit tablosudur ve anal girimden itibaren yaklaşık 1 cm’lik bir alanda gözlenen bir patolojidir. Poş mukozası bu tablodan etkilenmemektedir.

Sonuç

İBH tanısının konulması ve hastalığın değerlendirilmesinde endoskopinin katkısı çok fazladır. Tanının



Resim 15. Poşitte izole ülser alanları ve sağlıklı mukoza.

konulması ile beraber hastalığın tedavisinin planlanması aşamasında da endoskopi önemli bir yere sahiptir. İBH hastalarının birincil değerlendirilmesinde baryumlu incelemelerin yerini ileokolonoskopi almıştır. İleokolonoskopi aynı zamanda kesin doku tanısının konulmasına da yardımcı olmaktadır. Endoskopinin

yeri sadece ilk tanının konulması ile sınırlı kalmamaktadır. Aynı zamanda, endoskopi, hastalığın medikal tedaviye cevabının değerlendirilmesi ve ameliyat ile tedavi sonrasında nükslerin ortaya konmasında da çok etkin bir araştırma yöntemidir.

Kaynaklar

- Schmitz Moorman P, Pittner PM. The granuloma in Crohn's disease: bioptical study. *Pathol Res Pract.* 1984;178:467-476.
- Rotterdam H, Korelitz BI, Sommers SC. Microgranulomas in grossly normal rectal mucosa in Crohn's disease. *Am J Clin Pathol.* 1977;67:550-554.
- Rotzi R, Walgram M, Klozner et al. Diagnostic significance of endoscopic biopsy in Crohn's disease. *Endoscopy* 1989;21:60-62.
- Louis E, Collard A, Oger A, et al. Location and behavior of Crohn's disease according to Vienna classification: evolution over the course of the disease. *Gastroenterology* 2001;120:5,A141.
- Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975; 68:627-635.
- Mekhjian HS, Switz DM, Melynck CS, et al. Clinical features and natural history of the Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979;77:898-906.
- Walter A, Devroede G, Parey B, et al. Small erythematous mucosal plaques an endoscopic sign of Crohn Disease. *Gut* 1980;21:835-839.
- Rutgeerts P, Geboes K. Crohn's disease and pre – aptoid lesions. *Lancet* 1993;341:1443-1444.
- Hogan WJ, Hensley GT, Geenen JE. Endoscopic evaluation of inflammatory bowel disease. *Med. Clin North Am* 1980;64:1083-1102.
- Meuwissen SGM, Pape KSSB, Agenant D, et al. Crohn's disease of the colon: analysis of the diagnostic value of radiology, endoscopy, and histology. *Am J Dig Dis* 1976;21:81-88.
- Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. Clinical, biological and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. *Gastroenterology* 1990;98:811-818.
- Blackstone MO. Inflammatory bowel disease. In Blackstone MO ed. *Endoscopic interpretation.* New York: Raven, 1984;464-494.
- Lorenz- Mayer H, Malchow H, Miller B, et al. European Cooperative Crohn's disease study (ECDS): colonoscopy. *Digestion* 1985;31:109-119.
- Waye JD. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 1977;23:150-154.
- Waye J. Colitis, cancer and colonoscopy. *Med. Clin North Am* 1978;62:211.
- Geboes K, Ectors N, D'HAens G, et al. Is ileoscopy with biopsies worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 1998;93:201-206.
- Lescut D, Vanco D, Bonniere P, et al. Perioperative endoscopy of the whole small bowel in Crohn's disease. *Gut* 1993;34:647-649.
- Wagtman MJ, van Hogezaand RA, et al. Crohn's disease of upper gastrointestinal tract. *North J Med* 1997;50:52-57.
- White AMC, Veenendaal RA, van Hogezaand RA, et al. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: the value of endoscopic examination. *Scand J Gastroenterol.* 1998;225-100-105.
- Geboes K, Janssens J, Rutgeerts P, Vantrappen G. Crohn's disease of esophagus. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:31-37.
- D'Haens G, Rutgeerts P, Geboes K. Esophageal Crohn's disease: three patterns of evolution. *Gastrointestinal Endosc* 1994;40:296-300.
- Decker GAG, Loftus EV, Pasha TM, et al. Crohn's disease of the esophagus: clinical features and outcomes. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:113-119.
- Miller LJ, Thistle JL, Payne WS, et al. Crohn's disease involving the esophagus and colon. *Mayo Clin Proc* 1977;52:35-38.
- Cynn WS, Chon H, Gureghian PA, Levin BL. Crohn's disease of the esophagus. *Am J Roentgenol* 1975;125:359-364.
- Bagby RJ, Rogers JV, Hobbs C. Crohn's disease of the esophagus, stomach, duodenum: a review with emphasis on the radiographic findings. *South Med J* 1972;65:515-523.
- Darzi JT, Farmer RG, Sullivan BH, et al. Endoscopic features of gastroduodenal Crohn's disease. *Gastroenterology* 1976;70:9-13.
- Harary AM, Rogers AL. Gastroduodenal Crohn's disease. Differential diagnosis and treatment. *Postgrad Med* 1983;74:129-137.
- Danesh BJZ, Park PHR, Upadhyay R, et al. Diagnostic yield of upper gastrointestinal endoscopic biopsies in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1989;96:A108.
- Schmitz Moorman P, Malchow H, Pittner PM. Endoscopic and bioptic study of the upper gastrointestinal tract in Crohn's disease patients. *Path Res Pract* 1985;179:377-388.
- Haggitt RC, Meissner WA. Crohn's disease of upper gastrointestinal tract. *Am J Clin Pathol* 1993;59:613-622.
- Nugent FW, Richmond M, Park SV. Crohn's disease of duodenum. *Gut* 1977; 18: 115-120.
- Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, et al. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 1984;30:173-178.
- Alamayehu G, Jarnerot G. Colonoscopy during attack of severe ulcerative colitis is a safe procedure and of great value in clinical decision making. *Am J Gastroenterol* 1991;86:187-190.
- Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: Analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994;107:3-11.
- Seppala K, Hjeit L, Sipponen P. Colonoscopy in the diagnosis of antibiotic associated colitis. *Scand J Gastroenterol* 1981;16:465-468.

36. D'Haens G, Geboes K, Peeters M, et al. Patchy inflammation associated with distal ulcerative colitis: results of meta analysis of published case control studies. *Am J Gastroenterol* 2000;95:171-176.
37. Rutgerts P, Geboes K, Ponnet E, et al. Acute infective colitis caused by endemic pathogens in Western – Europe endoscopic features. *Endoscopy* 1098;6:212-219.
38. Rutegard I, Ashren L, Stenling R, Nilsson T. A simple index for assessment of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Hepatogastroenterol* 1990;37:110-122
39. Sutherland LR, Martin F, Greer S, et al. 5 ASA enema in treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis and proctitis. *Gastroenterology* 1987;92:1894-1898.
40. Floren CH, Benoci C, Willen R. Histologic and colonoscopic assessment of disease extension of in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:459-462.
41. Rielay SA, Mani V Goodman MJ, et al. Microscopic activity in ulcerative colitis. What does it mean? *Gut* 1991;32:171-174.
42. Powel –Tuck J, Day DW, Buckell NA, et al. Correlations between defined sigmoidoscopic appearance and other measures of disease activity in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1982;27:533-537.
43. Schroeder KW, Treamine WJ, Ilstrup DM. Coated oral aminosalicylic acid therapy for mildly to moderate activity in ulcerative colitis. *N Eng J Med* 1987;317:125-129.
44. Niv Y, Bat L, Ron E, Theodor E. Change in extent of colonic involvement in ulcerative colitis: a colonoscopic study. *Am J Gastroenterol* 1987;82:1046-1051.
45. Pera A, Bellando P, Caldera D. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of endoscopic index. *Gastroenterology* 1987;92:181-185
46. Tygat GNJ, Reijers MHE, Van Dullemeen HM, Pitfalls in the diagnosis of Crohn's disease. In Rachmilewitz D,ed.Inflammatory bowel disease. Dordrech:Kluwer Academic, 1994;165-173.
47. Groupe d'Etudes Therapeutiques des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID) Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of severity for Crohn's disease: a prospective multicenter study. *Gut* 1989;30:983-989.
48. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al and the GETAID. Clinical biological and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. *Gastroenterol* 1990;8:881-818.
49. Cellietr C, Sahmoud T, Froguel E, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity and biologic parameters in colonic and ileocolonic Crohn's disease. A multicenter prospective study of 121 cases. *Gut* 1994;35:231-235.
50. D'Haens G, Noman M, Beart F, Hiele M, et al. Endoscopic healing after infliximab treatment for Crohn's disease provides longer time to relapse. *Gastroenterology* 2002;123:A3.
51. Rutgeerts P, Malchow H, Vatn M, et al. Mucosal healing in Crohn's disease patients is associated with reduction in hospitalizations and surgeries. *Gastroenterology* 2002;123:A43.
52. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, et al. Development and validation of a new simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES –CD. *Gastrointes Endosc* 2004;60:505-512.
53. D'Haens, van Deventer S, Van Hogeand R, et al. Endoscopic and histologic healing with infliximab antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial. *Gastronetology* 1999;116:1029-1034.
54. Whelan G, Farmer R, Fazio V, et al. Recurrence after surgery in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1985;88:1826-1833.
55. O'Riordain MG, Fazio VW, Lavery IC, et al. Incidence and natural history of the anal transitional zone after ileal pouch anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1660-1665.

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI TANISINDA PATOLOJİNİN YERİ ve SORUNLAR

Dr. Sibel Erdamar Çetin

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patolojik Anatomi Anabilim Dalı, İstanbul

Kronik idiyopatik inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) henüz etyolojisi bilinmeyen iki kronik gastrointestinal sistem hastalığını içermektedir: Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH). İBH'ların gidişi hastadan hastaya son derecede değişiklik göstermektedir. Hastalığın başlangıcı, tutulum derecesi, tanı anında hasta yaşı, beraberinde eşlik eden hastalıklar, İBH'nın derecesini ve seyrini etkilemektedir.¹

CROHN HASTALIĞI

Batı Avrupa, Kanada ve ABD'de son 3-4 dekatta insidansında artış mevcuttur.^{2,3} Bu yayınlarda insidans 3.4-14.6/100.000 olarak bildirilmektedir. CH tüm yaş gruplarını ve her iki cinsiyeti etkilemekle birlikte 2. ve 3. dekatlarda pik yapmaktadır. İkinci bir küçük pik de 50-70 yaş arasında görülmektedir. Tipik hastalık presentasyonu erişkinlerde olmakla birlikte %25'i çocukluk ve adolesan çağda görülmektedir.

Etyolojisi bilinmemekle birlikte hastalık gelişiminde genetik ve çevresel faktörler, bakteriyel flora antijenik stimülasyon ve immün disfonksiyonu gibi çok sayıda faktör etkili olmaktadır.

Askenazi Yahudi ailelerinde; birinci derece akrabalarda yaşam boyu CH riski 2-4 kez artmaktadır.

İnsan genomunun sekanslanması sonrasında NOD2/CARD15'i kodlayan bir genin caucianlarda CH gelişiminde önemli olduğu bulundu. Bu genin; bakteriyel tanımlama, apoptosis ve inflamasyon sinyalinde bir oyuncu gibi fonksiyon gösterdiği bilinmekte olup hastalık gelişiminde rol alabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte spesifik patofizyolojik yol henüz açıklığa ulaşmamıştır.^{4,5}

Serolojide kullanılan perinükleer anti-nötrofil sitoplamik antikorlar (p-ANCA) daha çok ÜK; *Saccharomyces cerevisiae*'a karşı gelişen IgA/IgG antikorları (ASCA) daha çok CH ile ilişkilidir. Yüksek riskli grupta *E.Coli* dış membran porin (OmpC) ve CBir1 testleri %97 oranında İBH açısından prediktivite sağlamaktadır.^{4,5}

Makroskopik Özellikler

Makroskopik olarak CH'nın görünümü ve lokalizasyonu heterojendir.⁶ Crohn hastalığında rezeksiyon materyalinin dış yüzeyi; genelde kırmızı, hiperemik ve serozal eksuda ile kaplı görünümündedir. Serosit alanları düz yada nodüler olup beraberinde bağırsak segmentleri arasında kalın fibröz yapışıklıklar görülebilir. Hatta bu fibröz yapışıklıklar diğer abdominal, pelvik organlar veya abdominal duvar ile

yapışıklık gösterebilir. Yağ dokusunun, bağırsağın antimezenterik serozal yüzeyine doğru parmaklı çıkıntılar göstermesi “creeping fat” görünümüne yol açar. Hastalık ilerledikçe barsak duvarı belirgin şekilde kalın ve rijit hale gelir. Distal ileum ve ileoçekal bölgede striktürler gelişebilir. Bu bölgedeki inflamatuvar psödötümörler, karsinom ile karışabilir.

Bağırsak açıldığında; erken dönem Crohn hastalığında en tipik bulgu lenfoid dokuların üzerindeki mukozalarda aftöz ülserlerdir. Bu ülserler daha sıklıkla kolonda görülür, çünkü ileumdaki villus yapıları bunları makroskobik düzeyde gizleyebilir. Küçük, yıldızvari aftöz ülserler giderek genişleyerek yılanvari, lineer ve geniş tabanlı ülsere dönüşür. Bu ülserler kolonda devamlılık göstermemektedir. Bu aşamada mukoza kırmızılaşmaya ve şişmeye başlar. Genelde ülserler longitudinal ve transverstir. Mukozal tutulum yama gibi olup, psödopolipler, aftöz ülserasyonlar, erozyonlar, derin fissürleşen ülserler ve arada normal görümlü mukoza adalarının varlığı mukoza yüzeyine tipik makroskopik bir özellik olan “kaldırım taşı” görüntünü oluşturmaktadır. Bu makroskopik bulgu sadece Crohn hastalığı için spesifik olmayıp iskemiye bağlı olarak gelişen diğer bazı hastalıklarda da görülebilir. Ülserler iyileştiğinde tren yolu benzeri skar dokusu gelişir. Rezeksiyon materyalinin sınırına yakın ülserlerin varlığında çoğu kez nüks gelişir.

Olguların %60’ında fissur, fistül formasyonu gelişebilir. Striktürler ince, kalın bağırsak ve anorektumda görülebilir.

Gastrointestinal traktın Crohn tutulumu olan ve olmayan bölümleri karakteristik skip lezyonları oluşturmaktadır. Tek başına ince bağırsak tutulumu %40, izole kolon tutulumu %20 oranındadır. Hemen hemen tüm olgularda bağırsak duvarında kalınlaşma mevcuttur. Bu kalınlaşma genelde serozal adhezyonlar ve fat wrapping ile birlikte. Rektumun tutulu olmaması bununla birlikte perianal hastalık varlığı, CH’nın tipik özelliklerinden biridir.

Histopatolojik Özellikler

CH’nın en karakteristik histopatolojik bulguları; transmural lenfoid inflamasyondur.^{1,4,5,6} Seri örneklemeler mukoza ve bağırsak duvarının atlamalı, arada normal alanlar bırakarak tutulu olduğunu, önemli bölümünde yüzeyel ülserler yada derin fissürlerin bulunduğunu

göstermektedir. Non-kazeoz sarkoidoz tipinde granülomlar spesifik olmamakla birlikte, değişen oranlarda rezeksiyon materyallerinde ve biyopsi materyallerinin yaklaşık 1/3’ünde görülmektedir. Granülom görülme sıklığı farklı serilerde farklı oranlardadır. Bölümüzde yapılan henüz yayınlanmamış bir çalışmada bu oran %10-15 civarındadır. Rubio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Crohn hastalığında granülom görülme oranı pediatrik olgularda %54, erişkin olgularda %18 olarak bildirilmektedir.⁷ Çok az oranda olgular nekrotizan ya da dev hücreli vaskülit içerebilir. Aktif Crohn hastalığına ait mukozal biyopsilerde; çoğu zaman kriptit, kript apseleri ve ülserasyonla giden non spesifik akut kolit bulguları görülmektedir. Bu bulgulara kriptlerde yapısal değişiklikler, bazal plasmositosis, kript distorsiyonu ve kript kaybı çoğu zaman eşlik eder. Bu bulgular farklı bölgelerden alınmış endoskopik biyopsi materyallerinde yamasal dağılım göstermektedir.⁸

Özellikle rezeksiyon materyallerinde daha iyi gözlenebilen diğer bulgular; muskularis mukozada hipertrofi yada çift görünüm; intimal proliferasyon, medial fibrosis ve adventisyal fibrosis ve fibromuskuler displazi ile giden obliteratif vasküler lezyonlar; nöral pleksusların hipertrofisi ile mukoza, submukoza ve muskular tabakadaki geniş, anormal fusiform sinir demetlerinin varlığı; striktür gelişimidir.^{6,8} Crohn hastalığında çoğu olguda üst GİS biyopsileri, endoskopi normal bile olsa non-spesifik iltihabi infiltrasyon alanları göstermektedir.

ÜLSERATİF KOLİT

Makroskopik Bulgular

Seroza tipik olarak normal görünümündedir. Bağırsak longitudinal olarak açılırken bağırsak duvarı normal kalınlıktadır, hatta aktif olgularda çok kolaylıkla açılabilir, striktürler genelde görülmez. Mukoza düzleşmiş, kanamalı, ya da çok sayıda polip nedeniyle granüler görünümde olabilir. Hasarlı mukoza rektumdan itibaren ileuma kadar hatta appendiksi de içine alacak şekilde tüm kolonu kesintisiz olarak tutar. Ülserler arasındaki korunmuş mukoza polipoid mukozal uzantıları ya da “inflamatuvar psödopolip” leri oluşturur. Geniş tabanlı yüzeyel ülserler genelde mukopürülan eksuda ile kaplıdır. Ülserler lineer yayılım gösterir. Nadiren muskularis propriaya uzanırlar. Eğer ülserler muskularis

propriayı penetre ederse perforasyon görülebilir. Backwash ileitiste ileum tutulumu da bulunabilir. Mukozal tutulum splenik fleksuranın proksimaline kadar uzanıyorsa pankolit; splenik fleksuraya kadar ise sol-kolon tutulumlu ÜK olarak isimlendirilir.⁹

Histopatolojik Bulgular

Ülseratif kolitin klasik histolojik bulguları; distalde rektumdan başlayıp, proksimale doğru ilerleyen diffüz kolonik mukozal iltihabi infiltrasyondur. Tipik olarak ileum korunmuştur. Bazen özellikle pankolit olgularında kronik yapısal değişiklikler olmaksızın, hafif, fokal akut inflamasyon görülebilir. Akut inflamasyon öncelikle mukozada ve yüzeysel submukozada sınırlıdır. Klasik granülom formasyonu izlenmez. Ancak kript rüptürüne bağlı müsin granülomları yada yabancı cisim granülomları görülebilir.^{4,5,6}

Mukozal biyopsilerde kriptlerde yapısal bozulma-distorsiyon ve artmış mukozal kronik iltihabi infiltrasyon başlıca iki histopatolojik bulgudur. Değişik derecelerde kriptit, kript apseleri, yüzeysel epitelinde zarar ve ülserasyon ile giden aktif iltihabi infiltrasyon görülür. Kronik değişikliklerin başlıcaları; kript distorsiyonu, bazal plazmositosis, panet hücre metaplazisi (distal transvers ve sol kolonda) ve pilorik gland metaplazisidir. Kript distorsiyonu hasarlanmış mukozanın yetersiz tamiri ve normal test tüpü şeklini kaybederek dallanan kript formasyonuna dönüşmesidir. Lamina propria lenfosit, plazmosit ve eozinofillerde artış mevcuttur. Lamina propria'nın alt bölümünü genişleterek muskularis mukozaya uzanan lenfoplazmositer hücre artışı bazal plazmositosis olarak isimlendirilir. Nötrofiller aktif hastalığın göstergesidir. Kript epitelini infiltre edebilir (kriptit), yada kript lümenlerinde birikebilir (kript apseleri). Regenerasyon bulguları gösteren epitel genelde immatur olup müsin yada tipik goblet hücresi içermez (müsin kaybı). Alınan endoskopi materyali ise, farklı mukozal fragmanlarının çoğunda aynı morfolojik bulguları içerir. İnflamasyon distal kolon segmentlerinde daha belirgindir. Üst GİS'de de nonspesifik iltihabi infiltrasyon eşlik edebilir.

Aktif ÜK spontan yada terapiye sekonder iyileşebilir. Başlangıçta kript apselerinin, nötrofil infiltrasyonunun ve vasküler dilatasyonunun azaldığı izlenir. İyileşme döneminde epitel aktif olarak regene olur, mukozadaki epitelde devamlılık sağlanır. Epitelyal müsin içeriği

tekrar oluşur. Regenerasyon kript bazallerinden başlar. Lenfosit ve plazma hücrelerinde de azalma görülür. Rezolusyon döneminde paneth hücreleri ve endokrin hücreler sebat eder. Aktif hastalığın sessiz döneme geçmesi haftalar hatta aylar sürebilir. Eğer rezolusyon tam ise, başlangıçtaki mukoza zararı minimal ise tam iyileşme izlenebilir. Ancak çoğu ÜK'da yapısal distorsiyon kalıcıdır ve sonraki biyopside önceki ÜK döneminin bir ipucu olarak devam eder.¹⁰

İnaktif ülseratif kolit döneminde mukozada nötrofil infiltrasyonu yoktur. Ancak panet hücre metaplazisi ile birlikte hafif yapısal distorsiyon ve hafif lenfoplazmositer hücre artışı izlenebilir. Paneth hücreleri çıkan kolonda normal olarak bulunabilir. Ancak distal kolondan alınan bir biyopside görülmesi kronik iltihap bulgusudur. İnaktif dönemde mukoza atrofik olup önceki kript kaybına sekonder her bir alana düşen kript sayısında azalma vardır. Ağır pankoliti olanlarda ileum tutulumu (backwash ileit) görülebilir. İleumdaki iltihap lamina propria, kript ve villus epitelinde hafif nötrofil infiltrasyonu ile karakterize olup, villus deformasyonu, pilorik metaplazi gibi kronikleşme bulguları nadirdir.

Rezeksiyon materyelinde; inflamasyon mukoza ve submukozaya sınırlıdır. Mukoza-submukoza geçişinde çok sayıda lenfoid follikül izlenebilir. Ülsere komşu mukozanın regenerasyonu ile zamanla lümeneye doğru yükselen post-inflamatuvar polipler oluşur. Submukoza sıklıkla ödemli ve konjesyone olup tipik olarak fibrozis içermemektedir. Genelde transmural iltihap ve lenfoid follikül izlenmez. Ancak derin ülserlerle giden olgularda (toksik megakolon) bu bulgular görülebilir.

Ülseratif Kollitte Displazi, DALM (Displazi İlişkili Lezyon ya da Kitle)

Uzun süreli ülseratif kolitlerde displazi ve adenokarsinom görülme riski artmaktadır. Periyodik kolonoskopik incelemeler displazi-adenokarsinom kontrolü için gereklidir. Sekiz yıldan daha uzun süren ÜK olgularında yıllık takip ve endoskopide tüm segmentlerden biyopsi alınması önerilmektedir.^{11,12,13,14} Bu biyopsilerde patolojik kolitin varlığını, aktivasyonun derecesi ve displazinin var olup olmadığını mutlaka raporunda belirtmelidir. Displazi insidansının 10 yıldan sonra %5, 20 yıl sonra %25 olduğu bildirilmektedir.¹⁵ 25-35 yıllık bir ÜK'da kümülatif kolorektal karsinom insidansı %3.1- 43 arasında değişmektedir. Kabul

edilen kural, karsinom gelişme riskinin, hastalığın ilk 10 senesinden sonra her yıl %1-2 arttığı şeklindedir.

ÜK'da displazi hem endoskopik olarak seçilemeyen flat (düz) lezyonlarda; hem de elevasyon gösteren alanlarda (DALM) izlenebilir. Makroskopik olarak inflamatuvar polip ile DALM ayırt edilemez.

Mikroskopik olarak ÜK'da displazi hem yapısal değişiklikler hem de nükleer hiperkromatizm, nükleusta büyüme ve düzensizleşmenin olduğu sitolojik değişikliklerle karakterlidir. Buna göre ÜK'daki displazi açısından değişiklikler şu şekildedir: Displazi için negatif, displazi için belirsiz gruba giren değişiklikler ve displazi için pozitif. Displazi atipinin derecesine göre ikiye ayrılmaktadır: Düşük dereceli displazi ve yüksek dereceli displazi. ÜK biyopsi materyallerinde patologlar için en büyük sorun displazi ile regeneratif-reaktif değişiklikler ayrımının yapılmasıdır. Displastik epitelin sitoplazması daha eozinofilik iken regeneratif epitel daha bazofiliktir. Müsin kaybı, hiperkromazi, birkaç nükleol ile kaba kromatin yapısı, yüzey epitelinde maturasyon kaybı displazi lehine bulgulardır. Displastik kripterler daha kalabalık hücreli olup sırt sırta vermiş hatta tomurcuklanma eğiliminde olabilir. Düşük dereceli displazide nükleer kalabalıklaşma ve stratifikasyon belirgindir. Ancak nükleuslar halen sitoplazmanın alt yarısında yerleşimli olup polaritelerini korurlar. Yüksek dereceli displaziye geçtikçe, nükleus konturları daha yuvarlak hale gelerek polarite kaybolmaya başlar. Yapısal olarak daha fazla kompleks kripter yapıları görülür. Hücreler daha pleomorfik, mitoz ve atipi daha yüksektir. Bu atipik hücrelerin lamina propriaya doğru penetrasyonu intramukozal karsinom olarak isimlendirilir. Kribriform gland yapıları, nekroz, desmoplazi ve ülserasyon, intramukozal karsinomu destekleyen diğer bulgulardır.

Hem örnekleme hatası hemde patologlar arasında interobserver farklılıklar, displazi tanısında sorun oluşturmaktadır. En yüksek tanı birliği yüksek dereceli displazi ve displazi için negatif gruptadır.^{16,17,18,19} En düşük oran displazi için belirsiz grup ve düşük dereceli displazi tanısı arasındadır. Bazı ek boyama yöntemleri displazi tanısına ulaşmada kullanılabilir. İmmunhistokimyasal olarak uygulanan bazı proliferatif belirleyicilerden ki67 yüzdesi, bir tümör supresor gen proteini olan TP53 ve bazı moleküler yöntemler yardımcı olabilir. Son zamanlarda alpha methylacyl-CoA

racemasenin İBH'daki displazi tanısında hassas ve spesifik değeri olduğu bildirilmektedir.²⁰

ÜK'da düşük yada yüksek herhangi bir displazi, polip yada kitle oluşturuyorsa DALM olarak isimlendirilmektedir. Bu lezyonlar endoskopik görünümüne göre adenom benzeri ve non-adenom benzeri olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Adenokarsinoma eşlik etme ihtimalleri nedeniyle rezeksiyon önerilmektedir. İBH nedeniyle gelişen adenom benzeri DALM ile ÜK'lı hastada tesadüfen bulunan sporadik adenomun ayırıcı tanısı tedavi farklılıkları nedeniyle önemlidir. Adenoma benzeri DALM, lamina propriada daha fazla iltihap içermekte olup polip yüzeyinde normal ve distorsiyone kripterler görülebilir. Kripter bazallerinde daha fazla displazi görülmesi, displazinin yüzeyde daha fazla görüldüğü sporadik adenomlarla ayrılmasında yardımcı olabilir. Moleküler düzeyde İH ilişkili displazik lezyonlarda sporadik adenomlara göre daha fazla TP53 ve daha az nükleer beta-katenin pozitifliği bildirilmektedir.²⁰

İndetermine Kolit

İBH'ların yaklaşık %5'inde kesin olarak ÜK yada Crohn hastalığı tanısı konamamaktadır.²¹ Bunun en önemli nedenleri; yetersiz klinik, radyolojik, endoskopik ve patolojik bilgi yada olgunun hem ÜK hemde CH bulguları göstermesidir.²² Bu durumda indetermine kolit (İK) olarak isimlendirilir. İK spesifik bir hastalık değildir. Sadece kronik kolit bulguları gösteren bir olguda patologların ÜK yada CH ayırımına gidemediği durumlarda kullanılır. Ancak endoskopi materyalinde İK tanısı verilemez. Ayrıca ÜK ve CH'nin nadir formları da akılda tutulmalıdır.

Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığının Morfolojik Varyantları

ÜK ve CH için klasik makroskopik ve mikroskopik bulguların dışına çıkan ve tanıda karmaşaya yol açan durumlar vardır:

-Oral ve topikal tedavilerin etkileri: Klasik bilgi kronik ülseratif kolitte yapısal ve/veya selüler mukozal değişikliklerin olmasıdır. Oral sulfasalazin ve/veya streoid kullanımı sonrasında rektumun korunduğu ve mukozal inflamasyonun yamasal karakterde olduğu görülmektedir.

-ÜK'da çıkan kolon, çekum ve appendiks tutulumu: ÜK'nın %65 kadarı başlangıçta sol kolona sınırlıdır.

Daha sonra proksimale doğru ilerleme gösterir. Başlangıçtaki normal-hasarlı mukozalardaki keskin geçişler iltihabın yamasal olduğunu düşündürerek olguların yanlışlıkla CH tanısını almasına neden olur.

-ÜK'lı pediatrik hastaların başlangıç prezentasyonları: Pediatrik olgularda tedavi edilmemiş ve başlangıç dönem ÜK'da yamasal tutulum gösteren hafif aktif iltihap ve hafif kript distorsiyonu görülebilir.

İltihabi Bağırsak Hastalığının Histopatolojik Ayrıcı Tanıları

1- İnfeksiyonlar: Sıklıkla bakteriyel infeksiyonlar; örneğin *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, ve *amibik* infeksiyonlar, lamina propriada nötrofil infiltrasyonu, kriptit, kript apseleri ve hatta ülserasyonla giden akut kolit bulguları gösterebilir. *Yersinia*, *mycobakterium*, mantar infeksiyonları granüloamatöz iltihap oluşturabilirler. Ayrıca Crohn hastalığını andıran şekilde bazal plazmositosis, yapısal distorsiyon ile giden kronik kolit bulguları gösterebilirler. Hasta ile ilgili detaylı anamnez, tatil ve diyet hikayesi, serolojik ve mikrobiyolojik testler infeksiyöz kolit tanısında yardımcıdır.

2- İlaç İlişkili Kolit: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)'in fokal mukozal ülserasyon, aktif kolit ve hatta hafif kronik yapısal değişiklikler oluşturduğu bilinmektedir. Sıklıkla, NSAİİ ilişkili kolit asemptomatiktir. Hastada yakın zamanda alınmış ilaç hikayesi vardır. Endoskopide hasarlı alanın fokal oluşu ve non spesifik mukozal inflamasyon tanıya yardımcıdır.

3- Diversiyon Koliti: Daha önce uygulanmış cerrahi operasyon sonrasında içinden fekaloid materyal

geçmeyen barsak segmentinde akut ve kronik kolit bulguları görülebilir. Bu değişiklikler histolojik olarak ayrılmayacak derecede İBH ile benzerlik gösterebilir. Bununla birlikte diversiyon kolitinde çok sayıda lenfoid folliküllerin görülmesi tipiktir. Bu olgularda klinik ve endoskopik korelasyon gereklidir.

4- Divertikül İlişkili Kolit: Diversiyon kolitine benzer şekilde kiritit, kript apseleri, kript distorsiyonu ve metaplastik değişiklikler, divertikül içeren bağırsak segmentinden alınan mukozal biyopsilerde görülebilir. Bu bulgular hemen divertikül ağzından alınan mukoza yada divertiküller arasında kalan mukozada olabilir. Divertikül ilişkili kolit İBH'yı taklit edebilir. Biyopsinin, kolonun hangi segmentinden alındığının bilinmesi bu nedenle önemlidir. Özellikle sigmoidden alınan biyopsilerde daha çok karışabilir.

5- Alerjiler ve Yiyecek Sensitiviteleri: Alerjik kolit ve gastroenterit bazen İBH'yı taklit edebilir. Tipik olarak kript apseleri ve kriptite belirgin eozinofil artışı eşlik etmektedir. Yiyecek ilişkili alerjik kolit pediatrik hastaları daha sıklıkla etkilemektedir.

ÜK ve CH tanısı için spesifik bir klinik yada laboratuvar testi henüz yoktur. Bu nedenle endoskopik ve rezeksiyon materyallerinin patolojik incelemesi halen bu iki hastalığın tanısı için çok önemlidir. Ancak her iki hastalığın histopatolojik bulgularının da spesifik olmaması sebebiyle, hastalık tanılarının konabilmesi için patolojik materyeldeki bulguların klinik, laboratuvar, radyolojik ve endoskopik özelliklerle birlikte değerlendirilmesi gereklidir.

Kaynaklar

1. Fenoglio-Prieser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text, 3rd edition, Lippincott-Raven Publishing, 2008:593-689.
2. Loftus Ev Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Crohn's Disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology*. 1998;100:350.
3. Trallori G, Palli D, Saieva C, et al. A population based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978-92). *Scand J Gastroenterol*. 1996; 31:892.
4. Greenson JK, Odze RD. Inflammatory Disorders of the Large Intestine. In: Odze RD, Goldblum JR, eds. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 2nd edition. WB Saunders and Company, 2009:356-394.
5. Montgomery AE. Biopsy Interpretation of the Gastrointestinal tract mucosa. Lippincott Williams and Wilkins. 2006:221-233.
6. Emory TS, Sobin LH. Idiopathic Inflammatory bowel disease. In: Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery E, eds. *Gastrointestinal and Liver Pathology*, 2nd edition, Elsevier Saunders. 2012:352-366.
7. Rubio Ca, Orrego A, Nesi G, Finkel Y. Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's Colitis. *J Clin Pathol* 2007; 60:1268-72.
8. Odze RD. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. *Mod Pathol* 2003;16:347-58.
9. Robert ME, Skacel M, Ullman T, et al. Patterns of colonic involvement at initial presentation in ulcerative colitis: a retrospective study of 46 newly diagnosed cases. *Am J Clin Pathol*

- 2004;122:94-9.
10. Gover-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massoule G, et al The natural history of ulcerative colitis: population based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2080-8.
 11. Itzkowitz SH. Inflammatory bowel disease and cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 1997;26:129-39.
 12. Bernstein CN. Cancer surveillance in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol.* 1999;1:496-504.
 13. Nugent FW, Haggitt RC, et al. Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1991;100:1241-8.
 14. Lennard-Jones JE, Morson BC, Ritchie JK, et al. Cancer surveillance in ulcerative colitis. Experience over 15 years. *Lancet* ii.1983;149-52.
 15. Connel WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, et al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1994;107:934-44.
 16. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al: Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983;14:931-968.
 17. Dixon MF, Brown LJR, Gilmour HM, et al: Observer variation in the assessment of dysplasia in ulcerative colitis. *Histopathology* 1988;13:385-397.
 18. Melville DM, Jass JR, Morson BC, et al: Observer study on the grading of dysplasia in ulcerative colitis: Comparison with clinical outcome. *Hum Pathol* 1990;20:1008-1014.
 19. Odze RD, Goldblum JR, Noffsinger A: Interobserver variability in the diagnosis of ulcerative colitis-associated dysplasia by telepathology. *Mod Pathol* 2000;15:379-386.
 20. Dorer R, Odze RD: AMACR immunostaining is useful in detecting dysplastic epithelium in Barrett's esophagus, ulcerative colitis, and Crohn's disease. *Am J Surg Pathol* 2006;30:871-877.
 21. Yantiss RK, Farraye FA, O'Brien MJ, et al: Prognostic significance of superficial fissuring ulceration in patients with severe "indeterminate" colitis. *Am J Surg Pathol* 2006;30:165-170.
 22. Tanaka M, Riddell R, 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;34:55-67.

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARININ AYIRICI TANISI

Dr. Özlen Atuğ, Dr. Ender Güneş
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) tanısını koyduran tek bir belirti, bulgu veya tanısal test mevcut değildir. Tanı daha çok klinik tablonun destekleyici radyolojik, endoskopik ve özellikle patolojik bulgular ile bir bütün olarak değerlendirilmesi ve doğru ayırıcı tanıya gidilmesi ile konabilmektedir.

Kolitin nedenini belirlemek zor olabilir, bir çok kolitin kliniği nonspesifiktir (kanlı veya sulu ishal, karın ağrısı,...). Kesin tanı konulması önemlidir, yanlış yönlendirilmiş bir tedavi morbidite ve mortaliteye yol açabilir (örn. infeksiyon durumunda steroid kullanımı). Bu bölümde diğer kolit nedenlerinin İBH'yi taklit eden klinik, endoskopik ve histolojik özellikleri ile İBH'dan ayırmaları tartışılacaktır.

İBH Ayırıcı Tanısında Öykü, Fizik, Muayene ve Klinik Bulgular

İlk değerlendirme, dikkatli bir öykü alımı, fizik muayene ve basit laboratuvar testlerini içerir. Öykü, belirtilerin yoğunluğu ve süresine odaklanmalıdır. Öykünün kapsamı gereken diğer noktalar; seyahat öyküsü, şüpheli gıda alımı, ailede benzer belirtilerin varlığı, hastaneye yatış öyküsü, geçirilmiş gastrointestinal cerrahi, immün sistemin durumu, antibiyotik kullanımı, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç

kullanımı, cinsel tercih ve aktiviteyi içerir. HIV infeksiyonu/AIDS, organ nakli veya immünesupresif ilaçların kullanılması ile ilişkili immün sistemin baskılanması fırsatçı infeksiyonlar açısından hastayı risk altına aldığından sorgulanmalıdır. Sistem sorgulaması İBH'nın ekstraintestinal manifestasyonlarını (artrit, eritema nodosum, oral aft ..), kilo kaybı ve ateşi içermelidir. Bazı infeksiyonların da benzer ekstraintestinal manifestasyonlara neden olabileceği unutulmamalıdır. Ateş, primer olarak İBH ile veya hastalığın süperatif bir komplikasyonu ile ilişkili olabilir. Karın muayenesi mekanik bağırsak tıkanması, hassasiyet veya kitle bulguları açısından dikkatli bir şekilde yapılmaz. Crohn hastalığında (CH) hastaların üçte biri anal fissür, perianal apse ve fistüllerle karakterize perianal hastalık geliştirebileceğinden perianal bölgenin muayenesi tanı açısından mutlaka dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

İBH ayırıcı tanısında yer alan major bir kategori infeksiyonlardır. Akut infeksiyöz koliti düşündüren klinik faktörler; belirtilerin akut başlangıcı, kısa seyir, bazen semptomlarla beraber yeni başlayan ateşin eşlik edişi, seyahat öyküsü, yerel diyare salgını varlığıdır. Sinsi başlangıç, kronik seyir ve daha geç beliren ateş daha çok İBH'yi karakterize eder.¹ Ancak bazı mikro organizmaların sebep olduğu infeksiyöz enterokolitlerde belirtiler haftalar veya aylarca sürebilir (örn. *Yersinia*,

Amibiyaz), ataklar halinde tekrarlayabilir (örn. *C. difficile* ve *Campylobacter*) veya kronik infeksiyon oluşabilir (örn. *Yersinia* ve *Aeromonas*). Bu infeksiyonlar İBH'nın klinik seyrini taklit edebilir. Belirtilerin ısrar ettiği ve durumun kronikleşmeye başladığı düşünülen vakalarda, 3. ay sonrası ileokolonoskopi önerilmektedir.

Akut infeksiyöz kolitin çoğunlukla kendini sınırlayan klinik tablosu sıklıkla endoskopi gereği olmadan İBH'dan ayırımlarını sağlar. Daha önce İBH tanısı almış hastalar akut infeksiyöz kolit geçirebilir ve İBH alevlenme semptomları ile gelebilir. İnfeksiyöz kolit tanısı İBH tanısını tam olarak dışlamaz, ayrıca İBH akut alevlenme dönemlerinde infeksiyon mutlaka dışlanmalıdır.

İnfeksiyöz kolite en yaygın olarak sebep olan organizmalar *Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter*'dir. Diğer infeksiyöz kolit etkenlerinden *E. coli* O157:H7 sporadik olarak veya salgınlar şeklinde meydana gelebilir, hastalar ilişkili hemolitik üremik sendrom veya trombotik trombositopenik purpura geliştirebilirler.

Yersinia infeksiyonları iyileşmeden önce aylarca sürebilen enterit, enterokolit veya kolit nedeni olarak İBH'yı taklit edebilirler. İshal (değişken olarak kanlı), karın ağrısı (diffüz, perigöbek veya sağ alt kadranda), bulantı, kusma, kilo kaybı olabilir. Ateş, farenjit ve lökositoz bulunabilir. Reaktif poliartrit ve eritema nodosum da *Yersinia* infeksiyonu ile ilişkilidir.

Antibiyotik kullanma öyküsü *C. difficile* ilişkili psödömembranöz koliti düşündürür, antibiyotiğin kesilmesinden haftalar sonra da oluşabilir. Diğer risk faktörleri; yaşın 65'ten fazla olması, uzun süre hastaneye yatış öyküsü, kemoterapi tedavisidir. Bu infeksiyon toksik megakolon ve perforasyona gidebilen ciddi kolite sebebiyet verebilir. *C. difficile* ilişkili psödömembranöz kolit, Ülseratif kolit (ÜK) hastalarında en yaygın görülen infeksiyonlardan biridir ve hatta ÜK atağına yol açabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ulusal bir araştırmada ÜK hastalarında *C. difficile* prevalansı (%3.7) olup, İBH olmayan gastroenteroloji hastalarına göre 8 kat daha sık bulunmuştur.²

Endemik bölgelerde yaşayan hastalarda protozoan ve parazitik infeksiyonlar göz önüne alınmalıdır. Ülkemizde özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesinde daha sık görülen *E. Histolytica*'nın sebep olduğu amip infeksiyonu ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir.

Gebelik, steroid kullanımı, malignite, malnütrisyon ve alkolizm *E. Histolytica* infeksiyonu için risk faktörleridir. Belirtiler hafif ishalden karın ağrısı ve kanlı dışkıyı içeren ağır dizanteriye kadar değişebilir. Hastaların yarısından azında kilo kaybı, daha az bir kısmında ateş olabilir. Perforasyona neden olan fulminan kolit ve toksik megakolon oluşabilir.

İntestinal tüberkülozda hastada kilo kaybı, ateş, halsizlik, anoreksi, gece terlemeleri, karın ağrısı, ishal ve palpe edilebilen abdominal kitle bulunabilir. Aktif pulmoner hastalık hastaların yarısından azında mevcuttur.

Cytomegalovirus (CMV) infeksiyonu, özellikle steroid veya immünsupresif ajanlarla tedavi edilmekte olan, uzun süreli hastalığı olan ÜK hastalarında bildirilmektedir. Steroid almakta olup beklenen yanıtı vermeyen veya yanıtı azalan hastalarda CMV infeksiyonu göz önüne alınmalıdır.

Cinsel yolla geçen proktit nedenleri, gonore, *Chlamydia* (lymphogranuloma venereum (LGV) suşu) genellikle ishale sebep olmaz. Kanlı veya sulu püü boşalımı ve anorektal ağrı ile ilişkilidirler. *Chlamydia* LGV suşları, perianal fistül oluşumu ile birlikte CH'yı taklit eden ciddi bir proktit oluşturabilirler.³

İBH ayırıcı tanısında yer alan noninfeksiyöz nedenler tablo 1 ve 2'de sıralanmıştır.

İrritabl bağırsak sendromu, ishal ve karın ağrısı gibi İBH'ya benzer semptomlarla seyredebilir. Rektal kanamanın yokluğu, inflamasyonun laboratuvar belirteçlerinin negatifliği, normal endoskopik ve histolojik görünüm İBH'yı dışlamaya yardımcı olur.

Ayırıcı Tanıda Laboratuvar İncelemeleri

Laboratuvar incelemeleri infeksiyöz kolit ve İBH'yı ayırt etmede yardımcı olabilir, ancak sıklıkla nonspesifiklerdir. Örneğin, artmış beyaz kan hücre sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyi inflamasyonun nonspesifik belirteçleridir ve infeksiyöz kolitte de, İBH'da da yüksek olabilirler. Akut kan kaybı nedeni ile oluşan anemi ciddi infeksiyöz kolitte ve İBH'da görülebilir. Ancak kronik kan kaybını işaret eden demir eksikliği anemisi ve terminal ileum tutulumuna bağlı olabilecek malabsorbsiyona bağlı B12 vitamini eksikliği, İBH tanısı lehinedir. İBH veya infeksiyöz kolit tanısı almış olan 239 hastanın klinik ve laboratuvar parametrelerini içeren bir çalışmada,

Tablo 1. Kolinin ayırıcı tanısı.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı I. Crohn hastalığı II. Ülseratif kolit III. İndetermine kolit Saptırma koliti Kollajenöz kolit Mikroskopik (lenfositik) kolit Eozinofilik kolit İskemik kolit Terapötik ajanlara bağlı inflamasyon I. Enema ve laksatifler II. İlaç ilişkili kolit (NSAİD, altın, penisilamin, kemoterapötikler) III. GVHD IV. Antibiyotik ilişkili kolit V. Radyasyon koliti	Bakteriyel infeksiyonlar <i>Escherichia coli</i> (enterohemorajik, enteroinvasiv) <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Campylobacter</i> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Plesiomonas shigelloides</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Staphylococcal enteritis</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> <i>Lymphogranuloma venereum</i> <i>Non-Cholera vibrios</i> (<i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>Vibrio vulnificans</i>) <i>Mikroskopik (lenfositik) kolit</i> <i>Eozinofilik kolit</i> <i>İskemik kolit</i>
Sistemik hastalık ilişkili I. Vaskülitler (Behçet hastalığı,.) II. Sarkoidoz	Parasitik infeksiyon <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Schistosoma mansoni</i> <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Dientamoeba fragilis</i>
İmmün yetmezlik sendromları ilişkili kolit	Klamidyal infeksiyon <i>Lymphogranuloma venereum tipleri</i>
Divertiküler hastalıkla ilişkili segmenter kolit	Fungal infeksiyon <i>Histoplasma capsulatum</i>
Soliter rektal ülser sendromu Kolon kanseri	Viral infeksiyon <i>Cytomegalovirus</i> <i>Herpes simplex virus tip II</i>

İBH açısından prediktif olan özellikler; anemi, lökositoz, trombositoz ve serum albümininde düşüş olarak belirtilmiştir.⁴ Dışkıda lökosit ve eritrosit varlığı nonspesifiktir ve bağırsağın her türlü inflamatuvar durumunda görülebilir.⁵

Tanı anlamında infeksiyöz kolitli hastalarda dışkı kültürünün çoğu zaman negatif olacağını hatırlamak önemlidir, pozitif sonuçlar belirtilerin ilk birkaç gününde alınan dışkı kültürlerinde daha sık olarak elde edilebilmektedir.⁶ Aynı şekilde pozitif dışkı kültürü

İBH tanısını tam olarak dışlamaz.⁷ Rutin dışkı kültürleri *Shigella*, *Salmonella* ve *Campylobacter*'i belirleyebilmekte, *Escherichia coli* 0157:H7, *Yersinia*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* ve *Vibrio* türleri açısından spesifik kültür teknikleri gerektiğinden bu organizmaları izole edebilmek için şüphe olunan durumlarda laboratuvara istek yapılmalıdır.

Dışkı mikroskopisi ova ve parazit varlığını açığa çıkarabilir. *C. difficile* tanısı kültürden izole edilerek konabilir, ancak toksin A ve B' nin saptanması açısından

Tablo 2. İleitinin ayırıcı tanısı.

<p>Ülseratif kolitte geri yansımaya ileiti (backwash ileitis) İlaç ilişkili I. İskemi (oral kontraseptifler, ergotamin, amfetamin, fenilefrin, kokain, digoksin, diüretikler, antihipertansifler) II. NSAİD ilişkili ülser veya darlık Radyasyon enteriti Spondiloartropati ile ilişkili ileit</p> <p>İnfiltratif hastalıklar I. Amiloidoz II. Eozinofilik gastroenterit</p>	<p>İnfeksiyon <i>Actinomyces israelii</i> <i>Anisakis simplex</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Cytomegalovirus</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Mycobacterium avium complex</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Neutropenic enterocolitis</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Yersinia pseudotuberculosis</i></p>
<p>Vasküler hastalıklar I. İskemi II. Vaskülitler: Behçet hastalığı, poliarteritis nodoza, sistemik lupus eritematozus, Henoch-Schönlein purpurası, Churg-Strauss sendromu, Takayasu arteriti, Wegener granülomatozu, dev hücreli arterit, romatoid vaskülit, tromboanjitis obliterans, lenfomatoid granülomatosis</p>	<p>Jinekolojik durumlar I. Ektopik gebelik II. Endometriozis III. Ovarien kist veya tümör IV. Ovarian torsiyon V. Pelvik inflamatuvar hastalık VI. Tubo-ovarian apse</p>
<p>Diğer inflamatuvar hastalıklar I. Apendisit/ Apendisiyel apse II. Çekal divertikülit</p>	<p>Neoplazmlar I. Karsinoid tümör II. Çekal veya ileal adenokarsinoma III. Lenfoma IV. Metastatik kanser</p>
<p>Lenfoid nodüler hiperplazi (normal veya IgG yetmezliğinde)</p>	<p>Apendisiyal epiploika torsiyonu</p>

Sands BE. From symptom to diagnosis: Clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004; 126

hızlı enzim immünoassay yöntemi daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Enzim immünoassay testinin spesifitesi iyi olmakla (%99'a yakın) beraber sensitivitesi biraz daha değişken (%60- 95) olduğundan negatif bir test *C. difficile* infeksiyonunu dışlamaz.⁸

İntestinal tüberkülozda rutin laboratuvar testleri, hafif anemi ile birlikte %50-80 hastada artmış eritrosit sedimentasyon hızını gösterecektir.⁹ İntestinal tüberkülozlu hastaların çoğunda tüberkülin deri testi (PPD) pozitif olmakla beraber, aktif hastalık ile eski teması ayıramadığından değeri sınırlıdır. Bu nedenle son zamanlarda BCG ile birçok nontüberküloz mikobakteride bulunmayan antijenleri kullanarak in vitro ortamda hafıza T hücrelerinden salgılanan γ -INF düzeyini ELİSA yöntemi ile ölçen Quantiferon-TB gold

testi kullanılmaya başlanılmıştır. İntestinal tüberküloz tanısı bağırsaktan alınan biyopsi örneklerinin tüberküloz besi yerinde üretilmesi ile ve/veya aside dirençli boyama yöntemi ile mikroorganizmanın gösterilmesi ile konulabilir. Tanısal olarak en duyarlı test ise alınan örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile mikroorganizmanın tespiti.

Fekal *E. histolytica* antijenini saptayan ve diğer patojenik olmayan amip suşlarına bağlanmayan monoklonal antikolar mevcuttur ve spesifite ve sensitiviteyi yüksektir.

İnfektif proktitin kesin tanısı rektal sürüntüden elde edilen mukopürülan materyalin kültürü (*N. gonorrhoea*, *herpes simplex virus*) veya PCR yöntemi (*Chlamydia*) ile konabilir.

Ayırıcı Tanıda Endoskopi

İntestinal mukozanın mikrobiyal, kimyasal veya immünolojik iritanlara karşı olası tepkileri sınırlı sayıdadır; eritem, erozyon, nekroz, darlık ve skar oluşumu. Değişik hastalıklar tipik karakteristikler, lezyonların yoğunluğu ve özellikle dağılımları açısından farklılık göstererek ayıma izin verir.

Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı Ayırıcı Tanısında Endoskopi

ÜK'da endoskopi, tipik olarak mukozada eritem, ödem, olağan vasküler paternin kaybı, granülarite, frajilite, spontan kanama, psödopolipler, erozyon ve ülser görünümlerini açığa çıkaracaktır.

ÜK'da endoskopik bulgular anal sınırdan başlayıp proksimale doğru ilerler. Etkilenmiş ve sağlıklı mukoza arasındaki sınır genelde belirgindir. Tutulum hemen her zaman devamlılık gösteren tarzda ve sirkumferansiyeldir; proksimalden distale doğru artan kronik inflamasyon patterni ÜK tanısını destekler.¹⁰ Düzensiz tedavi özellikle lokal lavman kullanımı, ÜK'da rektumun korunmasına (rektal sparing) veya inflamatuvar değişikliklerin yamalı tarzda dağılımına neden olabilir.¹¹ Ayrıca ÜK'lı bir grup hastada, appendiks orifisinde hastalıklı mukoza bitişiğinde olmayan, fokal bir inflamasyon alanı bulunabilir.¹² (çekal yama, cecal patch)

ÜK'da psödopolipler genelde çok sayıdadırlar ve santimetrelerce uzanabilirler. CH'da psödopolipler ÜK'dan daha az sıklıkla mevcuttur. ÜK'da uzun süre sonra inflamasyon mukozal atrofiye ve haustra kaybına neden olarak kolonik lümen, radyolojik görüntülemelerde de belirlenebilen, boru benzeri bir görünüm kazandırabilir.

CH ve ÜK ayırıcı tanısındaki tipik makroskopik farklılıklar Tablo 3'de gösterilmektedir. CH tanısı koymada spesifik olan 3 major endoskopik bulgu vardır ve ÜK'dan ayırmada yardımcı olur.¹³

- CH'da makroskopik olarak görülebilen en erken mukozal değişiklikler birbirinden ayrık küçük aftöz ülserlerdir, bu lezyonlar inflamatuvar hücreler lamina propriayı yaygın olarak infiltrate etmeden dahi ortaya çıkar. Bunlar normal görünümü mukoza üzerinde düz, ve sarı-gri renkte, kırmızımsı bir sınırla çevrelenen genelde çapı 5 mm'den küçük lezyonlardır.

- CH'da kolonun uzun aksı boyunca yer alan lineer

ülserler santimetrelerce uzanım gösterebilir. İnflame veya normal doku alanlarını yaran bu derin ülserler 'kaldırım taşı manzarasını' andıran bir görünüm oluştururlar (cobblestoning). Bu ülserler ÜK'da sadece mukozayı tutan yüzeysel ülserlerin tersine kolonun tüm duvarını tutabilen fissürleşen ülserlerdir.

- CH'da lezyonların devamlılık göstermemesi nedeni ile aradaki normal dokular 'atlanmış bölgeler' (skip areas) oluşturabilir. ÜK'da ise lezyonlar kesintisiz olma ve proksimale doğru tedricen azalma eğilimindedir. CH'da normal mukoza ile çevrili ülserlerin tersine, ÜK'de ülserler tipik olarak kırılmalı ve kızamık bir mukoza zeminindedirler. Ülsere komşu endoskopik olarak normal görümlü bir dokudan alınan biyopsinin normal histoloji göstermesi durumunda ülser, muhtemelen ÜK'dan çok CH'ya bağlıdır.¹⁴

CH tanısını destekleyen diğer bulgular şöyledir:

- Normal bir rektum CH tanısını destekler, çünkü ÜK'da her zaman rektum tutulumu mevcuttur.

- Etkilenmiş dokunun bitişiğinde normal vasküler yapıyı koruyan alanlar CH'yı düşündürürken, vaskülarite kaybı ve ufamlılık ÜK için daha tipiktir.

- Terminal ileumun izole tutulumu CH için son derece anlamlıdır, CH'dan şüphelendiğinde ileoskopiye her zaman gayret edilmelidir.

- Çoğu zaman endoskopide ödem ve eritem ile çevrili olarak görülebilen fistül ağzları.

- Tamamen skarlanma nedeni ile oluşabildiği gibi altta yatan transmural inflamasyondan da kaynaklanabilen darlıkların varlığı.

Backwash ileitis, ÜK'lı hastalarda distal ileumda inflamasyon varlığını ifade eder, çekal inflamasyon ile devamlılık gösterir şekilde bulunur. Backwash ileitis, inflamasyonun ileoçekal valv yetersizliği ve intestinal içeriğin reflüsü nedeni ile oluştuğu düşüncesinden doğmuş bir terimdir, ancak kesin patogenezi tam anlaşılmamıştır. Backwash ileiti, genellikle kolektomi sonrası düzelir. Makroskopik olarak, CH'daki aftöz veya derin ülserasyon varlığına ters olarak, ÜK'da backwash ileitinde ülserasyon sık değildir, sadece diffüz olarak inflamasyon görünümü izlenir. Backwash ileit prevalansı yaklaşık %15-17'dir, pankolit tutulumu, agresif hastalık seyri ve primer sklerozan kolanjit varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Endoskopide pankolit

Tablo 3. CH- ÜK ayırıcı tanısında tipik makroskopik bulgular.

	CH tanısını destekleyen faktörler	ÜK tanısını destekleyen faktörler
Lüminal duvardaki dağılım	Mesentere karşı konumdaki duvarı tutma eğilimi vardır.	Simetrik ve sirkumferansiyel olarak tüm duvar eşit şekilde etkilenir
Kolon boyunca dağılım	İnflamasyonun yamalı, devamlılık göstermeyen, segmental tarzda dağılımı. Hastalıklı bölgelerin arasına giren normal mukoza (atlanmış bölgeler- skip areas) varlığı.	Anal sınırdan başlayıp proksimale doğru ilerleyen ve etkilenmiş segmentlerde kesintisiz, diffüz inflamasyon varlığı.
Aftöz ülser	Tipik	Olmaz
Geniş (>1cm) ülserler	Sık	Ciddi vakalarda olur
Uzun derin, lineer veya serpijinöz ülserler	Sık	Nadir
Psödopolipler	Ara sıra görülür.	Nadir değildir.
Vasküler pattern	Çoğunlukla normal.	Bozulmuş veya kaybolmuş.
Diffüz kanama	Nadir	Yaygın
Spontan oluşmuş peteşiler	Nadir	Yaygın
Granülarite	Yaygın değil	Yaygın
Kırılgnalık	Sık değil	Yaygın
Mukozal atrofi	Minimal	Belirgin
Eritem	Az tipik	Tipik
Ödem	Mevcut	Mevcut
Kaldırım taşı manzarası	Tipik	Olmaz
Ülseri çevreleyen mukoza	Normal görünümlü mukozaya serpiştirilmiş izlenimi veren ülserasyonlar mevcudiyeti. Çevreleyen mukozada kırılgnalık olmaması.	Diffüz anormal (kırılgn, kızarık, granüler..) mukozal zeminde ülserasyonlar olması.
Normal mukozaya geçişte keskin sirküler demarkasyon	Hayır.	Evet. Distalde tutulmuş mukoza ile proksimal hastalısız bölge geçiş sınırı keskin olarak ayrılmıştır.
Rektal tutulum	Rektum %50' sinde korunmuştur.	Hemen her zaman diffüz rektal tutulum mevcut.
İleum tutulumu	Çoğu zaman tutulur (15-25 cm). Kalınlaşmış, ülsere ve stenoze olabilir.	Sadece pankolit vakalarında 'backwash ileit' şeklinde (% 15- 17) görülebilir (10 cm).
Perianal tutulum	Fissürler, komplike fistüller, apse oluşumu	Nadiren komplike olmayan fissür ve fistüller oluşabilir.
Fistülizasyon	Enterokutanöz, perianal, rektovajinal, enterovezikal olmak üzere bir çok tipte olabilir (%10).	Sadece nadir rektovajinal fistül oluşumu.
Darlık	Görülür.	Hayır*
Seroza ve mesenter	Yağlı doku hiperplazisi, fibrosis, inflamasyon ve granülo oluşumu nedeni ile belirgin kalınlaşabilir.	Genellikle normal

*ÜK hastasında darlık varlığı malignite ile ilişkili olabilir.

ve distal ileumda inflamatuvar değişimler ile birlikte gözlemlendiğinde, Crohn ileokoliti ve backwash ileitli ülseratif pan koliti ayırmak amacı ile yeterince mukozal biyopsi alınmalıdır. Histolojide granülom varlığı bu ayırmada faydalı olacaktır. Granüloma yokluğunda üst Gİ ve ince bağırsak görüntülemesi ve serolojik belirteçlerin kullanımı faydalı olabilir.

%5-10 kadar hasta kronik İBH olarak tanımlanabilmekle beraber, İBH tipine klinik veya endoskopik olarak karar vermek mümkün olmayabilir. Bu hastalar indeterminate kolitli hastalar olarak tanımlanırlar.

Ayırıcı Tanıda Histoloji

İskemi, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİD) kullanımı, lenfoma, infeksiyon gibi diğer kolit etyolojileri İBH'yı makroskopik olarak taklit edebildiklerinden biyopsi ayırıcı tanıda gereklidir. İnfeksiyon, İBH şüphelenilen kanlı diyare vakalarının üçte biri kadarında kolitin sebebi olarak dokümente edilmiştir.

Biyopsi Alımı

Biyopsi örnekleri genelde kolonoskopi forsepsi ile alınır ve mukozal tabakalar ile muskularis mukoza parçalarını içerir. Normalde submukozaya erişilemez. Ayırıcı tanı şansını arttırmak amaçlı tavsiye edilen, her bağırsak segmentinden en az 2-4'er biyopsi alınmasıdır.

CH'yı ÜK'dan ayırmada dağılım paterni yararlı olabileceğinden numuneler alındığı segmentlere uygun olarak etiketlenmelidir. Biyopsiler çeşitli seviyelerden, mukoza normal görünümde olsa bile elde edilmelidir; İBH şüphelenilen hastalarda görünümü normal olarak görünen dokulardan alınan numunelerin %40 kadarı mikroskopik değerlendirmede inflamasyon göstermektedir.

Terminal ileumun biyopsisi CH açısından şüphelenilen hastalarda tanısal kesinliği arttırmaktadır.¹⁵

5mm'den küçük ülserlerin biyopsisi en yüksek tanısal verimi sağlamaktadır, bunu geniş ülserlerin kenar kısmından alınan biyopsiler takip etmektedir.¹⁶ CH'da ülserlerin kenarından alınan biyopsilerin granülom saptamada en yüksek verime sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁷

Histolojik Bulgular

İBH- İnfeksiyöz Kolit Ayırımı

Gastrointestinal kanalı etkileyebilecek patojen mikroorganizmaların uzun bir listesi olmasına karşın, morfolojik olarak oluşturdukları değişiklikler birkaç

histolojik patern ile kategorize edilebilir:

- Hafif histolojik değişim oluşturan veya hiç değişim oluşturmeyen organizmalar; toksijenik *Vibrio cholerae* O1, *Neisseria gonorrhoea* ve bir çok enterik virüsler gibi.

- Akut kendini sınırlayan infeksiyöz kolit histolojik bulgularını oluşturan organizmalar; *Campylobacter*, *Aeromonas* ve bazı *Salmonella* türleri gibi birçok bakteriyel infeksiyon bu kategoriye düşer. Bu patern korunmuş kript arkitektürü zemininde kriptit varlığı olarak özetlenebilir. Diğer karakteristik bulgular lamina propriada nötrofil varlığı, kript apseleri, kript rüptürü, ödem, yüzey epiteli hasarıdır. Bu proses genellikle, rezidüel histolojik bulgular veya tekrarlayıcı semptomlar oluşturmada haftalar içinde çözülür.

Kriptin yapısal distorsiyonu, kendini sınırlayan akut infeksiyöz koliti İBH'dan ayırt etmede en önemli histolojik özelliktir. Distorsiyone glandüler arkitektür, gland düzensizliği ve dallanması ile karakterizedir. Kript arkitektüründe değişimler, İBH seyrinde erken meydana gelir; akut başlangıçlı İBH'lı hastalarda semptomların ortaya çıkışının yedinci günü kadar çabuk olabilmektedir.¹ Yapısal görünüm normalken, infeksiyöz kolit tanısı muhtemelken, İBH tanısı kuşkuludur. CH'da inflamasyonun fokal olması nedeni ile yapısal görünüm normal olabilir. Kript distorsiyonu infeksiyöz kolitte nadir olmakla beraber, *Shigella*, *Salmonella*, *Aeromonas* ve *E. histolytica* infeksiyonlarında rapor edilmiştir.¹⁸

Lamina propriadaki inflamatuvar infiltratın tabiatı da infeksiyöz kolit ile yeni başlayan İBH'nın ayırımında faydalıdır. İBH'daki inflamasyon hem akut, hem kronik inflamatuvar hücrelerde (nötrofil, plazma hücresi, lenfositler) artış ile karakterizeyken, saf nötrofilik infiltrat infeksiyöz kolit için tipiktir. Ancak karma bir inflamatuvar infiltrat, bazen infeksiyöz kolitte görülebilir.¹

Kript bazalindeki spesifik inflamatuvar değişiklikler de İBH ve infeksiyöz nedenleri ayırt etmede yardımcı olur. Kript bazallerinde, sırayla bazal plazmasitöz ve bazal lenfoid agregatlar olarak adlandırılan plazma hücre ve nodüler lenfosit koleksiyonları İBH'da sıktır.^{1,19,20} İnfeksiyöz kolitte ise kript bazali ile muskularis mukoza arasında lenfosit ve/veya plazma hücre artımı beklenmez.¹

Kriptit (kript duvarında nötrofiller) ve kript apseleri (nötrofillerin tahrip olmuş kriptlerin lümeninde

yığılması) inflamasyonun nonspesifik göstergeleridir ve spesifik bir tanıyı işaret etmez.

• Bazı mikroorganizmalar doku kesitlerinden spesifik olarak belirlenebilir veya karakteristik histolojik özellikler oluşturabilir. Amibiyaz ve strongilodiyazda organizmalar mikroskopik olarak gözlenebilir. CMV ve HSV infeksiyonunda intranükleer inklüzyonlar gözlenebilir. Dokunun immünohistokimyasal boyanması da CMV varlığını belirleyebilir. *Mycobacterium tuberculosis*'de nekrozan granümatöz bir infeksiyon görülebilir. *C. difficile* psödomembranöz kolitinin histolojik bulguları yüzey epitelyumundan 'volkanik' bir tarzda yayılan, fibrin, polimorfonükleer hücreler ve debristen oluşan bir psödomembran varlığı ile karakteristiktir. Psödomembranlar sıklıkla *C. difficile* için tanısal olarak düşünülmele beraber, *CMV*, *Shigella*, *Salmonella*, *Plesiomonas* ve *E. coli* 0157:H7'yi içeren diğer infeksiyonlarda da oluşabilir.

ÜK'da Mikroskopik Özellikler: ÜK'da tutulum karakteristik olarak mukoza ve süperfisyal submukoza sınırlıdır, fulminan hastalık dışında daha derin katmanlar etkilenmez.

Kript apseleri ÜK için tanımlayıcı, ancak patognomonik olmayan lezyonlar olarak sayılmaktadır. Aktif ÜK'da mukoza yoğun inflamatuvar hücre infiltratı,

kript apseleri, müsin deplesyonu ve yüzey ülserasyonu ile karakterizedir. ÜK tanısının primer olarak kript apseleri varlığına dayandırılarak yapılması tehlikelidir, çünkü kript apseleri CH ve akut kendini sınırlayan kolit dahil bir çok hastalıkla ilgili akut inflamasyonunun bir parçası olarak meydana gelir. Kript apsesi çok belirgin olup neredeyse tüm kriptler tutulduğunda, hastalığın CH'dan çok ÜK olması daha muhtemeldir.

CH'da Mikroskopik Özellikler: CH'da histolojik özellikler ışığında tanı koyulabilmesi kişinin endoskopik biyopsi veya rezeksiyon spesmenlerinin incelemesine bağlı değişir. Rezeksiyon spesmenlerinin CH'ya ait klasik değişimlerin çoğunu sergilemesi daha olasıdır; özellikle bağırsak duvarının derin katmanlarını etkilemiş CH'larda; aftöz tip ülserler, nodüler lenfoid agregatlar, muskularis mukozanın düzensiz hipertrofisi, submukozal sinirlerde proliferasyon ve granülomlar. CH biyopsi tanısı daha problematiktir, çünkü inceleme açısından sadece mukoza ve yüzeyel submukoza elde mevcut olacaktır. Bundan öte CH'ya ait, granülom varlığı da dahil bir çok histolojik özellik, görece nonspesifiktir. Biyopsi değişikliklerinin pattern ve dağılımı CH düşündürme ve/veya başka tanıları dışlamada sıklıkla daha yardımcıdır.

CH'da en erken lezyonlar aftöz ülserasyonlar ve

Tablo 4. CH-ÜK ayırıcı tanısında tipik mikroskopik bulgular.

	Crohn hastalığı	Ülseratif kolit
Genel Özellikler	Normal mukoza zemininde fokal inflamasyonlu bölgeler	İnflame mukoza zemininde ülserler
Inflamasyon	Transmural tutulum. Atlanmış bölgeler (skip areas) mevcut.	Diffüz, mukozal ve submukozal. Toksik megakolonda transmural tutulum.
Lenfoid hiperplazi	Yaygın	Nadir
Sitoplazmik müsin	Hafif azalmış	Belirgin azalmış
Paneth hücre metaplazisi	Olabilir	Yaygın
Nöral hiperplazi	Sık	Nadir
Kript arkitektürü	Normal veya fokal olarak distorsiyone	Distorsiyone
Granülomlar	Görülebilir (%15-35), ancak patognomonik değildir.	Pek görülmez, ancak rüptüre olmuş kript apseleri küçük granülomlar olarak görünebilirler
Fissür ve sinüsler	Yaygın	Yoktur
Ödem	Belirgin	Minimal
Kript apseleri	Sık değildir, ancak olabilir. ÜK'deki kadar çok sayıda değildir.	ÜK için tanımlayıcı lezyondur, ancak patognomonik değildir.
İnflamatuvar psödopolipler	ÜK'den daha az yaygın	Yaygın
Lenf nodları	Granülom (%20- 38)	Reaktif hiperplazi

Tablo 5. Bağırsak granülomlarının ayırıcı tanısı.

- Müsin granüloma
- Bakteriyel infeksiyonlar
 - Campylobacter*
 - Yersinia*
 - Salmonella*
 - Shigella*
 - Escherichia coli*
 - Mycobacterium tuberculosis*
 - Neisseria gonorrhoeae*
 - Clostridium difficile*
 - Treponema pallidum*
- Fungal infeksiyonlar
- Klamidyal (Lymphogranuloma Venereum tipi) infeksiyonlar
- Sarkoidoz
- Crohn hastalığı
- Hermansky-Pudlak sendromu
- Divertikülozis

fokal kript apseleri ile birlikte bağırsak duvarının tüm katmanlarında seyrek makrofaj agregatlarının oluşturduğu nonkazifiye granülomlardır. CH'da kript apseleri görülebilmeye karşın, ÜK'daki kadar çok sayıda değildir. Uzun süredir mevcut olan CH'da kriptler belirgin distorsiyon gösterebilir. CH-ÜK ayırıcı tanısında tipik mikroskopik bulgular Tablo 4'de gösterilmektedir.

Nonkazeifikiye granülom varlığı CH'yı ÜK'dan ayırmada güvenilir bir histopatolojik kriterdir, ancak endoskopik biyopsi numunelerinin sadece %15- 36'sında bulunur.²¹ Granülomlar terminal ileum biyopsilerinin %10'undan azında görülebilir, sayıca ileumdam rektuma doğru gidildikçe artar.²² Kolektomi spesmenlerinin ise %50- 87'sinde bulunur, bölgesel lenf nodlarının %20-38'inde bulunur.^{23,24,25} Granülomlar, çeşitli farklı durumlarda gözlenebilirler (Tablo 45).

Ayırıcı Tanıda Radyolojik Yöntemler

Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri kolonoskopinin sergilediği ince yüzeysel mukozal değişimlerini çok iyi gösterememekle beraber, bağırsak duvarını, intramural hastalık varlığı ile yerleşim ve yaygınlığını ve ekstralüminal yayılımını tanımlayabilirler.

Kolitin (inflamatuvar, infeksiyöz vs) görüntülemelerde belirleyici özelliği duvar kalınlaşmasıdır. Her iki tip İBH

duvar kalınlaşması sergileyebilirken, CH'da ortalama duvar kalınlığı (11 ±5.1 mm) genellikle ÜK'dan (7.8 ± 1.9mm) fazladır.²⁶ Psödomembranöz kolit, tüm tipleri arasında (CH bir yana bırakılarak) en ciddi derecede duvar kalınlaşması oluşturan kolitlerdendir, ortalama duvar kalınlığı 14.7 mm'dir.²⁷ (3-32 mm aralığında)

Sağ kolonik ve/veya ileoçekal hastalığın radyolojik ayırıcı tanısına CH, intestinal tüberküloz, nötrojenik kolit, *Yersinia enterokoliti*, *amibiyozis*, *salmonella* koliti ve *kolonik malignensi* (karsinoma, lenfoma) girer. *Şistozomiyozis*, *Şigelloz*, *Herpes*, *gonore*, *sifiliz* ve *lenfogramüloz* baskın olarak sol kolonu tutma eğilimindedir.

ÜK ve CH'da asit nadir görülen bir bulguyken, infeksiyöz, iskemik ve psödomembranöz kolitte asit sık görülebilmektedir.

CH'da rastlanabilen ince barsağın darlıklarının ayırıcı tanısına tümörler (karsinoma, lenfoma, karsinoid, metastazlar), tüberküloz, aktinomikoz, radyasyon hasarı, iskemi, intramural hemoraji, divertiküler kitle, appendiks kitlesi, endometriyozis, eozinofilik gastroenterit, Behçet hastalığı, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı, histoplazmoz, strongiloidiyaz, blastomikoz, anizakiyozis girer.

Fistüllere sıklıkla CH'da karşılaşılabilmekle beraber, intestinal tüberküloz, aktinomikoz, histoplazmoz, strongiloidiyaz ve divertikülit te fistül oluşabilir.

Toksik megakolon sıklıkla ÜK'da görülmekle beraber Crohn koliti, iskemik kolit, amibik kolit, *Salmonella* koliti ve psödomembranöz kolitte de görülebilmektedir.

Gastrointestinal sistem tüberkülozu CH'daki birçok özellikleri ile taklit eder. Abdominal tüberkülozun İBH'dan ayırımı önemlidir, yanılarak İBH tanısı konularak steroid uygulanması istenmeyen sonuçlar doğurabilir. İntestinal tüberküloz endemik bölgelerde mutlaka ayırıcı tanıda göz önüne alınmalıdır. Gastrointestinal sistem tüberkülozunda lezyonlar sıklıkla çok sayıdadır ve genellikle birden fazla bölgeyi tutar. İleum; özellikle terminal ileum ve ileoçekal bileşke sıklıkla etkilenir, skar nedeni ile konik görünümlü kontrakte bir çekum ve dilate terminal ileum tüberkülozu düşündürür. Kolon ve terminal ileumdaki duvar kalınlaşması CH'dakinden daha belirgin olabilir, CH'da olabilen mural stratifikasyon mevcut değildir,²⁸ homojen attenuasyon gözükür. Fistül veya sinüs traktları görülebilir, ancak CH'dan daha nadirdir. BT'de, lenf

nodları belirgin olarak genişlemiştir (CH'dakinden daha genişdir), sıklıkla düşük attenuasyon gösterir veya kalsifiyedir. Bağırsak kıvrımların ayrılması tüberküloz kolitinde genellikle lenfadenopati, CH'da ise fibröz-yağlı proliferasyon nedeniyledir. Duvar stratifikasyonu, artmış vaskülarite ve fibröz-yağlı proliferasyon tüberküloz için tipik değildir ve CH lehinedir; asit, diffüz omental-mesenterik infiltrasyon ve peritoneal kalınlaşma ile peritoneal tutulum varlığı ve belirgin lenfadenopati tüberküloz lehinedir.

Amip kolitinde radyolojik olarak segmental veya diffüz kolit görünümü ortaya çıkabilir, ancak sağ kolon ve rektum daha ciddi olarak etkilenme eğilimindedir. Hastalık progresyonu ile çekum konik, sivri bir şekil olabilir. Terminal ileum genellikle korunmuştur. Terminal ileum tutulumu olmadan konik şekle dönüşmüş çekum görünümü amibiyazise oldukça özgüdür. Ameboma denilen fokal granülasyon dokusu kitleleri %10 vakada bulunur,²⁹ neoplazm ile karışabilirler^{30,31} sıklıkla çok sayıdadırlar ve fleksuralarda ve çekumda görülebilirler. Amibiyazisin sık bir komplikasyonu olan karaciğer apsesi kesitsel görüntüleme belirlenebilir.

Psödömembranöz kolit pankolit, sağ tarafı tutmuş kolit, rektumdan başlayarak sol tarafa ilerleyen kolit, veya segmental bir kolit şeklinde manifieste olabilir.^{32,33} Psödömembranöz kolit atlanmış bölgeler ('skip areas')

sergileyerek CH ile ayırımı zorlaştırabilir. Bağırsak duvarı psödömembranöz kolitte genellikle daha düzensiz görünümündedir. Ayrıca psödömembranöz kolit vakalarının %35'ine kadarında bulunan asit varlığı CH ile ayırımı kolaylaştırır.³⁴ (CH'da asit çok nadirdir) CMV koliti ve iskemik kolit te duvar kalınlaşması ve asit ile ilişkili olsalar da, genellikle bunlardaki duvar kalınlaşmaları psödömembranöz kolitteki kadar belirgin değildir.

Psödoappendisit nedeni olarak da bilinen *Yersinia* sıklıkla akut terminal ileit olarak prezente olur ve radyolojik bulguları ileumun distal 20 cm'ine sınırlıdır, sıklıkla kolonun korunmuştur. Mukozal kıvrımlar lenfoid hiperplazi nedeni küçük nodüler dolma defektleri ile kalınlaşmış ve eğri- bögürü bir görünüm alabilir. İleum duvarında bir miktar kalınlaşma mevcut olabilir.

Crohn hastaları akut apendisiti andıran akut bir abdomen tablosu ile prezente olabilirler. Kalınlaşmış duvarı olan, dilate ve kontrast tutulumu artmış appendiks apendisiti düşündürür, ancak inflamatuvar değişiklikler çekum ve terminal ileuma uzanabilmektedir.

İBH hastalarında karsinoma ve lenfoma riskinde artış olabilmektedir. CH'da 1 santimden geniş lenf nodlarına şüphe ile bakılmalı ve malignensi dışlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Surawicz C, Haggitt R, Hussemann M, et al. Mucosal biopsy diagnosis of colitis: acute self limited colitis and acute idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1994;107:755-763.
2. Nguyen GC, Kaplan G, Harris ML, et al: A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1443.
3. Mostafavi H, O'Donnell KF, Chong, FK. Supraleator abscess due to chronic rectal lymphogranuloma venereum. *Am J Gastroenterol*1990; 85:602-6.
4. Harris RD, Beeching NJ, Rogerson SJ, Nye FJ. The platelet count as a simple measure to distinguish inflammatory bowel disease from infective diarrhoea. *J Infect* 1991;22:247-50.
5. Tedesco FJ, Hardin RD, Harper RN, Edwards BH. Infectious colitis endoscopically simulating inflammatory bowel disease: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc* 1983;29:195-7.
6. Rohner P, Didier Pittet, Pepcy B et al. Etiologic agents of infectious diarrhea: implications for request for microbial culture. *J Clin Microbiol* 1997;35:1427-32.
7. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B, et al. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and non-relapsing colitis. Microbiologic findings. *Scand J Gastroenterol*. 1993;28:1077-1085.
8. Blossom DB, McDonald LC. The challenges posed by reemerging *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2007;45:222.
9. Kapoor VK. Abdominal tuberculosis. *Postgrad Med J* 1998; 74:459.
10. Waye JD. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications and differential diagnosis. *Med Clin North Am* 1990;74:51.
11. Bernstein CN, Shanahan F, Anton PA, Weinstein WM. Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995;42:232.
12. 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.
13. Pera A, Bellando P, Caldera D, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology* 1987;92:181.
14. Waye JD. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 1977;23:150.
15. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, et al. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 1984;30:167.
16. Geboes K, Vantrappen G. The value of colonoscopy in the diagnosis of Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 1975;22:18.
17. Potzi R, Walgram M, LochsHet al. Diagnostic significance of endoscopic biopsy in Crohn's disease. *Endoscopy* 1989;21(2):60-2.
18. Lamps LW. Infective disorders of the gastrointestinal

- tract.Histopathology 2007;50:55-63.
19. Meuwissen S, Vandenbroucke-Grauls C, Gebos K, et al. Spectrum of acute self-limited colitis: role of the clinician and pathologist. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999;31:807-816.
 20. Oldfield E, Bourgeois A, Omar A, et al. Empirical treatment of Shigella dysentery with trimethoprim: five-day course vs single dose. *Am J Trop Med Hyg.* 1987;37:616-623.
 21. Ramzan NN, Leighton JA, Heigh RI et al. Clinical significance of granuloma in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8(3):168-73.
 22. Chambers TJ, Morson BC: Large bowel biopsy in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Invest Cell Pathol* 1980;3:159.
 23. Podolsky DK: Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;325:928.
 24. Surawicz CM, Meisel JL, Ylvisaker T, et al: Rectal biopsy in the diagnosis of Crohn's disease: value of multiple biopsies and serial sectioning. *Gastroenterology* 1981;81:66.
 25. Petri M, Poulsen SS, Christensen K, Jarnum S: The incidence of granulomas in serial sections of rectal biopsies from patients with Crohn's disease. *Acta Pathol Microbiol İmmünol Scand [A]* 1982;90:145.
 26. Philpotts LE, Heiken JP, Westcott MA, Gore RM. Colitis: use of CT findings in differential diagnosis. *Radiology* 1994;190:445-449.
 27. Fishman EK, Kavuru M, Jones B, et al. Pseudomembranous colitis: CT evaluation of 26 cases. *Radiology* 1991;180:57-60.
 28. Mäkanjuola D. Is it Crohn's disease or intestinal tuberculosis? CT analysis. *Eur J Radiol* 1998;28:55-61.
 29. Cevallos AM, Farthing MJ. Parasitic infections of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Gastroenterol* 1993;9:96-102.
 30. Stockinger ZT. Colonic ameboma: its appearance on CT-report of a case. *Dis Colon Rectum* 2004;47:527-529.
 31. Simsek H, Elsurur R, Sokmensuer C, Balaban HY, Tatar G. Ameboma mimicking carcinoma of the cecum: case report. *Gastrointest Endosc* 2004;59:453-454.
 32. Fishman EK, Kavuru M, Jones B, et al. Pseudomembranous colitis: CT evaluation of 26 cases. *Radiology* 1991;180:57-60.
 33. Ros PR, Buetow PC, Pantograg-Brown L, Forsmark CE, Sobin LH. Pseudomembranous colitis. *Radiology* 1996;198:1-9.
 34. Jafri SF, Marshall JB. Ascites associated with antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *South Med J* 1996;89:1014-1017.

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Dr. Ali İbrahim Hatemi

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

Bu bölümde inflamatuvar bağırsak hastalığının (İBH) medikal tedavisinde kullanılan ana ilaç gruplarının klinik farmakolojisi özetlenecektir.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar 5-ASA bileşikler, purin analogları (azathioprin ve 6-merkaptopurin) metotrexate ve TNF- α blokerleridir.

TNF-Alpha Blokerleri

TNF- α , İBH'daki temel sitokinlerden biridir, bu sitokinin bloke edilmesiyle hastalığın bulgularının ortadan kaldırılması amaçlanmaktadır. İBH tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan anti-TNF blokerleri infliximab, adalimumab ve certolizumab pegol dür. Türkiye'de 2011 yılında ilk ikisi piyasada bulunmaktadır.

Etki Mekanizması

Monosit, aktive makrofaj ve T hücrelerinden salınan TNF- α , inflamasyon sürecinde intersellüler iletişimi düzenleyen bir sitokindir. Soluble ve membrana bağlı formları bulunmaktadır, her iki formu da TNF reseptörlerine bağlanarak sinyalizasyon kaskadını başlatır.¹ TNF- α 'nın birleştiği 2 reseptör bulunmaktadır, bunlar TNFR1 ve TNFR2 olarak adlandırılırlar. TNF- α 'nın immün sistem üstündeki etkileri inflamatuvar

sitokinlerin salınımı, endotelial adhezyon moleküllerinin ve kemokinlerin regülasyonu ve lökosit migrasyonu olarak özetlenebilir ayrıca TNF- α signal iletim yolağı hücre metabolizması, tromboz, apoptoz, fibrinoliz gibi bir çok alanda etkinlik göstererek granulom oluşumunu sağlar.² TNF- α sağlıklı bir kişide tüberküloz gibi granülatöz infeksiyonların kontrolünü sağlamaktadır.

İnfliximab, adalimumab ve certolizumab pegol hem membran hem de soluble TNF- α ya bağlanır ve TNF- α 'nın TNF reseptörlerine bağlanmasını engeller.³ İnfliximab'ın ayrıca intestinal geçirgenliği azalttığı da gösterilmiştir.⁴ Her 3 ilacın lipopolisakkarit ile yapımı artan IL-1 β sentezini azalttığı bildirilmiştir.³

İnfliximab

İBH tedavisinde ilk kullanılan TNF- α blokeri infliximab olmuştur. İnfliximab % 20 fare % 80 insan kaynaklı chimeric bir immünglobulindir. TNF- α yı bloke ederek nötralize eder. TNF- α blokasyonunun yanında, İnfliximab membrana bağlı TNF- α 'ya bağlanarak bu hücrelerin parçalanmasına ve bu sayede superepityal inflamatuvar hücrelerin azalmasına da yol açmaktadır. İnfliximabın yarı ömrü 7.7-9.5 gündür, 2 saatlik bir sürede iv olarak uygulanır.¹ İndüksiyon tedavisinde 0, 2, 6. haftalarda kg başına 5 mg olarak,

idame tedavisinde 2 ayda bir aynı dozda kullanılır. İnfliximab'ın farmokinetiğinin kreatinin klirensi ya da AST ile ilişkili olmadığı ancak serum albumin düzeyinin median serum infliximab düzeyi konusunda bilgi verebileceği gösterilmiştir, serum albumin seviyesi düşük olan hastalarda infliximab'ın etkinliği düşük olmaktadır.⁵ İnfliximab'ın metotrexate ile kullanımı etkinliğini sinerjik olarak artırmaktadır, bu etkinlik artışı infliximaba karşı nötralizan antikor gelişiminin azalması ile ilişkili bulunmamıştır.¹ İnfliximab'ın azatiyoprin ile birlikte kullanılması da steroid bağımlılığı olan hastalarda daha etkili olmaktadır.⁶ Kombinasyon tedavilerinin sinerjik etkilerini hedeflerken, bu tedavilerin getirebileceği riskler göz önüne alınmalıdır.

Adalimumab

TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş humanize rekombinant insan Ig G1 monoklonal antikorudur. Adalimumab sc olarak uygulanmaktadır. Başlangıç dozu 160 mg olup, 2 hafta sonra 80 ve sonra 40 mg ile 2 haftada bir uygulanan idame tedavisine geçilmektedir.

Certolizumab Pegol

Certolizumab pegol TNF- α 'ya bağlanan pegile humanize Fab dır. Pegile edilmiş bir molekül olması nedeniyle uzun bir emilim fazı ve eliminasyon süresi vardır (TNFR1). Uygulama şekli sc olup 0, 2, 4. haftalarda 400 mg ve sonrasında aylık 400 mg şeklindedir.

Yan Etkiler

Tüberküloz (TB)

TNF- α tüberküloz basilinin hapsedilmiş olduğu granülom yapısının sürdürülebilmesi için gereklidir, TNF- α blokerleri bu yapının bozulmasıyla latent enfeksiyonun aktif hale gelmesine neden olabilir. İBH tedavisinde kullanılan her 3 ajanda da TB açısından risk artışı sözkonusudur.^{7,8} Türkiye'de TNF blokerlerinin kullanılmasına ilişkin kurallar tedavi öncesinde PPD testi ve akciğer grafisi ile tüberküloz taramasını, hastanın göğüs hastalıkları uzmanı tarafından konsülte edilmesini zorunlu kılmaktadır. PPD anerjik ya da 5 mm'den büyük olan hastalar 9 ay INH profilaksisine tabii tutulmaktadır. Tedavi boyunca da tüberküloz reaktivasyonu açısından

takibi sürdürülen hastalarda reaktivasyon riski minimale indirilmeye çalışılmaktadır. Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği'nin II. Uzlaşa toplantısı raporunda yer alan öneriler şu şekilde özetlenmiştir.⁹

1. Anti-TNF tedaviler aktif TB hastalığı olan hastalara, TB tedavisi bitene kadar kesinlikle verilemez.

2. Anti-TNF tedavisi başlanması düşünülen her hastada, anamnez, akciğer grafisi ve TCT (tüberkülin cilt testi) ile latent TB varlığı araştırılmalı ve dışlanmalıdır. Aktif TB hastalığı kuşkusu varsa, en az üç kez balgamda veya mide suyunda basil aranmalı ve Göğüs hastalıkları ve TB uzmanı bir hekimden konsültasyon istenmelidir. Kuşkulu olgularda, akciğer dışı TB olasılığı göz ardı edilmemelidir.

3. Eğer akciğer grafisinde üst loblarda geçirilmiş TB ile ilişkili fibrotik/kalsifik lezyonlar yoksa, geçtiğimiz 1 yıl içinde TB'li bir hasta ile yakın temas öyküsü bulunmuyorsa ve TCT negatif (1-4 mm) ise, bu durumda öncelikle tekrar TCT yapılması önerilir. Tekrarlanan TCT yine 1-4 mm çıkarsa, bu hastalara koruyucu tedavi gerekli değildir. Bununla beraber, hastayı izleyen hekim, belirlediği risk durumuna göre, risk/yarar oranını gözeterek koruyucu tedavi başlama kararı verebilir.

4. Aşağıdaki koşullarda, 9 ay boyunca INH ile TB koruyucu tedavisi önerilir:

a. Akciğer grafisi normal olmasına karşın, TCT pozitifliği (5 mm veya üzeri) olan hastalar

b. Akciğer grafisinde kuşkulu fibrotik/kalsifik lezyonlar ve/veya TCT pozitifliği (5 mm veya üzeri) olan, ancak aktif TB hastalığı dışlanmış hastalar

c. Geçtiğimiz 1 yıl içinde aktif TB'li bir hastayla yakın temas içinde bulunanlar

d. TB açısından yüksek riskli sağlık personeli olanlar Bu mutlak indikasyonlar dışında, hem ilk TCT, hem de tekrar TCT sıfır mm olan hastalarda, izleyen hekimin tercihi göre, risk/yarar oranını gözeterek hastaya koruyucu tedavi verilebilir.

Uzlaşa raporunun aslına www.romatoloji.org sitesinden ulaşılabilir.

Kanser

TNF blokajının kanser riskini artırabileceği fikri henüz bu ilaçlar kullanılmaya başlanmadan önce teoride ortaya atılmıştır, bu ilaçların kullanıldığı hastalıkların da kanser riskini artırabilmesi, kombinasyon tedavilerinin ek riskler getirmesi gibi faktörler olayı

daha karmaşık hale getirmektedir. Bu ilaçların kanser gelişimindeki etkileri ile ilgili tartışmalar hala sürmektedir. Şimdilik hekim açısından en güvenli olan TNF- α blokerlerinin lenfoma ve kanser riskini (relatif olarak az olarak) artırdığını ve bu riskin hastaya anlatılması gerektiği kabul edilmesidir. Bu konuda yapılmış bir sistematik literatür taramasında 12 hafta ve üzerinde adalimumab ya da infliximab kullanmış olan 3493 romatoid artrit ve 1512 kontrol vakasının verisi havuzlanmış ve sonuç olarak malignite için pooled odds oranı 3.3 (95% [CI] 1.2-9.1) bulunmuştur. Bu çalışmada incelenen 26 vakanın 15 inde solid tümör saptanmıştır.¹⁰ Lenfoma konusunda yapılan bir kohort çalışmasında anti-TNF tedavi alan 757 hasta ile konvansiyonel tedavi alan 800 kontrol vakasının karşılaştırılmasında, anti-TNF grubunda 5 tanesi lenfoma olan 16 tümör vakası saptanmış olup lenfoma için relatif risk anti-TNF grubunda 11.5 (95% CI 3.7 to 26.9) kontrol grubunda 1.4 (95% CI 1.1 to 1.8) bulunmuştur.¹¹ Hepatosplenik T hücreli lenfoma nadir görülen bir Non-Hodgkin lenfoma türüdür, genellikle 35 yaş altı erkeklerde görüldüğü ve agresif bir gidiş gösterdiği bilinmektedir. Bu konuda yapılmış bir sistemik review hastalığın görüldüğü toplam 36 Crohn hastalığı vakasından tek başına anti-TNF blokeri alan biri olmadığını, 10 kişinin thiopurin ve anti-TNF blokeri, 16 kişinin sadece thiopurin kullandığı bildirilmiş ve kombinasyon tedavisi kullanılması durumunda özellikle genç erkeklerde dikkat edilmesi gerektiği sonucuna varmıştır.¹²

Diğer infeksiyonlar

TNF- α blokerleri tüberküloz infeksiyonunun yanı sıra bakteriyel, fungal ve viral infeksiyon riskini artırırlar.¹³ Tedavi öncesinde hepatit B, hepatit C ve HIV rutin olarak taranmalıdır. Anti-TNF tedavi aktif infeksiyon sırasında uygulanmamalıdır. Bu tanım içinde solunum yolları infeksiyonları, cilt infeksiyonları, zona, hepatitler sayılabilir. Bunun dışında karaciğer disfonksiyonu olan kronik hepatit B ve C infeksiyonlarında da kullanılması önerilmez. İlaç kullandığı dönemde hastaya canlı aşı uygulanmamalıdır.

Otoimmün hastalıkların tetiklenmesi

TNF- α blokeri kullanılmasıyla Lupus benzeri sendrom, vaskülitik sendromlar ve psoriasis benzeri

cilt lezyonları bildirilmiştir. Vaskülit vakaları lökostatik vaskülit bulguları gösterirler, lupus benzeri sendromda deri ve plöroparankimal tutulum görülür, anti-dsDNA anti-Sm ya da anti-histone pozitifliği saptanabilir, nörolojik ya da renal tutulum nadirdir.¹⁴

Antikor gelişimi

Nötralize edici antikorların gelişimi TNF- α blokerlerinin etkisinin azalması yanında allerjik reaksiyonların gelişmesine de neden olabilir. İnfliximaba karşı gelişen antikorlar “human antichimeric antibodies, HACA” olarak adlandırılır, bu antikorlar molekülün insan olmayan kısmına karşı gelişmektedirler. Adalimumab tamamen human olan bir molekül olmasına rağmen bu moleküle karşı da antikor gelişimi söz konusudur ve “human antihuman antibodies, HAHA” adını alır.¹⁵ Antikor gelişiminin düzenli aralıklı tedavi ve ek immünesupresif tedavi ile azaldığı gösterilmiştir.

Demyelinizasyon

Anti TNF- α blokerlerinin demyelinizasyon yarattığı kanıtlanmamıştır ancak bilinen multiple skleroz hastalarında ve demyelinizasyon bulgu ya da semptomu ortaya çıktığında kullanılması kesinlikle kontrendikedir.¹⁶

Kalp yetmezliği

Başlangıçta kardiyak yetmezlikte tedavi umudu olabileceği düşünülmüş olan bu ilaç grubunun aslında yetmezliği daha da kötüleştirmediği ve hatta kalp yetmezliği yaratabileceği rapor edilmiştir.¹⁷ İnfliximab, kalp yetmezliği olanlarda 5 μ g/kg dan yüksek dozda kullanılmamalıdır. İleri düzeyde kalp yetmezliği (NYHA 3 ve 4) olan kişilerde kullanılması kontraindikedir. Diğer TNF blokerlerinin de kardiyak yetmezlikte kullanılması tehlikeli olabilir kalp yetmezliği gelişme riski olan hastalarda da temkinli olunmalıdır.

İnfüzyon reaksiyonu

İnfliximab uygulaması ile meydana gelen reaksiyon akut ve gecikmiş olarak ikiye ayrılabilir akut reaksiyonlar genellikle ilk 10 dk ile 4 saat arasında bir zamanda ortaya çıkar, gecikmiş reaksiyon 1-14 gün arasında görülür, reaksiyonların büyük kısmı akutur. Akut reaksiyonlardan az bir kısmında gerçek anafilaksi meydana gelebilir, hipotansiyon, wheezing, ürtiker, bronkospazm ile karakterizedir. Akut reaksiyonların

geri kalanı IgE ilişkili değildir ve nonspesifiktir.¹⁸ Gecikmiş reaksiyonlarda myalji, ateş, yorgunluk, artralji görülebilir, bu reaksiyonlar serum hastalığı benzeri tip 3 allerjik reaksiyonlardır.¹⁹ Lokal injeksiyon alanı ile ilgili yan etkiler genellikle ciddi sorun yaratmayan ancak sık görülen bir yan etki şeklindedir.

Karaciğer toksisitesi

Karaciğer toksisitesi nadir olarak bildirilmiştir. Akut karaciğer yetmezliği hepatit ve kolestatik meydana gelmiş vakalar rapor edilmiştir.

Nötropeni

TNF- α blokleri kullanan hastaların %19'unda nötropeni epizodu geliştiği, nötropeni gelişenlerin %6'sında ciddi infeksiyon görüldüğü bildirilmiştir.²⁰

Purin Analogları

Azatiyoprin (AZA) ve 6-merkaptopurin (6-MP) Thiopurin olarak adlandırılan ilaç grubuna dahildir, kronik inflamatuvar olayların yanında transplantasyon ve hematolojik malignitelerde de kullanılmaktadırlar. Purin biosentezini etkileyerek hücre proliferasyonunu inhibe ederler. AZA ve 6-MP purin analogu olarak DNA, RNA ve bazı koenzimlerin yapısına katılan endojen purinlere karşı antagonist etki gösterirler. Thiopurinlerin sitotoksik etki gösterebilmeleri için HGPRT (hipoksantin guanin fosforibozil transferaz) enzimi ile aktive olmaları gerekmektedir. Sitotoksik özelliği hücre çoğalmasının S fazına etkilidir.²¹

İBH'da AZA'nın etki mekanizması şu şekilde açıklanmaktadır. AZA ve 6-MP aktif bir metabolit olan 6-TG nükleoside çevrilir (6-TGN), 6-TGN hücresel nükleik asitlere bağlanarak nükleotid ve protein sentezini inhibe eder bu sayede lenfosit proliferasyonu inhibe olur.²² Bunun yanında AZA ve 6-MP'nin aktive T lenfositlerinin apoptozunda artışa neden olması da etki mekanizmalarından biridir.²³ Diğer bir mekanizma da CD28 ko-stimülasyonu ile meydana gelen signalin AZA'nın Rac 1 blokajı sayesinde apoptotik bir signale dönüştürülmesidir.²⁴

Farmokinetik ve Metabolizma

AZA'nın oral emilimi iyidir, serum yarılanma ömrü 0.2-0.5 saattir, AZA'nın %83'ü 6-MP'ye çevrilir,

dolayısıyla AZA bir ön ilaç olarak adlandırılabilir dönüşüm eritrositlerin içinde glutatyonun etkisi ile meydana gelir. AZA'nın oral bioyararlanımı % 27 ile 83 arasında değişir, bioyararlanım hesabı için 6-MP düzeyinden yararlanılır çünkü AZA karaciğer metabolizmasına uğramadan eritrosit içine girer, iki ilacın ekivalan oral dozu hesaplanırken 1:2 oranından yararlanılabilir (2 mg AZA için 1 mg 6-MP gibi). AZA ön ilacı 6-MP'ye dönüştükten sonra ksantin oksidaz ile 6-thioürik aside çevrilir, bunun yanında thiopurine metiltransferaz (TPMT) ve hipoksantin fosforiboziltransferaz ile başka metabolitler de oluşur. Eğer TPMT enziminde genetik bir polimorfizm sonucunda aktivite azalması söz konusuysa 6-MP ağırlıklı olarak 6-TG metabolitlerine dönüşür, 6-TG metabolitleri toksisite yaratma potansiyeline sahiptirler. Sonuç olarak TPMT düzeyi düşük bir kişide AZA toksisitesi gelişebilir.^{21,25} Türkiye'de ALL'li çocuk hastalarda TPMT polimorfizmi açısından defektif allel sıklığının batı Avrupa ülkelerine nazaran daha düşük olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur.²⁶

Yan Etkiler

İdiosinkratik ve doza bağlı yan etkileri mevcuttur. İdiosinkratik reaksiyona örnek olarak akut pankreatit (%3.3) verilebilir, bulantı kusma dispepsi gibi yan etkiler görülebilir, artralji, döküntü, ateş bildirilmiştir. Doza bağlı etkilerinden en önemlisi kemik iliği süpresyonudur (%2), karaciğer toksisitesi görülebilir (% 0.3), kolestatik hepatit nadirdir.²⁷

AZA kullanımı lenfoma gelişimi ve melanoma dışı deri kanseri gelişiminde hastaya küçük de olsa bir risk yüklemektedir. Lenfoma konusunda yapılan bir meta-analizde relatif risk 4.18 (95% güven aralığı 2.07-7.51; 2.63 beklenen vakaya karşı saptanmış 11 vaka) bulunmuştur.²⁸ Nadir ve agresif bir lenfoma türü olan hepatosplenik lenfoma, thiopurin kullanan bazı Crohn hastalarında bildirilmiştir. Bu hastaların uzun süreli ilaç kullanım öyküsü bulunmaktadır, yaşları genç ve çoğu erkektir, hastaların bir kısmının TNF- blokleri kullanım öyküsü de bulunmaktadır.¹² Melanoma dışı deri kanseri konusunda yapılan bir çalışmada İBH nedeniyle thiopurin kullanmanın skuamöz hücreli deri kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir.²⁹ (hazard ratio, 5.40; 95% Güven aralığı, 2.00–14.56)

İBH'da gebelik sırasında thiopurin kullanımının

teratojenik etkisi konusunda yapılan bir kohort çalışmada AZA kullanan annelerin çocuklarında hem preterm doğum hem de konjenital anomali sıklığı ilaç kullanmayanlara nazaran fazla bulunmuştur.³⁰ Ancak bunun aksine sonuçları olan çalışmalar da vardır.³¹

Metotreksat

Metotreksat (MTX) folik asidin yapısal analogudur, dihidrofolik asidin (FH2) dihidrofolat reduktaza (DHFR) bağlanmasını inhibe eder. DHFR enzimi FH2'ı folinik aside (FH4) indirgenmesini sağlar. İBH'da nasıl inflamasyonu baskıladığı tam olarak bilinmemektedir. Olasılıklardan biri anti-inflamatuvar özellikler gösteren adozin miktarını artırarak etki etmesidir³², diğer bir mekanizma da aktive periferik T hücrelerinin apoptozunu artırması olabilir.³³

Metotreksatın haftada 25 mg im olarak uygulandığında remisyon indüksiyonu açısından etkindir.³⁴ İdame tedavisinde im 25 mg MTX ile remisyonla girmiş hastalarda 12.5 im MTX plasebo ile karşılaştırıldığında remisyon idamesinde etkili bulunmuştur.³⁵

En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık, Baş ağrısı, döküntü transaminaz yüksekliğidir. MTX kullanan hastalarda rutin olarak 1 mg folik asid verilmelidir.³⁴

Aminosalisilat

5- Aminosalisilat (5-ASA) grubu ilaçlar (sulfasalazin, mesalamin, olsalazin, balsalazid) ülseratif kolit tedavisinde çok sık olarak kullanılır. İBH tedavisinde 5-ASA molekülünün etki edeceği bağırsak kısmına yani kolona en yüksek konsantrasyonda ulaşmasını sağlamak tedavinin temel felsefesidir. Bunun için ilaç ya lokal formda anal kanaldan verilmeli ya da oral yoldan verilen maddenin emilmeden ve değişmeden kolona ulaşması sağlanmalıdır. Lokal 5-ASA preparatlarının tüm kolona ulaşması mümkün olmadığından pankoliti olan bir hastada tedavide oral 5-ASA kullanılması gereklidir.

5-ASA içeren ilaçların ilk örneği sülfasalazindir. Sülfasalazin maddesi sülfapridin ve 5-ASA kısımlarından oluşmaktadır, sülfapridin ilacın yan etkilerinden sorumlu olan kısmıdır, 5-ASA ise inflamatuvar bağırsak hastalığında etkili olan parçasıdır, bu iki molekülü bağlayan ise diazo bağıdır. Diazo bağı sayesinde sülfasalazinin büyük kısmı ince bağırsakta emilemez ve bu sayede kalın barsağa kadar taşınır.

Sulfasalazinin ancak %20-30 kadarı jejunumda emilir, emilen sulfasalazinin büyük kısmı karaciğerde metabolize edilmeden safraya atılmaktadır, sulfasalazinin %10 kadarı da değişmeden idrarla atılır. Kalın barsağa gelen sulfasalazin kolon bakterilerinin oluşturduğu azoredüktaz enzimi ile sülfapiridin ve 5-ASA'ya parçalanır. 5-ASA'nın yaklaşık %25'i kolonda emilir, geri kalan kısmı değişmeden dışkı ile atılır.³⁶ Sülfapiridin ise kolondan emilir ve karaciğerde yoğun biçimde metabolize olur ve idrarla atılır. Sülfapiridin karaciğerde asetilizasyon, hidroksilasyon, konjügasyon gibi işlemlerle metabolize edilir, ilacın kan düzeyini ve dolayısıyla yan etki gelişimini etkileyen faktör asetilasyondur. Hastanın asetilasyon fenotipi ilacın asetilasyona uğrama hızını belirler, bu işlemi "hızlı" gerçekleştiren fenotipe sahip bireylerde yan etkiler daha az görülecektir.³⁷

İBH tedavisinde tek başına 5-ASA içeren ve sülfapiridin içermeyen bir ilacın yan etkileri az olacaktır, ancak buradaki en önemli sorun lokal olarak etki gösterecek 5-ASA'nın onu taşıyacak sülfapiridinden yoksunken kolona ulaşmadan jejunumda emilmesi, dolayısıyla kolona yeterli miktarda ulaşmamasıdır. Bu sorunu gidermek için geliştirilmiş olan mesalamin distal incebağırsak ve kolona ulaşılabilir biçimde tasarlanmıştır. Mesalamin bir salisilat, 5-ASA'nın akrilik reçine (Eudragit-S, Eudragit-L) ya da etilsellüloz mikrogranülleri ile kaplanmasıyla oluşturulmuştur. 5-ASA'nın dimerizasyonu ile elde edilmiş olan olsalazin ve 5-ASA'nın emilmeyen bir taşıyıcı ile birleştirilmesinden oluşturulmuş olan balsalazid kolondaki bakterilerin azo bağı yıkmaya etkinleşen diğer iki 5-ASA moleküldür. Olsalazin ve balsalazid mesalamin çevrilen ön ilaç olarak sınıflandırılırlar. Mesalaminin pH duyarlı formu olan Asacol terminal ileumda pH 7 ve üstü oluncaya kadar ilaç salınımını geciktirebilecek biçimde tasarlanmıştır. Mesalaminin uzun salınımlı formu olan Pentasa etilsellüloz kaplı kontrollü salınım gösteren kapsül şeklindedir. Gecikmiş salınımlı olan form ince bağırsakta ve kolonda salınımına uğrar, pH duyarlı form ise distal ileum ve kolonda etkinlik kazanmaktadır. Salofalk®'in kapsüllü olmayan granül halindeki formu yine uzun etkili bir formulasyondur. Multi Matrix system technology (MMX) içeren mesalamin formulasyonunda lipofilik ve hidrofilik matrix kısımları mesalaminin yavaş

salınımını sağlamaktadır.³⁷ Mesalamin ve mesalamine dönüşen ön ilaç formları sayesinde oral 5-ASA daha az yan etkiyle daha etkin biçimde kullanılabilir.

Mesalaminin lokal formları olarak fitil, lavman ve köpük sayılabilir. Fitil formu kısıtlı bir alanda (rektumda) etkiliyken köpük ve lavman formları sol kolonun büyük kısmında etkili olabilmektedir.

5-ASA etki mekanizması

5-ASA molekülünün etki mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir, bu muhtemelen ilacın birden çok etki mekanizması olmasından kaynaklanmaktadır, en azından 5-ASA anti-inflamatuvar ve immünsüpresan etkileri olan bir moleküldür. Araşidonik asid metabolizmasındaki sikloksijenaz ve lipooksijenazı inhibe eder, bu şekilde prostoglandin ve lökotrien oluşumu engellenir. 5-ASA'nın lenfositlerde DNA sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. 5-ASA'nın etkileri ile T

hücre proliferasyonu aktivasyonu ve diferansiasyonu inhibe olur. 5-ASA'nın etkilerinden biri de IL-1 TNF-alfa, IL-2, IL-8, NFKB gibi sitokinleri inhibe etmesidir. Bunun yanında 5-ASA antioksidan özellik de gösterir.

Yan etkiler

Sulfasalazin bir çok yan etkisi olan bir maddedir. En sık görülenleri bulantı, kusma, artralji, baş ağrısı, ateştir. Yan etkiler doz ile ilişkilidir. İlacın gıda ile alınması yan etkileri azaltabilir. Kemik iliği süpresyonu en korkulan yan etkisidir.³⁸

Mesalazin in en sık görülen yan etkileri baş ağrısı, dispepsi ve döküntüdür. Nadir görülen pankreatit vakalarında ilaç tekrar başlanmamalıdır. Olsalazin kullananlarda ishal bildirilmiştir.³⁹ Akut interstitiel nefrit gelişme ihtimaline karşı hastanın böbrek fonksiyonlarının takibi yapılmalıdır.⁴⁰ Mesalazin gebelikte kullanılabilir.⁴¹

Kaynaklar

- Lee TW, Fedorak RN. Tumor necrosis factor- α monoclonal antibodies in the treatment of inflammatory bowel disease: clinical practice pharmacology. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(3):543-57.
- Roach DR, Bean AG, Demangel C, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J İmmünol.* 2002 1;168(9):4620-7.
- Bourne T, Fossati G, Nesbitt A. A PEGylated Fab' fragment against tumor necrosis factor for the treatment of Crohn disease: exploring a new mechanism of action. *BioDrugs.* 2008;22(5):331-7.
- Han X. Intestinal permeability as a clinical surrogate endpoint in the development of future Crohn's disease therapies. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2010Jun;4(2):159-76.
- Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, et al. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48(5):297-308.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010; 15;362(15):1383-95.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;11;345(15):1098-104.
- Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):1884-94.
- Hatemi G, Hamuryudan V. Özel Durumlarda TNF- α Antagonistlerinin Kullanımı Türkiye Klinikleri J İmmünol Rheumatol-Special Topics 2010;3(2):57-66.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;17;295(19):2275-85.
- Geborek P, Bladström A, Turesson C, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(5):699-703.
- Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(1):36-41.
- Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, et al. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(5):617-21.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(4):242-51.
- Karmiris K, Paintaud G, Noman M, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2009;137(5):1628-40.
- Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2862-9.
- Gabriel SE. Tumor necrosis factor inhibition: a part of the solution or a part of the problem of heart failure in rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2008;58(3):637-40.
- Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, et al. Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. *Allergy.* 2010; 65(5):657-61.
- Cheifetz A, Smedley M, Martin S, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(6):1315-24.
- Hastings R, Ding T, Butt S, et al. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(6):764-9.

21. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(8):753-67.
22. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;43(4):329-39.
23. Thomas CW, Myhre GM, Tschumper R, et al. Selective inhibition of inflammatory gene expression in activated T lymphocytes: a mechanism of immune suppression by thiopurines. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;312(2):537-45.
24. Tiede I, Fritz G, Strand S, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest.* 2003;111(8):1133-45.
25. Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46(2):149-54.
26. Tumer TB, Ulusoy G, Adali O, et al. The low frequency of defective TPMT alleles in Turkish population: a study on pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 2007;82(10):906-10.
27. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, et al. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med.* 1989 15;111(8):641-9.
28. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut.* 2005;54(8):1121-5.
29. Singh H, Nugent Z, Demers AA, et al. Increased risk of nonmelanoma skin cancers among individuals with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1612-20.
30. Nørgård B, Pedersen L, Christensen LA, et al. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(7):1406-13.
31. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut.* 2011; 60(2):198-203.
32. Morabito L, Montesinos MC, Schreiber DM, et al. Methotrexate and sulfasalazine promote adenosine release by a mechanism that requires ecto-5'-nucleotidase-mediated conversion of adenine nucleotides. *J Clin Invest.* 1998 15;101(2):295-300.
33. Genestier L, Paillot R, Fournel S, et al. Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. *J Clin Invest.* 1998 15;102(2):322-8.
34. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1995 2;332(5):292-7.
35. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2000;342(22):1627-32.
36. Peppercorn MA, Goldman P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1972 ;181(3):555-62.
37. Sonu I, Lin MV, Blonski W, Lichtenstein GR. Clinical pharmacology of 5-ASA compounds in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(3):559-99.
38. Loftus EV Jr, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 15;19(2):179-89.
39. Rao SS, Cann PA, Holdsworth CD. Clinical experience of the tolerance of mesalazine and olsalazine in patients intolerant of sulphasalazine. *Scand J Gastroenterol.* 1987;22(3):332-6.
40. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(5):629-38.
41. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, et al. The safety of mesalamin in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology.* 1998;114(1):23-8.

ÜLSERATİF KOLİTTE İLAÇ TEDAVİSİ

Dr. Belkıs Ünsal

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, İzmir

Ülseratif kolitli (ÜK) hastalarda medikal tedaviye başlamadan veya tedavi rejiminde değişiklik yapmadan önce hekim, hastayı değerlendirmelidir. Bu değerlendirme hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın süresi, hastalığın yaygınlığı, zaman içinde hastalığın seyri, şimdiye kadar kullandığı ilaçlar (süre ve doz olarak) ve hastanın semptomlarının sorgulandığı tıbbi öykü şeklinde yapılmalıdır. Hastanın tanı aşamasında kolonoskopisi yapılmalı ve mukozal biyopsileri alınmalıdır. ÜK tanısı almış, 5ASA ve/veya kortikosteroid alan, relaps veya tedaviye yanıtız olan hastalarda bu değerlendirme immun modülatör tedaviye başlamadan veya ameliyat tedavisine karar verilmeden önce de yapılmalıdır. Bu metodolojik yaklaşıma uymak, tedavi eden hekim için kolitin proksimale yayılımı, şiddetli kolitin endoskopik bulguları, enfeksiyöz kolit, ilaçlara bağlı kolit veya remisyonunda olan ÜK'da semptomların birlikte olan irritabl bağırsak sendromuna bağlı olabileceği konusunda uyarıcı olabilir ve tedavide değişikliğe karar verdirebilir.

Aktif Ülseratif Kolitte Medikal Tedavi

Aktif ülseratif kolit tedavisinde genel prensipler:

- Hastalığın aktivitesi
- Hastalığın dağılımı (proktit, sol kolit, ekstensif kolit)
- Hastalık paterni (relaps sıklığı, hastalığın seyri, daha önceki ilaç tedavisine yanıt, ilaçların yan etki profili, ekstraintestinal bulgular) tedavi öncesi

değerlendirilmelidir.

Hastalığın aktivitesi:

Klinik pratikte şiddetli hastalık hastaneye yatmayı gerektirirken, orta şiddette ve hafif hastalık genellikle ayaktan tedavi edilebilen klinik tablodur. Hastalık aktivitesinin belirlenmesinde en basit ve en yaygın kullanılan indeks "Truelove ve Witts" kriterleridir.¹

Tedaviye başlamadan önce aktif kolit, günlük pratikte standart olarak sigmoidoskopi veya proktoskopi yapılarak doğrulanmalıdır. Rektal mukoza biyopsisi, aktif hastalığa benzer semptomlara neden olabilecek diğer patolojileri (sitomegalovirüs, amip ve diğer enfeksiyonlar, rektal mukozal prolapsus, Crohn hastalığı, irritabl bağırsak sendromu ve hemoroid kanaması gibi) dışlamamıza yardım eder.

Hastalığın dağılımı:

Hastalığın yayılımının tayini önemlidir. Çünkü çoğu 5-ASA içerikli ilaçlar ve kortikosteroid preparatları topikal olarak dağılır, ancak kolon boyunca yüksek konsantrasyonda uniform olarak dağılmaz. Supozituarlar sadece rektumda dağılımı beklenen ilaçlardır (kolonun yaklaşık son 10 cm.sinde). Lavmanlar ise hastaların %80-90'ında inen kolon/splenik fleksuraya ulaşır. Hastalık yayılımı, önceleri baryumlu grafilere bakılarak belirlenirdi; şimdi hastalığın kolonoskopi sırasındaki maksimal, makroskopik yayılma derecesi temel alınmaktadır.

Tablo 1. Ülseratif kolitin şiddetini belirlemede Truelove ve Witts kriterleri.

	Hafif hastalık	Orta şiddette hastalık	Şiddetli hastalık
Kanlı dışkı sayısı (günlük)	< 4	≥ 4	≥ 6
Nabız (dk)	< 90	≤ 90	> 90
Ateş (°C)	< 37.5	≤ 37.5	>37.8
Hemoglobin (g/dL)	> 11.5	≥ 10.5	< 10.5
Sedimentasyon (mm/saat)	<20	≤ 30	> 30
veya CRP (mg/L)	Normal	≤ 30	> 30

Remisyon:

Semptomların tamamen kaybolması ve endoskopide mukozanın iyileştiğinin görülmesi olarak tanımlanır.

Yanıt:

Kullanılan aktivite indeksine bağlı olarak klinik ve endoskopik düzelme elde edilmesidir.

Steroide yanıt vermeyen kolit:

4 hafta boyunca günde 0.75mg/kg'a varan dozlarda prednizolon kullanılmasına rağmen hastalığın aktif olarak devam etmesidir.

Steroide bağımlı kolit:

- a- Steroid tedavisine başlanmasını izleyen 3 ay içerisinde steroid dozunu, günde 10 mg prednizolon eşdeğerinin altına düşüremeyen veya
- b- Steroid tedavisinin kesilmesini izleyen 3 ay içerisinde nüks gelişen hastalar olarak tanımlanır.

Tablo 2. Ülseratif kolitin dağılımı (Montreal sınıflandırması).²

Terim	Dağılım	Tanımlama
E1	Proktit	İnflamasyon yalnızca rektumda var (inflamasyonun proksimali, rektosigmoid köşenin distalinde kalır)
E2	Sol kolit	İnflamasyon, splenik fleksuranın distalindeki kolon bölümünde yerleşmiştir
E3	Ekstensif kolit	İnflamasyon, splenik fleksuranın proksimaline yayılmıştır, pankolit dahil

İmmunmodülatör tedaviye yanıt vermeyen kolit:

En az 3 ay boyunca gerekli dozlarda (2-2.5mg/kg/gün azatiyoprin veya 0.75-1mg/kg/gün merkaptopurin; lökopeni eşlik etmeksizin) kullanmalarına rağmen ülseratif kolitin aktif durumda olduğu veya nüks ettiği hastalar.

ÜK'da tedavinin amacı; remisyonun sağlanması, sürdürülmesi, yeterli beslenmenin sağlanması, hastalığı ve tedaviye bağlı komplikasyonları minimize indirmek ve hastanın hayat kalitesini düzeltmek olmalıdır. Tedavi stratejisi, esas olarak aktif hastalığın tedavisi (indüksiyon tedavisi) ve remisyon elde edildikten sonra da rekürrens önlenmesi (idame tedavisi) olmalıdır.

Hafif-orta derecede aktif proktitin tedavisi:

Aktif kolit rektumla sınırlıdır, ilk başvurulacak tedavi topikal olmalıdır. Proktitli hastalarda remisyonu sağlamanın en iyi yolu 5-ASA (Salofalk®) supozituvardır. Çünkü 4 saat sonra rektumda likit formun %10'undan daha azı, köpük formun ise yalnızca %40'ı kalır. 5-ASA supozitivar (1g/gün) 2 hafta içinde proktitli hastaların %64'ünde klinik remisyonu sağlar.³ Topikal 5-ASA'ya cevap alınamayan hastalarda topikal kortikosteroid ve 5-ASA kombinasyonu bu ilacın tek başına kullanımından klinik, endoskopik ve histolojik olarak daha iyi bir düzelme sağlar.⁴ Topikal 5-ASA, topikal steroidlere göre en az iki kat daha semptomatik, endoskopik ve histolojik düzelmede etkilidir.⁵ Topikal steroidler, topikal 5-ASA'yı tolere edemeyen hastalar için ikinci basamak tedavi olarak saklanmalıdır. Topikal 5-ASA, proktitte oral 5-ASA'dan daha etkilidir.⁶ Topikal 5-ASA ve topikal kortikosteroidle düzelmeyen hastalara ilave olarak oral 5-ASA veya oral prednizolon eğer kolit daha yaygın ve şiddetli ise eklenebilir.

Hafif-orta derecede aktif sol kolitin tedavisi:

Distal veya sol kolit için başlangıç tedavisi olarak topikal 5-ASA (4g/gün lavman), oral 5-ASA (>2g/gün) ile kombine olarak kullanılır.⁷ 5ASA'nın absorpsiyonun kolonik dağılımını sağlayacak şekilde olabilmesi için prodrug (balsalazid, olsalazin veya sulfasalazin), gastrozistan, pH bağımlı olarak kaplanmış (Asacol, Salofalk® gibi) veya yavaş salınım mekanizmalı bir ilaç (Pentasa gibi) kullanılması gerekir.

Çalışmalar, topikal tedavide oral tedaviden daha

yüksek rektal mukozal 5ASA konsantrasyonuna ulaşıldığını ve klinik sonuçların düzeldiğini göstermektedir.⁸ Distal veya sol kolitte rektal 5-ASA, remisyona sağlanmasında steroidten daha iyidir.⁹ Oral ve rektal 5-ASA kombinasyonu, rektal kanamanın kesilmesinde (%89) monoterapi olarak rektal kullanımdan (%69) veya oral kullanımdan (%46) daha iyidir.¹⁰

5-ASA preparatları sulfasalazinden daha etkin olmamasına rağmen yan etkileri nedeni ile sulfasalazin birinci basamak tedavisi olarak önerilmemektedir. Multimatriks 5-ASA (MMX) formülasyonu ile yapılan yeni çalışmalarda hafif ve orta şiddette ülseratif kolitte klinik ve endoskopik remisyona, MMX 5-ASA 2.4 g/gün tek doz ile %40.5, 4.8 g/gün tek doz ile %41.2 ve 4.8 g/gün 5-ASA ile %32.6 olarak bulunmuştur.¹¹ Yine bir çalışmada 4.8 g/gün 5-ASA ile 2.4 g/gün 5-ASA orta şiddette aktif distal hastalıkta karşılaştırılmış, tedaviye cevap sırasıyla %71.8 ve %59.2 olarak bulunmuştur. Remisyon oranları ise yalnızca %20.2 ile %17.7 olarak bulunmuştur.¹² Yüksek dozlarda yan etki görülmemiştir bu nedenle orta derecede aktif distal hastalıkta 5-ASA yüksek dozlarda önerilir. Rektal kanamanın kesilmesi için ortalama süre, yüksek dozlarda 16 günden 9 güne inmektedir. Eğer 10-14 günde rektal kanama hala sürüyorsa steroid tedavisine geçilmelidir.

Hafif- orta derecede aktif ekstensif kolitin tedavisi:

Yaklaşım, sol kolit gibi olmalıdır. Başlangıçta oral 5-ASA>2 g/gün olarak topikal 5-ASA ile kombine edilmelidir. Oral 5-ASA 4 g/gün ile 4g 5-ASA lavmanın 8 haftalık tedavisinde klinik remisyon sağlama oranı %64 iken yalnızca oral 5-ASA ile bu oran %43 olarak bulunmuştur.¹³ Bu çalışma, ekstensif kolitte topikal 5-ASA eklemenin yararını doğrulamaktadır. Eğer 2 hafta içerisinde 5-ASA tedavisinden yarar görülemez ise oral prednizolon endikasyonu vardır. Eğer >2 g/gün mesalamin veya immunomodulator ile idame tedavisinde iken relaps olursa steroid tedavisine başlanmalıdır. Bu aktif yaklaşımın nedeni, tedavi edilmemiş ekstensif hastalıkta toksik dilatasyon gibi komplikasyon risklerinin olmasıdır. Oral ve rektal steroid kombinasyonunun tek başlarına kullanımlarından daha etkili olduğu gösterilmiştir. Orta derecede aktif hastalıkta prednizolon 40 mg/gün1 hafta, 30 mg/kg/gün 1 hafta, daha sonra 20 mg/gün 1 ay olmak üzere kullanıldıktan sonra

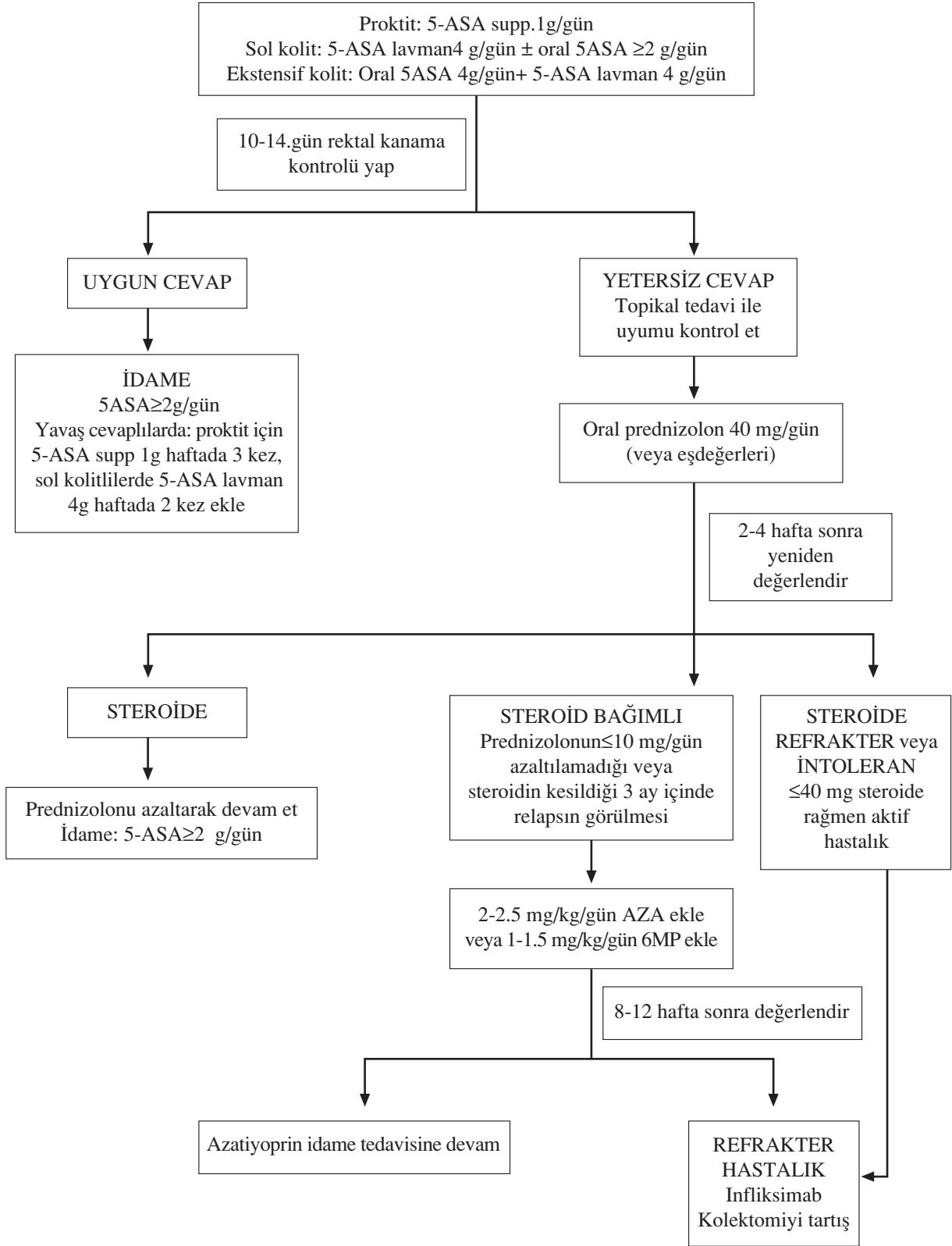
haftada 5mg/gün azaltarak kesilmesi uygundur. 3 haftadan daha kısa tedavi süreleri erken relapsa yol açar. Prednizolonun 15 mg'dan daha düşük dozları aktif hastalıkta etkisizdir.¹⁴ Düşük sistemik biyo-yararlanımı olan oral kortikosteroidlerin (budesonid veya prednizolon metasulfobenzoatın kolonik salınım mekanizmaları ile) kullanımları da uygundur. 6MP ve azatiyoprin, oral steroide yanıt vermeyen hastalarda kullanılır. Orta şiddette hastalarda kullanıma devam edilmelidir.

İnfliksımab, steroide yanıtız veya steroide bağımlı, azatiyoprin intoleransı olan veya uygun dozlarda verilmesine rağmen yanıtız olan hastalarda etkili bir tedavidir. İnfliksımabın indüksiyon dozu 0,2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg intravenöz olarak uygulanır. İnfliksımab, aktif infeksiyonlu, tedavi edilmemiş latent tüberkülozlu, demyelinizasyon bozukluğu, optik nöritisi, orta ve şiddetli konjestif kalp yetmezliği olanlarda ve geçmişte malignite öyküsü bulunanlarda veya halen malign bir hastalığı olanlarda kontrendikedir.

Şiddetli ülseratif kolit:

Akut şiddetli ülseratif kolit, potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir durumdur. 1963 yılındaki prevalans verileri: %18.8 ilk ataktaki oranı, %17.6 şiddetli atağı olan hastalardaki oranıdır.¹⁶ 'Truelove ve Witts' kriterlerine göre şiddetli ülseratif kolit: Hastalarda günde 6 veya daha fazla sayıda kanlı diyare olması, dakikada 90'ın üzerinde taşikardinin olması, ateşin 37.8 °C'nin üzerinde olması, Hb'nin 10.5 g/dl'nin altında veya sedimantasyonun 30 mm/saat'in üzerinde olması olarak tanımlanır. Hastalar gerekecek olan yoğun tedavi için hastaneye yatırılmalıdır.

Düz karın radyografisi çekilerek kolon dilatasyonu dışlanmalıdır. İntravenöz kortikosteroid uygulaması (Günde 60 mg metilprednizolon veya 400 mg hidrokortizon) mikrobiyolojik test sonuçları beklenmeksizin başlanmalıdır. Daha yüksek doz steroidler etkili değildir ancak daha düşük dozlar etkisizdir.¹⁷ İntravenöz siklosporin monoterapisi, intravenöz steroidi tolere edemeyen hastalar için bir seçenektir. Hastaların hastane koşullarında gastroenterolog ve kolorektal cerrah tarafından birlikte değerlendirilmesi ve izlenmesi en iyi seçenektir. İntravenöz steroid tedavisi genellikle 5 gün boyunca uygulanır, tedaviyi 7-10 günün ötesine taşımak fayda

Tablo 3. Hafif-orta şiddette ülseratif kolitin tedavi algoritmi.¹⁵

sağlamaz. 1974-2006 yılları arasında yayınlanan 32 çalışmada, akut şiddetli kolit nedeni ile steroid alan toplam 1991 hastanın steroide cevap oranı %67, kolektomiye gidiş oranı ise %29 olarak bulunmuştur.¹⁷ İntravenöz steroid tedavisine ek olarak uygulanabilecek diğer tedaviler:

- İntravenöz sıvı ve elektrolit replasmanı, dehidratasyonu önlemek ve elektrolit dengesini düzeltmek için gerekir. Günde en az 60 mmol potasyum ilavesi hemen hemen daima gerekebilir. Hipokalemi veya hipomagnesemi toksik megakolonu tetikleyebilir.
- Sigmoidoskopi veya proktoskopi ve biyopsi tanıyı doğrulamak ve sitomegalovirüs infeksiyonunu dışlamak için yapılır. Sitomegalovirüs infeksiyonu, şiddetli kolitli hastalarda maksimum immunmodulator tedaviye rağmen cevap alınmazsa düşünülmelidir. Biyopsi alınıp, viral kültür yapılmalıdır. Gensiklovir klinik düzelme sağlar.
- Dışkı kültürleri yapılmalı, *Cl difficile* toksini dışkıda bakılmalıdır. *Cl difficile* pozitif ise oral vankomisin başlanmalıdır.
- Tromboemboli riskini azaltmak için heparin verilmelidir.
- Beslenme bozukluğu olan hastalara nutrisyonel destek yapılmalıdır. Enteral nutrisyon en uygun olanıdır ve akut kolitte parenteral nutrisyona göre daha az komplikasyonu vardır. (%9'a karşı %35)¹⁸ Parenteral nutrisyon yoluyla bağırsak istirahati sonucu değiştirmez.¹⁹
- Kolonik dilatasyonu presipite eden antikolinerjik, antidiyaretik ajanların, NSAİİ ve opioid ilaçların kesilmesi gerekir.
- Kortikosteroidler ve 5-ASA ile topikal tedavi eğer tolere edilirse ve bağırsakta tutulabilirse verilebilir ancak bunlarla ilgili akut şiddetli kolitte yapılmış çalışma yoktur.
- Antibiyotikler eğer infeksiyon varsa (ilk akut atakta veya hastaneye ilk yatırılıştta) veya ameliyattan hemen önce verilmelidir. Kontrollü çalışmalar, oral veya intravenöz metronidazol, tobramisin, siprofloksasin veya vankomisin akut kolitte geleneksel tedaviye eklenmesinin ek bir yararı olmadığını göstermiştir.²⁰
- Hemoglobin 10 g/dL'nin üzerine çıkana kadar kan transfüzyonu yapılmalıdır.

İntravenöz steroid tedavisine yanıtın en objektif değerlendirilmesi dışkı sıklığı, CRP ve abdominal grafi ile tedavinin 3. gününde yapılır. Dışkı sıklığı günde 3-

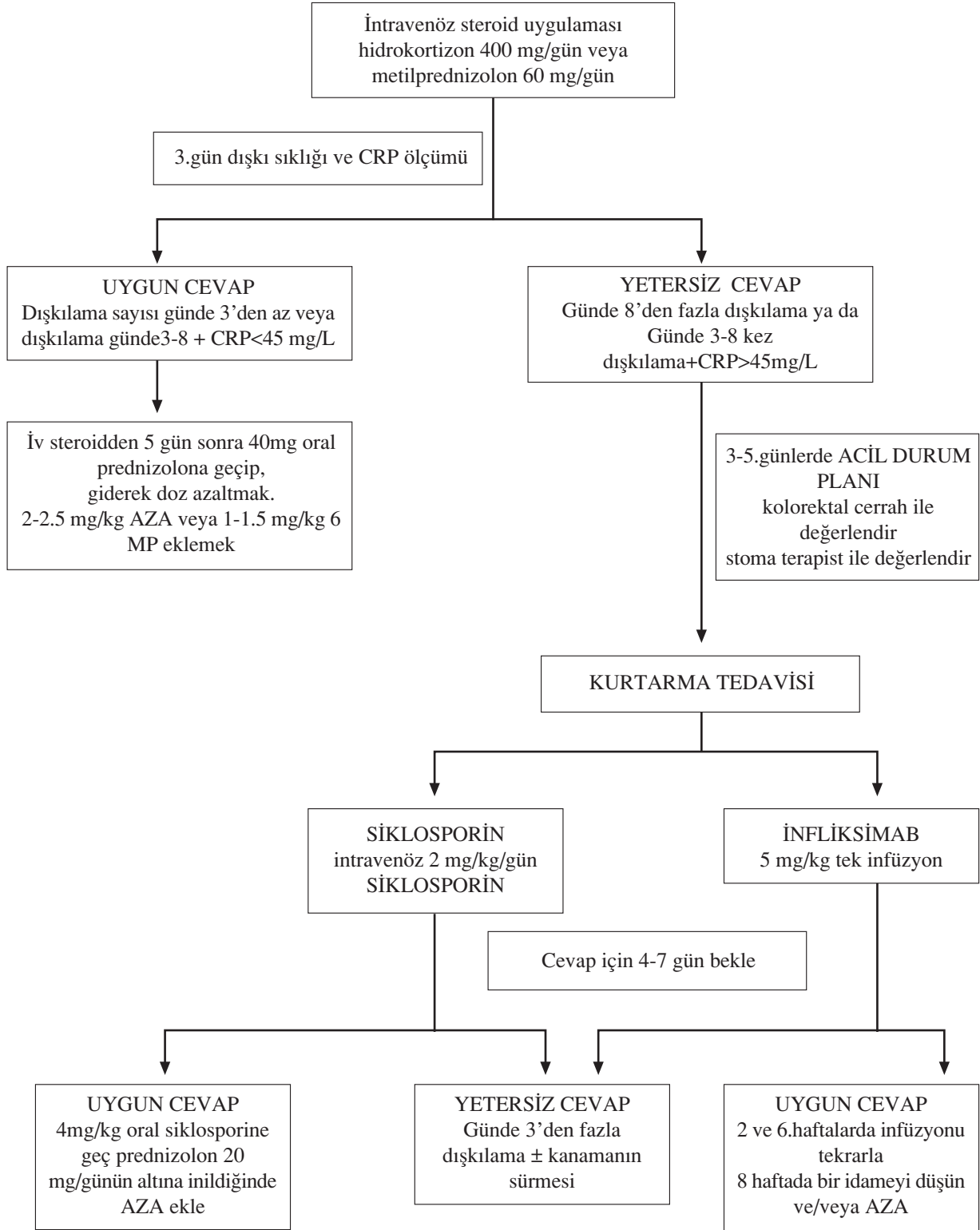
8 arasında ve CRP >45 mg/L ise %85 kolektomiye ihtiyaç vardır. Ancak bu aşamada siklosporin, infliksimab veya takrolimusla kurtarma tedavisi de düşünülebilir. Klinik bozulma varsa ameliyat düşünülmelidir. Eğer önerilen ilaçlarla 4-7 gün içerisinde düzelme olmazsa kolektomi önerilmelidir. Siklosporin ve infliksimabın karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmaların ilk sonuçları kısa dönemde etkinlik açısından iki ilacın farkı olmadığını göstermektedir.²¹

Siklosporin: İntravenöz steroid rezistan ülseratif kolitte potansiyel kurtarma tedavisinde kullanılan bir kalsinörin inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda steroide cevap vermeyen 11 hastanın 9'unda siklosporin ile düzelme sağlanırken plasebo verilen 9 hastanın hiçbirinde düzelme olmamıştır. Ancak daha sonra tedavi grubunda 11 hastanın 3'ü, plasebo grubunda da 9 hastanın 4'ü ameliyat tedavisine gitmiştir.²² Yan etkileri (nefrotoksisite, hipertansiyon gibi) ilacın kullanımını kısıtlamaktadır. Siklosporinin kurtarma tedavisi olarak kullanıldığı şiddetli kolitli hastaları kapsayan 9 çalışmada toplam 622 hastanın sadece 100'ü (%16) siklosporin alarak tedavi edilmiştir. Kısa dönemde cevap oranı %51, kolektomi oranı da %29 bulunmuştur.²³

2 mg/kg ve 4 mg/kg intravenöz siklosporin tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda 8 günde cevap oranları her iki grupta benzer bulunmuştur.²⁴ Siklosporinin yan etkilerinin çoğu doza bağımlı olup düşük doz (2 mg/kg) intravenöz indüksiyon en iyi seçenektir.

Takrolimus: Bir diğer kalsinörin inhibitörü olup etki mekanizması siklosporine benzer. 0.01-0.02 mg/kg intravenöz dozda ve 0.1-0.2 mg/kg oral dozlarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Siklosporine benzer şekilde nefrotoksisite riski vardır.

İnfliksimab: Tek doz olarak (5 mg/kg) kurtarma tedavisinde etkili olabilir. İnfliksimabın etkinliğini göstermek amacıyla yapılan bir İsveç-Danimarka çalışmasında 45 hastanın 24'üne 5 mg/kg infliksimab, 21 hastaya da plasebo (intravenöz betametason ile devam edilmiş) verilmiş. İnfliksimab grubunda 24 hastanın 7'sinde, plasebo grubunda da 21 hastanın 14'ünde 3 ay içerisinde kolektomiye gidiş olmuş.²⁵ (odds ratio 4.9) 3.yılın sonunda infliksimab grubunda kolektomiye gidiş 24 hastanın 12'si, plasebo grubunda ise kolektomiye gidiş 21 hastanın 16'sı olarak bulunmuştur.

Tablo 4. Şiddetli ülseratif kolitte tedavi algoritmi.¹⁵

Gastroenterologların çoğu infliksimab tedavisine siklosporin tedavisinden daha sıcak bakar. Fakat siklosporinin kısa yarılanma ömrü potansiyel bir avantajdır. Siklosporin dolaşımdan saatler içinde kaybolurken infliksimab haftalarca dolaşımda kalır. Bu durum, acil kolektomi gerektiğinde septik komplikasyonlar nedeni ile postoperatif morbiditeyi artırır. Siklosporinin ortalama cevap (dışkılama sayısında azalma ve CRP'de düşüş) süresi 4 gündür. Bu süre infliksimabla benzerdir. Kurtarma tedavisinin 4-7. gününde düzelme olmaz ve klinik bozulma olursa kolektomi önerilir. En kötü sonuç ameliyat değil, akut şiddetli ülseratif kolitle birlikte olan mortalitedir.

Toksik Dilatasyon ve Şiddetli Ülseratif Kolitin Komplikasyonları

Toksik megakolon:

Toksik dilatasyon (Megakolon), tedaviye refrakter şiddetli kolit spektrumunda son evredir. 6 cm'nin üzerinde total veya segmental, tıkanıklık olmayan kolon dilatasyonu ile birlikte sistemik toksisitenin olduğu bir tablodur. Akut, şiddetli kolit nedeni ile hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %5'inde toksik megakolon görülmektedir. Metabolik bozukluk (hipokalemi veya hipomagnesemi), bağırsak hazırlığı veya antidiyareik tedavi toksik dilatasyonla ilişkili olabilir. Dolayısıyla bu durumlardan kaçınmak gerekir. Şiddetli kolitin erken tanısı, etkin medikal tedavisi ve erken ameliyat, toksik megakolon insidansını azaltacaktır. İnfektif kolit insidansındaki yükselme psödodemembranöz kolitin prevalans ve şiddetini artırmaktadır.²⁶

Tedavide anahtar nokta, agresif medikal tedavi ve erken ameliyat kararıdır. Vakalardaki infektif etyolojiyi ekarte etmek için eklenen günde 3 kez 500 mg metronidazol dışında akut şiddetli kolitin geleneksel tedavisinden farklı değildir. Steroid ve antibiyotik kombinasyonu infektif kolit olsa bile güvenlidir. Steroid, psödodemembranöz kolitteki inflamasyonu azaltır. Nasogastrik aspirasyonun kolonu dekomprese etmesi beklenemez bu nedenle gereksizdir. Klasik diz-dirsek pozisyonu distansiyonu giderebilir. Hastalara 24 saat medikal tedavi altında cerrahi ile birlikte yakından izleme fırsatı verilmeli, eğer herhangi bir düzelme görülmezse erken kolektomi kararı alınmalıdır.

Delinme, hemoraji ve diğerleri:

Delinme, akut şiddetli kolitin en ciddi komplikasyonudur. Hemen her zaman kolonoskopi veya toksik megakolon ile birlikte. Özellikle toksik dilatasyonun tedavisi geciktirilince sık olarak görülür ve % 50'nin üzerinde mortalitesi vardır.²⁷ Diğer komplikasyonlar massif hemoraji, serebral sinüs trombozu ve güç tanınan panenterittir.

Şiddetli kolitin uzun dönem sonuçları:

Akut şiddetli ülseratif kolitin uzun dönem sonuçları iyi değildir. Bu hastaların 15 yıl sonra değerlendirildiği bir çalışmada,²⁸ steroide tam yanıt verenlerin %36'sı kolektomi geçirirken steroide kısmi yanıtı olan (dışkı sıklığının günde 3'ün üzerinde olması veya 7.günde dışkıda gözle görülebilen kan olması) 10 hastanın 8'i kolektomiye gitmiştir. Kolektomiye gidiş süresi tam yanıtılarda ortalama 33 ay iken, kısmi yanıtılarda bu süre 6 ay olarak bulunmuştur. En uzun steroidsiz remisyon süresi 45 ay tam yanıtılarda, 8.5 ay kısmi yanıtılarda bulunmuştur.

Refrakter proktit ve distal kolit:

Yaygın görülen bir klinik sorundur. Yanıtsızlığın en önemli nedenleri tedaviye uyumsuzluk, aktif ilaç konsantrasyonlarının uygun olmaması, yanlış ilaç, proksimal konstipasyon veya infeksiyon gibi fark edilmeyen komplikasyonlar ya da uygun olmayan tanı (birlikte irritable bağırsak sendromunun veya tanı konmamış infeksiyonun olması, Crohn hastalığı, mukozal prolapsus, çok nadir olarak da malignite) nin bulunmasıdır. Yapılacak ilk iş, kolonoskopinin tekrarı ve multipl biyopsilerin alınmasıdır. Çoğunlukla irritable bağırsakta aktif hastalıkta beklenenden daha fazla semptom vardır. İkinci basamakta tedavinin tam olarak yapıldığından emin olmak gerekir. Özellikle topikal tedavinin oral tedaviye ek olarak tam manasıyla uygulandığından emin olmak gerekir. Daha sonraki basamak ise proksimal konstipasyonu tedavi etmek olmalıdır. Anormal intestinal motilite, distal kolitli hastalarda proksimal staza neden olur, bu da ilaç dağılımını etkiler. Eğer sigmoidoskopik inflamasyon topikal 5-ASA ve oral steroid tedavisinden sonra sürüyorsa abdominal düz bir grafi çekilmeli ve desenden kolonda dışkı birikimi görülürse her ne kadar

distal diyare ile paradoksal bir durum olsa da güçlü bir laksatif verilmelidir.

Eğer semptomlar 2-4 hafta içinde geçmezse distal kolit ekstensif veya şiddetli kolit gibi tedavi edilmelidir. Refrakter distal kolit, yoğun tedaviye oral veya topikal tedaviden daha hızlı ve iyi yanıt verir. Oral steroid ve 5-ASA ile tedavi edilen refrakter distal koliti olan 39 hastada yoğun tedavi (siklosporin, takrolimus, infliksimab gibi) ile bir haftada %90 hastada remisyon sağlanmıştır.²⁹ Bu yoğun tedaviye geçmeden önce hastaların devam eden tedavilerinin izlenmesi ve usulüne uygun yapıp yapılmadığının kontrol edilmesi gerekir.

Yalnızca distal tutulumu olan hastaların %10'dan fazlası kolektomiye gitmektedir ve bunlara genellikle ileal poş formasyonu ile birlikte total kolektomi yapılmaktadır çünkü segmental rezeksiyonda kalan normal bağırsak segmentinde hemen daima inflamasyon gelişmektedir. Bu hastalarda kolektomi ve poş formasyonunun sonuçları genellikle iyidir.

Erken relaps:

Herhangi bir hastada erken (3 aydan önce) relaps görülmüşse en iyi seçenek azatiyoprin (AZA) veya merkaptopurin (MP) başlamak. Zira sonrasında başka relapslar olacaktır, bu riski azaltmak gerekir. Görüş, ya remisyonun sağlandığı aynı tedavinin kullanılması ve giderek dozunun yavaş olarak azaltılması, veya daha potent bir indüksiyon tedavisinin kullanılması ve ya da idame tedavi dozunun artırılması şeklindedir.

'Steroide bağımlı' aktif ülseratif kolit:

Steroide bağımlı ÜK'nın tedavisinde klinik ve endoskopik remisyonun sağlanmasında azatiyoprin 5-ASA anlamlı olarak daha etkilidir. Steroide bağımlı aktif ülseratif koliti olan 72 hastaya, randomize olarak AZA 2 mg/kg/gün veya oral 5-ASA 3.2 g/gün verilmiş ve prednizolon 40 mg/gün eklenmiş.³⁰ 6.ayın sonunda AZA alan hastaların % 53'ünde steroidsiz klinik ve endoskopik remisyon sağlanırken 5-ASA alan grupta bu oran %21 olarak bulunmuştur. İnfliksimab'da da yaklaşık 1 yılın üzerinde her 8 haftada bir idame tedavisi ile steroidsiz remisyon aynı oranlarda bulunmuştur.³¹ Steroid bağımlı hastalarda AZA ilk seçenek olmalıdır.

Oral steroide refrakter ülseratif kolit:

Steroide refrakter aktif ÜK'da persistan semptomlara

yalı açabilecek sitomegalovirüs, kanser gibi diğer nedenler dışlanmalıdır. Aktivite sürdüğünde azatiyoprin /merkaptopurinle tedavi edilmeli, kalsinörin inhibitörleri, biyolojik tedavi de düşünülmeli bunlarla birlikte ameliyat da tartışılmalıdır. İnfliksimab sepsis dışlandığında başlanmalıdır, bu dönemde ameliyat uygun değildir. Ameliyatın zamanı semptomların şiddeti ve inflamasyonun ağırlığına bağlıdır.

İmmunmodulatörlere refrakter ülseratif kolit:

Bu durum en iyi kolonoskopi ve biyopsi ile diğer durumlar dışlandıktan sonra söylenebilir. İnfliksimab veya ameliyat düşünülmelidir. Steroidsiz remisyonun sağlanamadığı medikal tedaviye devam etmek önerilmez.

Remisyonun idamesi:

6-12 ay sonra relapsın olmaması sonlanım noktasıdır. Klinik relaps, dışkı sıklığında artma ve rektal kanamanın tekrarlanması ve bunun endoskopide doğrulanması olarak tanımlanır. ÜK'da idame tedavisinde amaç, steroidsiz olarak klinik ve endoskopik remisyonun sağlanmasıdır. İdame tedavisi tüm hastalara önerilir. Aralıklı tedavi hastalığın sınırlı olduğu bir kısım hastada uygulanabilir.

ÜK'da idame tedavisi hastalığın yaygınlığına, seyrine, daha önce yapılan idame tedavisinin yetersizliğine, en son alevlenmenin şiddetine, en son alevlenme sırasında remisyonun indüklendiği tedaviye, idame tedavisinin güvenliğine ve kanser prevensiyonuna göre seçilmelidir.

Oral 5-ASA içeren bileşikler, 5-ASA veya steroidlere (oral veya rektal) cevap veren hastalarda birinci basamak idame ilaçlarıdır. Topikal 5-ASA ile idame, proktit ve sol kolitte uygun bir alternatiftir. Oral ve rektal 5-ASA kombinasyonu ikinci basamak idame tedavisi olarak kullanılabilir.

Oral 5-ASA'nın idamede minimal efektif dozu 1 g/gündür. Remisyonun idamesinde rektal tedavi 3 g/hafta olarak bölünmüş dozlarda verilebilir. Doz, kişisel olarak ilacın etkinliğine ve bazı vakalarda yüksek doz ± topikal tedavi gereksinimine göre ayarlanmalıdır.

Sulfasalazin diğer 5-ASA preparatları ile eşit hatta bir miktar daha fazla etkili olmasına rağmen yan etkileri nedeni ile diğer 5-ASA preparatları tercih edilmektedir. Farklı kullanım şekilleri olan tüm oral 5-ASA preparatları etkilidir.

Azatiyoprin/merkaptopurin, optimal dozda 5-ASA

alırken erken veya sık relaps gösteren veya 5-ASA'ya intoleransı olan hastalarda, steroide bağımlı hastalarda ve remisyona indüksiyonunda siklosporin veya takrolimus kullanılan hastalarda idame tedavisi olarak önerilir.

İnfliksimaba yanıt veren hastalarda idamede infliksimab önerilir. İnfliksimab indüksiyonuna yanıt veren AZA kullanılmamış hastalarda idamede infliksimab yerine AZA kullanımı da bir görüştür.

İnfliksimab ve immunmodulator kombinasyonu en az 6 ay veya steroid ile premedikasyon immunojenisiteyi

azaltmak için önerilir.

Probiyotiklerden *E.coli Nissle* idamede 5-ASA'ya etkili bir alternatiftir.

İdame tedavisinin süresi:

Genelde öneri, 5-ASA idame tedavisine kolon kanser riskini de azaltabileceği için uzun dönem devam etmektir.

Yeterli delil ve herhangi bir öneri olmamasına rağmen azatiyoprin ve infliksimabla idame tedavisi eğer ihtiyaç varsa uzatılabilir.

Kaynaklar

1. Truelove SC, Witts IJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1995;ii:1041-48.
2. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
3. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A et al. Comparison of mesalazine suppositories in proctitis and distal proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:1053-57.
4. Travis SPL, Stange EF, Lemann M et al. European evidence - based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J Crohns and colitis* 2008;2:24-62.
5. Marshall JK, Irvine EJ; Rectal corticosteroids vs alternative treatment in ulcerative colitis: meta-analysis. *Gut* 1997;40:775-81.
6. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:93-7.
7. Regueiro M, Loftus Jr EV, Steinhard AH, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:979-94.
8. Frieri G, Giacornelli R, Pimpo M, et al. Mucozal 5-aminosalicylic acid concentration inversely correlated with severity of colonic inflammation in patient with ulcerative colitis. *Gut* 2002;47:410-6.
9. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD004115.
10. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalazine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1867-71.
11. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassul M, et al. Once-daily, high concentration MMX mesalazine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:66-75.
12. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, et al. Delayed-release oral mesalazine at 4.8g/day (800mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2478-85.
13. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patient with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005;54:960-5.
14. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, et al. Outpatient treatment of ulcerative colitis: comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 1962;2:441-3.
15. Burger D, Travis S. Conventional Medical Management of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2011;140:1827-37.
16. EDwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 1963;4:299-315.
17. Turner D, Walsh C, Steinhart AH, et al. Respons to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:103-10.
18. Gonzales-Huix F, Fernandez-Banares F, Esteve-Comas M et al. Enteral vs parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:227-32.
19. Mc Intyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, et al. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. *Gut* 1986;27:481-5.
20. Perencevich M, Burakoff R. Use of antibiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:651-64.
21. Laharie D, Bourrville A, Branche J, et al. Cyclosporin and Infliximab for acute severe colitis falling intravenous steroids: a randomised controlled trial. *J Crohns Colitis* 2011;5:S8.
22. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelemt I. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-5.
23. Campbell S, Travis SPL, Jewell DP. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:79-84.
24. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomised, double-blind comparison of 4mg/kg or 2mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025-31.

25. Jamerot GG, Hertervig EE, Friis –Liby II,et al. İnfiliksimab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis:a randomised, placebo-controlled study.Gastroenterology 2005;128:1805-11.
26. Oldfield 3rd EC. Clostridium difficile-associated diarrhea: resurgence with a vengeance. Rev Gastroenterol Disord 2006;6:79-96.
27. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, patogenesis and management. Am J Gastroenterol 2003: 98:2363-71.
28. Bojic D, Al-Ali M, Jewell DP, et al. Pattern and outcome of severe ulcerative colitis : 15 year data. Gut 2005;54(Suppl VII):A155.
29. Jamerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzen H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. Gastroenterology 1985;89:1005-13.
30. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. Gut 2006;55:47-53.
31. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagen B,et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;233:2462-73.

CROHN HASTALIĞINDA İLAÇ TEDAVİSİ

Dr. Sabahattin Kaymakođlu, Dr. Bülent Baran

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

Kronik inflamatuvar bir gastrointestinal sistem hastalığı olan Crohn hastalığı tanı ve tedavi açısından birçok zorluğu beraberinde taşımaktadır. Tanı konulduktan sonra tedavi seçimi konusundaki kararlar verilirken birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalığın klinik özelliklerinin çok çeşitli şekillerde karşımıza çıkması nedeniyle tedavi hemen her zaman bireyselleştirilmelidir. Hekimler Crohn hastalığı tanısıyla izledikleri hastalar için gerekebilecek farklı tedavi stratejileri, hastalığın kendisinden veya ilaçlardan kaynaklanan olası komplikasyonlar açısından hazırlıklı olmalıdırlar. Hastalığın tam kür ile sonuçlanması ne ilaç tedavileri ne de ameliyat ile mümkün olduğundan, asıl amaç hastalığın semptomatik kontrolünün sağlanması, idame ettirilmesi ve hastanın hayat kalitesinin artırılmasıdır. Hastalığın doğal seyri inflamatuvar tip gibi nisbeten daha selim seyirli klinik formadan fistülizan ve stenoizan tip gibi daha sorunlu formlara ilerlemek tarzındadır. İşte bu doğal seyrin iyileştirilmesi, artık günümüzde tedavinin asıl amaçlarından birini oluşturmaktadır. Bu bölümde, hastalığın remisyonunun sağlanmasında ve idame edilmesinde kullanılan ilaçların üzerinde durulması, hastalığın farklı tipleri ve tutulum bölgelerine göre tedavi prensiplerinin tartışılması, ameliyat sonrası nüksün önlenmesi ve algoritmik bir tedavi yaklaşımı önerilmesi amaçlanmıştır.

Hastalığın tedavisinde genel prensipler

Hastalığın ilk tanımlandığı yıllardan beri bilindiği gibi Crohn hastalığı gastrointestinal traktusta ağızdan anüse kadar herhangi bir bölgeyi tutabilir. Transmural inflamasyon ve segmental tutulum hastalık için karakteristik özelliklerin başında gelmektedir.¹ Tedavi planı konusunda karar verilirken hastalığın şiddeti, davranış paterni ve tutulum yeri hakkında bilgi sahibi olmak gereklidir. Hastalığa eşlik eden ekstraintestinal bulgular da ayrıca tedavi planı için çok önemli bir belirleyicidir. Zaman zaman hastalar henüz tanı konmamışken komplikasyonlarla karşımıza çıkabilirler. Hastalığın prezentasyon şekli ilk seçenek olarak tercih edeceğimiz yöntemin medikal mi, ameliyat mı olacağı konusunda zorlayıcı olabilir. Hangi tedavi tercih edilirse edilsin, tedavinin klinik yanıt ve hastanın toleransına göre şekillendirilmesi, hastanın Crohn hastalığının seyri, tedavi seçenekleri ve olası komplikasyonları konusunda bilgilendirilmesi, kararlar konusunda hastanın katılımının sağlanması gereklidir. Tecrübelerimiz göstermektedir ki yeteri kadar bilgilendirilmiş bir hasta poliklinik takiplerine ve ilaç tedavisine düzenli devam etmek konusunda daha fazla bağlılık ve başarı gösterecektir.

Hastalığa özgü ilaç tedavisinden önce değinilmesi gereken bazı temel prensipler vardır. Bunlar arasında sigara kullanımının etkileri konusu başta gelmektedir.

Sigara kullanımının hastalığın aktivitesi üzerinde doğrudan etkili ve komplikasyonların gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu bugün kesin olarak bilinmektedir. Crohn hastalığı tanısı konulan tüm hastalar sigara içiminin olumsuz etkileri konusunda bilgilendirilmeli ve sigarayı bırakma konusunda teşvik edilmelidirler.² Hastaların sigarayı bırakmaları durumunda Crohn hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar kadar fayda sağlanabileceğinin vurgulanması hastaları teşvik etmek için işe yarayabilir.

Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların gastrointestinal mukozada hasara neden olduğu iyi bilinmektedir. Ancak Crohn hastalarında bu ilaçların kullanımının hastalığın seyrini etkileyip etkilemediği uzun yıllardır tartışma konusu olmuştur. Günlük klinik pratikte ve çalışmalarda non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımı sonrası inflamatuvar bağırsak hastalığının alevlendiğine dair çok sayıda bilgi olmasına rağmen bu konuda son söz henüz söylenmemiştir. Prostaglandin sentez inhibisyonunun non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımı sonrası hastalığın alevlenmesinde asıl mekanizma olduğu düşünülmektedir. Kesin yargıda bulunmak için elimizdeki veriler yetersiz olmakla birlikte, hastalar bu ilaçların olası istenmeyen etkileri ve gereksiz yere kullanılmamaları konusunda bilgilendirilmelidir.^{3,4}

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

Tedavi planı konusunda doğru kararlar verebilmek için hastalık aktivitesinin derecesinin belirlenmesi çok büyük önem taşımaktadır. Hafif aktiviteli ileal tutulumlu bir hasta için düşük toksisiteli oral budesonid gibi bir tedavi yeterli olabilecek iken, ateş ve karın ağrısı gibi sistemik semptomları olan ağır aktiviteli bir hastada parenteral kortikosteroid tedavisi gerekli olabilir. Klinik araştırmalarda yaygın olarak kullanılan aktivite belirleme skorları arasında Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI - Crohn's Disease Activity Index, tablo 1) ve Harvey-Bradshaw indeksi (Tablo 2) gelmektedir.^{5,6} Ancak CDAI dışında, klinik pratikte bizim de kullandığımız daha basitleştirilmiş bir hastalık aktivitesi değerlendirmesi aşağıdaki gibidir1:

- Semptomatik remisyon (CDAI<150): Spontan veya tedavi sonrası asemptomatik hastalar
- Hafif-orta şiddette CH (CDAI 150-220): Oral alımı iyi olup, dehidratasyon, abdominal hassasiyet/kitle, obstrüksiyon bulgusu veya >%10 kilo kaybı olmayan,

Tablo 1. Crohn hastalığında hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi.

Semptomların şiddeti	CDAI	Tanım
Klinik remisyon	<150	Spontan veya tedavi sonrası remisyon
Hafif-orta aktiviteli Crohn hastalığı	150-220	Oral alım iyi, hafif semptomlar var, dehidratasyon yok.
Orta-ağır aktiviteli Crohn hastalığı	220-450	Birinci basamak tedavilere yanıtız hasta, sistemik semptomlar mevcut.
Ağır-fulminan Crohn hastalığı	>450	Tedaviye rağmen devam eden semptomlar. Devam eden yüksek ateş, obstrüksiyon semptomları, peritoneal irritasyon bulguları, kaşeksi veya abdominal apse varlığı.

ayaktan takip edilen hastalar

- Orta-ağır şiddette Crohn hastalığı (CDAI 220-450): Hafif-orta şiddette Crohn hastalığı olup tedaviye yanıtız olan veya ateş, anlamlı kilo kaybı, abdominal ağrı/hassasiyet, bulantı/kusma, anemi gibi semptomlardan biri veya birkaçı olan hastalar
- Ağır-fulminan Crohn hastalığı (CDAI>450): Optimal tedaviye rağmen sebat eden semptomları olan ayaktan hastalar veya yüksek ateş, dirençli bulantı/kusma gibi obstrüksiyon semptomları, peritoneal irritasyon bulguları, kaşeksi veya apse varlığı olan hastalar.

Crohn hastalığında tıbbi tedavi

Crohn hastalığının tıbbi tedavisinde farklı alternatifler bulunmakla birlikte genel yaklaşım çoğu vaka için benzerdir. Yine de bazı istisnai vakalarda alternatif tedavi stratejileri gerekebilir ve bu hastalarda cerrah, gastroenterolog ve radyoloğun içinde bulunduğu multidisipliner yaklaşım ile tedavi bireyselleştirilmelidir. Tedavi planı hastalığın şiddeti, davranışı ve tutulum yerine göre değişiklik gösterir. Ayrıca hastaya daha önce uygulanan medikal veya ameliyat ile tedavilerin ne olduğu ve bu tedavilere alınan yanıt da karar verirken dikkate alınması gereken önemli noktalardır. Daha önce tedavi almamış primer bir olguda veya remisyon induksiyonu sonrası idame tedavi alması gereken hastada

Tablo 2. Crohn hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçların özellikleri.

İlaçlar	Kullanım	Hastalık aktivitesi	Tutulum yeri	Öneri ve kanıt düzeyi ¹⁴	Doz	Süre
Mesalamin (5-ASA)	Rİ	Hafif	Distal ileum, kolon	2C	3-4 g/gün	-
Budesonid	Rİ	Hafif-orta	Distal ileum, çekum	1C	9 mg/gün	3-6 ay
Sistemik kortikosteroidler	Rİ	Hepsi	Hepsi	1C	40-60 mg/gün*	3-4 ay
Antibiyotikler	Rİ/İd	Perianal/Fistülizan	İleokolonic	2C	-	3-6 ay
Thiopurinler Azatiyoprin 6-MP	İd	Hepsi	Hepsi	2C	2-2.5 mg/kg 1-1.5 mg/kg	Süresiz
Metotreksat (i.m.)	Rİ/İd	Hepsi	Hepsi	2C	25 mg/hafta	Süresiz
Biyolojikler İnfliksımab Adalimumab C. pegol	Rİ/İd	Orta-ağır/ fistülizan	Hepsi	1B/C	5mg/kg/doz 40mg/doz 400 mg/doz	Süresiz

Kısaltmalar: Rİ, remisyon indüksiyon; İd, idame; * prednizolon veya eşdeğeri; 6-MP, 6-merkaptopürin; A, yüksek düzey; B, orta düzey; C, düşük düzey; D, çok düşük düzey; 1, güçlü öneri; 2, zayıf öneri.

tercih edilecek ilaçlar farklıdır. Bunun dışında birinci basamak tedaviye dirençli olan bir olgu ile ameliyat sonrası nüksün önlenmesi durumunda yaklaşımlar değişiklik göstermektedir.

Tedavi etkinliğinin zamanında ve doğru bir şekilde değerlendirilmesi, yetersiz cevap durumunda alternatif tedavilerin gündeme gelmesinde bir gecikme yaşanmaması ve klinik araştırmalarda objektif değerlendirme yapabilmek için çok önemlidir. Etkinlik; yanıtızlık, klinik yanıt, klinik remisyon ve endoskopik remisyon veya mukozal iyileşme olarak sınıflandırılabilir. Klinik yanıt, Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu (European Crohn's And Colitis Organization - ECCO) kılavuzuna göre tedavi sırasında CDAI skorunda ≥ 100 puan azalma olarak tanımlanır. Birkaç çalışmada CDAI skorunda ≥ 70 azalma yanıt olarak kabul edilmiştir.⁷ Klinik veya semptomatik remisyon, CDAI skorunun 150'nin altında olduğu asemptomatik bir hasta olarak tanımlanır. Ancak klinik olarak remisyon ve normal C-reaktif protein (CRP) düzeylerine sahip bir Crohn hastasında tam mukozal iyileşme sıklıkla elde edilemeyebilir. Günümüzde mukozal iyileşme, bir başka deyişle, endoskopik remisyon elimizdeki yeni tedavi seçenekleriyle ulaşmayı hedeflediğimiz mükemmel hedef haline gelmiştir. Mukozal iyileşme, hastalığın

doğal seyrinin değiştirilebilmesi ve bu şekilde kalıcı remisyon elde edilebilmesi açısından en iyi gösterge olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Bütün bu gelişmelere rağmen klinik remisyon elde etme hedefi, halen daha gerçekçi ve ulaşılabilir bir hedef olarak gözükmektedir.

Tedavi seçimi yapılırken prensip olarak daha güvenli ve yan etkisi düşük olan ilaçlar öncelikli olarak tercih edilir. Hastalığın aktivitesine ve birinci basamak tedavi ile elde edilen klinik yanıtı göre gerekirse daha potent ve dolayısıyla da potansiyel olarak daha toksik ilaçlar denir. Bu klasik yaklaşım basamak (step-up) stratejisi olarak tanımlanır. Buradaki amaç daha ucuz ve güvenli ilaçların kullanıldığı tedavilerle yanıt alınabilecek hastaları belirleyerek remisyonu sağlamak ve idame etmektir. Ancak son yıllarda daha potent ilaçların, özellikle ağır aktiviteli ve komplikasyon ihtimalinin yüksek olduğu hastalarda, hastalık seyrinin erken döneminde öncelikli olarak tercih edildiği "top-down" stratejisi gündeme oturmuştur. Bugün için top-down İmmunosüpresif tedavinin otoimmün hastalıklardaki etkinliğini destekleyen verilerin büyük bir bölümü romatoid artritli hastalarda yapılan çalışmalardan elde edilmiştir.⁸ Günümüzde "step-up" ve "top-down" tedavi stratejilerini karşılaştıran çalışmalardan elde edilen

veriler değerlendirildiğinde, tek bir stratejinin genel olarak tüm hastalarda uygulanması için yeterli kanıt düzeyinin oluşmadığı görülmektedir. D'Haens ve arkadaşlarının bu iki stratejiyi karşılaştırdığı kontrollü geniş bir çalışmada, 133 tedavi naif Crohn hastası kombine immunosüpresyon (infliksımab ile 0, 2 ve 6. haftalarda indüksiyon ve devamlı azatiyoprin) ve standart tedavi (kortikosteroid tedavisi ve sonrasında azatiyoprin ve/veya gerekirse infliksımab) kollarına randomize edilmişlerdir.⁹ Kombine immunosüpresyon kolunda 26. haftadaki klinik remisyon oranları standart tedavi koluna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %60 ve %36). Birinci ve ikinci yılların sonunda ise bu anlamlılık kaybolmuştur. Ayrıca 2. yılın sonunda erken kombine immunosüpresyon uygulananlarda mukozal iyileşme daha fazla sayıda hastada elde edilmiş (sırasıyla, 73 ve 30 hasta), yan etki oranları ise benzer bulunmuştur. Colombel ve arkadaşlarının bildirdiği yakın tarihli SONIC çalışmasında tedaviye refrakter orta ağır aktiviteli Crohn hastalarında azatiyoprin monoterapisi, infliksımab monoterapisi ve her ikisinin kombinasyonu karşılaştırılmıştır.¹⁰ Takip sonu olan 50. haftada kombinasyon ve infliksımab monoterapisi uygulanan hastalarda daha yüksek oranda kortikosteroidsiz klinik remisyon elde edilmiştir (sırasıyla %35, %46 ve %24). Mukozal iyileşme oranları da özellikle kombinasyon grubunda (%44), infliksımab (%30) ve azatiyoprin (%16) monoterapi gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Tüm tedavi kollarında istenmeyen etkiler benzer saptanmıştır. Bu iki çalışmanın sonuçları top-down stratejinin etkinliğini açık bir şekilde göstermektedir. Ancak erken kombine İmmunosüpresyon tüm hastalarda tercih edilmesi gereken bir yol değildir, çünkü hastaların önemli bir kısmı standart tedaviler ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Standart tedavi ile başarılı olabilecek iken tüm hastalarda top-down strateji seçmek hastaların yaklaşık %30'unu gereksiz immunosüpresyona maruz bırakacaktır. Özellikle biyolojik ajanların hastalığın erken döneminde tedaviye eklenmesi maliyeti yükseltmenin yanında, uzun vadede malignite riskini ve infeksiyonları da artıracaktır. Bu nedenlerle erken kombine immunosüpresyon stratejisi genel bir yaklaşım olarak tercih edilmemelidir. Crohn hastalığında kötü prognoz göstergeleri olan temel özellikler arasında genç yaşta prezentasyon, erkek

cinsiyet, perianal, fistülizan ve/veya stenoza hastalık varlığı ve erken dönemde ameliyat ihtiyacı sayılabilir.¹¹ Günlük pratikte özellikle başlangıçta komplike bir hastalık seyrine sahip olacağı öngörülebilir bu hastalarda top-down strateji tercih edilebilir. Halihazırda erken immunosüpresyonun uzun vadedeki risk ve yararlarını ortaya koymak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hangi tedavi tercih edilirse edilsin hastalar tedavi başladıktan sonra 1-2 hafta içerisinde klinik yanıt ve olası ilaç istenmeyen etkileri açısından değerlendirilmelidir ve tedavi süresince periyodik olarak takip edilmelidir. Klinik düzelmenin ilk bulgularının tedavinin 2-4 haftası içinde ortaya çıkması, 12-16 hafta içerisinde de maksimum yanıtın ulaşılması beklenir. Klinik remisyona ulaşan hastalarda idame tedaviye geçilirken, semptomları devam eden hastalarda alternatif tedavilere geçilmelidir.

Hafif-orta aktiviteli Crohn hastalığında ilaç tedavisi

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında yaygın olarak kullanılan 5-ASA preparatlarının Crohn hastalığındaki yeri tartışmalıdır. Yan etkilerinin azlığı ve güvenilirliği nedeniyle özellikle hafif şiddetli Crohn hastalığında kullanılmaktadırlar. Ülkemizde kullanılan farklı 5-ASA preparatları sulfasalazin ve mesalamin formülasyonları olarak 2 ana grupta incelenebilir. Sulfasalazin bir 5-ASA molekülüne azo bağı ile bağlı sulfapiridin molekülünden oluşur. Sulfasalazin etkisini kolon mukozasında gösterir çünkü kolondaki bakterilerin azoredüktaz enzimi tarafından 5-ASA ve sulfapiridine parçalanması gerekmektedir. Aktif moleküllerine parçalanması gerektiğinden sulfasalazin ileal Crohn hastalığında uygun bir tercih değildir. Eudragit ile kaplı mesalamin preparatları pH 6-7'de mesalamin salmaya başladığından ileokolonik tutulumlu Crohn hastalığında tercih edilirler. Ayrıca mesalaminin zamana bağımlı salınım özelliği olan ve günde tek doz kullanılan mikrogranül formülasyonları da mevcuttur.

Bir meta analizde 5-ASA 4 gr/gün kullanımının plasebo ile kıyaslandığında ileoçekal tutulumlu aktif Crohn hastalığında düşük bir etkinliği olduğu gösterilmiştir.¹² Daha yakın tarihli bir meta-analizde (Ford ve ark, 2011) toplam 22 randomize kontrollü çalışmanın analizi yapılmış, 5-ASA'ların Crohn hastalarında hem remisyon indüksiyonunda hem de idame tedavideki yeri araştırılmıştır.¹³

5-ASA ile tedavi edilen hastalarda %68 oranında

remisyon sağlanamaz iken, plasebo grubunda bu oran %75 bulunmuştur (rölatif risk 0.89; %95 CI 0.80-0.99). Bu analizin sonuçlarına göre 1 hastada remisyon elde edilebilmesi için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 11 bulunmuştur. Remisyon veya klinik düzelme elde edilmesi sekonder hedef olarak belirlendiğinde ise 1 hastada remisyon veya klinik düzelme elde edilebilmesi için 7 hastanın tedavi edilmesi gerektiği bulunmuştur. Remisyonun indüksiyonunda zayıf da olsa etkili görünen 5-ASA'lar, aynı meta-analizde remisyonun idamesinde plasebodan farksız bulunmuştur. Özetle bu sonuçlara göre 5-ASA'lar Crohn hastalığının remisyon indüksiyonunda plaseboya göre hafif derecede daha etkili ancak kortikosteroidlere göre düşük etkinlikte gözükmektedir. Etkinliğin düşük olması ve verilerin yeterince ikna edici olmaması nedeniyle son kılavuzlar 5-ASA'ları aktif Crohn hastalığının tedavisinde önermemektedirler.^{7,14} Yine de 5-ASA'ların uzun süren kolonik hastalıkta potansiyel olarak kolon kanserine karşı kemopreventif etkileri olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim klinik pratiğimizde ise 5-ASA'lar güvenilirlikleri nedeniyle sistemik semptomların olmadığı, hafif şiddette ileokolonik ve kolonik tutulumlu Crohn hastalarında denenmektedir. Remisyon indüksiyonunda tercih edilen doz 4-4.5 gr/gün aralığındadır. Remisyonun idamesinde ise 5-ASA'lar tercih edilmemelidir. İleokolonik tutulumda daha proksimalde dağılımının başlaması nedeniyle zamana bağımlı salınan mesalamin ve sol kolon tutulumunda özellikle de eşlik eden seronegatif artrit varlığında sulfasalazin tercih edilmektedir.

Kortikosteroidler Crohn hastalığında remisyonun sağlanmasında 1. basamak ilaç olarak kabul edilmektedir. Özellikle hafif-orta aktiviteli ileoçekal tutulumlu Crohn hastalığında budesonid 9 mg/gün tedavisi, remisyonun indüksiyonunda öncelikle tercih edilmektedir. Bunun en önemli sebebi budesonidin istenmeyen etkilerinin sistemik kortikosteroidlere göre belirgin daha az olmasıdır. Budesonidin, hem plasebo hem de 5-ASA preparatlarına göre klinik remisyonun elde edilmesinde daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Bir sistematik gözden geçirmede 8-10 haftalık tedavi sonucunda hastaların %51-60'ında remisyon elde edilebildiği bildirilmiştir.¹⁵ Budesonidin etkinliğini değerlendiren 2 randomize plasebo kontrollü çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde budesonid plaseboya

göre anlamlı olarak etkili bulunmuştur. (NNT=5, 95%, CI: 3-9)¹⁶ Her ne kadar 5-ASA'ya göre remisyon indüksiyonunda daha başarılı olsa da, budesonidin etkinliği sistemik kortikosteroidlerin yerini almasına yetecek kadar iyi değildir. Aynı sistematik gözden geçirmede standart kortikosteroid tedavi ile budesonidi karşılaştıran 6 çalışma incelendiğinde 8-10'uncu haftalarda standart kortikosteroid tedavi ile %62, budesonid ile %53 remisyon elde edilmiştir. (remisyonunda olmamak için rölatif risk=0.82; 95% CI 0.68-0.98) Ancak glukokortikoid yan etkileri daha fazla bulunmuştur. (RR=1.64; %95 CI 1.34-2.00)¹⁶ Özellikle ateş gibi sistemik semptomları olan veya budesonidin aktif olduğu distal ileum ve sağ kolon dışındaki daha proksimal veya distal tutulumlarda sistemik kortikosteroidler kullanılmalıdır. Budesonid uygun vakalarda 9 mg/gün dozunda başlanır ve tedaviye 12-16 hafta süreyle devam edilir. Sonrasında 2-4 haftalık aralarda 3 mg azaltılarak 24. haftaya kadar kesilir. 16 Budesonid ile tedavinin 24. haftadan sonra devam ettirilmesinin remisyonun idamesinde yararı olduğu ise gösterilememiştir.¹⁶

Antibiyotiklerin Crohn hastalığı tedavisindeki yeri ile ilgili yapılmış çalışmalar ve klinik tecrübeler etkinliğin düşük olduğunu ve özellikle kolonik tutulumda yararlı olduklarını göstermektedir. Antibiyotikler ince bağırsak tutulumlu hastalarda ise etkili değildir. Bugüne kadar yapılmış 10 randomize plasebo kontrollü çalışmanın verilerinin değerlendirildiği 1160 hastayı içeren gözden geçirmede antibiyotikler aktif Crohn hastalığında plaseboya göre daha etkili bulunmuştur. (remisyonunda olmamak için rölatif risk=0.85; %95, CI: 0.73-0.99, p=0.03, NNT=11, %95 CI: 5-200)¹⁷ Gözden geçirmenin dahil ettiği çalışmalarda farklı antibiyotikler tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmıştır. Bu yüzden tek bir antibiyotiği güçlü bir şekilde önermek zordur. Daha etkili tedavi seçeneklerinin bulunması nedeniyle kılavuzlar hafif-orta aktiviteli ileoçekal tutulumlu Crohn hastalığında eğer enfeksiyöz bir komplikasyon yoksa antibiyotik tedavisini önermemektedirler.^{2,14}

Özetle hafif-orta aktiviteli ileoçekal Crohn hastalığında remisyon indüksiyonu budesonid ve/veya 5-ASA tedavisi ile yapılabilir. Budesonid tedavisi hastalığın tutulum yeri nedeniyle uygun değil ise sistemik kortikosteroidler tercih edilir. Remisyon sağlandıktan

sonra tedavisiz izleme devam edilmesi düşünülebilir. Nüks riski yüksek olan veya nüks eden hastalarda ise remisyon elde edildikten sonra idame tedavide İmmunomodülatuar ilaçlar (azatiyoprin, 6-merkaptopurin ve metotreksat) tercih edilir.

Orta-ağır aktiviteli Crohn hastalığında ilaç tedavisi

Orta-ağır aktiviteli Crohn Hastalığı birinci basamak tedavilere yanıt vermeyen veya birden fazla sistemik semptomun bulunduğu durum olarak tanımlanır. Bu grup hastada bulunabilecek sistemik semptomlar arasında ateş, kilo kaybı, karın ağrısı, bulantı-kusma vardır. Ciddi akut faz yüksekliği, demir eksikliği anemisi ve diğer malabsorbsiyon bulguları hastalarda bulunabilir. Sistemik kortikosteroidler bu grup hastalarda ilk tercih edilecek remisyon indüksiyon ilaçlarıdır. Sistemik kortikosteroidlerin etkinliğinin araştırıldığı çalışmaları inceleyen bir gözden geçirmede 8 çalışma analize alınmıştır.¹⁸ Bu çalışmaların 2'si plasebo ve diğer 6'sı 5-ASA ile karşılaştırılmalıdır. Sonuçlara göre aktif luminal Crohn hastalığında kortikosteroidler remisyon indüksiyonunda etkilidir. (RR 1.99; %95 CI:1.51-2.64; p<0.001) Kortikosteroidleri plasebo ile kıyaslayan çalışmalardan birinde NNT=2 (95% CI: 1.6– 3) ve diğerinde NNT=5 (95% CI: 3– 14) bulunmuştur.^{19,20} Bu çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, kortikosteroidler ile elde edilen remisyon oranı plaseboya göre iki kat fazla bulunmuştur. (%60 ve %30) Tedavide prednizolon 40-60mg/gün veya metil prednizolon 32-48mg/gün dozunda başlanır ve semptomların kontrol edilmesine kadar devam edilir. Hastaların büyük bölümü ayakta tedaviyi tolere edebilir ve remisyon sağlanabilir. Fakat yüksek ateş veya oral intoleransı olan hastalarda intravenöz tedavi gerekli olduğundan hastaneye yatış gerekebilir. Klinik yanıt genellikle ilk 2 hafta içerisinde alınır ve yüksek dozda yaklaşık 2-3 hafta devam edildikten sonra kortikosteroid dozu haftada bir 4-5 mg azaltılmaya başlanır. Erken ve hızlı doz azaltılmasının artmış nüks riski ile ilişkili olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.

Thiopurin analogları ile remisyon indüksiyonunun etkinliğinin araştırıldığı, 380 hasta içeren 5 randomize plasebo kontrollü çalışmayı değerlendiren gözden geçirmede, thiopurinler remisyonun indüksiyonunda plaseboya göre anlamlı başarı gösterememiştir.²¹ Bu yüzden thiopurinlerin aktif Crohn hastalığının remisyon indüksiyonunda yeri bulunmamaktadır. Bunun en önemli

sebebi thiopurinlerin etkisinin kortikosteroidlere göre geç başlamasıdır. Ancak kortikosteroidler ile elde edilen remisyonun idamesinin sağlanmasında thiopurin analogları birinci basamakta kullanılırlar. Orta-ağır aktiviteli Crohn hastalarında hafif aktiviteli hastalarda olduğu gibi tedavisiz izlem gibi bir seçenek mevcut değildir. İdame tedavide 5-ASA kullanılmasının da başarı şansı zayıftır ve önerilmemektedir. Bu grup hastalarda remisyonun idamesi için thiopurin analogları tercih edilmelidir. Crohn hastalığında remisyonun idamesinde thiopurin analoglarının etkinliğinin plaseboya karşı değerlendirildiği 2 çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan biri thiopurinlerin lehine diğeri ise aleyhine sonuçlar bildirdiğinden, toplamda 198 hastanın bulunduğu bu iki çalışmanın analizi plaseboya göre thiopurinlerin anlamlı yarar sağlamadığını ortaya koymaktadır.^{20,22} Ancak daha yüksek kalitede tasarlanmış olan çalışma azatiyoprin lehine sonuç bildiren çalışmadır.²² Bunun dışında, azatiyoprin tedavisi altında klinik remisyonda olan hastaların değerlendirildiği 3 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği analizde de azatiyoprine devam edilmesinin nüksü önlediği gösterilmiştir.²¹ (RR=0.39; 95% CI 0.21-0.74) Tüm bu çalışmalar birlikte ele alındığında nüks riskinin plasebo grubunda daha yüksek olduğu bulunmuştur.²¹ (NNT=6, %95 CI 3-14) Bu çalışmaların ve klinik tecrübelerin ışığında thiopurin analogları Crohn hastalığında remisyonun idamesinde birinci basamak ilaçlar olarak kabul edilememektedir. Nüks riski yüksek olan veya daha önce nüks eden hastalarda kortikosteroidlerle birlikte thiopurinler başlanmalıdır. Azatiyoprin 2-2.5 mg/kg/gün, 6-merkaptopurin 1-1.5 mg/kg/gün dozunda kullanılır. İstenmeyen etkiler açısından yakın izlem önemlidir. En sık görülen yan etkiler arasında gastrointestinal intolerans yer alır ancak klinik olarak en önemlileri kemik iliği süpresyonu ve hepatotoksisitedir. Özellikle tedavinin başında ve ilk ay içerisinde hemogram ve transaminaz düzeyleri sık aralıklarla görülmeli, tedavi devam ettiği sürece de periyodik olarak takip edilmelidir. Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tedavi öncesi thiopurin metiltransferaz enzim eksikliği için genotip tayini yapılmasını önermektedir. Bu enzimin eksikliği durumunda ciddi kemik iliği süpresyonuna eğilim vardır. Eğer genotip tayini mevcut değilse, azatiyoprin 50mg/gün dozunda başlanır ve yaklaşık 2 hafta sonra doz artırımına gidilebilir. Genotip tayini yapılabilir ise

thiopurinlerin tam doz olarak başlanmasında sakınca yoktur.

Alternatif olarak metotreksat (25mg/hafta, intramüsküler) aktif Crohn hastalığında remisyona indüksiyonu ve idamesinde tercih edilebilecek bir ilaçtır. Metotreksatın remisyona indüksiyonundaki etkinliğini değerlendiren 2 geniş hasta popülasyonlu plasebo kontrollü çalışma vardır. Toplam 193 hasta içeren bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde metotreksatın etkinliği yönünde bir eğilim olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.²¹ Bu çalışmalardan birinde daha düşük doz (12,5mg/hafta) ve oral yoldan metotreksat verilmiştir ve bu çalışma negatif sonuçlanmıştır.²³ Yüksek doz (25mg/hafta) ve intramüsküler yoldan metotreksatın uygulandığı çalışmada²⁴ 16 hafta tedavi sonunda hastaların %39,4'unda remisyona elde edilirken, plasebo grubunda bu oran %19,1 olarak bildirilmiştir. (p=0.025, RR=1.95, %95 CI 1.09-3.48) Önemli bir nokta ise bu çalışmada tüm hastaların steroid alıyor olmalarıdır. Metotreksatın yararlı olduğu görülen hastaların 20mg/gün ve üzerinde prednizolon alıyor olmaları da dikkat çekicidir. Metotreksatın remisyona idamesindeki yerini araştıran bir plasebo kontrollü çalışmada toplam 76 hasta dahil edilmiş ve remisyondaki hasta oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. (%65 ve %39, p=0.04) Bir hastada remisyona idame edilebilmesi için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 4 olarak bildirilmiştir. (%95 CI 2-25)²⁵ Diğer bir çalışmada 33 kortikosteroid bağımlı Crohn hastasında metotreksat ve plasebo karşılaştırılmış, kortikosteroidlerin kesildiği tedavi grubunda daha düşük nüks oranlarına eğilim saptanmıştır.²⁶ Bu bilgiler ışığında kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte metotreksat 25 mg/hafta dozunda intramüsküler olarak kullanıldığında Crohn hastalarında remisyona indüksiyonu ve idamesinde etkili kabul edilmektedir. Oral yolla kullanımını destekleyen veri bulunmamaktadır. Kanıt düzeyi, uygulama yolu ve potansiyel toksisiteleri nedeniyle çoğunlukla thiopurin analoglarına intolerans gelişmesi durumunda idame tedavide tercih edilir. Ancak thiopurin analoglarına yanıtız hastalardaki yararı yetersizdir. Gebelikte ve gebelik planlayan hastalarda kontrendikedir. Klinik pratikte genel olarak iyi tolere edilen ve güvenilir olan metotreksatın başlıca istenmeyen etkileri arasında bulantı, karaciğer enzim yükseklikleri, infeksiyonlar,

kemik iliği süpresyonu ve interstisyel pnömoni gelir.²⁷ İlacın uzun süreli kullanımının romatizmal hastalıklarda karaciğerde fibrozis gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Fibrozis riski metotreksatın hangi hastalıkta kullanıldığına, dozuna, süresine ve eşlik eden kronik viral hepatit, obezite, diyabet ve alkolizm gibi hastalıklara bağlı olarak değişir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında ise hepatotoksisite riskinin veriler kesin karar vermek için yeterli olmasa da düşük olduğu kabul edilmektedir.²⁸

Kortikosteroid tedaviye dirençli veya İmmunomodülatuvar ilaçlar ile remisyona idamesi sağlanamayan orta-ağır aktiviteli Crohn hastalığında biyolojik ajanlar gündeme gelmelidir. Aktif Crohn hastalığının tedavisinde tümör nekrotizan faktör alfa (TNF) antagonistleri hem remisyona sağlanması hem de idamesinde etkili ilaçlardır.²⁹ Çoğu hastada hastalık aktivitesi birinci basamak tedaviler olan kortikosteroidler ile kontrol altına alınabildiğinden ve remisyona immunomodülatuvar ilaçlar ile idame edilebildiğinden, anti-TNF ilaçlar yeterli doz ve sürede tedaviye rağmen yetersiz cevap alınan hastalarda tercih edilmelidirler. Ancak "top-down" strateji anlatılırken bahsedildiği gibi, başlangıçta kötü prognoz göstergelerine sahip olan hastalarda anti-TNF ilaçlar birinci basamakta kullanılabilir. Bugün için infliksimab, adalimumab ve certolizumab pegol luminal ve fistülizan Crohn hastalığında hem remisyona indüksiyonunda hem de idamesinde kullanımı onaylı olan 3 anti-TNF ilaçtır. Certolizumab pegol, yalnızca Amerika Birleşik Devletleri ve İsviçre'de kullanımı onaylı olduğundan Avrupa'da yaygın olarak kullanıma girmemiştir.

İnfliksimab (Remicade®) kimerik IgG1 tipi monoklonal bir antikor olup, %75 insan, %25 sıçan sekansları içerir. TNF'a karşı yüksek bir özgüllük ve afinite gösterir. İnfliksimab'ın aktif, fistülizan olmayan Crohn hastalığındaki etkinliğini değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Birçok merkezin infliksimab ile ilgili kendi tecrübelerini yansıtan yayımları, bu ilacın klinik pratikteki etkinliğini de ortaya koymuştur. İnfliksimab'ın aktif Crohn hastalığında remisyona indüksiyonu için onay alması, standart tedavilere yanıtız orta-ağır aktiviteli hastalarda yapılan başlıca 2 randomize kontrollü çalışmadan elde edilen verilerin ışığında olmuştur.^{30,31} Targan ve arkadaşlarının çalışması³⁰ ilacın remisyona indüksiyonundaki etkinliğini ortaya

koyarken, ACCENT I çalışmasında³¹ remisyonun idamesindeki yeri belirlenmiştir. İnfliksımab 5mg/kg dozunda intravenöz olarak 2 saatte uygulanır. Uygulama başlangıç, 2 ve 6'ncı haftalarda indüksiyon dozlarının yapılmasını takiben 8 haftada bir 5 mg/kg idame tedavi ile devam eder.

Adalimumab (Humira®) TNF'e karşı oluşturulmuş rekombinant insan IgG1 monoklonal antikordur. Romatoid artrit, psöriatik artrit, ankilozan spondilite kullanımı onaylanmıştır. İnfliksımabdan en önemli farkı intravenöz uygulama gerektirmeyip, subkutan yolla uygulanabilmesidir. İlacın onay alma sürecinde etkili olan 3 ana çalışma (CLASSIC-I, CHARM, and GAIN) mevcuttur. Bu çalışmalarda adalimumabın remisyon indüksiyonu, idame tedavisi ve infliksımaba yanıtızlık veya intolerans gelişmesi durumlarındaki etkinlikleri araştırılmıştır.³²⁻³⁴ CLASSIC-I'in takip çalışması olan CLASSIC-II'de remisyon elde edildikten sonra adalimumabın idame tedavide de etkin olduğu gösterilmiştir.³⁵ Adalimumab için Crohn hastalığında önerilen doz subkutan olarak başlangıçta 160 mg, 2. haftada 80 mg ve sonrasında 2 haftada bir 40 mg'dır.

Certolizumab pegol (Cimzia®) TNF'a karşı oluşturulmuş Fab fragmanı polietilen glikole bağlı bir insan monoklonal antikordur. Polietilen glikol yarı ömrünün uzun olmasını sağlar. In vitro bir çalışmaya göre TNF'a infliksımab ve adalimumaba göre daha yüksek bir afinite ile bağlanır.³⁶ Diğer anti-TNF ilaçlardan bir diğer farkı Fc bölgesi içermemesidir. Bu nedenle kompleman yolunu aktive etmez ancak bu özelliğin klinik olarak ne gibi farklılıklara yol açtığı bilinmemektedir. Certolizumab pegol'ün Crohn hastalığı tedavisinde onay alması 2 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır.^{37,38} İlaç remisyon indüksiyonunda ve idamesinde etkin bulunmuştur. Önerilen uygulama dozları başlangıçta, 2 ve 4'üncü haftalarda 400mg indüksiyon ve sonrasında ayda bir 400 mg idame olarak bildirilmiştir.

Hangi anti-TNF ilaç tercih edilirse edilsin aktif veya latent tüberküloz varlığının araştırılması çok önemlidir. Latent tüberküloz varlığında zamanında profilaksi başlanması istenmeyen hayati tehdit edici tüberküloz komplikasyonlarını önleyebilir. Biyolojik ilaçlar bir grup olarak çok başarılı bir etkinlik ve güvenilirlik profiline sahip olmakla birlikte, beklenen klinik yanıt ve remisyon oranları sırasıyla %50-60 ila %30-40

arasında değişir. Orta-ağır aktiviteli Crohn hastalığında medikal tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda ameliyat ile tedavi seçenekleri gecikmeden göz önünde bulundurulmalıdır. Hatta bazı yazarlar seçilmiş bazı kısa segment tutulumlu ve/veya obstrüksiyon semptomlarının olduğu hastalarda standart tedavilere yanıtızlık söz konusu ise, biyolojik tedavilerden önce ameliyat ile rezeksiyon seçeneğinin gündeme gelmesini önermektedirler. Bu grup hastalarda ameliyat kararı için eşğin düşük tutulması güvenli ve maliyet-etkin bir yaklaşım olarak da kabul edilebilir. Crohn hastalarının takip ve tedavisindeki en önemli prensiplerden birisi tıbbi ve ameliyat seçeneklerin hasta ile daha ilk teşhis konulduğu andan itibaren ve tüm takip boyunca tartışılmasıdır. Hastalar tedavi seçenekleri, avantajları ve dezavantajları konusunda bilgilendirilmelidirler. Ameliyat ile tedavi için endikasyon ve zamanlama, hasta özellikleri kadar hastanın tercihlerine ve tabii ki medikal ve ameliyat ekibinin ortak kararına göre şekillendirilmelidir.

Ağır ve fulminan Crohn hastalığında tedavi

Ağır-fulminan Crohn hastalığı, yeterli medikal tedaviye rağmen klinik yanıt alınamayan, yüksek ateş, şiddetli bulantı-kusma, karın ağrısı gibi ağır sistemik semptomların devam ettiği, intestinal obstrüksiyon, peritoneal irritasyon bulguları ve karın içi apse gibi komplikasyonların eşlik edebildiği klinik durumları ifade eder. Bu hastalar durumun aciliyeti, hastaların tıbbi durumlarının karmaşıklığı ve yüksek komplikasyon riski nedeniyle mutlaka hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. İntestinal obstrüksiyon, karın içi apse veya peritoneal irritasyon bulguları varlığında karın görüntülemeleri (ayakta direkt karın grafisi, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi) ve ameliyat konsültasyonu zaman geçirilmeden yapılmalıdır. Karın içi apse varlığı uygun geniş spektrumlu antibiyoterapi yanında ameliyat ile veya radyolojik drenajı gerektirir. Karın içi apsenin boyutu eğer 3 cm'nin üzerinde değil ise radyolojik yardım ile aspirasyon uzun süreli drenaja tercih edilebilir. Aksi takdirde uzun süreli drenaj ve gerektiğinde irrigasyona izin verecek bir dren yerleştirilmesi tercih edilmelidir. Tercih edilecek antibiyotikler özellikle enterik mikroorganizmaları, gram negatif ve anaerobik bakterileri kapsamalıdır. Genellikle bu amaçla klinik pratikte en çok kullandığımız

intravenöz antibiyotikler seftriakson/siprofloksasin + metronidazol'dür. Bu tabloda prezente olan bir hastada karın içi apse ve fistülizan hastalık varlığı ekarte edildikten sonra tercih edilecek birinci basamak medikal tedavi intravenöz kortikosteroidlerdir (40-60 mg metil prednizolon veya eşdeğeri). Hasta kortikosteroid tedaviye yanıtız ise veya İmmunomodülatuvar tedavi ile idame başarısız ise tek medikal tedavi seçeneği biyolojik ilaçlardır.

Oral, özofageal ve gastroduodenal Crohn hastalığında tedavi

Crohn hastalığında gastroduodenal tutulum nadir görülmektedir. Literatürde bildirilen üst gastrointestinal tutulum insidansı farklı serilerde %0.5-13 gibi oranlarda değişkenlik göstermektedir.³⁹ Bildirilen en geniş serilerden birinde proksimal tutulum 940 hastanın 72'sinde (%7.7) bildirilmiştir.⁴⁰ Bu hastaların büyük bir kısmında distal ince bağırsak ve/veya kolon tutulumu da görülebilir. Gastroduodenal Crohn hastalığı çoğunlukla distal antrum ve duodenumda lezyonlarla karşımıza çıkar. Klinik prezantasyon Helikobakter pilori-negatif ülser hastalığına benzemektedir. Bu yüzden ilk tanı esnasında proksimal tutulum peptik ülser hastalığı ile rahatlıkla karışabilir. Proton pompa inhibitörleri ile klinik düzleme sağlanabilir ancak klinik remisyon için kortikosteroid tedavi sıklıkla gereklidir. Budesonid ve 5-ASA formülasyonları ilaç dağılım özellikleri nedeniyle gastrointestinal traktusun üst segmentlerinde etkili değildirler. Hastaların büyük bölümünde standart kortikosteroid tedavi ile remisyon elde edilirken, remisyonun idamesi için İmmunomodülatuar ilaçlar hemen her zaman gerekecektir. Bir çalışmada gastroduodenal tutulumlu Crohn hastalarının %90'ından fazlasında medikal tedavi ile remisyon elde edilebildiği bildirilmiştir.⁴¹ Standart medikal tedaviye yanıtız hastalarda ise anti-TNF tedaviler en önemli tedavi seçeneğidir.

Kolonik tutulumlu Crohn hastalığında tedavi

Hafif aktiviteli kolonik tutulumlu Crohn hastalığı sulfasalazin veya diğer 5-ASA'lar ile tedavi edilebilirler. Ancak orta-ağır aktiviteli birçok hastada remisyonun indüksiyonu için kortikosteroid tedaviye ihtiyaç duyulur. Daha önce bahsedildiği gibi 5-ASA kullanımı kolonik tutulumlu Crohn hastalığında da ECCO kılavuzu

tarafından önerilmemektedir.² Çok yeni bir meta-analizde 5-ASA'ların plaseboya göre remisyon indüksiyonunda ılımlı derecede daha fazla etkili olduğu bildirilmiş ancak idame tedavide yararları gösterilememiştir.¹³ Ancak 5-ASA'lar diğer ilaçlara göre daha güvenilir olmaları nedeniyle Crohn hastalığında kolaylıkla reçetelenmektedirler. Biz 5-ASA'ların hafif aktiviteli kolonik tutulumlu Crohn hastalığında remisyon indüksiyonunda kullanımının denemesi gerektiğini düşünmekteyiz. Kolonik tutulum varlığında 5-ASA'ların özellikle kolon kanserine karşı potansiyel kemopreventif etkileri olması nedeniyle idamenin sağlanmasında beklenti olmasa dahi uzun süreli kullanımları önerilebilir. Ancak kolon kanserine karşı kemoprevansiyon düşüncesi de günümüzde halen tartışmalıdır.⁴² Sol kolon tutulumlu hastalarda topikal 5-ASA preparatlarının kullanılması da yaygın bir uygulama olmakla birlikte, bu yaklaşımı destekleyen veriler de yetersizdir.

Sistemik kortikosteroid tedavi kolonik tutulumlu Crohn hastalığında da çok etkilidir ve remisyon indüksiyonunda ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Budesonid içeren preparatların ise kolonik tutulumda yeri bulunmamaktadır. Özellikle azatiyoprin ve 6-merkaptopurin olmak üzere immunomodülatuvarlar hastalığın diğer formlarında da olduğu gibi idame tedavide birinci basamakta kullanılırlar.

Antibiyotiklerin kolondaki bakteriyel antijenlerin azaltılması yoluyla abartılı inflamatuvar yanıtı düzeltebileceği düşüncesiyle bu ilaçlarla klinik çalışmalar yapılmıştır. Antibiyotiklerin Crohn hastalığındaki yeri ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda birçok farklı antibiyotik tek başına veya kombinasyon tedavileri halinde kullanılmışlardır. Çalışmalarda en çok araştırılan antibiyotikler arasında başlıcaları metronidazol, siprofloksasin, rifaksimin ve anti-mikobakteriyel ilaçlardır. Yakın tarihli bir meta-analizde antibiyotiklerin özellikle kolonik tutulumda ılımlı bir etkinliği olduğu bildirilmiştir.¹⁷ American Collage of Gastroenterology İBH Çalışma Grubu'nun yaptığı bir gözden geçirmeye göre antibiyotikler Crohn hastalığında yararlı gözükmeyle birlikte kanıt düzeyi düşüktür ve bu nedenle Crohn hastalığında antibiyotiklerin kullanımı önerilmemiştir.¹⁴ Günlük pratikte kolonik tutulumlu Crohn hastalığında dahi yalnızca antibiyotik tedavisi ile remisyon elde

etmek gerçekçi bulunmamaktadır. Antibiyotikler ile semptomatik düzelme elde edilebilir. Remisyonu sağlamak ve idame ettirmek için daha etkili ilaçların olması ve uzun vadede bakteriyel direnç gelişmesi nedeniyle antibiyotiklerin enfeksiyöz komplikasyonlar, ince bağırsak bakteriyel aşırı gelişime bağlı semptomlar veya perianal fistülizan hastalık dışında Crohn hastalığı tedavisinde yeri bulunmamaktadır.

Kolonik tutulumlu Crohn hastalığında kortikosteroide yanıtızsızlık veya idame tedavide başarısızlık olması durumunda anti-TNF tedavi veya ameliyat seçenekleri hasta ile tartışılmalıdır. Bazı durumlarda kolonik tutulum çok şiddetli olabilir ve etkili bir medikal tedavinin güvenle uygulanabilmesinden önce tutulan segmentin rezeksiyonu gerekebilir.

Perianal ve fistülizan hastalık

Perianal tutulum ve fistülizan/penetran davranış Crohn hastalarının yaklaşık 1/3'ünde görülebilir. Perianal tutulum karşımıza anal fissürler, ülserler, perianal apse ve fistüller ile çıkabilir. Anal fissür veya ülser ile başvuran hastalarda öncelikli hedef semptomatik yanıt almaktır. Bu amaçla oturma banyoları ve lokal tahrişi azaltmak amacıyla diyareyi azaltıcı medikal tedaviler kullanılır. Anal bölge temiz ve kuru tutulmalıdır. Hastalık kontrolünü sağlayıcı anti-inflamatuvar ve immunosüpresif tedaviler semptomatik tedaviler ile birlikte kullanılır.

Fistülizan hastalık Crohn hastalığının tedavisinde karşılaşılan en büyük zorlukların başında gelmektedir. Hastaların önemli bir bölümü Crohn hastalığı tanısı konulmadan önce fistülizan hastalık semptomları yaşayabilirler.¹ Fistülizan hastalık klasik olarak perianal ve perianal dışı olarak 2 ana grupta incelenebilir. Perianal dışı fistülizan hastalık diğer viseral boşluklu organlar veya bağırsak anslarına oluşan fistüller ile ilişkilidir. Enterovezikal, enterorektovajinal, enteroenteral, enterokolonik ve enterokütanöz fistüller bunlar arasında sayılabilir.⁴³ Fistülizan Crohn hastalığı hayat kalitesini ileri derecede olumsuz etkileyen, tedavisi zor bir hastalık seyri demektir.

Tüm Crohn hastalarında perianal semptomların varlığı sorgulanmalı ve gerekirse görüntüleme ile değerlendirilmelidir. Komplikasyonların önlenmesi veya erken tanınması için zamanında teşhis önemlidir. Küçük bir perianal apse veya sıvı koleksiyonu eğer 1-2 cm'den daha küçük ise drenaj gerektirmeyebilir. Bu

hastalarda antibiyotik tedavisi ile semptomlar kontrol altına alınırken İmmunomodülatuvar tedavi ile idame sağlanır. Medikal veya ameliyat ile tedavi kararını belirleyen en önemli faktör fistüllerin basit veya komplike fistül olarak sınıflandırılmasıdır. Basit fistüller düşük seviyeli (linea dentatanın altında kalan), tek bir ağızdan açılan, apse ve internal yapılar ile ilişkisi bulunmayan fistüllerdir. Komplike fistüller ise yüksek seviyeli, genellikle ağırlı olan fistüllerdir. Sıklıkla birden fazla fistül veya apse lokülasyonu ile ilişki söz konusudur. Birden fazla orifisten dışa açılabilirler. Perianal apse, anorektal darlık, internal yapılar açılma (rektovajinal, rektovezikal), rektal inflamasyon varlığında mutlaka komplike bir fistülden bahsedilmelidir. Tanımlanması özellikle bu fistüllerin anal darlık, sfinkter işlev bozukluğu gibi komplikasyonlara açık olmasından dolayı önemlidir. Tek başına medikal tedaviyle yanıt alma şansı düşüktür. Bu yüzden komplike fistül varlığında ameliyat ile tedavi seçenekleri uygulanmalıdır.

Fistüllerin değerlendirilmesinde kullanılan tanısal yöntemler arasında anestezi altında muayene, fistülografi, pelvik manyetik rezonans (MR) inceleme, anorektal ultrasonografi vardır. Perianal semptomu olan tüm hastalarda bu görüntüleme yöntemlerinden biriyle, özellikle pelvik MR veya anorektal ultrasonografi gibi invazif olmayan teknikler ile inceleme yapılmalıdır. Özellikle anorektal ultrasonografi tecrübeli bir klinisyenin elinde çok yararlı bilgiler verebilir. Klinik ve görüntüleme bulguları sonucunda komplike perianal fistül tanısı konduğunda antibiyotik tedavisi ve apse drenajı birinci basamak tedavi olmalıdır. Apsenin drenajı sonrası nüksün önlenmesi için çoğu vakada medikal tedavi ile birlikte gevşek seton uygulaması gerekir. Gevşek seton fistül açıklığının korunmasını ve yeterli drenajın devam etmesini sağlayarak yeni apse formasyonunu önler. Aynı zamanda primer semptom olan ağrının azalmasında yardımcı olur. Kesici seton ve fistülotomi uygulamaları Crohn hastalarında sfinkter işlevlerini bozma riski nedeniyle önerilmez. Komplike fistül varlığında ameliyat ile tedavinin yanında medikal tedavinin optimize edilmesi gereklidir. Ameliyat ile seton uygulaması medikal tedavinin etkisi görülünceye kadarki dönemde semptomatik rahatlama ve komplikasyonların önlenmesinde etkilidir. Seton 3-6 ay veya daha uzun süre kalabilir. Vizitlerde fistül debisi

ve açıklığında azalma olup olmadığı değerlendirilerek ilk 3 ay sonunda seton çıkarılabilir. Ancak birçok vakada daha uzun süre kalması gerektiği gibi tam iyileşme de elde edilemeyebilir.

Crohn hastalığında remisyona induksiyon tedavisi olarak hemen her klinik durumda birinci tercih olan kortikosteroidlerin fistülizan hastalıkta yeri bulunmamaktadır. Kortikosteroid tedavi ile fistüllerin kapanması gecikmekte ve ameliyat ihtiyacı artmaktadır.⁴⁴ Fistülizan hastalıkta ilk tercih edilecek ilaçlar, destekleyen literatür verisi kısıtlı da olsa antibiyotiklerdir. Tedaviye yanıt fistüllerin drenajında azalma, kesilme veya tam fistül kapanması olarak sınıflandırılabilir. Antibiyotik tedavi ile hastaların hemen hemen %50'sinde yanıt almak mümkünken tam yanıt çoğu hastada elde edilemez.

Bu konuda en çok çalışma yapılan antibiyotikler metronidazol ve siprofloksasindir. Bernstein ve arkadaşlarının çalışmasında metronidazol 750-1500 mg/gün dozunda kullanıldığında hastaların önemli bir bölümünde 4-8 haftada yanıt alınabilmiştir.⁴⁵ Ancak tedavi kesildiğinde nüks kaçınılmazdır ve bu yüzden tedavinin 3-4 aya kadar uzatılması önerilir. Diğer bir plasebo kontrollü çalışmada topikal metronidazolün etkinliği araştırılmış ve tedavi grubunda daha az perianal akıntı bildirilmiştir. Ancak hayat kalitesi ve Perianal Crohn hastalığı Aktivite İndeksi'nde (Perianal Crohn's Disease Activity Index) anlamlı düzelmeye olmamıştır.⁴⁶ Çeşitli çalışmalarda⁴⁷ siprofloksasin kullanımının tek başına veya metronidazol ile kombine edildiğinde etkili olduğu gösterilmişse de randomize kontrollü çalışmalar yetersizdir. Yakın tarihli bir randomize kontrollü çalışmada perianal fistülizan hastalıkta metronidazol ve siprofloksasinin etkinliği araştırılmıştır⁴⁸. Her iki antibiyotik de ne remisyona ne de idame tedavide anlamlı yarar sağlamıştır. Literatür verileri yetersiz de olsa, klinik tecrübeler antibiyotiklerin semptom kontrolünde etkili olduğunu göstermektedir. Tedavi kesildikten sonra nüks kaçınılmaz olduğundan idame tedavi kesinlikle gerekmektedir. İdame tedavide azatiyoprinin etkinliğini araştıran bir çalışmada perianal fistülizan Crohn hastalığı tanısıyla izlenen 52 hastaya antibiyotik tedavisi verilmiştir. Antibiyotik ile eş zamanlı olarak azatiyoprin verilen grupta 20. haftada daha iyi yanıt alınmıştır.⁴⁹

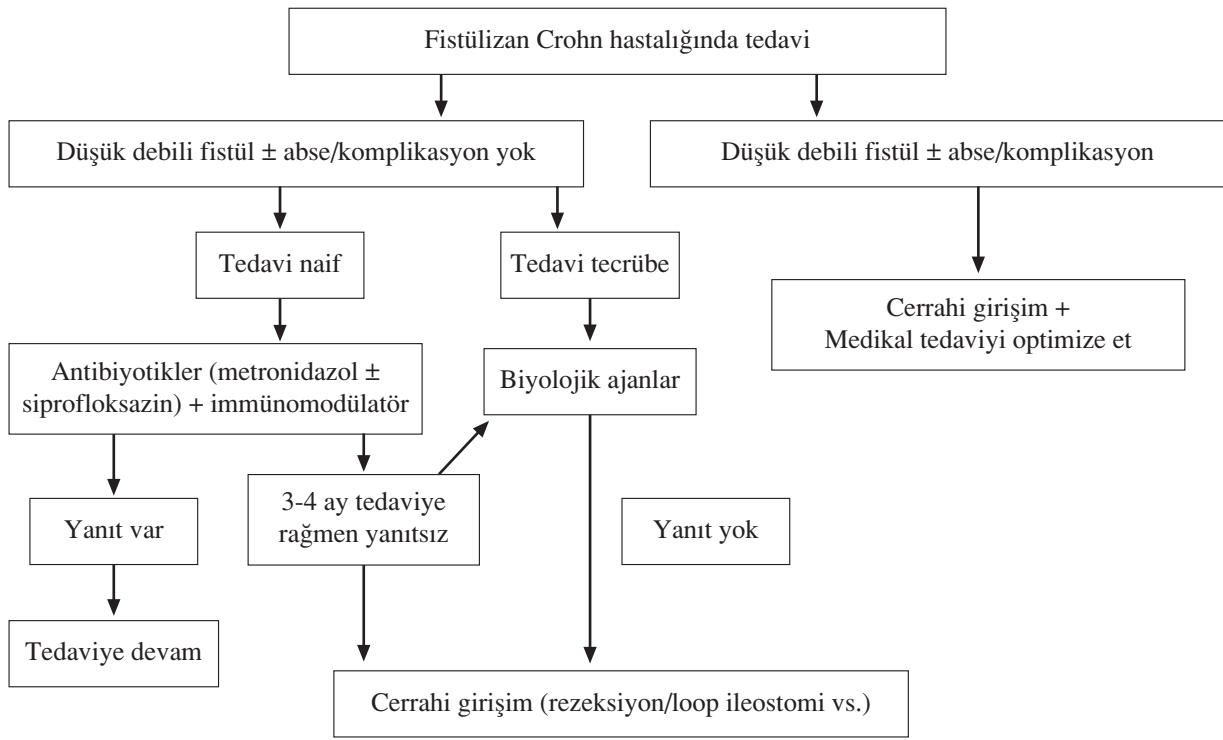
Son kılavuzların^{14,43} önerilerinin ışığında fistülizan perianal hastalıkta antibiyotik tedavi (metronidazol

ve/veya siprofloksasin) ile birlikte immunomodülatör tedavi (azatiyoprin 2-2.5mg/kg) birlikte başlanmalıdır. Eğer klinik yanıt alınırsa yaklaşık 3-6 ay süren kombinasyon tedavisi sonrası antibiyotiklerin kesilmesi gündeme gelir. İdame tedavi altında nüks gelişmesi durumunda biyolojik ajanlar kullanılmalıdır. İnflamatuvar hastalıkta Crohn hastalığında onaylı 3 anti-TNF ilaç da kullanılabilirken, perianal fistülizan hastalıkta etkinliği gösterilmiş olan yalnızca infliksimab ve adalimumabdır. Bu konudaki etkinliği ilk gösterilen anti-TNF olan infliksimabın fistül kapanması ve elde edilen yanıtın idamesi konusunda başarılı olduğu randomize kontrollü bir çalışmayla gösterilmiştir.⁵⁰ ACCENT II çalışmasının sonuçları da bu bulguları destekler niteliktedir.⁵¹ Buna göre perianal fistülizan hastalıkta 14. haftada yanıt oranı %69 ve 54. haftada remisyona oranı %36 olarak bildirilmiştir.

Adalimumabın idame tedavideki etkinliğini araştıran CHARM çalışmasında 33 117 perianal tutulumlu Crohn hastasına 80/40mg adalimumab ile induksiyon uygulanmış, sonrasında hastalar 40 mg haftada bir, 40 mg 2 haftada bir ve plasebo kollarına randomize edilmişlerdir. Bir yıl süreyle tedavi edilen hastalarda fistül remisyona oranları 26'ncı ve 56'ncı haftalarda adalimumab uygulanan hastalarda plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla; %30 ve %13, %33 ve %13). Adalimumabın perianal hastalıktaki etkinliği açık etiketli bir çalışmada da gösterilmiştir. Bu çalışmada takip sonunda kısmi ve tam yanıt oranları %35 ve %41 olarak bildirilmiştir.⁵²

Certolizumab pegolün temel çalışmaları olan PRECISE I ve II'de fistülizan hastalık subgrubunun analizi yapıldığında anti-TNF ve plasebo kollarındaki remisyona oranları benzer bulunmuştur.^{28,29} Mevcut durumda certolizumab pegolün fistülizan hastalıkta kullanımını destekleyen randomize kontrollü bir literatür verisi bulunmamaktadır.

Genel yaklaşım olarak fistülizan Crohn hastalığında multidisipliner yaklaşım önemlidir. Hastanın takibinde gastroenterolog ve cerrahın işbirliği sağlanmalıdır. Birçok vakada eşlik eden apsenin drenajı, seton uygulanması ve hastalıklı bağırsak segmentinin rezeksiyonu gibi ameliyat yöntemlerine ihtiyaç duyulması kaçınılmazdır. Fistülizan hastalıkta tedavi algoritmi şekil 1'de özetlenmiştir.

Şekil 1. Fistülizan Crohn hastalığında tedavi algoritmi.

Stenozan Crohn hastalığında ilaç tedavisi

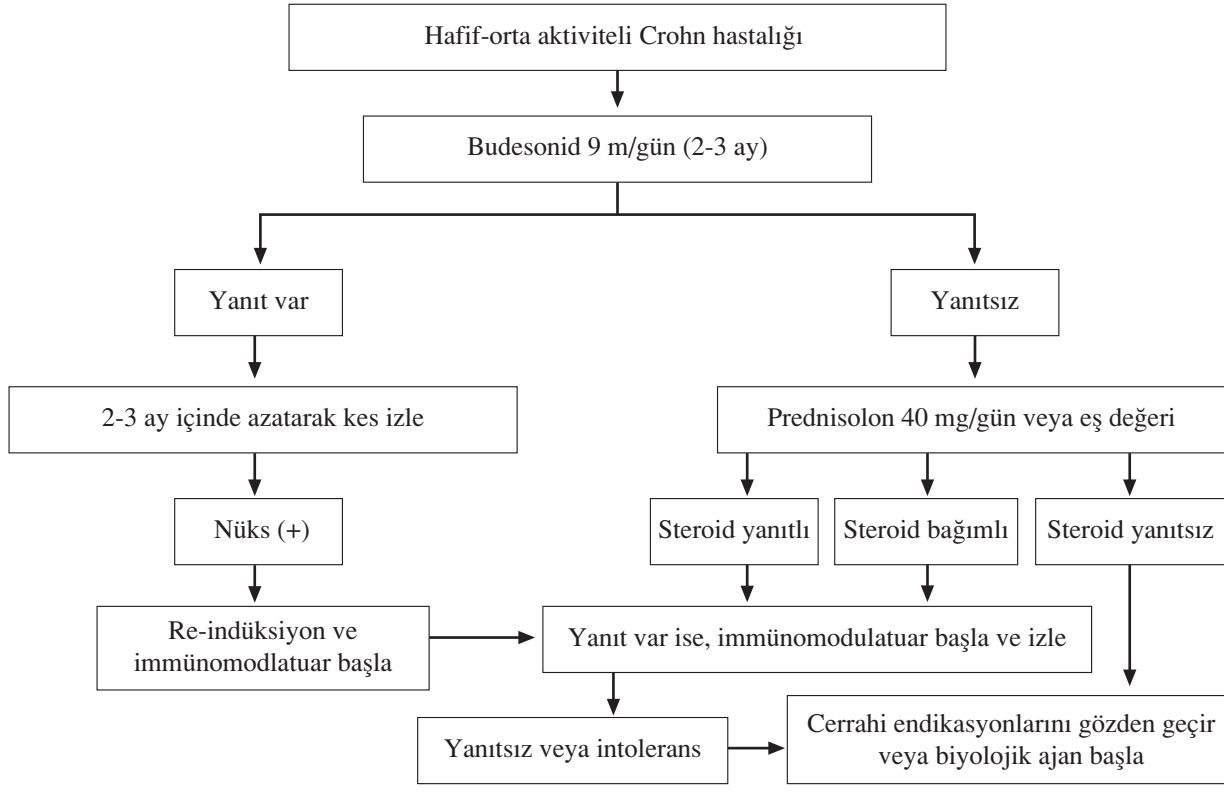
Crohn hastalığında darlık gelişmesi sık karşılaşılan bir sorundur. Bu tip hastalar komplikasyon gelişimi için yüksek risk altında olup, acile sık başvuru ve hastaneye yatış ihtiyacı gösterebilirler. Başvuru semptomları hafif ve ataklar halinde olabilir. En sık görülen semptomlar arasında karın ağrısı, bulantı ve kusma vardır. Hastalar daha akut ve ileus gibi ağır klinik tablolarla da başvurabilirler. Basit bir ayakta direkt karın grafisi tanı ile ilgili önemli ipuçları verebilir. Bunlar arasında ince bağırsakta hava izlenmesi, hava sıvı seviyelenmeleri ve genişlemiş bağırsak anslarının olması sayılabilir. İnce bağırsak pasaj grafisi, enteroklizis, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans (MR) gibi daha ileri görüntüleme yöntemleri obstrüksiyonun yerini ve şiddetini belirlemede yararlı olabilir. Acil vakalarda medikal tedavinin esası nazogastrik dekompresyon, sıvı replasmanı, parenteral beslenme ve infeksiyon varlığında antibiyotik tedavisi olarak özetlenebilir.

Tıkanıklık semptomları olan ve görüntüleme ile darlığın seviyesi belirlenen hastada bundan sonra

cevaplanması gereken soru bu darlığın ön planda inflamatuvar ya da fibrotik bir darlık olup olmadığıdır. Bu soruya verilen cevaba göre sonraki tedavi stratejisi şekillenecektir. İnflamatuvar darlığın ön planda olduğu bir hastada medikal tedavi ile yanıt almak mümkün olabilirken, aksi durumda ameliyat ile tedavi kaçınılmaz olacaktır. Gadoliniumlu MR inceleme ile darlığın natürü konusunda fikir sahibi olunabilir. Tüm bilgiler elde edildikten sonra tedavi kararı darlığın türüne, yerleşimine, uzunluğuna, eşlik eden fistül veya apse gibi komplikasyonların varlığına göre şekillendirilir. Eğer semptomatik bir darlık endoskopik olarak ulaşılabilir bir mesafede yer alıyorsa ve darlık uzunluğu 5 cm'den kısa ise endoskopik balon dilatasyon uygun bir tedavi yöntemidir. Ancak delinme riski nedeniyle 24 saat ameliyat tedavisine erişim bulunan merkezlerde uygulanabilmektedir. Balon dilatasyon sonrası başarı şansı %80 ve delinme riski %2 olarak bildirilmektedir.² Başarılı bir dilatasyon ile ameliyat tedavisi ihtiyacı ortadan kalkabilir veya ameliyat tedavisi geciktirilebilir.

Stenozan Crohn hastalığında medikal tedavinin etkinliğini özel olarak değerlendiren randomize kontrollü

Şekil 2. Hafif-orta aktiviteli Crohn hastalığında tedavi algoritmi.



çalışma bulunmamaktadır. Medikal tedavi tüm hastalarda özellikle yüksek CRP ve endoskopik olarak aktif hastalık varlığında optimize edilmelidir. İnflamatuvar bir darlığın tedavisinde birinci basamak tedavi enfeksiyöz komplikasyonlar ve fistülizan hastalık dışlandıktan sonra kortikosteroidlerdir. Kortikosteroide yanıtız vakalarda anti-TNF tedaviler tek alternatiftir.

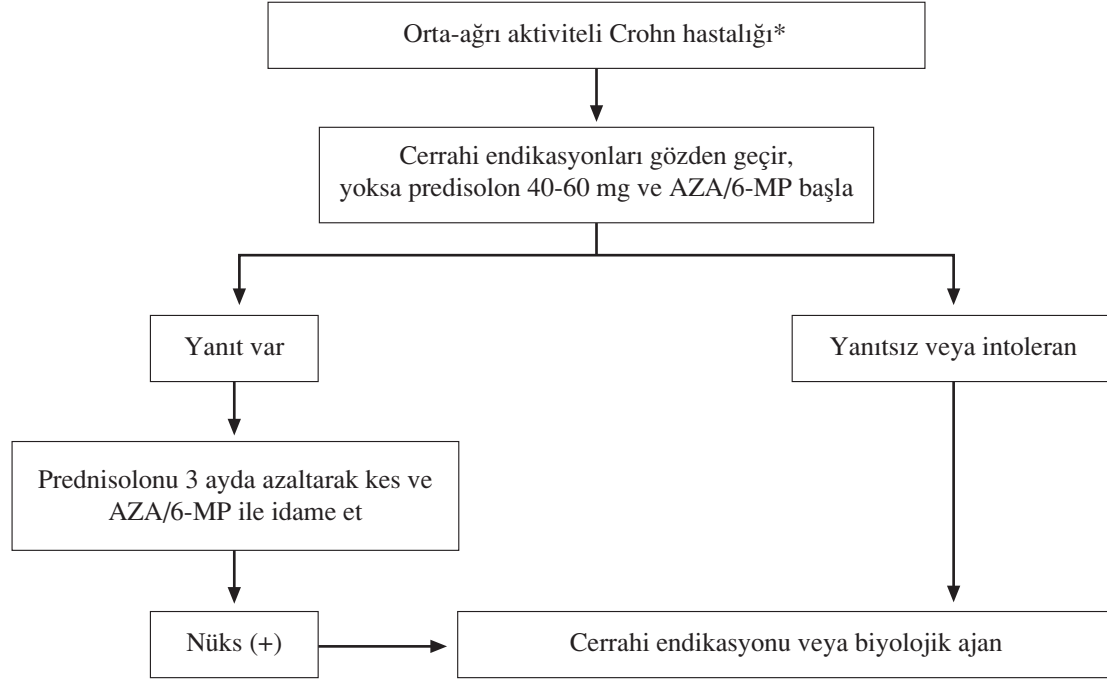
Crohn hastalığında post-operatif nüksün önlenmesi

Crohn hastalığında tanıdan sonraki ilk 10 yıl içerisinde herhangi bir ameliyat tedavisi ihtiyacının ortaya çıkma ihtimali %70'ler civarındadır.⁵³ Ancak hastalıklı segmentin ameliyat ile rezeksiyonu ülseratif kolitte olduğu gibi hastalığın kürü ile sonuçlanmaz. Ameliyat ile rezeksiyon sonrası Crohn hastalığının nüksü çok sıktır. İleoçekal rezeksiyon sonrası endoskopik nüks ilk yılda %88⁵⁴ ve semptomatik nüks %25 düzeyinde bildirilmiştir.⁵⁵ Crohn hastalığında ameliyat sonrası nüksün önlenmesi konusunda halen belirsizlikler vardır ancak herkesin üzerinde uzlaştığı nokta bir profilaksinin mutlak gerekli olduğudur. Profilaktik

tedavinin gerekli olmadığı hastalar opere olan Crohn hastalarının ancak çok az bir kısmı olabilir. Çoğu hasta için, özellikle ameliyat sonrası nüks için tanımlanmış risk faktörlerinden herhangi birine sahip bir hasta için profilaktik tedavi uygulanması mutlaka gereklidir. Bu risk faktörleri arasında genç yaş, sigara içimi, fistülizan/perianal hastalık, yaygın ince bağırsak tutulumu ve erken ameliyat ihtiyacı yer alır.⁵³ Ameliyattan sonraki ilk yıl içerisinde hastalık aktivitesinin endoskopik (ileokolonoskopi) olarak değerlendirilmesi nüksün tanınmasında büyük önem taşımaktadır.

5-ASA formülasyonlarının nüksün önlenmesindeki etkinliği plaseboya göre biraz daha iyi gözükmektedir. Yakın tarihli bir meta-analizde 5-ASA tedavisinin ameliyat sonrası nüksü önlemedeki etkinliğini inceleyen 9 randomize kontrollü çalışma analiz edilmiştir.⁵⁶ Bu analizde 7 çalışma 5-ASA'yı plasebo ile diğer 2 çalışma thiopurin analoglarıyla karşılaştırmıştır. Nüksün önlenmesinde 5-ASA plaseboya göre daha etkili bulunurken (OR 0.68, %95 CI, 0.52 to 0.90), thiopurinler

Şekil 3. Orta ağır aktiviteli Crohn hastalığında tedavi algoritmi.



*Biyolojik ajanlar ile top-down tedavi stratejisi risk faktörlerine sahip seçilmiş hastalarda daha uygun olabilir.

ile benzer etkinlikte bulunmuştur. (OR 1.08 %95 CI, 0.63 to 1.85) Ancak yazarlar 1 hastada nüksün önlenmesi için 5-ASA ile tedavi edilmesi gereken hasta sayısının 16-19 olması nedeniyle bu tedavinin maliyet etkinliğini sorgulamışlardır. Analize dahil edilen çalışmalardan yeterince güçlü olanlarının etkinlik farkına işaret etmemesi ve negatif çalışmaların yayınlanmamış olabileceği düşüncesi bu sonuçlara kuşkuyla bakılmasına neden olmaktadır. Sonuçta 5-ASA'ların nüksün önlenmesinde plaseboya etkili olduğu ancak etkinliğin düşük olduğu söylenebilir.

Kortikosteroidlerin ameliyat sonrası nüksün önlenmesinde yeri bulunmamaktadır. Bir meta-analizde 3 randomize kontrollü çalışma dahil edilmiş ve kortikosteroidlerin ameliyat sonrası klinik nüksün önlenmesinde etkili olmadığı gösterilmiştir.⁵⁷ Budesonidin de nüksün önlenmesinde sistemik kortikosteroidler gibi yeri bulunmamaktadır.⁵⁸

Antibiyotiklerin özel olarak postoperatif nüksün önlenmesindeki etkinliğinin araştırıldığı 2 çalışma mevcuttur. İlk çalışmada (1995) küratif ileal rezeksiyon uygulanan 60 hasta dahil edilmiş, hastalar 3 ay boyunca

metronidazol (20mg/kg/gün) ve plasebo gruplarına randomize edilmiştir.⁵⁹ İzlemin 1. yılının sonunda semptomatik nüks oranları tedavi grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. (%4 ve %25) Ancak 2. ve 3. yılların sonundaki fark anlamlılığını kaybetmiştir. Diğer çalışmada 80 hasta ornidazol 1gr/gün veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir.⁶⁰ İzlemin 1. yılında klinik ve endoskopik nüks oranları sırasıyla tedavi ve plasebo grubunda %7.9 ile %37.5 (p=0.0046) ve %53.6 ve %79 (p=0.037) bulunmuştur. Her iki çalışmanın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde nitroimidazol antibiyotiklerin klinik (RR 0.23; %95 CI 0.09-0.57, NNT = 4) ve endoskopik nüksü (RR 0.44; %95 CI 0.26-0.74, NNT = 4) önlemede plaseboya göre belirgin üstün oldukları ortaya konmuştur.⁶¹ Klinik uygulamada metronidazol 750-1500 mg/gün, ornidazol 1000 mg/gün dozlarında ameliyattan hemen sonra başlanmak ve 3 ay süreyle devam edilmek üzere verilir. Nitroimidazollerin daha uzun süreler devam edilmesi mümkün ise de genellikle istenmeyen etkiler nedeniyle bu mümkün olmamaktadır.

Thiopurin analogları ameliyat sonrası nüksün

önlenmesinde profilaktik tedavinin belkemiğini oluştururlar. Thiopurinlerin nüksün önlenmesindeki etkinliğini araştıran çalışmaların değerlendirildiği 2 önemli meta analizde hem klinik hem de endoskopik nüksün önlenmesinde plaseboya göre üstün oldukları ortaya konmuştur.^{62,63} Thiopurinlerin ameliyat sonrası ilk 3 ay metronidazol ile kombinasyonunun nüks oranlarını azalttığı da randomize kontrollü bir çalışmayla gösterilmiştir. Buna göre thiopurin + antibiyotik kullanan hastalarda nüks oranı %43.7, yalnız antibiyotik kullanılan hastalarda ise %69'dur. (p=0.048)

Biyolojik ajanlar ile ameliyat sonrası nüksün önlenmesi yeni bir konsepttir ve 24 hastayı içeren bir randomize kontrollü çalışma dışında kontrollü veri yoktur. Bu küçük çalışmada ileokolonik rezeksiyon sonrası infliksimab alan hastalarda plaseboya göre daha az endoskopik nüks geliştiği gösterilmiştir (%9.1 ve %84.6, p<0.001).⁶⁴ 12 hastayı içeren bir post-operatif gözlemsel çalışmada hastalar klasik infliksimab indüksiyon ve idame dozlarıyla 24 ay boyunca tedavi edilmiş ve tedavi kesildikten sonraki ilk 4 ay içerisinde 12 hastanın 10'unda endoskopik nüks saptanmıştır. Nüks eden 10 hastaya tekrar 3 mg/kg dozunda infliksimab 8 haftada bir başlandığında 1 yılda endoskopik düzelme sağlanabilmiştir.

Bu literatür verileri ışığında Crohn hastalığında ameliyat sonrası nüksün önlenmesinde ilk basamak tedavi 3 ay süreyle metronidazol 750-1500 mg/gün ve uzun süreli thiopurin analogu tedavisinin birlikte başlanmasıdır. Thiopurin analoglarının ne zaman kesilebileceği konusunda veriler yetersizdir ve çoğunlukla kesilmesi önerilmemektedir. Postoperatif nüksün önlenmesinde infliksimab ile ilgili veriler yetersiz de olsa cesaret verici gözükmektedir. Özellikle tekrarlayan ameliyat ihtiyacı olan veya ameliyat öncesi thiopurin analoglarıyla idamenin başarısız olduğu anlaşılan hastalarda biyolojik ajanlar gündeme gelmelidir. ECCO kılavuzuna göre ince bağırsak rezeksiyonu uygulanan ve herhangi bir risk faktörüne sahip hastalarda thiopurin analogu temel profilaktik tedavi olmalıdır.⁴³ Risk faktörü olmayan izole intestinal rezeksiyonlu hastalarda yüksek doz 5-ASA tedavisi bir seçenek olabilir. İmidazol antibiyotiklerin uzun dönem kullanımları ise istenmeyen etkileri nedeniyle pek mümkün olmamaktadır. Günlük pratikte risk faktörü taşımayan opere Crohn hastası az sayıdadır. Bu yüzden

de tedavi tolere edilebildiği takdirde her hastaya thiopurin tedavisi başlanması profilaktik tedavinin esasıdır ve en az 2 yıl süreyle verilmelidir.

Gebelikte ilaç tedavisi

Gebelik süresince Crohn hastalığının seyri büyük ölçüde gebelik öncesindeki hastalık aktivitesinin durumuna bağlı gözükmektedir. Bu nedenle gebe kalmadan önce remisyonda olan bir hastanın gebelik süresince büyük ihtimalle remisyonda kalacağı düşünülebilir.⁶⁵ Aktif hastalığı olan gebelerde ise düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum gibi durumlar için artmış bir riskten söz edilebilir. Bu sebeple doğurganlık çağındaki kadın hastalar planlı gebeliğin önemi konusunda mutlaka bilgilendirilmelidirler.

Gebelik süresince 5-ASA'ların, sulfosalazinin ve kortikosteroidlerin kullanımı genel olarak güvenli kabul edilmektedir. Azatiyoprin ve 6-merkaptopurin plasentayı geçebilir. Bu ilaçlarla ilgili bilgilerimizin büyük bir kısmı inflamatuvar bağırsak hastalıkları üzerinde yapılan çalışmalardan değil, özellikle solid organ transplantasyonu yapılan hastaların gebelik sırasındaki izlemleriyle ilgili bilgilerimizden kaynaklanmaktadır. Thiopurin analoglarının fetus üzerinde negatif etkileri olabileceği bildirilmişse de, tedavinin devam etmesinin hastalık kontrolü üzerindeki etkisinin büyük olduğu kesindir. Remisyonda kalmanın yararı teratojenite riskinden çok daha önemli gözükmektedir. Erkek hastalar için thiopurin tedavisinin planlı konsepsiyondan 3 ay önce kesilmesi bazı uzmanların önerdiği ve sık kullanılan bir yöntemdir. Ancak yakın tarihli bir yayında da bildirildiği gibi bu uygulamayı destekleyen veriler yetersizdir. Bugün için thiopurin kullanımının erkek hastalarda planlı gebelik öncesi kesilmesi önerilmemektedir.⁶⁶

İmmunomodülatuvar ilaçlardan metotreksat gebelikte kontraendikedir. Hastalar metotreksat kullanımı sırasında gebelikten korunmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidirler. Gebelik planlanacaksa hem erkek hem de kadın hastalar için metotreksatın en az 3 ay önceden kesilmesi gerekir.

Biyolojik ajanların gebelikte kullanımlarının güvenilirliği ile ilgili bilgilerimiz bugün için yetersizdir. İnfliksimab ve adalimumab plasentayı geçtiği bilinmektedir. Certolizumab pegol için ise pegile özelliği nedeniyle plasentayı geçmeyeceği ve güvenli olabileceği

düşünülmele beraber kesin veri bulunmamaktadır. Mevcut durumda anti-TNF ilaçların gebelikte kullanılması yalnızca kesinlikle gerekli olduğunda önerilmektedir. Eğer hasta gerekli bilgilendirmeler sonrası anti-TNF kullanımına onay verdiyse, en azından son trimesterde yenidoğanın anti-TNF maruziyetini önlemek amacıyla kesilmesi düşünülebilir.

Anti-TNF tedaviye yanıtızsızlık

Biyolojik ajanlarla tedavi edilen hastalarda 2 çeşit tedavi başarısızlığından bahsedilebilir. Primer cevapsızlık tanım olarak biyolojik naif hastalarda yeterli doz ve sürede anti-TNF kullanımına rağmen klinik yanıt alınamayan durumu tarif etmektedir. Klasik olarak yanıt değerlendirmesi için kullanılan anti-TNF ajana göre değişmekle birlikte remisyon indüksiyon fazının sonuna kadar beklenmesi önerilmektedir.⁶⁷ Son ECCO kılavuzuna göre primer cevapsızlık değerlendirmesi 12. haftada yapılmalıdır.² Primer cevapsızlık durumunda uygulanan anti-TNF ilacı değiştirmenin yararı konusundaki veriler yetersizdir ancak bu durumda fazla alternatif bulunmamaktadır. Özellikle bu hastalarda tedaviyi değiştirmeden önce ameliyat seçenekleri gözden geçirilmelidir. Sekonder cevapsızlık ise daha önceki anti-TNF tedavi ile yanıt alındığı bilinen hastada ilerleyen dönemde gelişen yanıt kaybı ifade edilir. Sekonder cevapsızlığın uygulanan anti-TNF'e karşı antikor oluşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu yüzden bu hastalarda doz arttırılması veya doz aralıklarının kısaltılması semptomatik düzelme sağlayabilir.² Tedavinin diğer bir anti-TNF ilaca değiştirilmesi de etkilidir. İnfliksımab tedavisinde sekonder cevapsızlık geliştiğinde 2 değerlendirme yapılmalıdır: İlacın trough seviyelerinin ölçümü ve anti-infliksımab antikorlarının test edilmesi. Eğer ilacın trough seviyeleri düşük ve antikor negatif ise ilacın dozunun artırılması veya tedavi aralığının kısaltılması ilk seçenektir. Trough seviyeleri düşük ve antikor pozitif ise bu durumda adalimumaba geçilmelidir.

Anti-TNF ve immunomodulator tedavi kombinasyonu

Biyolojik ajanların immunomodulator tedaviler ile kombine olarak kullanılmasının temelinde iki düşünce vardır. Bunlara daha iyi klinik yanıt beklentisi ve infliksımaba karşı otoantikor gelişiminin azaltıldığına

dair verilerdir.⁶⁸ Ancak kombinasyon tedavisinin yoğun immunosüpresyon nedeniyle hayatı tehdit eden infeksiyonlara eğilim yaratması ve malignite riskini arttırması söz konusudur. Kombinasyon tedavisinin klinik yanıt üzerindeki etkisi ile ilgili veriler, infliksımab ve azatiyoprinin birlikte kullanımını değerlendiren 2 çalışmaya dayanmaktadır. Biyolojik ve İmmunomodulator tedavi açısından naif olan, ancak 5-ASA ve/veya steroid ile ilk tedaviye refrakter toplam 508 orta ağır aktiviteli hastayı içeren SONIC çalışmasında hastalar infliksımab+azatiyoprin, infliksımab ve azatiyoprin monoterapisi gruplarına ayrılmışlardır.¹⁰ İzlem sonunda (26. hafta) en yüksek steroidsiz remisyon oranları sırasıyla %56 ile kombinasyon grubunda bulunmuştur. Mukozal iyileşme oranları da benzer şekilde kombinasyon grubunda anlamlı olarak daha yüksek olmuştur. Ciddi yan etki ve infeksiyon oranları ise tüm gruplarda benzer bulunmuştur. İmmunomodulator tedavinin IFX ile 6 ay birlikte kullanılmasını takiben kesilip kesilmemesini değerlendiren bir çalışmada hastalar 2 yıl boyunca izlenmişlerdir.⁶⁹ İki yılın sonunda 6. aydan sonra immunomodulatorların kesilmesinin infliksımaba yanıt veya remisyon oranlarını etkilemediği ortaya konmuştur. Bu bilgiler ışığında immunomodulator tedavinin infliksımab ile birlikte 6 ay devam edilmesi ve sonrasında kesilmesi yaklaşımı önerilebilir. Adalimumab söz konusu olduğunda ise otoantikor gelişiminin daha az olması nedeniyle tek başına kullanım tercih edilmelidir. Özellikle genç erkek hastalarda anti-TNF+azatiyoprin kombinasyonunun lenfoma (özellikle hepatosplenik T hücreli lenfoma) gelişimi için daha büyük bir risk yarattığı düşünüldüğünden kombinasyondan kaçınılması veya erken dönemde monoterapiye geçilmesi doğru olur.

Crohn hastalığının başarılı tedavisi bir takım çalışmasını gerektirir. Bu takım içerisinde gastroenterolog, cerrah ve radyoloğun uygun işbirliğini geliştirebilmesi hasta için çok önemlidir. Unutulmamalıdır ki hasta da bu takımın bir elemanı olarak yetiştirilmeli, hazırlanmalı, bilgilendirilmelidir ve kararlara katılımı sağlanmalıdır. Özellikle hastanın ilk tanıdan itibaren hastalığın seyri, prognozu, olası komplikasyonları, tedavi seçenekleri ve tedavinin istenmeyen etkileri hakkında bilgilendirilmesi doğru bir hasta hekim ilişkisinin oluşturulabilmesi için elzemdir. Crohn hastalığında ilaç tedavisi günden güne gelişen ve hekimin elini güçlendiren bir konuma

doğru ilerlemekte ancak beraberinde daha fazla toksisiteyi getirmektedir. Doğru ilaçları, doğru zamanda, doğru hastada ve uygun kombinasyonla tercih edebilmek

için hekimler bilgi ve tecrübe açısından donanımlı olmak durumundadır.

Kaynaklar

- Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:465-483.
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010;4:28-62.
- 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;20:1035-1043.
- Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65:963-70.
- Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976 Mar;70(3):439-44.
- Harvey RF, and Bradshaw JM: a simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet.* 1980 May 24;1:1134-5.
- Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskis L, Mantzaris G, Travis S, Stange E; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2010;4:7-27.
- Ma MH, Kingsley GH, Scott DL. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:91-8.
- D'Haens, G, Baert, F, van Assche, G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371:660.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010. 362:1383-95.
- Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2006; 130:650.
- Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:379-388.
- Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, Moayyedi P. Efficacy of 5-Aminosalicylates in Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:617-629.
- Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, Bernstein CN, Dubinsky MC, Hanauer SB, Kane SV, Sandborn WJ, Ullman TA, Moayyedi P; American College of Gastroenterology IBD Task Force. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2011 Apr;106 Suppl 1:S2-25
- Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 16; Review.
- Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:590-9.
- Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:661-73.
- Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD006792.
- Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, Jesdinsky H. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1984;86:249-66.
- Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Beckett JM, Best WR, Kern F Jr, Singleton JW. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1979;77:847-69.
- Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:630-42.
- Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut.* 1995;37:674-8.
- Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, Shirin C, Reisfeld I, Broide E, Lavy A, Fich A, Eliakim R, Patz J, Villa Y, Arber N, Gilat T. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:2203-9.
- Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Gillies R, Hopkins M, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1995 Feb 2;332(5):292-7.
- Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Koval J, Wong CJ, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JW. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:1627-32.
- Arora S, Katkov W, Cooley J, Kemp JA, Johnston DE, Schapiro RH, Podolsky D. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 1999;46:1724-9.
- Kremer JM. Major side effects of low dose methotrexate. In: *UpToDate*, Basow DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.

28. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;3150-6.
29. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:644.
30. 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.
31. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541.
32. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology.* 2006;130:323-333.
33. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007;132:52-65.
34. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:829-838.
35. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut.* 2007;56:1232-1239.
36. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1323-1332.
37. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *The New England journal of medicine.* 2007;357(3):228-38.
38. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *The New England journal of medicine.* 2007;357(3):239-50.
39. van Hogezaand RA, Witte AM, Veenendaal RA, Wagtmans MJ, Lamers CB. Proximal Crohn's disease: review of the clinicopathologic features and therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7:328-37. Review.
40. Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers B, 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;92:1467-71.
41. Nugent, FW, Roy, MA. Duodenal Crohn's disease. An analysis of 89 cases. *Am J Gastroenterol.* 1989; 84:249.
42. Bernstein CN, Nugent Z, Blanchard JF. 5-aminosalicylate is not chemoprophylactic for colorectal cancer in IBD: a population based study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:731-6.
43. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, Guslandi M, Oldenburg B, Dotan I, Marteau P, Ardizzone A, Baumgart DC, D'Haens G, Gionchetti P, Portela F, Vucelic B, Söderholm J, Escher J, Koletzko S, Kolho KL, Lukas M, Mottet C, Tilg H, Vermeire S, Carbonnel F, Cole A, Novacek G, Reinshagen M, Tsianos E, Herrlinger K, Oldenburg B, Bouhnik Y, Kiesslich R, Stange E, Travis S, Lindsay J; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis.* 2010;4:63-101.
44. Nielsen OH, Rogler G, Hahnloser D, Thomsen OØ. Diagnosis and management of fistulizing Crohn's disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:92-106.
45. Berstein LH, Frank MS, Brandt LJ, Boley SJ. Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology* 1980;79:357-65.
46. Maeda Y, Ng SC, Durdey P, Burt C, Torkington J, Rao PK, Mayberry J, Moshkovska T, Stone CD, Carapeti E, Vaizey CJ, Topical Metronidazole in Perianal Crohn's Study Group. Randomized clinical trial of metronidazole ointment versus placebo in perianal Crohn's disease. *Br J Surg.* 2010;97:1340.
47. Tozer PJ, Burling D, Gupta A, Phillips RK, Hart AL. Review article: medical, surgical and radiological management of perianal Crohn's fistulas. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:5-22.
48. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, Wong C, Cockeram A, Bitton A, Bernstein CN, Sandborn WJ. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:17-24.
49. DeJaco C, Harrer M, Waldhoer T, Miehsler W, Vogelsang H, Reinisch W. Antibiotics and azatioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:1113-20.
50. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999;340:1398-1405.
51. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004;350:876-85.
52. Fortea-Ormaechea JI, González-Lama Y, Casis B, Chaparro M, López Serrano P, Van Domselaar M, Bermejo F, Pajares R, Ponferrada A, Vera MI, Martínez Montiel P, Gisbert JP, Pérez-Calle JL, López San Román A, Abreu L, Menchén LA, Marín-Jiménez I. Adalimumab is effective in long-term real life clinical practice in both luminal and perianal Crohn's disease. *The Madrid experience. Gastroenterol Hepatol.* 2011
53. Cho SM, Cho SW, Regueiro M. Postoperative management of crohn disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009;38:753-62.
54. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut.* 1984;25:665-72.
55. Renna S, Cammà C, Modesto I, Cabibbo G, Scimeca D, Civitavecchia G, Mocciaro F, Orlando A, Enea M, Cottone M. Meta-analysis of the placebo rates of clinical relapse and severe endoscopic recurrence in postoperative Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2008;135:1500-9.
56. Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, Akobeng AK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD008414. Review.
57. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD000301.
58. Papi C, Luchetti R, Gili L, Montanti S, Koch M, Capurso L. Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis.

- Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:1419-28.
59. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, Kerremans R. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 1995;108:1617-21.
 60. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Noman M, Aerden I, De Hertogh G, Geboes K, Hiele M, D'Hoore A, Penninckx F. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2005;128:856-61.
 61. Doherty GA, Bennett GC, Cheifetz AS, Moss AC. Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for post-operative Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:802-9.
 62. Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009
 63. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H, Lémann M, Colombel JF. Azatioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2089-96.
 64. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, Harrison J, Plevy SE. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009;136:441-50.
 65. Rogers, RG, Katz, VL. Course of Crohn's disease during pregnancy and its effect on pregnancy outcome: A retrospective review. *Am J Perinatol* 1995; 12:262.
 66. Teruel C, López-San Román A, Bermejo F, Taxonera C, Pérez-Calle JL, Gisbert JP, Martín-Arranz M, Ponferrada A, Van Domselaar M, Algaba A, Estellés J, López-Serrano P, Linares PM, Muriel A. Outcomes of pregnancies fathered by inflammatory bowel disease patients exposed to thiopurines. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2003-8.
 67. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 May;33:987-95.
 68. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:601-608.
 69. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008;134:1861-1868.

ÜLSERATİF KOLİTTE AMELİYAT İNDİKASYONLARI

Dr. M. Ayhan Kuzu, Dr. Fırat Kocaay
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Ülseratif kolit hastalığının insidensi son 50 yılda artış göstermiştir. Hastalığın doğal seyrinde % 30 ile % 40 kadar hastaya cerrahi tedavi yapılması gerekir. Günümüzde ülseratif kolit ile ilgili klinik deneyimlerin ve teknolojik olanakların artmasına karşın cerrahi indikasyonlar tamamıyla netleştirilememiştir.

Epidemiyoloji

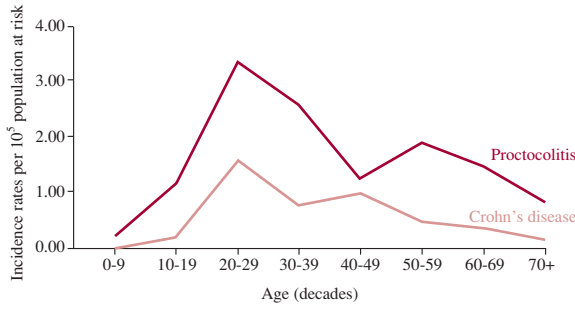
Son 50 yıl incelediğinde ülseratif kolitin insidens ve prevalensinde özellikle batı toplumlarında olmak üzere artış olduğu saptanmıştır. Hastalığın bugünkü insidensi ve prevalensi sırasıyla 8-14/100000 ve 120-200/100000 olarak bildirilmektedir. Ülseratif kolitin en sık görüldüğü yaş grubu da 30-40 yaş aralığıdır (Tablo 1). Erkeklerde kadınlara göre %60 civarında daha sık görüldüğünü öne süren bildiriler olmakla birlikte genel olarak her iki cinsiyette görülme sıklıkları birbirine yakın olarak kabul edilmektedir. Hastalık beyaz ırkta daha sık görülmektedir. Çocuklarda bildirilen insidens ise yaklaşık olarak 1/100000'dir.¹⁻¹¹

Klinik Seyir

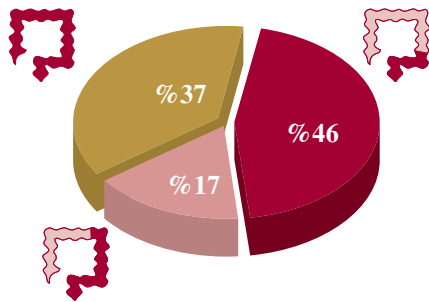
Normal popülasyon ile ülseratif kolitli hastalar mortalite açısından farklılık göstermemekle birlikte,

kolektomi indikasyonu açısından karşılaştırıldıklarında ülseratif kolitli hastaların yaşam boyu kolektomi gereksinimleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Ülseratif kolit hastalarının yaklaşık üçte biri cerrahi tedaviye ihtiyaç duyarlar. Anal girim proksimalinin tutulumu sıktır ve rektumda hastalığın görülme oranı olguların % 95'i olarak bildirilmektedir. Ülseratif kolit tanısı ile 32 yıl süresince takip edilen 1116 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %46.2'sinde (516) proktosigmoidit, %36.7'sinde (410) pankolit ve %17'sinde (190) sol kolon hastalığı ile başlangıç olduğu saptanmıştır (Tablo 2). Hatta bazı yazarlar, tedavisiz kalmış hastaların hemen tamamında rektum tutulumu olduğunu öne sürmektedirler. İleoçekal kapağın yetersizliği halinde bazı hastalarda terminal ileumda da hastalık görülebilmektedir. Olguların %10'una yakınında inflamatuvar medyatörlerin reflüsüne bağlı olarak kolon içeriğinin terminal ileumda, genellikle de terminal ileum mukozasının 30 cm proksimali boyunca oluşturduğu inflamasyona 'backwash ileiti' adı verilmektedir. Bazı çalışmalarda, "backwash ileitinin" kolorektal kanser gelişiminde, bağımsız bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, ülseratif kolitli hastaların proktokolektomi piyeslerinin %22'sinde ileit saptanmaktadır.

Tablo 1. Yaşa göre ülseratif kolit insidensi.

Eski zamanlarda, ülseratif kolit cerrahi indikasyonları (malnütrisyon, perforasyon, sepsis gibi) hastalığın oldukça ileri evrelerinde ve dar bir spektrum içerisindeyken günümüzde cerrahi indikasyon alanı da edinilen deneyimler ve ilerleyen teknik olanaklar sayesinde genişlemiştir. Bir seride, 1970-2004 yılları arasında değerlendirilen 365 ülseratif kolit hastasının %20.5'ine kolektomi yapıldığı saptanmıştır. Aynı çalışmada, kümülatif kolektomi riskinin 10 yılda %19.4'e ve 25 yılda da %30'a yükseldiğini bildirilmiştir. Hastalığın yıllar içerisindeki aktivitesini değerlendiren bir çalışmaya 1116 hasta dahil edilmiş ve hastaların yarısında ilk yıl içerisinde remisyona sağlanabildiği ancak 25 yıl içerisinde hastaların %90'ında relapslar olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, hastaların ancak %25'inde 3-7 yıl arasında remisyona sağlanabildiği, %18'inin yılda bir kez atak geçirdiği ve %57'sinin de aralıklı relapslar yaşadığı ortaya konmuştur. Norveç'te yapılan kısa süreli bir çalışmada da 454 hastanın sadece %7.5'ü ilk 5 yıl sonrasında ameliyat edilmiş ve hastaların %22'sinde de relaps yaşanmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada,

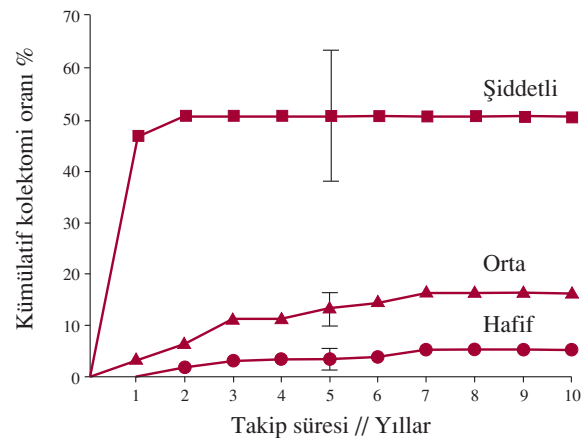
Tablo 2. Cleveland Klinik'te 1960-83 yılları arasında ülseratif kolit tanısı alan 1116 hastanın tanı anında saptanan hastalık yerleşim ve oranları.**Hastalığın başlangıçtaki yerleşim yerleri ve oranları****Tablo 3.** Tutulan bağırsak segmenti ve komplikasyonlar.

	Pankolit	Proktitis
Toksik dilatasyon	%21	%3
Kanama	%25	%9.5
Cerrahi tedavi gereksinimi	%60	%14

proktit atağı ile tanı alan hastaların %28'inde daha sonra yaygın kolit geliştiği de gösterilmiştir. Avrupa'da yapılan diğer bir çalışmada, incelenen 781 hastanın 10 yıl sonundaki kümülatif relaps oranının %67 olduğu bildirilmiştir. Hastalarda ülseratif kolit nedeni ile etkilenen bağırsak segmenti ile gelişen komplikasyonlar ve ameliyat ihtiyacı arasında da ilişki vardır. Tutulan bağırsak segmenti arttıkça sorunlar da artmaktadır (Tablo 3).

Ülseratif kolitli hastalarda cerrahi risk, cinsiyetler göz önüne alındığında erkeklerde kadınlara nazaran fazladır. Şok, malnütrisyon ve anemi gibi komplikasyonların geliştiği hastalarda mortalite oranları yükselmektedir. İleri yaştaki hastalarda mortalite oranı artmaktadır. Hastalığın seyrinde semptomların şiddeti hafif, orta ve şiddetli olarak ayrıldığında hastaların %20.1'inde hafif, %70.7'sinde orta ve %9.1'inde şiddetli semptomlar olduğu saptanmıştır. Hastalığın semptomlarının şiddeti ile kolektomi ihtiyacı arasında da ilişki vardır. Hastalığın semptomları ne kadar şiddetli ise hastanın kolektomi ihtiyacı da o oranda artmaktadır (Tablo 4).

Ülseratif kolit cerrahisi acil ve elektif olarak iki ana başlık altında incelenmektedir. Bunlara ek olarak göreceli ve mutlak indikasyonlar da vardır (Tablo 5).^{4-10,12-14,25}

Tablo 4. Hastalığın şiddeti ve kolektomi ihtiyacı.

Tablo 5. Ülseratif kolitte cerrahi indikasyonlar.**Mutlak (komplikeasyonlar sonucu)**

Serbest delinme
Kanama
Ciddi akut atak (toksik kolit veya megakolon, ilaçla tedaviye yanıtızsızlık)
Darlık
Kanser veya ciddi displazi

Göreceli (hastalığın veya medikal tedavinin olumsuz etkileri sonucu)

İlaçla tedavide başarısızlık
Steroid veya immünsüpresif ilaçların kesilememesi
İlaçların yan etkileri
Kronik inatçı semptomlar
Sosyal faktörler: yaşam, iş v.b. durumlar

Fulminan Kolit

Fulminan kolit, serozanın yaygın transmural inflamasyonu ve sistemik toksisite bulgularıyla seyreden bir tablodur (Resim 1). Fulminan kolitli hastaların yaklaşık %10'unda akut karın tablosu izlenmektedir. Kesin bir sistem içerisinde olmasa da tablonun klinik ve endoskopik ciddiyetine göre tanımlama yapılmaktadır. Truelove kriterlerine¹⁸ göre, günde 10'dan fazla dışkılama, süregelen rektal kanama, transfüzyon gerektirecek boyuttaki anemi, 37.5°C'nin üzerindeki ateş, kalp atım hızının 90/dakika'nın üzerinde olması, sedimantasyon değerinin 30'un üzerinde olması, direkt grafide genişlemiş kolon segmentleri ve klinik olarak da rebound bulunması fulminan kolit tablosuna işaret etmektedir (Tablo 6). Travis ve arkadaşları¹⁶ ise dışkılama sayısı ve C reaktif proteinini değerlendirerek daha kolay bir

**Resim 1.** Ülseratif kolitte mukozada süregelen inflamasyon.**Tablo 6.** Fulminan kolit şiddeti net bir sistem ile belirlenmemekle birlikte yazarların ortak görüşleri aşağıdaki gibi özetlenebilir.

Kolitin şiddetinin belirlenmesi			
	Hafif	Ciddi	FULMINAN
Dışkılama/gün	<	>6	>10
Dışkılama sıklığı	Intermitan	Sık	Sürekli
Ateş (C)	Normal	>37.5	>37.5
Nabız	Normal	>90	>90
Hemogloblin	Normal	<%75	Transfüzyon gereksinimi
ESR	<30	>30	>30

sistem ortaya koymuştur. C reaktif protein bugün için relaps tanısında kullanılabilirliği tescillenmiş bir parametre olmakla birlikte kalprotektin ve laktoferrin gibi fekal belirteçler de intestinal inflamasyonu belirlemek için gelecek vaad etmektedir. Bir başka görüşte; taşikardi, ateş, 10,500 hücre/mm³'ten yüksek lökositöz veya hipoalbuminemi durumlarından en az ikisinin bulunması durumunu fulminan kolit olarak tanımlamaktadır. Fulminan kolit tanısı konar konmaz, agresif tedaviye başlanmalı ve hasta yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. 7-10 günlük tedaviye rağmen bulgulara gerileme yoksa veya yaşamı tehdit edici herhangi bir tablo ortaya çıktıysa acil cerrahi veya siklosporin tedavisi seçilmelidir. Siklosporin tedavisine geçildiği halde 7 gün içerisinde yanıt alınamıyorsa acil kolektomi yapılmalıdır.

Fulminan kolit ile ilgili olarak bilinen evrensel konsensus; medikal tedaviye yanıtızsızlık halinde acil kolektomi yapılması gerektiğidir. Ancak bu konsensustaki 'yanıtızsızlık' durumu halen netleştirilmemiştir. Yüksek doz steroid ve siklosporin tedavisi ile hastaların % 80'inde herhangi bir toksik yan etki görülmesizin medikal tedavinin başarılı olabileceği gösterilmiştir. Antitümör nekroz faktörü olan infliximab ile de tatmin edici sonuçlar alınmıştır ancak tedavide henüz rutin olarak önerilmemektedir. Fakat tüm bu immünsüpresif tedaviler tüberküloz, human papilloma virus, hepatit B gibi enfeksiyonu olan hastalarda büyük risk oluşturmaktadır. İmmünmodülatör tedavilerin çekinilen bir yönü de özellikle cilt kanseri olmak üzere habis tümör riskini arttırmalarıdır. İşaç tedavisi ile olumlu

sonuçlar alınmasına karşılık, bu süreçte kaybedilebilecek zaman nedeniyle cerrahinin gecikmesi, oldukça kötü sonuçlar doğurabilmektedir.^{2,7,15-17,35}

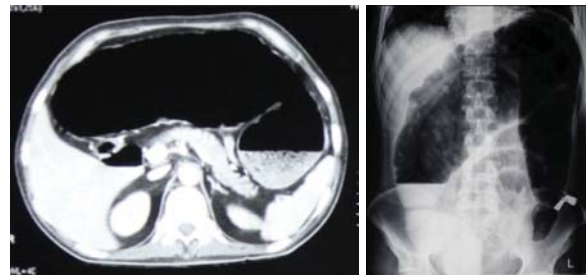
Toksik Megakolon

Toksik megakolon nadir görülen ancak ölümcül seyredilebilen bir durumdur. Ülseratif kolitli hastaların tüm yaşamları boyunca toksik megakolon gelişme insidansı %0.5-2.5 arasındadır. Ülseratif kolit nedeniyle hastanede yatan hastalarda ise bu oran %7-17 arasında değişmektedir. Ülseratif kolitli 796 hastanın 4 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada, toksik megakolona bağlı mortalite %0.2 olarak saptanmıştır. Ancak aynı süreçte ülseratif kolit sebebi ile ölen hastaların %50'sini bu grup oluşturmuştur. Ülseratif kolitli hastalardaki mortalitenin en büyük sebebi toksik megakolondur. Toksik megakolon; pankolit olgularında yaklaşık %21 oranında, proktit olgularında ise %3 oranında görülmektedir. Hastaların büyük bir çoğunluğunda toksik megakolon, hastalığın relapsı sonucunda görülmektedir ancak bir kısım hastada da hastalık kendini ilk kez toksik megakolon atağıyla gösterebilmektedir. Toksik megakolon tanısı direkt grafi ve klinik değerlendirme ile konulur. Kolon segmentlerinin 6 cm'den geniş olması ve sistemik toksisite toksik megakolon için patognomoniktir (Resim 2) (Tek başına kolonun genişlemesi tanı için yeterli değildir). Muskularis propria tabakasının tutulumu olan hastalarda, bu tabakadaki sinir pleksusunun da tutulması, dolayısı ile kolon motilitesinin bozulması sonucunda kolon dilatasyonu, takiben de iskemi gelişmesi ile toksik megakolon tablosu ortaya çıkmaktadır. Tek başına kolonun dilatasyonu acil cerrahi için bir indikasyon değildir. Greenstein¹⁰, dilatastion olmaksızın perforasyon gelişen 7 ülseratif kolit olgusu bildirmiştir. Bu hastaların 6'sında abdominal hassasiyet veya rebound gibi peritonit bulguları da saptanmamıştır. Toksik megakolon tanısı için klinik kriterlerden; 38.6°C üzerinde ateş, 120 atım/dakika'nın üzerinde nabız, 10,500'ün üzerinde lökosit veya dehidratasyonla birlikte seyreden anemi, mental değişiklikler, elektrolit dengesizliği veya hipotansiyondan herhangi üçünün varlığı yeterlidir. Bazı olgularda dışkılama sayısındaki azalma da toksik megakolona işaret edebilmektedir. Bu yüzden dışkılama sayısındaki azalma klinisyenleri hastanın durumunun iyiye gittiği yönünde yanıltmamalıdır ve nöral pleksus

tutulumu olabileceği unutulmamalıdır. Toksik megakolon tedavisinde cerrahi ve medikal tedavi birlikte düşünülmelidir. Başlangıç tedavisi; bağırsakların dinlendirilmesi, destek tedavisi, dekompresif işlemler ve intravenöz steroidlerden oluşur. Bazı yazarlar ise kolonun değil hastanın kurtarılması felsefesini, erken cerrahi açısından savunmaktadırlar. Bir çalışmada, 65 yaş altında toksik megakolon tanısı alan hasta grubunda, hiç medikal tedavi uygulanmadan yapılan cerrahi tedaviyle mortaliteye ve ciddi morbiditeye yol açacak komplikasyonlara rastlanmadığı bildirilmiştir. İntravenöz olarak uygulanan steroid ve antibiyotik tedavisi için önerilen süre yaklaşık olarak 7 gündür ve bu süreçte hastaların %50'sinde acil cerrahi gereksinimin ortadan kalktığı gösterilmiştir. Uzun dönemde hastalar incelendiğinde, ilaçla tedavideki başarı oranları %47-57 arasında iken cerrahi tedavide bu oran yaklaşık %85 olarak bildirilmektedir. İlaçla tedavi, acil cerrahi gereksinimini ortadan kaldırmak ve hastayı elektif koşullara getirebilmek için tercih edilmelidir. Uygulanacak cerrahi yöntemlerden biri total kolektomi ve uç ileostomidir. Rektal güdük veya sigmoid müköz fistül de oluşturulabilir. Buna ek olarak bazı yazarlar triple ostomi ameliyatını da tercih edebilirler. Standart tedavi modaliteleri içerisinde yer almasalar da; hiperbarik oksijen, takrolimus ve lökositoferez tedavileri üzerinde de çalışılmaktadır.^{2,7,15-17,25}

Delinme

Ülseratif kolitli hastalarda delinme acil cerrahi indikasyondur. Toksik megakolon yokluğunda delinme riski düşük olmakla beraber ilk atakta delinme riski yüksektir. Delinme serbest veya sınırlı olabilir. Serbest delinme görülme oranı %2-3 civarındadır ancak mortalite oranı %27-57 arasındadır. Nadir görülse de yüksek mortalite riski nedeniyle, toksik megakolon



Resim 2. Direkt grafide megakolon görünümü.

olan hastalarda delinme oluşmadan önce yapılacak cerrahi işlem yaşam kurtarıcı olabilmektedir. Delinme riski akut atağın şiddeti ve kolondaki inflamatuvar durumun yaygınlığı ile ilişki göstermektedir. Yüksek doz steroid alan hastalarda delinme nedeniyle gelişmesi beklenen bulguların da baskılanıp maskelenebildiği unutulmamalıdır. Olguların %50'sinde uygulanan ilaçla tedaviye yanıt alınır ki bu oranın siklosporin kullanıldığında %80'e kadar ulaşabildiği gösterilmiştir. Ancak uzun dönemde ciddi atağa maruziyet nedeniyle bağırsak işlev ve verimliliği iyi olmamaktadır. Ciddi atak geçiren hastalarda ilaçla tedaviye yanıt alınmasındaki belki de en önemli sonuç, cerrahinin elektif koşullarda gerçekleştirilebilmesi için zaman kazandırmasıdır. Direkt grafi ile genellikle serbest delinme tanısı konulabilmektedir ancak kapalı delinmede bu tanı yöntemi yeterli olmamaktadır. Delinme şüphesi varlığında hasta doğrudan ameliyathaneye alınmalıdır. Tercih edilebilecek cerrahi yöntem subtotal kolektomi ve terminal ileostomidir. Rektal güdük veya müköz fistül uygulanabilir.^{2,7,15,16}

Masif Kanama

Masif kanama nadir bir acil kolektomi indikasyonudur. Yaşamı tehdit edecek düzeydeki kanama hastaların %0-4.5'unda görülür. Hastalığın zaten doğasında kanama söz konusu olduğu için kanamanın şiddeti açısından klinisyen uyanık olmalıdır. Yavaş ve persistan bir kanama ile hızlı hacim kaybına sebep olan ciddi kanama birbirinden ayrılmalıdır. 6 gr/dl'nin altındaki anemi, 4-6 ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gereksinimi veya resüsitasyona yanıt olmaması durumlarında acil olarak kolektomi yapılmalıdır.^{2,15}

Kanama, hastalığın ciddiyeti hakkında bir belirteçtir ancak klinisyen sadece kanamaya odaklanmamalı ve hastayı bir bütün olarak değerlendirmelidir. Masif kanama sıklıkla toksik megakolon ile birliktelik gösterir. Uzun süreli immünsüpresif tedavi alan veya daha önceden almış olan hastalarda bu risk daha fazladır. Yüksek selektif transkateter embolizasyonunun kullanılması ile ciddi kanamaların durdurulabildiğini gösteren bildiriler vardır. Seçilmiş olgularda bu da bir tedavi yöntemi olarak düşünülebilir. Ancak bugün için kesin olarak kabul gören tedavi yöntemi acil proktokolektomidir. Alternatif olarak ise proktektomi uygulanmadan acil total kolektomi yapılması

mümkündür. Bu alternatifin avantajı, çok fazla cerrahi deneyim gerektirmemesi ve hastayı daha az travmatize etmesidir. Ancak, proktektomi yapılmayan olguların yaklaşık %12'sinde kanamanın devam edebildiği unutulmamalıdır. Ciddi kanama, mukoza ve submukozada ortaya çıkan vasküler konjesyon, erozyon ve ülserasyon sonucu oluşmaktadır. Ameliyat sırasında ülsere bağırsak segmenti saptanıp rezeke edilmelidir. Cerrah, uygulayacağı yöntemi seçerken rektumu (endoskopi yardımı ile) ve hastanın genel durumunu dikkatlice değerlendirmelidir. Cerrahın deneyimi yetersiz ve hastanın genel durumu kötü ise seçilecek ideal yöntem proktektomi yapılmaksızın total kolektomidir. Kolektomi sırasında da superior hemoroidal arter ve venin bağlanmasıyla rektumdan devam edebilecek kanama riski azaltılır Buna rağmen rektal güdükten kanama devam ediyorsa, 4-6°C'lik salin solüyon içerisinde adrenalin klorid yıkamaları veya rektal packing denenebilir. Tüm bu uygulamalara karşın devam eden kanamalarda ise proktektomi kaçınılmazdır. Bu durumda anal kanal ve pelvik taban mutlaka korunmalıdır.^{2,15,16}

Tıkanma

Ülseratif kolitli bir hastada tıkanma varlığı uzun süreli hastalık ve habaset olasılıklarını düşündürür. Yetmiş olgunun değerlendirildiği bir çalışmada habaset oranı %24 olarak saptanmıştır. Radyolojik ve endoskopik olarak darlık veya tıkanmaya sebep olan durumun habaset açısından dışlanması zor olduğu düşünüldüğünde cerrahi indikasyonun ortaya çıktığı söylenebilir. Tıkanma genellikle kısmidir ve elektif cerrahi için zaman vardır. Tanı için klinik değerlendirme ve direkt grafi genellikle yeterlidir. Cerrahi, habaset şüphesi nedeniyle onkolojik ilkelere uygun olarak yapılmalıdır. Rektum tutulumu yok ise total kolektomi ve Hartmann prosedürü veya müköz fistül uygulanmalıdır. Rektum tutulumunda ise onkolojik prosedür gerekmiyorsa anal sfinkterler korunarak proktokolektomi ve terminal ileostomi önerilmektedir. Nadir de olsa abdominoperineal rezeksiyon ile kolektomi tek çare olmaktadır.^{2,7}

ELEKTİF CERRAHİ İNDİKASYONLARI

Günümüzde konvansiyonel proktokolektomi ve terminal ileostomi yerine sfinkterleri koruyan cerrahi tekniklere ve daha etkili ilaçla tedavi yaklaşımlarına karşın elektif

kolektomi indikasyonlarında büyük değişiklikler olmamıştır. İlaçla ve cerrahi tedavi yöntemlerinin kendilerine özgü avantaj ve dezavantajları vardır. Bu sebeple cerrahi ve ilaçla tedavi tamamlayıcı olarak birlikte uygulanmalıdır. Klinik olarak kararlar radyolog, patolog, cerrah ve gastroenterolog işbirliğiyle alınmalıdır. Elektif ameliyat; ilaçla tedavinin semptomları kontrol altına almada yetersiz kalması, uzun dönem ilaçla tedavinin sebep olduğu yan etkilerden hastayı kurtarmak, striktür oluşumu, kolorektal karsinom gelişimini önlemek, ekstraintestinal tutulum ve çocuklarda gelişme geriliği nedenleriyle önerilmektedir.^{6,18,19}

İlaçla Tedavide Yetersizlik

Ülseratif kolitteki en sık cerrahi indikasyon ilaçla tedavi başarısızlığıdır. İlaçla tedavide yetersizlik nedenleri bir kaç grup altında toplanabilir.

- Belirgin cevapsızlık: Hastaların tedaviye yanıt vermemesi
- Sınırlı cevap / yaşam şeklini etkiler: Hasta ilacını kullanır fakat ilaç kullanımı yaşam kalitesini ve şeklini etkiler
- İlaç (steroid) bağımlılığı: Sıklıkla steroid bağımlılığı şeklinde görülür. Steroid dozu azaltılınca hastanın semptomları tekrar başlar.
- İlaç komplikasyonları: Steroid dahil tüm immunsupresif ilaçların ciddi yan etkileri mevcuttur.
- İlaç tedavisini tolere edemeyen hastalar: Hastalar ilaç ile kontrol altındadır fakat her gün onlarca ilacı kullanmaktan rahatsızlardır ve/veya düzenli ilaç kullanamayan hastalardır.

Genel olarak ilaçla tedaviye yanıt iyidir ve başarı oranı hafif seyirli hastalıkta %87-92 arasındadır. Avrupa'daki bir merkezde ülseratif kolit nedeni ile ameliyat edilen 50 hastadan 22'sine ilaçla tedaviye yanıtızsızlık, 20'sine akut atak sırasında gelişen komplikasyonlar ve 8'ine de kronik komplikasyonlar nedeniyle kolektomi yapıldığı bildirilmiştir.

İlaçla tedavide başarısızlık olduğunda cerrahi tedavinin gerekliliği tartışılmamaktadır ancak başarısızlığın tanımlanması sorun oluşturmaktadır. Oxford ve İsveç indeksleri, ilaçla tedavinin 4.gününde günlük defekasyon sayısı + 0.14 X CRP (mg/L) olarak hesaplanmaktadır ve indeks 8 ve üzerinde bir değerde ise ilaçla tedaviye yanıtızsızlık olarak kabul edilmektedir.

Eğer 4-7 günlük tedaviye karşın yanıt alınamıyorsa kolektomi önerilmektedir. Şiddetli koliti olan 49 hastanın incelendiği bir çalışmada, 3 günlük ilaçla tedaviye karşın günlük 8 kere defekasyonu olan veya 3-8 arasında defekasyonu ve 45 mg/mL'nin üzerinde C-reaktif protein değerleri olan hastaların %85'ine kolektomi yapılması gerektiği saptanmıştır. Yedi günlük ilaçla tedaviye karşın 4 veya daha fazla günlük defekasyonu olan veya gaytasında makroskopik kan bulunan hastaların da 1 yıl içerisindeki kolektomi gereksinimleri %40 olarak bulunmuştur. Bu sebeple de yazarların çoğu, her hasta için tedavi planının ayrı olarak düşünülmesi gerektiğini öne sürmektedirler. Hastaya cerrahi tedavi önermeden önce klinisyen ilaçla tedavinin optimal olarak sağlandığından ve hastanın tedaviyi tolere edebildiğinden emin olmalıdır. Ayrıca, hastanın bireysel, ailesel ve sosyoekonomik koşulları da tedavi planında göz önünde bulundurulmalıdır. Cerrahi indikasyon konulurken hastalığın ciddiyeti, ilaçla tedaviye karşın semptomların durumu ve cerrahinin avantajları-dezavantajları bir arada düşünülmelidir.^{20,21}

İlaçla tedavide başarısızlık durumunda süreç uzatılırsa cerrahi tedaviden alınacak olumlu yanıt olasılığı da azalmaktadır. Bir grup hastada da sürekli steroid tedavisi olmaksızın remisyona sağlanamamaktadır. Bu hastalarda steroide bağımlılık ve steroidsiz dönemde relaps vardır. Bu hastalara siklosporin veya cerrahi tedavi önerilmelidir. Uzun dönemli siklosporin tedavisi ile cerrahi tedavi indikasyonlarının azaltılabildiği gösterilmiş olsa da ilacın nefrotoksisite riski unutulmamalıdır. Hem maliyet hem de yan etki oranları arttığı için bazı merkezler cerrahi tedaviyi daha ön planda tutmaktadırlar. İnfliximab infüzyonu ile inatçı hastalığı olanların %70'inde cerrahi tedavinin geri plana atıldığını gösteren çalışmalar olsa da infliximab standart tedavi haline gelememiştir. İlaçla tedavi ile remisyona giren ancak sık akut kolit atakları olan hastaların da cerrahi tedaviden fayda gördükleri gösterilmektedir. Kronik, hafif seyirli aktif hastalığı olan ve radyolojik değerlendirmede kronik mukozal inflamasyon ve skarlaşma nedeniyle kısa tübüler kolonu olan hastaların antiinflamatuvar tedaviden fayda görme olasılıkları düşük olacağı için bu hastalar cerrahi tedavi açısından değerlendirilmelidir. Japonya'da yapılan bir çalışmada değerlendirilen 981 hastadan 85'ine kolektomi yapıldığı ve bu hastalarda 5 yıldan fazla ilaçla tedavi görenlerde

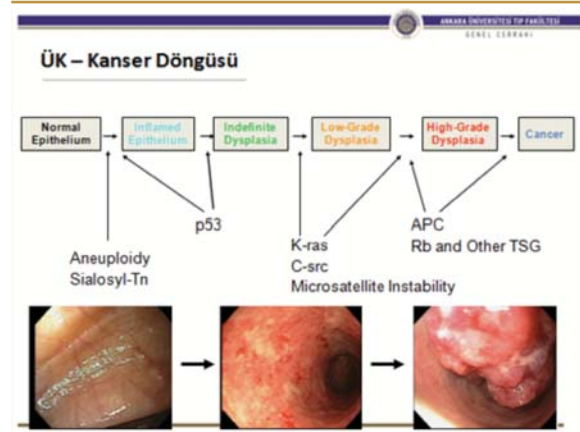
tedaviye yanıtı geliştiği için cerrahi tedavi uygulandıği saptanmıştır.²²⁻²⁴

Ülseratif kolitte uzun dönem ilaçla tedavinin sınırlarını net olarak belirleyen kriterler saptanmamıştır. Ancak genel olarak 3 aylık ilaçla tedaviye karşın devam eden aktif hastalık veya 12 aydan daha uzun süreli steroid tedavisi gerektiren persistan hastalık cerrahi tedavi indikasyonları olarak değerlendirilmelidir. İlaçla tedavi sırasında ciddi yan etkiler veya komplikasyonlar gelişen hastalar da cerrahi tedavi adayıdır. Steroid tedavisinin yan etkilerinden olan cilt lezyonları, ödem, hipertrikozis ve dismenore destek tedavileri ile geriletebilirken; diyabet, peptik ülser ve hipertansiyon gibi yan etkileri elimine etmek için doz azaltımı gerekmektedir. Steroid tedavisinin en ciddi yan etkileri osteonekroz, katarakt, miyopati, psikoz ve gelişme geriliğidir. Bu durumlarda da elektif kolektomi indikasyonu ortaya çıkmaktadır.

Kanser Profilaksisi

Ülseratif kolitli hastalarda karsinom varlığı kesin bir cerrahi indikasyondur. Ülseratif kolitte kanser nedeniyle kolektomi yapılma oranı %2'dir. Tüm inflamatuvar bağırsak hastalıklarındaki kolorektal kanser oranı %1-2'dir ancak bu hastalıktan ölümlerin %15'inin sebebi kolorektal karsinomdur. Özellikle hepatic fleksura veya kolonun daha proksimalinde hastalığı olan olgularda kolorektal kanser gelişme riski daha yüksektir. Hastalığın semptomlarının ortaya çıkmasından sonraki 8-10 yıl içerisinde kolorektal kanser gelişme riski başlamaktadır. Yirmi yılın sonunda ise kolorektal kanser gelişme insidensi %5 ile %10 arasındadır. Bu insidens, hastalığın 30.yılında %12 ile %20 civarlarına yükselmektedir. Buna karşın, nadir bir karşıt görüş olmakla beraber, Kopenhag kökenli bir çalışmada, doğru zamanlamalı cerrahi yaklaşımlar sayesinde kolorektal kanser gelişme riskinin normal popülasyondan farklı olmadığı da öne sürülmüştür. Bu çalışmada üzerinde durulan husus, hastaların ilaçla tedavileri sırasındaki düzenli takip ve doğru zamanlamalı cerrahi uygulamalardır.

Normal popülasyona göre çok daha yüksek kolorektal kanser oranlarının bildirildiği çalışmalarda da dikkat çeken, uzun süreli ve ağır seyirli hastalığı olan olgulardır. On beş yaştan genç tanı alan, pankolitli hastalarda kolon kanseri gelişim riski belirgin şekilde artmaktadır. Ayrıca, ek ailesel kolorektal kanser hikayesi ve primer sklerozan



Resim 3. Kanser döngüsü.

kolanjiti olanlarda da risk diğerlerine göre yüksektir. Hastalığın seyri boyunca en önemli risk olan kolorektal kanser gelişimini ortadan kaldırmanın tek yolu, kolon ve rektumun cerrahi olarak çıkartılmasıdır. Prospektif olarak 1225 hastanın incelendiği bir başka çalışmada, düşük veya yüksek displazisi olan hastalara hemen kolektomi yapıldığında, hastaların %33'ünde kolorektal kanser varlığı saptanmıştır. Kanser gelişiminin, displazi olmayan bir alandan düşük derece ve yüksek dereceli displaziye ve sonrasında da adenokarsinom oluşumuna doğru olduğu düşünülmektedir (Resim 3).

Eaden'ın yaptığı bir metaanalizde,²⁸ tanı sonrası 20 yıl içerisindeki kümülatif kolorektal kanser gelişme riski %8, 30 yıldaki risk de %18 olarak saptanmıştır. 15-39 yaş arasındaki hastalarda, yaygın hastalıktaki kümülatif kolorektal kanser riski 25 yıl içerisinde %12 olarak bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan bir metaanalizde de 10 yıl içerisindeki risk %2, 20 yıl içerisindeki %8 ve 30 yıldaki de %18 olarak bulunmuştur. Danimarka'da 1962-97 yılları arasında takip edilen 1160 ülseratif kolitli hasta ile normal popülasyon karşılaştırıldığında da kolorektal kanserin kümülatif risk oranı normal popülasyondan sadece %2.1 artmış olarak bulunmuştur. İngiltere'de yapılan benzer bir çalışmada 20 yıldaki artmış risk %2.5, 30 yılda %7.6 ve 40 yılda %10.8 olarak bildirilmiştir. Ancak, kanser riski nedeniyle profilaktik elektif kolektomi hastaların %15-30'una uygulanmaktadır. Hastalığın yaygınlığı ve süresi kolorektal kanser gelişim riski ile ilişkili olarak bulunmakla birlikte kolitin başlangıç yaşı konusu tartışmalıdır. En yüksek kanser gelişme riski splenik fleksuranın proksimalinde bulunmuştur. Kolitin şiddeti ile kanser gelişim riski arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Kanser geliştiğinde ise genellikle multisentrik ve kötü diferansiye olduğu saptanmaktadır.^{9,10,17,25,26,29,30}

Ülseratif kolitte kanser gelişiminin displaziden karsinoma doğru basamaklı olduğunun ortaya konulmasından sonra düşük dereceli ve yüksek dereceli displazilerin varlığının iyi değerlendirilmesi ve koruyucu cerrahinin zamanlamasının önemli olduğu üzerinde durulmaya başlanmıştır. Ancak burada da zor olan nokta, displazi tanımının her zaman aynı şekilde yapılamamasından kaynaklanmaktadır. Displazinin kolonoskopik ve histopatolojik yöntemlerle tanısının yapılması da ayrıca zordur. Displazi, epitelde görülen neoplastik bir değişimdir. Ancak yama tarzında ve tüm kolonda değişik yerlerde görülebilmektedir. Bu yüzden biyopsilerin çoklu sayıda yapılması gerekmektedir. Displazinin %90 oranında güvenle saptanabilmesi için yaklaşık olarak 33 adet örnekleme yapılması gerekmektedir. Histopatolojik incelemelerin güvenle yapılabilmesi için de en az iki patoloğun değerlendirmesinin uygun olduğu öne sürülmektedir. Önerilen takip şemasına göre 6 ayda bir kolonoskopi ve her 10 cm'de bir 4 kadran biyopsi örnekleme yapılmalıdır. Yüksek dereceli displazi veya displazi ile ilişkili lezyon veya kitle varlığında kolektomi önerilmelidir. Bernstein'ın bir derlemesinde, kolektomi yapılan yüksek dereceli displazisi olan hastaların %42'sinde ve displazi ile ilişkili lezyonu olan hastaların %43'ünde senkron kanser olduğu saptanmıştır.¹¹ Düşük dereceli displazilerde yüksek dereceliye geçiş olmaksızın kolorektal kanser gelişim riski olduğu için bu grup hastaya da profilaktik kolektomi önerilebilir. Displazi ile ilişkili lezyon veya kitle varlığında düşük dereceli displazi varlığı bile kolorektal kanser riskini arttırdığı için kolektomi indikasyonu olduğunu savunan yazarlar vardır. Düşük dereceli displazi sadece tek bir odakta yerleşim gösteriyorsa yıllık kolonoskopi yeterlidir. Çok odaklı olgularda ise 6 ayda bir kontroller yapılmalı ve hasta profilaktik proktokolektomi açısından bilgilendirilmelidir. Displazi ile ilişkili lezyon veya kitle ve mukozada yüzeyel yüksek dereceli displazi varlığında cerrahi indikasyon vardır. İndikasyonun tam olarak netleşmediği durum ise düşük dereceli displazidir. İsveç'te yapılan bir çalışmada ülseratif kolitli 210 hasta 1977-2006 yılları arasında kolonoskopi ve biyopsiler ile takip edilmiş ve hastaların 51'i çeşitli nedenlerle ameliyat edilmiştir. Dört hastada kolorektal karsinom, üç hastada

da displazi ile ilişkili lezyon saptanmıştır. Altmış hastanın endoskopik olarak 10 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada ise herhangi bir neoplastik bulgu saptanmamıştır. Yüz altmış hastanın 10 yıl boyunca kolonoskopik takiplerinin yapıldığı bir çalışmada da başta düşük dereceli displazisi olduğu saptanan 40 hastada yüksek dereceli displaziye veya kansere dönüşüm olduğu gösterilmiştir. Mukozada displazinin olmadığı pediküllü adenom olguları, kolit olmayan hastalar gibi değerlendirilerek polipektomi yapılabilir. Sesil polipler ise potansiyel displazi ile ilişkili lezyonlar gibi düşünülerek profilaktik kolektomi açısından değerlendirilmelidir. Diğer yandan, bazı çalışmalarda, adenom benzeri displazi ile ilişkili lezyonların endoskopik olarak rezeksiyon ile tedavi edilebileceği öne sürülmektedir. Odze ve arkadaşlarının³⁴ yaptıkları bir çalışmada adenom benzeri displazi ile ilişkili lezyonu veya sporadik adenomu olan 34 ülseratif kolit hastası ile ülseratif koliti olmayan sporadik adenomlu 49 hasta karşılaştırılmıştır ve her iki gruptaki adenom nüks oranları benzer ve endoskopik rezeksiyonun yeterli olduğu gösterilmiştir.^{2,7,15,25,29,31-33}

Bağırsak Dışı Tutulum

Ülseratif kolitin bağırsak dışı bulguları nadiren cerrahi tedavi gerektirir. Ülseratif kolit hastalarının yaklaşık %30'unda bu tür bulguların en az biri bulunmaktadır ancak bir çoğunda kolektomiden fayda sağlanamamaktadır. Kolektomiden fayda sağlanan bağırsak dışı bulgular arasında periferik artrit, eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, tromboembolik komplikasyonlar ve üveit, irit ve episklerit gibi göz bulguları vardır. Sklerozan

Tablo 7. Bağırsak dışı hastalık ve cerrahi indikasyon.

Ülseratif Kolit Cerrahi indikasyonlar

Sistemik komplikasyon / Ekstra intestinal hastalık

Artrit	}	Kolektomi ile düzelebilir
Deri lezyonları		
Masif hemolitik anemi		
Ankilozan Spondilit	}	Kolektomiden bağımsız
Karaciğer disfonksiyonu, yetmezliği		
Sklerozan kolajit		

kolanjit, ankilozan spondilit-sakroileit gibi ciddi bulgular ise kolektomiden fayda görmemektedir (Tablo 7).^{18,19,25}

Gelişme Geriliği

Gelişme geriliği nadir de olsa çocuklardaki tek cerrahi indikasyondur. İnatçı hastalıkta bu durumla karşılaşılır. Gelişme geriliği ortaya çıktığında ilaçla tedavi kesilmelidir. Bu durumda cerrahi tedavi için en uygun zamanlama puberte başlangıcının öncesidir.^{11,18,19}

Kaynaklar

1. Shih DQ, Targan SR. Insights into IBD Pathogenesis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11(6):473-480.
2. Grucela A, Steinhagen RM. Current Surgical Management of Ulcerative Colitis. *Mount Sinai Journal Of Medicine* 2009; 76:606-612.
3. Lichtenstein GR, Cohen R, Yamashita B. Quality of Life After Proctocolectomy With Ileoanal Anastomosis for Patients With Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:669-677.
4. Spinelli A, Sampietro GM, Bazzi P, Sacchi M. Surgical Approach to Ulcerative Colitis: When is the Best Timing after Medical Treatment? *Curr Drug Targets*. 2011 Apr 5.
5. Nicholls J, Mortensen NJ, Tøttrup A. Surgery for colitis ulcerosa and Crohn's disease in the era of modern medical therapy. *Ugeskr Laeger*. 2011 Apr 4;173(14):1050-2.
6. Cima RR. Timing and indications for colectomy in chronic ulcerative colitis: Surgical consideration. *Dig Dis*. 2010;28(3):501-7.
7. Hwang JM, Varma MG. Surgery for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008May7;14(17):2678-2690.
8. Barisic G, Krivokapic Z, Markovic V, Saranovic D, Masulovic D. Ulcerative colitis indications and timing for surgery. *Acta Chir Jugosl*. 2004;51(2):123-6.
9. Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Cosnes J, Gower-Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785-94.
10. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1993;38(6):1137-1146.
11. Kaufman SS, Vanderhoof JA, Young R, Perry D, Raynor SC, Mack DR. Gastroenteric inflammation in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92(7):1209-12.
12. Melton LJ. History of the Rochester Epidemiology Project. *Mayo Clin Proc*. 1996 Mar;71(3):266-74.
13. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Stern J, Lucas M, Autschbach F. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120(4):841-7.
14. Andreas M, Kaiser, Robert W. Beart Jr. Surgical management of ulcerative colitis. *Swiss Med Wkly* 2001;131:323-337.
15. Andersson P, Söderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing. *Dig Dis*. 2009;27(3):335-40.
16. Travis SP. Review article: the management of mild to severe acute ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Oct;20 Suppl 4:88-92.
17. Arnell TD. Surgical management of acute colitis and toxic megacolon. *Clin Colon Rectal Surg*. 2004 Feb;17(1):71-4.
18. Indications for Surgical Treatment of Ulcerative Colitis. Zoran V. Krivokapic, Goran I. BarisicDelaini.239-249. *Inflammatory Bowel Disease and Familial Adenomatous Polyposis Clinical Management and Patients' Quality of Life Verona, Italy Gian Gaetano Delaini (Ed.) ISBN-10 88-470-0433-0 Springer Milan Berlin Heidelberg New York ISBN-13 978-88-470-0433-7 Springer Milan Berlin Heidelberg New York c Springer-Verlag Italia 2006 Library of Congress Control Number: 2006924375 Gian Gaetano.*
19. *Inflammatory Bowel Disease Diagnosis And Therapeutics Humana Press Totowa, New Jersey Edited by Russell D.Cohen, MD The University of Chicago Medical Center, Chicago, IL 157-160.*
20. Ionescu M, Dumitraşcu T, Stroescu C, Bârbutâ S, Tomulescu V, Popescu I. Surgical treatment in ulcerative rectocolitis .

- Analysis of a 24 years experience of 50 patients. *Chirurgia (Bucur)*. 2004 May-Jun;99(3):125-35.
21. Martínez-Hernández-Magro P, Villanueva-Sáenz E, Alvarez-Tostado-Fernández F, Gutiérrez-Roa A. Surgical treatment of unspecified chronic ulcerative colitis. A 5-year experience. *Rev Gastroenterol Mex*. 2002 Jul-Sep;67(3):179-85.
 22. Kuriyama M, Kato J, Fujimoto T, Nasu J, Miyaake J, Morita T, Okada H, Suzuki S, Shiode J, Yamamoto H, Shiratori Y. Risk factors and indications for colectomy in ulcerative colitis patients are different according to patient's clinical background. *Dis Colon Rectum*. 2006 Sep;49(9):1307-15.
 23. Hoentjen F, Sakuraba A, Hanauer S. Update on the Management of Ulcerative Colitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011 Jul 26.
 24. Koutroubakis IE. Recent advances in the management of distal ulcerative colitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2010 Apr 6;1(2):43-50.
 25. Langholz E. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. *Ther Adv Gastroenterol*. 2010;3(2):77-86.
 26. Winther KV, Jess T, Langholz E, et al. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1088.
 27. Söderlund S, Brandt L, Lapidus A, et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2009;136:1561.
 28. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-535.
 29. Willén R, Agnarsson M, Hultén L. Prophylactic surgery for patients with longstanding ulcerative colitis. Which option? Histopathological and clinical implications. *Ups J Med Sci*. 2007;112(1):49-60.
 30. Truelove SC. Medical management of ulcerative colitis and indications for colectomy. *World J Surg* 1988;12:142-147.
 31. Manes G, Imbesi V, Ardizzone S, Cassinotti A, Bosani M, Massari A, Porro GB. Appropriateness and diagnostic yield of colonoscopy in the management of patients with ulcerative colitis: a prospective study in an open access endoscopy service. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Aug;14(8):1133-8.
 32. Lindberg J, Stenling R, Palmqvist R, Rutegård J. Surgery for neoplastic changes in ulcerative colitis--can limited resection be justified? Outcome for patients who underwent limited surgery. *Colorectal Dis*. 2006 Sep;8(7):551-6.
 33. Sjöqvist U. Dysplasia in ulcerative colitis--clinical consequences? *Langenbecks Arch Surg*. 2004 Oct;389(5):354-60.
 34. Odze RD, Farrar FA, Hecht JL, Hornick JL. Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:534-541.
 35. Morrison G. Update in inflammatory bowel disease. *Australian Family Physician*. 2009;Vol.38:12:956-61.

CROHN HASTALIĞINDA AMELİYAT İNDİKASYONLARI

Dr. B. Bülent Menteş¹, Dr. Sezai Leventoğlu¹, Dr. Bahadır Ege²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara ²Özel Koru Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

GİRİŞ

Crohn hastalığı potansiyel olarak gastrointestinal sistemin tüm kesimlerini tutabilen kronik, diffüz, nökslerle seyreden ve cerrahi olarak kür sağlanamayan bir hastalıktır. Bu nedenle cerrahi girişimler, genellikle komplikasyon gelişen ya da ilaç tedavisine dirençli semptomları olan hastalarda uygulanmaktadır.¹ Cerrahi tedavi küratif olmayıp, hastalığı en az düzeye indirmeye yöneliktir. Hastaların %50'sinde hastalığın ilk 10 yılı içinde cerrahi girişim gerekebilmektedir. Hastalığın tutulum yerine bağlı olarak yaşam boyu ameliyat geçirme riski yaklaşık %70-80 olarak bildirilmektedir. Genel mortalite normal popülasyondan kısmen yüksek olup, tanıdan sonraki iki yılda ve üst gastrointestinal sistem tutulumunda bu oran daha da artmaktadır.²

Crohn hastalığında akut ve kronik komplikasyonlar ile ilaç tedavisine yanıtızsızlık cerrahi indikasyonları oluşturmaktadır. Megakolon ile ilişkili olsun ya da olmasın, toksik kolit, kanama ve delinme akut komplikasyonlar içinde yer alırken kronik komplikasyonlarda neoplazi, gelişme geriliği ve bağırsak dışı tutulum bulunmaktadır. İlaçla tedaviye yanıtızsızlık ise ilaca yetersiz cevabı, ilaçlar ile ilişkili komplikasyonları ve ilaç uyumsuzluğunu kapsamaktadır. Crohn hastalığında ince bağırsak tutulumunda tıkanma ve delinme, kolonik tutulumda ise ilaç tedavisine direnç

ya da yanıtızsızlık en önemli cerrahi indikasyon olarak kabul edilmektedir. Özellikle kısa segmentte darlığı ya da fistülü olan hastalarda yaşam kalitesini arttırmak ve hastayı sağlığına kavuşturmak için cerrahi çok etkili bir seçenek olabilmektedir.³ Ancak antiTNF çağında Crohn hastalığında cerrahi tedavi uygulamaları oldukça tartışmalı bir konudur.⁴ Cerrahi yaklaşım tıkanma, kanama ve delinme gibi komplikasyonlarda tercih edilmelidir. Bağırsak rezeksiyonu aktif ya da subakut inflamasyon, delinme varsa, apse ya da komşu organlara fistülizasyon varsa uygulanmalıdır. Hastalısız sınır makroskopik inspeksiyonla değerlendirilir. Birkaç aftöz ülser varlığında daha geniş rezeksiyon zorunluluğu yoktur. Cerrahi sınırda mikroskopik hastalığın varlığı nöks oranını arttırmadığı için agresif rezeksiyonlara ihtiyaç duyulmamaktadır.^{5,6} Bazen ameliyat sırasında enteroskopi cerrahi sınır açısından karar vermede yararlı olabilmektedir.⁷

Cerrahların pek çoğu geniş anastomozun semptomatik nöks gelişimini engelleyebilmesi nedeni ile ileokolik rezeksiyon sonrası yan yana anastomozu önermektedir. *Similis ve ark.*'nin yaptığı meta analizde; yan yana anastomozun uç uca anastomozla anastomotik kaçak, ameliyat sonrası komplikasyon, hastanede kalış süresi ve anastomoz çevresinde nöks oranını azalttığı tespit edilmiştir.⁸ Laparoskopik yaklaşım iyi seçilmiş

hastalarda (hatta nüks olgularda) artan sıklıkta uygulanmaya başlanmıştır. Morbiditeyi azaltması, iyileşmeyi hızlandırması, maliyeti düşürmesi, bağırsak tıkanıklığı ve kesi fıtığı insidensini azaltması laparoskopik yaklaşımın belli başlı avantajlarıdır.⁹ Randomize kontrollü bir çalışmada Crohn hastalığı olan 60 hastaya laparoskopik ile açık ileokolik rezeksiyon uygulanmış, bunun sonucunda morbidite, hastanede yatış, maliyet laparoskopi grubunda düşük olarak bulunurken üç aylık takiplerde yaşam kalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.¹⁰ Uzun dönem takipli çalışmada laparoskopik ileokolik rezeksiyonda nüks oranı geleneksel cerrahiye göre daha düşük olarak bildirilmiştir.¹¹

Duodenal Hastalık

Duodenal Crohn hastalığında nadiren ameliyat gerekmektedir. Cerrahi girişim için ana indikasyon tıkanma, daha az sıklıkta delinme ve fistül gelişimidir. Komplike duodenal Crohn hastalığının tedavisinde köprüleme (bypass), rezeksiyon, striktüroplasti ve endoskopik balon dilatasyonu tercih edilmektedir. Gastrointestinal sisteminin diğer bölümlerindeki Crohn hastalığının tedavisindeki yaklaşımın aksine duodenal Crohn hastalığında rezeksiyon yerine köprüleme cerrahisi ön plandadır.¹² Murray ve ark.'nın¹³ serisinde rezeksiyon sonrası köprüleme cerrahisine oranla morbiditede dört kat artış bildirilmektedir. Duodenoenterik fistüllerde tutulan organ ve fistülün rezeksiyonu sonrası duodenal defektin primer onarılması önerilmektedir. Laparoskopik bypass girişimleri hızlı iyileşme, düşük morbidite açısından geleneksel yöntemlere göre daha fazla tercih edilmektedir.¹²

Karın İçi Apse ve Delinme

Karın içi piyojenik komplikasyonlarda, hastalıklı segmentin rezeksiyonunu takiben cerrahi drenaj geleneksel yaklaşım olarak tercih edilirken radyolojik girişimsel yöntemlerin, yeni immünespresif ajanların ve laparoskopinin devreye girmesi ile cerrahi yaklaşımda minimal invaziv girişimler lehine değişiklikler olmuştur.¹⁴ Hastaların %70'inde CT ya da US rehberliğinde perkutan drenaj güvenli ve başarılı olarak uygulanmaktadır. Perkutan drene edilen hastaların üçte birinde 1 yıl içinde cerrahi gerektiren apse nüksleri ile karşılaşmaktadır.¹⁵ Ameliyat öncesi drenaj hastanın

beslenme durumunun düzeltilmesi, ameliyat sahasının infeksiyondan arındırılması ve steroid kullanımını azaltması açısından önem arz etmektedir. Bu nedenle apse varlığında mümkünse ameliyat dışı seçeneklerle apse yerleşimine uygun olarak transabdominal ya da transgluteal perkutan drenaj tercih edilmektedir. Apse tam olarak boşaltılıncaya kadar işleme devam edilmeli ya da tekrarlanmalıdır. Perkutan apse drenajı sonrası klinik gerileme yok, septik tablo devam ediyorsa cerrahi girişim gerekmektedir.¹⁵ Perkutan drenaj ile yetersiz apse drenajı sonrası ameliyat uygulanması nedeni ile bir yıl içinde bu hastaların en az %30'unda dirençli hastalık ya da tekrarlayan apselerin ortaya çıktığını bildiren karşı yayınlar da mevcuttur.¹⁶

Crohn hastalığında delinme çok nadiren görülmektedir. Sepsis, abdominal ağrı ve diffüz peritonit varlığında sepsisin kontrol altına alınması için acil cerrahi girişim gerekmektedir. Tanısal laparotomide sıklıkla rezeksiyon sonrası stoma açılması ihtiyacı duyulmaktadır. Bağırsak rezeksiyonu kararı ameliyat bulgularına ve hastanın durumuna bağlı olarak verilmektedir.¹⁴

Karın duvarı apseleri (iliopsoas ve rektus kılıfı) %0.4-4 oranla daha az sıklıkta görülmekte, ancak karın içi apselerden daha zor kontrol altına alınmaktadır.¹⁴

Fistüller

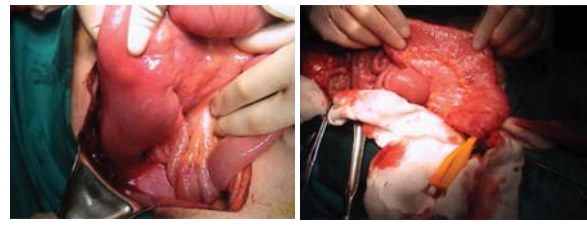
Enterokutanöz fistüller cerrahi sonrası erken dönemde ortaya çıkabildiği gibi ameliyattan haftalar sonra da ortaya çıkabilmektedir. Ameliyat sonrası erken dönemde fistüller sıklıkla anastomoz ayrışması sonrası oluşmaktadır. Tek bir gazlı bezi az olarak ıslatan düşük debili fistüllere, özellikle de ameliyat açısından yüksek riskli hastalara cerrahi dışı yöntemler ile yaklaşılmalıdır. Ameliyat gerekirse fistülize olan hastalıklı kesimin ya da tıkalı olan kesimin proksimalini içine alacak şekilde rezeksiyon gerekmektedir. Fistülü içeren kesime wedge rezeksiyon ya da striktüroplasti uygulanması ameliyat sonrası kaçağa ve fistülün tekrarlamasına yol açabileceğinden tavsiye edilmemektedir.¹⁷ Komplike fistülü olan hastada yaygın enterolizis, çok sayıda anastomoz, enterotomi kapatılması ve striktüroplasti gibi işlemlerin uygulanması durumunda proksimalden saptırıcı ileostomi açılması gerekmektedir. Üç ila altı aylık hiperalimentasyon tedavisini takiben ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleri ile distalde ya da işlem

bölgelerinde tıkanıklık yoksa stoma kapatılmaktadır.¹⁷ Ameliyat sonrası erken dönemde (ilk 7-10 gün) fistül geliştiğinde tekrar laparotomi, rezeksiyon, anastomoz ve proksimalden fekal diversiyon yapılmalıdır. İlk ameliyattan sonra geçen sürenin uzaması hem ameliyatı güçleştirecek hem de olası yapışıklıklar iyatrojenik bağırsak yaralanması riskini artıracaktır.¹⁷ Fistül cerrahisinde hastalıklı segmentin rezeksiyon ve anastomozundan sonra komşu organdaki (mide, duodenum, mesane, vajina ve sigmoid kolon gibi) fistül ağzı primer onarılmalıdır. Fistül ile ilişkili komşu organın rezeksiyonu sadece o organın Crohn'lu olması durumunda gerekmektedir. Köprülemeden kaçınılmalıdır. Köprülenen kesimde hastalık devam ettiği için apse gelişmesine, kanamaya, delinmeye, bakteriyel kontaminasyona ve habaset gelişimine yol açabilmektedir.¹⁸ Crohn hastalığında fistül cerrahisi zor olmakta ve tekrarlamalarla kendini göstermektedir. Literatürde sadece bir çalışmada infliximab ile cerrahiye gereksinim duyulmadan fistülün başarı ile tedavi edildiği bildirilmiştir.¹⁹ Karında olan enterokutanöz fistüllere kıyasla perianal fistülü olan hastalarda daha uygun gibi görünmektedir.

Darlıklar

Bağırsak darlıkları çok sayıda ise ancak rezeksiyon ile giderilmektedir (Resim 1 A-E). Seçilmiş hastalarda balon dilatasyonu ve striktüroplasti tercih edilmektedir.

Striktüroplasti- Striktüroplasti ile tıkanıklık çözülebilmektedir. Sıklıkla eş zamanlı ince bağırsak rezeksiyonu da gerekebilmektedir. Striktüroplasti için pek çok indikasyon ve kontraindikasyon tanımlanmaktadır. Başlangıçta bağırsakta aktif hastalığın varlığı striktüroplasti uygulaması için kontraindikasyon kabul edilirken son yayınlar doğrultusunda aktif hastalığın varlığında dahi güvenle uygulanabilmektedir. Striktüroplasti indikasyonu olarak masif bağırsak rezeksiyonunu gerektiren çok sayıda darlık, daha önceki



Resim 2. A. Striktüre ikincil ileumda dilatasyon görünümü, B. Ameliyatta foley kateter ile striktür kontrolü yapılması.

ameliyatlarda 100 cm'den fazla ince bağırsak rezeksiyonu yapılmış olması, kısa bağırsak sendromlu hastalar, septik fistül ya da flegmon olmayan darlıklar, duodenal striktürler, tekrarlayan ileokolik anastomoz darlıkları, bir önceki ameliyattan sonraki ilk 12 ay içinde ortaya çıkan tekrarlayan darlıklar, önceki anastomoz bölgesindeki darlıklar ve büyüme geriliği kabul edilmektedir. Apsye ya da flegmon ile ilişkili sepsisli hastalarda şiddetli inflamasyon varlığında ve diffüz peritonite neden olan delinmelerde striktüroplasti uygulanmasının kontraindikasyonu olduğu bilinmektedir. Karsinom şüphesi, hipoalbuminemi (<2g/dl), striktüroplasti kapatılmasında gerginlik olması diğer bildirilen kontraindikasyonlardır.²⁰ En distaldeki darlığın üzerinden enterotomi yapılmalı, buradan lümeneye yerleştirilen foley kateter ile proksimale doğru bağırsak segmentleri incelenmelidir. Darlık olduğu düşünülen alanlarda balon şişirilerek stenozun varlığı araştırılmalı ve bu noktalara da striktüroplasti uygulanmalıdır (Resim 2A, B).

Heineke-Mikulicz (HM) benzeri işlemler, ara (intermediate) işlemler ve enteroenterostomi olmak üzere üç grup striktüroplasti tanımlanmıştır. HM işlemi izole kısa segment darlıkların (<10 cm) tedavisinde uygulanmaktadır. HM benzeri Judd striktüroplasti, Moskel-Walske-Neumayer striktüroplasti, double HM striktüroplasti ve genişletilmiş ileokolik striktüroplasti şeklinde striktüroplasti teknikleri de tanımlanmıştır. HM striktüroplasti sıklıkla uygulanan teknik olup striktür



Resim 1. A. İleumda segmenter diffüz darlığa neden olan Crohn görünümü, B. Postoperatif piyes, C-D. İleumda çok sayıda darlıklar, E. Segmenter rezeksiyon sonrası lümen içinde çok sayıda ülser alanlar.

alanına longitudinal kesi yapılarak, darlık olan segmentin proksimal ve distalini 2 cm. geçecek şekilde uygulanmalıdır. Enterotomi transvers olarak gerilimsiz kapatılmalıdır.²⁰ İntermadiate işlemler uzun segment striktürlerde (>10cm, <25cm) tercih edilmektedir. Finney striktüroplastisi, Jaboulay işlemi, kombine HM ve Finney striktüroplastisi, ileokolik Finney striktüroplastisi bu grupta yer almaktadır. Finney striktüroplastisi bu grupta en çok tercih edilen yöntem olup, >10cm ve <25 cm lik segmentte meydana gelen darlıklarda uygulanmaktadır. Klasik olarak antimesenterik taraftan longitudinal “U” şeklinde enterotomi açılarak ön ve arka duvarlar tek ya da iki tabaka olarak dikilmektedir.²⁰ Metatanalizlerden birinde nüks ve yeniden ameliyat oranları HM striktüroplastisiye göre oldukça düşük olarak saptanmıştır.²¹ Enteroentrostomiler, uzun segmenti tutan darlıklarda (20-90 cm) rezeksiyona gerek kalmadan uygulanan işlemler arasında yer almaktadır. Michelassi striktüroplastisi 20 cm.’den uzun striktürlerde uygulanmaktadır. Yan yana izoperistaltik striktüroplastisi şeklinde yapılmaktadır.²⁰

Striktüroplastisi, tıkanmayı ortadan kaldırıp geçişi sağladığı, steroid kullanma gereksinimini azalttığı ve semptomları düzelttiği için sonuçları çok iyi olarak bildirilmektedir.²² Tekrarlama ve fistül gelişme riski nedeni ile “striktüroplastisi mi” yani “hastalıklı bağırsakları koruyalım mı yoksa rezeksiyon mu yapalım” soruları tartışılmaktadır. Korunan hastalıklı segmentte uzun dönem takiplerde habaset gelişme riski bilinmemesine rağmen striktüroplastisi zemininde gelişen adenokanser olgusu bildirilmiştir.²³ Cleveland Klinik’ten bildirilen Crohn hastalıklı 314 hastanın yer aldığı 1124 striktüroplastinin uygulandığı geniş bir seride hastaların %66’sına senkron bağırsak rezeksiyonu yapıldığı, genel morbiditenin %18 (sepsis %4) olduğu, morbidite için belirgin risk faktörünün ameliyat öncesi kilo kaybı ve ileri yaş olduğu, ortalama 7.5 yıllık takiplerde klinik nüks oranının %34, nüks için risk faktörünün de genç yaş olduğu tespit edilmiştir.²⁴ İngiltere’den bildirilen bir seride ise 25 yıllık zaman diliminde 100 hastaya 479 striktüroplastisi uygulanarak ortalama 7 yıllık takip edilmiş ve sonuçları irdelenmiştir. Genel morbidite %22 (%11 sepsis, %4 tıkanıklık, %4 kanama), işlem ile ilişkili mortalite % 3 olarak tespit edilmiştir.²⁵ Tekrar ameliyat oranı ilk striktüroplastisi sonrası ortalama 40. ayda %52, ikinciden sonra ortalama 26. ayda %56, üçüncüden sonra ortalama 27. ayda %86 ve dördüncüden

sonra ortalama 26. ayda %63 olarak bildirilmiştir. Tekrar ameliyat için ana risk faktörü olarak genç yaş tespit edilmiştir. Erken tekrar ameliyat oranı da %8 olarak bildirilmektedir.²⁵

Balon dilatasyonu- Crohn hastalığında endoskopik balon dilatasyonu ile ilgili 13 çalışmanın yer aldığı bir metaanalizde teknik başarının %86, 33 aylık takiplerde uzun dönem etkinliğinin %58 olduğu bildirilmektedir.²⁶ Yine bu çalışmada darlık <4cm ise balon dilatasyonunun daha başarılı olduğu vurgulanmaktadır. Crohn hastalığında striktürlere bağlı obstrüksiyonları rahatlatmada eş zamanlı uygulanan medikal tedavinin balon dilatasyonu sonuçlarına etkisinin olmadığı gösterilmiştir.²⁷ Genel anestezi altında 78 kez dilatasyon işlemi uygulanan 59 ileokolonik striktürü olan 55 hastanın endoskopik balon dilatasyon sonuçları irdelendiğinde teknik başarının %90 olduğu bildirilmektedir. %11 (6 hasta) oranında delinme saptanmış, 2’sine acil cerrahi uygulanmış, 4’ü medikal olarak takip edildiği bildirilmiştir. İşlem sonrası 11 ayı geçen takiplerde semptomların hastaların %62’sinde kaybolduğu gösterilmiştir.²⁸ Endoskopik olarak striktür alanına steroid injeksiyonu ile ilgili pilot çalışmalarda bulunmaktadır. Balon dilatasyonu sonrası darlık bölgesinin dört kadranına submukozal steroid (5 ml serum fizyolojik içine 40mg Triamsinolon) uygulanması ile redilatasyon ve ameliyata kadar geçen sürenin uzadığına dair spekülasyonlar da mevcuttur.^{29,30} Balon dilatasyonu cerrahi seçeneği ortadan kaldırması açısından oldukça faydalı olarak görülmektedir. Ancak delinme riski morbiditeyi arttıracığından dikkatli olunmalıdır.

Stentleme- Terminal ileum ve kolonik striktürler için genişleyebilen metalik stent uygulamaları tanımlanmıştır. Ancak bunlarla ilgili deneyimler sınırlı olduğundan güvenilirliği bilinmemektedir.^{31,32}

Kolorektal Hastalık

Kalın bağırsağın Crohn hastalığında cerrahi tedavi tartışmalıdır.

Segmenter kolektomi izole kolonik tutulumlarda yeterli olmaktadır. Rektum tutulumu olmadığında ileorektal anastomoz uygulanabilmektedir. Hastalar düzenli olarak yakından takip edilmeli ve de sigara içiyorlarsa bunu mutlak suretle bırakmaları konusunda uyarılmalıdır. Buna rağmen hastaların %50’sinde

protektomi gerekmektedir.³³ Perianal hastalık ve anastomoz varlığında nüks ve yeniden ameliyat riski artmaktadır. Segmenter kolektomi ve total kolektomi +ileorektal anastomoz uygulaması ile ilgili prospektif randomize çalışmalar bulunmamaktadır.³⁴ Bu nedenle her iki yöntem de kolonik Crohn hastalığında tedavi seçeneklerinde eşit etkinliğe sahip görünmektedir. Ancak segmenter rezeksiyon uygulanan hastalarda erken nüks gelişebilmektedir.³⁴ İki ya da daha fazla kolonik segmentin tutulması durumunda ileorektal anastomozun daha iyi bir tercih olabileceği bildirilmektedir.

Total proktokolektomi- Hastalıklı kolon ve perianal bölgenin eliminasyonu gibi avantajları açısından total proktokolektomi seçeneklerden biridir. Hastalığın tekrarı ve yeniden ameliyat riski çok düşük olarak bildirilmektedir. Önemli dezavantajlarından biri kalıcı uç ileostomi olup hastaların ağırlıklı bir kısmının genç hasta olduğu düşünüldüğünde psikolojik ve cinsel açıdan kabul edilebilmesi zor bir durum olarak görülmektedir. Total proktokolektomide perineal yara iyileşmesinde gecikme, cinsel sinir yaralanması gibi komplikasyonlar meydana gelebilmektedir.³³ Seçilmiş Crohn kolitli hastalarda restoratif proktokolektomi, ileal poş rekonstrüksiyon cerrahi seçeneği tartışmalıdır. Tersiyer referans merkezlerde yüksek motivasyonlu, perianal ve ince bağırsaklarda hastalığı olmayan bireylerde uygulanabilmektedir.³⁵ Yapılacak cerrahinin olası kötü işlevsel sonuçları ve poş eksizyonuna kadar gidebilecek poş yetmezliği gibi komplikasyonları bu hastalara mutlaka ameliyat öncesinde bildirilmelidir.

Subtotal kolektomi+ ileostomi- Genellikle acil şartlarda uygulanmaktadır.

Abdominoperineal rezeksiyon kalıcı kolostomi- Anorektumu tutan şiddetli Crohn hastalığında uygulanmaktadır. Cinsel ve üriner işlevlerin korunması ve iyileşmeyen yara riskini azaltmak için intersfinkterik protektomi tavsiye edilmektedir.³⁶ İntersfinkterik protektomide ameliyat sonrası retrograd ejakulasyon ve impotans oranı bir seride %4 olarak bildirilmiştir. Şiddetli anorektal hastalık varlığında ve sepsise gidiyorsa Hartmann işlemi uygulanmalıdır. Protektomi daha sonraya ertelenebilmektedir.³⁷

Ameliyat sonrası izlem- Ameliyatlar sonrası düşük de olsa kanser riski olması nedeni ile rektum düzenli olarak takip edilmelidir. Takip sırasında belirsiz displazi

saptanırsa 1 yıl içinde endoskopi tekrarlanmalı ve çok sayıda doku örneği alınmalıdır. Tek bir alanda flat düşük dereceli displazi saptanması durumunda endoskopi 1 ile 6 ay içinde tekrarlanmalıdır. Tekrarlayan ve birden fazla odakta flat düşük derece displazi, yüksek derece displazi ya da kanser saptanan hastalara cerrahi önerilmektedir. Adenom benzeri polipoid displastik lezyon saptanması durumunda da 1 ile 6 ay içinde tekrar endoskopi yapılması tavsiye edilmektedir.³⁸

Cerrahi gerektiren şiddetli Crohn kolitinde kalan rektumda displazi ve adenokarsinom gelişme riski yüksek olarak saptanmıştır. Cerrahi gerektiren 222 vakalık Crohn kolitinde %2.3 displazi, %2.7 oranında adenokarsinom tespit edilmiştir.³⁹ Risk faktörü olarak da uzamış hastalık süresi (>17 yıl), yaygın hastalık ve tanı anında ileri yaş (>38 yaş) bildirilmiştir. Crohn kolitli hastaların kolonoskopik tarama ve takip edilmesinin önemini bu bulgular desteklemektedir.

Hastalığın tekrarlama- Avrupa konsensusuna göre nüks, cerrahi rezeksiyon sonrası lezyonların geride kalan segmentlerde yeniden görülmesi, relaps ise hastalığın semptomlarının tekrar ortaya çıkması şeklinde tanımlanmıştır.⁴⁰ Rezeksiyon anastomoz uygulanan hastalarda hastalığın nüks etme oranı yüksektir. Birinci yılda endoskopik nüks %80 iken klinik nüks yıllık %10-15 oranında tespit edilmiştir. Birçok seride hastaların %20'sinden fazlasında cerrahiden 15 yıldan uzun süre geçmesine rağmen klinik nüks izlenmemektedir.⁴¹ Geleneksel klinik aktivite indeksleri ile değerlendirilen ameliyat sonrası klinik nüks oranı 5 yılda %17-55, 10 yılda %32-76, 20 yılda ise %72-73 olarak bildirilirken tekrar ameliyat gerektiren nüks oranı 5 yılda %11-32, 10 yılda %20-44, 20 yılda ise %46-55 olarak tespit edilmiştir.⁴² Şiddetli endoskopik ve radyolojik bulguların varlığında semptomların görülme riski artmaktadır.⁴³ Perfore hastalığın varlığında ve sigara içen bireylerde tekrar ameliyat riski yüksek olarak bildirilmiştir.⁴⁴

Laparoskopik yaklaşım nüks riskini azaltmamaktadır. Mayo klinikten bildirilen retrospektif bir çalışmada primer ileokolonik Crohn kolitine laparoskopik rezeksiyon uygulanmış ve %61 oranında endoskopik olarak nüks tespit edilmiştir. Bu nükslerin de %87'sinde relaps yani semptomatik bulguların ortaya çıktığı gösterilmiştir.⁴⁵ Ortalama nüks zamanı 13 ay olarak bulunmuştur. Rezekte edilen kesimde granüloma varlığında nüks oranının üç kat arttığı bildirilmiştir.⁴⁵

Crohn kolitinde sindirim sisteminin diğer bölgelerinin tutulumuna oranla total kolektomi, ileostomi işlemleri uygulanan hastalarda nüks oranı daha düşük olarak saptanmıştır. İnce bağırsak tutulumunda 10 yılda nüks oranı %10 olarak bildirilmiştir.⁴⁶ Seçilmiş vakalarda total proktokolektomi düşük morbidite, düşük nüks oranı ve nüks zamanının daha geç olması nedeni ile tercih edilebilmektedir.⁴⁷

Crohn hastalığı cerrah için oldukça sıkıntılı kronik bir hastalıktır. Semptomlar ve bulgular silik ama önemli olabileceğinden bu hastaların iyi bir şekilde

değerlendirilmesi gerekmektedir. Uygun tedavi planının oluşturulmasında pek çok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide öncelik tıbbi tedaviden yana olmakla beraber cerrahi seçenek de tamamlayıcı tedavi olarak kullanılmaktadır. Cerrahide genellikle rezeksiyon gerekmesine rağmen bağırsağı korumak için rezeksiyon dışı teknikler tercih edilmektedir. Hastalığın doğasında nüksler olduğundan tekrar tekrar cerrahi gereksinimini azaltmak için cerrahi tedavi alternatifleri ve inovatif tıbbi tedavilerin araştırılmasına devam edilmektedir.

Kaynaklar

1. Fichera A, Michelassi F. Surgical treatment of Crohn's disease. *J Gastrointest Surg* 2007;11:791-803.
2. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571-607.
3. Delaney CP, Kiran RP, Senagore AJ, et al. Quality of life improves within 30 days of surgery for Crohn's disease. *J Am Coll Surg* 2003;196:714-21.
4. Rubin DT, Panaccione R, Chao J, Robinson AM. A practical, evidence-based guide to the use of adalimumab in Crohn's disease. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1803-13.
5. Fazio VW, Marchetti F, Church M, et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg* 1996;224:563-71.
6. Ramirez RL, Fleshner P. Reoperative inflammatory bowel disease surgery. *Clin Colon Rectal Surg* 2006;19:195-206.
7. Hotokezaka M, Jimi SI, Hidaka H, et al. Role of intraoperative enteroscopy for surgical decision making with Crohn's disease. *Surg Endosc* 2007;21:1238-42.
8. Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, et al. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1674-87.
9. Tan JJ, Tjandra JJ. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:576-85.
10. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, et al. Laparoscopic-assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease: a randomized trial. *Ann Surg* 2006;243:143-53.
11. Eshuis EJ, Slors JF, Stokkers PC, et al. Long-term outcomes following laparoscopically assisted versus open ileocolic resection for Crohn's disease. *Br J Surg* 2010;97:563-8.
12. Shapiro M, Greenstein AJ, Byrn J. Surgical management and outcomes of patients with duodenal Crohn's disease. *J Am Coll Surg* 2008;207:36-42.
13. Murray JJ, Schoetz DJ Jr, Nugent FW, et al. Surgical management of Crohn's disease involving the duodenum. *Am J Surg* 1984;147:58-65.
14. Cellini C, Safar B, Fleshman J. Surgical management of pyogenic complications of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:512-7.
15. Gutierrez A, Lee H, Sands BE. Outcome of surgical versus percutaneous drainage of abdominal and pelvic abscesses in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2283-9.
16. Fleshman JW. Pyogenic complications of Crohn's disease, evaluation, and management. *J Gastrointest Surg* 2008;12:2160-63.
17. Lynch AC, Delaney CP, Senagore AJ, et al. Clinical outcome and factors predictive of recurrence after enterocutaneous fistula surgery. *Ann Surg* 2004;240:825-31.
18. Strong SA. Surgery for Crohn's disease. In *ASCRS textbook of colon and rectal surgery*, Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE, et al eds. New York: Springer, 2007;pp.584-600.
19. Poritz LS, Rowe WA, Koltun WA. Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2002;45:77-5.
20. Ambe R, Campbell L, Cagir B. A comprehensive review of strictureplasty techniques in Crohn's disease: types, indications, comparisons, and safety. *J Gastrointest Surg* 2011 Sep 10.
21. Tichansky D, Cagir B, Yoo E, Marcus S, Fry R. Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2000;43:911-9.
22. Yamamoto T, Keighley MR. Long-term results of strictureplasty without synchronous resection for jejunoileal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:180-4.
23. Menon AM, Mirza AH, Moolla S, Morton DG. Adenocarcinoma of the small bowel arising from a previous strictureplasty for Crohn's disease: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2007;50:257-9.
24. 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;192:330-8.
25. Fearnhead NS, Chowdhury R, Box B, et al. Long-term follow-up of strictureplasty for Crohn's disease. *Br J Surg* 2006;93:475-82.
 26. Hassan C, Zullo A, De Francesco V, et al. Systematic review: Endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1457-64.
 27. Thienpont C, D'Hoore A, Vermeire S, et al. Long-term outcome of endoscopic dilatation in patients with Crohn's disease is not affected by disease activity or medical therapy. *Gut* 2010;59:320-4.
 28. Couckuyt H, Gevers AM, Coremans G, et al. Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilatation of ileocolonic Crohn's strictures: a prospective longterm analysis. *Gut* 1995;36:577-80.
 29. Brooker JC, Beckett CG, Saunders BP, Benson MJ. Long-acting steroid injection after endoscopic dilation of anastomotic Crohn's strictures may improve the outcome: a retrospective case series. *Endoscopy* 2003;35:333-7.
 30. East JE, Brooker JC, Rutter MD, Saunders BP. A pilot study of intrastricture steroid versus placebo injection after balloon dilatation of Crohn's strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1065-9.
 31. Bickston SJ, Foley E, Lawrence C, et al. Terminal ileal stricture in Crohn's disease: treatment using a metallic enteral endoprosthesis. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1081-5.
 32. Matsuhashi N, Nakajima A, Suzuki A, et al. Long-term outcome of non-surgical strictureplasty using metallic stents for intestinal strictures in Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2000;51:343-5.
 33. O'Riordan JM, O'Connor BI, Huang H, et al. Long-term Outcome of Colectomy and Ileorectal Anastomosis for Crohn's Colitis. *Dis Colon Rectum* 2011;54:1347-4.
 34. Tekkis PP, Purkayastha S, Lanitis S, et al. A comparison of segmental vs subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2006;8:82-90.
 35. Joyce MR, Fazio VW. Can ileal pouch anal anastomosis be used in Crohn's disease? *Adv Surg* 2009;43:111-37.
 36. Leicester RJ, Ritchie JK, Wadsworth J, et al. Sexual function and perineal wound healing after intersphincteric excision of the rectum for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 1984;27:244-8.
 37. Sher ME, Bauer JJ, Gorphine S, Gelernt I. Low Hartmann's procedure for severe anorectal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992;35:975-80.
 38. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis: results of a surveillance program spanning 25 years. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:993-8.
 39. Maykel JA, Hagerman G, Mellgren AF, et al. Crohn's colitis: the incidence of dysplasia and adenocarcinoma in surgical patients. *Dis Colon Rectum* 2006;49:950-7.
 40. 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-i15.
 41. Whelan G, Farmer RG, Fazio VW, Goormastic M. Recurrence after surgery in Crohn's disease. Relationship to location of disease (clinical pattern) and surgical indication. *Gastroenterology* 1985;88:1826-33.
 42. Nos P, Domenech E. Postoperative Crohn's disease recurrence: a practical approach. *World J Gastroenterol* 2008;14:5540-8.
 43. McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH, et al. Risk and significance of endoscopic/radiological evidence of recurrent Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;113:1823-7.
 44. Avidan B, Sakhnini E, Lahat A, et al. Risk factors regarding the need for a second operation in patients with Crohn's disease. *Digestion* 2005;72:248-53.
 45. Malireddy K, Larson DW, Sandborn WJ, et al. Recurrence and impact of postoperative prophylaxis in laparoscopically treated primary ileocolic Crohn disease. *Arch Surg* 2010;145:42-7.
 46. Goligher JC. The long-term results of excisional surgery for primary and recurrent Crohn's disease of the large intestine. *Dis Colon Rectum* 1985;28:51-5.
 47. Fichera A, McCormack R, Rubin MA, et al. Long-term outcome of surgically treated Crohn's colitis: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2005;48:963-9.

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA DİSPLAZİ ve KOLOREKTAL KANSER

Dr. Gülgün Tahan¹, Dr. Hülya Hamzaoğlu²

¹Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü Genel Cerrahi Ünitesi, İstanbul², Acıbadem Fulya Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ilişkili kolorektal kanser (KRK) ilk olarak 1925 yılında Crohn ve Rosenberg tarafından tanımlanmıştır.¹ İBH ilişkili KRK (İBH-KRK) tüm KRK vakalarının %1-2'sini oluştururken, İBH hastalarında ölümlerin %10-15'inden sorumludur.^{2,3} Kolonda İBH hastalığı bulunması KRK gelişiminde önemli risk faktörlerinden birini oluşturur.²

İBH hastalarında KRK taraması ve surveyans çalışmalarıyla mortalitenin düştüğünü kanıtlayan kontrollü ve geniş bir çalışma halen olmamasına rağmen, American Gastroenterological Association (AGA), American College of Gastroenterology, American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) ve British Society of Gastroenterology gibi bir çok kurum rehberlerinde bu çalışmalar önerilmektedir.⁴⁻⁶ Bu rehberlerin amacı İBH hastalarında İBH-KRK gelişimini mümkün olduğunca erken veya displazi aşamasından itibaren saptayıp malign hastalıkta kür ile tedavi şansını elde edebilmek veya malign hastalık gelişimini baştan önlemektir.

İBH-KRK ile Sporadik KRK farkları

1. İBH insidansı genç yaşta sık olduğu için İBH-KRK gelişimi sporadik KRK'den daha erken olmaktadır (40-50 yaşa karşı 50 yaş).⁷

2. Ülseratif kolit ilişkili KRK sporadik form gibi rektum ve sigmoid kolonda daha sık oranda saptanırken, Crohn hastalığı ilişkili KRK tüm kolon segmentlerinde eşit oranda lokalize olmaktadır.⁸

3. İBH'da displazi uzun süren kronik inflamasyon ile ilişkili olup İBH-KRC yerleşiminden farklı bölgelerdeki mukozalarda saptanabilirken, sporadik KRK'de displazi genel olarak inflamasyon ilişkisiz olup polip içerisinde bulunabilmektedir.

4. Senkron tümörler İBH-KRK vakalarında sporadik KRK vakalarından daha sık görülür.⁹

5. İBH-KRK gelişiminde mutasyon ve anormal değişim gelişimi sporadik KRK'den farklılık gösterir (Şekil-1).^{2,10}

6. İBH zemininde gelişen KRK multipl ve daha agresif olma eğilimindedirler.³

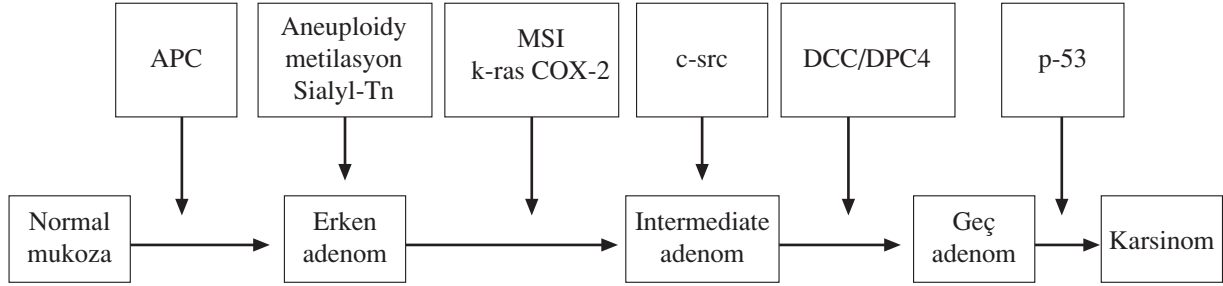
İBH-KRK Risk Faktörleri

Cinsiyet: 7000 İBH hastası içeren bir toplum çalışmasında İBH-KRK riskinin erkeklerde kadınlara göre %60 daha fazla olduğu bildirilmiştir. Erkek hastalarda yüksek risk 45 yaşın altında İBH tanısı alan ve 10 yılı aşan süre takip edilen hastalarda sınırlı kalmaktadır.¹¹

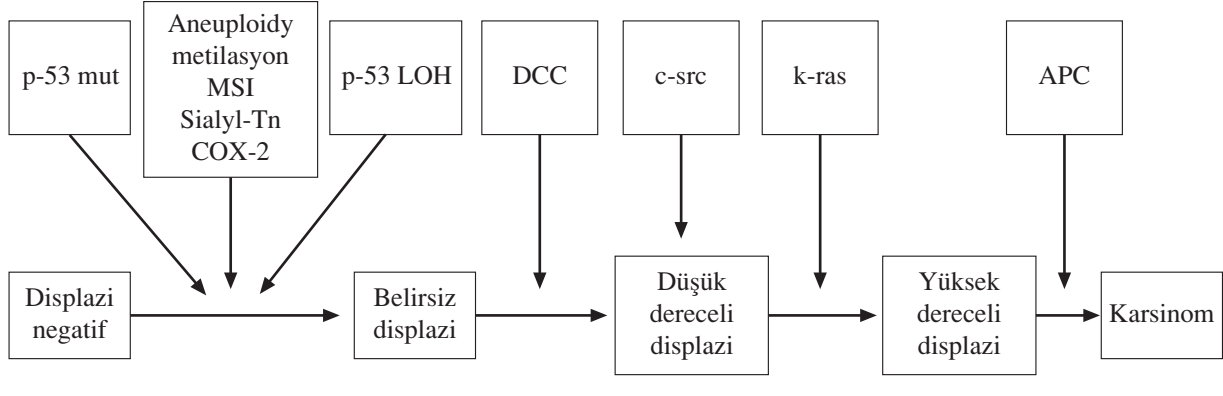
İBH yerleşimi: Pankolitli vakalar en riskli grubu oluştururken, sol taraf kolitli (splenik fleksura altı)

Şekil 1. Sporadik kolon kanser ve kolit ilişkili kolon kanser gelişiminde moleküler değişikliklerin karşılaştırılması.

Sporadik kolon kanseri



Kolit ilişkili kolon kanseri



vakalar pankolitli vakalardan 10 yıl kadar daha uzun sürede İBH-KRK gelişimi riski oluşturabilir.¹² Rektum veya rekto-sigmoid alanda sınırlı ülseratif kolit vakaları ise en düşük riskli grupları oluştururlar.¹³ Ülseratif kolitte backwash ileit tutulumunu bağımsız bir risk faktörü gibi bildiren 14 veya tam tersine riskli görmeyen 15 çalışmalar mevcuttur.

İBH süresi: Barsağın kronik inflamasyonu kolorektal displazi ve takiben kanser gelişimine yol açabilir. Sol taraf kolitli vakalar pankolitiden daha uzun sürede displazi ve kanser geliştirebilir. (15 yıla karşı 8 yıl) Hastane-tabanlı ve toplum-tabanlı çalışmaların hepsinin değerlendirildiği bir çalışmada pankolitli ülseratif kolit vakalarında hastalık süresi ve İBH-KRK riski sırasıyla: 10 yılda %2, 20 yılda %8 ve 30 yıldan sonra %18 bildirilmiştir.¹⁶

İBH başlangıç yaşı: Erken yaşlarda başlamış hastalık riski artırır görülmektedir. Bir toplum-tabanlı çalışmada

35 yıllık İBH hastalarında genel İBH-KRK riski %30 bulunurken, 15 yaş altında hastalık başlayan grupta aynı risk %40 saptanmıştır.¹⁷

Aktif inflamasyon: Geniş toplum-tabanlı ve vaka-kontrollü çalışmaların çoğu kolonik mukozal inflamasyonun ağırlığını önemli risk faktörü olarak bildirmekle birlikte 18-20 riskin aktif inflamasyonla korele olmadığını bildiren çalışma da mevcuttur.²¹

Ailesel KRK hikayesi: Bağımsız bir risk faktörü olarak İBH hastalarında da riski artırır.¹⁹

Psödopolipler: Kendi başlarına malign potansiyele sahip olmamakla birlikte, kolonda yoğun miktarda bulunması hastalıkta aktif seyir ilişkili risk göstergesi olabilir.¹⁸

Primer sklerozan kolanjit (PSK): Bağımsız bir İBH-KRK gelişimi risk faktörü olup, safra tuz dengesi değişikliğiyle kolonda safra asitlerini artırıp sağ taraf kolonda kanser riskini artırır.²²

Crohn hastalığı: Özellikle 7 yılı aşan hastalık süresi ve kolonun 1/3'ünün üzerinde hastalık yaygınlığı ülseratif kolite benzer şekilde KRK riski oluşturur.²³

Hastanın tedavi ve takip uyumu: Antiinflamatuvar ajanlar (meselamin ve aspirin dahil tüm nonsteroid antiinflamatuvarlar riski azaltır) ve PSK vakalarında ursodeoksikolik asit kullanımı riski azaltır.¹⁸ Hastanın düzenli surveyans takibi ile kanser öncüsü displazi ve KRK gelişimi erken dönemde tanınabilir.

İBH'da Displazi İzlemi

Genel olarak İBH-KRK'in riskli İBH hasta grubunda displazi zemininde geliştiği kabul edilmektedir. Displazi varlığı mevcut veya gelişmekte olan malignitenin belirteci olduğundan surveyans KRK gelişiminde yüksek risk ilişkilidir. Çoğu surveyans çalışmalarının amacı bu yüzden riskli İBH grubu hastalarda displaziye saptayabilme üzerine kuruludur. Dışkı DNA analizi de toplum çalışmasında olduğu gibi İBH surveyansına yardımcı olabilir.² Surveyans çalışmaları hastalığın semptomlarının başladığı dönemden 8-10 yıl sonra ve hastalığın remisyonlu dönemlerinde yapılır. Hastalık süresi uzadıkça 2 yılda yapılan surveyans çalışması yılda bire artırılır. PSK gibi ek riskli durumlarda en az yıllık surveyans yapılmalıdır. İBH zemininde displazi tanımlaması negatif, belirsiz ve pozitif olarak yapılmaktadır.²⁴ Endoskopik olarak mukozal displazik alan düz veya kabarık olarak belirlenir. Displazi varlığı patolog tarafından düşük ve yüksek dereceli şekilde değerlendirilir.

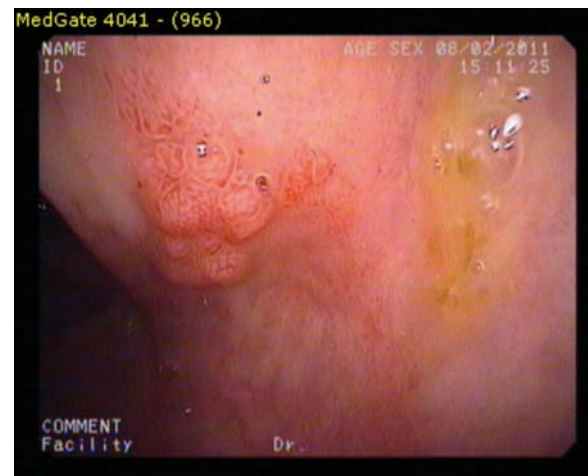
Displazi varlığını belirgin lezyon izlenemeyen İBH kolonoskopisinde %95 konfidans ile dışlamak için en az 56 hedefsiz jumbo-forseps biyopsi gerekirken, %90 konfidans için 33 biyopsi gerektiği bildirilmiştir.²⁵ Uluslararası bir konsensus paneli her bir surveyans kolonoskopi tetkikinde minimum 32 biyopsi alınmasını ve bu biyopsilerin tüm segmentlerde her 10 cm aralıkta bir 4'er adet alınarak ayrı ayrı numune kaplarıyla patolojiye gönderilmesi gerektiğini ve ayrıca mukozadan kalkık veya şüpheli lezyonlar için de ekstra biyopsiler alınması gerektiğini bildirmiştir.²⁶ Pratikte kolonu 6 biyopsi segmentine ayırıp (sağ kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon, proksimal rektum ve distal rektum) her bir alandan 6'şar biyopsi de tercih edilmektedir.

Örnekleme hatasını azaltmak için kromoendoskopide metilen mavisi veya indigo karmin spray ile lezyon daha belirginleştirilerek hedefli biyopsi yapıldığında hata oranı azaltılabilir.²⁷ Narrow-band imaging ve endomikroskopi veya konfokal kromoskopik endomikroskopi ile displazi saptama oranı metilen mavisiyle yapılan standart kromoendoskopi sonuçlarından 2.5 kat daha başarılı bulunmaktadır.²⁸

Displazi derecesini değerlendirmede bu konuda uzman gastrointestinal patologlar arasında bile %42-72 fikir birliği saptanabildiğinden ve özellikle düşük dereceli displazi ve tanımlanamayan displazi kategorilerinde en düşük mutabakat sağlanabildiğinden; CCFA consensus rehberi, US Multisociety Task Force ve bir çok deneyimli uzman kesin tedavi kararı öncesinde ikinci bir bağımsız patoloji uzmanı tarafından da tüm biyopsilerin değerlendirilmesini önermektedir.²⁹

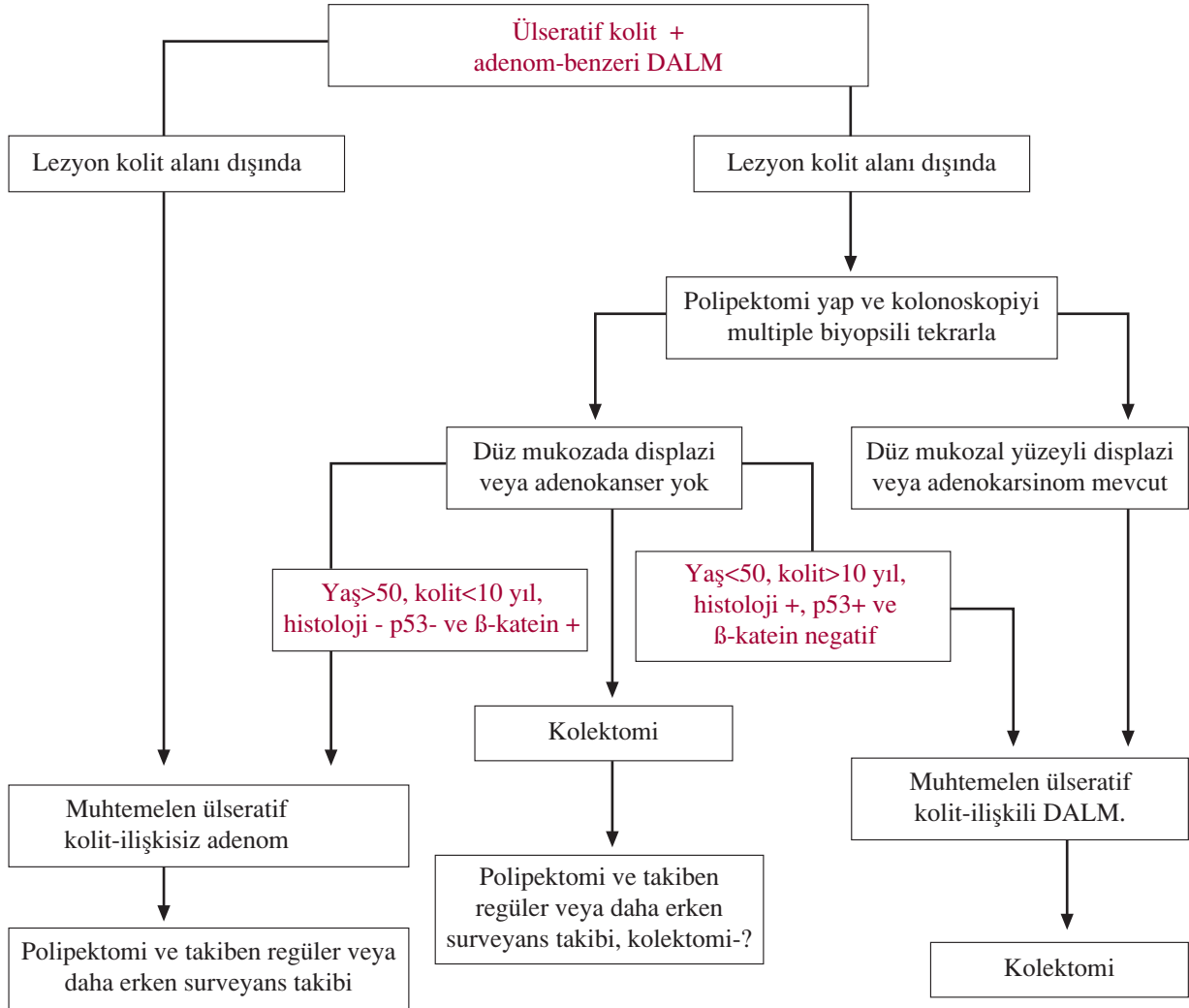
Endoskopide mukozadan kalkık plak benzeri lezyon, nodül, polip veya kitle dysplasia-associated lesion or mass (DALM) olarak isimlendirilir (Resim 1). Adenom benzeri olanlar sporadik adenomlar gibi rezeke edilebilirken, non-adenomatöz DALM'lar endoskopik olarak temizlenemeyen lezyonlardır.

Eğer polipoid adenomatöz DALM total olarak çıkarılıp kalan kolon displazisiz ise ameliyatsız surveyans yapılabilir. Rezeke edilen adenoma benzeri DALM'da yüksek dereceli displazi varlığında dahi lezyon tam çıkarıldığında ameliyatsız takip düşünülebilir. Ülseratif kolit hastasında adenoma benzeri DALM'I sporadik adenomdan ayırmada p53 pozitifliği



Resim 1. Ülseratif pankolit zemininde gelişmiş düşük dereceli displazi gösteren non-adenomatöz DALM.

Şekil 2. Ülseratif kolit ile birlikte adenom-benzeri DALM varlığında klinik yaklaşım.



DALM=Displazi ilişkili lezyon veya kitle.

yanında beta katein negatifliği İBH-ilişkili DALM lehinedir. Bu konuda Amerikan College of Gastroenterology yaklaşımı şekil-2'de belirtilmiştir.³⁰

Bir metaanaliz derlemede düz-mukozada yüksek dereceli displazi vakalarında kolektomi sırasında %42 oranında KRK varlığı bildirilmiştir.³¹ Tam rezeke edilemeyen yüksek dereceli displazi odağı varlığında veya tarama biyopsileri sırasında saptanan yüksek dereceli displazi varlığında kolektomi gerekir.

Başka bir metaanaliz çalışma düz-mukozada düşük dereceli displazi vakalarında %22 oranında KRK pozitif prediktif değeri bildirmiştir. Bu risk displazisiz İBH

surveyans hastalarındaki riskten 9 kat yüksektir.³²

Yüzeysel düşük dereceli displazi varlığında da invaziv adenokarsinom gelişimi ile ilişkili bildirilmesi bu vakalarda da kolektomi kararını destekleyicidir.³³

Burada 3 veya 6 aylık gibi daha kısa süreli endoskopik takip kararı benimseyen görüşün dayanağı ise displazi mevcut veya gelişecek bir KRK belirteci olsa da aynı zamanda gerileyebilen veya uzun süre aynı kalabilen patolojik lezyon olmasına dayanır.^{34,35} Tüm displazi saptanan İBH surveyans vakaları 2. bir gastrointestinal patolojik lezyon tarafından değerlendirildikten sonra nihai karar verilir. Düşük dereceli displazili olgularda hayat kalitesi

ve maliyet-etkinlik değerlendirmesinde derhal kolektomi daha yüksek hayat kalitesi ve daha iyi maliyet etkinlik sonuçları vermektedir.³⁶ Bu yüzden biz klinik yaklaşımda multifokal düşük dereceli displazili İBH vakalarında da total kolektomiye tercih ederken tek foküslü ve düşük dereceli displazi saptanan İBH surveyans vakalarında hasta ile tüm riskleri konuşarak total kolektomi veya 3-6 aylık aralarla sürekli surveyans takibi öneriyoruz.

Belirsiz (kesin olmayan) displazi ise aktif inflamasyon varlığında epitelyal rejenerasyon ve tamir sırasında gözlenen atipi nedenli saptanır.³⁷ CCFA rehberi surveyans olgularında belirsiz displazi vakalarında yıllık surveyans displazisiz olgularda 1-2 yılda bir surveyans inceleme önermektedir.²⁹ Surveyans çalışmaları hastalığın remisyonda olduğu dönemde yapılmalıdır.

İBH'da KRK ne yazık ki surveyansa rağmen gelişebilir. Hasta uyumunun yetersizliği ve displazi bulunduğu kolektomiye hastanın isteksizliği gibi nedenlerle surveyans başarısının sınırlı kalabileceği akılda tutulmalıdır.³⁸

İBH-KRK Kemoproflaksisi

İBH hastalarında KRK gelişimini kesin azalttığı kanıtlanmış ilaç yoktur. Sporadik KRK vakalarında nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, folik asit ve kalsiyum gibi ilaçlarla faydalı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur.²⁹

Prospektif bir çalışma olmadığı halde kemoproflaksi konusunda en öne çıkan ilaç 5-aminosalisilat (5-ASA) olmaktadır. *Velayos ve ark.*³⁹ yaptığı 9 çalışmayı içeren bir metaanalizde, 1932 ülseratif kolitli hasta, 334 KRK, 140 displazili olgu incelenmiş ve 5-ASA'nın KRK'den koruyucu olduğu bildirilmiştir. Metaanalizde 5-ASA ve displazi ilişkisini değerlendiren 2 çalışmada ise etkinlik görülmemiştir.

Hollanda'da yapılan bir çalışmada toplam 2605 İBH hastasının verileri incelenmiş ve %1 hastada KRK saptanmıştır. Bu çalışmada tiopurin tedavisinin, 5-ASA tedavisine göre KRK riskini daha etkin bir şekilde azalttığı bildirilmiştir.⁴⁰

Sekonder safra asitleri karsinojenik olup PSK gibi kolestatik hastalıklarda bağırsak düzeyleri yükselmektedir. İBH hastalarında ursodeoksikolik asit (UDKA) ile yapılan prospektif randomize ve placebo kontrollü bir çalışmada UDKA kullanan İBH surveyans grubunda

KRK ve displazi sayısı azaldığı bildirilmiştir.⁴¹ PSK olmayan İBH grupta kullanımına dair prospektif, kontrollü ve geniş vaka serili çalışmaya ihtiyaç vardır.

Folik asitin İBH-KRK üzerine etkinliğini kanıtlayan çalışma olmamakla birlikte düşük yan etki ve düşük maliyeti nedeniyle 400 mikrogram ile 1mg arasında günlük dozun yüksek riskli İBH hastalarında kullanımı önerilebilir.²⁹

İBH-KRK Cerrahi Profleksisi

Tartışmalı olmakla birlikte İBH konusunda bazı uzmanlar profilaktik proktokolektomi önermektedirler.² Özellikle PSK ile birlikte 15 yıllık İBH olan hasta gruplarında İBH-KRK riski 20 yıllık hastalıkta %33 ve 30 yıl üzerinde %40 değerlerine yükselmesi bu görüşe destek olmaktadır. İBH'nın sık görüldüğü Danimarka'dan bir kohort çalışma İBH-KRK oranının gittikçe düştüğünü bildirmiştir. Bu çalışmadaki KRK oranı düşüş nedenlerini değerlendirdiklerinde 5-ASA kullanımı ve daha yüksek oranda kolektomi tercihinin anlamlı etkili olduğunu belirlemişlerdir.⁴² Özellikle KRK riskinin %40 lara ulaşabildiği çok yüksek risk grubundaki genç hastalarda bu yaklaşım bir alternatif olarak düşünülebilir.

Total proktokolektomi+ İPAA sonrası displazi izlemi;

Total proktokolektomi ve ileo-anal poş ameliyatlarından sonra kanser gelişim riski önemli ölçüde azalsa da tamamen ortadan kalkmamaktadır. Rektal kaf ya da yeni yapılan pošta da displazi ve kanser gelişimi bildirilmiştir. Mukozektomi yapılması da kanser gelişimi riskini tümü ile bertaraf edememektedir. Özellikle cerrahi indikasyonu neoplazi olan ya da sklerozan kolanjit ve/veya rektal kafı bulunan hastalarda yıllık endoskopik poş surveyansının da dikkatle yapılması önerilmektedir.⁴³

Özet

Ülseratif kolit ve Crohn koliti yüksek KRK gelişim riskli hastalıklardır. Erken yaşta hastalığa yakalanan, yaygın kolitli, en az 8 yıldan uzun süreli hastalığa sahip, aktif inflamasyonla seyreden, birlikte PSK bulunan, KRK aile hikayesi mevcut ve erkek hastalar daha yüksek İBH-KRK gelişim riskli hastalardır. Crohn hastaları ve pankolitli ülseratif kolit hastalarda 8-10 yıllık hastalık süresinden sonra kolonoskopik surveyansa başlanabilirken sol taraf kolitli hastalarda bu süre 10-15 yıla çıkabilir.

Ülseratif proktit vakalarında rutin surveyans önerilmemektedir. Kolonoskopik surveyansın amacı özellikle prekanseröz belirteç olarak displazi saptamaktır. Surveyans kolonoskopide total 34 veya üzeri sayıda her segmentten jumbo forceps biyopsileme yapılmalıdır. Yüksek dereceli ve düşük dereceli displazi ikinci bir patolojik ile de teyid edilerek kolektomiye verilebilir. Tek sayıda ve düşük dereceli displazili İBH hastalarında hasta ile konuşularak her 3-6 ayda surveyans takibi kolektomiye alternatif olarak da tercih edilebilir. DALM lezyonlar adenomatöz ise endoskopik rezeksiyon ve

yakın surveyans takip kolektomiye tercih edilebilirken, düz mukozal yüzeysel DALM lezyonlarda kolektomi önerilir. Displazi negatif olgular 1-2 yılda bir, displazi durumu biyopside belirsiz-şüpheli vakalarda yıllık olarak kolonoskopik surveyans takibine devam edilir. Kesin kanıtlar İBH-KRK için olmasa da birlikte PSK varlığında UDKA tedavisi, riski yüksek İBH vakalarda ise 5-ASA ve folik asit tedavileri düşünülebilir. Total kolektomi hem displazi ve erken evre kanserlerde tedavi seçeneği olduğu gibi 15 yılın üzeri hastalık süreli ve PSK gibi İBH-KRK riskinin belirgin arttığı durumlarda profilaktik cerrahi bir seçenek olarak önerilebilir.

Kaynaklar

1. Crohn BB. The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis (non-specific). *Amer J Med Sci* 1925;170:220-228.
2. Mattar MC, Lough D, Pishvaian MJ, Charabaty A. Current management of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2011;4:53-61.
3. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(suppl 2):1-5.
4. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010;138:746-774.
5. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92:204-211.
6. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmang C. Gastrointestinal Consortium Panel. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-560.
7. Munkholm P, Loftus EV Jr, Reinacher-Schick A, Kornbluth A, Mittmann U, Esendal B. Prevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: value of screening and 5-aminosalicylates. *Digestion* 2006;73:11-19.
8. Richards ME, Rickert RR, Nance FC. Crohn's disease-associated carcinoma: a poorly recognized complication of inflammatory bowel disease. *Ann Surg* 1989;209:764-773.
9. Itzkowitz SH. Inflammatory bowel disease and cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26:129-139.
10. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004;126:1634-1648.
11. Söderlund S, Granath F, Broström O, Karlén P, Löfberg R, Ekbom A, Askling J. Inflammatory bowel disease confers a lower risk of colorectal cancer to females than to males. *Gastroenterology* 2010;138:1697-1703.
12. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Pucillo A, Papatostas AE, Kree I, Geller SA, Janowitz HD, Aufses AH Jr. Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors determining risk. *Gastroenterology* 1979;77:290-294.
13. Levin B. Inflammatory bowel disease and colon cancer. *Cancer* 1992;70(5 suppl):1313-1316.
14. Heuschen UA, 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;120:841-847.
15. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, Williams C, Price A, Talbot I, Forbes A. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126:451-459.
16. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-535.
17. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228-1233.
18. Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 2006;130:1941-1949.
19. Askling J, Dickman PW, Karlén P, Broström O, Lapidus A, Löfberg R, Ekbom A. Colorectal cancer rates among first-degree relatives of patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Lancet* 2001;357:262-266.
20. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, Williams CB, Price AB, Talbot IC, Forbes A. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004;53:1813-1816.
21. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, David G, Pandur T, Balogh M, Fischer S, Vargha P, Lakatos PL. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:205-211.
22. Shetty K, Rybicki L, Brzezinski A, Carey WD, Lashner BA. The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1643-1649.
23. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Harpaz N, Present DH. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis: results of a surveillance program spanning 25 years. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:993-998.
24. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC, Ahren C, Correa P, Hamilton SR, Morson BC. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol*

- 1983;14:931-968.
25. Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC, Brentnall TA, Stevens AC, Levine DS, Dean PJ, Kimmey M, Perera DR, Rabinovitch PS. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1992;103:1611-1620.
 26. Itzkowitz SH, Present DH. Consensus conference. Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:314-321.
 27. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, Forbes A, Price AB, Talbot IC. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut*. 2004;53:256-260.
 28. Hurlstone DP, Kiesslich R, Thomson M, Atkinson R, Cross SS. Confocal chromoscopic endomicroscopy is superior to chromoscopy alone for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in chronic ulcerative colitis. *Gut*. 2008;57:196-204.
 29. Ullman T, Odze R, Farraye FA. Diagnosis and management of dysplasia in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:630-638.
 30. Odze RD. Adenomas and adenoma-like DALMs in chronic ulcerative colitis: a clinical, pathological, and molecular review. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1746-1750.
 31. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet*. 1994;343:71-74.
 32. Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, Mayberry JF. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:657-668.
 33. Levi GS, Harpaz N. Intestinal low-grade tubuloglandular adenocarcinoma in inflammatory bowel disease. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1022-1029.
 34. Albert MB, Nochomovitz LE. Dysplasia and cancer surveillance in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18:83-97.
 35. Axon AT. Cancer surveillance in ulcerative colitis-a time for reappraisal. *Gut* 1994;35:587-589.
 36. Nguyen GC, Frick KD, Dassopoulos T. Medical decision analysis for the management of unifocal, flat, low-grade dysplasia in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1299-1310.
 37. Odze RD. Pathology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2006;35:533-552.
 38. Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJ Jr, Silverman ML, Haggitt RC. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993;105:418-424.
 39. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1345-1353.
 40. van Schaik FD, SmeetsHM, van der Heijden G. et al. Thiopurines Prevent Advanced Colorectal Neoplasia in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2011;140(5):S42.
 41. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889-93.
 42. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1088-1095.
 43. Kariv R, Remzi FH, Lian L. et al. Preoperative colorectal neoplasia increases risk for pouch neoplasia in patients with restorative proctocolectomy. *Gastroenterology*. 2010;139:806-12.

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA AMELİYAT ÖNCESİ HAZIRLIK

Dr. Ersin Öztürk

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan hastalar cerrahiye hazırlanırken göz önünde bulundurulması gereken önemli bazı noktalar vardır. Crohn hastalığında cerrahi daha çok komplikasyonlar için yapıldığından ameliyat öncesi hazırlık daha çok acil karın cerrahisi ameliyatlarında olduğu gibidir. Crohn hastalarında ameliyat öncesi malnütrisyon riskinin daha yüksek olması nedeniyle beslenme desteğinin düşünülmesi ve karın içi apse gelişmiş olan hastalarda cerrahi öncesi radyolojik drenaj işlemlerine başvurulması akılda tutulması gereken önemli noktalar. Ülseratif kolitte ise cerrahi tedavi daha çok elektif koşullarda ve küratif amaçlı yapılır. Bu nedenle ameliyat öncesi hazırlık kolorektal kanser veya divertikülit için yapılan rezeksiyonlar için yapılan hazırlığa benzerlik gösterir. En önemli farklar bu hastalarda sıklıkla kullanılan steroid ve/veya immünsüpresif tedavinin yan etkileri, artmış derin ven trombozu (DVT) riski ve mekanik bağırsak temizliği yapılacaksa kullanılacak ilaçların dikkatli seçilmesi gerekliliğidir.

İBH cerrahisi öncesi hazırlık döneminde yapılması gerekenleri genel ilkeler ve özellikli olanlar başlıkları altında ikiye ayırabiliriz.

Genel İlkeler

Genel ilkeler gastrointestinal sistem cerrahisi öncesi hazırlık döneminden farklı değildir.

Hastaların cerrahi öncesi bilgilendirilmesi ve onam alınması artık tüm dünyada günlük işleyişe girmiş standart bir uygulamadır. Ancak İBH hastalarına biraz daha uzun zaman ayırarak bilgilendirme işleminin daha detaylı yapılması gerekir. Kronik bir hastalıkla, çoğu zaman yoğun ilaç ve steroid tedavisi altında yorulmuş ve yıpranmış hastalarla muhatap olunduğu unutulmamalıdır. Ayrıca özellikle ülseratif kolit için yapılacak poş ameliyatlarının gerek erken gerek geç dönemde yüksek komplikasyon riski taşıdığı akılda tutulmalıdır.¹ Bu nedenle İnflamatuvar bağırsak hastalarını ameliyata hazırlarken hastaya yeterince vakit ayrılmalı ve hastaya anlayacağı kelimelerle, açık ve net ifadelerle yapılması planlanan işlemler ve oluşabilecek sorunlar anlatılmalıdır. Özellikle Crohn hastalığı olan ve cerrahi uygulanacak hastalara, yapılacak işlemlerin hastalığı tamamen iyileştirmeyeceği sadece o anki tabloyu düzelteceği belirtilmelidir. Ülseratif kolit hastalarına ise ileal poş ameliyatının ne olduğu, ileride hayatlarının ne ölçüde etkileneceğini, ameliyat yapılmadığı takdirde neler olabileceği anlatılmalıdır. Ülseratif kolitin cerrahi

tedavisinde birkaç farklı seçenek uygulanabileceğinden planlanan girişim hastayla detaylarıyla tartışılmalı ve bir anlamda tedavi planı hastayla beraber şekillendirilmelidir.

İster İBH için olsun ister diğer nedenlerle yapılsın, kolorektal rezeksiyonlar öncesi önemli bir diğer konu da ameliyatta oluşturulabilecek stomalardır. İBH cerrahisinde gerek acil gerek elektif koşullarda stoma çok sık uygulanan bir işlemdir. Çoğunlukla geçici olan bu stomalar bazen kalıcı da olabilir. Ayrıca İBH cerrahisinde yapılacak stoma neredeyse her zaman ileostomi veyahut jejunostomi olacağı için doğru yerinde, düzgün açılmamış stoma hastanın hayat kalitesini ciddi derecede etkileyecek, ameliyat sonrası komplikasyonlara yol açacaktır. Bu nedenle ameliyat öncesi hastanın stoma konusunda bilgilendirilmesi (hastanın anlayacağı kelimelerle açık açık anlatılmalıdır; hastalar genellikle “torba açılacak” ifadesini kullanırlar) ve stoma yerinin işaretlenmesi son derece önemlidir.

Eğer merkezinizde stoma bakım hemşireniz varsa ameliyat öncesi hemşirenizin hastayı ziyaret ederek stoma ve stomalı yaşam hakkında hastayla görüşmesi son derece hassas bir konudur. Hastalara stomanın bir mahkumiyet olmadığı, sosyal aktivitelerini kısıtlayan kötü bir durum olmadığı anlatılmalı, stoma ile barışık yaşamaları için gerekli bilgiler aktarılmalıdır. Hasta için en önemli mesele ameliyatın büyüklüğü, zorluğu, başarısı-başarısızlığı değil stoma açılıp açılmayacağıdır! Eğer stoma konusunda özelleşmiş bir hemşire ya da sağlık çalışanı yoksa hastayı takip eden doktorun hastayı bilgilendirme ve psikolojik destek görevlerini üstlenmesi gerekir. Burada önemli noktalardan birisi hastaya “zaman” ayırmaktır. Hasta kafasındaki soruların cevabını alabilmeli ve kendini bu duruma hazırlamalıdır. Ameliyat sonrası hiç bahsedilmemiş bir stoma ile karşılaşmak herkes için kötü bir sürprizdir.

Daha sonra stoma hemşiresi muhtemel stoma yerlerini işaretler. Eğer stoma konusunda özelleşmiş biri yoksa stoma yeri işaretlemesini cerrahin kendi yapmalıdır. Stoma yeri hasta otururken, ayakta ve yatarken işaretlenir ve kontrol edilir. Alt kadranda stoma yeri, kabaca umbilikus, simfizis pubis ve crista spina iliaca anterior superior arasına çizilen ve tepe noktası göbek kabul edilen bir üçgenin merkez noktasıdır (Şekil 1). Stoma yeri işaretlenirken skar dokular, katlantılar ve kemik yapılara dikkat edilmeli, kullanılacak karın

kesisine denk gelecek hattan en az 2 parmak uzak durulmalıdır. Karın üst kadranda stoma yerleri alt kadranda belirlenen yerlerin izdüşümüdür.

Hasta bilgilendirilmesi ve stoma işaretlemesini takiben hastaların anestezi açısından genel durumları ve kronik hastalıkları incelenir. İBH için cerrahi tedavi daha sıklıkla genç hastalarda uygulandığından, steroid ve immünsüpresif kullanımı dışında anestezi riskini artıran kronik hastalıklar fazla önem taşımaz. Ama genel olarak hastaların ameliyat öncesi değerlendirilmesinde tüm dünyada yaygın kabul görmüş American Society of Anesthesiologists (ASA) skoru kullanılabilir (Tablo 1).

Kolorektal cerrahide diğer önemli bir konu da mekanik bağırsak temizliğidir. Uzun yıllar sorunsuz bir kolon ameliyatı için mekanik bağırsak temizliğinin şart olduğu düşünülse de son yıllarda mekanik bağırsak temizliğinin aslında çok da gerekli olmadığı yönünde birçok çalışma yayımlanmıştır. Bu çalışmalar arasında prospektif, randomize çalışma sayısı ciddi oranda olup, bunları derleyen 2008 tarihli Cochrane Database raporunda kolorektal cerrahi öncesi mekanik bağırsak temizliğinin bir avantajı olmadığı vurgulanmıştır.³ Ancak yine de birçok cerrah için bu alışkanlığı kırmak zor olduğundan İBH cerrahisinde mekanik bağırsak temizliği açısından dikkat edilmesi gerekli bazı hususları vurgulamak gereklidir. Öncelikle eğer ameliyat tıkanma, darlık veya toksik kolit gibi bir komplikasyon için yapılacaksa bu hastalarda mekanik bağırsak temizliği yapılamaz. Ülseratif kolit için elektif cerrahi öncesi mekanik bağırsak temizliği yapılacaksa laksatifleri

Tablo 1. ASA skoru.²

ASA I: Ameliyat indikasyonu dışında yandaş hastalığının bulunmaması ve ameliyat indikasyonu olan hastalığın lokalize kalmış, sistemi etkilememiş olması

ASA II: Organizmayı hafif-orta derecede etkileyen (ameliyat indikasyonu ya da yandaş) hastalık hali olması

ASA III: Organizmayı ciddi ölçüde etkileyen (ameliyat indikasyonu olan ya da yandaş) hastalık hali olması

ASA IV: Hayatı tehdit edici düzeyde etkileyen (ameliyat indikasyonu olan ya da yandaş) hastalık hali olması

ASA V: Yaşam beklentisi çok düşük olan ancak son bir umut olarak ameliyata alınan hasta

ASA VI: Organ donörü aday

kısıtlı kullanmak akılcı bir seçim olacaktır. Özellikle diyaresi olan bir hastada katartiklerin kullanılmaması, ameliyat sabahı tek doz sadece rektal lavman uygulanması daha uygundur.

Mekanik bağırsak temizliği konusunda bu karşıt görüşlere rağmen kolorektal cerrahide değişmeyen önemli bir nokta antibiyotik profilaksisidir. Ameliyat öncesi anestezi induksiyonu esnasında tek doz I. kuşak sefalosporin+metronidazole (intravenöz) yapıp, ameliyat sonrası bunu 24 saate tamamlamak yaygın kullanılan, uygun bir profilaksi yöntemidir. Bazı merkezlerde, özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde oral antibiyotiklerin profilakside intravenöz preparatlarla beraber kullanılması yaygın bir durumdur.

Ancak 3 haftadan kısa süreli kullanımlarda veya kronik düşük doz gün aşırı steroid tedavisi alanlarda ek doza gerek yoktur. Üç haftadan uzun süreli ve 20 mg/gün'ün üzerinde prednizolon kullanan hastalarda hipotalamik-hipofiz-adrenal (HHA) aksın baskılanması kuvvetle muhtemeldir ve bu hastalara perop ek yüksek doz steroid gerekir.⁵

Ülkemizde daha ziyade prednizolon kullanıldığından pratik ve akılda kalıcı peroperatif steroid uygulaması şu şekilde olabilir: İBH için ameliyat öncesi steroid kullanan hastalarda ameliyatın stres etkisi düşünülerek daha önce kullandığı dozun 1.5/2 katı kadar steroid ameliyat günü verilmelidir. Daha sonra preoperatif dönemde kullanılan idame tedavi dozunua düşülür ve daha fazla steroid tedavisi planlanmayacaksa dozlar kademeli olarak azltilarak tedavi sonlandırılır. Ancak ülseratif kolit için total proktokolektomi, ileal poş anal anastomoz gibi major cerrahi planlanıyorsa ameliyattan hemen önce 20 mg intravenöz prednizolon yapıp, ameliyat sonrası 12 saat arayla 2 doz 15 mg intravenöz prednizolon uygulamak gerekir.

Özellikli Durumlar

İBH cerrahisi öncesi özellikli durumlardan en sık rastlanani hastaların çoğunun steroid tedavisi almasıdır. Ameliyattan aylar önce kısa süreli kullanılan steroid tedavisi dışında uzun süreli steroid kullanan/kullanmış (iki yıl öncesine kadar bile olsa) tüm hastalara perioperatif steroid verilmesi elzemdir.⁴ Aksi takdirde adrenal yetmezlik gelişebilir ve ameliyat sonrası

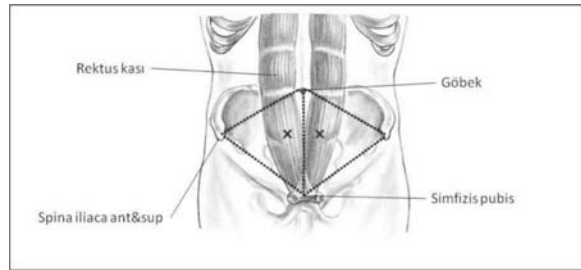
dönemde hastada ciddi sorunlar oluşturabilir.

Ülseratif kolit tedavisi için kullanılan ilaçlardan siklosporinin ameliyattan bir süre önce kesilmesi gerekir.⁵ Sık kullanılan salisilat veya immünmodülatörlerin (azothioprine, 6-mercaptopurine vb) ameliyat sonrası komplikasyon riskini arttırmadıkları gösterildiğinden ameliyat öncesi belirli bir süre kesilmelerine ihtiyaç yoktur.⁶

Bazı merkezlerde şiddetli aktif ülseratif kolitin medikal tedavisinde "heparin" kullanılmaktadır. Gerçi yapılan çalışmalar intravenöz yol kullanılmak şartıyla düşük moleküler ağırlıklı fraksiyone heparinlerin (DMAH) anfraksiyone heparinden daha etkili olduğunu göstermiştir.⁷ Yine de eğer heparin kullanılacaksa ameliyat öncesi çok dikkatli olunması gerekir. Ameliyattan 12 saat önce heparin infüzyonu durdurulmalıdır.⁸ INR ölçülmeli gerekirse, anti-heparin tedavi gözden geçirilmelidir. DMAH infüzyonu ameliyattan birkaç saat öncesine kadar devam edebilir.

Her ne kadar DMAH'ler ülseratif kolitte tedavi amaçlı da kullanılabilse de asıl kullanım amaçları derin ven trombozu (DVT) profilaksisidir. DVT için genel risk faktörleri; 40 yaştan büyük hastalar, DVT öyküsü, kanser, major abdominal ve pelvik cerrahi, obezite, variköz venler, konjestif kalp yetmezliği, myokard infarktüsü öyküsü, inme, paralizisi, uzun süreli immobilizasyon ve hiperkoagülabilite durumlarıdır.⁹ Ülseratif kolitte koagülabilite artar ve ayrıca uygulanacak cerrahi tedavi major abdominal/pelvik sınıftadır. Bu nedenle DVT profilaksisi mutlaka uygulanmalıdır. DVT profilaksisi farmakolojik ve non-farmakolojik olarak yapılabilir. DMAH'ler en sık kullanılan farmakolojik profilaktiklerdir. Non-farmakolojik yöntemler arasında ameliyat esnasında hastaya elastik varis çorabı giydirmek veya bacak ve

Şekil 1. Karın alt kadrandan açılacak stoma yerleri için ameliyat öncesi işaretleme.



ayaklarına elastik bandaj sarmak en çok kullanılan, pratik, basit yöntemdir. Eğer ülseratif kolitin toksik komplikasyonları için acil cerrahi girişim yapılacaksa bu hastaların elektif hastalar gibi ameliyata hazırlanamayacağı aşıkardır. Bu hastalarda önemli noktalar sıvı ve elektrolit durumunun gözden geçirilerek gerekli desteğin sağlanması, kan ve kan ürünleri replasmanı, nazogastrik tüp ve Foley kateter takılması, yüksek debiye izin verecek bir damar yolu açılarak hastanın monitörize edilmesidir.

Ülseratif kolitin aksine cerrahi Crohn hastalığında hemen daima komplikasyonlar için uygulanır. Bu nedenle Crohn hastalarında mekanik bağırsak temizliği pek kullanılmaz. Crohn hastalığında cerrahi tedavi geniş bir yelpazeyi içerse de¹⁰, Crohn hastalığı için cerrahiye en sık başvurulacak durumlar striktür, fistül ve karın içi apselerdir. Ameliyat öncesi hazırlıkta akılda tutulması gereken önemli noktalardan biri artmış malnütrisyon

riskidir. Bu hastaların beslenme durumunun değerlendirilmesi ve uygun beslenme desteğinin başlanması gerekir.¹¹ Özellikle karın içi apselerde ameliyat öncesi girişimsel radyolojik yöntemlerle perkütan drenaj birçok durumda ameliyatın elektif koşullarda hasta açısından çok daha güvenli bir şekilde yapılmasında olanak tanır. Uygun hastalarda perkütan drenaj seçeneği mutlaka kullanılmalıdır. Ameliyat öncesi beslenme ve girişimsel radyolojik işlemler kitabımızın ilgili bölümlerinde detaylarıyla anlatılmıştır.

İBH cerrahisi öncesi hazırlık döneminde tüm bu unsurlara dikkat edilmesi gerekliyse de belki de içlerinde en önemlisi hasta ile detaylı konuşmaktır. İBH gerek medikal gerek cerrahisi tedaviye cevabın değişken olduğu, hastayla hekimin uzun bir birlikteliğidir. Bu nedenle cerrahi öncesi hastaların bizzat ilgili hekim tarafından detaylı bilgilendirilmesi sadece hasta için değil hekimin kendi güvenliği açısından da elzemdir.

Kaynaklar

- Ozturk E, Kiran RP, Remzi F, Fazio VW. Early readmission after ileoanal pouch surgery. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1848-1853.
- Tinker JH, Roberts SL. Anesthesia risk. in: Miller RD (ed). *Anesthesia*. 2nd Edition. New York, Edinburgh, London, Melbourne: Churchill Livingstone; 1986. 365.
- Guenaga KF, Matos D, Castro AA, Atallah AN, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;25;(1):CD001544.
- Corman ML. *Ulcerative Colitis: Surgical Management*. in: Corman ML (ed). *Colon&Rectal Surgery*. 5th Edition. New York: Lipincott&Williams; 2005. 1362.
- Kornbluth A, Present DH, Lichtiger S, Hanauer S. Cyclosporin for severe ulcerative colitis: a user's guide. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1424-8.
- Subramanian V, Pollok RC, Kang JY, Kumar D. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *Br J Surg*. 2006;93:793-9.
- Chande N, Macdonald JK, Wang JJ, McDonald JW. Unfractionated or low molecular weight heparin for induction of remission in ulcerative colitis: A cochrane inflammatory bowel disease and functional bowel disorders systematic review of randomized trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;25. doi: 10.1002/ibd.21776. [Epub ahead of print]
- Ronald Bleday and Julio Garcia-Aguilar. *Surgical Treatment of Rectal Cancer*. in: Bruce G. Wolff, James W. Fleshman, David E. Beck, John H. Pemberton, Steven D. Wexner (Eds). *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. New York: Springer; 2007.416.
- Hicks TC. Preoperative preparation of the colon and rectal surgical patient. In: Fazio VW, Church JM, Delaney CP, eds. *Current Therapy in Colon and Rectal Surgery*, 2nd Ed. Pennsylvania: Elsevier-Mosby, 2005, 202.
- Öztürk E, Yılmazlar T. Crohn hastalığı ve perianal fistüller. *Kolon ve Rektum Hastalıkları Dergisi*, 2006;16:57-61
- Travis SP, Stange EF, Lemann M et al. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. 55 Suppl 1:116-135, 2006

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA AKUT KOMPLİKASYONLAR ve TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Dr. Bilgi Baca

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

İltihabi bağırsak hastalıkları ömür boyu takip gerektiren ve hastalığın seyri esnasında bazen komplikasyonlara yol açan hastalıklardır. İltihabi bağırsak hastalıkları tanı sonrası iç hastalıkları veya gastroenteroloji uzmanı tarafından takip edilmektedirler. Takip sırasında hastaların hastaneye yatmalarını gerektiren akut şiddetli kolit, toksik megakolon, karın içi apse veya delinme gibi ciddi komplikasyonlar meydana gelebilir. Bu komplikasyonları önlemek veya komplikasyonların tedavisini en doğru şekilde planlamak için gastroenterolog, genel cerrahi uzmanı, patolog ve stoma hemşiresi multidisipliner bir şekilde çalışmalıdırlar. Bu ortak çalışmadan çıkan sonuçlar hasta ile tartışılmalı gerekirse hastanın fikri de alınıp ona göre tedavi yaklaşımı belirlenmelidir.

Komplikasyon geliştiğinde morbidite ve mortalite oranları Crohn ve ülseratif kolit hastalarında normal popülasyondaki bireylere göre beklenenden daha yüksektir. Bu nedenle komplikasyonların giderilmesi hasta açısından daha iyi sonuçlar sağlaması için erken ve etkili tedavi önem kazanmaktadır.

Akut Komplikasyonlar

Hafif ve orta şiddette semptomlarla seyreden iltihabi bağırsak hastalarının tanısı genellikle gastroenteroloji veya iç hastalıkları polikliniklerinde konur. Bazen de hastaların ilk başvuru nedeni hastalık komplikasyonu olabilir. Ülseratif kolit hastalığı kolon ve rektum mukozasının ülserlerle giden hastalığı olması itibarıyla komplikasyonları kolon ve rektumda meydana gelmektedir. Bunun yanında Crohn hastalığının komplikasyonları gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde meydana gelebilir (Tablo 1). İltihabi bağırsak hastalıklarında ayırıcı tanı komplikasyon gelişmiş hastalarda tedavi açısından önem kazanmaktadır. Bazen de özellikle kolorektal kaynaklı komplikasyonlarda ayırıcı tanı güç olabilir. Bu nedenle bu hastalara "indetermine (belirlenemeyen) kolit" tanısı konur.

1. Akut Kolit

İltihabi bağırsak hastalığı olan hastalarda karın ağrısıyla birlikte diyare (bazen kanlı) semptomları varsa akut kolit tanısı konur. Ülseratif kolit hastalarının yaklaşık %15'inde herhangi bir dönemde akut kolit

Tablo 1. İltihabi bağırsak hastalıklarında komplikasyonlar.

Ülseratif kolit	Crohn hastalığı
Akut kolit	Akut kolit
Akut fulminant kolit	Akut fulminant kolit
Toksik kolit	Toksik kolit
Toksik megakolon	Toksik megakolon
Delinme	Delinme
Kolonik obstrüksiyon	İntestinal obstrüksiyon
Gastrointestinal kanama	Gastrointestinal kanama
	İntraabdominal apse
	Perianal apse

kliniği gelişebilir. Truelove ve Witts tarafından 1955 yılında akut kolit tedavisinde steroidin etkinliği tanımlandıktan sonra morbidite ve mortalite oranlarında ciddi oranda azalma meydana gelmiştir. Bu yıllarda akut kolit Truelove ve Witts tarafından derecelendirilmiştir (Tablo 2). Genelde akut kolit bu kriterlere göre hafif, orta ve şiddetli kolit olarak sınıflandırılır.

Klinik olarak orta ve şiddetli kolit kliniği olan hastaların multidisipliner olarak değerlendirilmeleri gerekir. Dışkılama sayısı 6 ve üzeri, ateş, taşikardi, dehidratasyon ve CRP değeri yüksek olan hastalar hastaneye yatırılmalı ve acil medikal tedavi gerekirse de ameliyat tedavisi uygulanmalıdır.^{4,5}

Enfeksiyöz nedenler (*Clostridium difficile*, vb) dışlanmalıdır. Bağırsak hazırlığı yapılmadan az hava verilerek yapılacak erken sigmoidoskopi hem hastalığın şiddetini belirlemeye hem de mukozal biyopsi olarak gelişen *Sitomegalovirus* (CMV) kolitini ayırt eder. Ancak toksik ya da değil belirgin distansiyonu olan hastada kısıtlı kolonoskopi klinik düzeleneye kadar geciktirilebilir.

Akut kolit hafiften şiddetliye doğru akut fulminant

Tablo 2. Akut kolit sınıflaması.

	Hafif	Orta	Şiddetli
Dışkılama sayısı/gün	<4	4-6 (az kanlı)	≥6 (kanlı)
Ateş	>37.5°C	≤37.8°C	>37.8°C
Taşikardi (Kalp tepe atımı)	<90/dk	≤90/dk	>90/dk
Anemi (Hemoglobin değeri)	>11.5g/dl	≥10.5g/dl	<10.5g/dl
Eritrosit sedimentasyon hızı	<20mm/saat	≤30mm/saat	>30mm/saat
C-reaktif protein (CRP)	Normal	≤30mg/L	>30mg/L

Truelove ve Witts Kriterleri, ECCO (European Crohn and Colitis Organization) kılavuzunda güncellenmiştir.^{2,3}

kolit, toksik kolit ve toksik megakolon şeklinde isimlendirilir.

a) Akut Fulminant Kolit ve Toksik Kolit

Akut şiddetli kolit bazı yazarlar tarafından akut fulminant ve toksik kolit olarak alt gruplara ayrılmıştır.^{6,7} Bu yazarlara göre toksik kolit için tablo 3'deki kriterlerden en az üçünün birlikte olması gereklidir. Toksik kolit adından da anlaşılacağı gibi sistemik toksisitenin geliştiği evredir. Tablo 3' deki kriterlere ek olarak toksik kolitte dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, şuur bulanıklığı veya hipotansiyon olabilir.

Toksik kolit iltihabi bağırsak hastalığına sahip olanlarda %30 oranında ilk başvuru nedeni olabilir.⁸ Patolojik incelemede transmural vasküler konjesyon ve kas tabakasında bozukluklar vardır. Hastalık ilerledikçe bağırsak derin ülserlere bağlı olarak inceler.

Tedavi

Akut fulminant kolit ve toksik kolit gelişen hastalar günlük takip gerektirdiği için hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Tedavi sırasında hastalığın şiddetine göre tedavi şekli hasta ile tartışılarak belirlenmelidir.

Akut şiddetli kolit (fulminant kolit, toksik kolit ve toksik megakolon) kliniğinde ilk aşamada intravenöz yüksek doz steroid (metilprednizolon 40-60mg/gün

Tablo 3. Akut fulminant ve toksik kolit parametreleri.

Ateş >38,6°C
Taşikardi > 100/dk
Hemoglobin < 10g/dl
Lökositöz > 10500/mm ³
Serum albumin < 3,0g/dl

Tablo 4. İkinci aşama tedavi komplikasyonları.

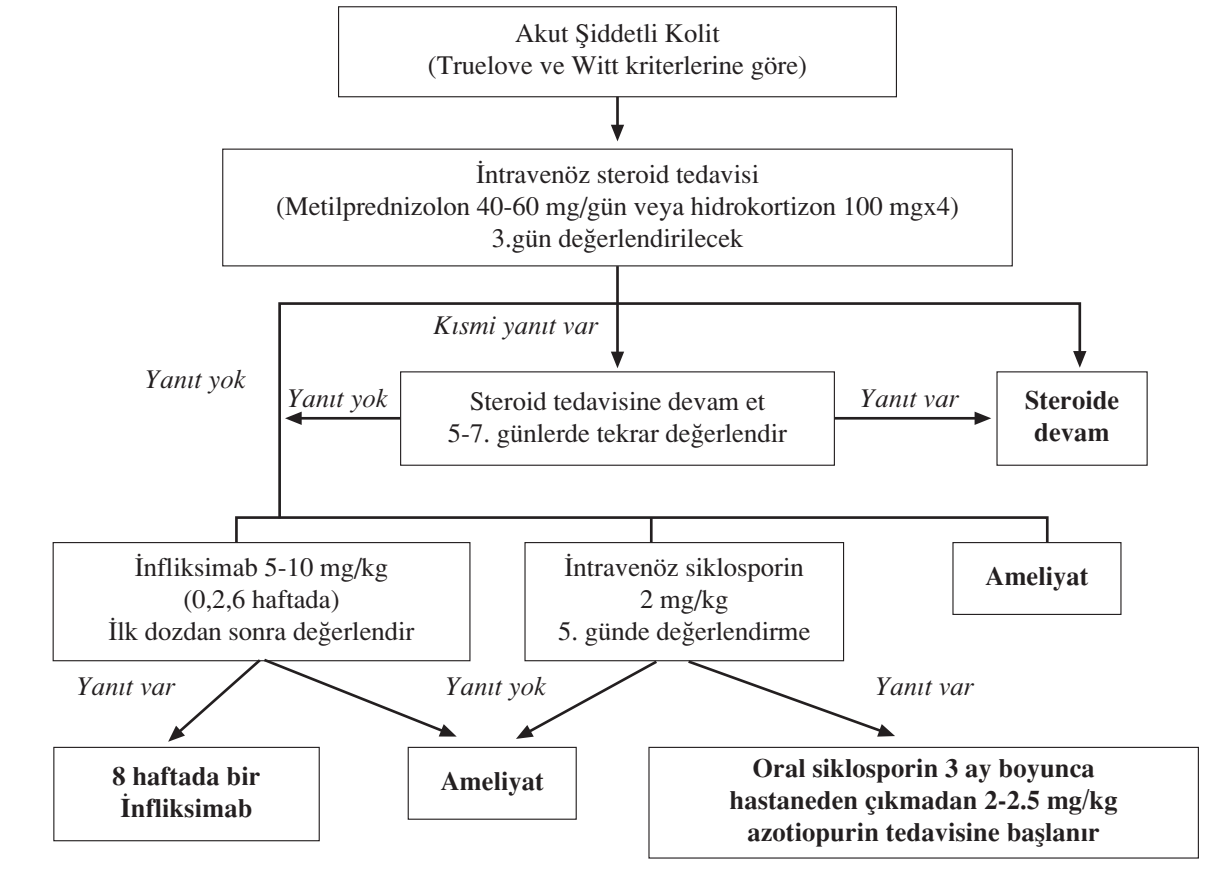
Medikal	Ameliyat (Subtotal kolektomi)
Siklosporin-A	Kanama
Ciddi infeksiyonlar	Yara yeri infeksiyonu
Anafilaktik reaksiyon	Stoma gerekliliği
Baygınlık	
Nefrotoksisite	
İnfliksımab	
Ciddi infeksiyonlar	
Anafilaktik reaksiyon	

veya hidrokortizon 3x100mg/gün) ve destek tedavisi uygulanır. Toksik megakolon, parolitik ileus veya delinme ihtimali varsa oral gıda kesilir. Klinik kötüleşmediği sürece steroid tedavisi 72 saat sürdürülmelidir. Aktif kolit kliniğinde düzelme olursa tedavi 5 güne uzatılabilir.⁹ Bu süre sonunda klinik düzelme sağlanamazsa hasta ile tartışarak ikinci aşama

medikal tedavi veya subtotal kolektomi uygulanır.¹⁰⁻¹² İkinci aşama medikal tedavi intravenöz siklosporin-A (7 gün boyunca 2mg/kg) veya anti-TNF alfa (infliksımab, 5 mg/kg) tedavisidir. Medikal tedavi ve ameliyat tedavisinin komplikasyonları tablo 4'te gösterilmektedir.

İkinci aşama medikal tedaviye rağmen acil kolektomi gereken hastalarda ameliyat sonrası komplikasyon oranı artar.¹³ Steroid tedavisi sonrası klinik düzelme sağlanırsa steroid aşamalı olarak azaltılırken 5-aminosalisilik asit veya azatiyoprin tedavisi başlanır. Şekil 1'de akut şiddetli kolitte tedavi algoritması özetlenmektedir.

Akut şiddetli kolit takibinde toksik megakolonu tetikleyici durumlardan kaçınılmalıdır. Bu durumlar; narkotik ve antikolinergik kullanımı, barium enema, kolonoskopi ve hipokalemidir.¹⁴ Destek tedavisi olarak sıvı ve elektrolit eksiklikleri tamamlanmalıdır. Gerekirse kan transfüzyonu yapılmalıdır. Bakteriyel translokasyonu önlemek amaçlı geniş spektrumlu antibiyotikler

Şekil 1. Akut şiddetli kolitte tedavi algoritması.

Tablo 5. Akut şiddetli kolit hastalarında takip parametreleri.

Klinik değerlendirme

Dışkılama sayısı
Dışkıda kan
Karın ağrısı veya muayenede hassasiyet
Ateş
Taşikardi

Biyokimyasal değerlendirme

Tam kan sayımı
Rutin biyokimya (ALT, AST, ALP, GGT, albumin, üre, kreatinin ve elektrolitler)
CRP
Eritrosit sedimentasyon hızı
Tam idrar tahlili

Radyolojik değerlendirme

Ayakta direk karın grafisi

başlanmalıdır. Dışkı kültürü ve dışkıda *C. difficile* toksin aranmalıdır. Tespit edilirse tedaviye metronidazol veya vankomisin eklenmelidir.¹⁵ CMV enfeksiyonu varsa gansiklovir tedaviye eklenir. Tromboemboli riskine karşı düşük molekül ağırlıklı heparin kontraindikasyon yoksa başlanmalıdır.

Takipte günlük fizik muayene, günlük ayakta direk karın grafileri ve günlük laboratuvar inceleme yapılır (Tablo 5). Bu parametrelerin düzelmesi veya iyiyeye gitmesi steroide karşı cevabın olduğunu gösterir.

Yüksek doz iv steroid tedavisine cevap %47-75 arasındadır.¹⁶ Yüksek doz steroid tedavisinin 7. günden sonra sürdürülmesi hastaya faydası olmadığı gibi immun sistemi baskılayarak ameliyat sonrası komplikasyonlara yol açar.^{17,18}

Daha önceden steroid tedavisi altındaki hastalar, CRP değerinin normalden 5-20mg/l daha yüksek seyretmesi, vücutta infliksimab'a karşı antikor olması ve 3 yıldan az hastalık hikayesi acil kolektomi gerekeceğinin göstergeleridir.^{13,19,20}

Akut fulminant kolit, toksik kolit ve toksik megakolon medikal tedaviyle kontrol altına alınmazsa delinmeye sebep olmadan ameliyat tedavisi uygulanmalıdır. Subtotal veya total kolektomi ve uç ileostomi en sık tercih edilen tedavi yöntemidir. Total kolektomide rektum güdüğü Hartmann şeklinde kapatılır. Subtotal kolektomide rektum ve bir miktar sigmoid kolon

birakılır. Distal rektosigmoid kolon kapalı olarak veya müköz fistül şeklinde cilde ağzlaştırılır.

b) Toksik Megakolon

İltihabi bağırsak hastalıklarında veya enfeksiyöz kolitte kolonun tıkanıklık olmayan total veya kısmi dilatasyonudur. Ayakta direkt karın grafisinde transvers kolon çapının 6 cm veya çekum çapının 9 cm üzerine çıktığı zaman toksik megakolon tanısı konur.²¹⁻²³ Kolon çapı normal limitlerde olsa bile dilatasyonun gelişme hızı ameliyat tedavisine gidişi belirlemede etkilidir. Kolon dilatasyonuna sistemik toksisite eşlik eder.^{23,24} Kolonik dilatasyon nedeni mukozal inflamasyon ve ülserlerin muskularis tabakasına ulaşmasıdır. Nötrofiller kas tabakasına girer proteolitik enzimler, sitokinler ve lökotrienlerle direkt olarak kas hücrelerine zarar verir.²⁵ Kolon distansiyonuna neden olan başka klinik durumlarda (Ogilvie sendromu, Hirschsprung hastalığı, intestinal obstrüksiyon, *Clostridium difficile* enfeksiyonu ve *amebiyazis*, gibi) da toksik megakolon meydana gelebilir. İltihabi bağırsak hastalıklarında görülme oranı ülseratif kolit için %10, Crohn hastalığı için %2,3'tür.²⁶

Toksik megakolon sanılanın aksine her zaman acil ameliyat tedavisi gerektirmez. Toksik kolitteki gibi yine ilk seçenek yüksek doz steroid tedavisi olmalıdır. Ancak toksik megakolonda siklosporin tedavisi önerilmez. Delinme riskini azaltmak için agresif medikal ve/veya ameliyat tedavisi bir an önce uygulanmalıdır. Medikal tedaviye rağmen klinik kötüleşme, progresif kolon dilatasyonu, peritonit, delinme veya kontrol edilemeyen rektal kanama varsa acil ameliyat gerekir.^{21,23} Delinme gelişirse mortalite oranları %4'ten %40'lara ulaşır.^{24,27}

Ameliyat tedavisinde son yıllarda en yaygın tercih edilen ameliyat subtotal kolektomidir. Toksik megakolonda da toksik kolit gibi sistemik toksisite olduğundan anastomoz yapmak pek tercih edilmemelidir. Distal rektosigmoid kolon ciltaltında bırakılması daha sonra meydana gelebilecek intraperitoneal apse veya enfeksiyon riskini azaltacaktır. Turnbull ameliyatı (blowhole kolostomiler ve ileostomi), restoratif proktokolektomi ve total kolektomi, ileorektal anastomoz ameliyatlarının komplikasyon (anastomoz kaçağı, kanama, poşokütan fistül) oranları yüksektir.²³

Ameliyat Tedavisi Seçenekleri

İltihabi bağırsak hastalıklarının yaklaşık %25'ine akut kolit nedeniyle acil kolektomi uygulanmaktadır.²⁸ Akut şiddetli kolitte ne zaman ve nasıl bir ameliyat yapılacağı kararı çoğu hastada zordur. Medikal tedaviye rağmen akut kolitin gerilememesi durumunda acil ameliyat gerekir. Uzamış başarısız medikal tedavi hastaya zarar vermekle birlikte ameliyat sonrası komplikasyonların artmasına neden olur.

Subtotal kolektomi ve uç ileostomi:

Medikal tedavinin başarısız olduğu toksik kolitte subtotal kolektomi ile birlikte uç ileostomi hayat kurtarıcıdır. Bu ameliyatta distalde yaklaşık 20 cm'lik rektosigmoid kolon bırakılır. Uç kısmı cilde ağızlaştırılır veya kapatılarak ciltaltında ve fasya üzerinde bırakılır (Resim 1). Bazı kliniklerde total kolektomi yapıp, distal rektum Hartman şeklinde intraperitoneal olarak kapalı bırakılmaktadır.^{29,30}

Subtotal kolektomi ve terminal ileostomi hızlı, güvenli ve en fazla tercih edilen ameliyattır.²⁸ Bakteriyel translokasyon odağını ortadan kaldırdığı gibi ileride yapılacak olan restoratif [sfinkter koruyucu ileal poş anal (İPAA) anastomoz] işlemi etkilememiş olur.

Ameliyat öncesi ülseratif kolit ve Crohn ayrımı yapılamayan hastalarda da total proktokolektomi yerine subtotal kolektomi daha sonra yapılacak ameliyatı (Örneğin; Crohn ise ileorektal anastomoz, gibi) pozitif yönde etkileyecektir. Ülseratif kolit tanısı konmuş İPAA yapılmış hastalarda daha sonradan Crohn hastalığı tanısı alma oranı %2.5-3.5 oranındadır.^{31,32} Bu tanı değişikliği



Resim 1. Laparoskopik subtotal kolektomi, uç ileostomi ve rektosigmoid müköz fistül. Ameliyat sonrası görünüm.

acil kolektomi yapılan hastalarda %28 oranında görülebilmektedir.³³ Gerek fulminant kolitin tüm katları tutması gerekse hastalığın ilk olarak akut kolit şeklinde ortaya çıkması bu ayırıcı tanıyı güçleştirebilir.³⁴ Bu yüzden restoratif proktokolektomi işlemi bir sonraki ameliyata bırakılmalıdır.

Subtotal kolektominin diğer avantajı da pelvik diseksiyonun bir sonraki ameliyata bırakılmasıdır. Böylece dokunulmamış presakral bölge ve pelvik taban sayesinde otonomik sinir yaralanma riski azalacak ve yaralanmaya bağlı mesane işlev bozukluğu veya erektil işlev bozukluğu engellenmiş olacaktır.

Anastomoz veya poş rekonstrüksiyonu yüksek sıvı desteği gereken sistemik toksisitesi olan hastalarda hem erken dönemdeki komplikasyonlar nedeniyle (iskemi, anastomoz kaçağı, gibi) hem de geç dönemde poş işlevleri açısından tercih edilmemelidir.

Değişen derecelerde immunsupresif tedavi subtotal kolektomi yapılan hastalarda ameliyat sonrası komplikasyon oranını arttırmaz.⁶ En sık rastlanan komplikasyonlar ameliyat yara yeri infeksiyonu (%18.4), karın içi apse (%9.2), intestinal obstrüksiyon (%6.2), ileostomiye bağlı komplikasyonlar (%5.5) ve kanamadır (%4.6).²⁸

İnfeksiyöz komplikasyonlar ameliyat sonrası en önemli komplikasyonlardır. Ameliyat yara yeri infeksiyonu ve karın içi apse dışında pnömoni, üriner sistem infeksiyonu gibi uzak infeksiyonlar sıklıkla görülebilir. Ameliyat sırasında iltihabi kolonun daha az manipülasyonu, iyatrojenik yaralanmadan kaçınma, zaten paralitik ileusa bağlı meydana gelmiş bakteri kolonizasyonunun peritona veya sistemik dolaşıma translokasyonunu önler. Hastane kaynaklı bakterileri de kapsayan antibiyotik profilaksisi infeksiyonları önlemede faydalı olur.^{35,36}

Subtotal kolektomiden sonra rektal güdüğün açılma oranı %6.7'dir. Bazı yazarlara göre kısa rektal güdük bırakılırsa açılma oranı yükselmektedir. Pelvik sepsis oranı rektal güdüğün intrapelvik bırakılmasında %33, intraperitoneal bırakılmasında %6-12, müköz fistül olarak bırakılmasında %0-4 olarak bildirilmiştir.³⁷⁻⁴⁰ Subkütan yerleştirilen kapalı distal rektosigmoid kolonda yara infeksiyonu oranı ise %6-13'tür.^{39,40} Distal güdük açılmasını önlemek için basıncı düşürmek amacıyla transanal penrose dren kullanılabilir.

Subtotal kolektomiden 2-3 ay sonra tamamlayıcı

proktektomi ile birlikte İPAA yapılır. Bu ameliyat sırasında saptırıcı ileostomi gerekliliğine hastanın durumuna ve ameliyatın seyrine göre karar verilir. İleostomi yapılırsa, en az 1,5 ay sonra poş grafisinde kontrast ekstravazasyonu yoksa ileostomi kapatılır.

Total proktokolektomi, İPAA ve saptırıcı ileostomi:

Yüksek hacimli iltihabi bağırsak hastalığı tedavisi yapılan merkezlerde akut fulminant kolit hastalarında toksik kolit gelişmeden total proktokolektomi, İPAA ve saptırıcı ileostomi uygulanmıştır.^{41,42} Komplikasyon oranları kabul edilebilir de olsa yine de ilk önerilen ameliyat şekli olmamalıdır.

Turnbull ameliyatı:

İlk kez Turnbull tarafından tanımlanmış ve o dönemlerde fulminant kolit ve toksik megakolonda tek ameliyat tedavi seçeneği olarak kabul görmüştür.⁴³ Günümüzde ise tarihi önemi dışında çok sınırlı durumlarda tercih edilmektedir. Turnbull ameliyatında transvers kolostomi ve/veya sigmoid kolostomi ile birlikte lup ileostomi yapılır. Kolon rezeksiyonu yapılmadığı için hastalığın etkileri ve komplikasyonları devam edebilmektedir.⁴³ Mortalite oranı %70'lere varabilir.⁴⁴ Gebelerde ve kritik olarak kötü durumda olan hastalarda masif kanama yoksa tercih edilebilir.⁴⁵ Ameliyat sonrası masif kanama ve delinme gibi hayatı tehdit eden durumlarda tekrar acil ameliyat uygulanmalıdır.

Laparoskopik cerrahi:

Akut şiddetli kolitin ameliyat tedavisinde laparoskopik cerrahi güvenli bir şekilde yapılabilir (Video 1).^{29,46,47} Toksik megakolon ve delinme durumunda sistemik toksisiteyi arttırabileceğinden ve ameliyat süresini uzatacağından dolayı tercih edilmeyebilir. Laparoskopik cerrahi iltihabi bağırsak hastalıklarında da hasta açısından avantajlar içermektedir. Laparoskopik cerrahi daha az travmatik bir yöntem olması nedeniyle sıklıkla immunsupresif tedavi altındaki bu hastalarda ameliyata bağlı komplikasyonları (ameliyat yara enfeksiyonu, karın içi apse, yapışıklıklar, kesi yeri fıtığı, gibi) azaltır.^{29,47} Hastanede kalış süresi azalır ve günlük hayata geçiş hızlanır.

2. Delinme

İltihabi bağırsak hastalıklarında genellikle %2 oranında delinme görülür. Yüksek doz steroid kullanımı genellikle kliniği maskeleymektedir. Sıklıkla toksik kolit veya toksik megakolon ile birlikte görülür. Toksik kolit veya megakolon yoksa delinme nedeni genellikle Crohn hastalığıdır. Serbest delinme daha çok ülseratif kolitli hastalarda meydana gelir. Crohn hastalığında daha nadir yaklaşık %1-3 oranında serbest delinme gelişir.⁴⁸ Crohn hastalığında kolon delinmesi toksik kolit varlığında veya distalde obstrüksiyon varsa meydana gelir. Transmural tutulum özelliği çevre organlarla hasta bağırsak arasında yoğun yapışıklıklar meydana getirir ve genellikle kapalı delinme ile sonuçlanır.⁴⁹

Serbest delinme şüphesi varsa hasta hızla ameliyata hazırlanmalıdır. Sıvı replasmanı ve geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanmalıdır. Crohn hastalığına bağlı delinmelerde ayakta direkt karın grafisinde %20 oranında serbest hava görülür. Eğer ileum kaynaklı delinme varsa bu oran daha azdır.⁵⁰

Ülseratif kolit hastalarında delinme durumunda tercih edilecek ameliyat subtotal kolektomi ve ileostomi olmalıdır. Kolonik Crohn tutulumuna bağlı delinme varsa yine subtotal kolektomi yapılır. İnce bağırsak kökenli delinmelerde segmenter rezeksiyon, gastroduodenal delinmede ise debridman ve primer rafi uygulanır.

Delinme durumunda total proktokolektomi morbidite ve mortaliteyi arttıracağı için önerilmez.

3. Kanama

Hafif derecede gastrointestinal kanama iltihabi bağırsak hastalıklarında yaygın olmasına rağmen ciddi kanama %0-6 oranında görülmektedir.^{51,52} Genellikle pankoliti olan genç hastalarda meydana gelir. Kanama yerinin ameliyat öncesi tespit edilmesi önemlidir. Kanama 4-6 ünite kan transfüzyonuna rağmen azalmazsa, tekrarlayan kanamaysa veya bağırsak rezeksiyonu gerektiren kanamaysa (toksik megakolon gibi) acil ameliyat tedavisi gerekir. Ülseratif kolit hastalarında subtotal kolektomi ve ileostomi en iyi seçenektir.¹⁴ Total proktokolektomi morbiditeyi arttırabileceği gibi sonraki restoratif işlemi de etkileyebilir. Tercihen distal rektosigmoid müköz fistül olarak cilde ağzlaştırılır. Rektumda kanama varsa bile subtotal kolektomi sonrası kanama miktarı azalacaktır.



Resim 2. Terminal ileum tutulumlu fistülizan Crohn hastasında karın ön duvarında kaslar arası apse.

Azalmazsa müköz fistülden ve anal kanaldan ilerletilen adrenalini gazlı bezlerle kanama kontrol altına alınabilir. Nadiren anjiyografik embolizasyon gerekebilir. Eğer ileorektal anastomoz yapılırsa devam eden kanama durumunda anastomoz ayrışması meydana gelebilir. Kanama durmazsa diğer bir seçenek de proktectomi ve rektumun levator kaslar hizasında kapatılmasıdır.

Crohn hastalarında genellikle segmenter tutulum olduğundan kanamanın yerini bulmak daha kolaydır. Üst gastrointestinal kanamayı dışlamak için mutlaka nazogastrik tüp takılmalı ve safra drenajının olduğu görülmelidir.

Alt gastrointestinal kanama yerini bulmak için kolonoskopi yapılabilir. Masif kanamada hasta hemodinamik olarak stabil ise anjiyografi yapıp kanama yeri bulunabilir. Anjiyografi ile tespit edilemeyen kanamalarda kanama yerini bulmak için eritrosit işaretli sintigrafi yapılabilir. Kanama yeri kolonda veya rektumda ise subtotal kolektomi yapılır. Eğer ince bağırsakta veya ileoçekal hastalığa bağlı kanama varsa segmenter rezeksiyon yapılabilir. Rektum kaynaklı kanamalarda, sebebi bulunamayan kolon kaynaklı kanamalarda ve genel durumu stabil olmayan hastalarda anastomoz yapılmamalıdır.⁵³

4. Karın İçi Apse ve Plastron

Crohn hastalığı nedeniyle ameliyat olan hastaların %25'inde apse veya kronik iltihabi reaksiyona bağlı



Resim 3. İleoçekal tutulumlu Crohn hastasında retroperitoneal apseye bilgisayarlı tomografi yardımıyla perkütan drenaj uygulanmış.

plastron vardır. Bu plastron şeklindeki bağırsak anslarının arasında %40 oranında internal fistüller vardır.⁵⁴ Hastalığın şiddetiyle transmural ülserler yapışıklıklar oluşturarak delinmelere ve internal fistüllere sebep olurlar. Tutulu bağırsak etraftaki organlara (mesane gibi) ve bazen de cilde bu şekilde fistülize olur. İntraabdominal, retroperitoneal, kaslar arası ve ciltaltı apselerle sonuçlanabilir (Resim 2, Video 2). Crohn hastalığına bağlı apseler genellikle sağ alt kadranda meydana gelir.

Lokalize apse geliştiğinde ilk tedavi yöntemi görüntüleme (USG veya BT) eşliğinde perkütan drenaj olmalıdır (Resim 3).

Geniş spektrumlu antibiyoterapi ve drenaj sonrasında da uzun dönem siprofloksasin ve metronidazol tedavisi sürdürülür. Perkütan drenajın başarısız olduğu hastalarda laparoskopik veya açık drenaj yöntemleri tercih edilmelidir (Video 3). Perkütan drenaj başarılı olursa apse geriledikten sonra hastalıklı bölgenin rezeksiyonu genellikle gerekmektedir. Apse perkütan drenaj yöntemleriyle drene edilemezse apse drenajıyla birlikte



Resim 4. Peritona perforan retroperitoneal apseye ileoçekal rezeksiyon ve çifte namlusu stoma uygulanması. Ameliyat sonrası görünüm.

yöntemleriyle drene edilemezse apse drenajıyla birlikte apsenin geliştiği perforate bağırsak segmentinin rezeksiyonu gerekir. Hastanın ve apsenin durumuna göre laparoskopik cerrahi veya açık ameliyat ile rezeksiyon yapılır. Bu şartlarda anastomoz yerine çifte namlusu stoma yapılması önerilir (Resim 4).

Apse steroid tedavisi altındaki hastada klinik olarak belirti vermeyebilir. Bu hastalarda lokalize apse peritona perforate olursa vakit kaybetmeden acil ameliyat tedavisi uygulanmalıdır.

5. Perianal Apseler

Perianal apse ve komplike fistüllere perianal tutulumlu Crohn hastalığında rastlanmaktadır. Eş zamanlı olarak intestinal Crohn hastalığı da olabilir. Perianal apse tedavi edilmediği zaman sırasıyla tekrarlayan perianal fistüller, anorektal darlık ve fekal inkontinensla sonuçlanır. Fekal inkontinens nedeni genellikle sfinkter işlev bozukluğu veya rektal rezervuarın stenozan hastalığı sonucudur. Bu nedenlerden dolayı Crohn hastalığına bağlı perianal apsede erken ameliyat tedavisi çok önemlidir. Bilindiği gibi perianal apsenin tedavisi acil ameliyat ile drenajdır. Crohn hastalığına bağlı apse yaygın ve komplike hale gelmeden drene edilmelidir. Drenaj gecikirse komplike fistüller meydana gelir.

Perianal bölgede ağrı ve akıntısı olan Crohn hastalarına görüntüleme yapılmalıdır. Apsenin yerleşimi ve eşlik eden fistüller endoanal ultrasonografi veya pelvik magnetik rezonans ile görüntülenebilir. Genel anestezi altında anal kanala en yakın yerden apse drene edilir. Eşlik eden fistül varsa tedavi edilmelidir. Crohn hastalığına bağlı apse iştirakli fistüllerin tedavisi normal perianal fistülün ameliyat tedavisinden farklı değildir. Basit fistüller fistülotomi ile tedavi edilebilir. Komplike fistüller (transsfinkterik, at nalı gibi) tercihen drene edici gevşek setonla tedavi edilmelidir. Gevşek seton için damar asıcı lastikler veya 0.5 cm'lik penrose drenler kullanılır (Resim 5). Tüm fistül traktlarına seton konması gerekir. Setonlar halka şeklinde konursa hastaların rahatsızlıkları en aza indirgenmiş olur. Ameliyat sonrası dönemde apse yara pansumanı günlük ılık su oturma banyosu ve açık yara etrafının povidon iyot ile silinmesi şeklinde yapılır. Yaklaşık 10 gün sonra pansumana gerek kalmaz.



Resim 5. Perianal apseyle seyreden komplike perianal fistüllere seton uygulama.

Apse geriledikten sonra bile perianal hastalıkta uzun süreli siprofloksasin ve metronidazol tedavisi önerilmektedir.⁵⁵ Crohn hastalığına bağlı perianal fistüllerin tedavisi uzundur. Medikal tedavide immuran, anti-TNF alfa, gibi immunsupresif ve biyolojik ajanlar kullanılmaktadır.^{56,57}

6. Mekanik İntestinal Obstrüksiyon

İntestinal obstrüksiyon iltihabi bağırsak hastalıklarından Crohn hastalığında daha sık rastlanmasına karşın ülseratif kolitte de gelişebilir. İnce bağırsak obstrüksiyonu en sık rastlanan nedendir. Kronik inflamasyona bağlı darlık nedeniyle obstrüksiyon gelişebileceği gibi luminal hastalığın transmural tutulumunda da obstrüksiyon meydana gelebilir. İntestinal obstrüksiyon nedeni apse, delinme veya plastron olabilir. Eğer bu nedenler dışlanırsa Crohn hastalığına bağlı obstrüksiyonun ilk tedavi yöntemi medikal tedavidir. Tedavide steroid veya anti TNF-alfa verilir. Aktif hastalık gerilerse obstrüksiyon düzelir. Daha nadir olarak kısmi veya tam darlıkta da ameliyat tedavisi gerekir.

Obstrüksiyon nedeni akut luminal hastalık alevlenmesi değilse (inaktif hastalık), striktüroplasti rezeksiyon alternatifi olabilir. Bu hastalarda özellikle uzun segment veya çoklu ince bağırsak segment tutulumu fibrotik darlıklar varsa striktüroplasti tercih edilmelidir.⁵⁸ Kolonik Crohn hastalığında malignite oranı %6.8'dir.⁵⁹ Kolonik darlık varsa genellikle rezeksiyon uygulanır. Çok sayıda kolonik darlık durumunda subtotal veya total kolektomi yapılır.

Ameliyat tedavisinde segmenter rezeksiyon ve hastanın genel durumuna göre anastomoz yapılır.

Darlık geliştiğinde malignite özellikle ülseratif kolit hastalarında dışlanmalıdır. Ülseratif kolitte obstrüksiyona sebep olan darlık rektumda değilse subtotal kolektomi ve ileostomi veya anastomoz yapılır. Rezeksiyon kanser ameliyatı gibi damarların yüksek ligasyonu şeklinde yapılmalıdır. Darlık rektumda ise total proktokolektomi

yapılır. Uç ileostomi ve anal kanalın levator seviyesinde kapatılması önerilebilir. Poş yapılması olası habaset riski ve bu nedenle radyoterapi gerekliliğinden dolayı ikinci seansa bırakılmalıdır.

İltihabi bağırsak hastalıklarının komplikasyonları erken ve doğru tedavi yöntemleriyle kontrol altına alınabilir. Medikal tedavinin süresi ve ameliyat zamanı multidisipliner bir ortamda tartışılıp kararlaştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Edwards FC, Truelove SC. The Course and Prognosis of Ulcerative Colitis. *Gut* 1963;4:299-315.
2. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-8.
3. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, Feakins R, Flejou JF, Herfarth H, Hommes DW, Kupcinskis L, Lakatos PL, Mantzaris GJ, Schreiber S, Villanacci V, Warren BF. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008;2:1-23.
4. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut* 2011;60:130-3.
5. Kumar S, Ghoshal UC, Aggarwal R, Saraswat VA, Choudhuri G. Severe ulcerative colitis: prospective study of parameters determining outcome. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1247-52.
6. Stewart D, Chao A, Kodner I, Birnbaum E, Fleshman J, Dietz D. Subtotal colectomy for toxic and fulminant colitis in the era of immunosuppressive therapy. *Colorectal Dis* 2009;11:184-90.
7. Tjandra JJ. Toxic colitis and perforation. In: Michelassi F, Milsom, J.W. eds. *Operative strategies in inflammatory bowel disease* New York: Springer-Verlag, 1999:234-45.
8. Roy MA. Inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am* 1997;77:1419-31.
9. Hart AL, Ng SC. Review article: the optimal medical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:615-27.
10. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, Jewell DP. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905-10.
11. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Geleert I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-5.
12. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, Colombel JF, D'Haens G, Ghosh S, Marteau P, Kruis W, Mortensen NJ, Penninckx F, Gassull M. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008;2:24-62.
13. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010;59:49-54.
14. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg* 2002;184:45-51.
15. Ananthakrishnan AN, Issa M, Binion DG. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 2010;94:135-53.
16. Truelove SC, Willoughby CP, Lee EG, Kettlewell MG. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1978;2:1086-8.
17. Meyers S, Sachar DB, Goldberg JD, Janowitz HD. Corticotropin versus hydrocortisone in the intravenous treatment of ulcerative colitis. A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Gastroenterology* 1983;85:351-7.
18. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
19. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009;137:1250-60; quiz 520.
20. Ferrante M, Vermeire S, Fidler H, Schnitzler F, Noman M, Van Assche G, De Hertogh G, Hoffman I, D'Hoore A, Van Steen K, Geboes K, Penninckx F, Rutgeerts P. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2008;2:219-25.
21. D'Amico C, Vitale A, Angriman I, Ruffolo C, D'Amico F, Valente D, Berto M, Vella V, Scarpa M, D'Amico DF. Early surgery for the treatment of toxic megacolon. *Digestion* 2005;72:146-9.
22. da Luz Moreira A, Vogel JD, Baker M, Mor I, Zhang R, Fazio V. Does CT influence the decision to perform colectomy in patients with severe ulcerative colitis? *J Gastrointest Surg* 2009;13:504-7.
23. Ausch C, Madoff RD, Gnant M, Rosen HR, Garcia-Aguilar J, Holbling N, Herbst F, Buxhofer V, Holzer B, Rothenberger DA, Schiessel R. Aetiology and surgical management of toxic megacolon. *Colorectal Dis* 2006;8:195-201.
24. Sheth SG, LaMont JT. Toxic megacolon. *Lancet* 1998;351:509-13.
25. Buckell NA, Williams GT, Bartram CI, Lennard-Jones JE. Depth of ulceration in acute colitis: correlation with outcome and clinical and radiologic features. *Gastroenterology* 1980;79:19-25.
26. Greenstein AJ, Sachar DB, Gibas A, Schrag D, Heimann T, Janowitz HD, Aufses AH, Jr. Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis. *J Clin Gastroenterol* 1985;7:137-43.
27. Heppell J, Farkouh E, Dube S, Peloquin A, Morgan S, Bernard D. Toxic megacolon. An analysis of 70 cases. *Dis Colon Rectum* 1986;29:789-92.
28. Teeuwen PH, Stommel MW, Bremers AJ, van der Wilt GJ, de Jong DJ, Bleichrodt RP. Colectomy in patients with acute colitis: a systematic review. *J Gastrointest Surg* 2009;13:676-86.

29. Bell RL, Seymour NE. Laparoscopic treatment of fulminant ulcerative colitis. *Surg Endosc* 2002;16:1778-82.
30. Wojdemann M, Wettergren A, Hartvigsen A, Myrholm T, Svendsen LB, Bulow S. Closure of rectal stump after colectomy for acute colitis. *Int J Colorectal Dis* 1995;10:197-9.
31. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease-'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol* 1978;31:567-77.
32. Marcello PW, Schoetz DJ, Jr., Roberts PL, Murray JJ, Collier JA, Rusin LC, Veidenheimer MC. Evolutionary changes in the pathologic diagnosis after the ileoanal pouch procedure. *Dis Colon Rectum* 1997;40:263-9.
33. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Maylin V, Lavergne-Slove A, Valleur P. Subtotal colectomy for severe acute colitis: a 20-year experience of a tertiary care center with an aggressive and early surgical policy. *J Am Coll Surg* 2003;197:379-85.
34. Arnell TD. Surgical management of acute colitis and toxic megacolon. *Clin Colon Rectal Surg* 2004;17:71-4.
35. Guslandi M. Antibiotics for inflammatory bowel disease: do they work? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:145-7.
36. Marteau P, Lepage P, Mangin I, Suau A, Dore J, Pochart P, Seksik P. Review article: gut flora and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 4:18-23.
37. Trickett JP, Tilney HS, Gudgeon AM, Mellor SG, Edwards DP. Management of the rectal stump after emergency sub-total colectomy: which surgical option is associated with the lowest morbidity? *Colorectal Dis* 2005;7:519-22.
38. Kyle SM, Steyn RS, Keenan RA. Management of the rectum following colectomy for acute colitis. *Aust N Z J Surg* 1992;62:196-9.
39. Ng RL, Davies AH, Grace RH, Mortensen NJ. Subcutaneous rectal stump closure after emergency subtotal colectomy. *Br J Surg* 1992;79:701-3.
40. Carter FM, McLeod RS, Cohen Z. Subtotal colectomy for ulcerative colitis: complications related to the rectal remnant. *Dis Colon Rectum* 1991;34:1005-9.
41. Harms BA, Myers GA, Rosenfeld DJ, Starling JR. Management of fulminant ulcerative colitis by primary restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 1994;37:971-8.
42. Ziv Y, Fazio VW, Church JM, Milsom JW, Schroeder TK. Safety of urgent restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for fulminant colitis. *Dis Colon Rectum* 1995;38:345-9.
43. Turnbull RB, Jr., Hawk WA, Weakley FL. Surgical treatment of toxic megacolon. Ileostomy and colostomy to prepare patients for colectomy. *Am J Surg* 1971;122:325-31.
44. Fazio VW. Toxic megacolon in ulcerative colitis and Crohn's colitis. *Clin Gastroenterol* 1980;9:389-407.
45. Ooi BS, Remzi FH, Fazio VW. Turnbull-Blowhole colostomy for toxic ulcerative colitis in pregnancy: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 2003;46:111-5.
46. Marceau C, Alves A, Ouaiissi M, Bouhnik Y, Valleur P, Panis Y. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. *Surgery* 2007;141:640-4.
47. Telem DA, Vine AJ, Swain G, Divino CM, Salky B, Greenstein AJ, Harris M, Katz LB. Laparoscopic subtotal colectomy for medically refractory ulcerative colitis: the time has come. *Surg Endosc* 2010;24:1616-20.
48. Bundred NJ, Dixon JM, Lumsden AB, Gilmour HM, Davies GC. Free perforation in Crohn's colitis. A ten-year review. *Dis Colon Rectum* 1985;28:35-7.
49. Nicholls RJ, Dozois, R.R., Surgery for ulcerative colitis, crohn's disease. In: Nicholls RJ, Dozois, R.R. ed. *Surgery of the colon and rectum* New York: Churchill Livingstone, 1997:593-644.
50. Greenstein AJ, Mann D, Sachar DB, Aufses AH, Jr. Free perforation in Crohn's disease: I. A survey of 99 cases. *Am J Gastroenterol* 1985;80:682-9.
51. Robert JH, Sachar DB, Aufses AH, Jr., Greenstein AJ. Management of severe hemorrhage in ulcerative colitis. *Am J Surg* 1990;159:550-5.
52. Robert JR, Sachar DB, Greenstein AJ. Severe gastrointestinal hemorrhage in Crohn's disease. *Ann Surg* 1991;213:207-11.
53. Greenstein AJ, Heimann, T.M., Intestinal hemorrhage. In: Michelassi F, Milsom, J.W. ed. *Operative strategies in inflammatory bowel disease* New York: Springer-Verlag, 1999:375-7.
54. Nicholls RJ, Intraabdominal mass and/or abscess. In: Michelassi F, Milsom, J.W. eds. *Operative strategies in inflammatory bowel disease* New York: Springer-Verlag, 1999:360-8.
55. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollon F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28-62.
56. Ruffolo C, Citton M, Scarpa M, Angriman I, Massani M, Caratozzolo E, Bassi N. Perianal Crohn's disease: is there something new? *World J Gastroenterol* 2011;17:1939-46.
57. Echarri A, Castro J, Barreiro M, Carpio D, Pereira S, Lorenzo A. Evaluation of adalimumab therapy in multidisciplinary strategy for perianal Crohn's disease patients with infliximab failure. *J Crohns Colitis* 2010;4:654-60.
58. Yamamoto T, Bain IM, Allan RN, Keighley MR. An audit of strictureplasty for small-bowel Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1999;42:797-803.
59. Yamazaki Y, Ribeiro MB, Sachar DB, Aufses AH, Jr., Greenstein AJ. Malignant colorectal strictures in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1991;86:882-5.

ÜLSERATİF KOLİTTE ELEKTİF CERRAHİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ ve SONUÇLARI

Dr. İknur Ergüner¹, Dr. İsmail Hamzaoğlu²

¹Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul,

Ülseratif kolit nedeni bilinmeyen, akut alevlenmeler ve bunu izleyen remisyonlarla seyreden kronik bir hastalıktır. Medikal olarak akut alevlenmelerin tedavisi, remisyonların uzun sürmesi ve komplikasyonların önlenmesi amaçlanır. Medikal tedavi seçenekleri son yıllarda oldukça gelişmiş olmasına rağmen hastaların %20-30'u cerrahi tedaviye ihtiyaç duyarlar.^{1,2} Cerrahi tedavinin ana ilkesi hastalıklı tüm kolon ve rektum mukozasının çıkarılması ve doğal dışkılamanın sağlanması olarak özetlenebilir. Bu amaca ulaşırken hastanın yaşam kalitesinin de sağlanması önemlidir. Medikal tedavinin aksine cerrahi tedavi ile ülseratif kolit hastalığı tam olarak tedavi edilebilir.

Ameliyat endikasyonları

Cerrahi endikasyonları acil ve elektif olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir (Tablo 1). Tıbbi tedaviye iyi yanıt alınamaması ya da tedaviye direnç (intrahtabilite) ülseratif kolit hastalarında en sık cerrahi tedavi endikasyonudur.

ÜLSERATİF KOLİTTE CERRAHİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Ülseratif kolit yalnızca kolona ve rektuma sınırlı bir

Tablo 1. Cerrahi tedavi endikasyonları

Acil	Fulminan kolit Kanama Perforasyon Toksik megakolon
Elektif	Tıbbi tedaviye yanıt alınamaması Kanser veya kanser riski Medikal tedavi yan etkileri Kolonik darlık Ciddi ekstraintestinal semptomlar

hastalıktır. Kolon ve rektum tamamen çıkarılırsa (total proktokolektomi) ülseratif kolitin kolon dışı bulgularından bir kısmı hariç hastalık tümüyle tedavi edilmiş olur. Bu noktadan hareketle ülseratif kolit tedavisindeki temel amaçlardan birisi tüm hastalıklı kolon ve rektumu çıkarmak olmalıdır. Bağırsak devamlılığının nasıl sağlanacağı ise ikinci olarak çözülecek sorundur. İleoanal anastomoz ile dışkılama sıklığı yaşam kalitesini ileri derecede bozacak kadar sık olduğu için uygulama alanı bulamamıştır. Brooke ileostomisi ile uzun yıllar çözülen bu soruna daha sonraları Kock'un kontinent ileostomisi ile çözüm bulunmaya çalışılmış ise de hastanın kendisinin kateter ile poşunu boşaltma zorunluluğu ve valv mekanizmasında ki aksaklıklar nedeni ve % 40'lara

varan yeniden ameliyat gereksinimi bu yöntemi günümüzde seçilen bir tedavi yöntemi olmaktan çıkarmıştır. Seksenli yılların başında ortaya çıkan ileal poş anal anastomoz ya da restoratif proktokolektomi olarak isimlendirilen, ileumun son 30-40 cm'lik bölümünden hazırlanan ileal rezervuar ile yapılan sfinkter koruyucu cerrahi günümüzde en çok kullanılan yöntemdir (Tablo 2). Ülkemizde ilk kez 1986 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde Akçal ve arkadaşları tarafından yapılan İPAA diğer merkezlerde de en çok kullanılan yöntemdir.³⁻⁶ İlk önerildiğinde 3 anslı (S poşu) olan İPAA bir çok teknik düzeltmeye uğrayıp tamamı stapler ile yapılabilir hale gelmiştir. 1992 'de Peters laparoskopik total proktokolektomi ve İPAA yapmasıyla başlayan laparoskopik yöntem giderek yaygınlaşmış ve güvenli bir şekilde uygulanabilir hale gelmiştir.⁷⁻¹¹ Hatta artık tek porttan başarılı bir şekilde yapılmaya başladığı merkezler vardır.¹²⁻¹⁵

Son 25 yıldır ülseratif kolit için referans merkezi olan hastanelerde ve literatürde yayınlanan serilerin neredeyse tamamında ülseratif kolitin standart cerrahi tedavisi olarak İPAA kabul edilmektedir.

Bu bölümde diğer yöntemlerden kısaca bahsedildikten sonra İPAA ayrıntılı olarak incelenecektir. İPAA ve restoratif proktokolektomi eş anlamlı olarak kullanılacaktır.

Proktokolektomi ve İleostomi

Hastalıklı tüm kolon ve rektumu çıkaran bu yöntem uzun yıllar ülseratif kolit tedavisinde kullanılmıştır. Yöntemin en önemli sakıncası kalıcı ileostomidir. Brooke'un geliştirdiği ileostomi olgunlaştırma tekniği ile birlikte 1950'li yıllardan itibaren 70'li yıllara kadar en yaygın cerrahi teknik olarak kullanılmıştır. Brooke ileostomisi kullanımı en uygun ileostomi olsa da,

Tablo 2. Cerrahi tedavi seçenekleri

- Proktokolektomi ve ileal poş anal anastomoz ve/veya sapırcı ileostomi

Poş tipleri; J poş

S poş

İleal poş anal anastomoz: Stapler ile

El ile

- Total kolektomi ve ileorektal anastomoz
- Total proktokolektomi ve uç ileostomi
- Total proktokolektomi ve Kock kontinent rezervuar

hastaların % 25-50 kadarında stoma sorunları olmaktadır. Bunun yanında özellikle genç hastalarda yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Ayrıca stoma malzemelerinin maliyeti de hesaba katıldığında ülseratif kolit cerrahisi konusunda seçkin cerrahi olmadığı ortaya çıkmaktadır. Hastaların %10 ile %25 kadarında stoma revizyonu gerekmektedir. Buna rağmen bu yöntem inkontinens ve ileri evre rektal tümör gibi İPAA'nın kontreendike olduğu durumlarda alternatif olarak kullanılabilir.^{16,17}

Subtotal Kolektomi ve İleorektal Anastomoz

Hastalıklı rektumun yerinde bırakılması nedeniyle ülseratif kolit cerrahisinin prensiplerine uymamasına rağmen rektum rezeksiyonu ve bunun sonrasında ortaya çıkabilecek üriner inkontinens, cinsel bozukluklar gibi sorunlardan kaçınmak amacıyla sürdürülen bir yöntem olmuştur. Hastalıklı doku yerinde bırakıldığı için kanserleşme olasılığı bu yöntemde devam eder ve 20 yılda %17 gibi kabul edilemez değerlere çıkabilir. İnflamatuvar olay devam ettiği için hastaların %10'unda proktit nedeniyle, %10'unda ise kötü fonksiyonel sonuçlar nedeniyle proktokolektomi gerekir. İnkontinens, rektal displazi ve kanser, rektal tutulumun şiddetli olduğu durumlarda kesinlikle yapılmamalıdır. Günümüzde ülseratif kolitin cerrahi tedavisinde önerilen bir yöntem değildir.^{17,18}

Kontinent İleostomi (Kock İleostomisi)

Kock tarafından 1969 yılında tarif edilen ileumun son kısmından hazırlanan rezervuar ileostomisi intestinal valv mekanizması ile kontinent hale gelmiştir. Başlangıçta çok ilgi çeken bu yöntemde hasta bir kateter ile stomadan rezervuara girmekte ve kendi kendine poşu boşaltmaktadır. %40'a varan oranlarda valv mekanizması sorunları ve %20 bağırsak tıkanması bu tekniğin yaygınlaşmasını önlemiştir. İPAA yönteminin yaygınlaşmasından sonra ise günümüzde nadir kullanım alanı bulmaktadır.^{16,18,19}

Restoratif Proktokolektomi

(Proktokolektomi ve İleal Poş Anal Anastomoz-İPAA)

1978'de Parks tarafından ilk kez tarif edilen restoratif proktokolektomi² günümüzde ülseratif kolitin seçkin tedavisidir.²⁰⁻²⁴ Hastalıklı tüm kolon ve rektumu ortadan kaldıran bu yöntemde doğal yoldan dışkılama sağlanmış

olur. Bunun yanında hastaların %90'dan fazlasında yaşam kalitesi çok iyi düzeydedir. Günde ortalama olarak 6 kez dışkılama ve bir kez gece dışkılaması yaşam kalitesini bozmadır. Özellikle genç hastalarda kontinens sorunu en az düzeydedir. Ameliyattan sonra ince bağırsak tıkanması ve poşit gibi sıkıntılarla karşılaşılabilir. Diğer tedavi yöntemleri ile karşılaştırıldığında en iyi tedavi yöntemi olduğu konusunda fikir birliği vardır. İPAA yönteminde hangi poş tipinin seçileceği, mukozektomi gerekip gerekmediği, hangi tür ileoanal anastomoz yapılacağı, koruyucu ileostomi yapılıp yapılmaması konusunda tartışmalar ise sürmektedir. Laparoskopik cerrahide ileri cerrahi işlemlerin yapılmasına paralel olarak günümüzde İPAA işlemi laparoskopik olarak da başarıyla yapılmaktadır.⁷⁻¹¹ Restoratif proktokolektominin anal inkontinens ve ileri evre kolorektal kanser dışında kontraindikasyonu yoktur.

İPAA'da Tartışılan Sorunlar

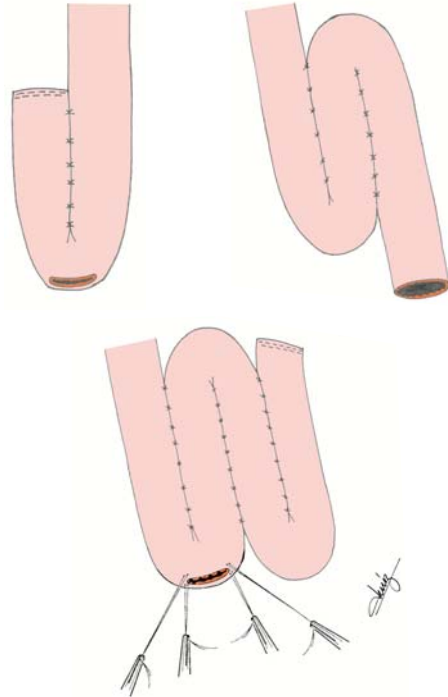
Poş tipi

1980'li yılların başında Parks ve Nicholls üç anslı S poşu ile yaptıkları restoratif proktokolektomi ile birlikte ülseratif kolit ve familyal adenomatoz polipozisin cerrahi tedavisinde bir devrim yaşanmıştır. Çok yakın zaman diliminde bu yayından habersiz olarak Utsonomiya iki anslı J poşunu yayınlamış ve bu alanda ikinci büyük adımı gerçekleştirmiştir. Parks'ın ilk yaptığı S poşundaki uzun götürücü ansın neden olduğu kateterizasyon gereksinimi sıkıntısı iki anslı J poşunda görülmemiştir. Uzun götürücü ans sorununun Pescatori tarafından çözümlenmesinden sonra bile J poşu daha büyük oranda kabul görmüş ve kullanım alanı bulmuştur. Günümüzde en sık yapılan poş tipi J poştur. J poşunun yapılması diğer poşlara göre daha basittir ve stapler yardımıyla kolaylıkla yapılabilir. S poşu J poşuna göre daha büyük hacimlidir ve J poşundan daha uzak mesafeye taşınabilir. Bu özellik nedeniyle S poşunun kısa mezenteri olan şişman piknik tiplerde ve ince uzun pelvis yapısı olan astenik kişilerde anal anastomoz gerginliğini azaltmak amacıyla kullanımı uygun olabilir. S poşunun J poşundan 2-3 cm uzağa taşınmasına mezenter yapısı izin verir. Bu avantaja rağmen S poşu daima elle yapılması gereken bir poştur ve bu da zaman alan bir işlemdir. Stapler ile S poşu yapmak mümkün değildir çünkü arkada iki,

önde bir anastomoz hattı oluşur. Bu poşlardan başka daha büyük hacim sağlamak amacıyla dört anslı W poşu ve izo peristaltik iki anslı H poşu gibi poşlarda tarif edilmişse de yaygın kullanım alanı bulamamıştır (Şekil 1). Basit oluşu, stapler ile kolayca yapılabilmesi nedeniyle ileumun son 30-40 cm'lik bölümünden hazırlanan J poşu günümüzde en sık kullanılan poş tipidir. Daha küçük hacimli olmasına rağmen fonksiyonel sonuçları diğer poşlardan farklıdır.²⁵⁻³¹

Mukozektomi mutlaka gerekli midir?

İPAA tekniği ilk olarak uygulamaya başlanıldığında her hastada mukozektomi yapılmakta idi. Uzunluğu değişen boyutlarda rektumun kas yapısı bırakılır ve yine uzunluğu değişen boyutlarda mukozektomi yapılırdı. Mukozektomi İPAA işleminin en sıkıcı bölümüdür. Çoğunlukla kanlı bir işlemdir ve uzun sürer. Anal ekartasyonun uzun sürmesi ve etkili anal dilatasyon ameliyat sonrası inkontinens nedenlerinden biri olarak görülmesi ve dişli hattın hemen üzerindeki anal geçiş bölgesinin (Anal Zone-ATZ) çıkarılmasının özellikle gece inkontinensından sorumlu tutulmasından sonra mukozektominin gerekliliği sorgulanmaya



Şekil 1. İleal poş anal anastomoz için kullanılan ileal poş tipleri. a. J poş, b. S poş, c. W poş

başlanmıştır.³²⁻³⁹ ATZ'nin korunmasıyla birlikte inkontinens vakalarının azaldığını gösteren bir çok yayın vardır. Mukozektomiden sonra rektal kas içi abselerinin görülmesi ve mukozektominin çoğunlukla tam yapılamadığının anlaşılmasıyla birlikte mukozektomi karşıtlarının iddiaları güçlenmiştir. Mukozektomi yapılan hastalarda mikroskopik inceleme yapıldığında % 20'den daha yüksek oranda kolumnar epitel varlığına rastlanılmıştır.⁴⁰

Dişli hattın 1.5-2 cm üzerinden stapler ile yapılan rektum rezeksiyonu ve dairesel stapler ile yapılan poşanal anastomozda (çift stapler tekniği) ATZ bölgesi ve tüm anal kanal korunmuş olur. Bu teknik ayrıca ameliyat süresinin anlamlı olarak kısalmasına yol açar. Çift stapler tekniği ile dişli hat seviyesinde anastomoz yapmak mümkündür ancak fonksiyonel sonuçların anal kanalın tepe noktasında yapılmasının daha iyi olduğu savunulmuştur.^{41,42} Dişli hattın 1.5-2 cm'den daha uzun rektum bırakılırsa gerçek rektal mukoza bırakıldığı için sakıncalı bir durum yaratır. Deneyimi fazla olmayan cerrahların başına gelebilecek olan böyle bir durumda ATZ'den farklı olarak gerçek rektal mukozadaki hastalığı kontrol etmek kolay değildir. Bu nedenle ikinci bir operasyon yapmak bile gerekli olabilir.⁴³ Mukozektomi ve çift stapler tekniğinin karşılaştırılması sonucu fonksiyonel olarak fark bulunamamıştır. Çift stapler tekniğinde kolonik mukoza bırakıldığı için bunun hem inflamasyona hemde daha sonra gelişebilecek karsinoma yol açabileceği konusu ise bu tekniğin zayıf yanlarıdır.⁴⁴ Dişli hattın 1.5-2 cm üzerindeki mukozada oluşabilecek inflamasyon çoğunlukla lokal önlemler ile kolay kontrol altına alınır.^{45,46} Kanserleşme sorunu ele alındığında ise mukozektomi yapıldıktan sonrada bildirilen kanser ve displazi vakaları nedeniyle tüm İPAA hastalarını yakın takipte tutmak gerekir. *Coull ve arkadaşlarının* çift stapler tekniği ile yapılan 125 hastanın ortalama 56 aylık takiplerinin sonucunu veren yayınlarındaki bulgular geride bırakılan mukozada displazi sorununun çok önemli olmadığını göstermiştir.⁴⁷ Az sayıda ülseratif kolit ameliyatı yapan ve mukozektomi konusunda deneyimsiz olan merkezlerde çift stapler tekniği daha basit olması, kolay yapılabilmesi ve daha az komplikasyonla yapılabilmesi nedeniyle de tercih edilebilir.⁵ Bunun yanında distal inflamasyonu şiddetli olan ve biyopsilerinde high grade displazi (HGD)

saptanan hastalarda mukozektomi yapmak daha uygun seçenek olur. Ülseratif kolit zemininde gelişen kanser için yapılan ameliyatlarda da mukozektomi yapmak gereklidir. Ülseratif kolit hastalarında kolonun herhangi bir yerinde displazi saptanırsa başka bir noktada displazi ya da kanser olma olasılığı yüksektir. Ülseratif kolit zemininde ortaya çıkan kanserler multisentrik oldukları için kesinlikle kolon mukozası bırakmamak gerekir. Ancak Cleveland Klinikte İPAA yapılan 3203 ülseratif kolitli hastanın yer aldığı çalışmada poş neoplazisi kümülatif insidansı 5,10,15, 20 ve 25 yıl için sırasıyla %0.9, %1.3, %1.9, %4.2, ve %5.1 olarak tespit edilmiş ve mukozektomi yapılmasının ATZ de kanser gelişme riskini etkilemediği gösterilmiştir.^{48,49,50}

Koruyucu ileostomi

Restoratif protokolektomi tekniğinin ilk yıllarında hastalara İPAA işleminden sonra koruyucu ileostomi yapmanın mutlaka gerekli olduğu düşünülüyordu. Koruyucu ileostomi distal anastomozdan olacak olan kaçakları önlemese bile klinik olarak hastanın bu olayı daha hafif geçirmesini sağlar. Pelvik sepsis İPAA hastalarında en korkutucu komplikasyondur ve bazen hastanın hayatına mal olabileceği gibi bazende poşun rezeke edilmesini gerektirecek olaylar ile sonuçlanabilir. İPAA konusunda deneyim arttıkça koruyucu ileostomi yapılmaksızın tek seanslı yapılan ameliyatlar gündeme gelmeye başladı.^{51,52} Bu konudaki yayınlar çoğaldıkça ileostominin zararsız olmadığı, işlemin kendine özgü komplikasyonlarının olduğu ortaya çıktı.^{54,55} İPAA hastalarında uzun dönemde en önemli sorunlardan biri olan ince bağırsak tıkanması ileostomi yapılan hastalarda daha sıktır.^{55,56} *Feinberg ve arkadaşları* 117 loop ileostomili hasta içeren serilerinde % 59'a kadar varan ileostomi komplikasyonu saptamışlardır.⁵³ Bu seride ileostomi kapatılmasından sonra 16 hastada bağırsak tıkanması, 3 hastada ise anastomoz kaçağı görülmüştür. Hastalar tek seansta yapılan ileostomisiz ameliyatları daha çok tercih etmekte ve ikinci bir ameliyat maliyetide ortadan kalkmaktadır. Ancak 20 mg/gün prednizolon ve eşdegeri steroid kullanan, akut fulminant kolit nedeniyle ameliyat olan hastalarda, ameliyatta teknik zorlukların ortaya çıktığı durumlarda ve ameliyat öncesi olarak malnutrisyon, anemi gibi bulguların eşlik ettiği hastalarda anastomoz sorunu yaşanabileceği düşünerek koruyucu ileostomi yapmanın daha güvenilir olduğu

konusunda ortak düşünce vardır.⁵⁷⁻⁶⁰ Genç ve doğurganlık çağındaki kadınlarda pelvik sepsisin fertilitate nedeni olabileceği düşünülerek daha sık ileostomi yapılabilir.⁵⁸

Obezite

Şişman hastalarda ince bağırsak mesenteriyi yağlı olması dolayısıyla anal bölgeye ileal poşun taşınmasında sıkıntı yaşanabilir. Vücut-kitle oranı (Body-Mass Index BMI) 35'in üzerinde olanlarda hem ileostominin cilt altına getirilmesi hem de poş-anal anastomoz yapılması zor olabilir. Dar pelvisli erkek hastalarda bu sorun İPAA yapılmasını olanaksızlaştıracak düzeye kadar gelebilir. Bu hastalarda daha uzağa taşınabilen S poşu ve mesenter uzatma teknikleri kullanılabilir. Eğer hastalar kilo veremiyor ve İPAA yapılması olanaklı değilse hastalara anal sfinkterleri koruyan proktokolektomi ve uç ileostomi uygun seçenek olur. Hastalar bir yıl sonra tekrar değerlendirilir ve bu sürede kilo vermişlerse İPAA işlemi tekrar denenebilir.¹⁶

Yaş

50 yaşından büyük hastalarda İPAA'nin fonksiyonel sonuçlarının iyi olmadığı son yıllarda ileri sürülmüşse de 70 yaşından daha yaşlı hastalarda bile güvenli restoratif proktokolektomi yapılabileceği ortaya konulmuştur.⁶¹⁻⁶³ Yaşlı hastalarda fonksiyonel sonuçlar genç hastalara göre biraz daha kötü olmasına rağmen yaşlı hastalarda da yaşam kalitesi oldukça yüksektir.⁶⁴ Ek medikal hastalıkları kontrol altına alınan ve anal inkontinensiyi olmayan hastalarda İPAA için herhangi bir üst yaş limiti yoktur.

İndetermine kolit ve Crohn hastalığı

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının %10 kadarında ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ayırımı mümkün olmaz ve bu grup hastalar indetermine kolit olarak adlandırılırlar. İndetermine kolitte restoratif kolektomi yapılmasından sonra ameliyat sonu fonksiyonel parametrelerin ve yaşam kalitesinin ülseratif kolite benzer olduğu ortaya konulmuştur.⁶⁵ Crohn hastalığında İPAA'nin kontrendike düşünülmesine rağmen önceden Crohn hastası olduğu bilinmeyen ve İPAA yapılmış hastalarda fonksiyonel sonuçların sanıldığı kadar kötü olmadığı ortaya çıkmasından sonra belirli şartları taşıyan hastalar işlem için aday olabilirler. Perianal ve ince bağırsak tutulumu olmayan ve proktokolektomi

gerektiren Crohn hastalarında İPAA yapılabilir.⁶⁶ *Regimbeau ve arkadaşlarının* çalışmasında Crohn hastalığı nedeni ile İPAA yapılan hastaların 10 yıllık izlemleri sonucu poşa bağlı komplikasyonlar %35 ve poş başarısızlığı sonucu poş eksizyonu %10 olarak tespit edilmiştir.⁶⁶

AMELİYAT TEKNİĞİ

Restoratif Proktokolektomi

Temel hazırlık

- Bağırsak temizliği Ameliyat öncesi bağırsak temizliği öneren yayınlar olmasına rağmen kolon ve rektumun tamamı çıkarılacağı için bağırsak temizliği yapılmayabilir.

- İleostomi yerinin belirlenmesi

Koruyucu ileostomi yapılacaksa ileostomi yeri hasta otururken belirlenmelidir.

- Pozisyon

Hastalar sırtüstü yatar pozisyonda laparotomi için hazırlanır.

Çift stapler tekniği ile ameliyat planlanıyor ise düz pozisyonda bacakların anüsten stapleri sokacak kadar açık olmaları yeterlidir. Eğer mukozektomi yapmak gerekirse bacakların 45 derece fleksiyonda olduğu modifiye litotomi veya yüzüstü pozisyonu kullanılmalıdır.

- Profilaktik antibiotik yapılır ve Foley kateter yerleştirilir.

- Derin ven trombozu profilaksisi

İnflamatuvar bağırsak hastalarında tromboembolik komplikasyonların sıklığı artmış olduğu için tromboz profilaksisi için düşük moleküler ağırlıklı heparin verilmesi uygun olur. Basıncı anti-emboli çorapları kullanılabilir.

- İnsizyon

Göbek üstü ve altı kesisi en uygun insizyondur. Bu kesi ile her iki fleksura rahatça ortaya konabilir.

Ameliyat

- Kolon rezeksiyonu
- Rektum disseksiyonu
- Mukozektomi
- Poşun hazırlanması
- Mezenter uzatılması

- Poş-anal anastomoz
- Loop ileostomi

Kolon rezeksiyonu

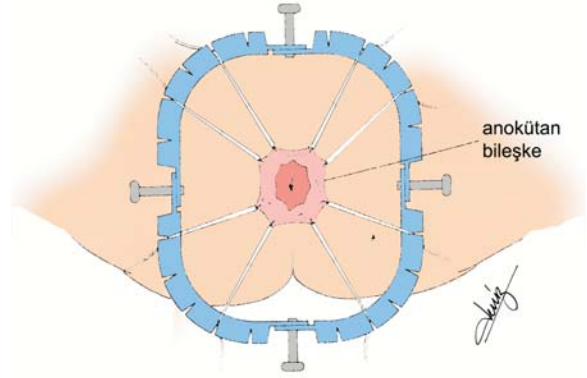
Kolon rezeksiyonuna ileoçekal bölgeden başlanır. İleoçekal arterin ileal dalı korunarak ileum ileoçekal bileşkenin hemen yanından ayrılır. Çekum ve sağ kolon mezenteri Drummond arterlerinin hemen proksimalinden bağlanır ve karın duvarına yapıştığı Told fasyası açılarak kolon serbestleştirilir. Sağ kolon serbestleştirildikten sonra ileumun damarları süperior mezenterik vene kadar takip edilerek ileumun serbestleştirilmesi sağlanır. İleumun son 30-40 cm'lik kısmı poş hazırlanacak kısımdır. Bu aşamada seçilecek poş şekline göre poşun anal bölgeye gerilimsiz ulaşması test edilmelidir. Bunun için en uygun mihenk noktası pubisdir. Eğer poşun anastomoz yapılacak tepe kısmı gerilimsiz olarak pubisi aşıyorsa poş-anal anastomoz da gerilimsiz olacak anlamı taşır. Mukozektomi ve el ile poş-anal anastomoz yapılacaksa pubisi 4-5 cm geçmesi daha uygun olur. Bu testten sonra kolon rezeksiyonuna devam edilir. Eğer hazırlanacak olan poşun apeksi pubisi aşmıyorsa mezenter uzatma teknikleri kullanılmalıdır. Omentum rezeksiyonu yapılması cerrahın tercihinine göre yapılabilir ya da sağlıklı olarak korunabilecek ise korunabilir. Splenik fleksura dalak yaralanmasına dikkat edilerek serbestleştirildikten sonra sol ve sigmoid kolon serbestleştirilir.

Rektumun disseksiyonu

Rektum rezeksiyonu ameliyatın en çok dikkat edilmesi gereken yerlerinden biridir. Rektum rezeksiyonu sırasında pelvik sınırlara zarar vermemek için rektuma yakın disseksiyon önerilmişse de bu prosedür çok uzun ve kanlı işlemdir.⁶⁷ Bunun yerine rektumun fasyal planlarına uygun şekilde yapılan anatomik rezeksiyon daha uygundur. Bu şekilde hastalarda total mezorektal eksizyon yapılmış olur. Ancak bunun kanser cerrahisinden farkı fascia propria rectiye yakın disseksiyon yapılmasıdır. Ön tarafta rektuma yakın, Denonvillier fasyasının arkasında kalınmalıdır. Sigmoid kolon serbestleştirildikten sonra süperior rektal arter kesilerek rektumun arkasındaki yağlı gözeli dokuya girilir. Önde rektumu çepecevre saran mezorektum görüldükten sonra bu fasya takip edilerek disseksiyona devam edilir. Arkada sakrumu

örtün presakral fasyanın altına girilmemelidir. Presakral fasyanın altında pelvik sınırlar ve presakral venöz şebeke vardır.⁶⁸ Ön taraftaki fascia propria recti takip edilerek elektrokoter ile keskin disseksiyon yapılmalıdır. Bu sırada rektumun öne ve yukarı doğru çekilmesi disseksiyonu kolaylaştırır. Eğer bu alan içinde künt disseksiyon yapılacak olursa presakral damarlar ile anastomoz yapan küçük damarlar kopup kanayabilir. Bu durum özellikle uzun süren hastalığı olan ya da tam kat tutulum gösteren fulminant vakalarda daha sık görülür. Bu durumda sıcak gazlar ile bir süre tamponad yapmak vakaların çoğunda yeterli olur. Rektumun arkasından disseksiyona devam edilmeli ve plan hiç kaybedilmemelidir. Rektumun arkasında yeterli alan kalmadığı durumda laterale doğru disseksiyon yapılarak alt bölgelerdeki manüplasyonlar için alan kazanılır. Arka plandaki disseksiyon devam edilip Waldeyer'in retrorektal presakral fasyası kesildiğinde rektum öne ve yukarı doğru mobilize olacaktır. Bu fasya sakral 4-5 seviyesidir ve rektal tuşe yapılırsa parmak hissedilebilir. Arkadaki disseksiyon devam ettiğinde pelvik taban kas gruplarına varılacaktır bu noktada arkadaki disseksiyon sonlandırılarak lateral bölge serbestleştirilir. Ülseratif kolit için yapılan rektum rezeksiyonlarında pelvik sınırların en fazla zarar görebileceği iki yerden biri burası diğeri ise rektum önüdür. Elektrokoter ile keskin disseksiyon lateralde de devam edilmelidir. Bu işlem sırasında rektum yukarıya ve çalışılan alanın ters yönüne doğru çekilmelidir. Lateral ligamanlar ve bunların içindeki medial hemoroidal damarlara nadiren rastlanılır.⁶⁹ Çoğunlukla lateral bölgede fascia propria recti takip edilerek keskin disseksiyon ile serbestleştirilebilir. Nadirde olsa bu bölgede medial hemoroidal arter olma olasılığına karşı dikkatli olunmalıdır. Kanayan bu arter tutulmaya çalışılırken sınırlar ve üreter zarar görebilir. Rektum cerrahisinde deneyimli merkezlerde üreterleri askıya almaya gerek yoktur, ancak bu konuda düşük sayıda vaka ameliyat ediliyorsa her iki üreterde askıya alınmalıdır. Fascia propria recti takip edilerek lateral disseksiyon bitirildiğinde yalnızca ön kısımda rektumun serbetleştirilmesi gerekir. Fascia propria recti ön tarafta çok belirgin değildir ve bu alanda rektumu diğer yapılardan ayıran Denonvillier fasyası kolay ayırt edilemeyebilir.⁷⁰ Pelvik sınırların korunması için Denonvillier fasyasının önüne geçmemek gerekir. Bu

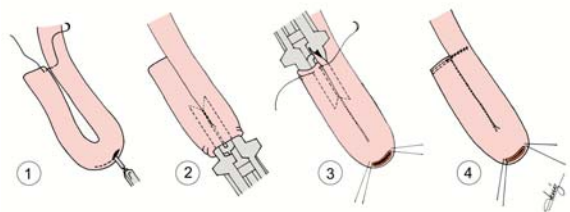
nedenlerle ön taraf disseksiyonu sırasında kanser cerrahisinden farklı olarak rektum duvarına yakın disseksiyonda yarar vardır. Rektum yukarıya ve arkaya doğru çekilirken pelvik periton açılır ve rektum duvarı bulunur. Rektal kas yapısı izlenerek disseksiyona devam edilir. Bu sırada disseksiyon kanlı olabilir. Rektum duvarı bütünlüğü bozulmadan ön taraf disseksiyonu sürdürülmelidir çünkü rektum delinirse hem septik komplikasyonlar artar hem de rektumun çekilmesi zorlaşacağı için ameliyat uzar. Çift stapler tekniği için rektumun rezeksiyon sınırına yakın delinmeleri ise anastomoz güvenliğini tehlikeye atar. Ön tarafta sfinkter seviyesine kadar disseksiyona devam edilmelidir. Kadınlarda vajen yaralanmasına karşı dikkatli olunmalıdır. Rektumun tamamen serbestleştirildiğine inanılıyorsa bu seviyede bağırsak klampı konularak rektal tuşe eşliğinde rezeksiyonun seviyesi kontrol edilmelidir. Deneyimli bir hekim dişli hattı tuşe ile hissedebilirse genellikle 4 cm'lik tuşe mesafesi ya da parmakta distal ikinci interfalangeal ekleme kadar olan mesafe uygun rezeksiyon seviyesidir. Uygun rezeksiyon seviyesine kadar rektum serbestleştirildikten sonra stapler ile distal rektum kapatılıp proksimali ise kesilerek rezeksiyon tamamlanır. Kesilme işleminden önce proksimal bağırsağa bağırsak klampı konulmalıdır. Stapler olarak rotikülatörler kullanılabilir. Dar pelvisli ve erkek hastalarda laparoskopik kolon cerrahisinde kullanılan ucu açılanabilir staplerler daha uygun olabilir. Çünkü bu yapıdaki kişilerde rektum yeterli olarak serbestleştirilse bile rotikülatör aletinin pelvise sığmasındaki zorluklar nedeni ile yüksek seviyeli rezeksiyon yapılmak zorunda kalınabilir. Staplerin yerleştirilmesi sırasında çevre dokuların özellikle de vajen arka duvarının stapler hattına girmediğinden emin olunmalıdır. Anal bölgeye asistanın yumruğu ile basarak bu bölgeyi yukarı doğru bastırması staplerin daha fazla distale ilerletilmesinde yardımcı olur. İşlemin bu aşamasında distal rektumun her iki yanına asıcı dikiş konulması daha distale stapler konulmasına yardımcı olabilir. Mukozektomi ve el ile anastomoz planlanıyorsa rektum yerinde bırakılarak mukozektomi yapıldıktan sonra rektum rezeksiyonu yapılabileceği gibi rektuma sfinkter seviyesinin 2-3 cm üzerinden stapler konularak distal rektum kapatılabilir.



Şekil 2. Lone Star® retraktörü. Mukozektomi sırasında Lone Star® retraktörü kullanılması işlemi kolaylaştırır ve anal dilatasyonun vereceği zararları azaltır.

Mukozektomi

İPAA tekniğinin ilk yıllarında rektumun son 8 cm'lik kısmına mukozektomi uygulanır ve uzun segment rektum duvarının kontinens için gerekli olduğuna inanılırdı. Son yıllarda inkontinens oluşturmadan rektumun eksternal anal sfinkterler seviyesinden bile kesilebileceğinin anlaşılmasından sonra mukozektomi yapılan rektum mesafesi giderek kısalmıştır. Rektum rezeke edildikten sonra abdominal yoldan mukozektomi rektum stapler ile rezeke edildikten sonra ve rektum yerinde iken olmak üzere iki şekilde yapılabilir. Mukozektomi yapılırken anal kanalın çok iyi ortaya konulması gerekir. Bunu en iyi sağlayan alet ise anüsü çepeçevre geren halkaların kullanıldığı Lone Star® retraktörüdür (Lone Star® Medical Products, Texas). Bu retraktör kullanıldığında dişli hat distale doğru çekilmiş olur (Şekil 2). Böylece anastomoz kolay yapılabilir ancak aynı şekilde hazırlanan poşunda daha uzak mesafeye taşınacağı da akılda tutulmalıdır. Lone Star® retraktörü ile aşırı dilatasyon ve bunun vereceği zararlar en aza indirilmiş olur. Dişli hattın itibaren 2-3 cm mukozektomi yapmak yeterlidir. Submukozal adrenalin (1/100.000- 200.000 oranında sulandırılmış) ya da serum fizyolojik enjeksiyonu işlemi kolaylaştırmak için kullanılabilir. Mukozektomi makasla ya da diatermi yardımıyla yapılabilir. Mukozektomi yaparken internal sfinkteri yaralamamaya ve geride mukoza bırakmamaya özen göstermek gerekir.



Şekil 3. Stapler ile J poş hazırlanması

Poşun hazırlanması

İleumun son 30-40 cm'lik bölümü kendi üzerine katlanarak 15-20 cm uzunluğunda poş oluşturulur. İki anslı olan bu poş J poşu olarak adlandırılır. Poşu hazırlamadan önce iyi beslendiğinden ve uç noktasının symphysis pubisi gerilimsiz olarak geçtiğinden emin olunmalıdır. Apeks noktasına ve poş üzerine antimesenterik kenarlardan 3-4 adet sabitleyici dikiş koymak ileriki aşamalarda yardımcı olur. J poşu hem el ile hem de lineer staplerler ile hazırlanabilir. Stapler ile J poşu üç farklı şekilde hazırlanabilir. Birinci yöntemde poş üzerinde sayısı değişen enterotomiler ile yapılabilir ve bu enterotomilerden stapler sokularak poş oluşturulur.⁷¹ Michelassi'nin tarif ettiği ikinci şekilde ise poşun anastomoz edilecek ucun diğer tarafından (ileumun en uç noktası ile ileum getirici ansının birleştiği yer) apekse doğru ilerletilen stapler ile ilk anastomoz yapılır.⁷² Daha sonra poş Babcock klempleri ile tutularak teleskop tarzında dışa doğru çevrilir (everte edilir). Poşun apeksine doğru arada köprü kalmayacak şekilde ikinci gerekirse üçüncü staplerler ile poş hazırlanır. Poşun bütünlüğü ve kanama kontrolü yapıldıktan sonra poş içe doğru çevrilerek poş hazırlanması bitirilir. Bu yöntemin en önemli avantajı kanama kontrolü çok iyi yapılır ve iki ans arasında köprü kalması önlenir. Üçüncü yöntemde ise poşun apeksinden enterotomi yapılarak buradan ve diğer uçtan sokulan staplerle anastomoz yapılır (Şekil 3).⁷³ Aradaki kalan köprüde apeksin karşısındaki uçtan girilen stapler ile anastomoz yapılarak poş tamamlanır. Yapılan enterotomileri ve apeksin karşı tarafındaki kesiyi stapler ile kapatmak teorik olarak mümkündür ancak asimetrik olduklarından pratikte bunları elle darlık oluşturmayacak şekilde kapatmak daha uygundur.

Poş üzerinde enterotomi yapılan birinci tür anastomozda poşun bütünü kontrol etmek zordur ve özellikle apeks tarafında köprü kalabilir ki bu da poşun

fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Ayrıca bu enterotomiler ameliyat sonu dönemde pelvik sepsis açısından risk oluşturur. Poşun dışa doğru çevrilmesi ise stapler zımbalarını zorlayarak poşun güvenliğini kötü yönde etkileyeceği endişesiyle üçüncü yöntem yani hem apekten hem de diğer yönden girilen stapler ile anastomoz daha uygun gözükmektedir. Bu yöntemde dikkat edilmesi gereken nokta ise apekten yapılan enterotominin zorlanmamasıdır. Eğer apekten yapılan enterotomi zorlanarak genişletilir ya da yırtılırsa poş-anal anastomoz sırasında kullanılacak alan zarar görmüş olur ve pelvik sepsis riski artar. Apekten yapılan enterotominin etrafına kese ağzı dikişi konulduktan sonra stapler sokulursa bu bölgenin yırtılma riski azalır. Mukozektomi yapıldıktan sonra poş el ile dişli hatta anastomoz edilecek ise apeks açılmadan poş hazırlamak daha uygun bir yöntemdir. Poşun rektum güdüğünden geçirilip dişli hatta getirilmesi sırasında pelvis bağırsak içeriği ile kontamine edilmemiş olur.

Poş tamamlandıktan sonra kanama kontrolü için bir süre beklenmelidir. Bu aşamada poşun serum fizyolojik ile yıkanması faydalıdır. Eğer belirgin kanama varsa poş dışa doğru evert edilerek tüm dikiş, hatları kontrol edilir. Çift stapler ile anastomoz yapılacak ise dairesel staplerin anvil kısmı poşun apeksine kese ağzı sütürü konulduktan sonra yerleştirilir.

Mezenter uzatma

Hazırlanan poşun anastomoz edileceği anal kanala ulaşamaması sıkıntı verici bir durumdur. Özellikle şişman, dar pelvisli ve astenik tiplerde böyle bir durumla karşılaşılması daha sık görülen bir durumdur. Bazende böyle bir durum olmamasına rağmen kısa mesenteriler olan kişilerde poş, anal kanala ulaşmayabilir. Mukozektomi yapılan hastalarda poşun daha uzağa götürülmesi gerekir. Lone Star® ekartörü kullanılan hastalarda dişli hat 2 cm kadar distale çekileceğinden mezenter uzatma teknikleri gerekebilir.

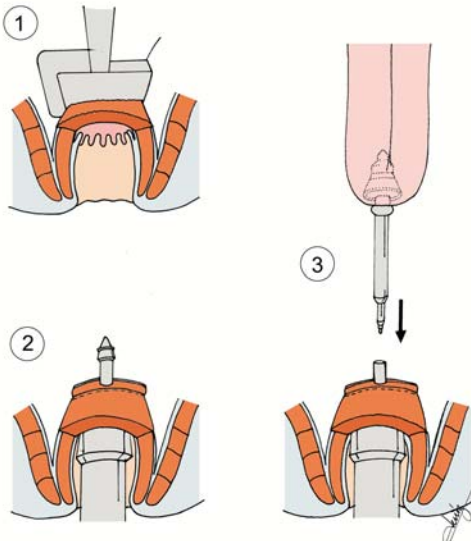
İleum mezenterisi duodenum ve pankreastan tamamen ayrılacak şekilde tamamen serbestleştirilmelidir. Bu manevra ileumun daha distale taşınmasına olanak verir. Poş yapımı için distal ileumdaki ans arasındaki en düşük ve en fazla uzağa taşınabilecek olan ans tercih edilmelidir. Superiyör mezenterik arteri örten periton iki taraflı olarak enine insizyonlar ile kesilirse poş daha uzağa taşınabilir. Eğer bu hamleler poşun gergin

olmayan anastomozuna izin vermiyorsa superiyör mesenterik arterin poşa giden dalı ya da ileokolik arterden birisi kesilerek poşun mobilizasyonu sağlanır. Hangi arterin kesileceği poş anüs yönüne doğru gergin olarak tutularak karar verilir. İşlem mutlaka ışık translüminasyonu ile vasa rectalar ve arkuslar belirlendikten sonra yapılmalıdır.¹⁶

S poşu J poşundan 2-3 cm daha distale gidebilir. Poşun taşınmasının zor olduğu durumlarda S poşu tercih edilebilir. Kanser ya da displazinin olmadığı durumlarda daha uzun rektal güdük bırakılması diğer bir alternatif olabilir. Tüm bunlara rağmen poş halen taşınmıyorsa ileostomi yapıp poş anastomoz edilmeden bırakılıp daha sonra anastomoz denenebilir. Poşun taşınmasının zor olacağı düşünülen hastalarda kolon rezeksiyonu yapılırken sağ kolonun marjinal vasküler arkadı korunarak daha fazla superior mezenterik arkadı kesilebilir ve böylece poş daha uzağa taşınabilir.⁷⁴ Poşun en alt noktasının pubisi aşmasının yeterli olacağı varsayılır. Mukozektomi yapılan hastalarda pubisi 5 cm geçecek şekilde poş hazırlanması uygun olur. Gergin olmayan ve iyi kanlanan bir anastomozun başarılı bir İPAA için mutlaka gerekli olduğu her zaman hatırlanmalıdır.⁷⁵⁻⁸¹

Çift stapler tekniği ile poş-anal anastomoz

Poş-anal anastomoz için dairesel stapler olarak 28 ile 31 mm çapları arasında bir seçim yapılmalıdır. Bu boyutlardan daha küçük stapler kullanılırsa geç dönemde

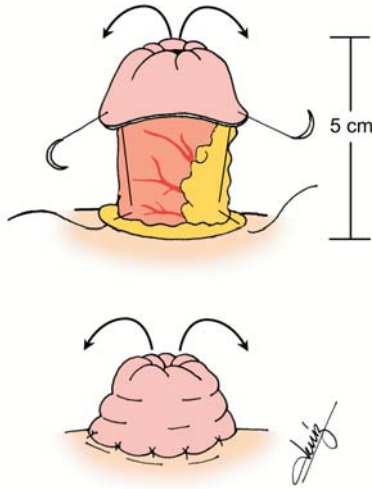


Şekil 4. Çift stapler yöntemi ile poş anal anastomoz yapılması

anastomoz darlığı daha sık görülür. Staplerin anal kanala sokulması sırasında perinedeki cerrah ile karında çalışan cerrah uyumlu bir işbirliği içinde olmalıdır. Perineal bölgedeki cerrah nazik bir anal dilatasyon sonrasında stapler aletini dikkatlice anal kanala sokarken karındaki cerrah eliyle bu girişi kontrol eder. Anal kanal uzunluğu kısa olduğundan stapler aletinin baş kısmı anal kanala girdiğinde rotikülator ile kapatılan stapler hattına ulaşılmış olur. Sert ve hoyrat hareketler stapler hattının yırtılmasına neden olabilir. Anal kanalın biraz arka kısmına doğru anastomozu yapmak daha uygundur. Özellikle kadınlarda bu durum önem kazanır çünkü öndeki vajen arka duvarının anastomoz hattına alınması rektovajinal fistüle neden olur. Anastomoz hattının biraz arkaya alınması için perinedeki cerrah stapleri yukarıya doğru kaldırarak stapler başının arkaya doğru gitmesini sağlar. Bu olayı karın da çalışan cerrah eliyle kontrol ederek uygun açığı belirler. Perforatör yardımıyla stapler hattı delinerek anvil kısmının stapler aletiyle birleşmesi sağlanır (Şekil 4).

İleostomi

Koruyucu ileostomi için en uygun teknik yarı-sert bir çubuk üzerinden yapılan loop ileostomidir. Bunun için poşa en yakın fakat poş üzerinde gerilim oluşturmayacak ileum ansı seçilir. Uygun ileostomi yeri sağ alt kadranda göbek ile spina iliaca anterior süperior arasında rektus kası üzerindeki bir alandır. Bu yerin ameliyat öncesi belirlenmesinde yarar vardır. Seçilen bölgedeki cilt yaklaşık 1 cm çapında dairesel olarak çıkarıldıktan sonra rektus ön fasyası kesilir ve kas ayırıcı işlemden sonra rektus arka yüzündeki fasyaperiton kesilir. Oluşturulan delikten iki parmak rahatça girmelidir. Önceden belirlenen ileum ansı umbilikal şerit yardımıyla karın ön yüzüne çıkarılır ve yarı-sert çubuk ileumun altından geçirilir. Eğer ileum gerilimsiz olarak rahatça karın dışına taşınabiliyor ise yarı-sert çubuk koyma gereksinimi yoktur. Laparotomi yeri ve cilt kapatıldıktan sonra distal tarafa yakın ileumun yarısından biraz fazlasını içeren transvers bir kesi yapılır. Cilt, ileum duvarı ve ileumun serbest kenarından geçen 3/0 eriyebilen dikişler ile ileostomi olgunlaştırılır. İleumun altındaki yarı-sert çubuk hastada sorun yoksa 7-10 gün sonra alınır. Hastada eğer septik sorun olduğu düşünülüyorsa distale geçişi zorlaştırdığı için bu çubuk daha uzun süre tutulabilir.



Şekil 5. Brooke tarzında uç ileostomi hazırlanması ve bitmiş hali

Acil ameliyatlara için yapılan subtotal kolektomi sonrasında ya da İPAA'nın mümkün olmadığı durumlarda uç ileostomi yapılır. Uç ileostomi için uygun yer loop ileostomi ile aynıdır. İleostominin stoma kontrolü için ileumun ciltten itibaren 5 cm dışarı çıkacak şekilde hazırlanması gerekir. İleumun serbest ucundan tam kat, ileumdan seromüsküler dikiş ve ciltten geçen üçlü dikiş ile Brooke ileostomi olgunlaştırılır (Şekil 5). Hem loop ileostomi hem de uç ileostomi için fasyadan geçen sabitleyici dikişlere gerek yoktur.

Ameliyat sonu

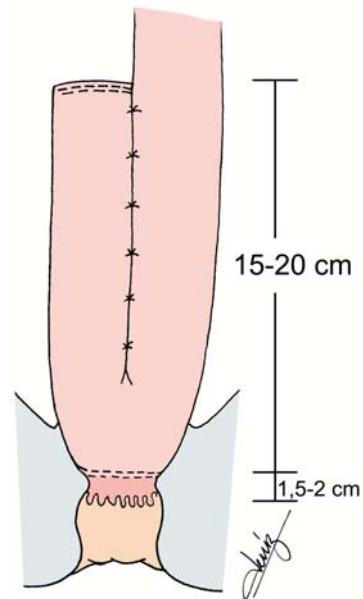
Kanama kontrolü ve ameliyat gazlarının sayımından sonra pelvise dren yerleştirilmesi cerrahın tercihinin göre yapılabilir. Poşun içine penrose dren ya da Foley yerleştirilmesini önerenler varsa da bu işlem yapılmayabilir. Ameliyat sonunda rektal tuşe ile anastomoz kontrol edilebilir. Çift stapler tekniği ile yapılan anastomozda, anastomoz hattı dişli hattın 1.5-2 cm üzerinde hissedilebilir (Şekil 6).

Laparoskopik Restoratif Proktokolektomi

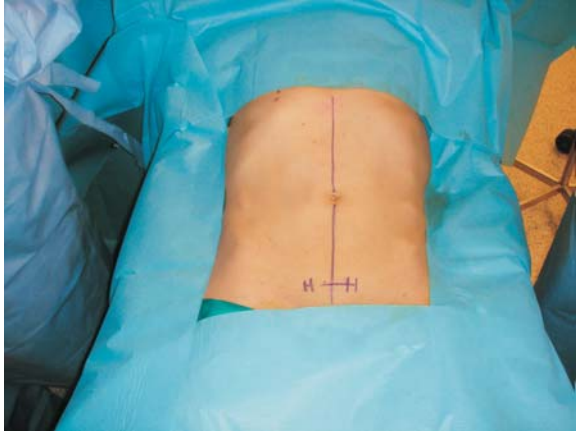
Laparoskopik ileri cerrahi tekniklerin ve buna uygun olarak aletlerin gelişmesinden sonra laparoskopik kolon cerrahisi ve ülseratif kolitin laparoskopik cerrahisi de hızla uygulama alanı bulmaya başlamıştır. Laparoskopik ülseratif kolit cerrahisi yapacak olan cerrah hem ülseratif kolitin açık cerrahisi hem de ileri laparoskopik teknikler konusunda deneyimli olmalıdır. Laparoskopik restoratif proktokolektominin açık tekniğe oranla daha uzun

sürmesine rağmen ameliyat sonrası ileusun daha kısa sürmesi, daha az ağrı, daha kısa hastanede kalış süresi ve daha erken işe başlama gibi belirgin üstünlükleri vardır. Ülseratif kolit nedeni ile ameliyat olan hastaların önemli bir bölümü genç hastalardır. Bu hastalarda karın kesilerinin neden olduğu kötü kozmetik görünüm bazı hastalarda sıkıntı verici olabilir. Laparoskopik yaklaşım ile bu sorun önemli ölçüde çözülür. Laparoskopik restoratif proktokolektomi sonrası hastalarda Pfannenstiel kesisi kalacaktır ki bu kesiyi gizlemek kolay olur. Bunun yanında İPAA'dan sonra en önemli iki sorundan biri olan yapışılıklara bağlı mekanik bağırsak tıkanması laparoskopik cerrahi sonrası daha az görülür.^{7-11,82,83}

Laparoskopik ameliyat beş trokar (Şekil 7) ile yapılabilir. Açık ameliyattan farklı olarak kolon rezeksiyonu medialden laterale doğru gerçekleştirilir. Önce mezenter damarları bağlanarak kesilir daha sonra kolon lateralde peritondan serbestleştirilerek rezeksiyonu yapılır (Şekil 8). Laparoskopik ameliyat sırasında damarlar disseke edilip ortaya konduktan sonra klipler ile kapatılarak kesilir. Ameliyat sırasında uyulacak prensipler açık ameliyat ile aynıdır. Rektum pelvik taban seviyesine kadar serbestleştirildikten sonra rezeksiyon endoskopik stapler ile yapılır (Şekil 9). Rektum rezeksiyonu tamamlandıktan sonra yaklaşık



Şekil 6. İleal poş-anal anastomozun bitmiş hali



Şekil 7. Trokar yerleri. Trokar giriş yerlerinden birisi ileostomi, diğeri Phannensteil kesisi için kullanılır.

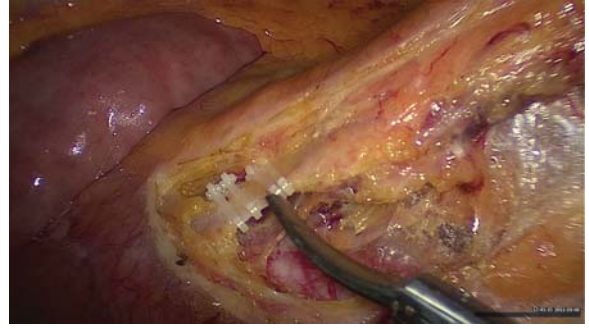
4-6 cm Pfannenstiel kesisi ile kolon ve rektum karın dışına alınarak piyes distal ileumdan ayrılır. Poş açık ameliyatta olduğu gibi hazırlandıktan sonra dairesel staplerin anvili poşun apeksine yerleştirilerek karın içine bırakılarak kesi kapatılır. Karın yeniden CO2 ile şişirildikten sonra anüsten sokulan stapler ile anastomoz açık ameliyatta olduğu gibi gerçekleştirilir.

İleostomi Kapatılması

Koruyucu loop ileostomi ameliyattan 6-12 hafta sonra kapatılabilir. Uzun süre steroid kullanan hastalarda steroid tedavisinin kesilmesi de zaman alacağı için bu süre uzatılabilir. İleostomi kapatılmadan önce ileal poş radyolojik olarak kontrastlı madde ile rektal yoldan kontrol edilmelidir (poşogram). Poşogramda sorun yoksa hastalar ileostomi kapatılması için ameliyata

Tablo 3. İPAA'dan sonra görülen komplikasyonlar.

Mekanik bağırsak tıkanması
Poş ile ilgili septik komplikasyon
• Pelvik apse
• Anastomoz kaçağı
• Poş fistülleri
Poş- vajinal fistül
Poş- perineal fistül
Poş- vezikal fistül
Poş- kutanöz fistül
Anastomoz darlığı
İleal poşdan kanama
Poşdan kanama
Seksüel disfonksiyon



Şekil 8. Laparoskopik kolon rezeksiyonu. Medial yaklaşım ile mezenterik damarlar ortaya konduktan sonra kliplenip kesilir.

alınabilirler (Şekil 10).

Ameliyatlar genel anestezi altında yapılmalıdır. Hastaların büyük bir çoğunluğunda stomanın eliptik olarak çıkarılması ile birlikte periton boşluğuna girilebilir. Karına girişte sıkıntı yaşıyorsa eski insizyon üzerinden girilerek ileostomi kapatılabilir. Ostomi alanı tam kat rezeke edildikten sonra el ile ya da stapler yardımıyla anastomoz yapılır. Ostomi bölgesindeki karın duvarı tam kat dikişlerle kapatılarak operasyona son verilir.

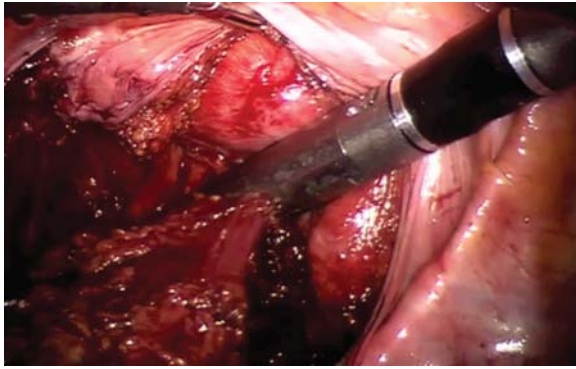
İlealpoş-Anal Anastomozdan Sonra Görülen Komplikasyonlar

İPAA'dan sonra, karın ameliyatlarından sonra görülebilecek tüm komplikasyonlar görülebilir. İPAA'dan sonra bu komplikasyonların görülme olasılığı diğer kolon rezeksiyonlarından farklı değildir (Tablo 3).

İPAA sonrası sonuçlar

İPAA indikasyonu olan ülseratif kolit hastaları için iyi bir seçenektir. Uzun dönem sonuçları ve yaşam kalitesi mükemmeldir.^{20-24,29} İPAA'dan 4 yıl sonra hastalarda yaşam kalitesinin remisyonadaki ülseratif kolit hastaları ile aynı olduğu, orta derecede şiddetli ülseratif kolit hastalarından daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Fonksiyonel sonuçları en fazla etkileyen parametreler dışkılama sayısı ve fekal inkontinanstır. Her ikisinde ilk iki yıl içerisinde giderek daha iyi hale gelirler. Geniş serilerde ortalama gündüz dışkılama sayısı 6, gece dışkılama sayısı 1 olarak bildirilmektedir.^{21,23 24,64,71}

Fekal inkontinens çeşitli serilerde değişkenlik gösterir. Fazio ve arkadaşları, bir yıldan fazla izlenen hastalardan oluşan 977 hastalık serilerinde inkontinansı her zaman



Şekil 9. Rektumun serbestleştirilmesinden sonra anorektal bölgeden rektumun kesilmesi

ve bazen olmak üzere iki grup altında toplamışlar. İnkontinensi her zaman olan hastaların oranı ameliyattan önce %3.5 oranında iken, 2.yılda bu oran %0.5 ve 8.yıldan sonra da %1.2 olarak bildirilmiştir.²¹ Kadınlarda erkeklere oranla daha sık inkontinens vakası bildirilmiştir. Rektal mukozektomi yapılan hastalarda ve yaşlı hastalarda daha sık inkontinens gözlenir.

Ülseratif kolitli hastaların çoğu genç hastalar oldukları için seksüel sorunlar ve fertilizasyon sorunları büyük önem taşır. Erkeklerde impotans %1-2, retrograd ejakülasyon %2-4 arasında görülür. Kadınlarda disparoni oranı %7 civarındadır.¹⁶ İPAA'dan sonra genel sağlık durumunun düzelmesi ile birlikte seksüel fonksiyonlarda düzeler. Kadınlarda doğurganlık İPAA'dan sonra azalır. Bu durumun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte ameliyat sonrası adezyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir. İPAA'lı hastaların hamile kalmaları ve vajinal doğum yapmaları poş fonksiyonlarını etkilemez.

Kaynaklar

1. Andersson P, Söderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing. *Dig Dis.* 2009;27(3):335-40.
2. Ikeuchi H, Uchino M, Matsuoka H, Bando T, Matsumoto T, Tomita N, Syoji Y, Kusunoki M, Yamamura T, Utsunomiya J. Surgery for ulcerative colitis in 1,000 patients. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25(8):959-65.
3. Akçal T. Kolitis ülserozanın cerrahi tedavisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1996;1:136-7.
4. Kuzu MA, Erkek AB. Ülseratif kolitis için yapılan ileal-rezervuar anal anastomozda (restoratif proktokolektomi) koruyucu ileostominin yeri? *Kolon Rektum Hast Derg* 2000;11:1-5.
5. Kayaalp C, Neşşar G, Akoğlu M, Atalay F. Elimination of mucosectomy during restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis may provide better results in low-volume centers. *Am J Surg* 2003;185:268-72.
6. Ertem M, Ergüner S, Bükey Y, Koç AE. Tek seanslı (ileostomisiz)



Şekil 10. Kontrastlı madde ile normal bir J poşun radyolojik görünümü

Poşa bağlı olarak yaklaşık %40 morbidite ve %10 başarısızlık oranı vardır.²⁹ Bu nedenle poş sonrasında revizyon, poşun çıkartılması veya kalıcı ileostomi gerekebilir. Pelvik sepsis, anastomoz kaçağı, poş fistülleri, tanı konmamış Crohn hastalığı, mekanik bağırsak tıkanıklığı ve mukozal proktektomi bu başarısızlığa neden olan faktörlerdendir.^{30,64,84,85} 60 aydan daha uzun süre takip edilen 9317 hastanın yer aldığı bir meta analizde poş başarısızlık oranının %8.5 larda bildirilmiştir. Cleveland Klinik'te poş başarısızlık oranını %3.4 olarak belirtmiş olup diğer büyük serilerle (%8-11) kıyaslandığında oldukça düşük orandadır.^{24,29,86} 1 yıllık mortalitede farklı serilere bakıldığı zaman %0.7 ile %2.4 arasında değişmektedir.²⁴

7. Peters WR. Laparoscopic total proctocolectomy with creation of ileostomy for ulcerative colitis: report of two cases. *J Laparoendosc Surg* 1992;2:175.
8. Fajardo AD, Dharmarajan S, George V, Hunt SR, Birnbaum EH, Fleshman JW, Mutch MG. Laparoscopic versus open 2-stage ileal pouch: laparoscopic approach allows for faster restoration of intestinal continuity. *J Am Coll Surg.* 2010;211(3):377-83.
9. Wu XJ, He XS, Zhou XY, Ke J, Lan P. The role of laparoscopic surgery for ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:949-957.
10. Kessler H, Mudter J, Hohenberger W. Recent results of laparoscopic surgery in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2011 Mar 7;17(9):1116-25.
11. Gu J, Stocchi L, Geisler DP, Kiran RP. Staged restorative proctocolectomy: laparoscopic or open completion proctectomy

- after laparoscopic subtotal colectomy? *Surg Endosc.* 2011;25(10):3294-9.
12. Remzi FH, Kirat HT, Kaouk HT, Kaouk JH, Geisler DP (2008) Single-port laparoscopy in colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2008;10:823–826.
 13. Gash KJ, Goede AC, Kaldowski B, Vestweber B, Dixon AR. Single incision laparoscopic (SILS) restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. *Surg Endosc.* 2011 Jul 15. [Epub ahead of print]
 14. Fichera A, Zoccali M, Gullo R. Single incision ("scarless") laparoscopic total abdominal colectomy with end ileostomy for ulcerative colitis. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(7):1247-51. Epub 2011 Feb 19.
 15. Geisler DP, Kirat HT, Remzi FH. Single-port laparoscopic totalproctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis: initial operative experience. *Surg Endosc.* 2011;25(7):2175-8.
 16. Nivatvongs S. *Ulcerative Colitis.* In: Gordon PH, Nivatvongs S. Eds. 811-905, Quality Medical Publishing, St Louis, 2nd Ed. 1999.
 17. Procaccino JA. *Chronic Ulcerative Colitis.* In: Cameron JL. *Current Surgical Therapy.* 6th Ed. 181-187, Mosby, St. Louis, 2001.
 18. McLeod RS. *Chronic ulcerative colitis. Traditional surgical techniques.* *Surg Clin N Am* 1993;73:891-908.
 19. Beck DE. *Continent ileostomy: current status.* *Clin Colon Rectal Surg.* 2008;21(1):62-70.
 20. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW, Schroeder TK. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg.* 1995;222(2):120-7.
 21. Fazio VW, O'Riordain MG, Lavery IC, Church JM, Lau P, Strong SA, Hull T. Long-term functional outcome and quality of life after stapled restorative proctocolectomy. *Ann Surg.* 1999;230(4):575-84.
 22. Weston-Petrides GK, Lovegrove RE, Tilney HS, Heriot AG, Nicholls RJ, Mortensen NJ, Fazio VW, Tekkis PP. Comparison of outcomes after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy. *Arch Surg.* 2008;143(4):406-12.
 23. Lovegrove RE, Symeonides P, Tekkis PP, Goodfellow PB, Shorthouse AJ. A selective approach to restorative proctocolectomy without ileostomy: a single centre experience. *Colorectal Dis.* 2008;10(9):916-24. Epub 2008 Mar 18.
 24. Burns EM, Bottle A, Aylin P, Clark SK, Tekkis PP, Darzi A, Nicholls RJ, Faiz O. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy. *Br J Surg.* 2011;98(3):408-17.
 25. Keighley MRB, Yoshioka K, Kmiot W. Prospective randomized trial to compare the stapled double lumen pouch and the sutured quadruple pouch for restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 1988;75:1008-11.
 26. Farouk R, Pemberton JH. Surgical options in ulcerative colitis. *Surg Clin N Am* 1997;77:85-94.
 27. Nasmyth DG, Williams NS, Johnston D. Comparison of the function of triplicated and duplicated pelvic ileal reservoirs after mucosal proctectomy and ileo-anal anastomosis for ulcerative colitis and adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1986;73:361-6.
 28. Nicholls RJ, Pezim ME. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis: a comparison of three reservoir designs. *Br J Surg* 1985;72:470-4.
 29. Rokke O, Iversen K, Olsen T, Ristesund SM, Eide GE, Turowski GE. Long-Term Followup of Patients with Active J-Reservoirs after Restorative Proctocolectomy for Ulcerative Colitis with regard to Reservoir Function, Mucosal Changes, and Quality of Life. *ISRN Gastroenterol.* 2011;2011:430171. Epub 2011 Jul 16.
 30. Martin ST, Tevlin R, Heeney A, Peirce C, Hyland JM, Winter DC. How I do it: the stapled ileal J pouch at restorative proctocolectomy. *Tech Coloproctol.* 2011 Oct 5. [Epub ahead of print]
 31. Lovegrove RE, Heriot AG, Constantinides V, Tilney HS, Darzi AW, Fazio VW, Nicholls RJ, Tekkis PP. Meta-analysis of short-term and long-term outcomes of J, W and S ileal reservoirs for restorative proctocolectomy. *Colorectal Dis.* 2007;9(4):310-20.
 32. Reilly T, Pemberton JH, Wolff BG, et al. Randomized prospective trial comparing ileal pouch-anal anastomosis performed by excising the anal mucosa to ileal pouch-anal anastomosis performed by preserving the anal mucosa. *Ann Surg* 1997;225:666-77.
 33. Johnston D, Holdsworth PJ, Nasmyth DG, et al. Preservation of the entire anal canal in conservative proctocolectomy for ulcerative colitis: a pilot study comparing end-to-end ileo-anal anastomosis with or without mucosal resection with mucosal proctectomy and endo-anal anastomosis. *Br J Surg* 1987;74:940-4.
 34. Heald RJ, Allen DR. Stapled ileo-anal anastomosis: a technique to avoid mucosal proctectomy in the ileal pouch operation. *Br J Surg* 1986;73:571-2.
 35. Kmiot WA, Keighley MRB. Totally stapled abdominal restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 1989;76:961-4.
 36. Williams NS, Marzouk DEMM, Halan RI, Waldron DJ. Function after ileal pouch and stapled pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg* 1989;76:1168-71.
 37. Gozzetti G, Poggioli G, Marchetti F, et al. Functional outcome in handsewn versus stapled ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Surg* 1994;168:325-9.
 38. Tuckson W, Lavery I, Fazio V, et al. Manometric and functional comparison of ileal pouch anal anastomosis with and without anal manipulation. *Am J Surg* 1991;161:90-6.
 39. Amos E, M'Koma & Harold L. Moses & Samuel E. Adunyah. Inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer: proctocolectomy and mucosectomy do not necessarily eliminate pouch-related cancer incidences. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:533–552.
 40. Heppell J, Weiland LH, Perrault J, et al. Fate of the rectal mucosa after rectal mucosectomy and ileoanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1983;26:768-71.
 41. Regimbeau JM, Panis Y, Pocard M, et al. Handsewn ileal pouch-anal anastomosis on the dentate line after total proctectomy. *Dis Colon Rectum* 2001;44:43-51.
 42. Deen KI, Williams JG, Chir M, et al. Randomized trial to determine the optimum level of pouch-anal anastomosis in stapled restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 1995;38:133-8.
 43. Sagar PM, Dozois RR, Wolf BG, Kelly KA. Disconnection, pouch revision and reconnection of the ileal pouch-anal anastomosis. *Br J Surg* 1996;83:1401-5.
 44. Choen S, Tsunoda A, Nicholls RJ. Prospective randomized trial comparing anal function after handsewn ileoanal anastomosis with mucosectomy versus stapled ileoanal anastomosis without mucosectomy in restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 1991;78:430-4.
 45. Slors JFM, Ponson AE, Taat CW, Bosma A. Risk of residual rectal mucosa after proctocolectomy and ileal pouch-anal reconstruction with the double-stapling technique. *Dis Colon Rectum* 1995;38:207-10.
 46. Lavery IO, Sirimarco MT, Ziv Y, Fazio VW. Anal canal inflammation after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1995;38:803-6.
 47. Coull O B, Lee FD, Henderson AP, et al. Risk of dysplasia in the columnar cuff after stapled restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 2003;90:72-5.
 48. Kariv R, Remzi FH, Lian L, Bennett AE, Kiran RP, Kariv Y, Fazio VW, Lavery IC, Shen B. Preoperative colorectal neoplasia

- increases risk for pouch neoplasia in patients with restorative proctocolectomy. *Gastroenterology*. 2010;139(3):806-1.
49. Liu ZX, Kiran RP, Bennett AE, Ni RZ, Shen B. Diagnosis and management of dysplasia and cancer of the ileal pouch in patients with underlying inflammatory bowel disease. *Cancer*. 2011;117(14):3081-92.
 50. Um JW, Koma AEM. Pouch-related dysplasia and adenocarcinoma following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Tech Coloproctol* 2011;15:7-16.
 51. Heuschen UA, Him U, Allemeyer EH, et al. One-or two-stage procedure for restorative proctocolectomy. *Ann Surg* 2001;234:788-94.
 52. Sugennan HJ, Sugerman EL, Meador JG, et al. Ileal pouch anal anastomosis without ileal diversion. *Ann Surg* 2000;232:530-41.
 53. Feinberg SM, McLeod RS, Cohen Z. Complications of loop ileostomy. *Am J Surg* 1987;153:102-7.
 54. Hull TL, Kobe I, Fazio VW. Comparison of handsewn with stapled loop ileostomy closures. *Dis Colon Rectum* 1986;39:1086-9.
 55. Grobler SP, Hosie KB, Keighley MRB. Randomized trial of loop ileostomy in restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 1992;79:903-6.
 56. Gorfine SR, Gelernt IM, Bauer JJ, et al. Restorative proctocolectomy without diverting ileostomy. *Dis Colon Rectum* 1995;38:188-94.
 57. Tjandra JJ, Fazio VW, Milsom JW, et al. Omission of temporary diversion in restorative proctocolectomy- Is it safe? *Dis Colon Rectum* 1993;36:1007-14.
 58. Williamson ER, Lewis WC, Sagar PM, et al. One stage restorative proctocolectomy without temporary ileostomy for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1019-22.
 59. Weston-Petrides GK, Lovegrove RE, Tilney HS, Heriot AG, Nicholls RJ, Mortensen NJ, Fazio VW, Tekkis PP. Comparison of outcomes after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy. *Arch Surg*. 2008;143(4):406-12.
 60. Lovegrove RE, Tilney HS, Remzi FH, Nicholls RJ, Fazio VW, Tekkis PP. To divert or not to divert: A retrospective analysis of variables that influence ileostomy omission in ileal pouch surgery. *Arch Surg*. 2011;146(1):82-8.
 61. Bauer JJ, Gorfine SR, Gelernt IM, et al. Restorative proctocolectomy in patients older than fifty years. *Dis Colon Rectum* 1997;40:562-5.
 62. Takao Y, Gilliland R, Noguera JJ, et al. Is age relevant to functional outcome after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis? *Ann Surg* 1998;227:187-94.
 63. Delaney CP, Dadvand B, Remzi FH, et al. Functional outcome, quality of life, and complications after ileal pouch-anal anastomosis in selected septuagenarians. *Dis Colon Rectum* 2002;45:890-4.
 64. Delaney CP, Fazio VW, Remzi FH, et al. Prospective, age-related analysis of surgical results, functional outcome, and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 2003;238:221-8.
 65. Delaney CP, Remzi FH, Gramlich T, et al. Equivalent function, quality of life and pouch survival rates after ileal pouch-anal anastomosis for indeterminate and ulcerative colitis. *Ann Surg* 2002;236:43-8.
 66. Regimbeau JM, Panis Y, Pocard M, et al. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis for colorectal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001;44:769-78.
 67. Lindsey I, George BD, Kettlewell MOW, Mortensen NJM. Impotence after mesorectal and close rectal dissection for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2001;44:831-5.
 68. Buğra D, Yamaner S, Bulut T. Anorektal bölgenin cerrahi anatomisi. *Kolon Rektum Hast Der* 1999;9:1-7.
 69. Jones OM, Smeulders N, Wiseman O, Miller R. Lateral ligaments of the rectum: an anatomical study. *Br J Surg* 1999;86:487-9.
 70. Lindsey I, Guy RJ, Warren RF, Mortensen NJM. Anatomy of Denonvilliers' fascia and pelvic nerves, impotence, and implications for the colorectal surgeon. *Br J Surg* 2000;87:1288-99.
 71. Grotz RL, Pemberton JH. The ileal pouch operation for ulcerative colitis. *Surg Clin N Am* 1993;73:909-32.
 72. Michelassi F, Block GE. A simplified technique for ileal J-pouch construction. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:291-4.
 73. Brough WA, Schofield PF. An improved technique of J pouch construction and ileoanal anastomosis. *Br J Surg* 1989;76:350-1.
 74. Goes RN, Nguyen P, Huang D, Bear RW. Lengthening of the mesentery using the marginal vascular arcade of the right colon as the blood supply to the ileal pouch. *Dis Colon Rectum* 1995;38:893-5.
 75. Bruch HP, Schwandner O, Farke S, Nolde J. Pouch reconstruction in the pelvis. *Langenbecks Arch Surg* 2003;1-16.
 76. Radice E, Dozois RR. Techniques of ileoanal anastomosis: historical evolution, refinements, and current approaches. *Tech Coloproctol* 1999;3:27-32.
 77. Becker JM. Surgical therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1999;28:371-90.
 78. Michelassi F, Hurst R. Restorative proctocolectomy with J-pouch ileoanal anastomosis. *Arch Surg* 2000;135:347-53.
 79. Strong SA. Surgical treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2002;18:441-6.
 80. Cohen Z, McLeod RS, Stern H, et al. The pelvic pouch and ileoanal anastomosis procedure. *Am J Surg* 1985;150:601-7.
 81. Oresland T. Surgical standards in ulcerative colitis. *Coloproctology* 2000;22:88-91.
 82. Pace DE, Seshadri PA, Chiasson PM, et al. Early experience with laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Surg Laparosc Percutan Tech* 2002;12:337-41.
 83. Dunker MS, Remelman WA, Slors FM, et al. Functional outcome, quality of life, body image, and cosmesis in patients after laparoscopic-assisted and conventional restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1800-7.
 84. Nisar PJ, Kiran RP, Shen B, Remzi FH, Fazio VW. Factors associated with ileoanal pouch failure in patients developing early or late pouch-related fistula. *Dis Colon Rectum*. 2011 Apr;54(4):446-53.
 85. Erkek AB, Remzi FH, Hammel JP, Akyuz M, Fazio VW. Effect of small bowel obstruction on functional outcome and quality of life in patients with ileal pouch-anal anastomosis: 10-year follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(1):119-25.
 86. Hueting WE, Buskens E, van der Tweel I, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of 43 observational studies comprising 9.317 patients. *Dig Surg*. 2005;22(1-2):69-79.

ÜLSERATİF KOLİT CERRAHİSİNİN ERKEN ve GEÇ KOMPLİKASYONLARI, TEDAVİ YAKLAŞIMLARI, “RE-DO CERRAHİ” ve SONUÇLARI

Dr. Feza H. Remzi, Dr. Emre Görgün

The Cleveland Clinic Department of Colorectal Surgery, Cleveland, Ohio

Restoratif proktokolektomi (RP) ve ileal poş anal anastomoz (İPAA), Dr. Parks tarafından 1978 de tarif edildiğinden beri, kolon ve rektum cerrahisi ile ilgilenen cerrahlar tarafından gittikçe artan tecrübe ile uygulanır hale gelmiştir (Şekil.1). Bugün için poş ameliyatı, mukozal ülseratif kolit (MÜK) hastalığının tercih edilen cerrahi tedavisidir. Bu cerrahi ile gastrointestinal devamlılık sağlanarak anal dışkılama korunmakta ve hastalar kalıcı stomadan kurtulmaktadır. Bu sayede poş ameliyatı sonrası hasta memnuniyeti ve yaşam kalitesinde olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Tüm bu avantajların yanı sıra poş ameliyatlarının komplikasyonları gözardı edilemez. Poş sonrası görülen komplikasyonları kabaca iki başlık altında incelemek uygundur. Bunlar erken ve geç dönem komplikasyonlarıdır. Erken dönem komplikasyonlar; poş yapımını takiben ilk 30 günü içerisinde karşımıza çıkan problemleri içermektedir. Bu süreden sonra ortaya çıkan komplikasyonlar ise geç dönem komplikasyonları olarak adlandırılır. Poş ameliyatı sonrası erken komplikasyonların (ilk 30 gün) sıklığı tüm çalışmalar göz önüne alındığında %28 ila 58 arasında, geç komplikasyon (ilk 30 gün sonrası)

sıklığı ise; tüm yayınlar incelendiğinde yüzde 52'lere kadar çıkan değerlerde bildirilmektedir. Bu komplikasyonlar poş fonksiyonunda olumsuzluklarla yol açabilmekte ve en nihayetinde poş işlev bozuklukları ve poş kaybı (pouch failure) ile sonuçlanabilmektedir.

Özetle poş cerrahisinin komplikasyonları, poş işlevini bozarak, sonuçta poş ameliyatlarının başarısına gölge düşürür.

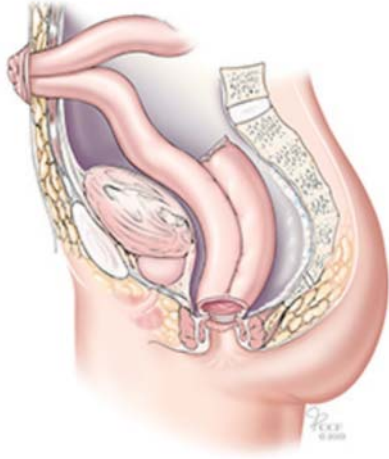
Bu bölümde ülseratif kolit cerrahisinin erken ve geç komplikasyonlarını gözden geçirip bunların tedavilerine değinilecektir. Ayrıca 're-do cerrahi' veya poş kurtarma ameliyatları hakkındaki tecrübelerimizden bahsederek bu konudaki görüş ve sonuçlarımızı tartışacağız.

ERKEN DÖNEM POŞ KOMPLİKASYONLARI

Poş cerrahisi erken komplikasyonları sıklık sırasına göre; pelvik sepsis, anastomoz kaçağı, ince bağırsak tıkanması ve poş kanamalarıdır.

Pelvik Sepsis

Pelvik sepsis, poş ameliyatlarının en ciddi erken komplikasyonudur ve poş yetersizliğinin ana

Şekil 1. İleal J poş ameliyatı.

sebeplerindedir (Şekil 2). Poş sonrası sepsis yüzde 5 ila 24 arasında bildirilmektedir. Sepsis nedeni olarak çeşitli mekanizmalar karşımıza çıkmaktadır. Bunlar arasında anastomoz kaçakları ve ameliyattan kaynaklanan bakteriyel kontaminasyon sayılabilir. Ayrıca poş ameliyatı gereken hastaların sıklıkla ciddi ülseratif kolitle mücadele etmiş hastalar olduğu unutulmamalıdır. Bu hastalara ait bazı kolaylaştırıcı risk faktörleri mevcuttur. Sepsise yol açan risk faktörlerini şöyle özetleyebiliriz: Malnütrisyon, uzun süre steroid kullanımı, hypoalbuminemi, anemi, ve hipoksemi.

Sepsis genellikle yüksek ateş, perineal ağrı, akıntı ve lökositoz gibi bulgularla ortaya çıkar.

Erken dönemde sepsis; poş sonrası sıklıkla 3. ve 6. günler arasında görülmektedir.

Anastomoz şekli (elle veya stapler kullanılarak) ve saptırıcı ileostomi uygulanmasının sepsis üzerindeki etkileri halen tartışmalı konulardır. Poş ameliyatlarında stapler kullanımı poş cerrahisinde en büyük dönüm noktası olmuştur. Bu sayede anal transizyonel zon (ATZ) ve anal kanal korunarak hastaların dışkılama fonksiyonlarında daha iyi sonuçlar elde edilebilmiştir. Geçmiş yıllarda kliniğimizin çalışmalarından birinde Ziv ve ark. stapler kullanımının güvenilirliğine dikkat çekmişler ve stapler kullanımının, elle anastomoz ile kıyaslandığında daha az septik komplikasyonlara yol açtığı göstermişlerdir. Gerçekten de anastomoz kaçığı ve poş çevresi apseleri elle anastomoz yapılan hastalarda daha sıklıkla ortaya çıkmaktadır.

Şekil 2. Pelvik sepsise yol açabilen anastomoz kaçakları.

Geçim ve ark. Mayo klinik serisini yayınladıkları çalışmalarında apse ve fistül gelişiminin cerrahın tecrübesi ile bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir. Yüksek doz steroid kullanımının ve diğer immünite düzenleyici ilaçların İPAA sonrası erken dönemde fistül gelişiminde negatif yönde etkileri olduğunu belirtmişlerdir. Aynı şekilde, elle yapılan anastomozların bu tip komplikasyonlar açısından risk faktörü olabileceği endişesi mevcuttur.

Diğer önemli bir konu; saptırıcı ileostominin pelvik sepsis üzerine koruyucu etkisi olup olmadığı sorusudur. *Sugurman ve ark.* ileostomi yapılmayan İPAA olgularında, apse ve anastomotik kaçak oranını % 12 olarak bildirmektedir. Bu yazar saptırıcı ileostomi kullanımının özellikle steroid kullanan hastalarda sepsis üzerinde önemli bir etkisinin bulunmadığını bildirmiştir. Diğer taraftan bizim kliniğimizden daha önceki yıllarda çıkmış bir çalışma sonuçlarına göre ise ileostominin sepsis oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Kliniğimizin bu daha erken yıllardaki tecrübesine göre saptırıcı ileostomi uygulanmaksızın yapılan poş cerrahisi özellikle 20 mg'dan fazla steroid kullanan hastalarda güvenli

değildir. Ancak yine kliniğimiz tarafından yayınlanan bu konudaki daha yeni çalışmalarda bu fark gösterilememiştir. Buna rağmen daha güncel olan bir diğer çalışmamızda, ileostomi uygulanan hastalarda poş-vajinal fistülün mevcudiyeti bildirilmiştir. Bunun sebebi muhtemelen ameliyatta herşeyin uygun gittiği koşullarda ileostomi açılmaması dolayısıyla ideal vakaların sonuçlarının da daha iyi seyretmesi şeklinde yorumlanabilir. Sonuç olarak saptırıcı ileostomi kullanılmaması ancak ameliyat sırasında tüm aşamaların kusursuz seyrettiği durumlarda söz konusu olmalıdır. Bu olgular genellikle cerrahın seçimi olmakla birlikte uygun şartları yol gösterici olması açısından şöyle özetleyebiliriz:

- Ameliyat sırasında az miktarda kanama
- Minimal kontaminasyon
- Gergin olmayan anastomoz
- Komple stapler halkaları
- Negatif kaçak testi (buble test)
- İyi anastomoz perfüzyonu

Yukarıda sayılan faktörlerin tümü olumlu olsa dahi, kliniğimiz saptırıcı ileostomi kullanımını özellikle yüksek riskli hastalarda önermektedir.

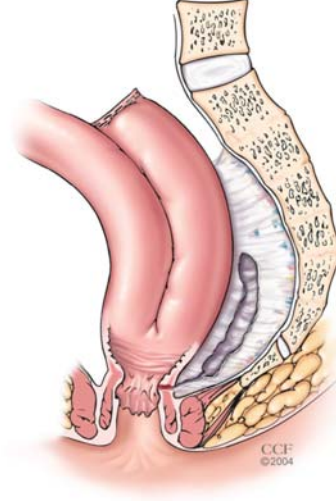
Anastomoz Kaçakları

Erken dönem komplikasyonlarından poş ameliyatı sonrası karşımıza çıkan diğer bir sorun anastomoz kaçaklarıdır. Anastomoz kaçakları yukarıda bahsedilen sepsis ile yakından ilişkili olabilmekte ve pelvik sepsis ile sonuçlanabilmektedir (Şekil 2). Bu komplikasyon poş ameliyatı sonrası tüm kolon ve rektum cerrahisi ile uğraşan operatörlerin korkulu rüyasıdır. Burada bahsedilen ciddi anastomoz kaçakları tanı kriterlerine bağlı olarak değişmekle birlikte % 4.5 ile 10 arasındadır.

Poş-anal anastomoz kaçakları klinik olarak kolaylıkla teşhis edilebileceği gibi bazı durumlarda sessiz bir şekilde ortaya çıkabilir. Diğer bir deyişle bazı kaçaklar sessiz kalarak, çok daha sonra tesadüfen tesbit edilirler. Bu bahsedilen durum genellikle koruyucu ileostomi kapatılması öncesinde çekilen gastrografen enema ile radyolojik olarak tanınır.

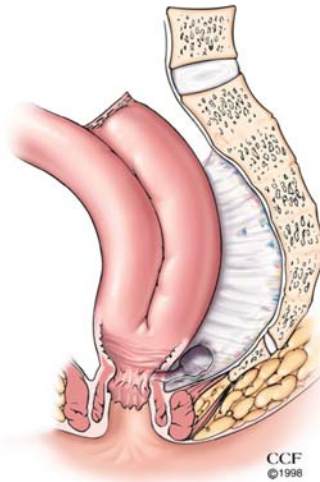
Anastomoz kaçakları semptom vermeden ancak radyolojik olarak tesbit edilen şekilde ise; bu durum genellikle "sinüsler" olarak adlandırılır (Şekil 3). Bu "sinüsler" yukarıda bahsedildiği gibi bazen geç ortaya çıkan kaçaklar gibi ileostomi kapatılması öncesi

Şekil 3. Presakral sinüs.



çektirilen gastrografen enema (GGE) görüntülemesi sırasında da ortaya çıkabilir. Bu şekilde radyolojik olarak tesbit edilen anastomoz kaçakları veya sinüslere tedavi yaklaşımı ileostomi kapatılmasının geciktirilmesi ve de sinüsde küçülme görülene kadar ertelenmesidir (Şekil 4). Bu durumu hastalara kabul ettirmek zor olsa da, durumun iyice anlatılması ve ileostominin erken dönemde kapatılmasının hastaların uzun dönem poş fonksiyonları üzerine olumsuz olacağı vurgulanması genellikle hasta-cerrah arası güveni korumak açısından önemlidir. Kliniğimizde bu olgularda bizim yaklaşımımız, 3 ile 6 ay sonra GGE tekrarlanması yönündedir. Eğer bu görüntüleme sırasında apse kavitesi

Şekil 4. Presakral sinüsde gerileme.



veya sinüs ortadan kalmış ve/veya sinüsde küçülme tesbit edilmişse ileostomi kapatılabilir.

Risk Faktörleri

Anastomoz kaçaklarındaki en önemli risk faktörleri olarak, uzamış steroid kullanımı, hipoalbuminemi, anemi, kardiyak ve solunum yetmezliğine bağlı hipoksemi, bağırsak uçlarının iskemisi ve anastomoz gerginliği sayılabilir. Anastomoz tekniğinin, (mukozektomi sonrası elle yapılan anastomoz ya da stapler kullanılarak) anastomoz komplikasyonları üzerindeki etkisi halen oldukça tartışmalı bir konudur. İki randomize prospektif çalışmanın sonuçlarına göre bu teknikler arasında anastomoz komplikasyonları açısından herhangi bir farka rastlanılmamıştır. Ancak, Cleveland Klinik tarafından yürütülen randomize olmayan bir çalışmada, 238 elle yapılan anastomoz, 454 staplerle gerçekleştirilen anastomozla karşılaştırılmış ve stapler grubunda istatistik olarak daha az komplikasyon kaydedilerek, stapler anastomozunun daha güvenli olduğu sonucu çıkarılmıştır. Gerçekten de seviye olarak daha yüksekte stapler kullanılarak yapılan İPAA anastomozlarında gerginlik elle yapılanlara göre daha az olmaktadır.

Geçici veya saptırıcı ileostomi uygulanması, anastomotik kaçak riski nedeniyle, geleneksel olarak bu ameliyatlarda tercih edilmektedir. Ülseratif kolit hastalarının uzun süreli steroid bağımlılığı olmaları aynı zamanda bir çoğunda malnütrüsyon mevcudiyeti bu riski artırmaktadır. Low anterior rezeksiyon ve kolonik J-poş sonrası uygulanan saptırıcı ileostominin aksine İPAA sonrası açılan saptırıcı ileostomi daha proksimal yerleşimli ve dolayısıyla yüksek debili olabilmektedir. Bu nedenle bu stomaların dehidratasyon ve elektrolit anormalliklerine yol açma olasılıkları mevcuttur. Ayrıca, bu saptırıcı ileostomilerin kapatılması için ikinci bir ameliyat gereksinimi ile birlikte bazı serilere göre belirgin morbidite ve hastane harcamalarında artma ortaya çıkmaktadır. Bu nedenlerle bazı cerrahlar düşük risk mevcut olan hastalarda, tek aşamalı operasyonu tercih ederler.

Ancak burada belirtilmesi çok önemli bir husus şudur: Her ne kadar saptırıcı ileostominin anastomoz kaçaklarını önlediği yönünde kesin sonuçlar mevcut değilse de, kaçak sonrası ortaya çıkabilecek sepsisin kontrol altına alınmasında önemli rol oynadığı

bilinmektedir. Hatta herhangi bir anastomoz kaçağı durumunda relaparotomi oranını azaltmakta ve buna bağlı olarak poş başarısızlığı oranını düşürmektedir. İleostomi uygulanmış 1500 poi olgusunun sonuçlarını incelediğimiz Cleveland Klinik çalışmamıza göre, kliniğimizde ileostomi kapatılmasına bağlı ameliyat sonrası morbidite oranı anastomoz kaçak riski ile karşılaştırıldığında, kabul edilebilir düzeydedir. İleostomi kapatılması sonrası görülen en sık komplikasyon ince bağırsak tıkanması olmaktadır ki bir çok durumda bu konservatif tedaviye yanıt veren bir durumdur. Bu nedenle poş ameliyatının saptırıcı ileostomi kullanılmaksızın yapılması kararı verilirken bu hususları dikkatle değerlendirmek önemlidir.

Tek aşamalı ameliyat anastomoz iyileşmesini tehlikeye sokacak anemi, malnütrüsyon ve steroid kullanımı gibi risk faktörlerinin olmadığı durumlarda ancak ve ancak düşünülmelidir. Bu karar verilirken, ameliyat sırasındaki hemostaz, kontaminasyon, anastomoz gerginliği ve stapler halkalarının bütünlüğü, eşit oranda önem taşımaktadır. Kliniğimizde yapılan yeni bir çalışmanın sonuçları oldukça ilginçtir. Bu çalışmada ciddi seleksiyon kriterlerini geçen olgulara ileostomi uygulanmamış ve bu olguların sonuçları saptırıcı ileostomi açılan olgular ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre 3 ay, 1, 3, 5, ve 10. yıllardaki yaşam kaliteleri heriki grup arasında benzer bulunmuştur. Buna ek olarak pelvik apse, anastomoz kaçağı ve fistül oranları her iki grup arasında farklılık göstermemiştir. Ancak bu ciddi seleksiyon kriterlerinin mevcut olmadığı durumlarda saptırıcı ileostomi, postoperatif sepsis ve bunun sonucu poş başarısızlığının önüne geçilmesi açısından şiddetle tavsiye edilir.

Teşhis

Poş-anal anastomoz kaçağı klinik olarak, alt karın bölgelerinde ağrı ve hassasiyetten generalize peritonit ve poş-kutanöz fistüle kadar değişen şekillerde ortaya çıkabilir.

Bağırsak seslerinin kaybolması ve zaman zaman da karın distansiyonunun eşlik ettiği ileus, ana bulgular olarak karşımıza çıkabilir. İsrar eden postoperatif ateş, bol miktarda kusma, anoreksi ve çok sayıda sulu dışkılama diğer sık görülen bulgular arasındadır. Değişen derecelerde sistemik sepsis bulguları da bulunabilir. Hastalarda zaman zaman görülen müphem klinik

değişiklikler de, klinisyenin anastomoz kaçacağı olasılığı düşünmesi açısından önemlidir.

Genel olarak lökositöz ortaya çıkar ve nötrofil hakimiyeti görülür. Ancak akılda tutulması gereken bir husus, uzun süreli steroid tedavisi altında olanlarda lökosit sayıları normal bulunabilir. Dilate bağırsak ansları veya serbest intraperitoneal hava düz batın grafilerinde görülebilir. Karın ve pelvis (oral, IV, perianal kontrastlı) bilgisayarlı tomografi (BT) tercih edilen radyolojik görüntüleme aracıdır. Kaçağın radyolojik olarak ortaya konmasının yanısıra BT lokalize pelvik koleksiyonun drenajına da imkan sağlar ve relaparotomi gereksinimini önleyebilir.

Yukarıda da bahsedildiği gibi, bazı asemptomatik hastalarda (presakral sinüs) ise ileostomi kapatılması öncesinde çekilen gastrografi enema ile kaçaklar tesbit edilebilir.

Tedavi

İPAA kaçaklarının çoğu hayati tehlike oluşturmazlar. Asemptomatik kişilerde, sadece ileostomi kapatılması öncesi çekilen gastrografi enema ile tesbit edilen kaçaklarda ileostomi kapatılmasının geciktirilmesi dışında herhangi bir girişime ihtiyaç yoktur. 3 ay sonra gastrografi enema tekrar edilir. Eğer hasta stabil kalmaya devam etmiş ve asemptomatik ise ve tekrarlanan grafi de apse kavitesi mevcut değil ve anastomozdan kaynaklanan sinüs traktı kapanmış ise ileostomi kapatılması güvenle uygulanabilir (Şekil 3 ve 4). Eğer sinüsün mevcudiyeti devam ediyorsa daha uzun beklemek gerekebilir. Bunlara fibrin glue uygulanması vs. gibi girişimler söz konusu olsa da genellikle başarısızlıkla sonuçlanırlar. Eğer halen sinüs oldukça geniş ise ama kör bir tüp olarak presakral bölgeye uzanıyorsa, bu kavitenin transanal olaral endo GIA stapler kullanılarak 'unroofing' i kliniğimizde zaman zaman uyguladığımız bir yöntemdir. Bu teknik kavitenin epitelize olarak ileal poşa katılmasına yardımcı olmaktadır.

Semptomatik kaçak olgularında yaklaşımımız ise; eğer stabil, peritonit ve septik bulgular yoksa ilk olarak intravenöz antibiyotik tedavisi ile birlikte bağırsak istirahati yönündedir. Antibiyotik şemsiyesi hem aerobik gram (-) hem de anaerobik organizmaları kapsamalıdır. Tesbit edilemeyen kaçak fakat belirgin pelvik apse durumunda BT altında drenaj uygulanması

relaparotomiye önleyebilir. Günlük drenaj 100 cc'nin altına indiğinde dren sinografisi (drenden verilen kontrast materyal ile çekilen görüntüler) drenin çekilmesi açısından önemli bilgiler sağlayabilir. Drenin çekilmesi, sinografilerde kontrast ile bağırsak arasında iştirak gösterilmemişse uygundur.

Bazı durumlarda, kaçaklar presakral koleksiyona yol açabilirler. Anestezi altında muayene (AAM), presakral apsenin değerlendirilmesinde son derece önemlidir. Anastomozdaki kaçak yaratan defekt kullanılarak kaviteye transanal bir dren yerleştirilmesi kliniğimizde sıklıkla uygulanan bir müdahale yöntemidir. Bu yöntem sonrasında da apse kavitesi ve presakral sinüs traktının kaybolmasının radyolojik olarak gösterilmesi sonrasında kateter çıkarılır. Bağırsak istirahati başlangıçta tüm semptomatik hastalarda uygulanmalıdır. Klinik düzelmenin mevcut olduğu durumlarda önce berrak sıvılarla başlanarak giderek normal gıdalara geçilir.

AAM ve transanal drenaj sonrası bulgu ve semptomlarda kötüleşme veya generalize peritonit, acil laparotomi indikasyonudur. Sıvı resüsitasyonu ve İV geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine vakit geçirilmeden başlanmalıdır.

Saptırıcı ileostomisi olan hastalarda bol miktarda sıcak serumlarla karın içi irrigasyon ve sonrasında kalın çaplı drenler konulması cerrahi tedavinin temelini oluşturur. Koruyucu ileostomisi olmayanlarda ise karın içi yıkama sonrası saptırıcı ileostominin uygulanması ve bunu dren konulmasının takip etmesi uygundur. Poşun iskemik olduğu durumlar dışında, poşun anastomoz yerinden ayrılması ve eksizyonu çok nadiren gerekir. Bu durumlar dışında poş yerinde bırakılmalı ve anastomoz daha fazla yerinden oynatılmamalıdır.

İnce Bağırsak Tıkanması

Poş ameliyatı sonrası ince bağırsak tıkanması ciddi bir sorundur. Poş ameliyatları sonrası, ince bağırsak tıkanmalarının sıklıkla karşımıza çıkmasının nedeni, bu ameliyatların, hem karın hem de pelvik de geniş bir diseksiyon alanı içermesi, genellikle birden çok sayıda girişime gerek duyulması ve septik komplikasyon riskinin yüksek olmasıdır. Genel sıklık %15 ila 44 arasında bildirilmektedir. Ameliyat gerektiren ince bağırsak tıkanmaları ise %5 ila 20 arasındadır. Ameliyat sonrası yapışıklıklar, volvulus, internal herniler ve

ileostomi torsiyonu parsiyel ya da komple bağırsak tıkanlıklarına yol açabilmektedirler. Ayrıca bağırsak tıkanmalarına, saptırıcı ileostomi kapatılması sonrası da rastlanılabilmektedir.

Kliniğimizde yayınladığımız bir serimizde, 1983 ve 2001 yılları arasında 1725 olgu ileostomili, 277 olgu ise ileostomisiz poş ameliyatı olmuştur. Ameliyat sonrası bağırsak tıkanması açısından bakıldığında, ileostomisiz hastalarda bağırsak tıkanıklığı daha fazla (%18 karşı %10) ortaya çıkmıştır. Böyle olmakla birlikte ileostomili hastalarda ortaya çıkan bağırsak tıkanmaları daha fazla oranda ameliyat gereksinimi duymuşlardır.

Benzer sonuçlar, *Sugurman ve ark.* çalışmalarında da bildirilmektedir. İleostomisiz olgularda laparotomi gerektiren bağırsak tıkanmalarının oranı %5 kadar düşük oranlardadır. Literatüre bakıldığında, saptırıcı ileostomi ile yapılan poş ameliyatı sonrası bağırsak tıkanmalarının sıklıkla ileostomi kapatılma yerinde ortaya çıktığı bildirilmektedir. Ayrıca ileostomi yeri etrafındaki yapışıklıklar sonrasında yapışıklıklar ve bağırsakların kendi üzerinde dönmesi söz konusu olabilmektedir. Özellikle obez hastalarda geniş cilt altı dokusu nedeniyle ileostomi açılması sırasında da cilt seviyesine bağırsağın ulaştırılmasında güçlüklerle karşılaşılabilir.

Kanada'dan bildirilen bir çalışmada poş ameliyatı sonrası bağırsak tıkanması ilk 30 gün içerisinde %9, ilk yılda %18, beşinci yılda %27 ve onuncu yılda %31 olarak bildirilmiştir. Poş ameliyatları sonrasında laparotomi gerektiren bağırsak obstrüksiyonlarının en sık sebepleri pelvik yapışıklıklar ve ileostomi yerindeki yapışıklıklardır. Bu nedenle, pelvis infeksiyonları ve yapışıklıkları azaltıcı girişimler yüksek ameliyat başarıları ve sağlık giderlerinin azaltılmasında çok önemli rol oynar.

Ameliyat sonrası yapışıklıklar, karın ameliyatları sonrasında %67 ile 100 arasında görülür. Bilindiği gibi yapışıklıklar özellikle 2. ila 12. hafta arasında çok yoğun fibrotik bir hal alır. Bu sebeple, reoperatif cerrahi özellikle yapışıklıkların en yoğun olduğu 2. ve 6. haftalar arasında çok risklidir. Önemli bir husus, bu 2 haftalık dönem öncesi, yapışıklıklar daha kolayca disseke edilebilir ki, bu nedenle bu zaman dilimi 'window periyod' olarak adlandırılır. Eğer bu 'window periyod' geçirilmiş ancak ameliyat gerekiyorsa, tecrübeli cerrahlar en azından 3-6 ay daha beklemeyi tercih etmektedirler. Bu süre zarfında elbette hasta konforu sağlanmalıdır

ve bu amaçla dekompressif PEG uygulaması ve evde TPN gibi destek tedavileri uygulanmalıdır. Bizim tecrübemiz, bu dönemdeki bağırsak obstrüksiyonlu olgularda beklemek yönündedir. Tabii burada belirtilmesi gerek bir husus, 3-6 ay beklenirken acil müdahale gerektirecek, sepsis veya iskemik durumlar olmadığından emin olunmasıdır. Burada yüz güldürücü bir husus bu bekleme sürecinde bağırsak obstrüksiyonlu çoğu hastada tıkanıklığın kendiliğinden açıldığı yönündedir.

Bir diğer değinilmesi gereken husus, yapışıklık önleyici bariyer malzemelerinin rolü olup olmadığıdır. Bunlarının kullanımı halen tartışmalı olsa da, yapışıklıkların miktarını ve ciddiyetini azalttıkları yönünde yayınlar mevcuttur.

Poş Kanamaları

Ileal rezervuar, ameliyat sonrası dönemde ya stapler hattından ya da iskemi nedeniyle kanayabilir. Stapler hattı kanaması açık renklidir, anestezi altında muayene ve müdahale gerektirir. Aynı zamanda endoskopik inceleme uygulanarak, bol miktarda irrigasyon yapılmalıdır. Endoskopi ile fulgurasyon veya kanayan noktaya direkt dikiş uygulanması mümkündür. Daha koyu kıvamda vişne rengi kanama ve kan pıhtıları ise poş iskemisi yönünde bir bulgudur. Bizim tecrübemizi bildirdiğimiz 1005 vakalık bir serimizde, poş kanamalarına %3.8 oranında rastlanılmıştır. Bu olguların çoğunluğunda izotonik solüsyon ve 1:200.000 adrenalin karışımı ile irrigasyon sonucu başarı elde edilmiştir. Bu uygulama ile durmayan kanamalarda ise ışıklı transanal Hill-Ferguson retraktörleri kullanılarak dikiş koymak mümkündür.

Poş ameliyatından 5-7 gün sonra ortaya çıkan kanamalarda ise ayrıca parsiyel anastomoz ayrışması akla getirilmelidir. Bu durumlarda yine anestezi altında muayene ve nazıkce anastomozun palpasyonu uygundur. Eğer ayrışma sözkonusu ise, anastomoz defekti onarılmalıdır.

GEÇ DÖNEM POŞ KOMPLİKASYONLARI

Poşit, poş ucu kaçakları (tip of the J-pouch), poş fistülleri ve poş darlığı (striktür), poş ameliyatı sonrası en sık karşılaştığımız geç komplikasyonlardır. Poş yetmezliği (poş failure) ise daha az oranda görülen bir

sorun olmakla birlikte, poş ameliyatlarının en ciddi olarak karşımıza çıkan geç komplikasyonudur. Son olarak poş kanserleri de çok nadir olmakla birlikte akılda tutulması gereken geç dönem komplikasyonu veya daha doğru bir deyimle uzun dönem poş sorunudur. Poş kanserlerine bu bölüm dahilinde daha detaylı değinilmeyecektir. Ancak burada belirtilmesi gereken bir husus, poş kanserlerinin erken dönemde yakalanmasına yönelik kliniğimizin yaklaşımı şöyledir: Poş ameliyatı sonrası hastalar yıllık poşoskopi ve rastgele endoskopik biopsiler ile takip edilir. Bu takiplerde iki yıl üst üste negatif biopsi sonucu gelmesi durumunda takipleri iki yılda bir şekilde önermekteyiz.

Poşit

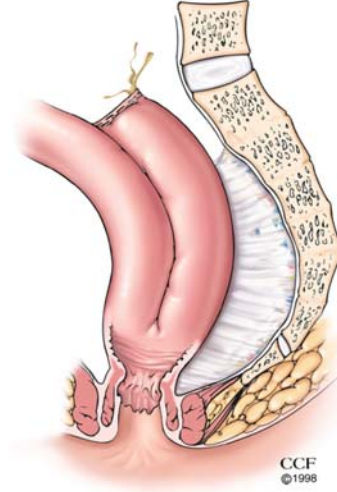
Poşit, poş sonrası görülen en sık geç dönem komplikasyonudur. Bu ince bağırsak rezervuarının akut ya da kronik inflamasyonu sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Bunun sonucu olarak, dışkılama sayısında artış, devamlı tuvalete gitme ihtiyacı ve hissiyatı, krampla seyreden karın ağrıları, kanamalı dışkılama, inkontinans, diyare, ateş ve inflamatuvar bağırsak hastalığının ekstra-intestinal bulguları olan; artirit, iritis ve pyoderma gangrenosum bulguları gözlenebilir. Patolojik incelemede akut granulosit infiltrasyonu mevcuttur. Poş ameliyatı sonrası poşit sıklığı %15 ila 50 arasındadır. Yıllara göre dağılıma baktığımızda ise poş sonrası ilk yılda sıklık %15 ila 18 arasında, ilk beş yılda %36 oranında ve onuncu yılda ise %46 ila 48 oranlarına kadar çıkmaktadır. Poşitin fizyopatolojisi halen tam olarak anlaşılmış değildir ve multifaktöryel bir mekanizma sözkonusudur. Bunlar arasında genetik, immun, mikrobiyal ve toksik mediatörlere bağlı faktörlerin rol aldığı sanılmaktadır.

J-Poş Ucu Kaçakları

J-poş ucu kaçakları RP'nin nadir bir komplikasyonudur ve tanım olarak poşun distal kör ucundan olan kaçakları ifade eder (Şekil 5). Bu şekildeki kaçağı içeren 14 vakayı içeren bir çalışmanın sonuçlarına göre steroid ve yüksek vücut yüzeyi bu komplikasyonun ortaya çıkışını kolaylaştırıcı faktörler olarak tesbit edilmiştir.

Bu hastaların çoğunluğu genellikle geç postoperatif (RP sonrası >30 gün) dönemde ortaya çıkar. Ateş, pürülan yara akıntısı, ve abdominal ağrı başvuru anındaki semptomlar arasındadır. Tanı genellikle radyolojik

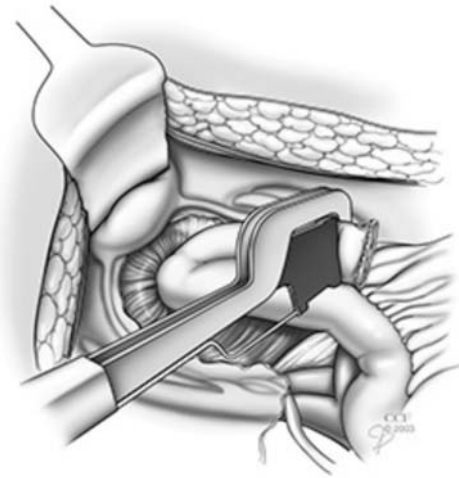
Şekil 5. J-Poş ucu kaçakları.

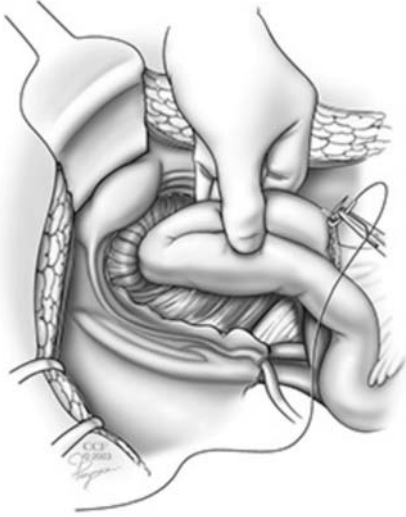


olarak üçlü kontrast kullanılarak çekilen BT veya kontrast enema ile ortaya konur.

Uygun tedavi, saptırıcı ileostomi olup olmamasına göre değişmektedir. Stabil, ileostomi kapatılması öncesinde ortaya çıkan ve peritonit bulguları olmayan olgularda BT altında drenaj başlangıç için uygun tedavi şeklidir. Kaçağın cerrahi olarak tamir edilmesi daha sonradan ya ekstra dikişler konularak ya da poş ucunun tekrar TA stapler ile kapatılması şeklinde sağlanır. İleostomi bu tamir esnasında kapatılabilir veya beklenerek stoma kapatılması geciktirilebilir (Şekil 6 ve 7).

Şekil 6. J-poş ucu kaçak tamiri-staplerle.



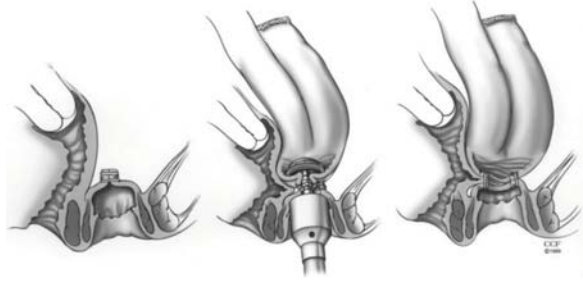
Şekil 7. J-poş ucu kaçak tamiri-dikişle.

İleostomisiz yapılmış poş ameliyatı sonrası veya ileostomi kapatılması sonrasında ortaya çıkan J-poş ucu kaçaklarının tedavisi ise, laparotomi, drenaj ve beraberinde saptırıcı ileostomi açılması yönündedir. Kaçak bölgesinin cerrahi olarak tamiri ise en az 3 ay sonra uygulanmalıdır. Eş zamanlı olarak ileostomi kapatılabilir veya daha sonraki bir tarihe de bırakılabilir.

Poş Fistülleri

Poş ile vajina, mesane ve perine derisi arasındaki bağlantılar poş fistülleri olarak tanımlanır. Bunlar ilk olarak 1985’de bildirilmişlerdir ve sıklığı %4 ila 16 arasındadır. Poş fistüllerine İBH hastalarında FAP’lilere göre daha sıklıkla rastlanılır. Sepsis, anastomoz kaçağı, poş tipi ve postoperatif Crohn tanısı konması poş fistüllerinin gelişimi açısından hazırlayıcı faktörlerdir. Teknik risk faktörleri ise poş iskemisi, poş vaginal fistül (PVF) durumunda ise, vajina arka duvarının stapler anastomozu arasında kalmasıdır. J-poş sonrası, S poşlara göre daha yüksek oranda PVF görülmesi, anastomoz için stapler kullanılması ile açıklanabilir. Teknik açıdan bu konuda kilit nokta sirküler staplerin delicisinin lineer stapler hattının arkasından çıkarılması ve anvilin staplere yerleştirilip kapatılması sırasında araya vajen arka duvarının alınmamasına azami dikkat gösterilmesidir (Şekil 8).

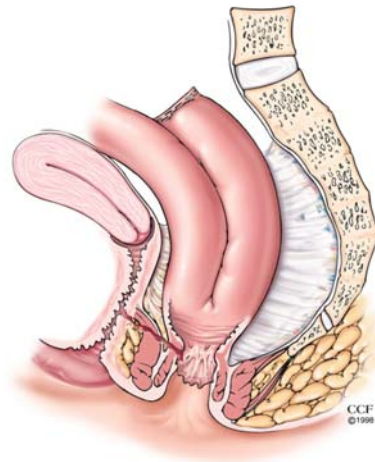
Poş fistüllerinin bulgu ve semptomları fistül yerleşimine ve boyutuna bağlıdır. Perineal akıntı ve sepsis, bozuk bağırsak fonksiyonları, pnömotüri ve

Şekil 8. Poş-vajinal fistül riskini önlemek amacıyla EEA delicisi, TA stapler hattının posteriorundan çıkarılmalıdır.

vajenden fekal akıntı bu semptomlara örneklerdir. Fistül tanısı genellikle klinik olarak yapılır. Gastrografin enema ve BT gibi görüntüleme yöntemleri, anatomik yerleşimi tam olarak ortaya koymak amacıyla kullanılır. Tam olarak fistül traktının ortaya konulabilmesi için anastomoz hattının dikkatle incelenmesi ve küçük bir kateterin anastomoz distaline yerleştirilerek görüntülemenin yapılması gereklidir.

Poş-Vajinal Fistül

Poş-Vajinal Fistül (PVF) gelişimi, kötü fonksiyonel sonuçlara yol açabilir ve bu da poş başarısızlığının önemli sebeplerinden biridir (Şekil 9). PVF hastaların büyük bir kısmına başlangıçta lokal müdahaleler uygulanabilir. Sıklıkla transanal ileal ilerletme flepleri (mucosal advancement flap) uygulanır. Bu teknik, anal fistüllerde uygulanan transanal ilerletme fistüllerinde uygulanan yöntemle büyük benzerlik gösterir. Başarılı bir transanal ileal ilerletme flebinin temel prensipleri,

Şekil 9. Poş-vajinal fistül.

sepsisin kontrol altına alınması, ameliyat esnasındaki iyi hemostaz, eşlik eden striktürlerin eksizyonu ve gergin olmayan bir ilerletme flebidir. Bu girişime, seton drenaj ve mevcut olan apselerin drenajı ilave edilebilir.

Transvajinal tamir bazı cerrahlar tarafından tercih edilen yöntemdir. Bu tekniğin avantajları arasında, daha temiz cerrahi saha, sfinkter yaralanması ve buna bağlı fekal inkontinans riskinin daha az olması ve özellikle anal striktürün eşlik ettiği olgularda transanal yaklaşıma göre daha kolay ulaşım sayılabilir.

Bizim inancımıza göre fistülün yüksek basınç olan anal taraftan kapatılması fistül tedavisinde başarı şansını arttırmaktadır. Cleveland Klinik'ten 60 olguluk PVF geniş serimizin sonuçlarına göre transanal tamir başarı oranları olumlu düzeydedir.

IPAA'nın tekrar yapılması 'Re-do Cerrahi' poşun kurtarılması amacıyla uygulandığı gibi bazı durumlarda ciddi semptomatik hastaların tekrarlayan poş vaginal fistüllerinin cerrahi tedavisinde de kullanılan bir yöntemdir. Yukarıda bahsedilen kliniğimiz PVF serisinde, 16 olguda 'Re-do Cerrahi' (Redo Pouch) uygulanmıştır ve bunların 10'unda başarılı sonuç alınmıştır. Diğer bazı serilerin sonuçları da bu yöntemle yüz güldürücü olarak bildirilmiştir ki bu da 'Re-do Cerrahi' poşun kurtarılmasında iyi bir tedavi şekli olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu konuya bu bölümün daha ilerisinde tekrar değineceğiz.

Genel olarak PVF tedavisinin başarı oranı %52'dir. Fistülün tekrarlama olasılığı ve poş yetersizliği riski yüksektir ve poş eksizyonu ve kalıcı ileostomiye neden olabilir. Lokal müdahale işlemleri sırasında uygulanan geçiçi ileostomi uygulamaları başarı oranlarını arttırabilir.

Primer iyileşmenin başarı sansı, RP sonrası PVF ortaya çıkışının süresi ile çok yakından ilişkilidir. Daha iyi sonuçlar ameliyattan sonra ilk 6 ay içinde ortaya çıkan PVF'lerde daha geç ortaya çıkanlar göre daha fazladır. Bu fark Crohn hastalığının ortaya çıkışındaki gecikme ile ilgili olabilir. Geç Crohn hastalığı tanısı alan ve PVF'li hastaların çoğunluğunda (%40) sonunda poş eksizyonu gerekir. Bu sebeple Crohn hastalığı tanısı almış hastalara poş başarı oranları oldukça düşüktür. Crohn hastalığında poş bu nedenle çok seçici olgular dışında kontrendikedir. Ancak bu konu, bu bölümün kapsamı dışındadır.

Poş-Vezikal Fistül

Poş-vezikal fistüllü hastalar pnömatri ve tekrarlayan üriner enfeksiyonlar ile başvururlar. Bu komplikasyon oldukça nadirdir. Genellikle mesane kubbesi tutulur. Cerrahi tedavi de fistül ayrılır, mesane ve poştaki defektler kapatılır ve tercihan tutulan bölgelerin tekrar karşı karşıya gelmemesi amacıyla araya omentumdan hazırlanan pediküllü bir greft yerleştirilir. Geçici saptırıcı stoma da gerekli olabilir.

Poş-Anal Fistül

Bu fistüller kriptoglandüler anal fistüllerin tedavisine benzer şekilde tedavi edilmelidirler.

Bu minvalde alçak veya transsfinkterik fistüllerde basit fistülotomi, anal sfinkter kompleksinin önemli bir kısmını tutan yüksek fistüllerde ise seton uygulanmalıdır. Transanal mukozal ilerletme flebi daha kompleks fistüllerde, eşlik eden sepsisin kontrol altına alınmasından sonra denenebilir.

POŞ FİSTÜLLERİNDE MEDİKAL TEDAVİ

Fibrin glue

Poş-anal fistüllerin tedavisinde fibrin glue uygulaması, literatürde yeterli bilgi olmamasından dolayı tartışmalıdır. Fibrin glue literatürde yalnızca kriptoglandüler fistüllerin tedavisi için bildirilmiştir.

İnfliximab

Monoklonal antikor olan anti-tümör nekroz faktör, infliximab ile tecrübeler oldukça sınırlıdır. *Ricart ve arkadaşları*, ileoanal poş fistülü ve daha sonra da Crohn tanısı alan 7 hastayı infliximab ile tedavi etmişler. Poş vajinal füstülü olan 3 hastadan 2'si tamamen iyileşmiş 1'i ise başlangıç iyileşmesi sonrasında nüks etmiştir. Daha sonradan Crohn hastalığı tanısı alan ve akabinde fistül gelişen poş hastalarında infliximabın etkinliğinin araştırılması gelecek çalışmalara konu olmalıdır.

Poş Darlıkları (Anastomoz Striktürü)

Geç poş komplikasyonları arasındadır. İleoanal anastomoz darlıklarının sıklığı %5 ila 38 arasında değişmektedir. Bu oranlardaki geniş aralığın nedeni ileoanal darlık tanımındaki değişikliklerden kaynaklanır.

Esasında ileoanal striktür denince, 2 veya daha fazla kez poliklinikde veya en az bir kez anestezi altında dilatasyon gerektiren semptomatik darlıklar anlaşılmalıdır.

İleoanal anastomoz darlıklarının semptomları, sulu dışkılama, sık hissedilen dışkılama dürtüsü, karın krampları, tam dışkılamamanın yapılamaması ve hafif hafif dışkı kaçırmadır. Rektal tuşe sadece darlık tanısı açısından değil aynı zamanda darlığın derecesinin belirlenmesi ve dilatasyon uygulanması açısından faydalıdır. Bir çok hasta da ileostomi kapatılması öncesinde uygulanan rektal tuşe ile anastomoz hattında fibröz ağlar tesbit edilir ve ya parmakla ya da proktoskop ile bunlar ortadan kaldırılır. Bu sebeple biz klinik uygulamamızda her ileostomi kapatılması öncesi hastaları rektal tuşe ve proktoskop ile genel anestezi altında muayeneye tabii tutmaktayız. Bizim inancımıza göre bu fibrotik ağların ortadan kaldırılması bunların daha da ilerleyerek ileride darlıklara yol açmasını önlemektedir.

Darlık gelişimi üzerinde anlamlı etkisi olan faktörlerden biri pelvik apse veya kaçak gibi daha önceki anastomoz komplikasyonları ve de saptırıcı ileostomi varlığıdır.

Saptırıcı loop ileostomi varlığında, bağırsak içeriğinin kesintiye uğramasına bağlı anastomoz üzerinde dilate edici etki ortadan kalkmakta ve bunun sonucu olarak koruyucu ileostomili olgularda darlık olasılığı daha fazla ortaya çıkmaktadır.

Anastomozun yapılış şeklinin (elle veya stapler) darlık üzerine etkisi değişkendir. Ancak, stapler ile yapılan anastomoz daha az septik komplikasyonlar ile sonuçlandığından, komplike olmayan stapler anastomozların daha az darlıkla sonuçlanabildikleri sonucu çıkarılabilir.

Postoperatif pelvik sepsis anastomoz darlıklarında en önemli risk faktörü olarak bilinmektedir. Bu şekilde sepsise bağlı oluşan darlıkların tedavisi en zordur ve tekrarlayan dilatasyonlar ve diğer revizyon girişimleri gerektirir.

Anastomoz darlıklarının çoğunluğu dilatasyon ile tedavi edilir. Tekrarlayan darlıklarda darlık halkasının eksize edilmesi ve ileal mukozanın ilerletilerek aradaki boşluğun kapatılması gerekir. Küçük bir grup hastada ise özellikle septik sebepler nedeniyle oluşan darlıklarda tüm bahsedilen tedavi denemeleri başarısız kaldığında

tekrar poş uygulaması denenebilir. 1005 olguluk serideki 141 darlık vakasından sadece 3 olguda relaparotomi ve 'Re-do Cerrahi' gerekmiştir.

Sepsis olmaksızın gelişen darlıklarda poş başarısızlığı oranı (poşun fonksiyonunu kaybetmesi) düşüktür (%0.5). Darlık oluşumunun önlenmesinde en önemli püf noktalar anastomozda gerginliğin olmaması ve postoperatif sepsis oluşmaması için çok dikkatli ve temiz bir cerrahi teknik uygulanması gerekliliğidir.

Poş kurtarma ameliyatları ('Re-do Cerrahi')

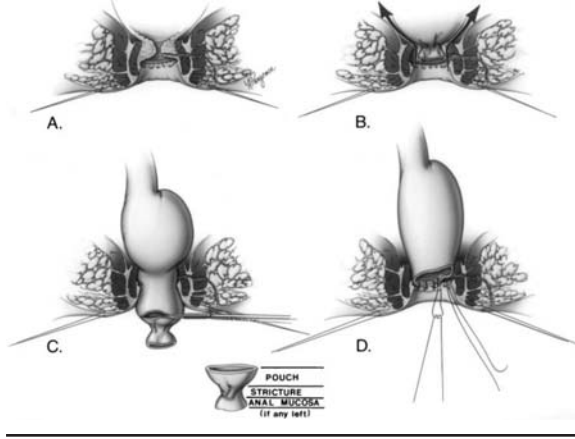
Poş komplikasyonları kontrol altına alınmaz veya yukarıda bahsedilen uygulamalarla tedavide başarı sağlanamazsa, sonuç poşda fonksiyon kaybı ve hatta poşun işlevini yitirmesi şeklindedir. Bu noktaya gelindiğinde artık komplikasyonlarının tedavisinde limitli cerrahi müdahalelerin, medikal veya girişimsel radyolojik prosedürlerin yetersiz kalması sözkonusudur. Bu durumda ileal poşun kurtarılmasına yönelik daha majör cerrahi kaçınılmazdır. İşte "Re-do Cerrahi" veya "re-do poş" bu durumlarda başvuru olan bir cerrahi yaklaşımdır. Amaç, poşu kurtarmak ve tekrar işlevini kazandırmaktır. Bu konuda poş cerrahisi ile sıklıkla uğraşan merkezlerin bile tecrübeleri oldukça sınırlıdır. Ancak bizim kliniğimiz bu konuda yaygın bir vaka birikimine sahiptir. Bunun önemli nedenlerinden biri, başka merkezlerde yapıлып başarısız olmuş poş olgularının 'Re-do Cerrahi' nedeniyle kliniğimize refere edilmesidir.

"Re-do Cerrahi" konusu aşağıda detaylı anlatılacaktır. Ancak burada kısaca 'poş failure' olgularında nadiren endike olabilen ve bir tür perineal poş kurtarma operasyonu olan 'lokal poş ilerletme flabi'den' (pouch advancement flap) bahsedilmelidir. Buradaki teknik şekil 10'da gösterildiği üzere; perineal yaklaşımla poşun çevresel olarak mobilize edilmesi ve akabinde, anal bölgeye doğru ilerletme sağlanarak tekrar elle poş-anal anastomoz yapılmasını içermektedir.

Lokal (perineal) tamir poş-anastomotik komplikasyonların tedavisinde ancak aşağıdaki şartlar mevcut ise uygulanmalıdır:

1. Doku ödemi ve ciddi sepsis bulunmaması
2. Apse kavitesine bağlı granülasyon dokusunun minimal ve kolayca kürete edilebilir olması

Şekil 10. Perineal poş ilerletme flap tekniği.



3. Anal verge yakın fistüller ve lokal olarak bunlara kolayca ulaşılabilmesi

4. Kısa darlıklar

Biz klinik olarak yukarıdaki kriterler dikkate alınarak dikkatle seçilmiş olgular dışında perineal yaklaşımları tavsiye etmemekteyiz. Bunun sebebi, perineal disseksiyonun daha sonra uygulanması planlanan transabdominal 'Re-do Cerrahi'si'ni olumsuz olarak etkileyebileceğinden dolayıdır.

Neticede, diğer girişimlere rağmen poş halen işlev kazanamamış ise laparotomi gereklidir. Bu operasyonla komple poş mobilizasyonu ve tekrar anastomoz yani 'Re-do Cerrahi' amaçlanır.

'Re-do poş' cerrahisi sırasında hastalar modifiye Trendelenburg pozisyonunda, Lloyd-Davis ayaklıkları kullanılarak ameliyat edilirler. Ureterik stentlerin, bu tip ameliyatlarda istisnasız olarak kullanılması çok önemlidir. Bu sayede istenmeyen ureter yaralanmalarının önüne geçilmesi ya da yaralanma olduğu takdirde yaralanmanın farkedilmesi mümkündür.

Pelvik disseksiyona dokuların en az bozulduğu lateralden başlanıp, kaudale doğru ilerlenmelidir. Posterior disseksiyon, presakral alana girildikten sonra, superior mezenterik damarın arkasında kalacak şekilde, posterior ve kaudal yönde devam edilir.

Poş mobilizasyonu anterior mobilizasyon ile tamamlanır ve çepe çevre disseksiyon en aşağı seviyede levator kaslarına kadar taşınır. Postoperatif seksüel disfonksiyonun önlenmesi açısından disseksiyon sırasında nervi erigenteslerin zedelenmemesine itina edilmelidir.

İleoanal anastomozun tamamen ayrıştırılmasından sonra, ince bağırsaklar dikkatlice diğer pelvik yapışıklıklardan ayrılır. Enterotomiler ve serozal yaralanmalar oluşmuş ise tamir edilir. Bu aşamada, tüm granülasyon dokusu iyice kürete edilmeli, fibrotik skarlar eksize edilmeli ve poşdaki defektler direkt görüş altında tamir edilmelidir. Daha sonra anal mukozektomi uygulanır.

Pelvik poş, dental line seviyesine anal kanala tek tek konulan 2-0 veya 3-0 poliglikolik-asid dikişlerle elle anastomoz edilir. Eğer orijinal poş kurtarılamazsa yeni bir J-poş yaratılır. Ancak eski poşun eksize edilip yeni bir poş yapılma kararı çok dikkatle verilmelidir, çünkü bu yeni poşun da başarısız olması durumunda ince bağırsak boyutundaki azalmadan dolayı (anüse yetiştirme zorluğundan dolayı) hastalar artık kalıcı ileostomiye mahkum kalabilirler. Ameliyat sonunda saptırıcı ileostomi tereddütsüz uygulanmalıdır.

Daha önceki yıllardaki bir çalışmamızda, septik komplikasyonlara bağlı 35 olguyu içeren bir 'Re-do Cerrahi' serimizin uzun dönem ameliyat sonuçlarında %86 oranında poş kurtarma (fonksiyonel poş) elde edilmiştir. Fonksiyonel açıdan sızıntı şeklinde dışkı kaçırmaya ve ped kullanımı sorunları olmasına rağmen bu olguların çoğu pozitif hasta memnuniyeti bildirmişlerdir. Bu nedenle poş başarısızlığının önlenmesi açısından 'Re-do Cerrahi' önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmamıza benzer ancak daha detaylı ve güncel olan bir çalışmamız 2009 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmamızın sonuçlarına göre 1983-2007 yıllarına ait 'Re-do Cerrahi' tecrübemiz yayınlanmıştır. Buna göre kliniğimizde 241 abdominal olguya, fonksiyon kaybı olan ileal poş sonrası 'Re-do Cerrahi' yapılmıştır. Ortalama takip süremiz bu çalışmada 5 yıl gibi oldukça uzun bir zaman dilimidir. Ameliyat endikasyonları özetlendiğinde: 67 olgu fistül, 65 olgu kaçak; 42 olgu anastomoz darlığı; 40 olgu poş fonksiyon bozukluğu ve 25 olgu pelvik apse nedeniyle 'Re-do Cerrahi' olmuştur. 71 olguda tamamen yeni poş uygulanmışken, 170 olguda eski poş tekrar kullanılmıştır. Çalışmamızda tüm 're-do poş' olguların fonksiyonel ve yaşam kalitesi sonuçları, primer başarılı ve fonksiyonel poş olguları ile karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlara göre pad kullanımı, gece ve gündüz akıntısı açısından 're-do' olgularının dezavantajları tesbit edilmiştir. Diğer taraftan her iki grup arasında diğer

fonksiyonel parametreler ve yaşam kaliteleri açısından bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmamız sonuçları ilk serimizle benzerlik göstermektedir poş kurtarma oranımız %85 olarak bulunmuştur.

Özetle, 'Re-do Cerrahi' poş kaybının önlenmesinde

nemli bir cerrahi yaklaşımdır. Bu ameliyatlar, tecrübeli cerrahlarca yüksek volümlü merkezlerde uygulanmalıdır. Bu sayede hastalar kalıcı ileostomiden kurtulmakta, başarısız ilk ameliyat sonrasında dahi yüz güldürücü sonuçlar elde edebilmektedirler.

Kaynaklar

1. Breen EM, Schoetz DJ, Marcello PW, et al: Functional results after perineal complications of ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:691-695.
2. Burke D, van Laarhoven CJ, Herbst F, et al: Transvaginal repair of pouch-vaginal fistula. *Br J Surg* 2001;88:241-245.
3. Fazio VW, Wu JS, Lavery IC: Repeat ileal pouch-anal anastomosis to salvage septic complications of pelvic pouches: Clinical outcome and quality of life assessment. *Ann Surg* 1998;228(4):588-597.
4. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, et al: Ileal pouch-anal anastomoses: Complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995;222(2):120-127.
5. Lewis WG, Kuzu A, Sagar PM, et al: Stricture at the pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 1994;37:120-125.
6. Kirat H, Kiran R, Oncel M, Shen B, Fazio V, Remzi FH. Management of leak from the tip of the "J" in ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2011;54:454-9.
7. Wong KS, Remzi F, Gorgun E, et al: Loop ileostomy closure after restorative proctocolectomy: outcome in 1,504 patients. *Dis Colon Rectum* 2005;48:243-50.
8. Shah NS, Remzi FH, Massmann A, et al: Management and treatment out-come of pouch-vaginal fistulas following restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2003;46:911-917.
9. Tjandra JJ, Fazio VW, Milsom W, et al: Omission of temporary diversion in restorative proctocolectomy-Is it safe? *Dis Colon Rectum* 1993;36:1007-1014.
10. Ziv Y, Fazio VW, Church JM, et al: Stapled ileal pouch anal anastomoses are safer than handsewn anastomoses in patients with ulcerative colitis. *Am J Surg* 1996;171:320-323.
11. Dayton MT, Larsen KR, Christiansen DD. Similar functional results and complications after ileal pouch-anal anastomosis in patients with indeterminate vs ulcerative colitis. *Arch Surg* 2002;137:690-4.
12. Remzi FH, Fazio VW, Kirat HT, Wu JS, Lavery IC, Kiran RP. Repeat pouch surgery by the abdominal approach safely salvages failed ileal pelvic pouch. *Dis Colon Rectum* 2009;52:198-204.
13. Gorgun E, Remzi FH, Goldberg JM, Thornton J, Bast J, Hull TL et al. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a study of 300 patients. *Surgery* 2004;136:795-803.
14. Belliveau P, Trudel J, Vasilevsky CA, Stein B, Gordon PH. Ileoanal anastomosis with reservoirs: complications and long-term results. *Can J Surg* 1999;42:345-52.
15. Kelly KA. Anal sphincter-saving operations for chronic ulcerative colitis. *Am J Surg* 1992;163:5-11.
16. Fazio VW, O'Riordain MG, Lavery IC, Church JM, Lau P, Strong SA et al. Long-term functional outcome and quality of life after stapled restorative proctocolectomy. *Ann Surg* 1999; 230:575-84.

CROHN HASTALIĞINDA ELEKTİF AMELİYAT TEDAVİ SONUÇLARI, TEKRARLAYAN AMELİYAT GİRİŞİMLERİNDE DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN NOKTALAR ve BAĞIRSAK FİSTÜLLERİ

Dr. Ali Akyüz, Dr. Emre Balık

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

Crohn hastalığı kronik, kalıcı tedavi şansı olmayan, gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabilen inflamatuvar bir hastalıktır. Etiyoloji hala net olarak ortaya konulamamıştır ancak hastalığın genel karakteri, gelişimi ve de süreci hakkında çok fazla bilgi birikimi mevcuttur. Hastalığın tedavisinde genel kural olarak medikal tedavi birincil tedavi olmasına rağmen çeşitli nedenlerle ve bunlar genellikle hastalığın komplikasyonları nedeniyle ameliyat tedavi gereksinimi doğmaktadır. Ameliyat tedavisinde ise olabildiğince konservatif kalınması gerekmektedir. Bu bölümde Crohn hastalığında elektif ameliyat indikasyonları, tedavi seçenekleri ve sonuçları hakkında bilgi verilecektir.

Etiyoloji ve İnsidans

Crohn hastalığının esas nedenin ne olduğu 2000'li

yıllarda bile hala netlik kazanamamıştır. Ancak net olarak bilinen hastalığın inflamatuvar bir hastalık olduğunun gastrointestinal sistemde herhangi bir alanı tutabileceğidir. Crohn hastalığının ortaya çıkışı için hazırlayıcı ve etkileyici faktörlerin bir araya gelmesi gerekmektedir. Hazırlayıcı faktörler genellikle genetik faktörler olup tetiği çeken etkileyici faktörler intestinal sistemde doku hasarı yapan ve immün ve immün olmayan mekanizmalarda hasar yaparak hastalığın oluşmasını sağlayan etkenlerdir. Semptomatik hastalığı olan hastalarda yapılan incelemelerde 16q, 12, 6p, 14q, 5q, 19 ve 1p kromozomlarında anomaliler saptanmıştır.¹ Ancak bunların dışında da bazı faktörlerin olması gerekmektedir. Bunun nedeni bu şüpheli kromozomlardaki benzer anomalileri olan ancak Crohn hastalığı gelişmeyen sağlıklı kişilerin olması gerekmektedir.^{2,3} Tetikleyici faktörlere bakıldığında ise mikrobiyal ajanlar,

çevresel faktörler, fekal flora ve sigara içimi en belirgin faktörlerdir.^{4,7,8} Ek olarak hücrel immün sistemdeki bozukluk, non-immün hücre aktivitesi, protein ekspresyonu ve hücre apoptozisi Crohn hastalığının patogeneğinde rol oynamaktadır.⁹

Hastalığın ülkemizdeki prevalansı hakkında net bir bilgi olmamasına rağmen Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre 7:100.000 olduğu ve insidansın son 5 dekatta giderek artış gösterdiği bilinmektedir.^{10,11} Bu oran kuzey Avrupa'da daha yüksekken güney Avrupa ve Avustralya'da düşükken en düşük oran Güney Amerika, Asya ve kuzey Afrika'dadır.

Hastalığın cinsiyet ayrımına bakıldığında ise erkek-kadın oranı 1.1-1.8:1 olup hastalık, 15-30 ve 60-80'li yaşlarda pik yapmaktadır ancak hastaların büyük bir kısmı 30 yaş öncesinde ortaya çıkmaktadır. Hastalık beyaz ırkta siyahlara göre daha yaygın iken Asya, Hispanik ve Yahudi ırklarında daha fazla oranda bu hastalıkla karşılaşmaktadır.

Hastalığın Sınıflandırılması

Crohn hastalığının orijinal tanımı ve sınıflaması yaklaşık 4 dekat önce yapılmış olmasına rağmen alt ve yeni bir sınıflama olan Viyana (Tablo1) sınıflaması yakın bir tarihte yapılmıştır.^{12,13} Ancak hastalığın fenotiple olan ilişkisi ve hastalığın başlangıçtan sonra anatomik ve davranış değişiklikleri göstermesi nedeniyle Viyana sınıflandırmasının kullanımı kısıtlanmıştır.¹⁴⁻¹⁷ Aynı zamanda genotip farklılıkları da Viyana sınıflamasının kullanımını sınırlayan faktörler arasındadır. Bu nedenle yakın bir zamanda hem genotip hem de fenotip faktörlerini de içerecek yeni bir sınıflamanın yapılması gerekecektir (Tablo 1).

Ameliyat İndikasyonları

Genel olarak Crohn hastalığında ameliyat tedavi acil ve elektif koşullarda yapılırken, indikasyonları üç bölümde; akut hastalık komplikasyonları, kronik hastalık komplikasyonları ve medikal tedavideki başarısızlıklar olarak sınıflandırılmaktadır. Akut komplikasyonlar megakolon ile veya megakolon olmaksızın ortaya çıkan toksik kolit, kanama ve delinmelerdir. Kronik hastalık komplikasyonları kanser gelişimi, gelişim geriliği ve ekstraintestinal tutulumdur. Medikal tedavideki başarısızlıklar kendi içinde; hastalığa cevap alınamaması, yetersiz cevap, tedaviye bağlı komplikasyonlar ve

Tablo 1. Crohn hastalığında Viyana sınıflaması.

Teşhis Sırasında Yaş (A)
A1<40
A2>40
Yerleşim
L1 Terminal ileum
L2 Kolon
L3 İleokolonik
L4 Üst gastrointesitinal
Davranış (Behavior-B)
B1 striktürsüz ve penetran olmayan (inflamatuvar)
B2 Striktür
B3 Penetran

tedavinin tolere edilememesi olarak sınıflandırılmaktadır.

Crohn Hastalığında Elektif Cerrahi İndikasyonları

Genel ameliyat indikasyonlarında belirtildiği gibi Crohn hastalığında acil ve elektif ameliyat indikasyonları bulunmaktadır. Bu bölümde genel olarak elektif şartlarda yapılması gereken ameliyat indikasyonlar ve seçenekleri hakkında bilgi verilmeye çalışılacaktır. Elektif ameliyat indikasyonlarına bakıldığında; tümör gelişimi, gelişim geriliği, ekstraintestinal bulguların gelişimi ve medikal tedavinin başarısız olması durumlarıdır.

Tümör Gelişimi

Genel olarak Crohn hastalığında tümör gelişim riski genel popülasyona göre artmıştır. Kanada'da toplum kökenli yapılan bir çalışmada Crohn'lu hastalarda ince bağırsak tümörü gelişme riski nispi olarak [(17.4, %95 CI güvenirlilik aralığı), 4.16 -72.9], karaciğer ve safra yolları tümörü (5.22, %95 CI, 0.96-28.5) ve erkeklerde lenfoma gelişme riski (3.63, %95 CI, 1.53-8.62) saptanmıştır.^{17,18} Ayrıca kolon kanser gelişim riski (2.64, %95,1.69-4.12) olarak saptanmıştır.^{18,19} Yapılan diğer toplum kökenli çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir ancak bazı merkezlerde yapılan çalışmalar ve yayınlar bu bilgileri desteklememektedir.^{20,21} 22 olguluk Crohn hastalığı zemininden gelişen kolorektal kanser serisinde 19 (%86) kansere komşu mukozada, 9 (%41) uzak bölgelerde displazi gelişimi gösterilmiştir ki bu da Crohn hastalığında da displazi- karsinom sıralaması olduğunu göstermektedir.²² Bu nedenle

çoğu araştırmacı²³⁻²⁴ tarafından ülseratif kolitte olduğu gibi Crohn hastalığında da tarama endoskopilerinin yapılması önerilmektedir. Tarama ve takip endoskopilerinin uygulanması halinde %16 oranında endoskopiler sırasında displazi ve kanser gelişiminin saptanabileceği ve dördüncü kolonoskopiden sonra displazi ve kanser saptayamama oranının %22 olacağı bildirilmektedir. Özel olarak hastalığın semptomlarının başlangıcından sonraki 8. veya 10 senede tarama kolonoskopisinin yapılması ve de kolon lümeninden her 10 cm bir dört kadrandan biyopsiler alınması gerekmektedir. Kolonoskopi sırasında saptanan darlık ve kitleler dikkatli olarak incelenmelidir. İlk kolonoskopiden sonra 2 yıl arayla kontrol endoskopilerinin yapılması genel olarak önerilen bir takip protokoldür. Biyopsi sonucunda saptanabilecek multi-fokal low grade, high grade displazi veya kanser sonuçları bir ameliyat girişim kararı verilmeden önce ikinci deneyimli bir patolog tarafından da değerlendirilmelidir.

Gelişim Geriliği

Kronik hastalık nedeniyle bozulmuş olan lineer büyüme ek olarak gecikmiş kas olgunlaşması özellikle çocuk ve adolesan çağındaki Crohn hastalarında görülmektedir. Özel olarak çocuk hastaların %50'sinde boy uzama hızında belirgin yavaşlama mevcut olur %25'inde de kısa boyluluk durumu mevcuttur.²⁵ Ancak ameliyat tedavi, rezeksiyon sonrasında şans eseri olarak azalmış olan büyüme hızında artış ve normal veya normale yakın boy uzunluğu yakalanabilmektedir. Ameliyat tedavinin bu hastalarda fiziksel olumlu etkilerinin yanı sıra psikolojik olumlu etkileride belirgin olarak görülmektedir.

Bağırsak Dışı Tutulum

Crohn hastalarının yaklaşık %25'inde bağırsak dışı tutulum görülmektedir. Ekstraintestinal tutulum en sık olarak deri, ağız içi, göz, eklemlerde görülmektedir ve büyük bir çoğunlukla kolonik tutulumda daha fazla oranda görülmektedir. Ekstraintestinal bulgular ve semptomlar hastalığın bağırsaktaki şiddet-aktivasyonuna paralellik göstermektedir. Bağırsağa yönelik yapılacak olan ameliyat tedaviden bağırsak dışındaki hastalık fayda görmekte ve hastalık kontrol altına alınabilmektedir. Bunun tersine olacak şekilde

karaciğer, kalp, akciğer, hematolojik, vasküler ve nörolojik sistem hastalık aktivitesinden bağımsız olarak etkilenmektedir ve davranış göstermektedir. Nefrolitiazis ve kolelitiazis gibi patolojiler ameliyat tedavinin uzun dönemde emilim mekanizmalarındaki bozulmalarına bağlı olarak ortaya çıkan patolojilerdir.

Medikal Tedavide Başarısızlık

Antibiyotikler, probiyotikler, steroidler, immünmodülatörler, 5 aminosalisilik asit bileşikler ve biyolojik ajanlar Crohn hastalığının klinik bulgularına göre tedavide potansiyel etkileri olan ilaçlardır. Her bir ilacın kendine göre bir terapötik doz aralığı, yan etkileri ve tedavi edici etkisini göstermesi için gerekli olan bir zaman aralığı mevcuttur. Her hangi bir tıbbi tedaviye başlanılmadan önce ilaçların etki mekanizmaları, yan etkileri, beklenen etkinin ne olduğu ve ne kadar bir zaman aralığında etkisinin görülmeye başlanacağı konusunda hastaların bilgilendirilmesi gerekmektedir. İstenilen tedavi sonuçlarının alınamaması, toksik etkilerin görülmesi ve hasta uyumunun bozulması tedavinin başarısız olmasına neden olmaktadır. Böyle bir durum gerçekleştiğinde başka bir tedavinin devreye sokulması gerekmektedir. Tüm gayretlere rağmen yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı medikal tedavide başarı sağlanamadığı takdirde ameliyat tedavi gündeme gelecektir.

Crohn Hastalığının Cerrahi Tedavisinde Dikkat Edilmesi Gereken Kurallar

Bir Crohn hastasının ameliyat tedavisi sırasında temel ve dikkat edilmesi gereken kuralların bazıları aşağıdaki gibidir:

- Crohn hastalığında kür sağlanamaz.
- İntestinal komplikasyonlar en sık ameliyat tedavi nedenidir.
- Ameliyat şeklini etkileyen bir çok faktör bulunmaktadır.
- Semptomatik olmayan hastalık dikkate alınmamalıdır.
- Sağlıklı bağırsak ansları inflamatuvar yapışiklikler ve de internal fistüllerden etkilenebilirler.
- Mezenterik diseksiyon ve bağlama çok zor olabilmektedir.
- Rezeksiyon sınırları konusunda konservatif ve bağırsak koruyucu olunması gerekmektedir.

Crohn hastalığı, medikal veya ameliyat tedavi ile tamamen tedavi edilememektedir. Ameliyat tedavinin

amacı hastalığın semptomlarının ortadan kaldırılması, hastanın yaşam kalitesinin yükseltilmesi ve bağırsak devamlılığının sağlanması yönünde olacaktır. Medikal tedaviye cevap vermeyen striktür, fistül, penetran hastalık gibi çok çeşitli ameliyat indikasyonlarının varlığının yanında, hastanın yaşı, anatomik yerleşim, hastalığın davranış şekli, Semptomları, daha önce uygulanmış olan tedaviler, beslenme durumu, yandaş hastalıklar ve sepsis ameliyat tedavinin planlanmasında sırasında dikkatli olmayı gerektirmektedir. Tedavi seçimini etkileyen çok faktörün olması nedeniyle de ameliyatta bir çok seçenek bulunmaktadır. Ameliyat tedavi şeklini etkileyecek en önemli faktör başta hastanın semptomları olacaktır. Genellikle hasta ameliyat tedavi öncesinde ameliyat yönünden ilk kez değerlendirildiğinde hastanın semptomları, bulgular ve görüntüleme yöntemlerinin tamamının değerlendirilmesi ile hastaya yapılacak girişime karar verilmesi gerekmektedir.²⁶

Hastaliksız bağırsak segmentleri de inflamasyon ve internal fistül oluşumları nedenleriyle hastalık bölgesine ve de ameliyat tedavi alanı sınırları içine girebilmektedirler. Buradaki zorluklar hastaliksız bir segmenti feda etmemek amacıyla yapılacak olan zorlu diseksiyondan kaynaklanmaktadır. Bu diseksiyonlar sırasında oluşabilecek iyatrojenik yaralanmalar nedeniyle yapılacak gereksiz bağırsak rezeksiyonları özellikle ince bağırsak kayıpları ileriki dönemlerde hastanın yaşam kalitesi ve sonraki tedavileri etkileyebilmesi nedeniyle daha da fazla önem arz eder. İnternal fistüllerin tedavisi sırasında hastaliksız segmentteki fistül orifislerinin tedavisi için wedge rezeksiyon veya primer kapama yeterli olmaktadır ancak rektosigmoid bölgedeki internal fistüllerde kısa segment rezeksiyon gereksiniminin olabileceği akıllardan çıkarılmamalıdır. Bu bölgelerde yapılacak wedge rezeksiyon ve primer kapatma girişimleri sonrasında dikiş hattında oluşan aşırı gerginlik nedeniyle dikiş hatlarında ayrışma olmakta ve buradaki ayrışmalardan dolayı peritonit tablosu gelişmektedir.²⁶

Hastalıklı segment mezosunda biriken yağ ve lenf nodları kalınlaşmakta ve mezo diseksiyonu zor olmaktadır. Basit olarak bağlama ve kesme işlemi bu hastalarda başarısız olmaktadır aynı zamanda arterlerin bağlanması sırasında enerji cihazları da yetersiz kalmaktadır. Damar kontrolü sırasında en sık görülen sorun mezo kökünde hematoma gelişmesi durumudur.

Bu durumu önlemek için mezo diseksiyonu sırasında klemlerin üzerinden hemostaz dikişlerinin konulması mezoda hematoma gelişmesini engelleyecek bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Rezeksiyon sınırları açısından makroskopik olarak sağlıklı sınırlardan yani konservatif olunması (2 cm) ile mikroskopik olarak sağlıklı ekstensif rezeksiyon (12 cm) arasında ameliyat mortalite, morbidite, hastalığın prognozu ve hastalık nüksü açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır.²⁷ Herşeye rağmen serozal yüzeylere bakarak hangi segmentin hastalıklı, hangi segmentin sağlıklı olduğunun anlaşılması her zaman mümkün olmamaktadır ancak inspeksiyonda bağırsak mezosunda lenfadenopati, mezenterik yağlı dokuda artış, serozal damarlarda belirginleşme hastalıklı segmenti işaret eden indirekt bulguların değerlendirilmesi ile hastalıklı segment kolaylıkla belirlenebilmektedir. Özellikle hastalıklı dar segmentin proksimalinde kalan sağlıklı bağırsak ansında da musküler hipertrofiye bağlı olarak duvar kalınlaşmasının olacağı akıllarda tutulması gereken bir noktadır. Bu noktada hastalıklı segmentin tayini için bağırsağın mezenterik yüzeyine komşu olan duvar ve mezenterin palpe edilmesi yeterli olacaktır. Eğer serozal yüzeyle mezenter arasındaki geçiş noktasında yağ birikimi ve mezenterde kalınlaşma yok ve bağırsak duvarları rahatlıkla palpe edilebilmekteyse buradaki bağırsak segmentinin makroskopik olarak sağlıklı olduğu söylenebilecektir.²⁸

Cerrahi Tedavi Seçenekleri

Crohn hastalığı için ameliyat tedavi seçenekleri rezeksiyonlu ve rezeksiyonsuz seçenekler olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. Rezeksiyonsuz ameliyat seçenekleri içinde internal by-pass, fekal saptırma, striktüroplasti bulunmaktadır. Hastalara kimi zaman bir girişim sırasında hem rezeksiyonlu hemde rezeksiyonsuz ameliyat seçenekleri uygulanması gerekebilmektedir.

İnternal By-Pass

İnternal by-pass ameliyatı Crohn hastalığına yönelik ameliyat uygulamaların ilk başladığı zamanlarda rezeksiyona bağlı mortalite oranının yüksek ve de kan transfüzyonu, beslenme ve yoğun bakım desteklerinin olmadığı dönemlerde sıklıkla kullanılan bir yöntemdi. Zaman içinde tıbbi gelişmelere paralel ve de uygulanan

bu tekniğe bağlı olarak gelişen mukoseller, by pass edilen segmentte gelişen kanser ve hastalığın nüksü gibi uzun dönem komplikasyonların anlaşılması nedeniyle günümüzde bu teknik terkedilmiştir. Herşeye rağmen bu tekniğin uygulanması gereken durumlar mevcuttur. Özellikle ileoçekal bölgede yoğun flegmon, iliak damarlara veya retroperitoneal alana kadar uzanan yoğun inflamasyon ve yapışıklıklar nedeniyle rezeksiyonun yapılamayacağı durumlarda by-pass yapılarak medikal tedavi sonrasında definitif tedavinin planlanması gerek mortalite gerekse de morbiditeyi düşürecek bir tedavi seçeneğidir. Yine by pass tekniği gastroduodenal tutulumlu semptomatik Crohn hastalarında uygulanabilecek bir ameliyat tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir.

Fekal Saptırma

Fekal saptırma geçici veya kalıcı olabilmektedir. Çoğu stomalar rezeke edilemeyen segmenti dışkı akımı dışında bırakarak semptomların kontrol altına alınması amacıyla yapılmakta olmasına rağmen nihayetinde bir rezeksiyon gereksinimi olacağı unutulmamalıdır. Perianal bölgede mevcut derin ülserler ve perianal fistüllerin semptomları geçici stoma ile kontrol altına alınamadığı takdirde proktectomi ve kalıcı stoma gerekecektir. Benzer şekilde geçici stoma yapılan perianal fistüllü Crohn hastalarında fistülde iyileşme sağlanamadığı takdirde tedaviye bir kaydırma flebinin eklenmesi gerekecektir. Nadiren de olsa ince bağırsak delinmesi gelişen hastalarda delinme bölgesinin stoma haline getirilerek tedavinin sağlanması günümüzde terk edilmeye yüz tutmuş bir saptırma yöntemidir.

Striktüroplasti

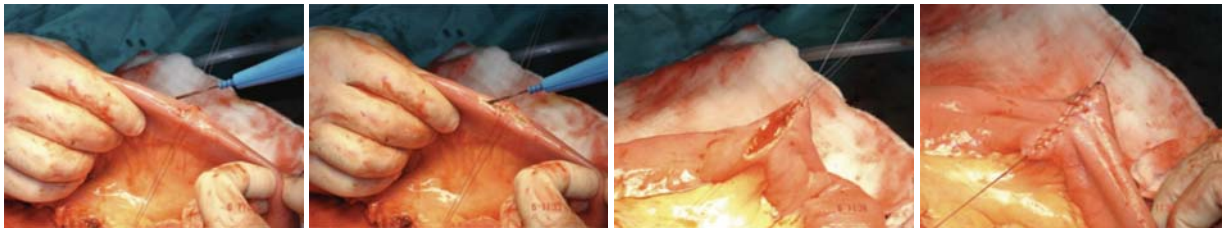
Crohn hastalığının tedavisinde kür sağlanamaması ve sindirim sisteminde herhangi bir yeri tam kat tutması nedenleriyle cerrahların daha konservatif tedavilere

Tablo 2. Crohn hastalığında striktüroplasti indikasyonları ve kontraindikasyonları.

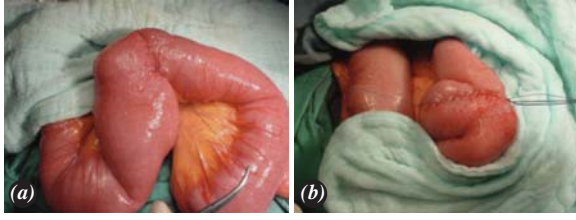
İndikasyonlar	Kontraindikasyonlar
İnce bağırsakta yaygın tutulumla eşlik eden çok sayıda darlık	İnce bağırsak delinmesi tablosunda
Daha önceden major ince bağırsak rezeksiyonu geçirmiş (>100 cm) ince bağırsakta darlıkları olan hasta	Flegmanöz inflamasyon, internal veya eksternal fistüllerde
Hızlı nüksü olan ve obstrüksiyon tablosu ile seyreden Crohn hastalığı	Kısa segmentte yerleşik çok sayıda darlık olması
Kısa bağırsak sendromlu hastalardaki striktürlerde	Rezeksiyon sahasına yakın darlıklar
Non flegmanöz fibrotik darlıklarda	Hipoalbuminemi (<2.0 g/dl)

yönelmesine yol açmıştır. İnce bağırsakta çok sayıda darlığı olan hastalarda hem bağırsağı korumak hem de daralmış alanların ameliyat olarak genişletilmesi amaçlarıyla striktüroplasti ameliyatları geliştirilmiştir. Bu teknik ilk kez *Katariya ve arkadaşları* tarafından tüberküloza bağlı ince bağırsak darlıkları için uygulanmış ilerleyen dönemlerde Crohn hastalığına bağlı darlıklarda kullanılmaya başlanmıştır (Resim1).²⁹ Bu teknik, Crohn hastalığına bağlı tikanıklık semptomlarının hızlıca ve güvenle gerilemesini sağlamaktayken,^{30,31} aynı zamanda hastaların kilo almalarını, gıda intoleranslarının gerilemesine ve steroid kullanım dozlarının azalmasını sağlamaktadır.³² Sadece striktüroplasti yapılan hastalarda rezeksiyon ve striktüroplasti ameliyatı yapılanlara göre daha az yeniden ameliyat ihtiyacı olmaktadır.³³ Genel olarak striktüroplasti indikasyonları ve kontraindikasyonları tablo 2’de özetlenmiştir.

Bazı merkezlerce ileri yaş, genel durum bozukluğu, ameliyat öncesi kilo kaybı, albumin seviyesinin <2.5d/dl den az olmasına bağlı gelişebilecek sepsis nedeniyle striktüroplastiden kaçınılırken, bazı merkezlerde



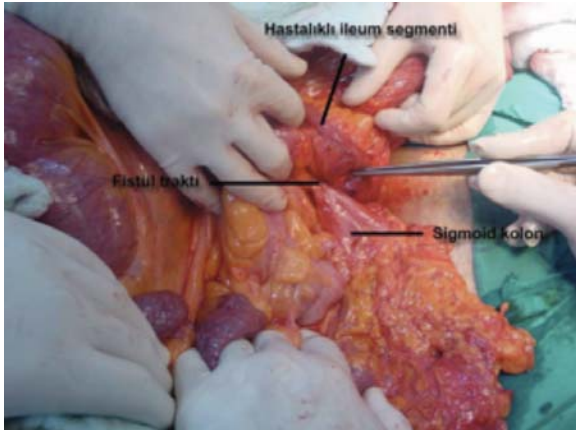
Resim 1. Striktüroplasti.



Resim 2. a) Heineke- Mikulicz tipinde striktüroplasti, b) Finney striktüroplasti.

striktüroplasti ve de striktüroplastinin proksimalinde saptırıcı stoma yapılmaktadır. Bunun yanında striktüroplasti sahasından uzak flegmanöz ve perfarasyonlu hastalık, steroid kullanımı, senkron rezeksiyon ve striktüroplasti sayısı ve striktür uzunluğunun perioperatif morbidite ile ilişkili bulunmamıştır.³³

Striktürün boyu hangi tip striktüroplasti yapılacağı üzerine doğrudan etkilidir. Kısa segment (<10 cm) küçük darlıklar için Heineke- Mikulicz tipinde striktüroplasti, orta segment (10-20 cm) darlıklarda Finney, uzun segment (>20cm) darlıklarda yan-yan izo peristaltik striktüroplasti yapılması önerilmektedir (Resim 2).³⁴ Hangi tip teknik kullanılırsa kullanılsın bağırsak lümeni anti mezenterik yüzden darlıktan 1-2 cm daha uzun olarak açılarak mezenterik yüze bakan ülser alanı görülmesi gerekmektedir. Ülser alanlarında gerektiğinde bir kanser gelişiminin elimine edilmesi amacıyla biyopsi alınması doğru bir yaklaşım olacaktır. Striktüroplasti tek veya çift kat üzerinden yapılabilme-teyse de kendi klinik tercihimiz emilebilir bir sütür materyali ile tek kat üzerinden yapılmasıdır. Striktüroplasti bölgelerinin mezenterik yüzeylerinin metal kliplerle işaretlenmesi, ameliyat sonrası



Resim 3. Enterik fistül.

gelişebilecek kanamaların anjiyografi ile tanısının konulmasına yardımcı olmasının yanında kanamaya yönelik ameliyat yapılması gerektiğinde tüm striktüroplasti bölgelerine müdahale edilmesi yerine anjiyografi ile yerleri belirlenen noktaya müdahale edilmesine yardımcı olmaktadır.³⁴

Bir çok merkezde daha önce ileokolik rezeksiyon ve anastomoz yapılan hastalarda gelişen nüks darlıklara Finney striktüroplasti tekniği ile müdahale ederken bazı merkezlerde de ilk kez müdahale edilen terminal ileum darlığı olan Crohn hastalarına da ilk seferde de striktüroplasti tekniğini uygulamaktadır.³⁵

Rezeksiyon

İster laparoskopik ister açık ameliyat teknik uygulansın rezeksiyon tekniği uygulanacak hastalarda hastalıklı bağırsak ansının sağlıklı bağırsak ansına kadar olan segmentinin tamamen mobilize edilmesi, gerginiksiz bir anastomoz veya bir stoma için gerekli tüm kuralların uygulanması gerekmektedir. Genel yapışıklıkların giderilmesi, flegmanöz kitleye yapışıklık gösteren bağırsakların, omentum ve retroperitoneal alandan hastalıklı segmentin mobilizasyonun yapılması ve bağırsakların karın duvarına alınabilmesi hastalıklı segmentlerin daha iyi incelenmesini ve daha rahat bir anastomoz yapılmasına yardımcı olacaktır. Enterik fistüller sıklıkla hastalıklı segmentten kaynaklanmaktadır ve de sağlıklı bağırsak ansları ile ilişkiye girmektedirler (Resim 3). Bu durumda rezeksiyon yapılması gereken hastalarda kural sadece hastalıklı segmentin rezeke edilmesi diğer sağlıklı segmentteki iştirakin primer dikiş veya wedge rezeksiyon ve primer kapama



Resim 4. Segmenter rezeksiyon sonrası piyesin görünümü.



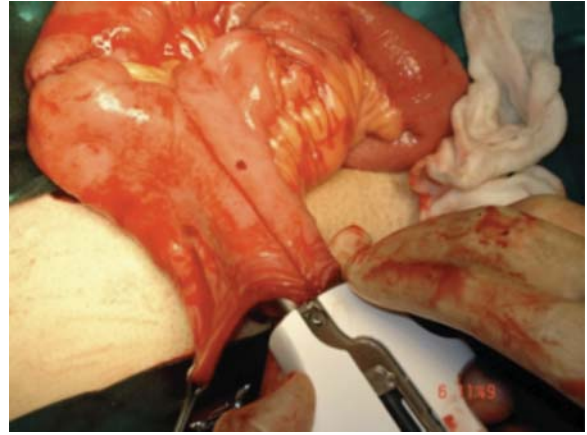
Resim 5. Yan yana anastomoz.

yapılması yönündedir. Rezeksiyon sırasında olabildiğince bağırsak segmentlerinin korunması yönünde davranmak gerekmektedir (Resim 4). Ameliyat sınır için makroskopik olarak 2 santimetrelilik sağlıklı dokunun olması yeterli olmaktadır. Mezo içindeki lenf ganglionlarının çıkarılmasının pratik faydası olmamasının yanısıra mezodaki ana vasküler yapılar verilebilecek zararlar sonucunda ciddi bağırsak kayıplarına neden olabilmektedir. Rezeksiyon sonrasında piyesin açılarak hastalıklı ve sağlıklı segmentlerin kontrolünün yapılması gerekmektedir. Ödemli olduğu durumlarda zımbaların güvenli anastomoz yapamaması nedeniyle elle anastomoz yapılması akıldan çıkarılmamalıdır.

ÖZEL ANATOMİK NOKTALAR

Terminal İleum

Terminal ileum hastalığında ince bağırsağın distal 1/3'ünü tutan kimi zaman da ince bağırsak hastalığına eşlik eden çekum tutulumu mevcuttur (Resim 7). Crohn hastalarının %20'sinde terminal ileum tutulumu kliniği mevcut olup, tıkanıklık ve inflamasyon semptomları görülmektedir. Hastaların büyük kısmına rezeksiyon ve ileokolonik anastomoz yapılmaktadır (Resim 8). Hastaliksız çıkan kolonun korunması hem geniş bir anastomoz açıklığı sağlanması hem de sıvı emiliminin bozulmamasının yanısıra hastalık nüksünde retroperitona doğru özellikle de duodenum 2. kıtaya olacak fistülizasyonu önleyecektir. Bu tip komplikasyonların önüne geçebilmek amacıyla rezeksiyona alternatif olarak



Resim 6. Stapler ile yan yana anastomoz.

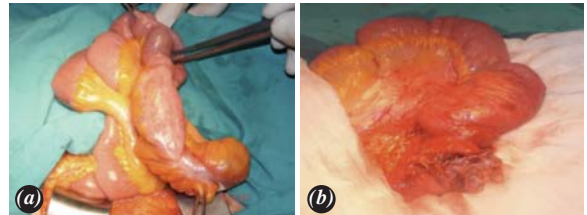
bir çok merkezde ileokolik darlıklı hastalara Finney striktüroplasti ameliyatı uygulanmaktadır.

İleoçekal valfin etkilenmediği durumlarda rezeksiyon sonrasında distalde yeterli (5-7 cm) ince bağırsak kalması halinde enteroenterostomi yapılması ileoçekal valf işlevlerinin korunarak ameliyat sonrası diyare gelişmesini engelleyecektir. Bu tip bir anastomozda zımba uygulaması için yeterli alan bulunmaması nedeniyle elle anastomoz yapılması daha doğru bir uygulama olacaktır.

Kolon

Crohn hastalığında kolon tutulumundan söz edildiğinde çıkan kolon ile rektum arasında kalan bölgenin hastalığı analşılmalıdır. Kolonik tutulumlu bir Crohn hastalığında ince bağırsak ve üst gastrointestinal sistem tutulumu bulunmamaktadır. Crohn hastalarının %40'ında kolon hastalığı mevcut olup, hastalarda genellikle inflamatuvar hastalığa bağlı kanlı diyare, karın ağrısı şikayetleri mevcuttur.

Segmenter tutulumlu hastalarda segmenter rezeksiyon ve anastomoz ile kolonun sıvı ve elektrolit dengesi üzerindeki etkisinin devamını sağlamak amaçlanmalıdır.



Resim 7. a) Terminal ileumu tutmuş Crohn hastalığı b) Terminal ileum ve çekumu tutmuş Crohn hastalığı



Resim 8. İleoçekal rezeksiyon piyesi.

Çıkan kolon tutulumunda, transvers kolon orta kolik damarlar seviyesinde bölünerek ileokolik anastomoz yapılır. Bu tür rezeksiyonlardan sonra uzun dönemde gelişebilecek en önemli komplikasyon retroperitona ve de özellikle duodenum ikinci kıtaya olabilecek fistüllerdir. Bu anastomozların retroperitonla olan ilişkilerinin engellenmesi amacıyla anastomoz hattının omentumla sarılması önerilmektedir.⁴⁶ Çıkan kolon ve transvers kolon tutulumunda ise genişletilmiş sağ hemikolektomi ameliyatı önerilmektedir. Anastomozun inen kolon yerine sigmoid kolona yapılması ile işlevsel sonuçlar etkilenmezken, internal fıtıklaşma bu tip bir anastomozla engellenmiş olacaktır. Transvers, inen ve sigmoid kolon tutulumlu Crohn hastalığında da segmenter rezeksiyon ve kolo-kolik veya kolorektal anastomoz sıklıkla uygulanan bir tekniktir. Özellikle ileri yaşta (>50) ve daha ince bağırsak rezeksiyonu (>30 cm) yapılmış hastalara segmenter rezeksiyon yapılması sıvı elektrolit dengesinin sağlanması açısından önem taşımaktadır. Bu iki durumda da ileoçekal valf ve kolonik emilim yüzeyinin korunması diyareyi engelleyeceğinden işlevsel sonuçları olumlu yönde etkileyecektir. Sol kolon tutulumlu hastalıkta seçili hastalarda rezeksiyon ve kolorektostomi yapılabilirken, transvers kolonun da tutulduğu durumlarda çekorektostomi ameliyatı yapılması tedavi seçenekleri arasındadır. Daha önceden ince bağırsak rezeksiyonu yapılmamış genç hastalarda total kolektomi, ileo-kolik veya rektal anastomoz yapılması nüksleri önlemek amacıyla önerilen bir seçenektir. Kolonik tutulumlu hastalarda striktüroplasti, kısa segment darlıklarda düşük morbidite ve yüksek yaşam kalitesi sunması nedeniyle

rezeksiyona tercih edilmektedir.⁴⁷ Herşeye rağmen %7 oranında malignite riski nedeniyle hastalara rezeksiyon yapılması önerilmektedir.⁴⁸ Yaygın kolonik tutulum varlığında hastaların rektumlarının sağlıklı olması, perianal sepsis olmaması, rektal komplians anal kontinansın yeterli olması durumunda total kolektomi ve ileorektal anastomoz yapılabilir. Pankolit ve proksimal tutulumu olan orta ve distal rektumu sağlam olan hastalarda hastalıklı segmentlerinin çıkarılması ve anal girimin 6-7 proksimaline 10 cm lik bir J poş ile yapılan bir anastomoz yüksek nüks oranına rağmen hastanın bir dönem stomasız bir hayat yaşamasını sağlayabilmektedir. Proktokolit tablosu olan hastalarda, eşlik eden perianal sepsis, bozuk anal işlevle rektumun korunmasını imkansız kılmaktadır. Bu hastalarda total proktokolektomi ve uç ileostomi en uygun tedavi seçeneğidir. Total proktokolektomi sonrasında endoanal yarada 6-12 ay içinde iyileşme olmaması durumunda hastada pyoderma gangrenosum, perianal sinus, enteroperineal fistül ve kanser gelişimi olabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Basit yara ayrışmaları yine basit debridmanlar ve vakum yardımcı kapatma sistemleri ile tedavi edilebilmektedir. Perineal sinus ve enteroperineal fistüllü olgularda omental, kas veya miyokutanöz fleplerin kullanıldığı daha agresif tedavilerin yapılması gerekebilmektedir.⁴⁸ İzole kolo-rektal tutulumun olduğu Crohn vakalarına uygulanan restoratif proktokolektomide sadece Crohn hastalığına bağlı poş kayıpları %35-50 arasında değişmektedir.^{49,50}

Üst Gastrointestinal

Üst gastrointestinal tutulum, başka bir noktadaki Crohn hastalığına bağlı tutulumla bakılmaksızın terminal ileumun proksimalinde tutulum gösteren hastalıktır. Üst gastrointestinal sistem tutulumu diğer bölge tutulumlarına göre tedavisi daha zor olup, agresif seyretmektedir. Üst gastrointesitinal tutulumları genel olarak stenoza ve penetran karakterdedir.⁵¹ Hastalıklı bağırsak ansları, sağlıklı bağırsak anslarından striktür yapıları ile ayırt edilmektedir. Hastalıklı segment uzunluğu 50 cm'den de fazla olabilmektedir. Hastalıklı segmentin uzun olması halinde prognozun kötü olabileceği bilinmelidir. Semptomatik yaygın tutulumlu jejunoleit olgularında by-pass tekniğinin bakteriyel aşırı gelişim ve kanser riskleri nedenleriyle pek

önerilmemektedir. Rezeksiyonun, erken dönem ve geç dönemde kısa bağırsak sendrom riskleri bu tekniğin sınırlayıcı nedenleridir. Striktüroplasti tekniğinin uygulanması hem semptomlarının giderilmesini sağlaması hem de diğer iki tekniğe göre daha güvenli olması nedeniyle tercih sebebi olmaktadır. Striktür ve penetrasyon bulguları olmayan inflamme bağırsak ansları normal olarak değerlendirilmelidir.⁵²⁻⁵⁶

Gastroduodenal tutulum, Crohn hastalığının çok nadir bir tutulumudur. Klinik olarak duodenal tıkanıklığa bağlı karın ağrısı, kusma bulguları mevcuttur. Endoskopik olarak lezyonlar kolaylıkla tanınabilmektedir ve de antrum genellikle etkilenmektedir. İzole olarak mide tutulumu çok daha nadir olup başarılı tedavi neredeyse yok denecek kadar azdır. İnflamatuvar ve penetran duodenal hastalıkta medikal tedavi ön plandayken, stenoza tipin tedavisi tartışmalı konuların başında gelmektedir. Ülser benzeri lezyonlar non spesifik olup, stenoza neden olmayan genellikle diğer hastalıklı bölgelere sekonder olarak gelişmektedir. Semptomatik olan duodenal striktürlü hastalarda başlangıçta gastroenterostomi ve vagotomi yapılması önerilirken bu hastalarda gelişen marjinal ülserler nedeniyle stenoza duodenal Crohn hastalığının tedavisinde son yıllarda endoskopik dilatasyonlar ve striktüroplasti yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir.⁵⁶⁻⁶⁰

Perianal

Crohn hastalarının %60-80'inde hastalığın tutulum yerine bağlı olarak ya da hastalığın seyri sırasında perianal tutulum görülmektedir (Resim 9).^{61,62} Perianal Crohn hastalığında klinik görünüm, anal fissür, deri



Resim 9. Crohn hastalığında perianal tutulum.

takıntısı, perianal fistül, anal ülser, hemoroidal hastalık, anovajinal fistül, anal striktür veya anal karsinom tablolarıyla olabilmektedir.^{63,64}

Perianal tutulumlu Crohn hastalığının değerlendirilmesinde fizik muayeneye ek olarak, hastalığın uzak yayılımının saptanması için endoskopik incelemeler, hastalığın lokal yayılımının değerlendirilmesi için endoanal ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme, fistülografi yöntemlerinin ve genel anestezi altında yapılan anal muayene kullanılmaktadır.⁶⁴⁻⁷⁰ Yapılan çalışmalarda perianal bölgedeki hastalığın değerlendirilmesinde tek bir modalite yerine en az iki modalitenin bir arada kullanılması halinde hastalığın evresi hakkında daha net ve güvenli sonuca ulaşılabilmektedir.⁷¹⁻⁷³ Tedavinin birincil amacı perianal bölgedeki sepsisin drene edilerek gereğinde drenaj kateterlerinin yerleştirilmesi olmalıdır. Eş zamanlı olarak kesici olmayan set-onların yerleştirilmesi de tedavi seçenekleri arasındadır. İkinci aşamada infeksiyonun kontrol alınabilmesi için antibiyotik kullanımına ek olarak hastalığın aktivitesine yönelik immünomodülatör ve biyolojik ajanların kullanımı gerekmektedir. Üçüncü aşamada ise hastanın yaşam kalitesinin düzeltilmesi için ameliyat ve medikal tedavi kombine olarak uygulanmalıdır. Semptom vermeyen anal fissür, deri takıntıları, hemoroid pakelerini tedavi etmeye çalışmamak, bu lezyonları yok saymak perianal tutulumlu Crohn hastalığının tedavisinde ana kurallardan bir tanesidir. Böyle bir durumda yapılacak bir ameliyat inaktif durumdaki bir hastalığı aktif hale getirerek, hastanın proktectomiye kadar gitmesine neden olabilecek bir süreci başlatabilmektedir.⁷⁰⁻⁷⁴

Ülser kaviterlerinin tedavisinde ameliyat debridman, lezyon içine steroid injeksiyonu ve agresif medikal tedavi gerekmektedir.

Perianal apse ve fistülde tedavinin planlanmasında hastanın bazal kontinansı, hastalığın aktivitesi, rektumun durumu ve fistülün sfinkter kompleksi ile olan ilişkisi dikkatlice değerlendirilmelidir. Aşağı yerleşimli fistüllere yapılmış fistülotomi olgularının geriye dönük değerlendirildiği 21 çalışmanın analizinde ameliyat sonrası inkontinans skorları %0-50 arasında değişmekteyken, ameliyat sonrası stoma gereksinimi %6-60 arasında değişmektedir.⁷⁵ Genel olarak basit fistülotomi, arka duvarda yerleşik, kontinensi tam olan, rektumda Crohn hastalığı tutulumu olmayan hastalara

uygulanabilmektedir. Ancak önde yerleşik ve de özellikle kadınlarda yapılacak bir fistülotomide inkontinans gelişme olasılığı çok yüksektir. Rektumda minimal inflamasyonu olan ve de fistülotominin inkontinansa yol açabileceği olgularda rektal ilerletme fleplerinin kullanılması önerilmektedir.⁷⁶ Rektal ilerletme flepleri ile yapılan fistül onarımlarında başarılı tedavi oranları değişik serilede %50-80 arasında değişmektedir.⁷⁷⁻⁸⁰ Rektal ilerletme fleplerine alternatif olarak kesici olmayan set on uygulamaları da tedavide kullanılmaktadır.

Bu seton uygulamaları için en uygun indikasyon rektum tutulumu olan kronik fistüllü hastalarda drenaj sağlamak içindir. Bu tür hastaların takiplerinde de %3-33 oranında proktotomi gereksinimi doğmaktadır.⁸¹ Fibrin tıkaç uygulamaları perianal Crohn hastalığında ilk başta yüz güldürücü sonuçlar vermiş olsa da uzun dönem takip sonuçlarında pek de başarılı olmadığı görülmüştür. Ciddi perianal sepsis ve rektum tutulumu olan hastalarda endoanal proktotomi ve kalıcı stoma ilk tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.⁸²

Anovajinal fistüllerin tedavisi diğer fistüllerin tedavisinden daha zor ve zahmetlidir. Bu fistüller genellikle anal kanalda kas tabakası üzerinde yerleşik kısa segment ülserler nedeniyle oluşmaktadır. Anal kanal ülserleri ile ilişkili olmayan fistülerde, rektumda inflamasyon olmadığı takdirde en uygun tedavi rektal ilerletme flebidir.⁸² Rektumda inflamasyon olduğu takdirde anokutanöz flep uygulaması diğer bir tedavi seçeneğidir. Hastalarda ileri derecede rektal inflamasyon varlığında ise en uygun tedavi proktotomi ve kalıcı stomadır. Geçici stoma ve yoğun immünomodülatör tedavi uygulamaları ile rektumdaki inflamasyonun kontrol altına alınması da geçerli bir tedavi yaklaşımı olarak karşımıza çıkmaktadır.⁸³

Rektal striktür olgularında klinik bulgu olmadığı takdirde müdahale ve tedavi gerekmezken, tıkanıklık bulgusu olan hastalarda nazik dilatasyonlarla tedavinin sağlanması gerekmektedir.^{84,85} Anoperineal tutulumlu Crohn hastalarında özellikle de kronik olgularda Crohn hastalığı zemininde adeno ve skuamöz hücreli karsinom gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu tip tutulumu olan hastaların daha yakın takip edilmesi gerekmektedir. Gereğinde hastaların genel anestezi altın muayene edilmesi ve de biyopsilerinin yapılması gerekmektedir.⁸⁶

ÖZEL DURUMLAR

Enteroperitoneal Apse

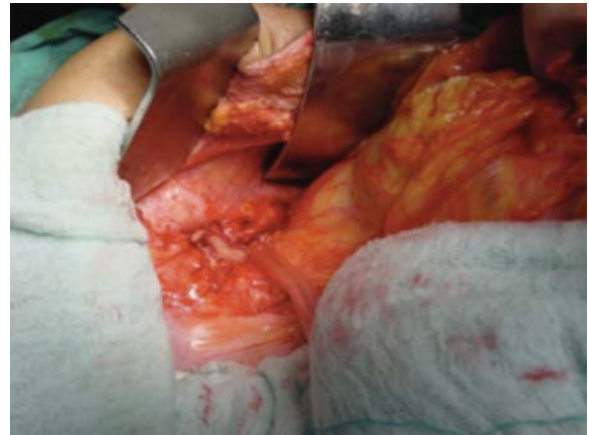
Enteroperitoneal apse (Resim 10) gelişen hastaların tedavisinde, en uygun seçenek radyolojik yöntemlerle yapılan perkütan drenajlardır. Bu hastalarda radyolojik olarak apse lojuna ulaşamadığı takdirde ameliyat ile drenajların yapılması önerilmektedir. Ameliyat ile drenajın önerilmeme nedenlerinin başında apse drenajı sırasında hastalıklı segmentlere yönelik de rezeksiyon gerekebilecek durumlarla karşılaşılması ve bu nedenle gelişebilecek bağırsak kayıplarının fazlalığıdır. Kısa bağırsak sendromu tehlikesi nedeniyle özellikle tecrübeli merkezlerde bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılacak drenaj işlemleri daha güncel bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır. Başarılı perkütan drenaj işlemi sonrasında hastaların yarısına yakınında ameliyat ile tedaviyi geciktirebilmekte hatta hiç gerekmebilmektedir. Perkütan drenajdan 6 hafta sonra yapılacak ameliyat girişimlerde bağırsak kayıp oranları belirgin olarak azalmaktadır.⁸⁶⁻⁸⁸

Bağırsak Loopları Arası Apse

Genellikle ameliyat tedavi sırasında ortaya çıkan, enteroperitoneal apselerden belirgin olarak küçük, klinik bulgu vermeyen apse odaklarıdır.

İntramezenterik Apse

İntramezenterik apseler, penetran hastalığın bağırsağa doğru yayılması ile karşımıza çıkan klinik durumdur. Özellikle ince bağırsak tutulumlu hastalıkda apsenin



Resim 10. Enteroperitoneal apse.

superior mezenterik arter köküne doğru ilerlemesiye, ciddi kanama ve mortalite riskleri mevcuttur. Bu hastalarda yapılacak rezeksiyonlar sırasında da mezokökünde oluşabilecek kopma, parçalanma ve ciddi kanamalar nedeniyle ilk planda ameliyat yapılmaması önerilmektedir. Yapılması gereken; ilk planda mezo içindeki apsenini iğne ile aspire edilmesi, sıvının bağırsak lümenine doğru yönlendirilmesini takiben hastalıklı segmentin proksimali ve distalinde stoma veya anastomoz yapılarak hastalıklı bölgenin by-pass edilmesidir. Bu girişimden yaklaşık 6 ay sonra yapılacak ikinci bir girişimle hastalıklı segmentin çıkarılması en ideal tedavi biçimidir. Kolon ve rektum tutulumunda da benzer tedavi algoritmalarının uygulanması gerekmektedir.⁸⁸⁻⁹⁰

Retroperitoneal ve Psoas Apserleri

Bu bölgede gelişecek apseler genellikle büyük ve iyi sınırlı veya psoas kasının içinde ilerleyen sınırlar belli olmayan apse formasyonu gösterirler (Resim 11). Bu apselerin tedavisinde bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılacak drenaj işlemi ilk planda infeksiyonu kontrol altına almak için yeterli olacaktır. Radyolojik drenajın yeterli olmaması halinde hastalara ameliyat ile drenaj uygulanması kaçınılmaz olabilmektedir. Ameliyat ile drenaj oblik kaslarının üzerinden apse lojuna ulaşarak yapılması ve peritona girilmemesi gerekmektedir. Bu bölgenin drenajından 4-6 hafta sonra bağırsak rezeksiyonu ameliyatı rahatlıkla yapılabilir. Eğer ameliyat tedavi sırasında apse odağı ile karşılaşılırsa, apsenin drenajı takiben rezeksiyon ve anastomoz önceden planlandığı gibi yapılabilir.^{90,91}



Resim 11. Retroperitondan gluteusa uzanan apse.

Enterokutanöz Fistüller

Enterokutanöz fistüller, ameliyat ile tedavi öncesinde olabileceği gibi, ameliyat sonrası erken ve geç dönemde ortaya çıkabilmektedir. Erken dönemde ortaya çıkan fistüller genellikle anastomoz kaçaklarına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Geç dönemde ortaya çıkan fistüller ise penetran bir hastalığa bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Geç dönemde ortaya çıkan enterik fistüllerin tedavisi öncesinde hastalık aktivitesinin, yayılımının endoskopik, radyolojik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Ameliyat ile tedavi öncesinde veya tedavi sırasında gerekli medikal tedavinin başlanması uygun yaklaşım olacaktır. Düşük debili fistüllerde ve özellikle yüksek ameliyat riski olan hastalarda konservatif tedavilerin uygulanması daha uygun bir yaklaşım olacaktır. Ameliyat gerektiğinde tıkalı segment ile beraber tıkalı segmentin proksimalindeki fistül alanının rezeksiyonun yapılması gerekir. Fistül bölgesinin rezeksiyonu ve striktüroplasti fistülizan tip hastalıkta yüksek nüks ve sepsis riski nedeniyle önerilen bir tedavi seçeneği değildir. Kompleks fistüllü hastalarda geniş enterolizis, çok sayıda anastomoz, striktüroplasti girişimlerine ek olarak proksimal jejunumdan sapıtırıcı stoma yapılması gerekebilir. Böyle bir durumda hastaların uzun hastanede kalması ve hiperalimentasyon tedavisi gerekmektedir. Yaklaşık 3-6 aylık bir süreçten sonra dikiş hatlarının iyileştiği ve herhangi bir darlık olmadığı gösterilmesinden sonra stoma kapatılabilecektir.

Erken dönemde saptanan fistüller dikiş hatlarından kaçak olacağından bunlara yönelik tedavi yaklaşımları fistüllerin ortaya çıkış sürelerine bağlıdır. Ameliyat sonrası 7-10. günde saptanan fistüllerin tedavisine yönelik olarak yeniden laparotomi yapılarak, rezeksiyon anastomoz veya fistül tamiri ve sapıtırıcı stoma ile tedavi sağlanabilirken 10. günden sonra yapılacak laparotomilerde yoğun yapışıklıklar ve inflamasyon nedeniyle çok fazla bağırsak yaralanması olabileceğinden bu dönemdeki hastalarda konservatif tedavi yaklaşımlarının uygulanması gerekmektedir. Bu dönemdeki hastalarda ciddi sepsis, radyolojik olarak müdahale edilemeyen kanamalara ve iskemik bağırsak anısı olması halinde yüksek mortalite ve morbidite oranlarına rağmen yeniden laparotomi yapılması gerekecektir. Bazı zor fistül vakarında ise yeniden laparotomi yapılarak fistülün bir stoma şeklinde karın dışına alınması ile ve azından sepsisin kontrolü

sağlanırken yüksek debili bir stoma nedeniyle beslenme sorunlarının giderilmesi amacıyla uzun dönem somotostatin, mide dekompresyonu ve evde hiperalimentasyon ile tedavisi sonrasında 6-12 aylık bir tedavi süreci sonucunda fistülün iyileşmemesi halinde hastanın yeniden değerlendirilmesi ve düzeltici ameliyatın yapılması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Enteroenterik Fistüller

Crohn hastalığında görülen internal fistüllerin en sık formu enteroenterik fistüllerdir, Crohn hastalarının %33'ünde enteroenterik fistül görülürken, %15'inde enteroatmosferik fistüller görülmektedir. İzole enteroenterik fistüller tıkanıklık ve sepsis bulguları olmadığı durumlarda semptom vermemektedir. Buna rağmen konservatif olarak tedavi edilen enteroenterik fistüllerin %40'na bir yıl içinde ameliyat tedavi gerekmektedir.⁹² Ameliyat tedavideki prensip, fistülizan hastalıklı segmentin rezeksiyonu, hastalıklı segmente komşu fistülün açıldığı bağırsak ansına ise wedge rezeksiyon, primer kapama yapılması şeklindedir. Fistüllü segmentin rezeksiyonu sonrası güvenli bir şekilde anastomoz yapılabilir. Sadece ileosigmoid fistüllerde ileum rezeksiyonu yapıldıktan sonra sigmoid kolondaki fistül ağzının rezeksiyonu ve primer olarak kapatılması sonrasında dikiş hattından kaçaklar olmaktadır. Bu nedenle sigmoid- rektosigmoid kolona doğru olan fistüllerde wedge rezeksiyon ve primer kapatma kuralı yerine sınırlı rezeksiyon yapılması gerekmektedir.

Nüks

Hastalığın ilk tanımından bir kaç dekat sonra hastalığın nüks özelliği ortaya konulmuştur. Hastaların %60-80'inde rezeksiyon sonrasında ilk yıl içinde endoskopik nüksler görülmektedir. Hastaların %10-20'sinde klinik nüksler saptanırken ancak %5'inde ameliyat için nüksler ortaya çıkmaktadır. Nükslerin nedenleri üzerine yapılan bir çok çalışmada nüksler üzerine hastalık yaşı, cinsiyet, hastanın yaşı, ameliyat öncesi semptomlar, daha önceki ameliyat, ameliyat indikasyonu, kan transfüzyonunun etkisi olmadığı

gösterilmiştir.⁹³⁻¹⁰³ Crohn hastalığının davranış şekli, tütün kullanımı nüksler üzerine etkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁻⁷

Ameliyat tedavinin şeklinin nüksler üzerine etkili olduğu yönünde bazı çalışmalar mevcuttur.¹⁰⁴ İntestinal devamlılığın sağlandığı hastaların %70'inde ilk on yıl içinde klinik nüksler görülmektedir. Semptomatik nüks oranlarına bakılmaksızın segmenter kolon rezeksiyon ve anastomozlarından kalıcı ileostomi gereksinimi oranını azaltmaktadır.¹⁰⁵ Rektumun korunduğu total kolon tutulumlu olgularında total kolektomi ve ileorektostomi yapılmaktadır. Longo ve arkadaşlarının 118 olguluk Cleveland Klinik serisinin üzerinde yapmış oldukları çalışmada ortalama 10 yıllık takip sonunda hastaların %61'inde intestinal devamlılığın devam ettiği görülmüştür. Buradaki başarının hastanın yaşı ve semptomlarından bağımsız olduğu gösterilirken ameliyat sırasında ince bağırsakta eşlik eden hastalık olması ise hastalık nüksü ile ilişkisi gösterilmiştir.¹⁰⁶ Total proktokolektomi sonrasında ince bağırsak ve stomada görülen nükslerin hastalığın kendi karakterine bağlı olduğu gösterilmiştir. Scammel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 ve 10 yıllık takip döneminde %24 ve %35 oranında yeniden ameliyat gereksinimi doğduğunu bildirmişlerdir.¹⁰⁶

Nükslerin en aza indirgenmesi amacıyla çok sayıda medikal tedavi denenmiş ancak nüksü kesin engelleyecek bir ilaç henüz bulunamamıştır.¹⁰⁷

Özet

Crohn hastalığı günümüzde de her türlü gelişmeye rağmen kronik ve kür sağlanamayan bir hastalık olarak karşımızda durmaktadır. Bu hastalığın tedavisinde hastalığın baştan sona klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Tedavi seçeneklerini etkileyecek olan çok fazla faktör bulunmaktadır. Crohn hastalığının tedavisinde sadece ameliyat ekibi değil, gastroenterologlar, girişimsel radyologlar, yoğun bakımcular ve beslenme uzmanlarının ortak çalışması gerekmektedir. Rezeksiyon ve anastomoz birincil seçenek olmasına rağmen, ameliyat tekniği hastaya göre seçilmelidir.

Kaynaklar

1. Brant SR, Shugart YY. Inflammatory bowel disease gene hunting by linkage analysis: rationale, methodology, and present status of the field. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:300-311.
2. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, et al. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of nationwide studt. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:1075-1081.
3. Halvarson J, Bodin L, Tysk C, et al. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: long term follow up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003;124:1767-1773.
4. Cottone M, Roselli M, Orlando A, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994;106:643-648.
5. Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. The Canadian Mesalemine for Remissions of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1998;114:1143-1150.
6. Ryan WR, Allan RN, Yamamoto T, et al. Crohn's disease patients who quit smoking have reduced risk of reduced risk of reoperation for recurrence. *Am J Surg* 2004;187:219-225.
7. Kane SV, Flicker M, Katz Nelson F. Tobacco use in associated with accelareted clinical recurrence of Crohn's disease after surgically induced remission. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:32-35.
8. Rutgeerts P, Goboos K, Peeters M, et al. Effect of fecal diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet* 1991;338:774.
9. Gordon JN, Sabatino AD, Macdonald TT. The pathophysiologic rationale for biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:431-437.
10. Binder V. Epidemiology of IBD during the twentieth century: integrated view. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:463-479.
11. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a stastistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975;68:627-635.
12. Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244-250.
13. Cosnes J, Cattani S, Blain A, et al. Long term evolution of disease behaviour of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244-250.
14. Papi C, Festa V, Fagnani C, et al. Evolution of clinical behavior in Crohn's disease: predictive factors of penetrating complications. *Dig Liver Dis* 2005;37:247-253.
15. Fedorak RN. Is it time to re-classify Crohn's disease? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:99-106.
16. Santos JV, Baudet JA, Casellas FJ, et al. Intravenous cyclosporine for steroid- refractory attacks of Crohn's disease. Short and long term results. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:207-210.
17. Goeghegan JG, Carton E, O'Shea AM, et al. Crohn's colitis: the fate of rectum. *Int J Colorectal Dis* 1998;13:256-259.
18. Yamamoto T, Keighley MR. Long term outcome of total colectomy and ileostomy for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:280-286.
19. Lavery IC, Jagelman DG. Cancer in the excluded rectum following surgery for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 1982;25:522-524.
20. Guilem JG, Roberts PL, Murray JJ, et al. Factors predictiveof persistent or recurrent Crohn's disease in excluded rectal segments. *Dis Colon Rectum* 1991; 35: 768-772.
21. Scott HW, Sawyers JL, Gobbel WG, et al. Surgical management of toxic dilatation of the colon in ulcerative colitis. *Ann Surg* 1974;179:647-656.
22. Fazio VW, Zelas P, Weakley FL. Intraoperative angiography and the localization of bleeding from the small intestine. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 151: 637-640.
23. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population based study. *Cancer* 2001; 91:854-862.
24. Freeman HJ, Spontoneus free perforation of the small intestine in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2002; 16: 23-27.
25. Munkholm P, Langholz E, Davidsenm, Binder V. Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993;105:1716-1723.
26. Ekbom A, Helmick C, Zack M, et al. Increased risk of large bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990;336:357-359.
27. Persson PG, Karlen P, Bernell O, et al. Crohn's disease and cancer: a population based cohort study. *Gastroenterol* 1994;107:1675-1679.
28. Jess T, FWinther KV, Munkholm P, et al. Intestinal ve extra intestinal cancer in Crohn's disease: follow up of a population based cohort in Copenhagen County, Denmark. *AlimenT Pharmacol Ther* 2004;19:287-293.
29. Sigel JE, Petras RE, Lashner BA, et al. Intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: a report of 30 cases with a focus coexisting dysplasia. *Am J Pathol* 1999;23:651
30. Freidman S, Rubin PH, Bodian C, et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 820-826.
31. Winawer S, Fletcher R, Res D, et al. Multisociety and surveillance: clinical guidelines and rationale- update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-560.
32. Savage MO, Beattie RM, Camacho- Hubner C, et al. Growth in Crohn's disease. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:88-92.
33. Rankin GB, Watts HD, Melyn CS, et al. National cooperative Crohn's Disease study: extraintestinal manifestations and perineal complications. *Gastroenterology* 1979;77:914-920.
34. Veleso FT, Carvalho J, Magro F. İmmüne related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *Clin Gastroenterol* 1996;23:29-34.
35. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal disease in inflammatory bowel disease: a population based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1116-1122.
36. Otterson MF, Lundeen SJ, Spinelli KS, et al. Radiographic underestimation of small bowel stricturing Crohn's disease. A comparasion with surgical findings. *Surgery* 2004;136:854-860.
37. Fazio VW, Marchetti F, Church J, et al. Effect of resection margins the recurrence of the Crohn's disease in the small bowel. A randomized control trial. *Ann Surg* 1996;224:563-573.
38. Yamamoto T, Allan RN, Keiglehy MR. Effect of fecal diversion alone on perineal Crohn's disease. *World J Surg* 2000;24:1258-1262.
39. Katariya RN, Sood SD, Rao PG, Rao PL. Stricture-plasty for tubercular strictures of gastrointestinal tract. *Br J Surg* 1977; 64:496-498.
40. Lee ECG, Papaioannou N. Minimal invasive surgery for chronic obstruction in patients with extensive or universal Crohn's disease. *Ann R Coll Surg Engl* 1982;64:229-233.
41. Van Dongen LM, Lubbers EJC. Perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Arch Surg* 1986;121:1197-1190.
42. Tichansky D, Cagir B, Yoo E, et al. Strictureoplasty for Crohn's disease. A meta-analysis. *Dis Col Rectum* 2000;43:911-919.
43. Dıyetz DW, Lauretti S, Strong SA, et al. Safety and longterm efficacy of stricturoplasty in 314 patients with obstructing small

- bowell disease. *J Am Coll Surg* 2001;192:330-337.
44. Roy P, Kumar D. Stricturoplasty. *Br J Surg* 2004;91:1428-1437.
 45. Yammamoto T, Allan RN, Keighley MR. Long term outcome of surgical management for jejunoileal Crohn's disease. *Surgery* 2001;129:96-102.
 46. Ozuner G, Fazio VW, Lavery I, Milsom J, Strong S. Reoperative rates for Crohn's disease following stricturoplasty. *Dis Col Rectum* 1996;39:1199-1203.
 47. Stebbing JF, Jewel DP, Kettlewell MG, Mortensen NJ. Recurrence and reoperation after stricturoplasty for obstructive Crohn's disease: long term results. *Br J Surg* 1995;82:1471-1474.
 48. Michelassi F. Side to side isoperistaltic strictureplasty for multiple Crohn's strictures. *Dis Colon Rectum* 1996;39:345-349.
 49. Marchetti F, Fazio VW, Ozuner G. Adenocarcinoma arising from stricturoplasty site Crohn's disease. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1996;39:1315-1321.
 50. Ozuner G, Fazio VW. Management of gastrointestinal hemorrhage after stricturoplasty for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:297-300.
 51. Hashemi M, Novell JR, Lewis AA. Side to side stapled anastomosis may delay recurrence in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1998;15:679-682.
 52. Resegotti A, Astegiano M, Farina EC, et al. Side to side stapled anastomosis strongly reduces anastomotic leak rates in Crohn's disease surgery. *Dis Colon Rectum* 2005;48:464-468.
 53. Keighley MRB, Buchmann P, Lee JR. Assessment of anorectal function in selection of patients for ileo-rectal anastomosis in Crohn's colitis. *Gut* 1982;23:102-107.
 54. Rius J, Nessim A, Nougeras JJ, Wexner SD. Gracilis transposition in complicated perianal fistula and unhealed perineal wounds in Crohn's disease. *Eur J Surg* 2000;166:218-222.
 55. Hurst RD, Gottlieb LJ, Cruritti P, et al. Primary closure of complicated perineal wounds with myocutaneous and fasciocutaneous flaps after proctectomy. *Surgery* 2001;131:265-267.
 56. Regimbeau JM, Panis Y, Pocard et al. Long term results of ileal pouch- anal anastomosis for colorectal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001;44:769-778.
 57. Pikarsky AJ, Gervaz P, Wexner SD. Perineal Crohn Disease. A new scoring system to evaluate and predict outcome of surgical intervention. *Arch* 2002;137:774-77.
 58. Borley NR, Mortensen NJ, Jewell DP. MRI scanning in perineal Crohn's disease: an important diagnostic adjunct. *Inflamm Bowel Dis* 1995;5:231-233.
 59. Jeffrey PJ, Parks AG, Ritchie JK. Treatments of hemorrhoids in patients with inflammatory disease. *Lancet* 1997;1:1084-1085.
 60. Morrison JG, Gathright JB, Ray JE, et al. Surgical management of anorectal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1989; 32:492-496.
 61. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistula in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*, 1999;340:1398-1405.
 62. Lianeres L, Moreira LF, Andrews H, et al. Natural history and treatment of anorectal strictures complicating Crohn's disease. *Br J Surg* 1988;75:653-655.
 63. Slater G, Greenstein A. Anal carcinoma in patients with Crohn's disease. *Ann Surg* 1984;199:348-350.
 64. Connel WR, Sheffield JP, Kamm MA, et al. Lower gastrointestinal malignancy in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:347-352.
 65. Ky A, Sohn N, Weinstein MA, Korelitz BI. Carcinoma arising in anorectal fistula of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1998;41:992-996.
 66. Ayuk P, Williams N, Scott N, et al. Management of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. *Ann R Coll Surg Engl* 1996;78:5-10.
 67. Sahai A, Belair M, Gianfelice D, et al. Percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: short and long term outcome. *Am J Gastroenterol* 1997;92:275-278.
 68. Poritz LS, Gagliano GA, McLeod RS, Mac Rae H, Cohen Z. Surgical management of entero and colcutaneous fistulae in Crohn's disease: 17 years' experience. *Int J Colorectal Dis* 2004; 240:825-831.
 69. Lynch AC, Delaney CP, Senagore AJ, et al. Clinical outcome and factors predictive of recurrence after enterocutaneous fistula surgery. *Ann Surg* 2004;240: 825-831.
 70. Greenstein AJ. The surgery of Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 1987;67:573-596.
 71. Yaoung Fadok TM, Woff BG, Meagher A, et al. Surgical management of ileosigmoid fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1997;40:558-561.
 72. Fazio VW, Wilk PJ, Turnbull RB, et al. ileosigmoid fistula complicating Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1997;20:381-386.
 73. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis. *JAMA*, 1932; 99:214-220.
 74. Frolich F, Juillerat P, Felley C, et al. Treatment of postoperative Crohn's disease. *Digestion* 2005;71:49-53.
 75. Michelassi F, Balestreacci T, Chappel R, Block GE. Primary and recurrent Crohn's disease. Experience with 1379 patients. *Ann Surg* 1991; 214:230-238.
 76. Heinmann TN, Greenstein AJ, Lewis B, et al. Prediction of early symptomatic recurrence after intestinal resection in Crohn's disease. *Ann Surg* 1993;218:294-298.
 77. Cottone M, Orlando A, Viscido A, et al. Prediction of early symptomatic recurrence after intestinal resection in Crohn's disease. *Ann Surg* 1993;218:294-298.
 78. Silvis R, Steup WH, Brand A, et al. Protective effect of blood transfusion on post operative recurrence of Crohn's disease in parous women. *Transfusion* 1994;34:242-247.
 79. Holzheimer RG, Molloy RG, Witmann DH. Postoperative complications predict recurrence of Crohn's disease. *Eur J Surg* 1995;161:129-135.
 80. Aebarhard P, Berthold W, Riedtmann HJ, et al. Surgical recurrence of perforating and nonperforating Crohn's disease. A study of 101 surgically treated patients. *Dis Colon Rectum* 1996;39:80-87.
 81. Caprilli R, Corrao G, Taddei G, et al. Prognostic factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiana per lo Studio Del Colon e del Retto. *Dis Colon Rectum* 1996; 335-341.
 82. Raab Y, Bergstrom R, Ejerblad S, et al. Factors influencing recurrence in Crohn's disease. An analysis of consecutive series of 353 patients treated with primary surgery. *Dis Colon Rectum* 1996;39:918-925.
 83. Anselme PF, Wlodarczyk j, Murugasu R. Presence of granulomas associated with recurrence after surgery for Crohn's disease: experience of a surgical unit. *Br J Surg* 1997;84:78-82.
 84. Steup WH, Brand A, Wetermen IT, et al. The effect of perioperative blood transfusions on recurrence after primary operation for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1991; 32:491-495.
 85. Nordgren SR, Fasth SB, Oresland TO, et al. Long term of follow up in Crohn's disease. Mortality, morbidity, and functional status. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:1122-1128.
 86. Saint Marc O, Vaillant J-C, et al. surgical management of ileosigmoid fistulas in Crohn's disease: a role of perioperative endoscopy. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1084-1087.
 87. Kim NK, Senagore AJ, Luchtefeld MA, et al. Long term outcome after ileocecal resection for Crohn's disease. *Am Surg* 1997;63:627-633.

88. Scott AD, Ritchie JK, Philips RK. Blood transfusions and recurrent Crohn's disease. *Br J Surg* 1991;78:455-458.
89. Hollaar GL, Gooszen HG, Post S, et al. Perioperative blood transfusion does not prevent recurrence in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1995;2:134-138.
90. De Dombal FT, Burton I, Goligher JC. Recurrence of Crohn's disease after primary excisional surgery. *Gut* 1971;12:519-527.
91. Sanfey H, Bayless TM, Corman JL. Crohn's disease of the colon. Is there role for limited resection? *Am J Surg* 1984; 147: 38-42.
92. Stern HS, Goldberg SM, Rothenberger DA, et al. Segmental versus total colectomy for large bowel Crohn's disease. *World J Surg*, 1984;8:118-122.
93. Longo WE, Ballantyne GH, Cahow E. Treatment of Crohn's colitis. Segmental or total colectomy? *Arc Surg* 1988;123:588-590.
94. Allan A, Andrews MB, Hilton CJ, et al. Segmental colonic resection is an appropriate operation for short skip lesions due to Crohn's disease in the colon. *World J Surg* 1989;13:611-616.
95. Prabhakar LP, Laramme C, Nelson H, et al. Avoiding a stoma: role for segmental or abdominal colectomy in Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum* 1997;40:71-78.
96. Andersson P, Olaison G, Halbrook O, Sjobahl R. Segmental resection or subtotal colectomy in Crohn's colitis? *Dis Colon Rectum* 2002;45:47-53.
97. Martel P, Betton PO, Gallot D, et al. Crohn colitis: experience with segmental resections: results in a series of 84 patients. *J Am Coll Surg* 2002;194:448-453.
98. Longo WE, Oakley RJ, Lavery IC, et al. Outcome of ileorectal anastomosis for Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum* 1992; 35:1066-1071.
99. Flint G, Strauss R, Platt N, Wise L. Ileorectal anastomosis in patients with Crohn's disease of colon. *Gut* 1977;18:236-239.
100. Buchmann P, Weterman IT, Keighley MR, et al. Prognosis of ileorectal anastomosis in the management of Crohn's disease. *Gut* 1984;25:223-227.
101. Goligher JC. Surgical treatment of Crohn's disease affecting mainly or entirely the large bowel. *World J Surg* 1988;12:186-190.
102. Martel P, Betton PO, Gallot D, et al. Surgical treatment of Crohn's disease of the large intestine: do rectal complications influence the results of ileorectal anastomosis? *Ann Chir* 2000;125:547-551.
103. Scammell BE, Andrews H, Allan RH, et al. Results of proctocolectomy for Crohn's disease. *Br J Surg* 1987;74:671-674.
104. Rutgeerts P. Strategies in the prevention of post operative recurrence in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:63-73.
105. Ardizzone S, Maconi G, et al. Azothioprine and mesalimine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;127:730-740.
106. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remissions with 6 mercaptopurine, mesalamine or placebo: a 2 year trial. *Gastroenterology* 2004;127:723-729.
107. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995;108:1617-1621.

CROHN HASTALIĞININ CERRAHİ TEDAVİSİ SONRASI GELİŞEN KOMPLİKASYONLARI ve KISA BAĞIRSAK SENDROMU

Dr. Ethem Geçim

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

Crohn hastalığı için yapılan cerrahi sonrasında gelişebilecek komplikasyonları 2 grupta incelemek daha doğru olur. İlk grupta ele alınanlar, kanser ya da diğer herhangi bir nedenle uygulanan abdominal cerrahi operasyonlar sonrasında gelişebilecek ve ameliyat nedeni Crohn olsa da olmasa da belirli bir oranda rastlanan genel komplikasyonlardır ki, bunlar arasında, ameliyat sonrası kalp ve solunum problemleri ile kesi yeri, üriner ve solunum sistemi başta olmak üzere ortaya çıkan enfeksiyonlar sayılabilir.

Burada esas ele alacağımız komplikasyonlar ise başta kısa bağırsak sendromu olmak üzere, Crohn hastalığına özgün veya özellikle Crohn ameliyatı sonrasında diğer hastalıklar için yapılan cerrahi girişimlere göre daha sık rastlanan komplikasyonlardır.

Crohn hastalığı için yapılan cerrahi, zaten Crohn hastalığının kendisini tedavi değil de komplikasyonlarını tedavi amacıyla yapıldığından, komplikasyonların cerrahisinin de daha çok komplikasyon çıkarabileceğine şüphe yoktur. Örneğin basit bir peptik ülser ya da potasyum tableti alan bir hastada oluşan jejunum sıradan bir karın ameliyatına göre çok daha sıktır. Böyle

bir perforasyon bölgesinin çıkarılması ve o kirli karında anastomoz yapılması da gerekebilir. Böyle bir anastomoz da sıradan bir anastomoza göre elbette kaçak için çok daha büyük risk taşır. Belkide en garantili yöntem eksizyon veya tamiri takiben daha proksimalden bir saptırıcı stoma açmaktır. Ancak bu seferde açılan stomanın yüksek debisi sonrası diyalize girmek zorunluluğu doğuracak böbrek yetmezliği de rastlanmayan bir durum değildir. Özet olarak bağırsak dokusunun normal olduğu durumlarda çok basit cerrahi girişimlerle çözülebilecek sorunlar altta yatan neden Crohn olunca bir anda baş edilemez hale gelebilir ve katastrofik sonuçlara gidebilirler. Zaman zaman çok agresif seyreden bu hastalığın, cerrahi anlamda da bizleri çaresiz bıraktığı, daha iyi bir medikal tedavisinin bulunmasını dilemekten başka çare bulamadığınızı hissedebilirsiniz.

Crohn hastalığına özgü olarak bağırsak mezosunun kısa, kalın ve kırılğan olması, sadece mobilizasyon amacıyla manüple edilirken bile kanamalar olmasına yol açabilir.

Özellikle terminal ileum, duodenum ve sağ kolon gibi bölgelerde bağırsakların lezyonları nedeniyle

retroperitona fikse olduğu durumlarda, sadece manüplasyon dahi bu fikse lezyonların perfore olmalarına yol açabilir. Örneğin cerraha sıradan bir akut karın gibi gelen ve klinik olarak apandisit şüphesinin tartışılmayacak kadar bariz olduğu bir durumda, appendektomi işlemi yapılırken terminal ileumdaki sinsi Crohn lezyonunu sırf yerinden oynattığımız için perfore olabilir. Appendektomiye takip eden günlerde, karın içi bir abse ve ardından gelişen bir bağırsak fistülünü belirli bir kıdemde üzerindeki her karın cerrahı yaşamış ya da duymuş olmalıdır.

Bu saydıklarım ve benzeri nedenlerle Crohn hastalığı cerrah için tuzaklarla doludur. Bu nedenle yapılacak cerrahi müdahalelerde Crohn şüphesi varsa özellikle tüm manüplasyonlarda çok dikkatli olmak gerekir.

Öte yandan Crohn'u efsaneleştirmenin de bizlere ve hastaya bir yararı yoktur. Geçmişte inanılan, Crohn hastalığının kendisinden çok verilen tedavi ajanlarının ameliyat sonrası dönemde yarattığı olumsuzlukların ameliyat sonrasında komplikasyon gelişiminin ve morbiditenin artışına yol açtığı şeklindeki inanç, bugünkü bulgulara göre sadece bir efsanedir. Son 10 yılda bu inancın doğru olmadığını kanıtlayan çalışmalar yayınlanmıştır. Örneğin bir çalışmada 397 hastaya Crohn hastalığı nedeniyle uygulanan cerrahi girişimlerden sonra anastomoz kaçağı, yara enfeksiyonu, karın içi abse gelişimi, re-operasyon oranı ve hastanede kalış süresi ile steroid kullanımı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sonuçta steroid kullanan ve kullanmayan hastalar arasında yukarıda sayılan parametreler açısından fark olmadığı gösterilmiştir.¹

Diğer bir çalışmada ise ameliyat öncesinde infliximab, corticosteroids, azathioprine/6-mercaptopurine ve methotrexate ilaçlarını kullanan hastalarda yara enfeksiyonu, intra ve ekstraabdominal postoperative enfeksiyonlar ile Crohn hastalığında daha sık beklenen tromboembolizm, ince bağırsak obstrüksiyonu, sindirim sistemi kanaması gibi komplikasyonların ilaç kullanımına bağlı olarak artış göstermediği belirtilmiştir. Bu çalışmada komplikasyon oranları ile ilgili rakamlara da göz atacak olursak 270 hastanın 52'sinde (%19) enfeksiyöz komplikasyonlar (bunların 28'i (10) yara enfeksiyonudur), 9'unda anastomoz kaçağı (%3) 5 intraabdominal abse (%2) ve 19'unda ekstraabdominal enfeksiyonlar (%7) izlenmiştir. Bu 270 hastanın 18'inde (%7) yukarıda belirtilen septik olmayan komplikasyonlar

ortaya çıkmıştır. Bu seride mortalite yoktur.² Neticede çoğu kirli yara statüsünde olan bağırsak rezeksiyonu vakaları için ortaya çıkan morbidite kabul edilebilir derecededir.

Crohn hastalığının cerrahi tedavisi sonrası bir diğer sorun yapışıklıklar ve bağırsak obstrüksiyonudur. Elbette ki hastalığın cerrahi bölgesinde veya başka bir bölgede nüksü veya aktivasyonu sonucu obstrüksiyon gelişme riski belirli bir oranda vardır. Ancak burada ele alacağımız komplikasyon tanımı içindeki cerrahi sonrası yapışıklıklardır. Ameliyat sonrası yapışıklıkları inceleyen çok merkezli bir çalışmada karın ameliyatlarından sonra gelişen ve tekrar hastaneye yatmaya neden olan yapışıklıkların, ameliyat sırasında peritoniti olan hastalarda ve ameliyatın içeriği arttıkça daha fazla görüldüğü ancak, tek başına bir risk faktörü olarak Crohn hastalığı irdelendiğinde, ameliyat sonrası yapışıklıklıklar nedeniyle tekrar tedavi gereksinimi sıklığı açısından, ek bir risk oluşmadığı gösterilmiştir.³

Bu nedenlerle, Crohn hastalığının cerrahi tedavisi gerektiğinde de tedaviden geri durmanın da anlamı yoktur. Kabul edilebilir bir morbidite ile gereği yapılmalıdır.

Ancak bazen sıradan bir karın ameliyatına göre Crohn hastalığı ameliyatlarında ek tedbirler almak gerekir. Örneğin kırık olayları Crohn hastalarında topluma göre %30-40 daha sık rastlanır.⁴ Bu durumda hastaların düşme çarpma gibi olaylardan daha titiz korunmaları gereklidir. Yine Crohn hastaları cerrahi girişimlerden sonra gelişen derin ven trombozu ve pulmoner emboli açısından 3 misli daha fazla risk taşırlar.⁴ O halde hem bu hastaların bilgilendirilmesi hem de alınacak koruyucu ve önleyici tedbirler açısından maksimum hassasiyetin gösterilmesi hem hasta güvenliği hem de medikolegal açılardan önem taşır.

KISA BAĞIRSAK SENDROMU

Tanım

Kısa bağırsak sendromu, ince bağırsakların konjenital yokluğu veya azlığı ya da herhangi bir hastalık nedeniyle hasara uğraması ve cerrahi olarak çıkarılmaları sonucu, gıdaların yeterince emilememesi ile karakterize duruma verilen isimdir. Sonuç olarak ortaya çıkan tablonun bileşenleri malabsorbsiyon, ishal, steatore, sıvı ve

elektrolit bozukluğu ve bunların toplamının sonucu olan malnütrisyonudur.

Malnütrisyon denince, ince bağırsağın kaybı neticesi yeterli sindirim ve emilim olmaması sonucunda, ek bir destek sağlanmadığı takdirde ortaya çıkan beslenme yetersizliği anlaşılır.

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

İnsan ince bağırsağı yaklaşık ortalama 6 m uzunluğundadır. Bu uzunluk 260 ila 800 cm arası farklılıklar gösterebilir.^{5,6} Genel anlamda ince bağırsakların herhangi bir nedenle kaybedilerek 200 cm den daha az bağırsak kalması veya toplam ince bağırsak uzunluğunun yarısından fazlasının kaybı halinde kısa bağırsak sendromu ortaya çıkacağına inanılır. Birçok vakada tümöral sorunlar veya kronik ülseratif kolit nedeniyle kolonun tamamının çıkarılması dahi kısa bağırsak sendromu ile sonuçlanmamıştır. Yani ince bağırsaklar eksilmemişse kısa bağırsak sendromu ortaya çıkmaz. Öte yandan, total kolektomili vakalarda, kolonu var olan bir kişiye kıyasla çok daha az uzunlukta ince bağırsağın çıkarılması dahi kısa bağırsak sendromunu ortaya çıkarmaktadır. Demek ki, kolonun kısaltılması veya çıkartılması kendisi tek başına kısa bağırsak sendromu oluşturmamasına karşın, ince bağırsağın kısaltılmasına olan toleransı azaltarak sendroma katkıda bulunur. Benzer şekilde hastanın yaşı, ileoçekal kapağın kaybedilip kaybedilmediği, vasküler durumu ve adaptasyon yeteneği gibi faktörler, aynı uzunlukta ince bağırsak kaybetmiş iki farklı hastada klinik durumun çok farklı seyredebilmesine yol açan ek faktörlerdir.

İnce bağırsağın kaybına yol açan sorunlar yaşa göre farklı öncelik dağılımları gösterirler. Pediatrik yaş grubunda intestinal atrezi, malrotasyon ve volvulus gibi konjenital nedenlerin yanı sıra, nekrotizan enterokolitler de en sık rastlananlar olmak üzere, gastroşisis, konjenital kısa bağırsak ve mekonyum peritonitis diğer kısa bağırsak

sendromu nedenleridirler. Erişkin yaş grubunda ise Crohn hastalığı, tekrarlayan ileus nedeniyle yapılan yapışıklık ameliyatları ve travmalar başta olmak üzere diğer nedenlere de rastlanabilir. İleri yaş grubunda ise daha çok mezenterik vasküler olaylar ve radyasyon enteritleri kısa bağırsak sendromu nedeni olarak karşımıza çıkarlar (Tablo 1).^{7,8}

Son zamanda morbid obezite nedeniyle yapılan sindirim sistemi modifikasyonlarının da en azından bazıları, kategorik olarak bir kısa bağırsak sendromunu andırmaktadır. Ancak son 15-20 yılda yapılan çalışmalar ve diğer hastalıkların tanı ve tedavisindeki ilerlemelerle, kısa bağırsak sendromunun en sık rastlanan güncel nedeni Crohn hastalığıdır. Crohn dışında, örneğin İspanya gibi Crohn'un göreceli olarak az görüldüğü bir Akdeniz ülkesinde ise mezenterik iskemi tüm kısa bağırsak sendromu hastaları arasındaki en sık etyolojik neden olabilmektedir. O halde yaş gruplarının nüfus içindeki dağılımı, coğrafi durum ya da ırksal köken de etyolojik sıralamaya etki yapmaktadır. Aynı çalışmanın epidemiyoloji kısmını incelediğimizde İspanya'da kısa bağırsak görülme sıklığının da milyonda 1.8 olduğu görmekteyiz.¹¹ Bu prevalans Crohn hastalığının nispeten daha sık rastlandığı İngiltere'de de milyonda 2 olarak tespit edilmiştir. Crohn hastalığında anti-TNF ve benzeri antikorlarla tedavinin ve immüsupresyonun daha efektif kullanıldığı 2000'li yıllarda bu sıklık daha olumlu yönde küçülmüş de olabilir. Öte yandan 1995 yılında nüfusu 262 milyon kişi olan Amerika Birleşik Devletlerinde ev parenteral beslenme desteği alan hasta sayısının 10 000 ila 20 000 arası olduğu da bildirilmiştir. Bu rakam 10 000 bile olsa milyonda 38 gibi çok yüksek bir sayı ile karşılaşılmaktadır.

Burada dikkat çekmek gereken bir başka nokta da uzunluk kadar ince bağırsak fonksiyonel kalitesinin de dikkate alınması gerektiğidir. Örneğin İsrail'den yapılan bir yayında aynı bölgede yaşayan Arap ve İsraili

Tablo 1. Kısa bağırsak sendromu etyolojik faktörleri.

Yaş Grubu	Bebekler	Çocuk ve ergenler	Yaşlılar
Hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Nekrotizan enterokolit • Konjenital anomaliler • Mekonyum ileusu 	<ul style="list-style-type: none"> • İnvajinasyon • Crohn hastalığı • Travma • Kanser ve benzeri nedenlerle cerrahi çıkarılma 	<ul style="list-style-type: none"> • Mezenterik dolaşım sorunları • Crohn hastalığı

çocuklar arasında yapılan araştırmada celiac hastalığının yahudi kökenli çocuklarda çok daha sık rastlandığını ve bunun da ince bağırsak uzunluğu ile ilgisi olmaksızın diğer malabsorbsiyon nedenlerinin de malnütrisyon oluşumuna ve prevalansına etki yapabileceğini göstermiştir.¹²

Etyopatogenez

Hastaların kliniğinin anlaşılabilmesi için ince bağırsak fizyolojisi ile ilgili bir miktar hatırlatma yapmak gerekir. İnce bağırsakların uzunluk olarak kaybında esas kaybedilen emilim yüzeyidir. Bu yüzeyden emilen hemen hemen dışarıdan aldığımız tüm besin maddeleri olduğuna göre kısa bağırsak sendromunda herşeyin eksikliği söz konusudur. Örneğin su ve elektrolitlerden tutunuz da, safra tuzlarından, mide ve pankreas enzimlerince sindirilmiş tüm gıdalardan çıkınız, emilimi olacak herşey vücuda daha az olarak girmektedir.

İnce bağırsağın görevi ve kapasitesi ile ilgili bu güne kadar biriken geniş bilgiler vardır.⁸ Bunlara göre, hergün, büyük kısmı endojen salgılardan oluşan 8-9 litrelik bir sıvı hacmi ince bağırsaklardan akıp geçer. İleocekal kapaktan geçen toplam miktar ise 1000-2000 ml arasındadır. Bu miktarı total kolektomi geçiren bir kişiye yapılan end ileostominin çıkardığı gaita hacmi olarak da düşünebiliriz. Kolonun da yardımı ile bu sıvının tamamına yakını emilir ve öyle ki hergün dışkı aracılığı ile atılan toplam sıvı 100-200 ml'den fazla değildir. Burada kolonun emilim kapasitesinin günde 2 litre olmadığını yani ince bağırsağın günlük emilim kapasitesinin % 20'si kadar olduğunu hesaplayabiliriz. Gerçi kolonun kısalması halinde kalan kolon dokusu da emilim gücünü artırarak kendini yeni duruma adapte eder. Öyle ki abdominoperineal rezeksiyon sonrası end kolostomiden günlük sıvı kaybı 200-700 ml arasındadır. Üstelik gerek ince bağırsak yüzeyinin su ve tuz kaybına karşı geliştirdiği yüzey adaptasyonu gerekse böbrek üstü bezi gibi organlarda gelişen adaptasyon ile vücudun su ve elektrolit ekonomisini değiştirmekte, sonuçta zaman içinde kolonu olmayan insanların ileumdan olan çıkış hacimleri ve kayıpları daha da azalmaktadır. Örneğin normal fonksiyon yapan bir end ileostomi çıkış hacmi günde 500 ml'ye kadar inebilirken ortalama 1000-1500 ml civarına kadar olan çıkışlar normal sayılır. Elbette ki hastanın aldığı gıda miktar ve çeşidi ile içtiği sıvı miktarının da bunda büyük katkısı vardır. İnce

bağırsaklar adapte olduktan sonra hastanın günde 4-5 litre gibi yüksek miktarlarda sıvı içmesi dahi bu çıkış hacmini fazla değiştirmez normal sağlık ve tam uzunlukta bir ince bağırsak bu sıvının da büyük kısmının emilimini sağlar, sıvı idrar olarak atılır. Öte yandan içilen sıvının azlığı ve hastanın dehidrate olması durumunda ince bağırsakların adaptasyonu artarak stomadan çıkan hacim azalır.^{8,13}

Özet olarak tüm bu fizyolojik olayların gidişatını tayin eden ana faktörler mukozal yüzey alanı, mukozanın fonksiyonel kalitesi, ince bağırsak motilitesi ve yenilen gıdalar sonucunda ince bağırsak lümeninde ortaya çıkan osmolaritedir.

Klinik ve Laboratuvar

Yukarıda anlattığımız etyopatogenez neticesinde kısa bağırsak sendromunun ana şikayet ve bulguları ortaya çıkar. Bunlar ishal, dehidratasyon ve elektrolit bozuklukları ve bunlara sekonder ortaya çıkan klinik durumdur. Hastaların semptomları kramp tarzında karın ağrıları, şişkinlik, aşağıda nedeni izah edilen hiper asiditeye bağlı gastroözofageal reflü ve peptik ülser benzeri şikayetler ve elbette şiddetli halsizlik ve yorgunluktur.

İnce bağırsak dediğimiz zaman aslında tek bir organ gibi algılansa da örneğin jejunum ileuma göre daha uzun villuslara, daha derin kript yapılarına ve daha yüksek enzim aktivitesine sahiptir. Bu durum karşılaştırmalı anatomi çalışmalarında, besin ve patojenlerden bağımsız olarak gelişen vertebralılara özgün bir özellik olarak kabul edilir.¹⁴ İnsanlarda da besin maddelerinin gerek enzimatik sindirimi gerekse emilimi ince bağırsağın ilk 100-150 cm lik bölümünde gerçekleşir. Bu besin maddeleri denilince suda ve yağda eriyen vitaminler de dahil karbohidrat, yağ ve proteinler de dahil tüm maddeler anlaşılmalıdır. Demir emilimi duodenum ve proksimal jejunumdan olduğundan dolayı, bu bölgelerin kaybedildiği durumlarda demir eksikliği ve buna bağlı anemi dikkatle tedavi edilmelidir. Ancak özellikle terminal ileum kayıplarında hastaların hem safra asidi geri emiliminin hem de yağda eriyen vitamin emiliminin kısmen bozulduğu da klinik bir gerçektir. Bu durumda tabloya B 12 vitamini eksikliği de eklenebilir.^{13,14} Yine klinikte hepimizin kolaylıkla izleyebileceği bir durum da, bir nedenle jejunumun kaybedildiği durumlarda, ileumun bu eksikliğe adapte

olarak aslında jejunumun yaptığı tüm fonksiyonlara sahip olabildiğidir. Böyle durumlarda sadece jejunumdan salınan gastrointestinal hormonlarda eksilmeler olması beklenir ve bu eksilmeler sonucu, örneğin biliyer ve pankreatik enzimlerde azalma veya gastrin salgısında artma ve bunun sekonder sonuçları gözlenir. Öyle ki peptik ülser ve hiperasiditeye bağlı özofagus, mide ve ince bağırsak mukozalarında asit hasarları ortaya çıkabilir. Duodenum pH'sının aside yaklaşması sonucu hem pankreatik salgı kompozisyonu değişir, hem de enzim fonksiyonları bozularak sindirim aksar ve sonuçta distale doğru sindirimi ve emilimi tamamlanmamış yüksek miktarda besinin inişi ile sindirilmemiş gıdalardan oluşan tipik bir ishal ortaya çıkar. Bu bağırsak içeriğinin ozmolaritesi yüksek olduğu için kolondan da su kaybına ve ishalle kaybedilen toplam hacmin artışına yol açar.

İleumun eksilmesi durumunda ise, yukarıda söz ettiğimiz maddelerin emiliminin azalması yanı sıra, kaybedilen uzunlukla ilişkili olarak su ve elektrolit emiliminde de ciddi azalmalar ortaya çıkabilir. Sonuçta ileum kaybı az ya da çok miktarda ama mutlaka ishalle sonuçlanır. İleumun distal bölümünün kaybında yukarıda söz edilen B 12 eksikliği yanı sıra, safra asidi ve yağ emiliminin bozulması ile, yağda eriyen vitamin eksiklikleri de ortaya çıkar. Eğer yağ emilimi bozulur ve dışkıya geçen yağ miktarı artarsa, steatore (steatorrhea) adı verilen yağlı ve özgül bir dışkı çıkışı izlenir. Steatore oluşacak derecede yağ emilimi bozulan hastalarda A avitaminozunda gece körlüğü, D avitaminozunda diş ve kemik sorunları, E avitaminozunda deri, saç ve cinsel fonksiyon bozuklukları, K avitaminozunda ise pıhtılaşma sorunları ön planda gelirken, tablonun derinleşmesi ve sürenin uzaması ile hayati organlarda geri dönülmez hasarlar dahi oluşabilir.

Cerrah olarak zaman zaman değerini bilmediğimizi düşündüğüm bir organı da özellikle hatırlatmak isterim. Bu organ ileoçekal kapaktır. İleoçekal kapak korunduğu sürece ince bağırsağın kısılmasının getirdiği olumsuzluklar azalır. Örneğin ince bağırsak transit süresi uzar, emilim için daha uzun süre kazanılır, sıvı, elektrolit ve besin kaybı azalır. İleoçekal kapağın bir diğer rolünü de örnek vererek şöyle anlatabiliriz. Şimdi örneğin sol kolonunda tümör nedeniyle tıkanıklık gelişen bir hasta hayal ediniz. Bu hastada kolonda sıvı ve gaz birikimi ciddi bir miktara dahi gelse ve hatta zaman

zaman çekum serozasında çatlamlar dahi olsa ileoçekal kapağın bu birikintiyi ve yüksek basıncı ince bağırsağa mümkün olduğunca geçirmediğini görmeniz sürpriz olmaz. İleoçekal kapağın kolondan ince bağırsağa geçişi sınırlandırmasının daha önemli bir yararı da kolondaki bakteri kolonizasyonunu ince bağırsağa sokmamaya çalışmasıdır. İşte ileoçekal kapağın korunamadığı vakalarda kolon florasının ince bağırsağı da kolonize etmesi ile sindirim ve emilim bu bölgelerde bozulur. Sonuçta sanki bu kolonize bölgeler de adeta ince bağırsak fonksiyonu açısından yok hükmündedir. Bunun klinik tercümesi ise ishalin, sıvı, elektrolit kaybının artması ve besin emiliminin daha da azalmasıdır. Bunları anlatırken ileoçekal kapağı olduğundan daha önemli bir duruma da sokmamak gerekir. Örneğin bir çalışmada, ince bağırsak uzunluğuna hiç dokunmadan sadece ileoçekal kapağın çıkarılması dırımında ince bağırsak transit süresinin değişmediği de gösterilmiştir.²⁰ Muhtemeldir ki, kolon gibi, ileoçekal kapağın fonksiyonunu da önemli hale getiren de ince bağırsağın kısılması halidir.

Kolonun tam ve fonksiyonel olmasının ince bağırsak kısılmasını daha kolay tolere edilmesini sağladığını yukarıda söylemiştik. Yapılan bir çalışmada ince bağırsak eksilmesi sonucu kolona geçen sıvının artması halinde kolonun su emilim kapasitesini normalin 5 katına kadar artırabildiği gösterilmiştir.¹⁵ Kolon normalde sindirim enzimi içermesi ya da sindirime katkıda bulunması söz konusu değildir ancak, ince bağırsak fonksiyonunun bozulması ve besin maddelerinin kolona normalden fazla geçmeleri halinde kolonun bu eksikliğini taşıdığı bakteriler tamamlar. Sindirilmeden kolona ulaşan karbohidratlar başta olmak üzere tüm gıdalar bakteriler tarafından az ya da çok değişime uğratılırlar. Hatta kolona ulaşan butirat, propiyonat ve asetat gibi kısa zincirli yağ asitleri kolon epiteli tarafından emilir ve yakıt olarak bile kullanılırlar. Kolon anastomozlarının beslenmesini sağlamak amacıyla bu yağ asitlerinin kolon içine verilmesini geçmişte deneyenler dahi olmuştur. Kolon hücrelerinin bu maddeleri kullanmalarının yanı sıra aynı bir ince bağırsak hücresi gibi bu maddeleri emerek portal dolaşıma verdiği ve gereğinde kısıtlı miktarda da olsa bunun da beslenmeye bir katkı sağlayabileceği gösterilmiştir.¹⁶ Öte yandan kısa bağırsak sendromlu hastalarda kolonun katkısı ile ürolithiasis gelişiminde artış olur. Burada oluşan taşlar

kalsiyum oksalat taşlarıdır. Oksalat normalde ince bağırsakta kalsiyum tarafından bağlanarak kolona suda erimez halde geçer. İnce bağırsağın kısalmaması durumunda ise sindirim ve emilimi bozularak ince bağırsak lümeninde yüzen yağ asitleri serbest kalsiyumu bağlarlar. Sonuçta oxalata ise bağlanabileceği yeterli serbest kalsiyum kalmaz ve bağlantısız kalan oksalat molekülleri suda erir vaziyette kolona ulaşır ve buradan da su ile birlikte emilerek önce kana oradan da idrara geçerler. Bazen kanda ve idrarda düzeyi çok yüksek miktarlara ulaşan oksalat miktarları ile karşılaşılır ki, bu durumlara hiperoksalemi ve hiperoksalüri de denilebilir. İdrarda atılan kalsiyum ile birleşerek oluşan kalsiyum-oxalat kristallerinin yapımına, bağırsaktan emilimi azaldığı için idrardaki kalsiyum miktarını artıran vitamin D avitaminozu da katkıda bulunur. Sonuçta idrar yollarında taş oluşumu için bol bol kalsiyum-oxalat kristalleri ortaya çıkmış olur ve klinik olarak da tüm komplikasyonları ile birlikte tekrarlayan kronik bir ürolithiasis tablosu izlenir. Son zamanlarda yaygınlaşan bariatrik cerrahi ameliyatları için bir seçenek olan jejunioileal by-pass işleminden sonra hemen hemen her 3 hastadan birinde ortaya çıkan bu komplikasyon kısa bağırsak sendromunu da anlamamıza yardımcı olmuştur. Benzer bir durum da safra tuzu emiliminin azalması ile bileşimi değişen safra salgısının kısa bağırsaklı hastalarda daha sık safra taşı oluşumuna yol açmasıdır.¹⁷

Kısa bağırsak sendromunu incelerken bir yandan

malnütrisyonu doğru olan yıkıcı gidişi bir yandan da organizmanın bu gidişe karşı direnişini ve adaptasyonunu birlikte incelemek gerekir. Genelde bu gidişat 3 dönemde incelenir.

Birinci dönemde bağırsak kaybı henüz olmuş ve herhangi bir adaptasyon da gelişmediği için hızlı bir kötüleşme izlenir. Yaklaşık 3-4 ay süren bu dönemde malabsorsiyona bağlı sıvı ve elektrolit kaybı ile birlikte gelişen malnütrisyon belirtileri ortaya çıkar. Sıvı kaybı günde 6-8 litreye kadar yükselebilir. Hastalarda bu dönemde laboratuvara baktığınızda karaciğer enzimlerinde ve bilirubinde yükselme dikkati çeker. Ardından gelen 2.dönem adaptasyon dönemidir ve aslında bağırsağın kaybını takiben 2-4 gün sonra başlar ve bazen tam adaptasyonun tamamlanması 12 hatta 18 ayı bulur. Yeni anatomik duruma adaptasyonun % 90'ı işte bu dönemdir. Fizyopatolojik açıdan bakıldığında bu dönemde ince bağırsak villuslarında hiperplazi, kript derinliğinde artış ve bağırsak lümen çapında genişleme meydana geldiği izlenir.

Üçüncü dönem ise idame dönemidir. Bu dönemde artık ince bağırsakların emme kapasitesi maksimuma ulaşır.

Bu üç dönemi özetleyen Tablo 2 aşağıda yer almaktadır.

Tedavi

Tedavinin başlangıcı ince bağırsağın kaybedildiği andan itibaren. Postoperatif dönemde özellikle

Tablo 2.

Dönem	Başlangıç	Özellikleri	Bitiş
(I) Akut dönem	Bağırsak kaybindan hemen sonra	<ul style="list-style-type: none"> • Ostomi çıkışı 6-8 litre/gün • Kritik derecede sıvı ve elektrolit kaybı ve bozuklukları • Şiddetli emilim bozukluğu • Hipergastrinemi • Hiperbilirubinemi 	1-3 ay
(II) Adaptasyon Dönemi	Bağırsak kaybindan 2-4 gün sonra	<ul style="list-style-type: none"> • Adaptasyonun % 90'ı bu dönemdedir • Enterosit ve villuslarda hiperplazi • Kript derinliklerinde artış • Bağırsak çapında genişleme, boyca uzama • Bağırsak yüzey alanında artış 	1-2 yıl
(III) İdame Dönemi	II.dönemden sonra	<ul style="list-style-type: none"> • Bağırsakların emici kapasitesi maksimuma ulaşmıştır • Metabolik ve nütrisyonel homeostaz olabildiğince sağlanmıştır 	Hayat Boyu

yukarıda tanımlanan akut faz süresinde hastaları bekleyen en büyük tehlike dikkatten kaçan sıvı ve elektrolit tedavi yanlılarıdır. Sıvı ve elektrolit replasmanının genel bir ilkesi olarak, mide sıvısı kaybı litreye 10 meq potasyum eklenen izotonik NaCl ile, pankreatik ve üst ince bağırsak sıvıları ise litreye 20 meq potasyum ve 10 mmol magnezyum eklenen Ringer Laktat ile replase edilir. Kayıpların şiddetli olduğu vakalarda en güvenilir yol, elektrolitlerin laboratuvar takibinin günlük olarak yapılmasıdır. İdrarın yakın takibi ve gerekirse santral venöz basınç takibi, verilen sıvının monitorize edilmesi için güvenilir parametrelerdir.

bağırsağın kaybindan 2 gün sonra başladığına inanılan adaptasyon döneminin başlamasından sonra erken dönemde yüksek viskoziteli elemental diyet temin edilebiliyorsa bunun özellikle de intraluminal olarak başlanmasında yarar olduğuna inanılır. Böyle bir yaklaşımın hem parenteral nütrisyonla verilmesi gereken miktarları azaltabileceğine hem de parenteral süreci kısaltacağına inanılır.

Bir yandan kayıpları yerine koyarken bir yandan da kayıpları azaltıcı tedaviyi organize etmek gerekmektedir. Bu tedaviyi organize ederken öncelikle kısa bağırsak sendromunun hastanın özelindeki durumuna göre adeta ölçüsünü alarak bir elbise dikmeye benzer şekilde düzenlenmesi şarttır. Jejunumun kaybı ileuma göre daha az safra tuzu emilim bozukluğu ve dolayısıyla ileumun kaybına göre daha yağ emilim bozukluğu ile seyreder. Ortaya çıkan steatore ve ishalin şiddeti yukarıda izah ettiğimiz gibi sadece ince bağırsağın değil, kolonun uzunluğu ile de ilgilidir. Eğer safra tuzlarının kolona bolca geçtiği ve kolondan da sıvı kaybını provoke ettiği çok şiddetli bir ishal durumu ile karşı karşıya isek, öncelikle ishalin şiddetini azaltıcı manevralara girmek gerekir. Safra tuzlarının kaybı ile yağ emilimi de bozulacağı için bu ishal aynı zamanda yüksek miktarda sindirilmemiş yağ da içerecektir (steatore). Bu durumdaki hastalara çok uzun süredir başarı ile uygulanan tedavi, hem safra tuzlarının salınımını azaltacak şekilde yağdan fakir diyet, hem de bağırsağa geçen safra tuzlarını bağlayacak reçineler örneğin kolestiramin verilmesidir.¹⁸ Bu şekilde ishalin yavaşlaması ile tüm tabloda olumlu yöne dönüş sağlanabilir.

İnce bağırsak kaybı çok uzun olan hastalarda bile ortaya çıkan beslenme yetersizliğinde ilginç bir nokta,

kısa bağırsak sendromunda protein emiliminin en az bozuluyor olmasıdır. Tüm ileumun ve kısmen de jejunumun kaybedildiği 30 ila 100 cm jejunum kaldığı durumlarda yağ ve karbonhidrat emiliminin %50-75 oranında azaldığı gösterilmiştir.¹⁹ Öte yandan aynı hasta grubunda azot emiliminin ise normal ince bağırsağın %80'i oranında devam ettiği gösterilmiştir. Bu arada kalsiyum, magnezyum, çinko ve fosforun da emilimi bozulduğu halde bu bozulma oranları klinik gidişata aynı oranda yansımaz. Çok kısa ince bağırsakların dahi bu elektrolitlerin emilimini yüksek oranda sağlayabildiği gösterilmiştir.¹⁹ Eski literatüre bakıldığında ileçekal kapaktan proksimale doğru ince bağırsakların üçte birinin çıkarıldığı durumlarda dahi protein-enerji malnütrisyonu ortaya çıkmadığı söylenmektedir. Yine de bu denli uzun ince bağırsak kaybı olan hastalarda uzun dönemde yetersizlikleri önlemek için, her ne kadar hasta enerji ve azot gereksinimini sağlayabiliyor olsa dahi, elektrolit ve diğer elementlerin genellikle parenteral replasmanı gerekli olmaktadır.

İshalin diyet ve kolestiraminle kontrolünü sağlamaya çalıştıktan sonra, diğer tedavilerle bu amaca katkı sağlanır. Yukarıda kısa bağırsakta gastrin salgısının nasıl arttığı ve bunun da mide sekresyonunu nasıl artırdığı anlatılmıştı. İşte hem mide motilitesini azaltmak hem de bağırsak motilitesini provoke edecek hiperasiditeyi azaltmak amacıyla proton pompa inhibitörlerinden yararlanılır. Bu amaçla ince bağırsak rezeksiyonunu takiben başlanan örneğin intravenöz pantoprazol, rutin olarak devam ettirilir. Mide sekresyonunu ve motilitesini azalttıktan sonra bir sonraki hedef aynı işi basraklarda yapmaktır. Bu amaçla loperamid, difenoksilat ve bunların yeterli olmadığı durumlarda da kodein ve atropin maksimum dozlarda kullanılabilir.²¹

İshalle kayıpları tüm bu yollarla azalttıktan sonra artık bağırsaklar yoluyla hastanın beslenmesini düşünmenin zamanı gelmiştir. En az miktarda bağırsağı kalmış olan hastalarda dahi en kolay tolere edilen, ishal beklere verilen oral rahidrasyon sıvılarında olduğu gibi izotonik glikoz-elektrolit solüsyonlarıdır. Tipik bir oral rehidrasyon sıvısının her bir litresinin içeriği 100 mmol glüköz + 60 mmol NaCl +60 mmol sodyum sitrat şeklindedir.²² Daha sonra yavaş yavaş hastaya yemek de verilirken her öğünde 10-15 gr'lık tuz tabletleri de yedirilmek suretiyle hem su ve glüközün emilimi

artırılmaya hem de hipertonic sekresyonlar baskılanmaya çalışılarak adaptasyon hızlandırılmaya çalışılır. Yani özellikle adaptasyon dönemindeki beslenme sırasında kısa bağırsaklı hastaya tuzlu beslenmesi tavsiye edilmelidir.

Orta uzunlukta bağırsağı olanlarda örneğin sadece 100 cm'den daha az jejunumu kalmış hastalarda ağız yoluyla verilecek gıda ve sıvılar kaybı artırır. Bu tür hastalarda özel bir planla beslenme gerekir. Önce yukarıdaki gibi karbonhidrat ve elektrolitlerden oluşan karışım az miktarlarda verildiğinde iyi absorbe olduğu izlenir. Ardından tedricen uyarılma sağlanmaya çalışılır.

Kısa bağırsaklı hastalara verilen diyetler laktozsuz olmalıdır zira bir hastada bağırsak kısalıkça laktoz miktarı da azalır.

Herşeye rağmen adaptasyonun 3. döneminde de hayat boyu gerekebilecek parenteral beslenme gerekebilir. Kimi hastalar daha şanslı olabilir ve bunlarda nütrisyonel ve metabolik hemostazı sağlamak için kısa ve sık yemekler ile ağız yolu ile alınan besin ekleri yeterli olabilir. Bu hastalarda en sık yetersizliği görülen vitamin ve mineraller A, B-12 ve D vitaminleri ile magnezyum ve çinko mineralleridir. Hastaların özellikle uzman bir diyetisyen eşliğinde düzenli olarak başta bu vitamin ve mineral eksiklikleri olmak üzere tüm malnütrisyon tehlikeleri açısından klinik ve laboratuvar olarak ve ömür boyunca düzenli izlenmeleri şarttır.

Bu noktada birkaç satır da ince bağırsak naklinden söz etmek gerekir. 2009 rakamlarını içeren İngiltere devlet transplant kayıtlarında bu iş için müsaade verilmiş 4 hastanede toplam 91 vaka yapılmış ve uzun dönem sonuçlarının yıllar içinde düzelmekte olduğu bildirilerek henüz genel bir sağkalım analizi açıklanmamış

durumdadır. Amerika ve Kanada'daki münferit merkezlerden de gerek izole ince bağırsak gerekse karaciğerle birlikte ince bağırsak nakilleri ile ilgili seriler dikkati çekse de halen delil niteliği taşıyacak uzun dönem sonuçları gösteren yayına rastlanmamıştır. Ancak 2008'de ABD ve Kanada'da toplam 185 ince bağırsak nakli yapılmış, 2009 itibarıyla de 221 hasta bekleme listesine alınmıştır. Bu sayılarda gerek donör sayısı ve organizasyonundaki artış gerekse immünsupresyon tekniğindeki gelişmeleri düşündüğümüzde yakın gelecekte artışlar olması sürpriz olmaz. Muhtemelen 5 yıla kadar da sağkalım eğrileri ortaya çıkar ve kısa bağırsak sendromu tedavisinin gideceği doğru yön de çizilmiş olur. Halen ince bağırsak yetmezliği diye de adlandırılabilir kısa bağırsak sendromu gelişmesi halinde ilk tedavi seçeneği parenteral beslenmedir. Öte yandan, rutin tedavi seçeneği olmasa da aşağıdaki 3 sorundan biri olan hastaya ince bağırsak nakli önerilebileceği de kabul edilmektedir. Bu sorunlardan birincisi parenteral beslenmeyi komplikasyonları veya başka bir nedenle yapamadığımız hastalar, ikincisi, kısa bağırsak sendromunun getirdiği sosyal yaşam şartlarına adapte olma yeteneği gösteremeyen hastalar ile son olarak da inoperable kronik intestinal obstrüksiyon veya mezenter tümörü gibi hastalıkları olup ameliyat edilmemeleri halinde ölüm riski yüksek hastalar. Hasta seçimi kriterleri de ince bağırsak naklinin durumunu yeterince açıklamaktadır. Tecrübeli merkezlerde 1 yıllık hasta sağkalım oranının %90'larda olduğu bağırsak survivinin ise ilk yıl %70'lerde 2. Yıl %50'lerde olduğu genelleme yapılabilir.²³

Kaynaklar

1. Bruewer M, Utech M, Rijcken EJ, Anthoni C, Laukoetter MG, Kersting S, Senninger N, Krieglstein CF. Preoperative steroid administration: effect on morbidity among patients undergoing intestinal bowel resection for Crohn's disease. *World J Surg.* 2003 Dec;27(12):1306-10. Epub 2003 Oct 28.
2. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Pemberton JH, Wolff BG, Young-Fadok T, Harmsen WS, Schleck CD, Sandborn WJ. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol.* 2004 May;99(5):878-83.
3. Parker MC, Wilson MS, Menzies D, Sunderland G, Clark DN, Knight AD, Crowe AM; Surgical and Clinical Adhesions Research (SCAR) Group. The SCAR-3 study: 5-year adhesion-related readmission risk following lower abdominal surgical procedures. *Colorectal Dis.* 2005 Nov;7(6):551-8.
4. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jan;17(1):471-8. doi:10.1002/ibd.21417. Epub 2010 Aug 19.
5. Weser E. Nutritional aspects of malabsorption: short gut adaptation. *Clin Gastroenterol.* May 1983;12(2):443-61.
6. Lennard-Jones JE. Indications and need for long-term parenteral nutrition: implications for intestinal transplantation. *Transplant Proc.* Dec 1990;22(6):2427-9.
7. Vanderhoof JA, Langnas AN. Short-bowel syndrome in children and adults. *Gastroenterology.* Nov 1997;113(5):1767-78.
8. Sellin JH. Intestinal electrolyte absorption and secretion. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisinger MH. Sleisinger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1998:1451-1471.
9. Ladefoged K, Hessov I, Jarnum S. Nutrition in short-bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1996;216:122-31.
10. Nightingale JM, Lennard-Jones JE. The short bowel syndrome: what's new and old?. *Dig Dis.* 1993;11(1):12-31.
11. Moreno JM, Planas M, Lecha M, et al. [The year 2002 national register on home-based parenteral nutrition]. *Nutr Hosp.* Jul-Aug 2005;20(4):249-53.
12. Granot E, Korman SM, Sallon S, Deckelbaum RJ. "Early" vs. "late" diagnosis of celiac disease in two ethnic groups living in the same geographic area. *Isr J Med Sci.* 1994 Apr;30(4):271-5.
13. David E. Beck, Patricia L. Roberts, Theodore J. Saclarides. *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery: Second Edition - 2011 - ch 31.* Pp.519.
14. Clarke RM. Diet, mucosal architecture and epithelial cell production in the small intestine of specified-pathogen-free and conventional rats. *Lab Anim.* 1975 Jul;9(3):201-9.
15. Phillips SF, Giller J. The contribution of the colon to electrolyte and water conservation in man. *J Lab Clin Med.* May 1973;81(5):733-46.
16. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut.* 1987 Oct;28(10):1221-7.
17. Singh D, Laya AS, Clarkston WK, Allen MJ. Jejunioleal bypass: a surgery of the past and a review of its complications. *World J Gastroenterol.* 2009 May 14;15(18):2277-9.
18. Hoffman AF, Poley JR. Role of bile acid malabsorption in the pathogenesis of diarrhea and steatorrhea in patients with ileal resection. I. Response to cholestyramine or replacement of dietary long-chain triglycerides by medium-chain triglycerides. *Gastroenterology* 1972;62:918-34.
19. Woolf GM, Miller C, Kurian R, Jeebhoy KN. Nutritional absorption in short bowel syndrome: evaluation of fluid, calorie, and divalent cation requirements. *Dig Dis Sci* 1987;32:8-15.
20. Fich A, Steadman CJ, Phillips SF, Camilleri M, Brown ML, Haddad AC, et al. Ileocolonic transit does not change after right hemicolectomy. *Gastroenterology* 1992;103:794-9.
21. Nightingale JM. Management of patients with a short bowel. *Nutrition* 1999;15:633-7.
22. McIntyre PB, Wood SR, Powell-Tuck J, Lennard-Jones JE. Nocturnal nasogastric tube feeding at home. *Postgrad Med J* 1983;59(698):767-9.
23. Thomas M. Fishbein, Intestinal Transplantation. *N Engl J Med* 2009; 361:998-1008.

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA BESLENME DESTEĞİ

Dr. A. Sadık Kılıçturgay

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) tekrarlayan ataklar ve remisyon dönemleri ile seyreden etyolojisi bilinmeyen kronik bir hastalıktır. Günümüzde sosyoekonomik gelişmeye paralel olarak insidansı gittikçe artmakta ve batı toplumu diyeti, sigara alışkanlığı, oral kontraseptif kullanımı ve stres gibi faktörlerin bu klinik tablonun oluşmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Beslenme ve İBH arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Bağırsak lümenindeki antijenlerin kaynağını oluşturan diyetin, İBH immunopatogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmekteyse de, İBH etyolojisinde primer etkiyi diyetteki antijenlere karşı oluşan antikorların mı oluşturduğu ya da intestinal inflamasyona sekonder olarak mı oluştuğu tam net değildir. Diğer önemli bir nokta ise bu hastalarda malnütrisyon ya da birtakım spesifik besin maddelerinin yetersizliğinin sıklıkla görülmesidir. Bu nedenle beslenme rejimi, bir yandan malnütrisyonundaki hastanın normalleştirilmesi ve aktif hastalığın tedavisinde rol alırken, diğer yandan İBH etyolojindeki bir risk faktörü olabilir.^{1,2} İBH içinde önemli bir yer tutan Crohn hastalığı distal ileum başta olmak üzere, gastrointestinal sistemin herhangi bir yerini tutan ve etyolojisi bilinmeyen kronik bir hastalıktır. Çoğu kez malnütrisyon ile beraberdir ve hastaların %80'den fazlasına hayatlarının bir döneminde çeşitli nedenlerden dolayı cerrahi uygulanması gerekir.^{3,4} Bu nedenle hem bu hastaların uzun dönemli izlemleri,

hem de cerrahi girişim sırası/sonrasında nütrisyonel açıdan değerlendirilmeleri ve desteklenmeleri olası komplikasyonların engellenebilmesi açısından çok önemlidir. Crohn hastalarında özel nütrisyonel destek rejimleri ile gerek hastalığın akut dönem tedavisinin yapılabilmesi, gerekse remisyonun daha uzun süre devam ettirilebilmesi de diğer önemli bir noktadır.^{5,6}

Ülseratif kolit ise özellikle kolonu tutan ve nütrisyonel destek yönünden Crohn kadar ön planda olmamakla birlikte, benzeri kavramların geçerli olduğu bir İBH'dır. İBH'da nütrisyonel sorunlar her an yaşanabilirse de esas sorun hastalığın aktif döneminde görülmektedir. Remisyon döneminde hastanın beslenme durumunu etkileyecek kısa bağırsak, yüksek debili fistül ya da belirgin bağırsak darlığı olmadıkça genelde sorun yaşanmaz. Bu hastalardaki nütrisyonel destek indikasyonları Tablo 1'de görülmektedir.⁷

Malnütrisyonun Tedavi Edilmesi ya da Önlenmesi:

İnflamatuvar bağırsak hastalarında görülen malnütrisyonun patofizyolojisi Tablo 2'de özetlenmektedir.⁸ Tüm bu faktörler tek başına veya farklı kombinasyonlarla malnütrisyonu neden olurlar. Bunların içinde en önemlisi azalmış oral alımdır. İnflamatuvar bağırsak hastalarının büyük bir kısmı semptomlarını azaltmak için diyetlerini modifiye ederler (az fiber, sınırlı sebze ve meyve gibi). Bu dengesiz

Tablo 1. İBH’da nutrisyonel destek indikasyonları.⁷

- Malnütrisyonun tedavi edilmesi ya da önlenmesi
- Aktif dönem tedavisi ve perioperatif nutrisyonel destek
- Remisyonun sürdürülmesi
- Spesifik durumlarda semptomatik tedavi

diyet nutrisyonel yetersizliklere neden olacaktır. Sıklıkla görülen nutrisyonel yetersizliklerin sunulduğu Tablo-3’ten de anlaşılacağı gibi, birtakım vitamin ve eser element yetersizlikleri ve bunların oluşturacağı klinik tablolar oldukça yüksek oranlarda görülmektedirler. Bu nedenle İBH’da nutrisyonel durum değerlendirilmesi mutlak yapılmalı, hastalar yakından izlenmelidir. Standart değerlendirme için boy, kilo, diyet düzeni, hemoglobin ve hematokrit değerleri her muayenede bakılırken, kısa bağırsak sendromu-fistül gibi özel durumlarda ayrıca spesifik değerlendirmeler de yapılmalıdır. Bundan dolayı diyetin belli aralıklarla kontrol edilmesinin ve özellikle mikronütrient yetersizliği ile protein-enerji malnütrisyonun gelişip gelişmediği açısından yakın takibin çok büyük önemi vardır. Bu hastalar için önerilen değerlendirme şeması Tablo-4’de verilmektedir.^{7,9}

Mikronütrientler: Hastaların büyük bir kısmında “Eser element ve vitamin” takviyesi gerekmektedir. Özellikle demir eksikliği sık görülür ve hemoglobini 10 gr/dl’nin altındaki her hastada oral demir desteği başlanmalıdır. Bu yolla yeterli başarı elde edilemez ise IV demir infüzyonu (2-4 doza bölünmüş 200-400 mg) yapılmalıdır. Ülseratif kolitli hastalarda bazı otörler bu değer 12 gr/dl olması gerektiğini ve bu hastalara mutlaka demir ve folat desteği verilmesi gerektiğini belirtmektedirler.¹⁰ Özellikle ciddi ya da aktif haldeki Crohn hastalığında vitamin-D ve kalsiyum eksikliği de sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Bu hastalarda çoğu kez görülen laktuloz intoleransı nedeniyle süt ve süt ürünleri kullanımı da kısıtlı olmakta ve sonuçta kalsiyum yetersizliği daha da belirginleşerek, kemik dansitesinde azalma oluşmaktadır. Ayrıca bu hastaların tedavileri için kullanılan steroidler de bir risk faktörü oluşturmaktadır. Bundan dolayı kemik dansitometri ölçümleri yapılmalı, parenteral vitamin-D ve oral kalsiyum verilmelidir. Bu arada distal ileumu tutulmuş veya rezeke edilen hastalarda ve özellikle sulfasalazin tedavisi sırasında (emilimlerini engeller), B12 vitamini ve folik asit eklemeleri yapılmalıdır. Çinko desteği de

Tablo 2. Malnütrisyonun patofizyolojisi.⁸

Mekanizma	Etki
Azalmış gıda alımı	Anoreksi Abdominal ağrı, bulantı, kusma Kısıtlanmış diyet İlaçlar
Besinlerin malabsorbsiyonu	İnflamasyon, rezeksiyon ve fistüller nedeniyle bağırsak emilim yüzeyinin azalması
Bağırsak yoluyla kaybın artışı	Eksudatif enteropati⇒Protein kaybettirici Gizli/belirgin kanamalar⇒Demir yetersizliği Diyare⇒Zn,K,Mg kaybının artışı Stetore⇒Yağ ve yağda eriyen vitaminlerin yetersizliği, Zn, Mg, Ca, Cu düzeylerinde azalma
Hipermetabolik durum	İstirahat enerji Harcaması (REE) artışı
İlaç etkileşimleri	Anoreksi, bulantı, proteoliz, besinlerin emilim/kullanımında değişiklikler

bu hastalar için oldukça önemlidir. Selenyum başta olmak üzere başka eser element yetersizliklerinin de sık görüldüğü unutulmamalıdır (Öneri derecesi Grade-C).^{5,10}

Protein-enerji malnütrisyonu (PEM): Özellikle Crohn hastalarında gerek yetersiz oral alım, gerekse malabsorbsiyon ve protein kaybettirici enteropati, PEM’in çok belirgin olarak görülmesine neden olmaktadır. Bu durum ülseratif kolitli hastalarda Crohn hastalarına göre daha az ortaya çıkarsa da aktif hastalık sırasında belirgin bir malnütrisyon olabilir.¹⁰ Genel olarak bu hastalarda Marasmik tip PEM gelişeceği için antropometrik ölçümler kesinlikle fikir verecektir. Diyareye bağlı olarak gelişebilecek dehidratasyon yanıltıcı bir şekilde yüksek albumin düzeylerinin saptanmasına yol açabilir. Çocuklarda gelişme geriliği görülür. Sadece büyüme oranında bir yavaşlama görülse bile ciddi malnütrisyon belirtisi olarak kabul edilmelidir. PEM’in gerek önlenmesi, gerekse tedavi edilebilmesi için mümkün olabilecek tüm hastalarda “Enteral Nutrisyon” (EN) uygulaması önerilmektedir (Öneri derecesi Grade-A). PEM saptandığında günlük standart diyete ek olarak 500 ml polimerik diyet uygulaması, gerek hastalığın aktivitesinin azalması, gerekse nutrisyonel durumun düzeltilmesi açısından etkilidir.

Tablo 3. İBH'da görülen beslenme eksikliği.⁶

Beslenme eksikliği	Görülme sıklığı (%)	
	Crohn hastalığı	Ülseratif kolit
Kilo kaybı	65-75	18-62
Hipoalbuminemi	25-80	25-50
Bağırsaklarda protein kaybı	75	+
Negatif hidrojen dengesi	69	+
Anemi	60-80	66
Demir yetersizliği	39	81
B-12 vit. yetersizliği	48	5
Folik asit yetersizliği	54	36
Kalsiyum yetersizliği	13	+
Magnesium yetersizliği	14-33	+
Potasyum yetersizliği	6-20	+
D vit. yetersizliği	75	+
Metabolik kemik sorunları	+	+
Çinko yetersizliği	+	+
Bakır yetersizliği	+	+
A vit. yetersizliği	11	Bildirilmedi
B-1 vit. yetersizliği	+	Bildirilmedi
C vit. yetersizliği	+	Bildirilmedi
K vit. yetersizliği	+	Bildirilmedi

Daha ciddi sorunu olan hastalarda standart EN uygulanabilir. Bu gibi hastalarda Nazogastrik (NG) tüp ya da Perkütan Endoskopik Gastrostomi (PEG) yerleştirilerek, devamlı infüzyon şeklinde EN (20 ml/s ile başlanıp 100-120 ml/s çıkılarak) başlanması önerilmektedir. Bazen hastaların gündüz standart oral beslenmelerine devam edilirken, sadece akşamları PEG yoluyla 1000 kkal civarında bir besin desteği alabildikleri gösterilmiştir. Crohn hastalarında PEG açılması fistül gelişimine yol açmamaktadır (Öneri derecesi Grade - B).^{7,10}

İBH'da tekrarlayan bağırsak rezeksiyonları sonrası "kısa bağırsak sendromu" gelişirse, uzun dönemli "Parenteral Nutrisyon" (PN) gerekebilir. Burada da standart PN kullanılmalıdır. Crohn hastalığına bağlı olarak oluşan kısa bağırsak sendromlu hastalarda uygulanan PN'nin uzun dönem sonuçları, diğer nedenlere (meszenter iskemi vs...) bağlı olarak oluşan kısa bağırsak sendromlu hastalardaki sonuçlardan çok daha iyidir. Ayrıca Crohn hastalığının aktif döneminde eğer hasta EN'yi tolere edemiyor ise veya ileus ya da

Tablo 4. İBH'da önerilen nütrisyonel izlem şeması.⁶

Parametre	Zaman aralığı
Boy	Çocuklarda her gelişte / genelde yılda 2-3
Kilo	Her gelişte
Günlük diyet listesi kontrolü	Her gelişte
Hemoglobin, eritrosit	Her gelişte
Albumin	Aktif dönemde her 14 günde 1 Remisyon döneminde yılda 1-2 kere
Ferritin	Aktif hastalıkta haftada 1 Remisyon döneminde yılda 1-2
B-12 vit., Folik asit	Terminal ileumu çıkarılmış ya da tutulmuş olgular ve sulfasalazin tedavisi sırasında
D vit / Ca / Kemik dansitesi	Her aktif dönemde Remisyon döneminde yılda 1
Eser elementler, diğer vitaminler	Doktor gerek gördüğünde

yüksek debili füstülü olan kişilerin ameliyat öncesi hazırlığı sırasında, kısa süreli PN desteği gerekebilir.⁹

Aktif Dönem Tedavisi

Aktif Crohn hastalığında steroid tedavisi birçok çalışmada esas tedavi olarak kabul edilmektedir.^{2,11} 2007 yılında yayınlanan Kohran meta-analizinde de steroid tedavisinin (179 hasta) sadece nütrisyonel tedaviye (212 hasta) göre daha etkili olduğu ve hastaları remisyonla daha erken soktuğu ortaya konmuştur.¹² (OR 0.36; 95% CI 0.23 to 0.56) Nütrisyonel tedavi hastalığın aktif döneminde steroidler kadar olmasa da, diğer ilaçlar (5-ASA) kadar etkili olup % 60-80 oranında remisyon sağlayabilir ve bu nedenle bazı otörler başlangıç tedavisi olarak nutrisyon tedavisinin kullanılmasını önermektedirler.⁶ Ancak erişkinlerde aktif hastalık sırasında intolerans oranının ciddi boyutlarda görülmesi ve steroidlerin daha etkili oluşu nedeniyle nütrisyonel destek, nadiren ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte erişkinde steroide refrakte olgularda EN'nin temel tedavi olarak kabul edildiği unutulmamalıdır (Öneri derecesi Grade-A). Çocuklarda ise durum farklıdır. EN'ye hemen hemen % 100 tolerans gösterirler ve özellikle malnütrisyon ve gelişme geriliğini tedavi etmek için nütrisyonel destek gereklidir.^{7,13} (Öneri derecesi Grade -C) Aslında plasebo ile karşılaştırılması yapılmış EN çalışması bulunmamakla birlikte, tek başına

plasebo ile elde edilen remisyon oranlarının % 40'ların altında oluşu, nütrisyonel desteğin işe yaradığını göstermektedir. EN'nin etkili olabilmesi tamamen antiinflamatuvar etkinin düzeyine bağlıdır. Özellikle bağırsak lümenindeki lipidlerin intestinal hücreler üzerinden mukozal immün sisteme sinyal gönderdiği gösterilmiştir. Enteral nütrisyon hem kısmen bağırsakların dinlenmesini ve distal bağırsak bakteri içeriğinin azalmasını sağlar, hem de anabolizmayı uyararak immun reaksiyonun değişmesinde etkili olur. Her iki etki de inflamasyonu azaltacaktır. Ayrıca bağırsak mukoza hücrelerinde proinflamatuvar sitokin düzeyinde de azalmaya yol açmaktadır.^{11,14}

Nütrisyonel yöntemin oral destek, tüple beslenme ya da PN olması sonucu etkilemese de, tüple beslenme en çok tercih edilen yöntem olduğu unutulmamalıdır. Çoğu kez tat duyusu sorunu olan bu hastalarda tüple beslenme ile ulaşılabilecek hedeflere, hastanın içerek alacağı oral destek ile ulaşmak olası değildir. EN ve ilaç tedavisi kombinasyonu ise özellikle beslenme yetersizliği olan olgular ile bağırsaklarda inflamatuvar stenozu olan olgularda kullanılmaktadır (Öneri derecesi Grade-C). PN ile bağırsakların tam olarak dinlenmesi sağlanmış olmakla birlikte PN'nin EN'ye göre daha üstün olduğu çalışmalarda gösterilememiştir. Birçok çalışma Crohn hastalarında tam bağırsak dinlenmesinin mutlak gerekeceğini ve genel olarak EN'nin kontraindikasyonunun olmadığını göstermektedir.^{10,13} Bu nedenle PN'nin, sadece EN'yi tolere edemeyen hastalarda ve çoğunlukla da EN ile arzulanan hedef doza ulaşıncaya kadar ek olarak kullanılması önerilmektedir.⁷ (Öneri

Tablo 5. İBH'da parenteral beslenme desteğinin uygulandığı durumlar.¹⁰

- Bağırsak tıkanıklığı olan alanın ilerisine tüp yerleştiremeyen durumlarda
- Kısa bağırsak nedeni ile ciddi malabsorpsiyonu olan veya sıvı elektrolit kaybı enteral yolla yerine konamayan hastalarda
- Ciddi dismotilite nedeniyle enteral beslenmenin mümkün olmadığı durumlarda
- Yüksek debili intestinal fistül yada cerrahi anastomoz sorunlarında
- Enteral beslenmeye intolerans varsa
- Enteral beslenme için bir yol sağlanamamış işe
- Toksik megakolon, masif kolon kanaması, kolon delinme (özellikle ülsertif kolit için)

derecesi Grade - B) İBH'da PN'nin uygulandığı durumlar Tablo-5 de gösterilmektedir. Ülsertif kolitli hastalarda PN, çok daha az gerekmektedir. Bu hastalarda toksik megakolon, masif kolon kanaması ya da kolon delinme olmadıkça parenteral beslenme gerekmez.¹⁰ PN'nin bu hastalara özgü bir kontraindikasyonu olmamakla birlikte, İBH'nda venöz tromboemboli oluşumunu anlamlı ölçüde arttırdığı dikkate alınmalıdır.¹⁵ Ayrıca genel olarak komplikasyonların EN'ye göre daha fazla olduğu da bilinmektedir. Kateter bağımlı sepsis, metabolik komplikasyonlar (hiperglisemi) ve karaciğer fonksiyon testlerindeki bozulma en sık karşılaşılan sorunlardır. PN uygulanan İBH olan olgularda hastane kalış süresi, maliyet ve mortalite daha yüksek bulunmuştur.¹⁶

Hazırlanan nütrisyon solüsyonlarının bolus enjeksiyonlar şeklinde uygulanması çoğu kez diyare ve bulantıya yol açacağı için hastalara 24 saatlik infüzyonlar uygulanmalıdır. 20 ml/saat ile başlanıp 2-3 gün içinde arzu edilen doza ulaşılması önerilmektedir. Standart diyetler yeterlidir. EN en az 2-4 hafta devam etmelidir. Semptomlar geriledikçe kademeli olarak oral destek artırılır (Öneri derecesi Grade - B). EN özellikle hafif ve orta şiddetteki Crohn hastalarında çok etkili bir yöntemdir. Ancak özellikle ağır, medikal tedavinin yeterince etkili olamadığı, EN'nin hasta tarafından tolere edilemediği Crohn olgularında PN uygulanmalıdır (Öneri derecesi Grade-A).⁷

Bu hastalardaki nütrisyonel destek genel olarak starvasyondaki hastalıklara yapılan destekten farklı değildir ve günlük olarak 25-35 kkal/kg enerji ile 1-1.5 g/kg protein içeriği yeterli olmaktadır. Protein kaybettiren enteropati söz konusu ise protein içeriği daha yoğun solüsyonlar kullanılmalıdır. Genel olarak amino asit içeriğinin niteliği sonucu değiştirmemektedir. 334 olgunun (10 ayrı çalışma) değerlendirildiği Kohran meta-analizi de elemental, semi-elemental ya da

Tablo 6. Ameliyat öncesi nütrisyonel desteğin indike olduğu durumlar^{*11}

- Son 6 ay içindeki kilo kaybı > % 10-15
- BMI < 18.5 kg/m²,
- SGA skoru Grade-C veya NRS ≥ 3
- Serum albumin ≤ 30 g/l (Hepatik ve renal fonksiyonlar normal iken).

*Bu durumların hepsi ciddi malnütrisyonu simgelemektedir.

polimerik formüller arasında istatistiki bir fark olmadığını ortaya koymuştur.¹²

Formüldeki yağ içeriği ile ilgili farklı önerilerle karşılaşılmaktadır. Bu anlamda 7 çalışmadaki 209 hastanın verilerinin incelendiği Kohran meta-analizinde düşük yağ içeriği (<20 g/1000 kCal) ile yüksek yağ (>20 g/1000 kCal) içeriği arasında istatistiki bir fark saptanmamıştır (OR 1.13; 95% CI 0.63 to 2.01). Bu çalışmanın subgroup analizinde ise çok düşük yağ (< 3 g/1000 kCal) veya uzun zincirli yağ asitleri (LCTG) kullanımının aktif Crohn tedavisinde daha etkili olduklarına ait bir eğilim saptanmış, ancak bu farklılık da istatistiki olarak anlamlı bulunamamıştır. Her şeye karşın otörler, bu olumlu etkinin farklı çalışmalarla araştırılmaya değer bir veri olduğunu da ifade etmektedirler.¹²

Bu hastalarda klinik tablonun ağırlığı ile paralel olarak hem alımın azalması hem de kayıpların artması (ishal/gaitadaki kayıplar) nedeniyle potasyum, magnezyum, kalsiyum ve fosfat eksikliklerinin gelişeceği ve bunların yerine konulmasının çok önemli olduğu unutulmamalıdır.¹⁰

Ameliyat öncesi nütrisyon: Aslında cerrahi tedavi bu hastalık için küratif bir tedavi şekli olmayıp, ameliyat sonrası nöksler görülebilmektedir. Ancak Crohn hastalığının doğal seyri içinde olguların % 80'inde delinme ya da bağırsak obstrüksiyonuna bağlı cerrahi bir işlem (çoğunlukla bağırsak rezeksiyonu) gerekmektedir. Bu hastaların malnütrisyonunda oldukları (çoğu kez albumin 30 gr/l'nin altında, anlamlı kilo kaybı, fiziksel ve mental fonksiyon bozukluklarının bulunduğu) dikkate alındığında birçok postoperatif komplikasyonun gelişebileceği unutulmamalıdır. Malnütrisyonun primer hastalıktan bağımsız bir şekilde komplikasyonları, infeksiyonları, hastanede kalış süresini, maliyeti ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle ameliyat öncesi nütrisyonel destek ile pozitif enerji ve nitrojen balansına ulaşılması hedeflenmelidir. Tablo-6 preoperatif nütrisyonel desteğin indike olduğu durumları göstermektedir. Bu destek mümkünse EN ile sağlanmalı ve gereken durumlarda parenteral destekler eklenmelidir. Genel olarak operasyondan önce en az 7 gün nütrisyonel desteğe başlanması ve postoperatif devam edilmesi (2 hafta) malnütrisyon bağımlı komplikasyonları azalttığı bildirilmektedir (Öneri dercesi Grade-C).^{3,4,10,17}

Tekrarların Önlenmesi, Remisyonun Uzatılabilmesi

Gerek malnütrisyon sürecinde, gerekse aktif hastalık döneminde hastalığın tekrarlamasının önlenmesi çok önemlidir. Düşük karbonhidratlı, lifden zengin diyetlerin beklendiği gibi anlamlı bir faydası bulunamamıştır. Yapılan çalışmalar tekrarlamaların özellikle hastalığın tipi (penetran tip) ve tutulum yeri (kolonik tutulum) ile ilgili olduğunu ortaya koymuştur.¹⁸ Bununla birlikte literatürde günlük beslenme rejiminde semi elementer diyet oranının %50'ler düzeyinde olmasıyla, remisyonların azaltılabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.^{19,20} Herşeye karşın hastanın yaşam kalitesini artıracak ve kendini iyi hissetmesini sağlayacak temel noktanın, hastanın iyi bir beslenme durumuna sahip olmasını sağlamaya çalışmak olduğu genel olarak kabul edilmektedir (Öneri derecesi Grade-A). Kortikosteroid bağımlı kronik aktif Crohn hastalığında uygulanan ek besinler, herhangi bir sorun oluşturmaksızın ilaç dozunda azalmayı sağlayabilir. Bu arada uzun zaman remisyonunda kalabilen (1 yılı aşkın süre) ve nütrisyonel eksiklik saptanamayan hastalarda EN ya da suplement uygulamasının herhangi bir faydası gösterilememiştir (Öneri derecesi Grade-B).⁷

Aslında birçok çalışmada "eliminasyon diyeti" uygulaması ile nökslerin önlenildiği gösterilmiştir. Akut dönemin tüp beslenmesi ile başarılı bir şekilde tedavi edilip, remisyon sağlandıktan sonra eliminasyon diyetine başlanabilir. Bu yöntemde hasta her bir etapta ek bir besin maddesini beslenmesine ekler ve herhangi bir semptomu yol açıp açmadığı (kramp tarzı ağrılar, diyare vs.) gözlemlendikten sonra uygun diyet kombinasyonu gerçekleştirilir. Birçok araştırıcı farklı besinlerin semptomları artırabileceğini göstermiştir. Sıklıkla sorunlara yol açan diyetler içinde buğdaydan yapılan yiyecekler, mısır gevreği, süt ürünleri, birtakım sebzeler (soğan, lahana), maya, domates ve turuncgiller sayılabilir.^{1,2}

Özellikle Crohn hastalarında kortikosteroid tedavinin nütrisyonel alımı pozitif etkilediği, anti-TNF tedavilerin (infliximab, adalimumab gibi) kilo alımını sağladığı gösterilmiştir.^{21,22}

Bu arada remisyonundaki Crohn hatalarının 1/3'nün fazla kilolu olabileceği de bildirilmiştir. Bu görünüm alta yatan vücut komponent değişikliklerini (esas vücut kütlesi ya da kemik kütlesindeki azalmaların gizlenmesi)

maskeleyebileceği unutulmamalıdır.¹⁰

Farmakonütrisyon; Özellikle ω -3 yağ asitlerinin (antiinflamatuar etki gösterir) kronik inflamatuvar bir süreç olan İBH'da faydalı olabileceğine dair çalışmalar vardır. Kohran metaanalizinde oral olarak uygulanan ω -3 yağ asitlerinin Crohn hastalığında remisyonun devamlılığını sağladığı gösterilmişse de, Ülseratif kolit hastalarında bu etki gözlenmemiştir.²³ Halen günümüzde ω -3 yağ asitlerinin oral olarak kullanımı için yeterli kanıt yoktur. Ayrıca ω -3 yağ asitlerinin parenteral yolla kullanımının faydalarına ait de herhangi bir veri yayınlanmamıştır.^{1,10} Glutaminin spesifik olarak bağırsak epiteli üzerinde trofik etkisi olduğu, deneysel olarak intestinal hasarı önlediği ve nitrojen balansını düzelttiği gösterilmiş olmakla birlikte, İBH'da parenteral ya da enteral olarak glutamin verilerek yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda ekstra bir olumlu etki gösterilememiştir.²⁴ Son yıllarda çocuklardaki aktif Crohn hastalığı döneminde yüksek oranda TGF- β eklenmesi ile inflamatuvar parametrelerde ve semptomlarda anlamlı bir gerileme elde edilmiş olması

dikkat çekicidir.²⁵ Buna rağmen randomize kontrollü çalışmalarda standart polimerik diyetle önemli bir üstünlüğünün gösterilememiş olması da dikkate alınmalıdır. Sonuç olarak İBH olgularında özel ürünlerin kullanılmasına gerek yoktur (Öneri derecesi Grade-B).^{7,10}

Özet

Ciddi stenoza olan hastalarda diyetdeki lif oranının düşürülmesi, gerek karın ağrısını gerekse ileus riskini azaltacaktır.

Terminal ileum rezeksiyonu yapılan ve bu nedenle safra asitlerinin emilimi bozulan hastalarda, safra asitlerinin neden olduğu aşırı diyarelerden kaçınılması için uzun zincirli yağ asitleri miktarı azaltılmalıdır.

Enteral fistülü olan hastalarda spesifik enteral nütrisyon kullanılarak fistül debisi azaltılabilir ve fistüllerin kapanması sağlanabilir. Ancak bu hastalarda standart diyetlere geçildikten kısa bir zaman sonra fistüllerin tekrar açılacağı de dikkate alınmalıdır.⁹

Kaynaklar

1. Rajendran N, Kumar D, Role of diet in the management of inflammatory bowel disease World J Gastroenterol 2010;16:1442-1448.
2. Yamamoto T, Nakahigashi M Saniabadi AR. Review article: diet and inflammatory bowel disease-epidemiology and treatment Aliment Pharmacol Ther 2009;30:99-112.
3. Caprili R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, Hommes DW, Lochs H, Angelucci E, Cocco A, Vucelic B, Hildebrand H, Kolacek S, Riis L, Lukas M, Franchis R, Hamilton M, Jantschek G, Michetti P, O'Morain C, Anwar MM, Freitas JL, Mouzas IA, Baert F, Mitchell R, Hawkey CJ, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. Gut 2006;55(Suppl 1):i36-58.
4. Yao G-X, Wang X-R, Jiang ZM, Zhang SY, Ni AP. Role of perioperative parenteral nutrition in severely malnourished patients with Crohn's disease. World J Gastroenterol 2005;11:5732-5734.
5. Goh J, O'Morain CA. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:307-320.
6. O'Sullivan M, O'Morain C. Nutrition in inflammatory bowel disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20:561-573.
7. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, X. Hebuterne X, Leon-Sanz L, Schutz T, van Gemert W, van Gossom A, Valentini L, DGEM: Lubke H, Bischoff S, Engelmann N, Thul P. : ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. Clin Nutr. 2006;25:260-274.
8. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases, World J Gastroenterol 2009;15:2570-2578.
9. Lochs H. Nutritional support in inflammatory bowel disease. In Basices in Clinical Nutrition Sobotka L., Galen Third Edition 2004, p:314-321.
10. Gossom VA, Cabre E, Hebuterne X, Jeppesen P, Krznaric Z, Messing B, Powell-Tuck J, Staun M, Nightingale J. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Gastroenterology, Clinical Nutrition 2009;28:415-427.
11. Griffiths AM. Enteral feeding in inflammatory bowel disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2006;9:314-318.
12. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007,24(1):CD000542.
13. Lochs H.: To feed or not to feed? Are nutritional supplements worthwhile in active Crohn's disease? Gut. 2006;55:306-307.
14. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K. Impact of elemental diet on mucosal inflammation in patients with active Crohn's disease: cytokine production and endoscopic and histological findings. Inflamm Bowel Dis 2005;11:580-588.
15. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenslager T, Grisar J, Machold K, Scholz S, Vogelsang H, Novacek G, Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? Gut 2004;53:542-428.
16. Nguyen G, Laveist T, Brant S. The utilization of parenteral nutrition during the in-patient management of inflammatory

- bowel disease in the United States: a national survey. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007;26:1499-1507.
17. Lochs H., Allison S, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider St, van den Berghe G, Pichard C. Introductory to the ESPEN guidelines on enteral nutrition: terminology, definitions and general topics *Clin Nutr.* 2006;25:180-186.
 18. Esaki M, Matsumoto T, Nakamura S, Yada S, Fujisawa K, Jo Y, Iida M. Factors affecting recurrence in patients with Crohn's disease under nutritional therapy. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(10 Suppl):S68-74.
 19. Takagi S, Utsunomiya K, Kuriyama S, Yokoyama H, Takahashi S, Iwabuchi M, Takahashi H, Takahashi S, Kinouchi Y, Hiwatashi N, Funayama Y, Sasaki I, Tsuji I, Shimosegawa T. Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: A randomized-controlled trial *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2006 1;24:1333-1340
 20. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K. Impact of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic recurrence after resection for Crohn's disease: a prospective, non-randomized, parallel, controlled study *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007;25:1:67-72.
 21. Mingrone G, Benedetti G, Capristo E, De Gaetano A, Greco AV, Tataranni PA, Gasbarrini G. Twenty-four-hour energy balance in Crohn disease patients: metabolic implications of steroid treatment. *Am J Clin Nutr* 1998;67:118-123.
 22. Franchimont D, Roland S, Gustot T, Quertinmont E, Toubouti Y, Gervy M, Deviere J, Van Gossum A. Impact of infliximab on serum leptin levels in patients with Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3510-3516.
 23. Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD006320.
 24. Ockenga J, Borchert K, Stüber J E, Lochs H, Manns MP, Bischofffall SC. Glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease *European Journal of Clinical Nutrition.* 2005;59:1302-1309.
 25. Dray X, Marteau P. The use of enteral nutrition in the management of Crohn's disease in adults. *JPEN,* 2005;29:S166-169.

ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

Dr. Deniz Ertem

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

Çocukluk çağında inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) büyüme, gelişme, eğitim, sosyal ve daha sonraki yıllarda iş yaşamını da etkileyen ve insidansın çocuklarda da artış gösterdiği ciddi ve kronik bir hastalıktır. Hastalığın patogenezi netlik kazanmamışsa da, kabul gören hipoteze göre hastalık genetik yatkınlığı olan bireylerde ortakçı mikroflora bakterilerine karşı gelişen, artmış mukozal inflamatuvar yanıt sonucu gelişmektedir. Tüm İBH'ların sadece %25'i çocuk yaş grubunda görülse de, bu döneme ait epidemiyolojik veriler hastalığın etyolojisinin anlaşılmasına da katkıda bulunacak, henüz çevresel bir çok faktörün olumsuz etkisiyle komplike hale gelmemiş "temiz" bir dönemdir. Bu nedenle, çocukluk dönemine ait epidemiyolojik veriler hastalığın seyrine ve ileride gelişecek hastalık fenotipini anlamayı sağlayacaktır.

İnflamatuvar bağırsak hastalığının gelişmesinde beslenme, anne sütü, ilaçlar, sosyoekonomik durum ve stres gibi birçok faktör ileri sürülmekle beraber, bunların rolü değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır. Bunlar içinde gastrointestinal ortakçı flora hem hayvan deneyleriyle, hem de klinik verilerle üzerinde en çok tartışılan durulan faktördür. Günümüzde CH'larda NOD2-ilişkili bakteri algılamayı sağlayan gendeki mutasyon ile İBH arasında ilişkinin gösterilmesi, İBH'nın patogenezinde intestinal floranın rol oynadığını göstermekte ancak hangi enterik

bakterilerin patojenik potansiyel taşıdığı veya mukozalimmün sistem tarafından tanınan bu bakterilere neden sadece İBH yatkınlığı olanlarda bir inflamatuvar bir yanıt geliştiği bilinmemektedir.

CROHN HASTALIĞI

Crohn hastalığı (CH) sıklıkla erişkin yaşta klinik bulgu veren inflamatuvar bir hastalık olup, CH olan tüm olguların yaklaşık %25'inde semptomlar çocukluk ve adölesan dönemde ortaya çıkmaktadır.¹ Bu bölümde Crohn hastalığının çocuk ve adölesan yaş grubundaki epidemiyolojisi, klinik bulguları ve günümüzde uygulanan tanı ve tedavi yöntemleri üzerinde durulacaktır.

Epidemiyoloji ve Genetik Epidemiyoloji

Tüm İBH'larının %30'u 20 yaşın altında, %20'si 10 yaşın altında %4'ü ise 5 yaşın altında tanı almaktadır.^{1,3} Çocuklarda genel olarak, İBH'ya özelde ise CH ile ilgili epidemiyolojik veriler, çocuk yaş grubunda hastalığın tanımı ve tanısal olanaklardaki farklılıklar, birçok bölgede toplum bazlı güvenilir kayıtların yeterli olmaması, olguların bazılarında zaman içinde tanıda meydana gelen değişiklikler nedeniyle erişkin olduğu kadar net ve güvenilir değildir. Bu karışıklığa neden olan faktörlere rağmen, CH sıklığı genel popülasyondaki artışa paralel olarak çocuk ve adölesan yaşlarda da artış göstermektedir.

Tablo 1. Dünyada pediatrik inflamatuvar bağırsak hastalığı epidemiyolojisini gösteren çalışmalar.

Yazar ve Ref.	Ülke	Yıl	İBH İnsidansı	Açıklama
Kugathasan ve ark. ³	Amerika	2003	İBH 7.1 CH 4.5 ÜK 2.2	Prospektif, toplum bazlı çalışma
Askling ve ark. ⁵	İsveç	1999	İBH 6.9 CH 3.8 ÜK 2.1	Retrospektif
Pozler ve ark. ⁶	Çek Cumhuriyeti	2006	CH 1.25	Kısmen prospektif, kısmen retrospektif
Auvin ve ark. ²¹⁰	Fransa	2005	İBH 3.1 CH 23. ÜK 0.8	Kısmen prospektif, kısmen retrospektif
Armitage ve ark. ⁷	İngiltere/Scotland	2001	İBH 3.8 CH 2.5 ÜK 1.3	Retrospektif
Stordal ve ark. ³⁰⁷	Norveç	2004	İBH 4.7 CH 2.7 ÜK 2.0	Prospektif
Hildebrand ve ark. ²⁰⁶	İsveç	2003	İBH 7.4 CH 4.9 ÜK 2.2	Prospektif

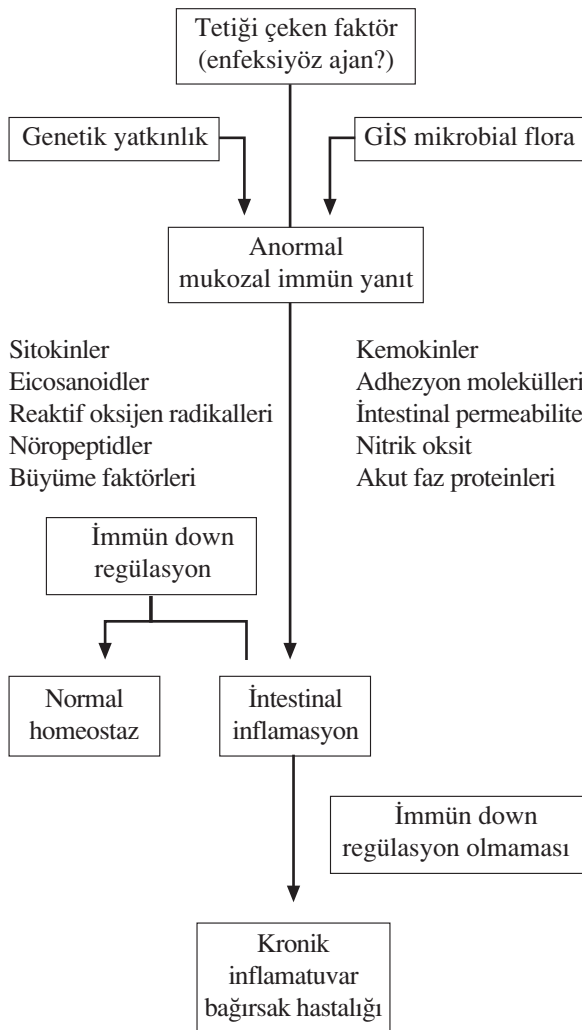
Güvenilir hastalık kayıtlarının tutulduğu kuzey Avrupa ve Amerika'dan son yıllarda yapılan çalışmalar pediatrik İBH sıklığının giderek arttığına işaret etmektedir.⁴ İsveç'de Crohn hastalığının insidansının 2.4/100.000'den 5.4/100.000'e, doğu Avrupa'da ise bu oranın 0.25/100.000 den 1.25/100.000'e arttığı görülmektedir.^{5,6} İskoç kohort sonuçlarına göre yıllar içinde ülseratif kolit (ÜK) insidansı değişmezken, 1970'li yıllardan 1980'li yıllara doğru CH insidansında 3 kat artış gözlenmektedir.⁷ Kuzey Amerika'da 1-17 yaş arasında CH insidansı 4.5/100.000 olarak bildirilmektedir.³ İBH epidemiyolojisi ile ilgili veriler coğrafi olarak kuzeyde güneye oranla sıklığı daha fazla olduğu, güney Avrupa ve Avustralya'da insidansın daha düşük olduğu, Asya, Afrika ve Güney Amerika'da İBH'nin göreceli olarak daha nadir olduğu yönündedir. Dünyada pediatrik İBH hastalarına ait epidemiyolojik veriler tablo 1'de özetlenmiştir.

İBH'nin epidemiyolojinde genetiğin yanı sıra irksal ve etnik farklılıklar da önemli rol oynamaktadır. Ebeveynlerinden birinde İBH olan çocukların yaşam boyu İBH geliştirme riski ÜK için %2, Crohn hastalığı için ise %5 olarak bildirilirken, Yahudi topluluklarda İBH riskinin artarak bu oranın %5-8'e yükseldiği bildirilmektedir.^{4,8} Aile çalışmalarında riskin birinci derece akrabalarda özellikle kardeşlerde daha yüksek olduğu ve ÜK'dan çok CH'nin ailevi bir hastalık olduğu görülmektedir.⁴ Aile çalışmalarının yanı sıra çok sayıda

ikizi kapsayan üç büyük çalışmada hem CH hem de ÜK için monozygot ikizlerde dizigotik olanlara göre konkordansın yüksek olduğu bulunmuştur.^{9,11} (%36 ve %16) Ancak monozygotik ikizlerde dahi konkordansın %100 olmaması genotipin tek başına hastalık gelişimi için yeterli olmadığını bir göstergesidir. Ebeveynlerinden ikisinde de İBH olan bireylerin erişkin yaşta İBH geliştirme olasılığı %33 olarak hesaplanmıştır.¹²

Etyoloji ve Patogenez

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit genetik yatkınlığı olan bireylerde enterik ortakçı bakterilere karşı intestinal mukozada meydana gelen kontrol dışı artmış inflamatuvar yanıt sonucu gelişen hastalıklardır. İBH'nin patogenezinde hastalığa yatkınlık sağlayan genetik faktörler ile hastalığı tetikleyen, muhtemelen mikrobiyal kaynaklı endojen veya eksojen faktörler arasındaki etkileşim, immünolojik kaynaklı kronik bir inflamatuvar sürece ve sonunda da intestinal hasara neden olduğu düşünülmektedir. İBH'nin patogenezinde konağa ait intestinal floranın yapısını ve bu floradaki ortakçı bakterilere karşı doğal ve uyarlanabilir (adaptif) immün yanıtı belirleyen genetik faktörler büyük önem taşımaktadır. CH'nin benzer genetik yapıyı taşıyan ve aynı çevresel faktörlere maruz kalan aile bireylerinde yoğunlaşması buna karşılık monozygotik ve dizigotik ikizlerde konkordans çalışmalarının sadece bazı genetik



Şekil 1. Crohn hastalığının etiopatogenezinde rol oynayan faktörler. Genetik yatkınlığı olan bireyde çevresel faktörlerle etkileşimde bulunan konağa ait intestinal flora, tetiği çeken ancak henüz tanımlanamamış bir faktörün etkisi ile beklenenin dışında anormal bir immün yanıt ve inflamasyona yol açar.

kombinasyonların hastalığın gelişmesi için yeterli zemini sağlamadığını ve çevresel faktörlerin de hastalığın oluşumuna katkıda bulunduğunu göstermektedir (Şekil 1).

Özellikle erken-İBH olgularında genetik faktörlerin daha öne çıktığı, 20 yaşın altında tanı alan olguların %30'unda aile hikayesi pozitif iken, erişkin yaşta tanı alanlarda bu oranın %13-18'lerde olduğu dikkati çekmektedir. Son yıllarda hastalıkların genomik düzeyde ilişkilerini araştıran çalışmalar özellikle İBH gibi kompleks ve poligenik inflamatuvar süreçlere yatkınlık oluşturan yeni gen mutasyonlarını ortaya çıkarmaktadır.¹⁴ Bu aday genleri araştıran çalışmalar, hastalığın

patogenezinde direkt rol oynayan spesifik mutasyonlardan çok, İBH'larda polimorfizm gösteren farklı alellerin sıklığının benzer etnik özelliklere sahip sağlıklı kişilerde görülme sıklığı ile karşılaştıran çalışmalardır.

Ancak İBH'da patofizyolojik süreç kompleks olduğundan potansiyel aday genlerin sayısının da çok fazla olacağı ön görülebilir. İlk kez *Hugot ve ark.* daha sonra İBH Genetik Konsorsiyumun çalışmaları ile 16. kromozomda IBD1 olarak adlandırılan bölgenin Crohn hastalığı geni olarak tanımlanmış, aynı lokusta NOD2 geninin tanımlanması ise CH gibi kompleks bir hastalığa genetik yatkınlık sağlayan aday gen çalışmalarının ilk sonucudur.^{14,16} NOD2/CARD15 geni 16. kromozomun IBD1 lokusunda yerleşmiş bir gen olup, bu bölgede 30 dan fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bu gende en sık görülen üç mutasyondan birinin CH için risk oluşturduğu ilk kez 2001 yılında tanımlanmıştır.¹⁷ NOD2 alellerinden birini taşıyanlarda CH gelişme riski 2-4 kat artarken, iki aleli taşıyanlarda risk 20-40 kat artmaktadır.¹⁸ CH'ların %10-30'u bu mutasyonlardan birini heterozigot, %3-15'i ise homozigot olarak taşımaktadırlar.¹⁹

NOD2 monosit, dendritik hücre, makrofaj, B ve T lenfositlerin sitoplazmasında bulunan bir protein olup, uyarıldığında hücre içinde bakterinin ortadan kaldırılmasını sağlayacak NF- κ -B aktivasyonundan sorumludur. Günümüzde NOD2 genindeki mutasyonun İBH patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılammışsa da, NOD2'nin hücrenin bakterileri tanıma ve ortadan kaldırılmasını gerçekleştiren yollarda rol aldığı gösterilmesi ve intestinal epitel tabakada antibakteriyel görevinin tanımlanması NOD2/CARD15 gen mutasyonunun CH'nın patogenezindeki fonksiyonuna ışık tutmaktadır. Ancak sağlıklı popülasyondaki bazı bireylerin de bu mutasyonları taşıdıkları göz önüne alındığında, hastalığın fenotipik tanımlanmasında farklı penetransa sahip poligenik faktörlerin ve çevresel mediatörlerin rol oynadığını göstermektedir. Erişkinlerde ve daha sonra çocuklarda yapılan çalışmalarda NOD2/CARD15 gen polimorfizmi taşıyan CH'larda ileal tutulum arasında ilişki bulunduğu gösterilmekle beraber, fenotipik olarak fibrostenoz ile giden CH ile bu gen polimorfizmi arasındaki ilişki çocuklarda gösterilememiştir.^{20,21}

NOD2/CARD15 risk alellerinin tespiti klinik pratikte önemli bir rolü bulunmamakla beraber, ÜK ile NOD2/CARD15 polimorfizmi arasında ilişki olmaması,

indetermine koliti olup henüz CH-ÜK ayırımı yapılamamış hastalarda yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Ancak ÜK fenotipinde seyreden Crohn hastalarında NOD2/CARD15 polimorfizmi daha düşük frekansta saptanmaktadır. NOD2/CARD15 risk alellerini taşıyan yüksek risk grup denilebilecek grupta dahi CH 1:100.000 sıklıkta görüldüğü kabul edildiğinde, hastalık gelişme olasılığı (penetrans) 0.04 olarak hesaplandığından, önleyici/koruyucu girişimler söz konusu olmadığı sürece aile ve toplum taramaları önerilmemektedir.

Crohn Hastalığı ile İlişkili Diğer Genler

İnterlökin 23R (IL23R) geninin kodlandığı 1. kromozomdaki bir aminoasit polimorfizminin tanımlandığı ilk çalışmadan itibaren, gerek İskoç gerekse Belçika CH kohortlarında pediatrik CH ile IL23R gen polimorfizmi arasında ilişki olduğu görülmektedir.^{22,23} Bakterilerin hücre içinde yok edilmesinde rol oynayan otofagozom yolağını düzenleyen ATG16L1 geni insan lenfositlerinin yanı sıra enterositlerde de tanımlanmıştır.²⁴ Bu gendeki mutasyon ile CH arasındaki ilişkinin tanımlandığı ilk çalışmadan sonra birbirinden bağımsız olarak Belçika ve kuzey Amerika kohortlarında bu ilişkinin sadece CH'da olduğu desteklenmiştir.^{25,26} Bu veriler CH patogenezinde hücre içi bakterilere otofajik yanıt ve konağa ait hücreyel yanıt bozukluğunun rolü olduğunu göstermektedir.

Çevresel Faktörler ve Mukozal İmmün Sistem

Crohn hastalığının gelişmesinde genetik yatkınlık sağlayan mutasyonlar şart olmadığı gibi, tek başına da hastalığın gelişmesi için yeterli olamaması çevresel faktörlerin katkısını sorgulamayı gerektirmiştir. Bunların başında patojen bir bakteri veya virüsün (*Mycobacterium Linda*, *Mycobacterium paratuberculosis*, *Rubella virüsü*) etyolojide rolü araştırılmış ancak daha sonraki çalışmalar genetik yatkınlığı olan kişilerde florada bulunan ortakçı bakterilere verilen sıra dışı inflamatuvar yanıt üzerine yoğunlaşmıştır.^{27,28}

İnflamasyon konağın farklı tehditlere karşı verdiği en önemli ortak yanittir. Gastrointestinal sistem (GİS) için dışarıdan gelip, tehdit oluşturabilecek etkenler besin antijenleri, ortakçı flora ve mikrobiyal patojenler olarak sıralanabilir. GİS'i bu yüksek miktardaki antijenik yükten koruyacak yapı mukozal immün sistemdir. Bu

noktada sorun sadece antijenik yükün fazlalığı değil aynı zamanda GİS'in çok geniş bir yüzeyle dış dünyayla temas halinde olmasındadır. Bu nedenle karşılaşılan tehde (antijen) verilecek yeterli immün yanıt, antijenin tipine, miktarına ve GİS'in bu antijen ile karşılaştığı yerleşime bağlı adaptasyonu da içerir. İmmün sistem çoğu zaman konak farkında olmadan potansiyel tehditleri ortadan kaldırırken, kontrol edilemeyen yoğun bir inflamatuvar yanıt doku hasarı ve klinik semptomlara yol açacaktır. Pediatrik İBH tanı alındığında bu inflamatuvar yanıt zaten patolojik boyutlara erişmiştir.

Gelişimsel süreçte yeni doğan ve süt çocuğunun intestinal geçirgenliği erişkinden çok daha fazladır ve kronik intestinal inflamasyonun gelişmesinde doğal (innate) immün sistemin rol oynadığını gösteren bazı kanıtlar bulunmaktadır:

1. Bakterilerin tanınması ve yok edilmesinde rol oynayan gen mutasyonları ile CH arasında ilişkinin gösterilmesi,^{14,15}
2. Doğal immün yanıt sonucu ortaya çıkan proinflamatuvar sitokinlere yönelik immün terapinin (TNF- α , anti-IL12) tedavide etkili olması,²⁹
3. CH'da bakterilere ait antijenik yapılara ve doku hasarına karşı akut inflamatuvar yanıtın (nötrofil göçü, IL8 üretimi ve kan akımı) yetersiz oluşu ve bunun GM-CSF ile düzelmesidir.³⁰

Doğal immün sistemdeki disregülasyonun yanı sıra edinilmiş (adaptif) immün yanıt disfonksiyonunun da İBH patogenezinde rol oynadığını gösteren veriler bulunmaktadır:

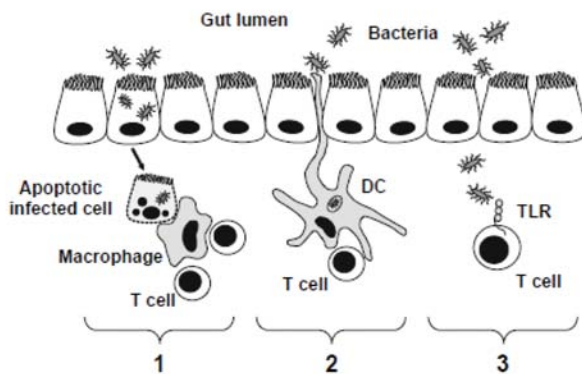
1. T hücre aktivasyonu ile oluşturulan hayvan kolit modelleri gerek histopatolojik, gerekse tedavi rejimleri açısından insan İBH'ya benzerlik göstermektedir.^{31,32}
2. İnsanlarda CH, Th1 baskın immün yanıtın en temel özelliklerini gösterirken, ÜK hastalığında ise atipik Th2 immün yanıt ön plandadır.^{33,34}
3. Hayvan İBH modellerinde endojen ortakçı intestinal bakterilere özgü T hücrelerinde klonik çoğalma ve bu T hücrelerinin aktarıldığı sağlıklı hayvanlarda da kolit oluşmaktadır.³⁵
4. İBH'ya özgü mikrobiyal antijenlere yönelik antikörlerin saptanması da intestinal floradaki bakterilere karşı edinilmiş immün yanıtta disregülasyonu destekler yöndedir.³⁶

Bütün hayvan kolit modellerinde inflamatuvar sürecin

başlaması için intestinal bakterilerin gerekmesi, çoğu hastada bakteriyel antijenlere karşı antikörlerin saptanması ve tedavide antibiyotikler ve probiyotiklerin etkili olması dikkate alındığında, gastrointestinal floranın ile intestinal epitel hücreler ve edinilmiş immün yanıtta rol alan hücreler arasındaki etkileşimin anlaşılması önem taşımaktadır. İntestinal epitel hücrelerde, lümeninde bulunan ortakçı ve patojenik bakterileri tanıyarak patojenik olanları ayırt etmeyi sağlayan reseptörler (TLR2 ve TLR4), ortakçı bakterilerin mukozada inflamasyona neden olmadan yaşamalarına olanak sağlamaktadır. Hücre içi patojenleri tanımayı ve ortadan kaldırmayı sağlayan hücre içi reseptörlerin (NOD2) antibakteriyel görevi deneysel modellerde de gösterilmiştir.³⁷ Hem TLR hem de NOD2 genlerindeki polimorfizm hücre içinde inflamatuvar süreci başlatan NF- κ B aktivasyonuna yol açmaktadır. Sonuç olarak farklı türdeki bakterilerin intestinal epitel hücreler tarafından tanınması normal bariyer fonksiyonu ve bunun idamesi için gereklidir. Ortakçı ve patojenik bakteriler gastrointestinal sisteme ait lenfoid dokudaki hücreler ile 3 şekilde temas edebilirler (Şekil 2).

1. İnfekte epitel hücrelerin apoptoz ve apoptoz sonucu ortaya çıkan bakteri ve hücre artıklarının makrofaj ve dentritik hücre gibi fagositik hücreler tarafından fagositozu ve konağa ait T hücrelerine sunulur,

2. Dentritik hücre ve makrofajların intestinal lümendeki antijenleri fagosite ederek, bakteriyel antijenler yüzeyinde MHC sınıf II molekülü bulunan T hücrelerine sunulur,



Şekil 2. Bakterilere ait antijenlerin mukozadaki T hücrelerini aktive etmede potansiyel yollar. 1) enfekte hücrenin apoptozu, 2) mukozadaki dentritik (DC) hücre tarafından lümendeki bakterilerin seçilmesi, 3) epitel hücrelerin arasından geçen bakterilerin T hücreleri ile Toll-like reseptörler (TLR) aracılığıyla tanınması.

3. T hücreler antijen sunan hücrelerin yardımı olmaksızın direkt olarak bakterilere ait antijenleri Toll-like reseptör denilen (TLR) reseptörler aracılığı ile tanıyarak çoğalması ve sitokin üretmeye başlayarak. Bakterilerin intestinal epitel hücreler tarafından tanındıktan sonra aktive hale gelen gastrointestinal lenfoid doku (GALT) ve aktive T hücrelerinden salınan sitokinler kan akımını, vasküler geçirgenliği artırıp, bölgeye daha fazla inflamatuvar hücre göçüne ve sonuç olarak infalatuvar doku hasarına neden olur.³⁸ Mukozal immün yanıtın olgunlaşması bir süreç olduğundan, çocuklara ait mukozal immün sistemi erişkinlerden ayıran en önemli fark antijene spesifik uyarlanabilen (adaptif) immün yanıtın henüz olgunlaşmamış olmasıdır. Yeni doğan bebek doğum kanalından çıkarken yuttuğu sekresyonlar vasıtasıyla gastrointestinal sistemi anaerobik bakteriler tarafından kolonize olur. Fonsiyonel T hücre ve T hücrelerine bağımlı B hücre cevabı süt çocuğu ve erken çocukluk döneminden itibaren etkin iken, T hücrelerinden bağımsız B hücre cevabının olgunluğa erişmesi yıllara yayılan bir süreçtir. Ayrıca erken çocukluk döneminde mukozal immün sistem vasıtasıyla oral yolla alınan antijenlere (örn. gıda proteinleri) sistemik yanıt oluşması erişkinlerden farklı olan bir özelliktir. Ancak çocuklarda uyarlanabilen (adaptif) immün yanıtta bu farklılığın çocukluk çağı İBH gelişimdeki etkilerinin neler olduğu henüz bilinmemektedir.

Patoloji

Anatomik dağılım

Crohn hastalığı tüm gastrointestinal sistemi tutabilen panenterik bir hastalıktır. Endoskopik biyopsiler histolojik bulguların gastrointestinal sistemin her segmentinde anormallikler olabileceğine işaret etse de, hastalığın derecelendirilmesi endoskopik ve radyolojik olarak saptanan makroskopik bulgulara dayanır. ÜK de lezyonların kesintisiz dağılım göstermesine karşılık, CH'da tüm GİS'de segmental tutulum karakteristik bir bulgudur ve terminal ileum en sık etkilenen bölgedir. Toronto'da 10 yıl süresince 386 çocuk ve adolesan hastanın ilk tanısal endoskopik ve radyolojik değerlendirmesinde %29'unda ileumun tutulduğu, %9'unda izole proksimal (ileum veya jejunum) hastalık

Tablo 2. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında makroskopik ve mikroskopik ayırıcı özellikler

	ÜLSERATİF KOLİT	CROHN HASTALIĞI
MAKROSKOPİK		
Rektal tutulum	Var	Değişken
Hastalığı yayılımı	Yaygın (atlanan alan yok)	Segmental veya yagın
Terminal ileum	Sadece backwash ileit	Sıklıkla kalınlaşmış ve daralmış
Seroza	Genelde normal	Tutulmuştur
Bağırsak duvarı	Normal kalınlıktadır	Sıklıkla kalınlaşmıştır
Mukoza	Kanamalı yüzey ve dokunmakla kolay kanama normal vasküler görünümde kayıp	Lineer ülserler ve kaldırım taşı görünümü
Psödopolip	Sık	Sık değil
Striktür	Yok	Sık
Fistül	Yok	Sık
Proksimal GIS tutulumu	Yok	Sık
MİKROSKOPİK		
İnflamasyon	Mukoza ve yüzeysel submukozaya lokalize yama tarzında tutulum ve aynı biopside fokal tutulum	Transmural tutulum
Lenfoid hiperplazi	Sık değil	Sık
Kript absesi	Çok yoğun ve yaygın	
Goblet hücre (musin) kaybı	Sık	Sık değil
Granulom	Yok	Var
Fissürleşen inflamasyon	Yok	Var
Submukozal fibroz	Nadir	Sık
Nöronal yapıda hiperplazi	Nadir	Sık
Yüzeyde villöz transformasyon	Sık	Nadir

olduğu, %20'sinde ise izole kolon tutulumu olduğu gözlenmiştir.³⁹ Üst gastrointestinal sisteme ait endoskopik biyopsiler incelendiğinde tek başına gastroduodenal tutulum nadir ise de en azından mikroskopik düzeyde özofagus, mide ve duodenal tutulum olduğu saptanmıştır.⁴⁰

Makroskopik görünüm

Crohn hastalığında makroskopik en önemli özellik bağırsak duvarının kalınlaşmasıdır. Mukozadan serozaya tam kat kronik inflamasyon ve ödem lümende daralmaya ve bağırsak ansları arasında yapışıklık oluşmasına yol açar. Mezenterde kalınlaşma ve kontraksiyon ise bağırsağın belli bir pozisyonda sabitlenmesine neden olur. Transmural inflamasyona bağlı olarak serozaya

kadar penetrasyon gösteren kronik inflamasyon bağırsağa komşuluk eden bir başka bağırsak ansına, mesaneye veya vajinaya uzanarak fistül oluşmasına neden olur. Bazen fistül ağzı bir inflamatuvar kitleye dönüşerek batın içinde infekte kitle veya apse oluşturabilir. Darlıklar ise kronik inflamatuvar sürecin önce mukozada sonra tüm bağırsak katlarında fibrotik doku proliferasyonuna yol açması sonucu gelişen bir komplikasyondur.

CH'da ilk gelişen lezyon ileum ve kolonda lenfoid dokunun olduğu bölgeye lokalize aftöz ülserlerdir. Hastalığın daha ileri aşamalarında bu ülserler derinleşip uzarken, ülser olmayan makroskopik olarak normal görünen mukozal alanlar tipik "kaldırım taşı" manzarasına yol açar. Ülserler derinleşip fissürleşerek

serozaya uzanır ve buradan da komşuluk gösteren bağırsak anslarına yayılır ama genellikle serbest perforasyona neden olmaz. Makroskopik segmental tutulum, sağlıklı görülen mukozada mikroskopik olarak saptanabilir (Tablo 2).

Mikroskopik görünüm

Crohn hastalığında endoskopik olarak normal görünen mukozada dahi mikroskopik olarak fokal ödem, lamina propria mononükleer inflamatuvar hücre artışı gözlenebilir. Hatta aynı biyopsi parçasında yama tarzında tutulum nedeniyle kronik inflamasyon olan alanın hemen yanında inflamasyonun olmadığı atlamış (skipped area) alanlar eşlik edebilir. Mukozadaki mikroskopi değişiklikler kript epitelinde polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu (kriptit), kript yapısında distorsiyon, kript apsesidir ve bunlar ülseratif kolit ve infeksiyöz kolitte saptanan bulgulara benzerlik gösterir. Bununla birlikte, submukozada histiyosit proliferasyonu, fibroz ve inflamasyonun transmural dağılımı CH'ya özgü patolojik bulgulardır.⁴¹ Lenfanjiektazi, nöronal hiperplazi ve vasküler değişiklikler CH'da sıklıkla saptanan, ÜK'da ise görülmeyen, tipik bulgulardır (Tablo 2).

Granülom saptanması CH için önemli bir patolojik bulgu olmakla beraber, biyopsi sayısı, bu biyopsilerden yapılan kesit sayısı ve granülom tanımı gibi nedenlerle mukozal biyopsi örneklerinin %20-40'ında, cerrahi rezeksiyon materyallerinin ise %60'ında granülom saptanabilmektedir.⁴¹ CH'da granülomlar daha çok submukozda, nekroz içermeyen, iyi sınırlı ve genellikle aktif inflamasyon bölgelerinden uzak yerleşimlidir. Pediatrik CH'da erişkinlere göre daha sık granülom saptanmaktadır. Çalışmalar granülomların daha çok hastalık süresi kısa olan yeni tanı almış ve genç CH'da saptandığını ve daha çok üst gastrointestinal sistemden alınan biyopsi örneklerinde bulunduğu işaret etmektedir.^{41,42} CH dışında bağırsakta granülom, birçok infeksiyonda (tüberküloz, fungal infeksiyonlar, *Chlamydia*, *Yersinia*) sarkoidozda, kronik granülatöz hastalıkta ve yabancı cisme bağlı reaksiyonlarda saptanabilir. CH'daki granülomlarda tüberküloz için tipik olan kaseifikasyon nekrozunun olmaması spesifiktir.

Klinik Bulgular

Klinik bulgular hastalığın ciddiyeti ve anatomik



Şekil 3. Perianal fissür, skin tag ve fistül ağzı (ok).

dağılımına bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte genellikle hafif ve sinsiyeyreden semptomlar bir çok kronik hastalıkta da görülebileceğinden çocuklarda semptomların fark edilmesinden sonra tanıya kadar geçen süre ortalama 5.5 ay olarak bildirilmektedir.³⁹ Hastalığın fenotipi tanıda çoğunlukla inflamatuvar hastalık tipinde olup, zaman içinde darlık gelişimiyle seyreden veya penetrasyon gösteren (fistülizan) fenotiplerden birine değişim gösterebilir.

Toronto ve İngiltere İBH veri tabanlarından elde edilen verilere göre pediatrik CH'da en sık saptanan bulgular karın ağrısı, ishal ve kilo kaybıdır ve tüm pediatrik olguların %80'inde görülür.⁴³ Karın ağrısı hastanın tek yakınması olabilir ve sıklıkla periumbilikal bölgededir. İshal sık görülen bir klinik bulgu olmakla beraber ileum ve proksimal kolona lokalize CH'da görülmeyebilir. Pediatrik CH'da kanlı ishal olguların %20-50'sinde bildirilmekte ve daha çok sol kolon tutulumu olanlarda görülmektedir.³⁹ Pediatrik CH'da daha nadir görülen klinik bulgular sıklıkla tanının konulmasında gecikmeye yol açtığından göz önünde bulundurulması gerekir. Artrit, tekrarlayan oral aftlar, tekrarlayan ateş epizodları, eritema nodozum gibi gastrointestinal sistem dışı bulguların yanı sıra, anemi, izole perianal hastalık ve belirgin büyüme geriliğinin ön planda olduğu, gastrointestinal sistem bulgularının geri planda seyrettiği hastalarda CH tanısı gözden kaçabilir.⁴⁴ Boy kısalığı, büyümede duraklama, boy kısalığına eşlik eden gecikmiş puberte gibi bulgular CH'ya ait intestinal semptomlardan önce ortaya çıkabileceği gibi başlıca klinik bulgular da olabilir.

Genç adölesanlarda sağlıklı yaşlılarına göre boy kısalığı özellikle ergenlikle gözlenen hızlı boy uzaması döneminde daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır.

Perianal lezyonlar CH'da tanısız tek klinik bulgu olabileceği gibi diğer gastrointestinal semptomlara eşlik edebilir. Çocuklarda perianal fistül, tekrarlayan perianal apse veya büyük "skin tag"ler araştırmayı ve CH'nin ekartasyonunu gerektirir (Şekil 3).

Demir eksikliği anemisi, menorajiye bağlı kayıplar dışında gastrointestinal kayıplara bağlıdır ve aksi kanıtlanana kadar diğer bulgular desteklemese de CH'nin ayırıcı tanıya dahil edilerek sindirim sisteminin araştırılmasını gerektirir.

Crohn hastalığında gastrointestinal sistem dışı bulgular kolon tutulumu olan hastalarda izole ince bağırsak tutulumu olanlara göre daha sık görülür.³⁹ Erişkin CH'nin yaklaşık üçte birinde tanıdan en az bir gastrointestinal sistem dışı bulgu tabloya eşlik eder.⁴⁵ En sık etkilenen hedef organlar cilt, kemik ve eklemler, karaciğer, gözdür ve bu sistemlere ait semptomlar çoğunlukla bağırsaktaki inflamatuvar aktivite ile paralellik gösterir. Artralji, artrit göre daha sıktır ve genelde eklem bulguları CH'da en sık görülen gastrointestinal sistem dışı bulgudur, hatta ilk bulgu olabilir ya da intestinal bulgulardan önce ortaya çıkabilir.^{45,46} Tipik olarak diz, kalça gibi büyük eklemler etkilenir ve herhangi bir deformiteye neden olmadan hastalığı tedavisi ile düzelir.

En sık görülen cilt bulgusu eritema nodozum ve pyoderma gangrenozumdur. Eritema nodozum genellikle intestinal inflamasyonun aktivitesi ile paralellik gösterirken, pyoderma gangrenozum hastalığın gidişinden bağımsız bir seyir gösterir ve tedavi gerektirir.⁴⁶

Göz bulguları episklerit, üveit erişkinlerde daha sık görülür ve genellikle kalıcı oküler hasar yol açmaz. Primer sklerozan kolanjit (PSK) daha sık ÜK hastalarında görülmekle birlikte CH'da da görülebilir. PSK bağırsak hastalığına ait klinik bulgular ortaya çıkmadan önceki ilk bulgu olabilir. Pankreatit kendi başına gastrointestinal sistem dışı bulgu olabileceği gibi duodenal CH'nin, PSK'nın veya immünesupresif tedavinin bir komplikasyonu olarak da tabloya eşlik edebilir.^{39,46} CH vasküler kompliasyonların görüldüğü inflamatuvar bir hastalıktır.⁴⁷ Trombositoz, fibrinojen, faktör V ve VII düzeylerinde artış antitrombin III

düzeyinde azalmaya bağlı hiperkoagülasyon CH'da hafif veya ciddi vasküler komplikasyonlara neden olabilir.^{39,47} Derin ven trombozu, pulmoner emboli, serebrovasküler trombozlarla bağlı nekroz gibi ciddi komplikasyonlar, koagülasyonu arttıran faktörlerdeki artışın yanı sıra ishal ve yetersiz oral sıvı alımını sonucu intravasküler volümün azaldığı durumlarda gelişebilecek ve hayatı tehdit edebilen komplikasyonlardır.

Çocukluk dönemi aktif kemik oluşumu ve büyümenin gerçekleştiği, yani kemik oluşumunda rol alan osteoblastların ve kemik absorpsiyonunda görev alan osteoklastların çalışmasıyla vücuttaki kemik kütlelerinin arttığı bir dönemdir. İBH'daki inflamatuvar süreç ve tedavi için kullanılan ilaçların yan etkileri hem kemik yapımını hem de kemiklerdeki büyüme plaklarını etkiler.^{48,49} CH'da kemik dansitesinde azalma özellikle gelişme çağındaki çocuklarda sık görülmektedir.^{46,48,49} Osteopeninin patogenezinde bir çok neden bulunmakla beraber, en önemli faktör inflamatuvar sitokinlerin kemik yapımını inhibe etmesi ve kemik resorpsiyonunun artmasıdır.⁴⁸ Yeni tanı almış ve henüz kortikosteroid tedavisi başlanmamış pedyatrik CH'nin yaklaşık %25'inde kemik dansitesinde osteoporoz düzeyinde azalma saptanmıştır.⁵⁰

Puberte döneminde kemik kütlelerinde hızlı artış olur ve bu dönemde erişilen maksimum kemik kütle yaşamın diğer dönemlerinde gelişecek osteoporoz için önemli bir risk oluşturur. Bu nedenle çocukluk çağında ortaya çıkan CH, uzun dönemde klinik osteoporoz gelişimi açısından çok önemli bir risk oluşturmaktadır. Tanı anından itibaren bazal kemik yoğunluğu ölçümü, egzersiz, vitamin D ve kalsiyum desteğinin başlanması, steroidlerin mümkün olan en düşük dozlarda kullanılması önerilmektedir. Günümüzde bifosfanatlarla tedavi, kemik dansitesi düşük erişkin CH'da sıklıkla kullanılan bir tedavi olmakla beraber bu ajanların çocuklarda kullanımıyla ilgili deneyim kısıtlıdır.

Crohn Hastalığına Bağlı Kompliasyonlar

Malnütrisyon ve büyüme geriliği

Kilo kaybı ve aşırı zayıflık İBH'da en sık görülen nütrisyonel bozukluklardır. CH'ların yaklaşık %85'inde tanıdan ciddi kilo kaybı saptanır.⁵¹ Buna neden olan faktörler arasında anoreksi, yetersiz oral alım ve

inflamasyona bağlı ihtiyacın artması ishal ile meydana gelen kayıplardan daha önemli yer tutar. Genellikle beslenme ile artan karın ağrısı ve kramplar çocuk hastalarda beslenmeyi reddetmeye veya kısıtlı miktarda besin tüketmeye neden olur. İleum ve diğer ince bağırsak segmentlerinin tutulduğu CH'larda özellikle dolaşımdaki safra asit havuzunun (ileal hastalık ve/veya bakterilerin dekonjugasyonu sonucu) ve intestinal emilim yüzeyinin azalması yağların sindirim ve emilimini bozar.

TNF- α 'nın neden olduğu anoreksi CH'larda görülen malnütriyonun belli başlı nedenleridir.⁵¹ Anoreksi ve ciddi malnütrisyonu olan kronik hastalıklarda kompensatuvar olarak istirahat halindeki enerji tüketiminin azalması beklenirken, CH'larda istirahat halindeki enerji tüketimi sağlıklı kontrollerle benzerdir.⁵² Buna inflamatuvar sitokinlerdeki belirgin artışın neden olduğu düşünülmektedir.

Pediyatrik CH'da görülen büyüme geriliğinin patogenezinde birbiriyle ilişkili birçok faktör rol almaktadır: a) İntestinal inflamasyon sonucu salınan sitokinlerin lineer büyümeyi inhibe etmesi (büyüme hormon uyarısına karşı salınan ve kemiklerdeki büyüme plakları üzerine etki ederek büyüme hormonunun boy uzama üzerine etkisini gerçekleştiren insülin benzeri büyüme faktör 1'in (IGF-1) inhibisyonu ve kemik büyüme kinetiğinin etkilenmesi), b) Yetersiz kalori alımı (gastrointestinal semptomların artması nedeniyle gıdalardan kaçınma ve sitokinlerin neden olduğu anoreksi), c) Dışkı ile olan kayıplar (mukoza inflamasyon protein kaybettirici enteropatiye hatta steatoreye neden olabilir), d) Ateş, kronik besin eksikliklerine bağlı olarak artan nütrisyonel ihtiyaç, e) Kortikosteroid tedavisine bağlı IGF-1'in inhibisyonu (kortikosteroidlerin etkisini hastalığın aktivitesine bağlı büyüme geriliğinden ayırt etmek zordur).⁵³

Kronik malnütrisyon ve kronik inflamasyon pediyatrik İBH hastaları için boy ve puberte gelişiminin geri kalması demektir. Crohn hastalığı olan çocukların 1980'li yıllardan 1990'lara büyüme gelişme takiplerinde geleneksel tedavinin klinik sonuçları görülmektedir.^{53,55} CH'da büyüme geriliğinin patogenezinin daha iyi anlaşılması ve tedavide immünomodülatuvar ve daha sıklıkla biyolojik ajanların kullanılmasına rağmen son 10 yılda pediyatrik CH'da büyüme daha iyiye gitmemektedir.^{51,53,55} Bu çalışmalarda tanı sırasında lineer büyümenin etkilenmiş olduğu ve bu gerilik ne

kadar fazla ise büyümeyi yakalamak için gereken ihtiyacın da o kadar fazla olacağını göstermektedir.

Perianal Crohn hastalığı

Crohn hastalığında hastalığın seyri süresince hastaların üçte birinde, özellikle distal kolorektal tutulumu olanlarda perianal apse ve fistül görülmektedir.⁵⁶ Büyük hiperemik skin tag ve derin anal fissürler de dahil edildiğinde pediyatrik CH'da perianal hastalık sıklığı %50-60'lara kadar artabilir. CH'da görülen fistüllerin yarısı perianal, %24'ü enteroenterik, %10'u rektovajinal yerleşimlidir.⁴⁴ Amerikan Gastroenteroloji Birliğinin raporuna göre perianal CH basit ve kompleks olarak sınıflandırılmaktadır.⁵⁶ Basit perianal hastalık genellikle dentate çizgisinin altında, yüzeysel ve intersfinkterik bölgenin distalinden orijin alır. Basit fistüllerin dışarıda görünür tek fistül ağzı vardır ve bunlara rektovajinal fistül veya darlık eşlik etmez. Kompleks olanlar ise daha yüksek (proksimal) orijindir ve birden fazla fistül ağzı olabilir, apse formasyonu, rektovajinal fistül ve anoorektal darlık gelişimi eşlik edebilir. Fistüllerin klinik seyri basit veya kompleks olmalarına göre farklı seyir gösterir. Basit olanların neredeyse yarısı spontan olarak iyileşirken, kompleks olanlarda bu nadirdir.⁵⁷

Tanı ve Tanısal Testler

Crohn hastalığında tanı, klinik bulguların görüldüğü hastalarda destekleyici radyolojik, endoskopik bulgular ve mukoza biyopsi örneklerinde tipik patolojik bulguların saptanmasının yanı sıra kronik intestinal inflamasyona neden olan diğer etyolojilerin dışlanmasıyla konulur. Özellikle *Campylobacter jejuni*, *Yersinia* ve intestinal tüberküloz infeksiyonlarının gerek kültür gerekse serolojik yöntemlerle araştırılarak dışlanması gerekir. Prospektif pediyatrik İBH kayıtlarının incelenmesi sonucu Avrupa Pediyatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Birliği (ESPGHAN) tarafından oluşturulan uzlaşma raporuna göre 4 hafta ve daha uzun süren veya 6 aylık süre içinde 2 veya daha fazla tekrarlayan karın ağrısı, ishal, hematokezi (rektal kanama), ve kilo kaybı yakınmaları olan her çocukta İBH'dan şüphelenilmelidir.^{58,59} Bunu destekleyen diğer bulgular anoreksi, artralji, kilo kaybı ve halsizliktir. Her iki İBH'da da tekrarlayan karın ağrısı, ishal, rektal kanama, ve kilo kaybı yakınmaları

görülse de, CH ve ÜK hastalığı çoğu zaman semptom bazında da birbirinden ayrılabilen hastalıklardır. Anoreksi ve kilo kaybı CH için, rektal kanama ve ishal ise ÜK için daha tipik semptomlardır. Çocuk hastalarda öykü bir çok ipucunu beraberinde getirebilir. Özofagusta ülserasyon disfaji ve ağrılı yutkunmaya; gastrit, duodenit erken doyma veya kusmaya; ince bağırsakta darlıklar batın distansiyonu, kusma ve ağrı gibi parsiyel obstrüksiyon tablosuna; alt abdomende kramp şeklinde ağrı, tenesmus ve rektal kanama rektum ve kolon inflamasyonuna işaret eden bulgular olabilir. Küçük çocuklarda ağrının ifadesi, yerleşimi her zaman güvenilir olmadığından öykü dikkatli değerlendirilmelidir.⁶⁰

Dışkı sayısı ve dışkı içeriğindeki (mukus, kan) değişiklikler tuvalet eğitimini tamamlamış çocukların aileleri tarafından gözlenen bulgular olmadığından, adölesanlar ise dışkının şekli, içeriği veya bağırsak hareketleri konusunda çoğu zaman konuşmak istemediğinden gastroenteroloğun öykü alırken zaman ayırarak öykü alması çok önemlidir. Dışkı kontinansının sağlandığı 2-3 yaşından itibaren çocuklar gece dışkı yapmazlar, bu nedenle gece dışkılama öykü alırken sorgulanmalı ve varlığında kolonun infeksiyöz ve daha sıklıkla inflamatuvar hastalıkları akla getirilmelidir. Ayrıca öyküde sık dışkı yapma, sıkışma hissi ve tenesmus rektal inflamasyona eşlik edebilecek semptomlardır ve ayrıntılı olarak CH hem de ÜK hastalarında sorgulanmalıdır.

Kilo kaybı, kilo alımında yavaşlama, büyüme geriliği, pubertede gecikme erişkinlerden farklı olarak sadece pediyatrik İBH için karakteristik ve CH'da daha sık görülen bulgulardır. Hatta sadece malnütrisyon ve büyüme geriliği bulguları ile giden olgularda anoreksi ayırıcı tanısına İBH dahil edilmelidir. İBH, bazen gastrointestinal sistem dışı veya ateş gibi nonspesifik bulgularla ortaya çıkabilir. Üç haftadan uzun süren ve nedeni bulunamayan ateşi olan çocukların yaklaşık %5'ine daha sonra İBH tanısı konulması ve İBH'nin kabaca olguların %2'sinde sadece ateş ile ortaya çıkması nedeni bilinmeyen ateşi olan çocuklarda İBH'nin ayırıcı tanıya dahil edilmesinin gerekli olduğunu göstermektedir.⁶¹ Sıklıkla artralji, bazen büyük eklemleri tutan artrit, perianal apse, apandisit taklit eden akut karın tablosu, gastrointestinal sistemden mesaneyeye veya vajinaya açılan fistül, eritema nodosum, nadir de olsa dudaklarda şişme (granulomotöz cheilitis)

CH'da oratya çıkma ilk semptom olabilir.⁴⁴

İBH'ları genetik yatkınlığı olan kişilerde görülen hastalıklar olduğundan detaylı aile öyküsü önemli ipuçlar sağlayabilir. Yeni İBH tanısı alan hastaların %10-30'unda birinci veya ikinci derece akrabalarında İBH öyküsü mevcuttur. Aile bireylerinden birinde İBH varlığı, hastalığa ait semptomların ebeveynler tarafından erken fark edilmesinde önemli bir faktördür.^{60,62}

Fizik muayenede, semptomların ayrıntılı öyküsünü destekleyecek bulgulara dikkat edilerek yapılmalıdır. Kronik hastalık anemisine ait solukluk, cilt altı yağ dokusunda azalma, ağız içinde mukozal aftlar, vücutta döküntü (eritema nodozum), ödem, batında distansiyon ve hassasiyet, kitle, organomegali, perianal hiperemi, ağrı, fissür, fistül ağzı, parmaklarda çomaklaşma İBH'nü düşündürülen semptomları olan hastalarda görülebilen, İBH için spesifik olmasa da destekleyecek periferik bulgulardır.⁵⁹

Tanıda Laboratuvar Testleri

İBH'yı düşündürülen klinik ve fizik muayene bulguları olan hastalarda bazı temel kan ve dışkı testleri, kronik inflamatuvar hastalıklara ait ipuçlarının yakalanması ve infeksiyona bağlı nedenlerin dışlanması için gereken ilk basamak testlerdir.⁶³ Her aşamadaki sağlık kuruluşunda yapılabilen ve düşük maliyetli tam kan sayımı ve lökosit formül incelemesi, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, GGT, ALP), total protein, albumin ve inflamasyonu gösteren akut faz proteinleri (C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, ferritin) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) İBH düşünülen her hastada yapılması gereken testlerdir. Bu testlerin normal sınırlarda olması intestinal inflamasyon varlığını dışlamasa da, testlerdeki anormallikler daha ileri inceleme yapmayı gerektirecektir.

Anemi pediyatrik İBH kohortlarında değişen oranlarda bildirilen bir bulgu olup, CH'da %16-77, ÜK de ise %30 oranında görüldüğü bildirilmektedir.^{63,64} Aneminin eşlik ettiği veya etmediği demir eksikliği İBH'larda bir çok nedene bağlı olabilir. CH'da demir, folik asit, vitamin B12 eksikliği gibi özellikle yaygın ince bağırsak tutulumuna bağlı malabsorpsiyon sonucunda gelişebileceği gibi, gastrointestinal inflamasyona bağlı kanama bağlı kayıplar aneminin önemli nedenleridir. Tüm kronik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi CH'da da eritropoezin

inhibisyonu, eritrosit ömrünün kısalması ve proinflatuvar sitokinlere bağlı demir homeostazındaki değişiklikler ayrıca yetersiz oral alım nedeniyle boşalan demir depolarının yerine konulamaması da İBH'da anemi patogenezinde rol oynayan diğer faktörlerdir.^{63,65} Aneminin makro ve mikrositer sınıflamasının yapılması için serum demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, folik asit ve vitamin B12 düzeylerinin bakılması gereklidir. Ancak ferritin demir depolarını göstermekle beraber bir akut faz göstergesi olarak İBH'da serum düzeyi yanıltıcı olacak şekilde artabilir. Bu nedenle inflamasyondan etkilenmeyen çözünür transferin reseptör konsantrasyonu ölçümü daha güvenilirdir. Çözünür transferin reseptör konsantrasyonu demir eksikliği anemisinde artarken, kronik hastalığa bağlı anemide normal düzeylerde kalır.^{64,66}

Akut faz proteinleri, inflamasyonda açığa çıkan sitokinlerin uyarısına bağlı olarak arttığından İBH şüphelenilen hastalarda standart araştırma testleri içinde yer alması gereklidir. Bu proteinlerin düzeyi hastalığın aktivitesine bağlı olarak değiştiğinden, hastaların takibinde inflamasyonun kontrolünü monitorize etmek açısından da yol göstericidir. CRP ve ESH inflamatuvar bağırsak hastalığı düşünülen hastalarda tanı, hastalığın derecelendirilmesi ve tedaviye yanıtın takibi gibi amaçlarla kullanılan, inflamasyonun nonspesifik belirteçleridir. Her iki test de İBH'da farklı derecelerde arttığından, iki testin bir arada kullanılması fonksiyonel hastalıkları inflamatuvar olanlardan ayırt etmede yol göstericidir.^{67,68} ESH ile karşılaştırıldığında, CRP yarı ömrünün daha kısa olması nedeniyle inflamasyon kontrol altına alındığında daha hızlı normal değerlere döndüğünden, CRP tedaviye yanıtı ve remisyonu değerlendirmede daha hassas bir ölçüt olabilir.

Son yıllarda inflamasyonda nötrofillerin ve trombositlerin intestinal inflamasyonun olduğu bölgeye yoğunlaştığının gösterilmesiyle birlikte "trombositoz" basit bir inflamatuvar belirteç olmaktan çok inflamasyonun yayılımına işaret ettiği kabul edilmektedir.⁶⁹ Kronik gastrointestinal semptomları ve trombositozu olan çocuk hastalarda altta yatan bir inflamasyon olabileceği akla getirilmelidir. Kronik abdominal yakınmaları olan çocukları değerlendiren bir çalışmada, İBH olanların sağlıklı kişilerden ayırt edilmesinde anemi ve/veya trombositoz saptanmanın duyarlılığı %90.8, özgüllüğü ise %80 olarak saptanmıştır.⁷⁰

Karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolit düzeyleri gibi diğer tamamlayıcı testler İBH'nın ayırıcı tanısında yer alan hastalıkları ve İBH'nın gastrointestinal sistem dışı (karaciğer) tutulumunu göstermede yardımcı testlerdir. İBH'da intestinal mukozal hasara bağlı mukozal permeabilitenin artması sonucu proteinlerin dışkı ile kaybına bağlı olarak daha nadir olarak da karaciğer parenkim hasarına bağlı sentez bozukluğu sonucu hipoalbuminemi gelişebilir. Pediyatrik İBH kohortlarında hipoalbuminemi CH'da ÜK hastalarına göre daha sık bildirilmektedir (%35-60 karşılık %15).⁷¹

İBH düşünülen hastalarda transaminaz yüksekliği tanı sırasında saptanabilen anormal laboratuvar bir bulgu olabilir ancak sebat eden karaciğer fonksiyon test yüksekliğinin dikkate alınması gereklidir⁶³ ve trasaminazlardaki yükseklik ile İBH aktivitesi arasında her zaman bir ilişki bulunamayabilir. Israrlı AST/ALT yüksekliğine eşlik eden ALP ve GGT yüksekliğinde primer sklerozan kolanjit (PSK), veya otoimmün hepatit araştırılmalıdır.^{63,72,74} PSK, pediyatrik İBH'ların %3'ünde görülen bir komplikasyon olup, tanısı İBH ile eş zamanlı konulabilir. Toronto grubunun 32 pediyatrik PSK hastasının analizinde olguların %53'ünde İBH'ya bağlı kolit (%82 ÜK, %18 CH) saptandığı ve hastaların hemen hemen yarısında PSK tanısının İBH tanısından önce konulduğu bildirilmektedir.⁷⁵ PSK olan hastalarda İBH'nın seyri ve ciddiyetinden bağımsız olarak yaşam süresinin daha kısa olduğu bildirilmektedir.^{74,76}

İBH'larda en sık görülen bulgu karın ağrısı ve ishal olduğundan tüm hastalarda infeksiyonun dışlanması için dışkı incelemeleri yapılması gereken ilk basamak testlerdir. Enterohemorajik *E.Coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* türleri için dışkı kültürü, *C.difficile* için toksin analizi, amip ve diğer parazitler için direk mikroskopik inceleme yapılması daha ayrıntılı ve invazif testlere geçmeden önce infeksiyöz nedenlerin ekarte edilmesi için çok önemlidir. Bunlar arasında özellikle *Yersinia enterocolitica* CH'yı taklit eden bir tabloya neden olabilir.⁷⁷ Yine İBH'da mukozal permeabilitedeki artış infeksiyöz kolit için zemin hazırlayan bir faktördür ve *Clostridium difficile* en sık saptanan infeksiyöz ajandır.⁶³ Bu nedenle infeksiyöz bir ajan saptanması İBH'yı tamamen dışlamaz. Klinik bulgularında İBH yüksek ihtimalle düşünülen ve uygun tedaviye rağmen ishal ve kolit tablosu düzelmeyen hastalarda ileri inceleme yapılması gereklidir.

Calprotectin, nötrofillerde ve daha az oranda makrofaj ve monositlerde bulunan S100 ailesine ait kalsiyum bağlayıcı bir protein olup, bakteriyostatik ve antifungal özelliklere sahiptir.⁷⁸ Sağlıklı insanlarda dışkı calprotectin düzeyleri serumdakinden 6 kat daha yüksektir. Dışkıdaki lökosit miktarı ile calprotectin düzeyleri arasındaki korelasyon, bu proteinin intestinal inflamasyonda bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir.^{78,79} Dışkıda bulunan calprotectin proteolitik enzim aktivitesine dirençlidir ve dışkıda bir hafta boyunca stabil olarak kalabildiğinden inflamatuvar hastalıkları fonksiyonel olanlarda ayırt etmek için güvenilir, invazif olmayan bir testtir. Bugüne değin pediyatrik İBH hastalarında yapılan fekal calprotectin çalışmalarında bağırsaktaki inflamasyonu göstermede ve tedaviye yanıtı takipte, CRP veya ESH gibi spesifik olmayan testlere göre daha özgül olduğu (%79-93) bildirilmektedir.^{79,80} Yeni geliştirilen testlerde 50 µg/gm dışkı üst limit dikkate alındığında, testin gerek duyarlılığı gerekse özgüllüğü %93-95'lere kadar yükselmektedir.⁸¹ Yakın zamanda yayınlanan ve çocuklarda yapılmış 7 (n=371), erişkinlerde yapılmış 6 (n=670) toplam 13 çalışmanın metaanalizinde, çocuklarda testin duyarlılığı 0.92 (%95 CI:0.84-0.96), özgüllüğü ise 0.76 (%95 CI: 0.62-0.86) olarak bulunmuş ve bu değerler erişkinlerde bulunanlara (erişkinlerde 0.93 ve 0.96) göre farklılık göstermiştir.⁸² Diğer bir ifade ile fekal calprotectin testinin yanlış negatif çıkması nedeniyle %8 çocuk hastada tanı gecikmiştir. Çalışmada fekal calprotectinin İBH şüphelenilen hastalarda endoskopik inceleme yapılması gerekenler seçmede kolaylık sağlayacak yararlı bir tarama testi olduğu belirtilerek, testin hastalığın dışlama gücünün çocuklara göre erişkinlerde daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. Fekal calprotectin testi İBH şüphesi olan hastalarda yapılan tarama testlerine eklenmesi gereksiz endoskopi sayısını azaltacaktır.

Lactoferrin nötrofil kaynaklı bir başka protein olup, calprotectin gibi mukozal inflamasyon sonucu dışkı ile atılımı arttığından, son yıllarda calprotectin gibi lactoferrinin de İBH'nin remisyon ve alevlenmenin takibinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde bir belirteç olarak kullanımı gündeme gelmiştir.^{63,83} Henüz çalışmalar daha çok erişkinlerde yoğunlaşmakla beraber sonuçlar bu invazif olmayan testlerin tarama ve hastalığın aktivasyonunun takibinde umut vaat etmektedir.⁶³

Crohn Hastalığına Özgü Serolojik Testler

Anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) ve perinükleer anti-nükleer sitoplazmik antikor (pANCA) İBH'da saptanan iki immünolojik belirteçtir. ASCA, *S. cerevisiae*'nin hücre duvarında mannoz sekansına karşı gelişmiş IgA ve G tipinde antikorlardır ve bu bakteri ile Crohn hastalığının patogeneğinde rol oynayan esas başka bir mikroorganizma ortak antijenik özellikler taşıdığından, CH'da bu bakteriye karşı serolojik bir yanıt oluşmaktadır. Anti-nükleer sitoplazmik antikor (ANCA) ise nötrofillerin sitoplazmik kısmına yönelik IgG tipinde antikorlar olup önce Wegener granülamatozu ve nekrotizan vaskülitlerde tanımlanmış, perinükleer boyama paterni gösteren pANCA ise ilk kez ÜK olan hastalarda gösterilmiştir.⁸⁴

Erişkinlerde ve çocuklarda rutin İBH değerlendirmesinde bu testlerin kullanımıyla ilgili tartışmalar devam etmektedir.⁶³ Çocuk İBH'da serolojik testlerin doğruluğu ve klinik yararını inceleyen farklı metodlar kullanılarak yapılmış çalışmaların sonuçlarına göre, testlerin duyarlılığı düşük olmakla beraber, ASCA IgA veya IgG'nin CH için özgüllüğü %88-97, pANCA'nın ÜK için özgüllüğü %65-95 arasında değişmektedir.^{85,86} Bu nedenle testin negatif çıkması hastalığı dışlamak için yeterli değildir. Farklı test yöntemleri kullanılarak tanısal limit değerlerinde yapılan değişiklikler maliyeti arttırırken, tanıya da büyük bir katkı sağlamadığı gözlenmiştir. Son zamanlarda *Escherichia coli*'nin hücre membranında bulunan porine karşı geliştirilen bir antikorun (anti-Omp-C) da tanıda kullanılan serolojik panelin duyarlılığını arttırmadığı yönündedir.⁸⁶

İBH'nin tanısında serolojik testlerin klinik öykü, rutin birinci basamak testler (tam kan sayımı ve ESH) ve kolonoskopik incelemeye olan katkısı retrospektif olarak 177 pediyatrik İBH olgusunda değerlendirildiğinde, rektal kanama öyküsü, anormal tam kan sayımı ve/veya yüksek ESH'nin İBH'nin ayırt edilmesini sağlayan en önemli kombinasyon olduğu saptanmıştır.⁸⁷ Bu kombinasyonun pozitif ASCA ve/veya pANCA testlerinden daha duyarlı olup, %86 hastada endoskopiden önce İBH tanısının konulmasını sağladığı bildirilmiştir. Hem tam kan sayımı, hem de ESH Pediyatrik Crohn hastalığı Aktivite İndeksinde (PCDAI) yer alan parametreler olduğu dikkate alındığında, şüphelenilen hastaları taramada rutin olarak kullanılacak basit ve düşük maliyetli bu testlere serolojik testlerin

katkısının düşük olması nedeniyle pediatrik hastalarda rutin kullanımını desteklememektedir.^{87,88}

Son zamanlarda bulunan ve daha çok erişkin İBH hastalarında değerlendirilmiş olan CBir1 flagellin antikoru, CH'ların %50'sinde pozitif olarak saptanmıştır.^{89,90} CBir1 flagellin antikoru İBH serolojik paneline (ASCA, PANCA, OmpC) eklendiğinde, yüksek titrede CBir1 antikorunun CH ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve bu antikorun CH'nın spesifik bir fenotipiyle (ince bağırsak tutulumu ve fibrostenoz) yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁹¹ Markowitz ve ark.'nın pediatrik İBH'da tanı yaşı ile serolojik yanıt arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çok merkezli ve 705 çocuğun dahil edildiği çalışmada, 0-7 yaş arasında tanı alanlarda ince bağırsak tutulumu ve anti-CBir1 antikor pozitifliğinin büyük yaşta tanı alanlara göre daha yüksek oranda saptandığını göstermişlerdir.⁹²

Radyolojik Testler

İnflamatuvar bağırsak hastalığının değerlendirilmesinde radyolojik görüntüleme yöntemleri tanının yanı sıra, hastalığın etkilediği intestinal segmentlerin belirlenmesinde ve inflamasyonun şiddetini değerlendirmede yardımcı yöntemlerdir. Hastalığın tedavisinde uygun tedavi planının belirlenmesi büyük ölçüde hastalığın yaygınlığı ve şiddetine bağlı olduğundan, radyolojik görüntüleme tedavi planının oluşturulmasında ve komplikasyonların takibinde de çok önemlidir. Crohn hastalığı tüm gastrointestinal sistemi segmental olarak tutan bir hastalık olup, etkilenen segmentler arasında sağlam mukozanın (skipped area) yer alması nedeniyle oluşan görünüm, hastalığın darlık ve fistül gelişimine neden olması gibi ayırıcı özellikleri radyolojik olarak saptayabilmek mümkündür.⁹³

Ayakta direkt batın grafisi (ADBG) İBH'ların yaklaşık %60'ında bağırsak duvarında kalınlaşma, dilatasyon ve anormal gaz ve dışkı dağılımı gibi spesifik olmayan bulgular saptanabilir. Bu grup hastada ayakta batın grafisi tanıda önem taşımamakla beraber, akut batını taklit eden tablo ile gelen hastalarda önemlidir ve ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak çekilmesi gereklidir. ADBG'de görülen dilate bağırsak ansları ve hava-sıvı seviyeleri intestinal obstrüksiyona, batın içinde serbest hava varlığı ise perforasyona işaret edecek önemli bulgulardır.

Crohn hastalığının tanısında büyük önem taşıyan

klasik kontrast kullanılarak çekilen radyolojik görüntülemenin yerini alan bir başka yöntem henüz bulunmamaktadır. Deneyimli bir radyolog tarafından kontrast kullanılarak yapılan görüntülemeler mukozal yüzeyin değerlendirilmesinde altın standarttır. Ağızdan verilen kontrast madde ile mide, duodenum, verilen kontrast maddenin miktarı artırılarak jejunum, ileum hatta sağ kolon dahi incelenebilir. Bu işleme ince bağırsak pasaj grafisi (İBPG) denir. İBPG'de kontrast madde terminal ileuma yaklaştığında dışarıdan abdomene yapılan bası ile terminal ileumdan kontrast maddenin geçişi sırasında mukozal yüzeye ait detaylar florokopi altında anında tespit edilebilir. İnce bağırsak enteroclysis denilen kontrast radyolojik incelemede ise burundan takılarak jejunuma yerleştirilen tüpten verilen kontrast madde ve hava ile çift kontrast oluşturulup, daha iyi bir distansiyon sağlanarak mukozal detaylar çok daha ayrıntılı şekilde incelenebilir. Ancak enteroclysis için nazojejunal tüp takılması ve daha fazla hava verilmesi gerektiğinden özellikle çocuk hastalar için konforsuz bir inceleme olduğundan ve daha fazla radyosyona maruziyet demek olduğundan özellikle küçük çocuklarda tercih edilen bir yöntem değildir.

Baryumlu lavman (BL) sadece baryum (tek kontrast) veya baryumla birlikte hava (çift kontrast) verilerek uygulanan kolon incelemesinde kullanılan bir radyolojik yöntemdir. Distal kolona ulaşan kontrast ileoçekal valvden kaçarak terminal ileuma ulaşırsa bu yöntemle de terminal ileumun mukoz detayları incelenebilir. BL'nin oluşturduğu rahatsızlık ve bazı hastalarda toksik megakolon riski nedeniyle günümüzde kolonoskopi ile kolon incelemesi büyük ölçüde tercih edilmektedir. CH'da kontrast madde ile saptanabilecek erken değişiklikler aftöz ülserler, kaba granüler patern, mukozal kıvrımlarda kalınlaşma, daha ileri durumlarda ise derin ülserler, kaldırım taşı manzarası ve fissür oluşumudur. Kolonda geri planda normal görünen mukozal detay üzerinde ülserler ve ödeme bağlı mukozada beliren kabarıkliklar erken evre CH'da saptanabilecek radyolojik bulgulardır. Bulguların yama tarzında oluşu, devamlılık göstermemesi ve inflamasyonlu bağırsak segmentleri arasında normal görünen bağırsak segmentlerin yer alması CH için tipik radyolojik bulgulardır.⁹³ Daha ciddi seyreden CH'da mukozada düzensizlik ve psödopolip oluşumları, bağırsak segmentlerinde kılma ve lümende daralma

(darlık) dikkati çeker. CH'da transmural inflamasyon bir bağırsak ansının kendisine komşuluk gösteren bir başka bağırsak ansına veya intraabdominal bir organa yapışmasına hatta inflamasyonun derinleşerek fistülize olmasına yol açar. Lüminal inflamasyonun serozaya ve mezenter uzanması bağırsak duvarında kalınlaşma ve fibroza yol açar, bunun sonucunda bağırsak ansları birbirinde ayrılır ve kısalır. CH'da batın içindeki mezenterik lenfadenopatiler bağırsak lümenine dışarıdan bası yaparak kitle imajı verebilirler.⁹³

Bilgisayarlı tomografi (BT) kesitsel görüntü elde edilebilmesi nedeniyle CH'da en sık kullanılan radyolojik yöntemdir. Çocuklarda bu radyolojik yöntemin en önemli rolü hastalığın etkilediği bağırsak segmentlerinin belirlenmesi ve komplikasyonların değerlendirilmesidir.⁹³ CH tanısında BT enteroclysis, İBPG'den daha güvenilir bir yöntem olmakla birlikte, her iki yöntem de erken mukozal değişiklikleri değerlendirmede yetersizdir. Bağırsak duvarında kalınlaşma (pediyatrik hastalarda bağırsak duvar kalınlığı > 3 mm anormal olarak kabul edilir), lümen daralma, inflamasyonun mesenter uzanması ve eşlik eden mezenterik lenfadenomegaliye bağlı mezenterik kalınlaşma, etkilenen bağırsak ansındaki inflamasyonun çevre yağ dokusuna yayılımı CH'da BT ile kolaylıkla saptanabilecek bulgulardır. Oral kontrast verilerek arttırılacak opafikasyon ve bağırsaklarda oluşturulacak distansiyon yöntemin duyarlılığını arttıracaktır.

Magnetik rezonans görüntüleme (MRI) radyasyon içermediğinden ve yumuşak dokudaki patolojileri değerlendirmede hassas bir yöntem olduğundan, seçilmiş çocuk vakalarda BT yerine tercih edilebilir. Lüminal, transmural ve ekstramural değişikliklerin daha iyi değerlendirilebilmesi için oral kontrast verilerek çekilen MR enteroclysis (MRE) ile elde edilen üç boyutlu görüntüler ince bağırsağı tutan CH'da en kapsamlı tanısal bilgiyi veren yöntemdir.^{94,95}

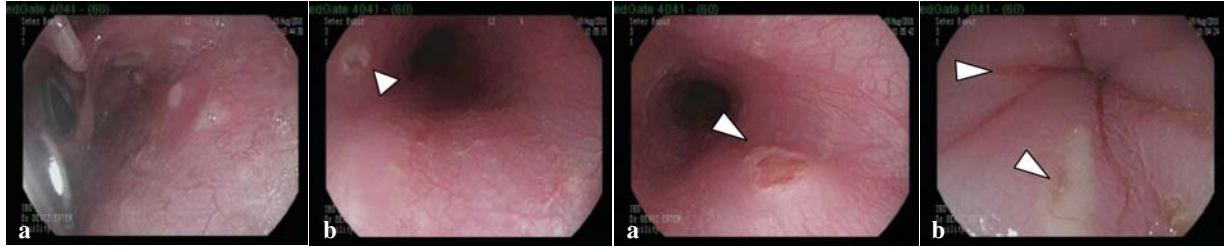
Ultrasonografi (US) radyasyon içermeyen non-invazif bir teknik olması nedeniyle çocuklarda güvenle kullanılan bir yöntemdir. Ancak yöntemin yapan kişiye bağlı olması ve komplikasyonları göstermede yetersiz olması nedeniyle bu yöntem primer tanı yöntemi olarak kullanılması mümkün değildir. Çocuklarda US incelemenin en umut vaat eden kullanım alanı hastalık aktivitesin belirlenmesi (bağırsak duvarında kalınlaşmanın ölçümü) ve tedaviye yanıtın takibidir

(renkli Doppler US ile damar yoğunluğu ve kan akımlarını değerlendirerek). Tecrübeli ellerde fistül ve darlıkların saptanması da mümkün olmakla beraber, US proksimal ince bağırsak ve distal kolon incelemesinde ayrıca erken hastalık döneminde yüzeysel lezyonları saptamada yetersizdir.

Lökosit sintigrafisi, hastadan alınan kandaki lökositlerin radyonüklid madde ile işaretlendikten sonra tekrar hastaya enjeksiyonu edilmesi ve işaretlenmiş lökositlerin birkaç dakika ile 4 saat içinde vücutta inflamasyon olan bölgeye yönelmesi nedeniyle bunların gamma kamera ile tespit edilmesi esasına dayanmaktadır. Yöntem inflamasyonun yoğunlaştığı bağırsak segmentlerini ve apseleri lokalize etmede yardımcı bir metoddur. Hastalığın aktivitesini belirlemede "sintigrafi skoru" (etkilenen bağırsak segmentindeki lökosit aktivitesinin iliak kemik iliğindeki aktiviteye göre karşılaştırılarak hesaplanan bir değerdir) ESH'dan daha duyarlı olduğu saptanmıştır.⁹⁶ Lökosit sintigrafisi, diğer radyolojik yöntemlerde olduğu gibi CH ile ÜK ayırımında da yol gösterici olabilir, ancak işlemin uzun sürmesi, işaretlemek için hastadan yeterince kan alınmasının gerekmesi gibi nedenlerle çocuklarda pek tercih edilen bir yöntem değildir.

Pozitron emisyon tomografi (PET) fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinden biridir. İnflamasyonun olduğu dokuda metabolik aktivitenin de artmasına bağlı olarak hücreler tarafından glukoz alım ve tüketiminin de artacağı esasına dayanan incelemede, işaretli glukoz enjeksiyonundan sonra yarım saat gibi bir süre tüm vücut işaretli glukozu kullanan dokuları saptamak amacıyla taranır. İncelemeyle ilgili pediyatrik İBH hastalarındaki deneyim kısıtlıdır.

Crohn hastalığında perianal hastalık, enterik fistül, abdominal apse, bağırsak obstrüksiyonu ve toksik megakolon gibi komplikasyonların değerlendirilmesinde duyarlı radyolojik yöntemlerin seçilmesi maliyet açısından da önemlidir. Perianal hastalığı olan hastalarda fistül veya apsenin anatomik yapılarla ilişkisini değerlendirip ve fistül sınıflamasında MRI veya endoskopik ultrasonografi (EUS) aynı derece duyarlı yöntemler olup, merkezlerin teknik olanakları ve konuyla deneyimli kişiler dikkate alınarak yöntem seçimi yapılmalıdır.^{97,98} Fistül trasesi açık ise BT, enteroclysis kadar fistül trasesini göstermede başarılıdır. Enterik ve enteroviseral fistüllerin gösterilmesinde MRI'nın



Şekil 4. a) Hipofarınste vokal kordlar hizasında hiperemi ve aftlar. b) Midözofagusta küçük aftöz ülserler.

Şekil 5. a) Midözofagusta büyük aftöz ülser. b) Alt özofagus sfinkterinin proksimalinde eritemli ve eksüdalı mukozal çatlak.

duyarlılığı BT ile karşılaştırılabilir düzeydedir.^{99,100}

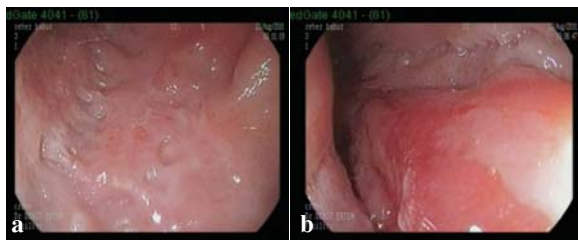
Endoskopi

Gastrointestinal sistemin endoskopik olarak incelenmesi İBH'nın ayırıcı tanısında kullanılan en değerli tanı yöntemidir. Kanlı ishal, tenesmus gibi esas olarak alt GİS'le ilgili semptomları olan hastalarda öncelikle ileokolonoskopi yapılmalıdır. Ancak son yıllarda üst GİS bulgularının olmadığı hastalarda dahi mikroskopik mukozal hastalık saptanması ve endoskopik olarak normal görülen bölgelerden alınan biyopsilerde granülom saptanması, CH'da tanı için hem özofago-gastroduodenoskopi (ÖGD) hem de ileokolonoskopi yapılmasını ve normal görülen anatomik bölgeler dahil olmak üzere çok sayıda biyopsi alınması gerektirmektedir.^{101,103} Tablo 2'de CH ve ÜK'da tipik endoskopik ve mikroskopik bulgular karşılaştırmalı olarak özetlenmiştir.

Crohn hastalığında özofagusta küçük erozyonlardan, komşu organ sistemlerine fistülizasyona neden olacak transmural tutulum gösteren derin ülserlere kadar değişen spektrumda lezyonlar görülebilir (Şekil 4).¹⁰⁴ Özofagusta görülebilecek endoskopik bulgular eritem, psödomembran oluşumu, ülser ve darlık oluşumudur (Şekil 4a, 4b, 5a,

5b). CH, mide ve duodenumda lineer veya kıvrımlı ülserler, diffüz yüzeysel ülserler veya aftöz ülserler, kaldırım taşı manzarası görülebilir, inflamasyon gastrointestinal duvarda rijidite ve lümen daralmaya yol açabilir. Midede "fokal enhanced gastrit" patognomonik olmasa da CH için önemli ve yüksek pozitif tahmin değeri (%70-94) olan bir bulgudur.^{105,106}

CH'nın erken döneminde en belirgin kolonoskopik bulgu fokal aft şeklinde ülserlerdir. Bunlar zaman içinde genişleyip derinleşerek lineer veya transvers ülserlere dönüşür (Şekil 4 ve 5). Kolonda ülserli mukozanın yanında fokal normal görünen mukozanın izlenmesi diğer bir deyişle atlanmış ("skipped") alanların olması CH için karakteristik segmental tutulumu gösteren bir bulgudur.¹⁰⁴ Ağır seyreden CH'da segmental tutulum (derin ülserler-normal alanlar) endoskopik olarak tipik kaldırım taşı manzarasına ve psödopolip görünümüne neden olur. Ciddi seyreden CH'da lümen darlık ve darlığın çevresinde dokunmakla kanayan ve/veya üzeri eksüda ile kaplı mukoza görülebilir (Şekil 6). CH'da terminal ileum en sık tutulan bölge olduğundan kolonoskopi sırasında ileoçekal valvin entübe edilmesi ve ileum mukozasının incelenerek biyopsi alınması hem CH'nın tanısı hem de arada seyreden olgularda CH-ÜK ayırıcı tanısının yapılabilmesi çok önemlidir.



Şekil 6. a) Kolonda derin kraterler oluşturmuş ülserler ve b) üzeri eksüda ile kaplı hiperemik alan

Tedavi

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğunda (ESPGHAN) yer alan İBH çalışma grubunun 2010 yılında yayınladıkları ve pediatrik İBH'da uygulanan tedavilerin gözden geçirildiği derlemede, pediatrik İBH'larda randomize kontrol çalışmalarının yetersiz olduğu görülmektedir.¹⁰⁷ Günümüzde çocuk hastaların tedavisi için oluşturulmuş kılavuzların bulunmadığından çocuk hastaların

Tablo 3. Crohn hastalığında farmakolojik tedavi.

Crohn hastalığının tipi	Hastalık aktivitesi	Remisyon idamesi
İLEUM veya İNCE BAĞIRSAK TUTULUMU		
Hafif	p.o 5-ASA 50-100 mg/kg/g (maks. 4 gm/g) Salofalk veya Pentasa	p.o 5-ASA en sık
Hafif - Orta	Kontrollü ileumda salınan Budesonid 9 mg/g İleal ve/veya sağ kolonu tutan hastalıkta	
Orta - Şiddetli	Kortikosteroidler Prednisone 1-2 mg/kg/g (maks. 40-60 mg/g)	6-MP (1.5 mg/kg/g) AZA (2-2.5 mg/kg/g) Methotrexate
Dirençli veya yaygın	İnfliximab	İnfliximab
KOLON TUTULUMU		
Hafif - Orta	p.o 5-ASA (Asacol veya Dipentum) Sulfasalazin 5-ASA lavman? Metronidazol (10-20 mg/kg/g maks. 1 g/g) Ciprofloxacın (20 mg/kg/g)	p.o 5-ASA en sık
Orta - Şiddetli	Kortikosteroidler Prednisone 1-2 mg/kg/g (maks. 40-60 mg/g)	6-MP (1.5 mg/kg/g) AZA (2-2.5 mg/kg/g) Methotrexate
Dirençli	İnfliximab	İnfliximab
PERİANAL HASTALIK		
	Metronidazol (10-20 mg/kg/g maks. 1 g/g) Ciprofloxacın (20 mg/kg/g) 6-MP / AZA Methotrexate İnfliximab	Metronidazol (10-20 mg/kg/g maks. 1 g/g) Ciprofloxacın (20 mg/kg/g) 6-MP / AZA Methotrexate İnfliximab

tedavisinde erişkinler için oluşturulmuş kılavuzlar dikkate alınmaktadır. Pediyatrik CH'nin farmakolojik, nutrisyonel, gerektiğinde cerrahi yöntemler kullanılarak yapılan tedavide amaç, mukozadaki inflamasyonu dolayısıyla semptomları kontrol altına almak, özellikle büyüme çağındaki pediyatrik hastalarda büyüme ve yaşa uygun pubertal ve sosyal gelişimin idamesini sağlamak ve uzun dönemde hastalığa ait komplikasyonların gelişmesini önlemektir.¹⁰⁸ Özellikle pediyatrik hastalarda, büyümenin hastalıktan etkilenmeden yaşa ve cinsiyete uygun idamesi tedavi başarısının önemli göstergelerindedir. Ancak tedavide

kullanılan kortikosteroid gibi ilaçların büyüme üzerine olumsuz etkileri dikkate alındığında, kortikosteroidlerin mukozadaki inflamasyonu baskılamak, aynı zamanda lineer büyümede duraklama ve osteopeniye neden olması dikkate alındığında bu başarılı bir farmakolojik tedavi olarak kabul edilmemelidir. CH klasik olarak remisyon ve alevlenmelerle seyrettiği kabul edilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır ancak burada söz edilen remisyon endoskopik veya histopatolojik remisyondan çok klinik bir iyi olmayı ifade etmektedir. Ancak günümüzde daha etkin şekilde kullanılan immünmodülatör ajanlar ve yeni geliştirilen biyolojik

ajanlar sayesinde daha klinik ve mukozal lezyonların birlikte iyileşmesini sağlamak gibi hedefler gerçekleştirilebilmektedir. Tedavide semptomların kontrol altına alınmasının yanı sıra, tanı sırasında saptanan beslenme açığının (malnütrisyonun) beslenme desteği ile düzeltilmesi çok önemli olduğundan farmakolojik ajanlara ek olarak, yaşa uygun ve yaşlıları yakalamayı sağlayacak şekilde protein ve kaloriden zengin bir beslenme uygulanması gerekmektedir.

Farmakolojik Tedavi

İngiltere gibi bazı Avrupa ülkelerinde ve Kanada'da, özel enteral beslenme ürünleri akut inflamasyon döneminde dahi farmakolojik tedaviye alternatif olarak primer tedavi olarak kullanılıyorsa da, farmakolojik ajanlar CH'da başlıca tedavi yönetimidir. Pediatrik İBH tedavisinde görüş birliğine varılmış kılavuzlar bulunmadığından, erişkinlerde yapılmış çok merkezli randomize kontrolü çalışmalar ve tedavi kılavuzları çocuk hastaların tedavi şemalarının oluşmasında refereans teşkil etmektedir. Tablo 3'de pediatrik CH'larda hastalığı etkilediği bağırsak segmentine göre ve inflamasyonun derecesine göre remisyon induksiyonu ve idame tedavisinde kullanılan etkinliği gösterilmiş tedavi seçenekleri özetlenmiştir. Bu bölümde her bir farmakolojik ajanın etki mekanizması ve yan etkileri ve CH'ların terapötik etkileri özetlenecektir:

Sistemik Kortikosteroidler

Kortikosteroidler (oral prednisone, prednisolone veya methylprednisolone) aktif CH'nın tedavisinde ilk tedavi seçeneğidir. Oral prednisone ve prednisolone orta derecede potent sentetik glukokortikoidlerdir. Prednisone emildikten sonra karaciğerde aktif prednisolone çevrilir. Hücre içine giren kortikosteroidler sitoplazmadaki steroid reseptörlerine bağlanarak hücre çekirdeğine taşınır ve burada hücrenin yaşamsal fonksiyonlarını düzenleyen proteinlerin sentezini ve NF- κ B fonksiyonunu inhibe eder, IL-1, IL-2 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını önler. Kortikosteroidler kapiller geçirgenliği azaltarak, nötrofil ve monosit kemotaksisin önleyerek ve lizozomal membran stabilizasyonu sağlayarak antinflamatuvar etki gösterirler. Kortikosteroidler phospholipase A2 enzimini inhibe ederek, inflamatuvar mediatörlerin sentezinde ilk basamak olan araziidonik asit ve buna bağlı diğer

eicosanoidlerin (lökotrienler ve prostoglandinler) sentezini önler.

Sistemik kortikosteroidlerin en sık görülen yan etkilerinden akne, hirsütizm, ciltte oluşan strialar özellikle ergenlik dönemindeki İBH'da ciddi psikososyal sorunlara yol açabilmektedir. Ancak kortikosteroidlerin lineer büyümesi devam eden pediatrik hastalardaki en önemli yan etkisi kemik metabolizması üzerindeki olan etkileridir. Kortikosteroidler yeni kemik oluşumu azaltırken kemik resorpsiyonunu artırır ve aynı zamanda böbrekten kalsiyum atılımını artırırken, bağırsaktan kalsiyum emilimini azaltır. Sonuç olarak gelişen sekonder hiperparatiroidizm osteoklastik aktiviteyi artırarak osteopeniye, kemik ağrılarına ve kırıklara yol açar. Kortikosteroidlerin kemik metabolizması üzerine etkileri gelişmekte, büyümekte olan çocuk hastalarda daha büyük önem kazandığından, kortikosteroid başlanan hastalara profilaktik kalsiyum ve vitamin D desteği başlanması kortikosteroidlere bağlı kemik kaybını azaltacaktır. Kortikosteroidlerin diğer yan ciddi etkileri katarakt, göz içi basıncı artması, proksimal kas güçsüzlüğü, femur başı aseptik nekrozu, pseudotümör serebri ve psikozdur. Bu nedenle kortikosteroidler remisyon induksiyonu dışında düşük dozda da olsa idame tedavisinde kortikosteroidlerin yeri yoktur.

Tek başına ince bağırsak veya ince bağırsak ve kolon tutulumu ile seyreden aktif CH'da kortikosteroidlerin kullanımı onaylanmıştır.^{109,110} CH'ların orta derece veya şiddetli akut alevlenmelerin tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar kortikosteroidlerdir ancak sağlanan remisyon klinik bulguların düzelmesiyle sınırlı olup, endoskopik veya histopatolojik iyileşme tabloya eşlik etmez.¹¹¹

Çocuklarda İBH tedavisinde temel olarak kortikosteroidler (prednisone, prednisolone veya budesonide) genellikle 1 mg/kg/gün (maksimum 40 mg/gün) dozunda tedaviye başlanıp, ilk 7 günde tedaviye yanıt vermeyen hastalarda doz 2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) artırılarak devam edilmelidir veya 9 mg budesonide de tercih edilebilir.¹¹² İnce bağırsak veya ince bağırsak ve kolon tutulumu olan aktif pediatrik CH'nın %85-92'si bu tedaviye yanıt verdikleri bildirilmektedir. Klinik remisyon sağlandıktan veya ilk 4 haftadan sonra kortikosteroid dozu haftada 5 mg azaltılmalıdır.^{112,113}

Remisyon idamesinde erişkinlerde düşük doz

Tablo 4. Sulphasalazin ve 5-ASA analogları.

JENERİK İSİM	TİCARİ İSİM	DOZAJ FORMU	SALINIM	ETKİLİ OLDUĞU BÖLGE
Sulphasalazine	Salazopyrine EN-tab	500 mg tablet	Diazo bağı bakteriler tarafından parçalanarak	Kolon
Olsalazine	Dipentum	250 mg tablet	Diazo bağı bakteriler tarafından parçalanarak	Kolon
Meselamine	Asacol	400 mg tablet	pH ya bağlı yıkım	Distal ileum ve sağ kolon
Meselamine	Salofalk	250 ve 500 mg tb. 1000 mg Granü Stix	pH ya bağlı yıkım	İnce barsağın ortasından itibaren
Meselamine	Pentasa	250 ve 500 mg tb.	Zamana bağlı salınım	Tüm ince bağırsak ve kolon

kortikosteroidlerin (<20 mg/gün) uzun dönem kullanımını destekleyen az sayıda plasebo kontrollü çalışma bulunmamasıyla beraber, çocuklarda bu şekilde kronik kortikosteroid kullanımı insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) salınımını dolayısıyla uzamayı inhibe edeceğinden kontraendikedir. Gün aşırı düşük doz kortikosteroidlerin çocuklarda büyümeyi etkilemeden remisyonun idamesinde kullanılabilceği görüşü kanıt dayalı bir öneri olmadığından günümüzde pediyatrik İBH'nin tedavi algoritmalarında yer almamaktadır. Pediyatrik CH'da 1. yılın sonunda kortikosteroid-bağımlı hasta oranını %30 civarında olduğunu bildiren çalışmalarda idame tedavisine ya immünmodülatuar veya biyolojik ajanlar (infliximab) ile devam edildiğini göstermektedir.¹¹⁴

Kortikosteroidlerin istenilen antiinflamatuvar etkileri devam ederken, yan etkilerin ortaya çıkışını engellemek için günümüzde bağırsak mukozasındaki glukokortikoid reseptörlerine spesifik (lokal antiinflamatuvar etkinliği yüksek) glukokortikoidler geliştirilmiş ve bunların karaciğerde aktif olmayan yan ürünlere hızla dönüşerek sistemik yan etkilerin en aza indirgenmesi mümkün olabilmektedir.^{115,117} Budesonide oral olarak alınan, geç salınan ve gastrointestinal lümendeki pH'nın 5.6 ve üzerinde olması halinde (yani distal ince bağırsak ve kolonda) etkili hale gelen bir preparattır. Budesonide'in glukokortikoid reseptörlerine bağlanması prednisolone göre 15 kat daha fazla olmakla birlikte, sistemik yan etkileri ve adrenal disfonksiyon riski konvansiyonel steroidlere göre çok daha az olduğu gösterilmiştir.^{118,119} Aktif CH'da kontrollü salınımlı budesonide, ileum ve/veya sağ kolon tutulumu olan hastaların %53-60'nda, oral prednisolone ise %71'inde remisyon sağlamıştır.^{117,120}

Salınımı pH 6'nın üzerinde olacak şekilde formüle edilen budesonide tedavisinin distal kolon tutulumunda da etkili bir şekilde remisyon sağladığı bildirilmiştir.¹²¹ Yakın bir tarihte yayınlanan Cochrane veri tabanı araştırmasına göre CH'nin idame tedavisinde kontrollü salınımlı budesonidin plasebodan üstün olmadığı ve CH'nin idame tedavisinde budesonide yeri olmadığı sonucuna varılmıştır.¹²²

Sulfasalazin ve 5-Aminosalisilatlar (5-ASA) Analogları

Sulfasalazin ve 5-ASA analogları Crohn hastalığından çok, hafif veya orta şiddeteki ÜK tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Tablo 4'de oral olarak kullanılan 5-ASA preparatları listelenmiştir. Sulfasalazin, sulfa içeren antibiyotik (sulfapyridine) ile antiinflamatuvar 5-aminosalisilik asidin bir kombinasyonudur. Bu iki molekülü bağlayan azo bağı, kolondaki bakteriler tarafından parçalandığında salınan 5-ASA kolonda topikal antiinflamatuvar etkisini gösterirken, sulfapyridine yan etkilere neden olan kısımdır.¹²³ Son yıllarda 5-ASA'ını bağırsağın distal kısmında salınımını sağlanarak yan etkilerin en aza indirgenmesi amaçlanmıştır. Sadece kolonda etkili olan sulfasalazin (balsalazide, olsalazine) formüllerin yanı sıra pH bağı salınım ile ileumun orta kısmında veya terminal ileumda etkili hale gelen oral meselamin ve lokal etkili, rektal uygulanan meselamin lavman formülleri de bulunmaktadır.

Bu grup ilacın hem antiinflamatuvar hem de immünmodülatuar etkileri bulunmaktadır. Etkisi mekanizması prostoglandin E2 ve lökotrien sentezini ve aktivasyonunu sağlayan cyclo-oxygenase ve 5-

lipoxygenase yolaklarının inhibisyonu üzerindedir. 5-ASA'nın diğer etki mekanizmaları: a) serbest radikallerini temizlemek, b) antijenlerin T hücrelerine sunumu, T hücre proliferasyonu ve B hücreleri tarafından antikor üretimini inhibe etmek, c) Natural killer (NK) ve mast hücrelerin, makrofaj ve lenfositlerin fonksiyonlarını inhibe etmek, d) bazı adhezyon moleküllerinin sunum ve aktivasyonunun inhibe etmektedir.^{124,125}

Erişkin CH'larda remisyon indüksiyonunda ve idame tedavisinde 5-ASA'nın etkisi kanıtlanmıştır. Tek başına 5-ASA'nın yeterli olmadığı olgularda da kortikosteroidlere veya immünmodülatuvar ajanlarla birlikte de kullanılmaktadır. Çocuklarda hafif veya hafif-orta şiddette ileal, ileokolonik ve kolonu tutan CH'da remisyon indüksiyonu için 5-ASA kullanılabilir. Formülasyon seçiminde etkilenen bağırsak segmentin dikkate alınmalıdır. Doz ile ilgili çocuk hastalarda yapılmış çalışma bulunmadığından, erişkinlerde kullanılan dozlar göz önüne alınarak pediatrik CH'larda ÜK için önerilen doz (50-100 mg/kg/gün) önerilmektedir. Ancak uygulamada düşük dozlardan çok yüksek dozun daha etkili olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.¹²⁶

Çocuklarda CH'da remisyon indüksiyonunda meselamini plasebo ile karşılaştıran tek çalışmada remisyon başarısı meselamin grubunda %40, plasebo ile %20 olarak bildirilmiştir, çocuklarda idame tedavisinde meselaminin etkisini araştıran çalışma ise bulunmamaktadır.¹²⁷

Sulfasalazinin yan etkileri doza bağlı reaksiyonlar ve hipersensitivite reaksiyonları olarak gruplandırıldığında doza bağlı olanlar kusma, bulantı, baş ağrısı ve hafif hemoliz olarak sıralanabilir. Ancak doz ilacın metabolize edilmesine bağlı olarak kişisel farklılıklar göstereceğinden, doza bağlı yan etkilerde kısa süreli olarak ilacı kesilmesi ve daha düşük dozlarda yavaş yavaş dozun arttırılarak denenmesi bu tür yan etkileri önlemede yararlı olabilir. Hipersensitivite reaksiyonları ise ateş, döküntü (Steven-Johnson sendromu), pulmoner fibroz, hepatotoksisite ve nadiren de olsa agranülositoz şeklinde ortaya çıkabilir. Glukoz 6 fosfataz enzim eksikliği olanlarda ciddi hemolize neden olabileceğinden kontrendikedir. Sulfasalazini tolere edemeyen hastaların %80-90'ı oral 5-ASA'yı tolere edebilirler. 5-ASA'nın yan etkileri arasında ateş, döküntü, diyare ve nadiren pankreatit bildirilmiştir.

Antibiyotikler

İBH'nın patogeneğinde gastrointestinal floranın rolü göz önüne alındığında, antibiyotikler İBH'gastrointestinal lümendeki bakteri yükünü azaltarak, floranın yapısını değiştirerek, bakteriyel transyerleşimi önleyerek hastalığın seyrini değiştirebilirler.¹²⁸ Pediatrik İBH'larda sadece anitibiotiklerin etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır ve antibiyotiklerle yapılmış çalışmalar diğer tedavileri almakta olan hastalara ai verileri içerdiğinden, yine erişkin kaynaklı çalışmalar referans olarak alınmaktadır. Erişkinlerde en sık kullanılan antibiyotik metronidazol ve ciprofloxacindir. Yan etkilerinden dolayı pediatri pratiğinde ciprofloxacine sık kullanılmamaktadır.

Hafif veya hafif-orta dercede aktiviteli ileokolon tutulumu ile seyreden CH'larda ve özellikle perianal hastalıkta metronidazol tedavisinin gerek plaseboya gerekse sulfasalazine göre üstün olduğu gösterilmiştir.^{128,129} Metronidazol tedavisini sadece perianal hastalığı olan 21 hastada kullanımını değerlendiren bir erişkin çalışmasında tüm hastalarda tedavinin şişlik, kızarıklık ve akıntıyı belirgin şekilde azalttığı, ancak ilaç dozu azaltıldığında veya kesildiğinde tüm semptomların geri döndüğü belirtilerek, hastalara bu tedavinin 1 yıla kadar süren uzun süre verilebileceği belirtilmektedir.^{130,131} Erişkinlerde yapılan ve 2011 yılında yayınlanan ve 10 randomize kontrollü (1160 hasta) çalışmaları değerlendiren bir metaanalizde aktif CH'da remisyon indüksiyonunda antibiyotiklerin plasebodan üstün olduğu, özellikle rifamycin tek başına veya diğer antibiyotiklerle kombine edildiğinde aktif CH'nın remisyonunda etkili olduğu sonucuna varılmıştır.¹³²

Perianal fistülü olan hastalarda ciprofloxacine ve/veya metronidazolun fistül drenajını belirgin azalttığı bilinmekle beraber bu etkinin antibiyotik kullanıldığı sürece devam etmekte, antibiyotik kesildiğinde ise niks etmektedir.^{132,133} Bu nedenle antibiyotiklerin immünmodülatör ve biyolojik ajanlarla kombine kullanımı daha başarılı olduğundan antibiyotikler immüsupresif tedaviye bir köprü oluşturabileceği düşünülmektedir.^{128,134}

Probiyotikleri (*L.rhamnosus* strain GG, VSL#3) tek başına veya antibiyotikler ile kombine edilerek CH'larda idame tedavi olarak deneyen plasebo kontrollü çalışmaların sonucu primer tedavi için kullanılan farmakolojik ajanlara probiyotiklerin eklenmesini henüz

destekler düzeyde değildir.^{135,137} Probiyotiklerle ilgili çekince, inflamasyonun kontrol altına alınması için sıklıkla kullanan ve immün sistemi bakılanmış olan bu hastalarda reçetesiz de satılabilen probiyotik preparatlarının kontrolsüz kullanımı sonucu sistemik ciddi infeksiyonların gelişebilme ihtimalidir. Ciddi CH'da probiyotiklerin etkili olduğuna dair veri bulunmazken, literatürde yoğun bakımda tedavi gören bir ÜK hastasında kullanılan *S. Boulardii*'ye bağlı fungemi bildirilmiştir.¹³⁸

İmmünmodülatör Ajanlar: Azatiyoprin (AZA), 6-Merkaptopurin (6-MP) ve Metotreksat

Pediyatrik CH'nın tedavisinde Azathioprine (AZA) ve 6-Merkaptopurin (6-MP) etkinliği kanıtlanmış ve yan etkiler açısından güvenilir olduğu gösterilmiş ajanlardır. 6-MP bir pürin analogu olup, DNA ve RNA yapısında bulunan endojen pürinlerin aktivitesine engel olarak sitotoksik ve immünsupresif etki oluşturur. AZA bir promolekül olup, metabolize olduktan sonra aktif 6-MP dokulara salınır. AZA enzimatik reaksiyonlar sonucunda 6-thioguanin nükleotidinde dönüşür ve bu konağın DNA yapısına girdikten ve hücre içinde haftalar boyunca biriktikten sonra sitotoksik etkisi ortaya çıkamaya başlar. AZA'dan 6-thioguanin oluşturan bu enzimatik yolağa alternatif genetik olarak edinilmiş başka bir enzimatik yolak thiopurine methyltransferase (TPMT) enzimi ile AZA'nın tedavi etkisi olmayan 6-methylmercaptapurine dönüşmesidir ve bu hepatotoksik bir maddedir. Yüksek veya düşük TPMT enzim aktivitesine sahip olmak, AZA tedavisine verilecek yanıtı ve toksisite gelişimi etkileyen bir faktördür.¹³⁹ AZA kullanılacak hastalarda tedavi öncesinde TPMT aktivitesi ölçülmesi toksisite geliştirme riski olan hastaların belirlenmesini öneren yayınlar bulunmakla beraber, TPMT genotipinden bağımsız olarak, normal düzeyde enzim aktivitesi gösterenlerde de AZA kullanımı ile kemik iliği supresyonu saptanan hastaların olması ve bu bu çalışmada 1000 AZA kullanan hastanın sadece 3'ünde TPMT enzim aktivitesinin düşük veya çok düşük saptanması nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir.^{140,141}

İmmünmodülatörler CH'larda genellikle kortikosteroidlerle daha az sıklıkla biyolojik ajanlarla (infliximab) sağlanan remisyonun idamesinde kullanılan ajanlardır. Antimetabolitlerin terapötik etkileri 8-12

haftadan sonra görülmeye başladığından bu ajanların aktif hastalık döneminde indüksiyon amaçlı kullanılması mümkün değildir.¹⁴² İlk kez *Markowitz ve ark.* yeni tanı almış bir grup CH'ya ilk tedavi olarak 6-MP ve kortikosteroid başlayarak bunu tek kortikosteroid alanlarla karşılaştırdığında, kombine tedavi alan grupta klinik remisyon daha hızlı ve toplam kortikosteroid dozu daha düşük düzeyde kalmıştır.¹⁴³ Bu çalışmada 1. yılın sonunda 6-MP alanların %92'si, kortikosteroid kesildikten sonra plasebo ile devam eden gruptakilerin ise %6'sı remisyonunda kalabilmiştir. Bu çalışma immünmodülatörlerin ilk tedavi seçeneği olarak başlanmasını destekleyen bir çalışma olsa da, hastanın steroid bağımlılığını belirlemek pediyatrik gastroenterologlar açısından önemlidir. Ancak klinik ve histopatolojik olarak ciddi seyreden hastalarda bu yol tercih edilebilir. Plasebo kontrollü çalışmaların metaanalizi AZA 1.5-2.5 mg/kg/gün, 6-MP 1-1.5 mg/kg/gün dozunda uygulandığında aktif CH'nı tedavide etkili olduğunu (OR: 9.3 CI: 7.8-10.8) göstermektedir.¹⁴⁴

Tedavide başarısızlığın en önemli nedeni immünmodülatör ajanlar başladıktan kısa süre sonra kortikosteroidlerin kesilmesidir. İmmünmodülatör ajanlar etki göstermek için metabolize olup, hücre içinde birikmesi gereklidir ve bu süre 8-12 haftadan önce değildir. İmmünmodülatörler, yeni tanı alan aktif pediyatrik CH'lara verilen toplam kortikosteroid dozunun daha düşük seviyede kalarak remisyon idamesi sağladığı ve bu çocukların daha iyi büyüdüğü saptanmıştır.¹⁴³

Azathioprine ve 6-MP'nin yan etkileri doza bağlı alerjik reaksiyonlar (ateş, pankreatit, artralji, döküntü, kusma ve ishal) ve lökopeni (doza bağlıdır), trombositopeni, infeksiyonlara yatkınlık, hepatit ve teorik olarak malinite riskinde artıştır.¹⁴² Bu nedenle tedavi süresince kan sayımının düzenli aralıklarla kontrol edilerek kemik iliği supresyonu yakından takip edilmelidir.

Metotreksat (MTX) bir folik asit derivatifi olup, folik asite bağımlı olarak çalışan, pürin ve primidinlerin sentezinde önemli rol oynayan dihydrofolate reductase (DHFR) enzimini inhibe ederek etki eder. Yüksek dozlarda MTX, DNA sentezini bloke ederek antiproliferatif ve sitotoksik etki gösterir. CH gibi immünolojik hastalıklarda düşük dozda kullanılan MTX, adaptif immün yanıt üzerindeki (TNF- α , IL-6 ve IL-8

üretimini azaltmak, IL-10 arttırmak) etkileriyle inflamatuvar yanıtı kontrol altına aldığı düşünülmektedir.^{145,146} Parenteral (subkutan veya intramüsküler) veya oral olarak uygulanabilen MTX'in uygulanış sıklığı haftada birdir. Pediyatrik romatoloji hastalarında kullanılış şekli de göz önüne alındığında, İBH'da remisyon indüksiyonunda genellikle parenteral yol ile başlanıp, idame tedavisinde parenteral veya oral yol seçilebilir. Pediyatrik İBH'da doz konusunda da görüş birliği bulunmamaktadır. Tedavi süresince 1 mg/kg folik asit desteği ile ilaç dozu genellikle 30 kg altında çocuklarda 10 mg, 30-40 kg arasında 15 mg, 40-50 kg arasında 20 mg ve 50 kg üstünde 25 mg MTX haftada bir parenteral olarak uygulanmaktadır.¹⁴⁷ Dozun %50'si oranında bir miktarla başlanıp, 3. haftadan sonra tam doza ulaşılması ve klinik olarak remisyon sağlandıktan 3 ay sonra parenteral doz miktarında %20'si kadar dozun azaltılması veya oral yoldan tedaviye geçilmesi önerilmektedir.¹⁴⁷ Tedavi süresince tam kan sayımı, akut faz reaktanları ve karaciğer fonksiyon testleri önce haftalık, stabil seyretmesi durumunda aylık ve daha sonra 2-3 ayda bir takiplere geçilir. Kemik iliği supresyon bulguları veya karaciğer fonksiyon testlerinde artış durumunda dozun %50 oranında azaltılması gereklidir. MTX kullanılan hastalarda yan etkilerin retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmalarda kısa süreli toksisite nedeniyle %10-13 civarında hastada ilaç kesilmesi gerektiği bildirilmiştir.¹⁴⁷

Crohn hastalığında methotrexate kullanımıyla ilgili çalışmalar erişkinlerin yanı sıra çocuk hastalarda da diğer sitotoksik tedaviye yanıt vermeyen dirençli vakalarda olup, MTX'in pürin analogları kadar etkili olduğu yönündedir.¹⁴⁸ Pürin analoglarıyla tedaviye yanıt vermeyen ve aktif pediyatrik CH olan çocuklarda MTX'in etkinliğini araştıran çok merkezli iki çalışmada, birinci yılın sonunda remisyon oranı %42-45 olarak bildirilmiştir.^{149,150} Yakında yayınlanan ve pürin analogları ve TNF- α tedavisine cevapsız pediyatrik hastalarda MTX tedavisinin etkinliğini retrospektif olarak değerlendiren çalışmada iyi tolere edilen ilacın sağladığı uzun dönem remisyon oranları daha önce bildirilen oranlara göre düşük (%29-16) olarak bulunmuştur.¹⁵¹

Pürin analogları ile karşılaştırıldığında MTX ile ilgili yan etki çalışmaları çok azdır ve daha çok bulantı, asemptomatik karaciğer fonksiyon testlerinde artış gibi

minör yan etkilerle sınırlıdır. Hipersensitivite pnömonisi ciddi ancak nadir bir komplikasyon olup, MTX'in daha sıklıkla kullanıldığı juvenil romatoid artrit gibi hastalarda bildirilmiştir.

Biyolojik Ajanlar: İnfliximab (anti-TNF- α)

İnflamatuvar bağırsak hastalarının tedavisinde biyolojik ajanların kullanılmaya başladığı 1990'lı yıllarda amaç hastalığın patogenezinde rol alan proinflamatuvar sitokinlerin etkilerinin önlenmesiydi.¹⁵² TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş antikor, infliximabın pediyatrik CH'nin tedavisinde kullanılmaya başlaması CH'nin tedavi şemasında önemli değişikliklere neden olmuştur. TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş monoklonal IgG1 tipindeki antikorlar (%75 insan kaynaklı) İBH tedavisine onaylanan ilk biyolojik tedavi seçeneği olmuştur.¹⁵² İnfliximab, TNF- α 'yı bloke etmenin yanı sıra lökosit göçünü engeller, T lenfosit ve makrofaj apoptozunu uyarır.

Erişkin CH'da infliximabın remisyon indüksiyonu ve remisyon idamesinde başarılı olduğu randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmişse de, bazı Avrupa ülkelerinde hala bu grup ilaçların ciddi hastalığı olan ve diğer tedavi seçeneklerine cevap vermeyen hastalarda kullanılması önerilmektedir.^{153,154}

Pediyatrik CH'da infliximab ile yapılan ilk çalışmalarda, erişkinlerde elde edilen sonuçlara göre tedaviye yanıt ve remisyon açısından çok daha iyi sonuçlar bildirildiyse de bunlar az sayıda hastanın dahil edildiği ve kontrol grubu olmayan çalışmalardı. Daha sonra orta ve ciddi derecede aktivitesi olan ve önceki tedavilere yanıt vermeyen 112 pediyatrik CH'da infliximabın etki ve güvenilirliği çok merkezli çalışmada (REACH çalışması), hastalara indüksiyon için infliximab 5 mg/kg dozda 0., 2., ve 6. haftalarda 3 doz olarak uygulandıktan sonra randomizasyon yapılarak, bir gruba 8 haftada bir toplam 46 hafta (3+5 doz), diğer gruba ise 12 haftada bir toplam 54 hafta (3+4 doz) infliximab uygulanmış ve hastaların %88'inde tedaviye yanıt alınmış, %59'unda remisyon sağlanmıştır.¹⁵⁵ Tedavinin 1. yılında 8 haftada bir infliximab alanların %64'ü klinik olarak cevaplı, %56'sı klinik olarak remisyonunda oldukları saptanmıştır (12 haftada bir alan grupta, %33 ve %23). Aynı grubun yakın zamanda yayınladıkları ve infliximabdan yarar gören hastalarda (60 hasta) tedavinin 3 yıla uzatıldığı çalışmanın (REACH OLE)

doktor ve hasta global değerlendirme formlarından elde edilen sonuçlarına göre hastaların %80'nin iyi veya hafif hastalık aktivitesi gösterdiği, boy gelişimi geri olanlarda boy uzamasında iyiye gidiş olduğu saptanmıştır.¹⁵⁶ Çalışmada en sık görülen yan etki sık üst solunum yolu infeksiyonu olup, hastaların %10'unda ise ciddi infeksiyon geliştiği belirtilmiştir. REACH kohort çalışmasında perianal tutulumu olan CH'da infliximab tedavisinin 2. haftasında hastaların %40.9'unda, tedavinin 1. yılında ise hastaların %72.7'sinde perianal hastalığa ait bulguların tam veya tama yakın iyileştiği bildirilmektedir.¹⁵⁷

İnfliximab alan ve uzun süre takip edilen pediatrik CH'nın dahil edildiği REACH ve erişkin ACCENT 1 ve 2 çalışmaları karşılaştırıldığında, pediatrik yaş grubunda yanıtın daha iyi olması bir çok neden bağlı olabilir.¹⁵⁸ İki grup hasta arasında önemli farklardan biri hastalığın süresidir (çocuklarda ortalama 1.6 yıl, erişkinlerde 7.9-12.3 yıl). REACH çalışmasında hastalık süresi ile tedaviye yanıt arasında ilişki gösterilememişse de, CH'da erken agresif tedavi daha uzun süreli remisyona sağlamaktadır.¹⁵⁸ Çocuk ve erişkin hastalar arasında yanıt farkının diğer bir nedeni, çocuk hastaların neredeyse tamamının eş zamanlı bir immünmodülatör tedavi alıyor olması olabilir çünkü infliximabın klinik etkinliği immünmodülatör tedavi eşliğinde arttığı daha önce de bildirilmiştir.¹⁵⁹

Erişkinlerde erken başlanan bir immünmodülatör ajan eşliğinde infliximab tedavisi ile immünmodülatör tedaviye bağımlı veya yanıtı olmayan hastalara verilen infliximab tedavisinin sonuçları karşılaştırıldığında karşılaştırıldığında, tedaviden sonraki 2. yılda tam mukozal iyileşmenin erken tedavi grubunda (%75) geç tedavi grubuna (%21) göre çok daha iyi olduğu saptanmıştır.^{160,161} Çocuklarda yapılan benzer retrospektif bir çalışmada 1. yılda relapsın infliximabın geç başladığı grupta daha sık, infliximabın erken başladığı grupta 1. yılda Crohn hastalığı endoskopi indeksin daha düşük olduğu bulunmuştur.¹⁶² Erken ve geç infliximab başlanan pediatrik CH'larda tedavi başarısını karşılaştıran ve yakın zamanda yayınlanan bir başka çalışmada, 8. haftada remisyona induksiyonu ve 1. yılda remisyona idamesi sonuçları karşılaştırıldığında, erken başlanan infliximabın daha başarılı olduğu bulunmuştur.¹⁶³

İmmünmodülatör ajanların kortikosteroidlerin dozunun azaltılmasında veya kesilmesindeki köprü

görevi, infliximab için değerlendirildiğinde (erişkinlerde ACCENT I ve II çalışmaları), infliximabın kortikosteroid dozunun azaltılabilmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir.^{164,165} Bu sonucu destekleyen *Stephen ve ark.* yaptığı çalışmada, tedavi başlangıcında kortikosteroid alan 33 çocuk hastanın %57.6'sında ilaç kesilebilmiş ve tekrar başlaması gerekmemiştir.¹⁶⁶ *Lamireau ve ark.*'nin çalışmasında ise infliximab kullanılan hastaların %70'inin kortikosteroidlere ve/veya %82'sinin diğer immüno-supresif tedaviye dirençli olduklarını belirtmiştir.¹⁶⁷ Bu çalışmada ortalama 4 ay süreyle uygulanan infliximab tedavisinden 3 ay sonra hastaların %53'ünde kortikosteroid kesilebilmiş, hala almakta olanlarda da doz 0.59 mg/kg/gün den 0.17 mg/kg/gün azaltılabilmektedir. Daha yakın zamanda yayınlanan çok merkezli bir çalışmada, 1. yılın sonunda kortikosteroid dirençli/bağımlı olguların %67'sinde infliximab başladıktan sonra kortikosteroid tedavisini kesebilmişlerdir.¹⁶⁸

CH'nın doğal seyrinde ve tedavide kullanılan ilaçlardan kortikosteroidlerin yan etkisi olarak boy uzaması ciddi şekilde etkilenmektedir. Bu nedenle pediatrik CH'nın tedavisinde klinik yanıt ve remisyona yanı sıra büyümenin tekrar başlaması ve çocuk hastanın yaşlarına uygun büyüme sergilemesi tedavi başarısının göstergelerinden biridir. Pediatrik CH'larda yapılan REACH çalışmasında infliximab tedavisinin boy uzaması üzerine olan etkisi, bu nedenle çalışmanın spesifik amaçlarından biriydi. Çalışmada tedaviye başladıktan sonra 6. aydan itibaren boy ve tartı artışında önemli gelişme olduğu ve bunun sadece induksiyon amaçlı 3 doz alan hastalardan çok düzenli aralıklarla infliximab tedavisi alan hastalarda sağlandığı bildirilmiştir.¹⁶⁹ *Malik ve ark.*'nin daha yakın zamanda yayınladıkları çalışmada, pediatrik CH'larda infliximab tedavisinden önce ve tedavinin 6. ve 12. ayında büyüme parametreleri değerlendirildiğinde, infliximab tedavisinin lineer büyümeyi olumlu yönde etkilediği ve bunun puberte evresi ve kortikosteroid dozunun azaltılmasından bağımsız olabileceğini ileri sürülmüştür.¹⁷⁰

Sonuç olarak Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonunun (ECCO) 2011 yılında yayınladığı uzlaşma raporu da dikkate alındığında, pediatrik CH'larda infliximab induksiyon ve idame tedavisinde etkili olan ve düzenli aralıklarla uygulandığında ilaç hem hastalığın

tedavisinde hem de çocuk hastalarda boy uzaması üzerine daha etkilidir.¹⁷¹

İnfliximab tedavisinin etkinliğini kısıtlayan en önemli sorun antikor (ATI) gelişimidir ve bu antikorlar infliximabın insan dışından kaynaklanan kısmına yönelik olup, sonuçta ilacın etkinliğinde azalmaya veya infüzyon reaksiyonlarında artışa neden olabilir.¹⁵² Çalışmalarda %6-25 arasında değişen infüzyona bağlı reaksiyonlar, hipotansiyon, döküntü, taşikardi, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve baş ağrısı şeklinde ortaya çıkabilir.¹⁵² İnfüzyona bağlı akut reaksiyonlar, infüzyonun yavaşlatılması veya durdurulmasıyla ve antihistaminik ve/veya hidrokortizon uygulamasıyla çoğu zaman önlenir. İnfüzyona bağlı gecikmiş tip reaksiyonlar ise serum hastalığı tipinde genellikle infüzyondan 4-9 gün sonra ortaya çıkan artralji, sırt ağrısı, miyalji, ateş, döküntü ve lökositoz ile ortaya çıkabilir. Geç tip reaksiyon daha nadir olmakla birlikte, daha agresif tedavi (infüzyon öncesi ve sonrasında oral kortizon) gerektirebilir. Ciddi vakalarda tamamen insan kaynaklı anti-TNF- α 'ya geçmek gerekebilir. İnfliximab tedavisiyle ilgili diğer bir immünolojik sorun hastalarda antinükleer (ANA) ve anti çift sarmal DNA (dsDNA) antikorlarının oluşmasıdır.¹⁵² Bu antikorların gelişmesinin klinik bir yansıması ve bir organ hasarı söz konusu olmadığından rutin ANA veya anti-dsDNA testi bakılması veya saptanması durumunda tedavinin kesilmesi önerilmemektedir.

Bu tedavinin önemli komplikasyonlarından biri infeksiyon riskinde artış ve latent tüberkülozun aktivasyonudur.¹⁵² Bu nedenle tedaviye başlamadan önce tüberküloz açısından tarama yapılmalı ve tüberküloz temas öyküsü olanlarda infliximab tedavisi süresince 6-12 ay izoniasid ile profilaksi uygulanmalıdır. İnfliximab tedavisi sırasında daha sık görülen bakteriyel ve viral (EBV, CMV, HHV6) infeksiyonlarda infliximabın yanı sıra eş zamanlı kullanılan kortikosteroidler ve immünomodülatör ajanlar da katkıda bulunduğundan, idame tedaviye geçildiğinde kortikosteroidlerin ve mümkün ise pürin analoglarının da 6 ay içinde kesilmesi hedeflenmelidir.

İnfliximab ve malinite ilişkisi daha çok romatoid artrit çalışmalarında ve eş zamanlı diğer sitotoksik ajanları kullanan hastalarda bildirilmektedir.^{152,172,173} Ancak yakın zamanda CH nedeniyle infliximab ve eş zamanlı pürin analogu kullanan 6 genç hastada

hepatosplenik T hücre lenfoması bildirilmiştir.¹⁷³ Aynı tip lenfomanın AZA tedavisi alan 3 CH'da da bildirilmiş olması nedeniyle hangi ilacın sorumlu olduğu bilinmemektedir. İnfliximab kullananlarda gelişen ve Amerika'da Gıda İlaç Bakanlığına bildirilen tüm hepatosplenik T hücre lenfoma vakaları değerlendirildiğinde toplam 25 olgunun %88'i İBH bağlı bir biyolojik ajan kullandığı ve %96'sının aynı zamanda AZA, 6-MP veya MTX gibi bir sitotoksik başka ajan da almakta olduğu bildirilmiştir.¹⁷⁴

CH'da kullanılan diğer anti-TNF- α ajanlar adalimumab, certozlizumab, CDP571, etanercept, onercept'dir. Bunlarda adalimumab tamamen insan kaynaklı olup, TNF- α ya karşı IgG1 tipinde monoklonal antikorlardır ve pediatrik CH'da en fazla çalışma yapılan ajan olup, genellikle infliximaba cevap vermeyen veya infliximaba tolere edemeyen hastalarda denmektedir.^{175,176}

Enteral Nutrisyon

Enteral nutrisyon (EN) İngiltere, Kanada ve bazı Avrupa ülkelerinde, CH'larda ilk tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır. Özel enteral ürünler kullanılarak bağırsak lümenindeki besinlerden kaynaklanan antijenik özellikteki maddelerin elimine edilmesi, besinlerle alınan yağların azaltılarak bağırsakta inflamatuvar mediatörlerin sentezinin önlenmesi ve gereken ama eksik olan kalori ve eser elementlerin yerine konulması EN'nun CH'nın tedavisindeki etki mekanizmalarıdır.¹⁷⁷ CH'da EN'nin tek başına potansiyel tedavi seçeneklerinden biri olarak keşfedilmesi, ameliyat öncesi elemental formüle verilen CH'ların gerek nutrisyonel durumlarında gerekse hastalık aktivitesinde görülen olumlu değişiklikler sonucunda ortaya çıkmıştır. Genellikle 4 haftadan uzun süre (4-8 hafta) olarak uygulanan EN tedavisinde, erken etkiler ilk 4 hafta içinde gözlenmeye başlar.¹⁷⁷ EN çalışmalarındaki sonuçlar erişkin ve çocuk hastalarda farklılık göstermektedir. Erişkin CH'larda indüksiyon tedavisinde kortikosteroidlerin tek başına EN'ye göre remisyonda daha başarılı olduğunu savunan çalışmalar çoğunluktadır.^{178,181}

EN tedavisinde cevabı etkileyen faktörlerden biri tedavide kullanılan formüldeki nitrojen kaynağının şeklidir. Elemental formülalarda nitrojen kaynağı tamamen hidrolize edilmiş yani hiç bir antijenik özellik taşımayan aminoasitlerden oluşurken, semielemental

formülalar ise proteinlerin hidrolize edilmesiyle oluşan oligopeptidler içerir. Polimerik beslenme ürünleri ise et, süt, yumurta gibi kaynaklardan gelen tam protein içeren ürünlerdir. CH'nın tedavisinde ilk çalışmalar elemental formülalar ile yapıldıysa da daha sonra yapılan EN çalışmalarında hem elemental hem de polimerik ürünler kullanılmış ve metaanalizlerde aralarında fark gösterilmemiştir.^{182,183}

Buchanan ve ark.'nin CH olan çocukta 8 haftalık EN'nu (oral veya tüp ile verilen) primer tedavi olarak kullandıkları çalışmada, hastaların %88'de remisyon sağlandığı ve remisyon sağlanan hastalarda ağırlık ve vücut kitle indeksinde anlamlı artış olduğunu göstermişlerdir.¹⁸⁴

Tedavi olarak sadece EN verilen hastalarla normal beslenmenin yanı sıra total kalenin yarısı EN verilerek yapılan tedavide, oral ve enteral beslenen hastalarda remisyon oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir.¹⁸⁵

Enteral nütrisyon tedavisinde cevabı etkileyen hastalık ilişkili faktörlerden bir hastalığın süresidir.¹⁷⁷ Bu konudaki çalışmalar yeni tanı almış (kısa süreli hastalık) hastalarda EN tedavisinin daha başarılı olduğunu göstermektedir.¹⁸⁶ Hastalığın yerleşimi da tedavi yanıtını etkileyen faktörlerden biridir. İleal veya ileokolonik tutulum EN tedavisine iyi yanıt verirken, sadece kolon tutulumu ile seyreden CH'larda nüks daha sık bildirilmektedir.¹⁷⁷

EN'nin intestinal mukozanın iyileşmesinde ve proinflatuvar sitokinlerin baskılanmasında kortikosteroidlere göre daha etkili olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra tedavi ile histopatolojik iyileşmeye endoskopik iyileşmenin de eşlik ettiğini gösteren çalışmalar sonuç olarak EN tedavisinin kortikosteroidlerle karşılaştırılabilir düzeyde etkin olduğuna işaret etmektedir.^{113,183,187}

EN tedavisi alan hastalarda inflamasyon belirteçlerindeki düzelmelerden bağımsız olarak tedavinin 3. haftasından itibaren nütrisyonel durumda düzelmeye olduğu ve bu iki etkinin birbirinden bağımsız olduğu görülmektedir ve tedavi süresince insülin benzeri büyüme faktörü-1'de (IGF-1) artış olduğu bildirilmektedir.^{188,189}

Sonuç olarak EN tedavisinde kullanılan formülanın kompozisyonundan bağımsız olarak enteral nütrisyonun aktif CH'da remisyon indüksiyonunda başarılı olup, EN farmakolojik tedavi yerine tek başına bir tedavi

yolu olarak seçilmiş hastalarda uygulanabilir. Bu amaçla, polimerik formülalar tadlarının iyi olması nedeniyle oral yoldan, elemental formülalar ise nazogastrik tüple uygulanabilir.^{177,179}

Perianal Crohn Hastalığının Tedavisi

CH'da perianal fistül basit ve kompleks olarak sınıflandırılır ve basit fistüller dentate çizgisinin aşağısında genellikle darlık oluşturmayan, rektovajinal açılım göstermeyen, apse oluşumunun eşlik etmediği, eksternal tek açıklığı olan fistüllerdir. Komplike fistüller ise daha yüksek yerleşimli, dışarıya birden fazla açılımı olan, apse veya darlık oluşumu ile seyreden fistüllerdir. Ayırım tedavi açısından önem taşımaktadır ve basit fistüllerin iyileşmesi oranı daha yüksektir. Fistül tanısından sonra sınırlama yapılabilmesi için genel anestezi altında muayene veya MRI gibi oldukça yüksek tanısal kesinliği olan radyolojik yöntemlerle anorectal ve pelvik anatomisinin değerlendirilmesi gereklidir. Anorektal endoskopik ultrasonografi deneyimli cerrahlar tarafından yapıldığında daha da güvenilir bir yöntemdir.

Perianal Crohn hastalığı ve fistül tedavisinde 5-ASA'ların yeri yoktur, kortikosteroidler ise intrabdominal veya pelvik apse gelişme riski açısından önerilmemektedir.¹⁹⁰ Antibiyotikler (metronidazol veya ciprofloksacin) fistülizan CH'lara en sık kullanılan tedavi seçeneğidir ve genellikle tedavinin 6-8 haftasından sonra iyileşme görülür, tedavinin kesilmesi sıklıkla relapsa neden olabilir.¹⁹¹ İmmünmodülütör ajanların fistülize CH'larda fistül kapanması hedeflenerek yapılmış bir çalışma olmamakla beraber, AZA ve 6-MP ile yapılmış çalışmalarda fistül iyileşmesi bildirilmiştir.¹⁹¹ Fistül iyileşmesinde idame tedavisi kritik nokta olduğundan, immünmodülütör ajanların antibiyotiklerle beraber kullanımı araştırıldığında, kombinasyon tedavisinin tek başına antibiyotik tedavisine üstün olduğu gösterilmiştir.¹⁹² AZA veya 6-MP tolere edemeyen hastalarda immünmodülütör olarak MTX da denenebilir.

Son 15 yılda perianal fistülizan Crohn hastalığının tedavisinde, özellikle infliximabın kullanıma başlanmasıyla önemli yol kat edilmiş, daha önceden tek çözümün cerrahi tedavi olduğu bu hastalarda artık cerrahi girişim tedaviye yanıt vermeyen hastalarda yapılmaktadır.¹⁹¹ REACH kohort çalışmasında perianal tutulumu olan pediatrik CH'larda infliximab

tedavisinin 2. haftasında hastaların %40.9'unda, tedavinin 1. yılında ise hastaların %72.72'sinde perianal hastalığa ait bulguların tama veya tama yakın iyileştiği bildirilmektedir.¹⁹³

İmmünmodülatör ve infliximab tedavisine yanıtız fistülizan CH'larda tacrolimus denenmiş ve başarı sağladığı ileri sürülmüştür.^{191,194} Perianal veya enterokütanöz fistülü olan 48 pediyatrik hastanın dahil edildiği randomize plasebo kontrollü tacrolimus çalışmasında, 4 haftadan uzun süreli fistül çapında %50'den fazla azalma olguların %43'ünde (plasebo %8, p=0.004) gözlenmiş ancak fistülün tamamen kapanması açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır.¹⁹⁴

Cerrahi Tedavi

Crohn hastalığında cerrahi tedavinin amacı, hastalığın doğal seyrinde gelişen darlık bağlı obstrüksiyon gibi mekanik komplikasyonların yanı sıra perforasyon, batın içinde apse gelişimi, kolondan urogenital sisteme açılan fistüller, perianal apse ve perianal fistül gibi komplikasyonların tedavisine yönelik olup, tedavi etmekten çok kısa sürede yaşam kalitesini arttırmaya ve daha ciddi başka komplikasyonların gelişmesini önlemektir.¹⁹⁵ En sık cerrahi girişim nedeni tıkanıklık, apse, fistül ve farmakolojik tedaviyi tolere edememek ya da farmakolojik tedavi başarısızlığıdır.¹⁹⁶ Çalışmalar geçmişten günümüzde CH'da yapılan cerrahi girişimlerin azaldığına işaret ederken, tanıdan genellikle 3.5-11.5 yıl sonra bu tür girişimler gerektiğine de işaret etmektedir.¹⁹⁷ Bu gelişmenin neden CH'larının tedavisinde farmakolojik ajanların remisyona idamesinde sağladığı başarıdır. Günümüzde farklı CH fenotiplerinin tespit edilmesiyle, cerrahi girişim gerektirecek genotip-fenotip ilişkileri tanımlanmaya başlamıştır. Çocuklarda erişkinlerden farklı olarak farmakolojik tedaviyi yanıtızlık ölçütleri arasında darlık veya obstrüksiyon gibi mekanik nedenlerden daha fazla büyüme geriliği bulunmakta ve bu nedenle pediyatrik yaş grubunda bazı cerrahi girişim indikasyonları erişkinlerden farklılık göstermektedir.^{195,198,199} Farmakolojik tedavinin ciddi yan etkileri özellikle kortikosteroidlerin büyüme gelişme üzerine etkileri, osteopeni, vücut görünümünde meydana gelen değişiklikler ve psikososyal yan etkiler adölesanlarda ciddi sorunlara neden olabildiğinden, seçilmiş hasta gruplarında, hastalıklı kolonun kısıtlı bir

segmentinin alınmasıyla ilaç tedavisi azaltılabilecek veya kesilebilecekse cerrahi girişime hasta ve ailesiyle görüşülerek karar verilebilir. Pediyatrik İBH olgularıyla uğraşan cerrahlar obstrüksiyon veya diğer mekanik komplikasyonlardan çok farmakoterapinin büyüme ve gelişme üzerine olan etkilerinin önlenmesi amacıyla cerrahi girişim gerebileceğinden pediyatrik gastroenterologlar ile iş birliği yapmaları gereklidir. Yıllar içinde cerrahi yöntemlerde kaydedilen gelişmeler CH'larda cerrahi girişimleri hayatı tehdit eden komplikasyonlarda başvurulan son çare olmaktan çıkıp, yaşam kalitesini yükseltmeye yönelik girişimler haline getirmiştir.

CH'da medikal tedaviye yanıt vermeyen perforasyon, yaygın peritonit ve obstrüksiyon tablosu acil cerrahi girişim indikasyonu oluşturmaktadır.¹⁹⁵ Burada amaç sepsisi kontrol altına alarak, bağırsakların dekompresyonu olduğundan ve çoğunlukla batın içindeki inflamasyon bağırsak segmentlerinde oluşmuş olan yapışıklıklar ve fistüller rezeksiyondan çok geçici proksimal bir ostomi ile fekal akımı dışarı almaktır. Sepsis kontrol altına alınınca (6-8 hafta) ostomi kapatılırken hastanın genel durumuna ve batın içinin durumuna göre daha kesin bir cerrahi tedavi kararı verilebilir.

Prognoz ve Klinik Seyir Mortalite

Pediyatrik CH'nın kabaca üçte birinde semptomlar ve hastalığın seyri hafiftir, üçte birinde ciddi semptomlarla gider ama tam remisyona sağlanabilirken diğer üçte bir hasta ise kronik aktif bir seyir gösterir ve steroide bağımlı veya dirençlidirler. Bu gruptaki hastaların bir kısmında cerrahi girişim kalıcı remisyona sağlayabilmektedir. Son yıllarda immünmodülatör ve biyolojik ajanların pediyatrik hastalarda da yaygın ve etkin olarak kullanılmasıyla farmakolojik ajanlarla remisyona idamesinde daha iyi oranlar sağlanabilmektedir.

Crohn hastalığını klinik olarak sergilediği tabloya göre inflamatuvar, fistülizan, stenoz ile giden fenotipler tanımlanmakla birlikte, hastalığın süresiyle ilişkili olarak inflamatuvar fenotip yıllar içinde darlık veya fistülizan fenotipe dönüşebilmektedir. Buna karşılık hastalığın etkilediği bağırsak segmenti genetik olarak belirlenip zaman içinde genellikle aynı kalmaktadır.

Erişkin Crohn hastalarında genel popülasyona oranla mortalitenin arttığı bilinirken, pediatik yaş grubunda

Tablo 5. Ülseratif kolit hastalığının Montreal sınıflamasına göre alt grupları**Hastalığın etkilediği kolon segmentlerine göre:**

- E1** Ülseratif proktit (sigmoid kolona kadar)
- E2** Sol kolonu etkileyen kolit (splenik fleksuraya kadar)
- E3** Pankolit (splenik fleksurayı aşan kolit)

Hastalığın şiddetine göre:

- S0** Asemptomatik klinik remisyon
- S1** Hafif ÜK ≤ 4 dışkı/gün, kan + , sistemik hastalık bulgusu yok, ESR normal)
- S2** Orta dereceli ÜK ≥ 5 dışkı, sistemik hastalık bulgusu hafif var
- S3** Ciddi ÜK ≥ 6 dışkı/gün, taşikardi, en az 37.5 °C ateş, anemi ve ESR ≥ 30 mm/saat

Crohn hastalığının Montreal sınıflamasına göre alt grupları**Tanıda yaş (A)**

- A1** < 16 yaş
- A2** 17-40 yaş
- A3** > 40 yaş

Lokasyon (L)

- L1** Terminal ileum
- L2** Kolon
- L3** İleokolon
- L4** Üst GIS

Üst GIS değişkenleri (L4)

- L1+L4** Terminal ileum ve üst GIS
- L2+L4** Kolon ve üst GIS
- L3+L4** İleokolon ve üst GIS

Hastalığın seyri (B)

- B1** Striktür ve penetrasyon yok
- B2** Striktür
- B3** Penetrasyon

Perianal hastalık değişkenleri

- B1p** Striktür ve penetrasyon göstermeyen perianal hst.
- B2p** Striktür gösteren perianal hst.
- B3p** Penetrasyon gösteren perianal hst.

mortalite çok nadirdir. Kolorektal kanser riski hastalığın süresi ve etkilenen bağırsak segmentinin uzunluğu ile ilişkilidir. Geçmişte kolorektal kanser açısından ülseratif kolit hastalarında riskin daha yüksek olduğu bilinirken, günümüzde, bu risk Crohn ve ülseratif kolit hastalarında benzerdir ve genel popülasyona göre artmıştır.

Ülseratif Kolit Hastalığı

Ülseratif kolit (ÜK) ilk kez 1800'lü yılların sonunda infeksiyöz kolitten ayırt edilerek tanımlanmasından sonra 1930'lu yıllara kadar infeksiyon dışı kolit tablosu için bu terim kullanıldı. Crohn 1932'de transmural bir hastalık olan rejyonel enteriti (Crohn hastalığı) tanımladıktan sonra 1960 yılında CH ve ÜK birbirinden ayırt edilmesinde kullanılacak tanı kriterleri oluşturuldu.²⁰⁰ Klasik tanılamada ÜK, kolon ve rektuma lokalize (rektumun mutlaka etkilendiği) kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamasyon mukozaya sınırlı olup, genellikle rektumdan proksimal kolon segmentlerine uzanan yaygın ülserler, kanamalar ile

seyreden hastalık kolona lokalize olmakla birlikte, bazı hastalarda klinik ince bağırsak tutulumuna ait semptomlara neden olmayan nonspesifik ileum inflamasyonu (backwash ileit) tabloya eşlik edebilir.²⁰¹ Erişkinlerde görülen ülseratif proktit veya sol kolon tutulumu çocuk hastaların sadece %10-15'inde görülür, daha sık görülen tablo pankolitir. CH'da sadece kolon tutulumu ile seyredebileceğinden ÜK ve CH'nın ayırımında endoskopik ve histopatolojik bulgular ayırıcı tanıda önem taşımaktadır.^{58,201}

Erişkin İBH çalışma grubu 2006 yılında yayınladıkları Montreal sınıflamasında ülseratif kolit ve Crohn hastalığının, hastalığın yerleşimi, şiddetine göre sınıflamışlardır.²⁰² Daha çok erişkinlerde kullanılan bu sınıflamaya göre ÜK hastaları üç gruba ayırmıştır (Tablo 5). Bu sınıflama endoskopik görünüm dikkate alınarak yapılmış bir sınıflamadır: Ülseratif proktit (E1), rektuma lokalize olup kolonun son 15 cm. etkilenmiştir, sol kolonu tutan ÜK (E2), kolonun splenik fleksuraya kadar olan bölümü etkilenir, pankolit (E3)

splenik fleksuradan daha proksimale uzanan yaygın hastalığı, daha sıklıkla da tüm kolonun etkilenmesini ifade etmektedir.

Montreal sınıflaması 2010 yılında ESPGHAN Pediatrik İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından çocuklar için gözden geçirilerek Paris sınıflamasını yayınlamışlardır.²⁰³ Bu sınıflamalar pratik uygulamada tanıda hastalığın şiddeti ve yaygınlığına göre tedavi şemasının oluşturulmasında ve çok merkezli çalışmalarda ortak dil oluşturulması açısından önem taşımaktadır.

Epidemioloji ve Genetik

Ülseratif kolit hastalığının ortaya çıkışı en sık 20-30'lu yaşlardır, daha sonra 5-6. dekatta tekrar hastalığın görülmesinde bir artış olmaktadır. Daha sıklıkla beyaz ırkta görülen hastalık için, görülme sıklığı açısından cinsiyet farkı bulunmamaktadır. Tüm ÜK hastalarının yaklaşık %15-40'ı 20 yaşından önce tanı almaktadır. Çocuklarda ÜK hastalığı en sık 10-18 yaşları arasında tanı almaktadır. Erken yaşta, hatta süt çocukluğu döneminde tanı alan ÜK olguları bildirilmekle beraber, hastalık genelde 2 yaşın altında nadirdir.^{204,205}

Yıllar içinde gerek Avrupa'da gerekse kuzey Amerika'da pediatrik CH prevalansındaki artış ÜK hastalarında gözlenmemektedir.^{3,4,206} Kuzey Avrupa ve Amerika'da genel ÜK insidansı 3.9-7.3/100.000 kişi/yıl, prevalans ise 41.1-79.9 yeni vaka/100.000'dir.^{3,4,207} Pediatrik yaş grubunda da ÜK insidansındaki artış 1980'li yılların başına kadar devam etmiş ve sonrasında sabit bir düzeyde kalmıştır. Günümüzde her yıl 100.000 çocuktan 1.5 ile 4'ü yeni ÜK tanısı almaktadır.^{4,208,210}

Ülseratif kolitle ilgili potansiyel aday genleri araştırılan çalışmalar CH'da saptananlardan daha az sayıda olsa da bazı potansiyel genler tanımlanmıştır. Bunlardan ilki 1994 yılında tanımlanan interlökin-1 reseptör antagonist (IL-1RA) genindeki mutasyonun hastalığa yatkınlık sağladığı ileri sürüldüyse de bunu desteklemeyen çalışmaların takip etmesi ilişkinin zayıf olabileceğini düşündürmektedir.^{211,212}

Yedinci kromozomda bulunan multi-drug resistans geni (MDR1), epitel transport ve bariyer fonksiyonları düzenleyen hücre duvarında bulunan transportörleri kodlamaktadır. Bu geni taşımayan (MDR1 knockout) farelerde yapılan deneylerde spontan kolit gelişmediğinin gözlenmesi, İBH olan insanlardan alınan bağırsak

dokusunda MDR1 ekspresyonunun azalmış olması bu yolağın hastalığın gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir.²¹³

Yakın zamanda ÜK ile NF- κ B1 ve IBD2 gen lokusunda polimorfizm arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. NF- κ B1 promoter polimorfizminin kontrol grubuna ve CH'lara göre ÜK olan hastalarda daha sık görüldüğü ve bu delesyonu homozigot olarak taşıyanlarda hastalığın daha erken yaşta ortaya çıktığı gösterilmiştir.²¹⁴

İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile insan lökosit antijen (HLA) sınıf II genleri arasında ilişki saptanmış ve bu ilişki ÜK hastalarında CH'ya göre daha güçlü olarak bulunmuştur.¹³ İnsan lökosit antijenlerinden HLA-DR2 ve HLADRB1'in yaygın ÜK ile ilişkili olduğu, ayrıca sistemik genom çalışmaları HLA dışı yatkınlık oluşturan genlerin 3., 7., 12. kromozomda yer aldığı bulunmuştur.²¹⁶

IBD2 geni 12. kromozomda bulunmaktadır ve ÜK patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir.²¹⁶ ÜK hastalarının etkilenmiş 904 akrabasında yapılan analizde IBD2'nin yaygın tutulum gösteren ÜK fenotipi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Etyoloji ve Patogenez

Crohn hastalığı gibi ÜK'da nedeni tam olarak bilinmeyen ancak genetik ve çevresel faktörlerin patogenezde rol aldığı düşünülen bir hastalık olup, bağırsaktaki normal mikrofloraya konağın verdiği abartılı immün yanıt sonucu geliştiği düşünülmektedir.^{38,201} ÜK'ya yol açan genetik faktörlerin rolünü destekleyen veriler daha kısıtlı olsa da, ÜK hastaların %15-25'inde diğer aile bireylerinde de ÜK olduğu, pozitif aile öyküsü olanlarda insidansın 10 kat arttığı bildirilmektedir.²¹⁷ Yahudi ırkında riskin daha yüksek olup, her iki ebeveyn veya bir kardeş ÜK ise riskin çok yüksek olduğu bilinmektedir. Monozigotik ve dizigotik ikizlerde ÜK konkordans incelendiğinde, CH'daki kadar güçlü olmasa da monozigotiklerde %20'lere varan oranda konkordans saptanmıştır.^{9,218} Monozigotik ikizlerde tam konkordansın olmaması, çevresel faktörleri gündeme getirmiştir. Yaşamın erken dönemlerinde maruz kalınan çevresel risk faktörlerinin ÜK hastalığının gelişmesi üzerine etkilerini araştırmak amacıyla takip edilen doğum kohortlarında, erken çocukluk döneminde sık ishal geçirmiş olmanın ve inek sütü alerjisinin rolü olabileceği ileri sürülmüştür.^{219,221}

Ülseratif kolit hayvan modellerinde stres ile hastalığın aktivasyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.²²² İnsanlarda hastalığın alevlenmelerinde psikolojik stresin tetiği çeken önemli bir faktör olabileceğini gösteren veriler, stresin ÜK hastalarında oluşturduğu immünolojik etkilerin araştırılmasını gerektirmektedir.²²³

Çevresel faktörlerle ÜK arasında ilişkiyi erişkin ÜK hastalarında araştıran çalışmalarda en tutarlı ilişki sigara içenlerde ÜK riskinin yarı yarıya az olmasıdır.²²⁴ Bunun mekanizması anlaşılmış olmamakla birlikte çocuklarda pasif içiciliğin erişkin dönemde ÜK gelişimi üzerine etkisine dair veriler birbiriyle uyumlu değildir.^{225,226}

Bağırsak mukozası birçok gıda antijenine maruz kaldığından, gıda antijenleri ile ÜK arasında ilişki üzerinde durulan bir konudur ancak bunu kanıtlayan bir veri henüz bulunmamaktadır. İnfeksiyona neden olan bakteriler antijenik özellikleriyle intestinal inflamasyonu başlatan ya da arttıran ajanlar olarak ÜK patogenezindeki rolleri araştırmıştır.²²⁷ Özellikle bakterisiz ortamlarda kolit oluşmaması, floradaki bakterilerin probiyotiklerle değiştirildiğinde inflamasyonun kontrol altına alınması (örn. poşiti olan hastalarda) ÜK'nin genetik yatkınlığı olan kişilerde intestinal floradaki bakterilere anormal immün yanıt sonucu geliştiği hipotezini desteklemektedir.^{228,229}

Ülseratif kolitte inflamasyon T hücrelerinin çok fazla çalışması veya inflamasyonu kontrole eden regülatuar T hücrelerinin yetersizliği sonucu ortaya çıkan immün sistemdeki dengesizlikle de açıklanmaya çalışılmaktadır.²³⁰ Yardımcı T1 hücre (Th1) baskın immün yanıt sonucu gelişen CH'dan farklı olarak, ÜK yardımcı T2 (Th2) hücre yanıtının etkin olduğu bir inflamasyondur. Th2, B hücrelerini aktive ederek hümmoral immün yanıtı etkin hale getirirler. ÜK hastalarında saptanan bazı otoantikörlerin (pANCA) saptanması artmış Th2 immün yanıtın bir sonucudur ve ÜK de bu yanıt sonucu gerek serum IgG1 ve IgG4 düzeyleri gerekse Th2 sitokinleri (IL-5, IL-13) de artar.^{84,231}

Baskın Th2 fonksiyonun ÜK patogenezindeki rolüyle ilgili kanıtlar artmakla beraber, regülatör T hücreleriyle (Treg) ilgili disregülasyonun da kritik önem taşıdığı düşünülmektedir.²³² Treg hücreler mukozal mikrofloradaki antijenlere toleransın korunmasını sağlayan diğer bir deyişle oral yoldan alınan antijenlere oral toleransın oluşması ve korunmasını sağlayan

sistemdir. ÜK'da Treg hücrelerin kontrol ettiği oral tolerans mekanizmasındaki bozukluğun ve antijen sunan hücrelerdeki disregülasyonun intestinal mikroflora elemanlarına karşı yoğun inflamatuvar yanıt oluşmasında rol aldığı düşünülmektedir.^{230,232}

Bağırsak epitelin mukozal immün sistem ile lüminal mikroflora arasında önemli bir bariyer fonksiyonu vardır. Epitel yüzeyindeki bazı reseptörler (Toll like reseptör TLR) vasıtasıyla lümendeki antijeni tanınmaktadır. İntestinal epitelin aktif veya pasif bariyer fonksiyonundaki bozukluklar bakterilerin oluşturacağı iinflamasyonu başlatabileceği gibi daha da arttırabilir.²³⁰ Mukozal immün sistem aktive oluca da buraya göç eden inflamatuvar hücreler ve salınan proinflamatuvar sitokinler doku hasarını oluşturur.^{233,234}

Patoloji

Ülseratif kolit klasik olarak kolonun kronik, yaygın mukozal inflamasyonu olup, rektumdan proksimal kolona doğru mukozanın aralıksız olarak etkilendiği bir hastalıktır.⁴¹ ÜK'da ince bağırsak tutulumuna ait sistemik bulguların eşlik etmediği, terminal ileumda nonspesifik bir inflamasyon görülebilir ve buna "Backwash" ileit denir. Hastalık rektum mukozasından başlayarak proksimale doğru aralıksız olarak tüm kolonu etkileyebilir ve aktif hastalıkta görülen ilk bulgular yaygın eritem, dokunma ile oluşan kolay kanamalar ve mukozal yüzeyde düzensizliklerdir. Daha ciddi hastalıkta mukozada yaygın, dağınık eksüda ile kaplı noktasal ülserler görülür ve bu küçük ülserasyonlar hiperemik inflamatuvar zeminde birleşerek daha büyük ülserlere dönüşür. ÜK'da ülserler geniş ancak derin olmayan, fissürleşmeyen ülserlerdir.⁴¹ Kronik süreçte mukozada rejenerasyon gösteren granülasyon dokusu ve geri plandaki mukozanın üzerinde yüzeyden kabarık psödoploid bir görünüm oluşturur. Yine kronik süreçte kolonun normal haustra yapısının kaybolması ve bağırsak uzunluğunda kısalma görülen diğer bulgulardır.

Aktif ülseratif kolit hastalarında kolon mukozasına ait lamina propriada mononükleer hücre infiltrasyonu, kriptit, kript apsesi, musin kaybı, yüzeysel ülserasyonlar en tipik histopatolojik değişikliklerdir (Tablo 2).⁴¹ İnt inflamasyon mukozaya ve submukozaya lokalize olup, mukozanın daha derin katmanları korunmuştur, sadece toksik megakolon tablosunda daha derin mukozal tabakaları da etkilenebilir. Kronik süreçte kript yapısında

bozulma (distorsiyon ve dallanma) ve atrofi, musin üreten goblet hücrelerinde azalma, Paneth hücrelerinde metaplazi ve mukoza yüzeyinde viliform değişiklikler görülebilir. Kript apseleri ÜK için spesifik değilse de yaygın kript apseleri görüldüğünde ÜK akla getirilmelidir. CH'da görülen granülom ve transmural tutulum ÜK'da görülmez (Tablo 2). Psödopolipler ÜK'da CH'lardan daha sık görülür ve histopatolojik olarak mukoza yüzeyinin üzerinde toplanmış rejenerasyonu gösteren granülasyon dokusunun oluşturduğu görünümdür ve bazen bunlar yanlışlıkla inflamatuvar polip olarak da tanımlanabilir.

Tanıda saptanan bu tipik histopatolojik bulgular tedavi ile değişerek (örn: tedaviye cevap veren ve vermeyen mukozal alanların oluşturacağı ÜK için tipik olmayan yama tarzında dağılım) tanıyı zorlaştıracaktır. Bu nedenle tanının doğru konulabilmesi için, endoskopi yapılmasına kontraindikasyon oluşturan durumlar dışında, her ÜK şüphesi olan hastaya tanısal amaçla tedavi başlamadan önce mutlaka kolonoskopik inceleme yapılmalıdır.^{235,236} Çocuk hastalarda histopatolojik bulguların tam olarak oluşmaması nedeniyle alışılanın dışında endoskopik ve histolojik bulguların saptanması mesela mukozal tutulumun kesintili olması tanıda zorluk oluşturabilecek ayrıntılardır.^{237,238}

Backwash ileit inflamatuvar kolonik mukozadaki lüminal içeriğin ileoçekal valvden ileuma kaçması sonucu terminal ileumun en fazla 10 cm'lik kısa bir segmentini etkileyen hafif mukozal inflamasyon ve bunun endoskopik görünümüdür. Kolondaki aktif inflamasyon komşuluğunda saptanan backwash iletin histopatolojik bulguları karışık tip inflamatuvar hücre infiltrasyonundan ibaret olup, kript distorsiyonu veya granülomun eşlik etmez.

Kolit tablosu ile gelen hastada endoskopik, histopatolojik ve radyolojik bulguları ile ÜK veya CH ayırımı yapılamayan hastalar indetermine kolit (İK) olarak kategorize edilmelidirler.²³⁹ İBH olan erişkin ve pediyatrik hastaların metaanalizinde indetermine kolit sıklığı çocuklarda erişkinlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu (%12.7 ve %6) bildirilmiştir.²⁴⁰ İK tanısı alan erişkin hastaların yaklaşık %50'sinde, çocuk hastaların ise %23'ünde takiplerinde CH veya ÜK benzer özelliklerin daha belirgin ortaya çıkmasıyla İK tanısının değişebilmektedir.²⁴¹ Bunun en önemli nedeni çocuklarda İBH'nın başlangıcında ÜK ve CH için

tanımlanmış olan endoskopi tanı kriterlerinin her zaman saptanamamasıdır. ÜK'da mukozanın rektumdan başlayarak aralıksız yaygın olarak prokimale doğru tutulumu ve rektumun her zaman etkilenmiş olması hastalığın başlangıç aşamasında yani pediyatrik yaşta tanı alan İBH'ların da gözlenmeyebilir ve bu klasik dışı bulgularla hastaya ÜK yerine CH tanısı konulabilir. Ayrıca histopatolojik bulguların yanlış değerlendirilmesi ve granülomların pediyatrik yaş grubunda daha nadir görülmesi, pediyatrik İBH tansında karışıklığa neden olarak İK tanısına yönlendiren faktörlerdir.²⁴¹ Aslında İK için kabul edilen bir tanımlama veya tanı kriterleri bulunmamaktadır. *Kugathasan ve ark.*'nin pediyatrik İBH hastalarında yaptıkları epidemiyolojik çalışmada ifade ettiği gibi İK, histopatolojik olarak inflamatuvar kolit zemininde değişikliklerin kronik İBH kolitine işaret ettiği ancak ne endoskopik ne de radyolojik bulguların CH veya ÜK ile uyumlu olmadığı bir tablo olarak açıklamışlardır.³ Özet olarak İK inflamatuvar bağırsak hastalığının ayrı bir alt grubu değil, altta yatan İBH tipi ortaya çıkıncaya kadar kullanılan geçici bir tanımlamadır. Spesifik kolti sınıflandırması yapılamayarak İK olarak değerlendirilen hastalarda radyolojik incelemeler de dahil olmak üzere her türlü ayrıntılı tanı metodları uygulanmalı, bir yıl sonra ya da hastalığın ilk alevlenmesinde hasta tekrar endoskopik ve radyolojik yöntemlerle hasta değerlendirilerek tanı gösden geçirilmelidir. Bu şekilde erişkin İK'lerin yarısı, pediyatrik İK'lerin %25'i ÜK veya CH olarak tekrar sınıflandırılmışlardır.²⁴¹

Klinik Bulgular

Ülseratif kolitin en belirgin klinik bulguları ishal, rektal kanama ve karın ağrısıdır. Ancak hastalığın etkilediği bağırsak segmenti ve hastalığın şiddetiyle ilişkili olarak klinik tablo değişiklikler gösterebilir.²⁰¹ Başlangıçta ishal olarak sınıflandırmayacak dışkı kıvam ve sıklığında değişiklikler ilk bulguyken, takipte ishal ve kanlı ishal gelişir. Bunlara ateş, kilo kaybı ve hipoalbuminemi gibi sistemik bulgular eşlik edebilir. Olguların %30'unda sistemik bulguların eşlik ettiği, kanlı ishal, kramp şeklinde karın ağrısı, halsizlik, sık dışkılama, tenesmus, hafif derecede ateş, anoreksi, kilo kaybı ve hipoalbuminemi vardır. Fizik incelemede batında hassasiyet, dışkı analizinde kan, lökosit görülür. Şiddetli kolit tablosunda, günde 5 ve daha fazla kanlı

ishal, ciddi anemi (hematokritin %30'un altında olması), 37.7°C'nin üzerinde ateş, hipoalbuminemi (<3 gm/dl) ve taşikardi görülür ve hastanın batını yaygın olarak şiş ve hassastır. Şiddetli kolit olguların %10'unda görülmektedir.

Çocuklarda izole rektum tutulumu nadir olup, tenesmus, forme veya yarı forme kanlı, mukuslu dışkılama distal ÜK'nin belirgin klinik bulgularıdır.²⁰¹ Rektumun izole tutulumu daha sonra sigmoid kolon ve daha proksimale uzanım gösterebilir. ÜK kolona lokalize bir hastalık olmakla birlikte, hastalarda gastroözofageal reflü, dispepsi gibi üst gastrointestinal sistem inflamasyonu ile ilişkili semptomlar ve endoskopik olarak özofajit, gastrit görülebilir.^{101,102,104} Son yıllarda ÜK olan hastalarda üst gastrointestinal sistemle ilgili patolojilerin daha sık bildirildiği görülmektedir. Ancak henüz bunların ÜK'nin primer bulguları mı, yoksa eşlik eden peptik hastalığa ait bulgular mı olduğuyla ilgili kanıtlar yeterli değildir.¹⁰²

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların %25-35'inde gastrointestinal dışı semptomlar İBH bulgularından önce, sırasında hatta etkilene bağırsak segmentinin cerrahi rezeksiyonundan sonra da ortaya çıkabilir ve genellikle gastrointestinal sistem dışı bulgular bağırsaktaki inflamasyondan farklı bir seyir gösterebilir.²⁴² Ülseratif kolit hastalığında gastrintestinal sistem dışı bulguların ilk klinik bulgu olarak ortaya çıkması nadir olmakla beraber bazen gastrointestinal sistem ile ilgili bulgulardan önce de ortaya çıkabilir.²⁰¹ Yine CH'larda daha sık olmakla birlikte, ÜK hastalarında da büyüme hızında yavaşlama ve büyüme geriliği ilk bulgu olabilir.^{54,55,243}

Artropati (eklemlerde ağrı, şişlik, kızarıklık) ÜK'da en sık görülen bulgu olup periferik büyük eklemleri tutan, eklemlerde deformiteye bırakmayan bir bulgudur. Az sayıda veya beşten fazla eklem (poliartiküler) etkilenebilir. Periferik eklem yakınmalarındaki artış ile İBH aktivitesi arasında ilişki bulunmakta ve ÜK hastalarında bağırsaktaki inflamasyonun kontrol altına alınmasıyla periferik artropati bulguları da daha iyiye gitmektedir. Buna karşılık aksial artropati (ankilozan spondilit, skroileit) HLA-B27 doku grubu taşıyan daha az sayıda olguda görülür ve kalıcı eklem hasarına yol açan bu tablo hastalık aktivitesinden de bağımsız bir seyir gösterir.^{46,244} Ayrıca tendon ve ligamentlerin kemiğe bağlandığı bölgelerde inflamasyon ile giden

entesopati ÜK hastalarında sıklıkla rastlanan ekstragastrointestinal bir bulgudur.

Piyoderma gangrenozum ve eritema nodozum CH'larda daha sık görülmekle beraber ÜK hastalarında da görülen cilt bulgularıdır. Eritema nodozum ekstremelerin ekstensör yüzeyinde yuvarlak, ağrılı, kabarık plaklar halinde görülen cilt lezyonlarıdır. Tüm İBH'larında eritema nodozum görülme sıklığı %4-25 arasında bildirilmektedir.²⁴² Yakın zamanda Türkiye'de erişkin İBH'larında yapılan çalışmada mukokütanöz bulgu sıklığı %9.3 olarak bildirilmiş ve özellikle eritema nodozumun hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği ve sıklıkla artrit ile beraber görüldüğü belirtilmiştir.²⁴⁵

Ülseratif kolit hastalarında göz bulguları olguların %1-3'ünde görülür.²⁴² Episklerit, konjunktiva ve sklerada hiperemi ve/veya ağrı ile seyreden ve görme kaybına yol açmayan bir tablodur ve topikal steroidlere cevap verir. Üveit ise ağrı, görme bulanıklığı, fotofobi ve baş ağrısı ile bulgu verir, ancak detaylı göz muayenesi ile tanı konulabilir. Çocuklarda asemptomatik seyredebileceğinden ve erken tanınıp tedavi edilmediğinde görme kaybına yol açabileceğinden, İBH olan hastalarda rutin göz muayenesi önerilmektedir. Üveit genellikle diğer ekstragastrointestinal bulgulardan artrit ile birliktelik gösterir. Tedavide kullanılan kortikosteroidlerin de göz içi basıncı arttırması ve subkapsüler katarakta yol açması nedeniyle göz muayenesinin düzenli aralıklarla yapılması önerilmektedir.

Pediyatrik ÜK hastalarında karaciğerle ilgili patolojiler karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükseklik, hepatit, yağlı karaciğer, kolelitiasis ve daha nadir olarak primer sklerozan kolanjitdir (PSK).²⁴⁶ PSK intra ve ekstra hepatik safra yollarında kronik inflamasyon ve fibroza neden olan ve nedeni bilinmeyen önemli bir ekstragastrointestinal sistem bulgusudur. PSK, ülseratif kolit olan hastalarda daha sık görülür ve kronik halsizlik, anoreksi, kaşıntı, sarılık ve hepatomegali ile bulgu verebilir. ÜK olan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerindeki kronik yükseklik durumunda PSK akla getirilmelidir.²⁴⁶ Tanı sırasında trombosit sayısının düşük olması, splenomegali ve geç yaşta presentasyon kötü prognoz ile ilişkilidir.²⁴⁷ Gastrointestinal semptomu olmayan ve PSK düşündürülen klinik bulguları olan hastalarda İBH özellikle ÜK araştırılmalıdır. Araştırmada laboratuvar testlerin yanı sıra MRCP veya ERCP yöntemi ile safra yollarının görüntülenmesi ve

karaciğerin histopatolojik incelemesi (intralobüler safra yollarında fibroza bağlı stenoz ile giden kolanjit bulguları) yapılmalıdır. Hastalığın prognozu genel olarak kötü olup, tanı alan erişkinlerde tanıdan sonraki sürvi 9-12 yıl ile kısıtlı olarak bildirilmektedir. Çocuklarda seyir ve siroza gidiş erişkin haslardakinden biraz daha yavaştır.^{246,247}

Primer sklerozan kolanjit aynı zamanda kolanjiokarsinom için de bir risk faktörüdür. PSK de medikal tedavi, hastalığın seyrine fazla bir katkısı olmamakla beraber ursodeoksikolik asitten fayda sağlanabilir: Son dönem karaciğer hastalığı geliştiren olgularda ise karaciğer nakli bir tedavi seçeneğidir. PSK'in seyri kolitin seyri ve intestinal rezeksiyon ile ilişkili değildir.

İnflamatuvar bağırsak hastalarında özellikle Crohn hastalarında hematolojik anormallikler, anemi, trombositoz ve hiperkoagülasyon sık görülen ve bazen de yaşamı tehdit eden serebrovasküler olaylara sebep olabilen gastrointestinal dışı bulgulardır.²⁴⁸ Akut faz proteinlerinden koagülasyon faktörlerindeki artış, trombositoz ve faktör V Lieden mutasyonu gibi tromboza yatkınlık sağlayan genetik mutasyonların İBH'da daha sık görülmesi predispozisyon sağlayan faktörlerdir.²⁴⁶

Tanısal Testler

Ülseratif kolit tanısı öncelikle ayrıntılı öykü ve fizik inceleme ile birlikte laboratuvar, radyolojik ve endoskopik yöntemlerle yapılan inceleme sonucunda konulabilir. Kolit ayırıcı tanısında enfeksiyöz nedenler ve CH dahil edilerek öyküdeki bilgiler ve fizik incelemede batın ve perianal bölge muayenesi, antropometrik ölçümler, ekstragastrointestinal bulgular dikkate alınarak, kanlı ishal ve kramp şeklinde karın ağrısına neden olacak diğer etyolojiler (polip, Meckel divertikül, bakteriyel enterokolitler, amip, *C. difficile*) dışlanmalıdır. Öyküde aile hikayesi, yakın zamanda antibiyotik kullanımı, seyahat öyküsü, puberte gelişimiyle ilgili bilgilerin öğrenilmesi önemlidir.

Laboratuvar Testler

Birinci basamak laboratuvar testler tam kan sayımı, dışkı mikroskopik analiz ve dışkı kültürüdür. Trombositoz, akut faz belirteçlerinde (CRP, fibrinojen, ferritin) ve ESH artış, hipoalbuminemi hastalık

aktivitesine işaret eden bulgulardır.⁶³ Anemin sınıflaması için serum demir, demir bağlama kapasitesi, folik asit ve vitamin B12 düzeyleri istenmelidir. Kan kaybına bağlı demir eksikliği daha çok ÜK hastalarında görülürken, malabsorpsiyona bağlı folik asit veya vitamin B12 eksikliği tüm gastrointestinal sistemin etkilendiği CH'larda daha tipiktir. Her iki hastalıkta da kronik hastalık anemisi görülebilir. Dışkı analizinde lökosit ve eritrositlerin görülmesi, duyarlılığı düşük olsa da koliti düşündürülen bir bulgudur. Günümüzde dışkıda lökosit proteinlerinin (calprotectin, lactoferrin) ölçümünü inflamasyonu göstermede daha duyarlı testlerdir.^{80,83} İBH olan hastalarda dışkıda calprotectin, lactoferrin ve nötrofil elastaz ölçümünün serum CRP ölçümünden daha hassas (%74-80 karşılık %64) olduğu ancak endoskopik inflamasyonun derecesiyle her zaman tutarlı bir sonuç saptanmadığı belirtilerek bu testler kombine olarak kullanılmasıyla ÜK hastalarında tanısal doğruluğun %95'lere kadar yükseldiği belirtilmiştir.²⁴⁹

Hipoalbuminemi İBH'larda malnütrisyona veya bağırsaktan protein kaybına bağlı olabileceği gibi İBH ilişkili kronik karaciğer hastalığına sekonder sentez bozukluğuna da bağlı olabilir. Hipoalbuminemi CH'larda ÜK olan hastalarda göre daha sık görüldüğünden iki hastalığın ayırıcı tanısında ipucu sağlayabilir ve hipoalbuminemi hastalık aktivitesi için de bir göstergedir. Karaciğer fonksiyon testlerinde geçici artışlar İBH'da görülebilir ancak karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik devam ediyorsa ileri inceleme gerektirir. İBH olan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde artış ve/veya sarılık durumunda PSK'in mutlaka araştırılması gerekir. PSK genellikle 20'li yaşlarda ortaya çıkan bir tablo ise de, pediatrik PSK olan küçük vaka serilerinin incelemesinde hepatik patolojinin klinik bulgularının değişken olduğu, kesin tanının ancak patoloji ve radyolojik değerlendirme ile konula bileceği bilinmektedir.⁶³ PSK olan olguların %20'sinde son dönem karaciğer hastalığı nedeniyle karaciğer nakli gerekir ve PSK olan hastaların yaşam sürelerinin sağlıklı kontrollere göre İBH'dan bağımsız olarak daha kısadır.^{72,73}

Buraya kadar değinilen temel testler kolit düşündürülen yakınmalarla gelen hastalarda İBH'ların ayırıcı tanısı ve bunları fonksiyonel gastrointestinal hastalıklardan ve enfeksiyonlardan ayırt edebilmek için yapılması gereken birinci basamak testlerdir.

Ülseratif Kolit Hastalığında Özgü Serolojik Testler

Semptomatik hastalarda İBH taramasında ve ÜK - CH ayırımında serolojik testler yardımcı araçlardır. Perinükleer sitoplazmik antikor (pANCA) ÜK olan hastaların %60-80'inde, CH'nın ise %10-25'inde pozitif olarak saptanmaktadır.^{250,251} pANCA'nın ÜK için duyarlılığı %57, özgüllüğü ise %92 civarında bildirilmektedir.²⁵¹ Serolojik testlerin pediatrik İBH'larda özgüllüğü yüksekse de klinik öykü, kan sayımı ve sedimentasyon gibi birinci basamak testleri ile karşılaştırıldığında duyarlılığı oldukça düşük düzeyde kalmaktadır. Ayrıca testlerin yanlış pozitiflik oranları ve CH'larda önemli oranda pANCA'nın pozitif saptanması, serolojik testlerin tanısal testler arasında dahil edilebileceğini ancak tek başına ne tanıda ne de CH-ÜK hastalığı ayırımında yeterli olmadığını göstermektedir.

Radyolojik Testler

Günümüzde kolonoskopi yönteminin yaygın olarak kullanılması ve bu yöntemin aynı zamanda histopatolojik inceleme için biyopsi almaya olanak sağlaması nedeniyle, günümüzde kontrastlı radyolojik incelemeler eski popülerliğini yitirmiştir. ÜK hastalığının ilk evrelerinde baryum kontrastlı lavman ile saptanabilecek bulgular kolon mukozasında ince granüler patern ve hasutra kıvrımlarında ödeme bağlı küntleşmedir.⁹³ Daha sonra ülserler, psödotipler ve hastalığın kronikleşmesine ait kolon duvarının esnekliğinde azalma, haustra yapılarında kayıp ve bağırsak uzunluğunda kısalma (kurşun boru manzarası) saptanır. CH'dan farklı olarak ÜK de bulgular mukozada atlama olmaksızın distalden proksimale doğru devam etmesi ayırıcı bir özelliktir. Akut vakalarda baryum kontrast incelemesinin çok dikkatli uygulanması gerekir. Toksik megakolon ve perforasyon baryum lavman için kontraindikasyonlardır.

Üst gastrointestinal sistem ve ince barsağın baryumlu kontrast ile incelemesi terminal ileum tutulumunu göstermenin yanı sıra fistül araştırması için kullanılabilir bir radyolojik yöntemdir. ÜK backwash ileitinin, CH'larda görülen terminal ileum tutulumundan ayırtılması önemlidir. ÜK'da terminal ileum ödemlidir ve mukozal inflamasyon proksimale devamlılık göstermez ve hastalarda genellikle pankolit vardır ancak darlık

veya fistül oluşumunun olmaması ÜK lehine bulgudur.⁹³ Bu yöntem baryum lavmandan daha güvenli ama kolonda yeterince distansiyon sağlayamadığından kolon mukozasındaki hafif değişiklikleri göstermede yeterli olamayabilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) bağırsak duvarının yanı sıra komşuluk gösteren yapıların incelenmesine de olanak sağlayan bir yöntemdir. Oral kontrast sonrası rektumdan başlayarak proksimale ilerleyen, simetrik ve atlama olmaksızın bağırsak duvarında kalınlaşma görülmesi ve lümen daralma olma ve ileal tutulumun olmaması ÜK için spesifik bulgulardır.⁹³ Mezenterde kalınlaşma veya mezenterik lenadenopati nadirdir ancak perirektal yağ dokusunda artış görülebilir. ÜK'da meydana gelen kolonik değişiklikleri göstermede MRI, BTden üstün değildir.⁹⁴ Ultrasonografi ucuz, radyasyon riski taşımaması nedeniyle İBH'da görülen bağırsak duvar kalınlaşmasını göstermede başarılıdır ama ÜK ve CH ayırımında değildir.

Endoskopi

Pediatrik İBH'nın tanısında ve CH ile ÜK ayırımında ileokolonoskopi, gastroduodenoskopi ve biyopsi en önemli temel araştırma yöntemleri olarak her hastaya yapılması önerilmektedir.⁵⁸ Hastalığın etkilediği kolon segmentlerinin makroskopik olarak incelenebilmesi için total kolonoskopi İBH düşünülen her hastada yapılmalı, terminal ileum entübe edilerek ileum incelenmeli, hasta ve normal görülen tüm segmentlerden biyopsi alınması gerekmektedir.¹⁰⁴ Hastanın genel durumunun kötü olduğu, toksik megakolon riski olan hastalarda, kanama ve perforasyon riski yüksek olduğundan akut dönem de kolonoskopi yapılması kontraendikedir.

Ülseratif kolit klasik olarak kolonu tutan inflamatuvar bir hastalıktır, ancak son yıllarda gerek erişkin gerek pediatrik ÜK hastalarında üst gastrointestinal sisteme ait patolojiler bildirilmeye başlanmıştır.^{101,252} *Kuriyama ve ark.* erişkin ÜK hastalarında yapılan endoskopik incelemelerde hastaların %39'unda gastroduodenoskopik lezyonların saptandığına işaret etmişlerdir.²⁵² Pediatrik ÜK hastalarında üst gastrointestinal endoskopide %69-75'lere varan oranlarda lezyon saptandığı bildirilmektedir.^{101,102} ÜK olan hastalarda saptanan gastroduodenoskopik lezyonlar hastalığa spesifik olmamakla birlikte, gerek ayırıcı tanının doğru

yapılabilmesi için gerekse eşlik eden diğer patolojilerin saptanabilmesi için İBH düşünülen çocuk hastalarda tanı sırasında veya hemen sonrasında gastroduodenoskopi yapılarak biyopsiler alınması önerilmektedir.¹⁰⁴

İnflamatuvar bağırsak hastalığında ileokolonoskopi tanısız değerlendirilmeden başka hastaların tedaviye yanıtının incelenmesinde, uzun dönemde kanser taramasında ve darlık gibi komplikasyonların tedavisinde kullanılmaktadır. ÜK'da endoskopide rektumdan başlayarak proksimale doğru mukozada atlama olmaksızın, yaygın olarak lezyonların görülmesi ÜK için tipiktir ve hastalığın erken dönemlerinde normal vasküler yapılar kaybolma, eritem ve ödem saptanır (Şekil 7a-b). Mukozada dokunmakla oluşan kolay kanamalar, noktasal üzeri eksüda ile kaplı ülserler, sonra bunların birleşmesiyle oluşan geniş ülserler, psödopolipoid görünüm ÜK hastalığı için tipik endoskopik bulgulardır (Şekil 8a-b). ÜK'da rektumun her zaman etkilendiği şeklindeki klasik bilgiye rağmen, ÜK tanısı alan pediatrik yaş grubundaki bazı hastalarda rektumun etkilenmemiş olması ayırıcı tanıda karışıklığa neden olmaktadır. Erişkin ÜK hastalarından farklı olarak, yeni tanı alan pediatrik hastalarda %21-23'lere varan oranlarda rektal tutulum olmadığı ve mikroskopik olarak yama tarzında tutulum saptandığı bildirilmektedir.²⁵³

Bu tür çalışmalara ait sonuçların dikkatli yorumlanması gerekmektedir çünkü pediatrik yaş grubunda İBH'nın başlangıç semptomları ve endoskopik bulgular CH ve ÜK için örtüşebilmekte ve daha kesin ayırımı sağlayacak özellikler hastalarda zaman içinde ortaya çıkabilmektedir.

Ülseratif Kolit Hastalığına Bağlı Komplikasyonlar

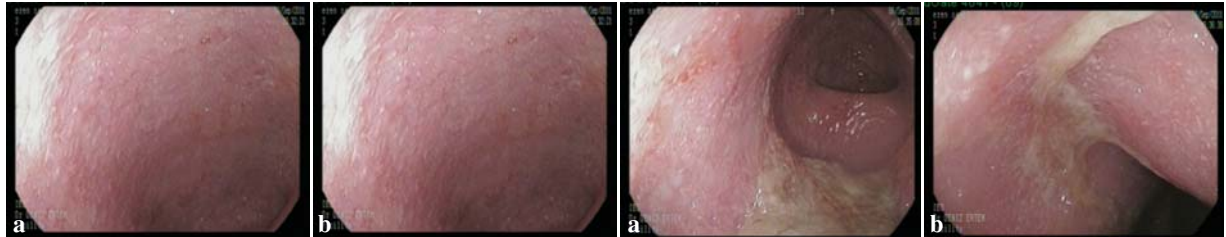
ÜK hastalığında ciddi kanama, perforasyon ve toksik

megakolon gibi önemli, genellikle hastalığın alevlenmeleri sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar ve hastalığı süresi ile ilişkili olarak kolorektal gelişme riski artmaktadır.

Toksik megakolon kolonun tamamının veya bir kısmının, obstrüksiyon bağlı olmayan dilatasyonu ve buna eşlik eden sistemik toksiste tablosudur.²⁰¹ Erişkin ÜK olan hastaların %5'inde bildirilirken, çocuklarda nadirdir. Toksik megakolonu olan hastalarda, inflamasyon kolon mukozasından derin tabakalara yayılır ve kolonun transvers çapı genişlemiştir (erişkinlerde transvers kolon >6 cm).

Toksik megakolonun patogenezinde bir çok faktör rol oynamaktadır.^{254,255} İnflamasyonun mukozadan daha derin katmanlara yayılarak sinir tabakasını (myenterik pleksus) etkileyerek kolon düz kas paralizine yol açması bu faktörlerden biridir. Aynı zamanda hipokalemi, hipomagnezemi gibi elektrolit dengesizlikleri nöromusküler fonksiyonu bozarak, hipoproteinemi bağırsak duvarında ödem ödeme neden olarak bağırsak dismotilitesine ve ileus tablosuna katkıda bulunur. Bağırsak duvarındaki inflamasyon ve geçirgenliğin artması bakteriyel transyerleşimi kolaylaştırarak bağırsak duvarında nekroz ve peritonit tablosuna yol açar. Toksik megakolon için en sık söz edilen risk faktörleri motiliteyi bozan antikolinergik ajanların ve analjezi veya diyare için verilen narkotik analjeziklerin kullanımındır. Şiddetli aktivitesi olan ÜK hastalarına tanısız amaçla yapılan baryumlu lavmanın hatta kolonoskopik incelemenin dahi bağırsakta distansiyona neden olarak hem kan akımını bozarak hem de bakteriyel transyerleşimi kolaylaştırarak toksik megakolona neden olabilir.

Klinik olarak yüksek ateş, batında distansiyon ve palpasyonda hassasiyet belirgindir ve peritonit bulguları tabloya eşlik edebilir. Taşikardi, hipokalemi,



Şekil 7. Ülseratif kolit hastasında normal mukozal vaskülaritede kayıp, yaygın eritem ve kolay kanama odakları.

Şekil 8. Transvers kolonda eksüda kaplı ülserasyonlar ve yaygın eritem.

Tablo 6. Ülseratif tedavisinde sıklıkla kullanılan farmakolojik ajanlar.

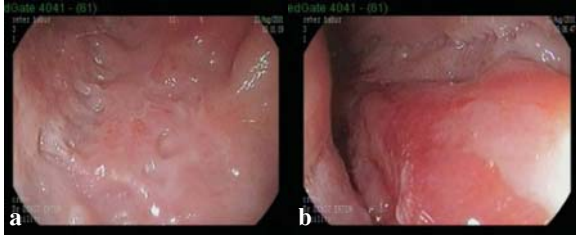
İLAC	DOZ	YAN ETKİLER
Sulphasalazine	40-75 mg/kg/gün p.o, bölünmüş 2-3 dozda	Bulantı, kusma, ishal, fotosensitivite, hipersensitivite reaksiyonları, pankreatit, hemolitik anemi, nötropeni
Meselamine		Bulantı, kusma, ishal, pankreatit, nefrit,
Oral formül	30-75 mg/kg/gün p.o, bölünmüş 2 dozda	perikardit, plörit
Lavman	2-4 g p.r, her 12-24 saate	
Fital	500 mg p.r, her 12-24 saatte	
Kortikosteroidler		
i.v veya oral	1-2 mg/kg/gün prednisolone, bölünmüş 2 dozda (maks. 60 mg)	immün supresyon, hipertansiyon, hiperglisemi, osteoporoz, aseptik nekroz, katarakt
Lavman	50-100 mg hidrokortizon p.r geceleri	
Fital	25 mg hidrokortizon asetat p.r geceleri	
6-Mercaptopurine	1-1.5 mg/kg/gün p.o tek doz	Bulantı, kusma, immünsupresyon, hepatotoksisite, pankreatit, kemik iliği supresyonu
Azathioprine	1.5-2.5 mg/kg/gün p.o tek doz	Bulantı, kusma, immünsupresyon, hepatotoksisite, pankreatit, kemik iliği supresyonu
Cyclosporine	Remsiyon indüksiyonu için 4-6 mg/kg/gün i.v	Nefrotoksisite, hipertansiyon, baş ağrısı, hirsütizm, immünsupresyon, hipomagnezemi, hiperkalemi, hepatotoksisite, gingiva hipertrofisi

hipomagnezemi, hipoalbuminemi, dehidartasyon, hastalığın ilerlemesi durumunda hipotansiyon ve mental durumda değişiklikler gelişebilir. Laboratuvar bulgularında lökositoz, periferik yaymada sola kayma, anemi, elektrolit dengesizlikleri ve hipoalbuminemi saptanabilir ancak yüksek doz kortikosteroid almakta olan hastalarda bu bulgular maskelenmiş olabileceğinden, dışkı sayısı azalan ve batın distansiyonu geliştiren hastalarda klinik şüphe önemlidir.

Ayakta çekilmiş direkt batın grafisinde bağırsak anslarında özellikle trasnvers kolonda dilatasyon ve bağırsak duvarında ödem görülebilir. *Benchimol ve ark.*'nin İBH ilişkili toksik megakolonu olan çocuk hastalara ait klinik ve labortuvar bulgularını değerlendirdikleri çalışmada, ateş, taşikardi, elektrolit dengesizlikleri sık, hipotansiyon ve metal durum değişiklikleri ise erişkinlere göre nadir olarak görüldüğü saptanmıştır.²⁵⁶ Çalışmacılar batın grafisinde hava sıvı

seviyeleri, bağırsak duvarında kalınlaşma saptanan ve transvers kolon çapı 56 mm ve daha geniş olan hastalarda bu bulguların toksik megakolon için yüksek tahmin değeri taşıdığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada pediatrik toksik megakolon geliştiren hastaların %70'inde kolektomi gerekmiştir.²⁵⁶

Toksik megakolonu olan hastalarda kolon perforasyonu, kanama ve gram negatif sepsis riski yüksek olduğundan anaerob bakterileri de kapsayacak şekilde geniş spektrumlu antibiyotik ve kortikosteroid tedavisi başlanarak, nazogastrik drenaj ile bağırsak dinlenmeye alınmalıdır. Sık fizik muayene ve radyolojik takip, oral alımın kesilerek iv. sıvı replasmanı yapılması, hastada acil cerrahi girişim gerekebileceğinden cerrahi konsültasyon istenerek yoğun bakımda izlenmesi önemlidir. Yoğun medikal tedaviye yanıt vermeyen ve 48 saatten daha uzun süren toksik megakolon tablosu ve perforasyon veya kanama acil cerrahi müdahaleyi gerektirir.



Şekil 9. a) Kolonda küçük ülserlerde birleşme b) ve yoğun eksüda ile kaplı kanamalı ülser

İnflamatuvar bağırsak hastalığında kolorektal kanser riski ÜK ve CH için benzer olduğu ve metaanalizler hastalığın 10. yılında riskin %2, 20. yılında %8, 30. yılında ise %18'e yükseldiğini göstermektedir.²⁵⁷ Buna karşın erken yaşta İBH tanısı almış olmanın kendi başına bir risk faktör oluşturmadığı görülmektedir.²⁵⁸ ÜK hastalarında hastalığın süresi, tutulumun yaygınlığı ve inflamasyonun yoğunluğu ile doğru orantılı olarak kolon kanseri gelişme riski de artmaktadır.^{259,260} Ayrıca proktit ve proktosigmoidit kolorektal kanser açısından belirgin risk oluşturmazken, risk en yüksek pankoliti olan hastalardadır.²⁵⁸ Eşlik eden primer sklerozan kolanjit, ailede kolorektal kanser öyküsü ve uzun süreli hastalık kolorektal kanser riski arttıran diğer faktörlerdir.^{261,263} Bu nedenle ÜK ve PSK birlikte olan hastalarda tanıdan itibaren kolorektal kanser açısından tarama yapılması önerilmektedir.

Ülseratif pankoliti olan hastalarda hastalığın 8. yılından itibaren, sol taraflı koliti olan hastalarda hastalığın 15. yılından itibaren 1-2 yılda bir izlem kolonoskopisi yapılmalı, çekumdan inen kolona kadar her 10 cm.de bir, sigmoidden itibaren her 5 cm.de bir 4 kadrandan biyopsiler alınarak tarama yapıldır.^{264,265} Hastalığın süresi için, İBH tanısı konulduğu zamandan çok İBH semptomlarının ortaya çıktığı zamanın dikkate alınmasının daha güvenli olduğu ileri sürülmektedir. Yüksek dereceli displazi veya displastik kitle/lezyon varlığında kolektomi önerilmektedir.

Tedavi

Ülseratif kolit hastalığında tedavi, hastalığın aktivitesine bağlı olarak değişiklik gösterir (Şekil 10).¹⁰⁸ Pediatrik ÜK hastalarının %90'ında pankoliti, %10'unda sol taraflı kolit, %4'ünde sadece rektal tutulum, %4'ünde ise rektumun etkilenmediği görülmektedir.⁴³ Pankoliti olmayanların da yarısı kısa

zamanda pankolite progresyon gösterecektir.²⁶⁶ Ülseratif kolit tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar ve doz ve yan etkiler tablo 6'da görülmektedir. Pediatrik hastaların tedavisinde tablet şeklinde olan ilaçların alınmasıyla ilgili problemler nedeniyle tedaviye uyum, ilaçların büyüyen, pubertal gelişimini sürdüren hastalardaki yan etkileri ve özellikle dış görünümde meydana gelen değişiklikler özellikle adolesan hastalarda sorun yaratabilmektedir.

Farmakolojik Tedavi

Hafif ve orta derecede aktivitesi olan ÜK hastalarında oral ve topikal uygulanan sulfasalazin ve yeni jenerasyon 5-aminosalisilat (5-ASA) içeren ajanlar remisyona indüksiyonunda ve remisyona idamesinde ilk tedavi seçeneğidir.¹²³ Sulfasalazine azo bağıyla bağlı 5-aminosalisilat (5-ASA) ve sulfapridinden oluşur. Azo bağı kolon florasındaki bakteriler tarafından parçalandıktan sonra açığa çıkan 5-ASA antiinflamatuvar fonksiyonu yerine getiren kısımdır, sulfapridin yan etkilere neden olan kısımdır. Yan etkiler ve ilaç intoleransı dikkate alınarak sulfasalazin 40-50 mg/kg/gün dozda başlanıp, 75 mg/kg/gün (maksimum 3 gm/gün) arttırılarak 2-4 bölünmüş dozda uygulanmalıdır ve tedavi süresince sulfasalazinin folik asit absorpsiyonunu inhibe etmesi nedeniyle 1 mg/gün folik asit desteği yapılmalıdır. Daha yeni 5-ASA preparatları (meselamin) sulfapridin olmaksızın antiinflamatuvar etkisi olan 5-ASA'yı kolona hatta salınımı kontrol eden sistemlerle ince bağırsağa iletirler. Oral olsalazin 50-100 mg/kg/gün (maksimum 3-4 gm/gün) sulfasalazini tolere edemeyen veya yan etki geliştiren hafif ve orta derecede ÜK hastalarında denenebilir. 5-ASA'in pediatrik ÜK hastalarında etkinliğini araştıran çok merkezli randomize kontrollü bir çalışma bulunmaktadır. Sulfasalazin (60 mg/kg/gün) ve olsalazini (30 mg/kg/gün) karşılaştıran bu çalışmada sulphasalazinin daha etkin olduğu gösterilmiştir.²⁶⁷

Oral 5-ASA çocuklarda seçiliirken, preparatın sunuş şekli, kapsüllerin içeriğinin toz veya granül olması ve bunun hasta tarafından içilebilmesi dikkate alınarak reçete edilmelidir. Topikal uygulanabilen aminosalisilatlar proktit, proktosigmoidit ve sol olon tutulumu olan hastalarda etkilidir.¹²³ Preparatın lezyonun proksimaline kadar ulaşabilmesi önemli olduğundan meselamin fitil rektumda etkiliyken, lavman veya köpük şeklinde

sunulan preparatlar splenik fleksuraya (hatta distal transvers kolona) kadar ulaşabilir. Topikal uygulanabilen bu aminosalisilar hafif veya orta derecedeki proktit ve proktosigmoiditte tek başına veya oral aminosalisilatlarla kombine edilerek uygulanabilir ve kombine tedavinin tekli tedaviye göre daha başarılı olduğu gösterilmiştir.²⁶⁸

Kortikosteroidler orta ve şiddetli aktiviteli ÜK hastalarında remisyona indüksiyonu için 1-2 mg/kg/gün (maks. 40-60 mg/gün) dozunda günde 2 kez verilerek başlanır, hastalık aktivitesi kontrol altına alındıktan sonra (genellikle 2 hafta) sabah tek doz 2-4 hafta daha aynı dozda devam edilir.¹¹² Tedaviye 5-ASA preparatlarının eklenmesiyle kortikosteroid dozu 5 mg/hafta azaltılarak, çocuğun endojen kortikosteroid üretimine yakın (yaklaşık 5 mg prednisone/m²) doza ulaşıldıktan sonra 2-4 hafta içinde kesilmelidir. Kortikosteroidlerin kesilmesi hastalığın alevlenmesine neden neden olursa, alterne gün kortikosteroidler daha uzun süre kullanılabilir. Ancak kilo artışı, proksimal kas ağrıları, hipertansiyon, sıvı retansiyonu, hiperglisemi, akne ve stria gibi kısa dönemde ortaya çıkan yan etkilerin yanı sıra, uzun süreli (>3 ay) kullanımda büyüme geriliği, osteopeni ve buna bağlı kırık, katarakt gibi ciddi yan etkiler kortikosteroidlerin çocuk hastalarda kronik kullanımına engeldir.¹¹² Günümüzde daha hızlı metabolize olarak daha az sistemik yan etkiye neden olan budesonide gibi ajanların ÜK hastalarında remisyona indüksiyonunda etki oldukları gösterilmemiş ve 8 haftalık meselamin tedavisinin ÜK'da oral budesonide tedavisine üstün olduğu saptanmıştır.^{269,270}

Topikal kortikosteroidlerin (kontrollü olarak ileumda salınan, 100 ml lavmanda 2 mg budesonide içeren Entocort® ve pH-bağılı salınımı olan 3 mg budesonide içeren Budenofalk®) distal kolit ve proktitde kullanılabilir. Kortikosteroid fitil, köpük ve lavman özellikle hafif ve orta derece şiddette sol taraflı ÜK'da remisyona indüksiyonunda ilk seçenek olarak veya sistemik kortikosteroidlerin dozunu azaltmak için kullanılabilir. Aktif distal ÜK veya proktiti olan hastalarda Budesonide lavman denenmiş çift kör plasebo kontrollü çalışmada daha az sistemik yan etki ile remisyona indüksiyonunun sağlandığı bildirilmiştir²⁷¹ olmakla beraber, daha yakın zamanda yayınlanan, ÜK olan hastalarda meselamin ve budesonide lavmanın etkinliğini karşılaştıran çalışmada gerek klinik, gerekse endoskopik ve histolojik olarak meselamin lavmanın daha etkili olduğu bildirilmiştir.²⁷²

İmmünmodülatör ajanlar (6-MP ve AZA) remisyona indüksiyonundan sonra kortikosteroid dozu azaltılınca nüks eden veya kortikosteroidlere dirençli hastalarda remisyona idamesinde kullanılmaktadır.¹⁴² Ancak etkilerinin ortaya çıkması için en az 8 hafta gerekeceği göz önünde bulundurularak tedaviye eklenme zamanı dikkatli ayarlanmalıdır. İmmünmodülatör ajanların indikasyonu, orta ve şiddetli ÜK hastalarıdır. İmmünmodülatör ajanlar, kortikosteroidlere bağımlı veya dirençli pediatrik ÜK hastalarının %75'inde remisyona sağlayıp, %67'sinde remisyona idame edilebilmiştir.²⁷³ Kortikosteroidlerin indüksiyonda sağladığı immünsupresyonu devam ettirerek kortikosteroidlerin kesilebilmesine imkan sağlamaları ve yan etki profilinin tolere edilebilir düzeyde olması nedeniyle 6-MP ve AZA İBH'larında remisyona idamesinde en sık kullanılan ajanlardır.¹⁴²

Yan etki çalışmalarında yaklaşık %18 hastada yan etki nedeniyle ilaç kesilmesi gerektiğinden tam kan sayımı (kemik iliği supresyonu) ve karaciğer fonksiyon testleri yakından takip edilmeli, tedavinin başlangıcında ilaç metabolizmasında etkili olan thiopurine methyltransferase genetik polimorfizmi bakılarak yan etki geliştirme riski olan hastaların saptanması önerilmektedir.^{139,142} Bu ilaçların kesilmesi yüksek oranda hastada aktivasyona neden olduğundan hastaların önemli bir kısmında uzun dönem tedavi gerekecektir. Pediatrik hastalarda immünmodülatörlerin uzun dönem kullanımıyla ilgili yan etkileri inceleyen çalışma olmamakla birlikte, erişkinlerde malinite riskinin arttığını gösteren çalışma da bulunmamaktadır. Diğer immünmodülatör alternatifler methotraxate ve mycophenolate mofetil, 6-MP veya AZA'ni tolere edemeyen veya bu ajanlara cevapsız hastalarda denenebilir.¹⁰⁷

Şiddetli aktivitede ÜK olan ve intravenöz kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen erişkinlerde cyclosporin ile 7 gün içinde remisyona sağlayabildiği bildirilmektedir ancak septik görünümde olan, toksik megakolon tablosunda olan hastalarda veya perforasyon şüphesi olanlarda başlanmaması gerekmektedir.^{274,275} Yüksek doz kortikosteroid tedavisine yanıtız pediatrik ÜK hastalarında i.v. veya oral cyclosporin 2-9 gün içinde remisyona sağladığı ancak tedavinin kesilmesiyle alevlenme ve 1 yıllık süre içinde hastaların kolektomiye verildiği bildirilmektedir.²⁷⁶ Ciddi yan etkileri de göz

önüne alınarak cyclosporin ve tacrolimus gibi ajanların kolektomiye giden hastalarda zaman kazanmak ve elektif şartlarda hastayı kolektomiye vermek için kullanılabilir tedavi yöntemleridir.

Antibiyotiklerin ÜK'da kullanımı toksik megakolon ve *Clostridium difficile* superenfeksiyonuna bağlı alevlenmeler ile sınırlıdır. Erişkinlerde yapılan aminosalisilatlarla antibiyotik tedavisini karşılaştıran çalışmalarda ÜK tedavisinde antibiyotiklerin rolü olmadığını ancak ateş, batin distansiyonu ile hastanaeye baş vuran hastalarda alevlenmeye neden olan patojenlerin kültür sonucu çıkana kadar destek tedavinise ek olarak metronidazole, amisilin ve gentamisin kombinasyon tedavisinin başlanması önerilmektedir.²⁷⁷

Probiyotikler erişkin ÜK hastalarında remisyona idamesinde ümit vaat etmektedir.²⁷⁸ Bir probiyotik karışımı olan VSL#3 (*bifidobacteria*, *lactobacilli* ve *Streptococcus salivarius*), inaktif erişkin ÜK hastalarında 12 ay boyunca remisyona idamesinde başarılı olduğu gösterilmiştir.²²⁸ Yakın zamanda yayınlanan Cochrane veri tabanı analizinde, konvansiyonel tedavilere eklenen probiyotiklerin hafif ve orta dereceli ÜK hastalarında remisyona oranlarında belirgin bir artış sağlamadıysa da, hastalık aktivitesini azaltarak standart tedavinin başarısına katkıda bulunduğu bildirilmiştir.²⁷⁹

Aktif ÜK tedavisinde LTb4 sentezini inhibe eden ve eicosapentenoic asit içeren balık yağının tedaviye katkısı olduğunu gösteren placebo kontrollü çalışmalar bulunmaktadır.^{280,282} Turner ve ark.'nın pediatrik İBH'larında remisyona idamesinde balık yağı ve placebo karşılaştıran çalışmaların metaanalizinde sadece CH'larda yarar gözlemlendiği bildirilerek, İBH'larda remisyona idamesinde balık yağı kullanımını destekleyecek yeterli veri olmadığı sonucuna varılmıştır.²⁸³

İnfliximab Th1 immün yanıtın baskın rol oynadığı CH'larda başarı sağlaması üzerine, erişkin ÜK hastalarında da kullanımı gündeme gelmiş ve erişkin ÜK hastalarında (ACT-1 çalışması) 8. haftada (3 doz sonrasında) klinik yanıt %62-69 arasında değişmiş, bu çalışmanın devamında yanıt infliximab tedavisine klinik yanıt %65-69, placebo grubunda ise %26 olarak bildirilmiştir.^{284,285} Ayrıca infliximabın kolektomiye gidecek steroid dirençli hastalarda tek infüzyon sonrasında üç ay süre ile kolektomi ertelenebilmiş ancak bu çalışmanın uzun dönem sonuçları belli değildir.²⁸⁶ Pediatrik ÜK hastalarında infliximab kullan az sayıda

hastadan oluşan vaka bildirimlerine ait sonuçlar umut vaat etmekle beraber, bu ajanın tedavi seçenekleri arasına alınabilmesi için daha geniş sayıda hastanın dahil edildiği uzun dönem takip sonuçlarına ihtiyaç vardır.^{287,289}

Yaşa uygun kalori, vitamin ve eser element ihtiyacının yerine konulması ÜK hastalarında mukoza iyileşmesi için en temel gereksinimlerden biridir. CH'lara göre daha az sıklıkla olmakla beraber, ÜK hastalarında da inflamasyona bağlı istahsızlık ve yetersiz alım ve yine inflamasyona bağlı ihtiyacın artması sonuç olarak malnütrisyon gelişme riski vardır. Kayıpların yerine konularak, pozitif nitrojen dengesi sağlanacak şekilde, gerektiğinde oral alamayan veya reddeden hastalarda kısa süreli nazoenteral tüplerle gece beslenmesi parenteral beslenmeye tercih edilmelidir. ÜK hastalığının tedavisinde enteral beslenmenin veya bağırsağı dinlendirmenin yeri bulunmamakla birlikte, şiddetli koliti olan toksik megakolon tablosundaki hastalarda total parenteral beslenme ve bağırsağı dinlendirme gerekir.

Ülseratif Kolitte Hastalığın Aktivitesine Göre Medikal Tedavi

Ülseratif koliti olan pediatrik hastalarda hastalığın aktivitesine göre tedavisi şekil 9'da görülmektedir. Tedavide ilk amaç remisyona induksiyonu olup, hafif ve orta derecede pankoliti veya sol tarafı etkileyen (distal) koliti olan, sistemik bulguları olmayan ya da çok hafif olan hastalarda aminosalisilatlar ilk seçenektir. Oral meselazine (50-100 mg/kg maks. 3-4 gm/gün) veya sulfasalazin (40-60 mg/kg/gün maks. 3 gm/gün) düşük dozda başlanarak 7-10 gün içinde hedeflenen doza ulaştırılmalıdır. Hafif-orta derecede proktit veya proktosigmoiditi olan uyumlu hastalarda topikal aminosalisilat (fitil veya lavman) ilk seçenek olabilir. Ancak topikal tedavi oral aminosalisilatlarla kombine edildiğinde daha başarılı olduğundan kombine tedavi tercih edilmelidir. Buna yanıt vermeyen hastalarda topikal steroid lavman denenabilir, yanıt alınmaz ise sistemik steroidlere geçilmelidir.

Orta ve ciddi ÜK'nın remisyona induksiyonunda kortikosteroidler (1-2 mg/kg/gün maks. 40-60 mg), fulminan seyreden ÜK hastalarında (>6 / gün kanlı ishal, ateş, taşikardi, anemi ve hipoalbuminemi) ise hastaneye yatırılarak, i.v. sıvı tedavisiyle sıvı ve elektrolit

dengesi düzeltilirken, kan transfüzyonu ve gerekirse ile birlikte i.v. kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır. Toksik dönemde enteral beslenmeyi tolere edemeyen hastalarda parenteral beslenme, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve toksik megakolon açısından yoğun bakımda yakın takip yapılmalıdır. Ayrıca fulminan seyir gösteren ÜK hastalarında erken cerrahi konsültasyon istenerek hasta gastroenteroloji uzmanı ve pediyatrik cerrah beraber takip etmelidir. Toksik megakolon bulguları geliştiren (transvers kolon çapı > 5.5 cm ve/veya çekum çapı >9 cm) veya kliniği bozulan hastalarda i.v. maksimum doz kortikosteroid (60 mg/gün) tedavisine 3-7 gün içinde cevap alınmazsa i.v. cyclosporin (2-4 mg/kg/gün) veya tacrolimus veya kolektomi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Remisyon indüksiyonu için kortikosteroid gereken hastalarda tam doz ile klinik remisyon sağlanana kadar (2-4 hafta) devam edilip, daha sonra 4-8 haftada doz hafta 5 mg azaltılarak kesilmelidir. Hastalığı şiddeti ve yaygınlığına göre remisyonun idamesinde yine aminosalisilatlar ilk seçenektir. Proktit ve proktosigmoiditte remisyon idamesinde oral aminosalisilatlar ve/veya topikal aminosalisilatlar çoğunlukla yeterlidir. Distal hafif kolit olgularında 2 yıldan uzun süren remisyonun sonra salisilatların kesilmesi denenebilir.

Sık tekrarlayan relapslar nedeniyle steroid gereken veya steroidlere direnci olan hastalarda, aminosalisilatlarla devam edilirken, 6-MP (1-1.5 mg/kg/gün) veya AZA (2-2.5 mg/kg/gün) tedaviye eklenerek remisyon idamesi bu ilaçlarla sürdürülmelidir. ÜK'nın idame tedavisinde de kortikosteroidlerin yeri yoktur. İmmünomodülatör ajanların ne zaman kesilebileceği ile ilgili bir veri bulunmamakla birlikte, AZA kesildikten sonraki 3 yıl içinde hastaların yarısından fazlasında relaps geliştiğinden, ilacın kesilmesi hızlı büyüme dönemi gibi kritik dönemlere denk getirilmemelidir. Bir çok merkezde erişkin gastroenteroloji geçişine kadar immünsupresif ajanların devam edilmesi tercih edilmektedir.

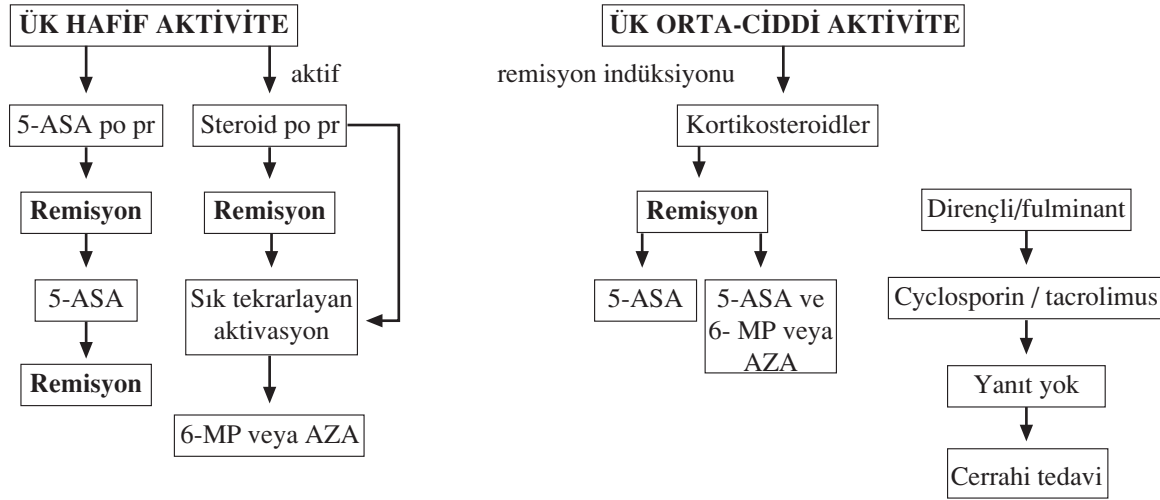
Cerrahi Tedavi

Ülseratif kolit hastlığında farmakolojik ajanlarla tedavi ilk seçenektir ancak tedaviye dirençli veya medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan hastalarda ve kolonda displazi geliştirenlerde kolon kanseri gelişmesini önlemek için cerrahi tedavi indikasyonu

vardır. ÜK hastalarında acil kolektomi indikasyonları, kontrol altına alınamayan kanama, sepsis tablosu, kolon perforasyonu veya darlık gelişmesine bağlı obstrüksiyon tablosu ve kolonda displazi saptanmasıdır.²⁹⁰ Elektif kolektomi indikasyonları ise medikal tedaviye dirençli hastalık, steroide bağımlı ciddi hastalıktır. Pediyatrik hastalara özgü elektif indikasyonlara optimum medikal tedavi ve beslenme desteğine rağmen büyüme ve puberte geriliği olan hastaların da eklenmesi gereklidir çünkü bu hastalarda kolektomi sonrası büyümede yaşıtlarını yakaladıkları görülmektedir.²⁹¹ Pediyatrik ÜK olan hastaların hangisine sonunda kolektomi gerekeceği ön görülemezle birlikte, tanıda ciddi hastalığı olanlarda hafif ve orta derecede hastalığı olanlara göre 3 kat daha sık kolektomi gerektiği ve pankoliti olup steroide bağımlı hastalarda daha sık kolektomi gerektiği bildirilmektedir.²⁹²

Geçmişte proktokolektomi ve kalıcı ileostomi ÜK için standart cerrahi tedavi cerrahi şekliyle, günümüzde proktokolektomi ile hasta kolonun çıkarıldıktan sonra normale yakın fonksiyonu olan ileumdan yapılan poşun anüse anastomoz edilmesi yani ileal poş-anal anastomoz (İPAA) ameliyatı tercih edilen cerrahi tedavi yöntemidir.²⁹⁰ Bu yöntem pediyatrik hastalarda da en çok tercih edilen yöntem olup, ileumdan oluşturulan rezarvuvar anüsün görevini yerine getirerek, özellikle adölesanlarda kozmetik sorun yaratabilecek ileostomiden kaçınılmış olunur. Pek çok cerrah ameliyat sırasında koruyucu olarak kısa süreli ileostomi yapılarak, pelvik sepsis riskini en aza indirmeyi tercih etmektedir. İPAA yönteminin en önemli komplikasyonu akut veya kronik poşit gelişmesidir. Akut poşitte klinik bulgular, ateş, dışkı sayısında artma, sık dışkı yapma ihtiyacı ve sıkışma hissi ve bazen de kanlı ve mukuslu dışkılamadır. İPAA operasyonu olanların yaklaşık %40'ının en az bir akut poşit atağı geçirdiklerini göstermektedir.^{293,294} Bu ataklar oral metonidazol ve ciprofloksacin tedavisine yanıt verirken, yanıt alınamayan hastalarda meselamin veya steroid lavmanlar denenebilir.^{290,295,296} Kronik poşit ise daha az görülen ama yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir komplikasyondur ve semptomlar ÜK'nın semptomları ile benzerlik gösterdiğinden bazılarında albumin infüzyonu tekrarlayan ÜK olarak değerlendirilmektedir. Kronik poşit olgularının yaklaşık %5'inde poşun rezeksiyonu ve kalıcı ileostomi gerekir.²⁹⁷

Kronik poşitte probiyotiklerin (VLS#3) remisyon idamesindeki etkisini plasebo kontrollü olarak araştıran



Şekil 10. Ülseratif koliti olan pediatrik hastalarda hastalığın aktivitesine göre tedavi algoritması.

çalışmalarda probiyotik verilenlerde relaps %15, plasebo grubunda %100 bulunmuştur, diğer bir çalışmada ise ileostomi kapatıldıktan hemen sonra probiyotik başlanan hastalarda akut poşit sıklığı %10, plasebo grubunda ise %40 olarak bulunmuştur.^{229,298} Terminal ileumda inflamasyon ve backwash ileit olması ile poşit gelişmesi arasında ilişki bulunmamıştır.²⁹⁹

Ayrıca kronik poşit geliştiren hastalarda mutlaka Crohn hastalığı açısından tekrar değerlendirilme yapılması ve indetermine koliti olan hastalarda İPAA operasyonunun kontraendike olduğu ileri sürülmektedir.²⁹⁰

Prognoz

Pediyatrik ÜK hastalarının %50'sinde hastalık kronik seyir gösterirken, %20'sinde semptomlar yaşam kalitesini düşürecek derecede yoğun kronik aktif seyir gösterir. Kalan %30 hastada ya tek atak ya da aralıklı ama yaşam kalitesini düşürmeyen ataklar görülür. Tanı sırasında distal kolona lokalize hastalık zaman içinde daha proksimal segmentlere yayılabilir.^{300,301} Hastalığın farmakolojik ajanlarla tedavisinde katedilen yol sayesinde cerrahi müdahale sadece medikal tedaviye dirençli veya komplikasyon geliştiren hastalarda gerekmektedir. Pediyatrik hastaların çoğu okul ve sosyal oluşan bir ekibin işbirliği içinde olması gerekir. aktivite dahil günlük yaşam kalitesinde düşme olmaksızın hayatları idame ettirebilmektedirler.^{302,303} İnflamatuvar bağırsak hastalığı remisyon ve akut alevlenmelerle seyreden bir kronik bir hastalık olduğundan pediatrik yaşta tanı alan

hastalarda, hastalığın aktivasyonu yanında hastalığın gelişmekte olan çocukların psikososyal gelişimi, hastalığın ev içinde, okulda algılanışı ve alevlenmeler sırasında yaşam kalitesinde meydana gelen değişikliklere (hastaneye yatışlar, okula gidememe, ilaçların fiziksel görünüm üzerine yan etkileri) çocuğun adaptasyonu, depresyon, anksiyete ve özgüven sorunları yaşaması gibi konular büyük önem taşımaktadır.^{304,305} Bu grup adölesan hastanın duygusal açıdan desteği yaşatlarından çok aile bireylerinden almayı tercih ettikleri, stresle mücadelede kendi yollarını geliştirmekten çok aile bireylerinin stresle mücadele yollarına baş vurdukları bu nedenle de aile için dayanışmanın zayıf olduğu adölesan hastalarda psikiatrik sorunların daha belirgin yaşandığı görülmektedir.³⁰³

Ülseratif kolit hastalığı, Crohn hastalığı gibi başarılı medikal tedavilere rağmen tam olarak iyileşme sağlanabilen hastalıklar değildir. Kullanılan ilaçların birçok yan etkisi vardır ve hastalığın yanı sıra kullanılan ilaçların uzun dönemde kolorektal kanser gelişimine katkısı bulunmaktadır. Kronik hastalığın getirdiği sık vizitler, çocuğun yaşına özgü aktiviteleri yapmasına engel olacak alevlenmeler ve cerrahi tedavi gerekmesi ihtimali hem hasta hem de ailesi için olağan üstü yük oluşturmaktadır. Bu nedenle ÜK hastalarının takibinden pediatrik gastroenterolog, ileride hastanın devir edileceği erişkin gastroenterolog, psikososyal destek grubu ve cerrahattan oluşan bir ekibin işbirliği içinde olması gerekir.

Kaynaklar

1. Malaty HM, Fan X, Opekun AR, Thibodeaux C, Ferry GD. Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jan;50(1):27-31.
2. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:445-58.
3. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, Weisdorf-Schindele S, San Pablo W, Jr, Perrault J, Park R, Yaffe M, Brown C, Rivera-Bennett MT, Halabi I, Martinez A, Blank E, Werlin SL, Rudolph CD, Binion DG. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: A statewide population-based study. *J Pediatr* 2003;143:525-31.
4. Saeed S, Kugathasan S. Chapter 4: Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds. *Pediatric inflammatory bowel disease.* New York: Springer; 2008. p. 45-60.
5. Askling J, Grahnquist L, Ekblom A, Finkel Y. Incidence of paediatric Crohn disease in Stockholm, Sweden. *Lancet* 1999;354:1179.
6. Pozler O, Maly J, Bonova O, Dedek P, Fruhauf P, Havlickova A, Janatova T, Jimramovsky F, Klimova L, Klusacek D, Kocourkova D, Kolek A, Kotalova R, Marx D, Nevoral J, Petro R, Petru O, Plasilova I, Seidl Z, Sekyrova I, Semendak N, Schreierova I, Stanek J, Sykora J, Sulakova A, Toukalkova L, Travnickova R, Volf V, Zahradnicek L, Zeniskova I. Incidence of Crohn disease in the Czech Republic in the years 1990 to 2001 and assessment of ediatric population with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:186-9.
7. Armitage EL, Aldhous MC, Anderson N, Drummond HE, Riemersma RA, Ghosh S, Satsangi J. Incidence of juvenile-onset Crohn disease in Scotland: association with northern latitude and affluence. *Gastroenterology* 2004;127:1051-7.
8. Fielding JF. The relative risk of inflammatory bowel disease among parents and siblings of Crohn disease patients. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:655-7.
9. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2000;35(10):1075-1.
10. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996;312(7023):95-6.
11. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988;29(7):990-6.
12. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology* 2001;120(4):816-9.
13. McGreal N, Cho JH. Genetics of inflammatory bowel disease. In: Mamula P, editor. *Pediatric inflammatory bowel disease.* New York: Springer; 2008.p.3-14.
14. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996;379:821-3.
15. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn disease. *Nature* 2001;411(6837):599-3.
16. IBD International Genetics Consortium. International collaboration provides convincing linkage replication in complex disease through analysis of a large pooled data set: Crohn disease and chromosome 16. *Am J Hum Genet* 2001;68:1165-71.
17. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *American Journal of Human Genetics* 2002;70(4):845-57.
18. Economou M, Trikalinos TA, Loizou KT, Tsianos EV, Ioannidis JP. Differential effects of NOD2 variants on Crohn disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis. *The American Journal of Gastroenterology* 2004;99(12):2393-04.
19. Cummings JR, Jewell DP. Clinical implications of inflammatory bowel disease genetics on phenotype. *Inflammatory Bowel Diseases* 2005;11(1):56-1.
20. Weiss B, Shamir R, Bujanover Y, et al. NOD2/CARD15 mutation analysis and genotype-phenotype correlation in Jewish pediatric patients compared with adults with Crohn disease. *The Journal of Pediatrics* 2004;145(2):208-2.
21. Russell RK, Drummond HE, Nimmo EE, et al. Genotype-phenotype analysis in childhood-onset Crohn disease: NOD2/CARD15 variants consistently predict phenotypic characteristics of severe disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2005;11(11):955-64.
22. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314(5804):1461-3.
23. Van Limbergen JE, Russell RK, Nimmo ER, et al. IL23R Arg381Gln is associated with childhood onset inflammatory bowel disease in Scotland. *Gut* 2007;56(8):1173-4.
24. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nature Genetics* 2007.
25. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nature Genetics* 2007.
26. Libiouille C, Louis E, Hansoul S, et al. A novel susceptibility locus for Crohn disease identified by whole genome association maps to a gene desert on chromosome 5p13.1 and modulates the level of expression of the prostaglandin receptor EP4. *Plos Genetics* 2007.
27. Chiodini RJ, Van Kruiningen HJ, Thayer WR, et al. Possible role of mycobacteria in inflammatory bowel disease. I. An unclassified mycobacterium species isolated from patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984;29:1073-9.
28. Saunderson JD, Moss M, Tizard M, Hermon-Taylor J. Mycobacterium paratuberculosis DNA in Crohn's disease tissue. *Gut* 1992;33:890-6.
29. Orenstein R. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn disease. *N Engl J Med* 2005;352:627-8.
30. Marks DJ, Harbord MW, MacAllister R, Rahman FZ, Young J, Al-Lazikani B, Lees W, Novelli M, Bloom S, Segal AW. Defective acute inflammation in Crohn disease: a clinical investigation. *Lancet* 2006;367:668-78.
31. Totsuka T, Kanai T, Uraushihara K, Iiyama R, Yamazaki M, Akiba H, Yagita H, Okumura K, Watanabe M. Therapeutic effect of anti-OX40L and anti-TNF-alpha MABs in a murine model of chronic colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:10.
32. Sugawara K, Olson TS, Moskaluk CA, Stevens BK, Hoang S,

- Kozaiwa K, Cominelli F, Ley KF, McDuffie M. Linkage to peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in SAMP1/YitFc mice and in human Crohn disease. *Gastroenterology* 2005;128:351-60.
33. Fuss JJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, Yang Z, Exley M, Kitani A, Blumberg RS, Mannon P, Strober W. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2004;113:1490-7.
 34. Monteleone G, Biancone L, Marasco R, Morrone G, Marasco O, Lizza F, Pallone F. Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn disease intestinal lamina propria mononuclear cells. *Gastroenterology* 1997;112:1169-78.
 35. Cong Y, Brandwein SL, McCabe RP, Lazenby A, Birkenmeier EH, Sundberg JP, Elson CO. CD4+ T cells reactive to enteric bacterial antigens in spontaneously colitic C3H/HeJBir mice: increased T helper cell type 1 response and ability to transfer disease. *J Exp Med* 1998;187:855-64.
 36. Lodes MJ, Cong Y, Elson CO, Mohamath R, Landers CJ, Targan SR, Fort M, Hershberg RM. Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. *J Clin Invest* 2004;113:1296-306.
 37. Hisamatsu T, Suzuki M, Reinecker HC, Nadeau WJ, McCormick BA, Podolsky DK. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2003;124: 993-1000.
 38. Faubion WA, Fiocchi C. Chapter 2: Gut immunity and inflammatory bowel disease. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2008. p. 15-30.
 39. Griffiths AM, Hogot JP. Crohn disease. In Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, et al, eds. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease: Physiology, Diagnosis, Management*, 5th ed. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc, 2008. p: 789-824.
 40. Lenaerts C, Roy C, Vaillancourt M, et al. High incidence of upper gastrointestinal tract involvement in children with Crohn's disease. *Pediatrics* 1989;83:777-81.
 41. Russo P. Chapter 19: The pathology of chronic inflammatory bowel disease. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2008. p. 241-262.
 42. De Matos V, Russo PA, Cohen AB, Mamula P, Baldassano RN, Piccoli DA. Frequency and clinical correlations of granulomas in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Apr;46(4):392-8.
 43. Sawczenko A, Sandhu B. Presenting features of inflammatory bowel disease in children. *Arch Dis Child* 2003;88:995-1000.
 44. Markowitz J. Chapter 6: The natural history of pediatric Crohn disease. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2008. p. 67-74.
 45. Greenstein AJ, Sachar DJ, Pucillo A, et al. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine* 1979;55:410-2.
 46. Hyams JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:7-21.
 47. Ertem D, Ozguven E, Acar Y, Alper G, Pehlivanoglu E. Thromboembolic complications in children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999 May;28(5):540-1.
 48. Sylvester F. Chapter 11: Skeletal health in pediatric inflammatory bowel disease. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2008. p. 67-74.
 49. Samson F, Cagnard B, Leray E, Guggenbuhl P, Bridoux-Henno L, Dabadie A. Longitudinal study of bone mineral density in children after a diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010 Oct;34(10):554-61.
 50. Walther F, Fusch C, Radke M, Beckert S, Findeisen A. Osteoporosis in pediatric patients suffering from chronic inflammatory bowel disease with and without steroid treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Jul;43(1):42-51.
 51. Walters TD, Griffiths AM. Chapter 10: Growth impairment in pediatric inflammatory bowel disease. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2008. p. 103-118.
 52. Chan ATH, Fleming CR, O'Fallon WM, Huizenga KA. Estimated versus measured basal energy requirements in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1986;91:75-8.
 53. Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, et al. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut* 1993;34:939-43.
 54. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, et al. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology* 1993;105:681-91.
 55. Hildebrand H, Karlberg J, Kristiansson B. Longitudinal growth in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:165-73.
 56. I American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: perianal Crohn disease. *Gastroenterology* 2003;125:1503-7.
 57. Halme L, Sainio AP. Factors related to frequency, type, and outcome of anal fistulas in Crohn disease. *Dis Colon Rectum* 1995;38:55-9.
 58. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis—the Porto criteria. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 41(1):1-7, 2005.
 59. Blank C, Keljo DJ. Chapter 14: The history and physical examination in pediatric inflammatory bowel disease. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2008. p. 159-164.
 60. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *Journal of Pediatrics* 146(1):35-40, 2005.
 61. Miller LC, Sisson BA, Tucker LB, et al. Prolonged fevers of unknown origin in children: patterns of presentation and outcome. *Journal of Pediatrics* 129(3):419-23, 1996.
 62. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *Journal of Pediatrics* 2003;143(4):525-31.
 63. Strole J, Gold BD. Chapter 16: Laboratory evaluation of pediatric inflammatory bowel disease. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2008. p. 179-192.
 64. Thayu M, Leonard MG, Baldassano RN, Mamula P. Prevalence of Anemia in Incident Pediatric Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:547.
 65. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004;53:1190-7.
 66. Markovic M, Majkic-Singh N, Subota V. Usefulness of soluble transferrin receptor and ferritin in iron deficiency and chronic disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65:571-6.
 67. Tilakarathne S, Lemberg DA, Leach ST, Day AS. C-reactive protein and disease activity in children with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2010 Jan;55(1):131-6.
 68. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. C-reactive protein: a predictive

- factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut*. 2008 Nov;57(11):1518-23.
69. Matsumoto T. Platelets in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2006;41:91-2.
 70. Cabrera-Abreu JC, Davies P, Matek Z, Murphy MS. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. *Arch Dis Child* 2004;89:69-71.
 71. Mendes FD, Levy C, Enders FB, Loftus EV, Jr., Angulo P, Lindor KD. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:344-50.
 72. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2003;38:210-7.
 73. Margalit M, Elinav H, Ilan Y, Shalit M. Liver abscess in inflammatory bowel disease: report of two cases and review of the literature. *J of Gastroenterology and Hepatology* 2004;19:1338.
 74. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2003;38:210-7.
 75. Wilschanski M, Chait P, Wade JA et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 1995;22:1415-22.
 76. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2003;38:210-7.
 77. Fuchizaki U, Machi T, Kaneko S. Clinical challenges and images in GI. *Yersinia enterocolitica* mesenteric adenitis and terminal ileitis. *Gastroenterology* 2006;131:1379,1659.
 78. Manolakis AC, Kapsoritakis AN, Tiaka EK, Potamianos SP. Calprotectin, calgranulin C, and other members of the s100 protein family in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2011 Jun;56(6):1601-11.
 79. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2009 Jan;41(1):56-66.
 80. Aomatsu T, Yoden A, Matsumoto K, Kimura E, Inoue K, Andoh A, Tamai H. Fecal calprotectin is a useful marker for disease activity in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2011 Aug;56(8):2372-7.
 81. Fagerberg UL, Loof L, Myrdal U, Hansson LO, Finkel Y. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:450-5.
 82. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jul 15;341:c3369.
 83. Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Aug;15(8):1190-8.
 84. Saxon A, Shanahan F, Landers C, et al. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:202-10.
 85. Gupta SK, Fitzgerald JF, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR. Comparison of serological markers of inflammatory bowel disease with clinical diagnosis in children. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:240-4.
 86. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, Leichtner A, Bousvaros A. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2235-41.
 87. Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, Greenwood D, Weisdorf-Schindele S. Role of serology and routine laboratory tests in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:325-9.
 88. Sabery N, Bass D. Use of serologic markers as a screening tool in inflammatory bowel disease compared with elevated erythrocyte sedimentation rate and anemia. *Pediatrics* 2007;119:e193-9.
 89. Papadakis KA, Yang H, Ippoliti A et al. Anti-flagellin (CBir1) phenotypic and genetic Crohn's disease associations. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:524-30.
 90. Targan SR, Landers CJ, Yang H et al. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128:2020-8.
 91. Papadakis KA, Yang H, Ippoliti A et al. Anti-flagellin (CBir1) phenotypic and genetic Crohn's disease associations. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:524-30.
 92. Markowitz J, Kugathasan S, Dubinsky M, et al. Age of diagnosis influences serologic responses in children with Crohn's disease: a possible clue to etiology? *Inflamm Bowel Dis*. 2009 May;15(5):714-9.
 93. Nwomeh BC, Crandall WV. Chapter 17: Radiologic Evaluation of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN.eds. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2008. p. 193-209.
 94. Horsthuis K, de Ridder L, Smets AM, et al. Magnetic resonance enterography for suspected inflammatory bowel disease in a pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Nov;51(5):603-9.
 95. Paolantonio P, Ferrari R, Vecchietti F, Cucchiara S, Laghi A. Current status of MR imaging in the evaluation of IBD in a pediatric population of patients. *Eur J Radiol*. 2009 Mar;69(3):418-24.
 96. Bhargava, S.A., S.R. Orenstein, and M. Charron, Technetium-99m hexamethylpropyleneamine-oximelabeled leukocyte scintigraphy in inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr*, 1994.125(2): 213-7.
 97. Rieber, A., et al., MRI in the diagnosis of small bowel disease: use of positive and negative oral contrast media in combination with enteroclysis. *Eur Radiol*, 2000. 10(9):1377-82.
 98. Laghi, A., et al., Contrast enhanced magnetic resonance imaging of the terminal ileum in children with Crohn disease. *Gut*, 2003. 52(3): 393-7.
 99. Simoneaux, S. and L. Patrick, Genitourinary complications of Crohn disease in pediatric patients. *Am J Roentgenol*, 1997. 169(1): 197-199.
 100. Low, R.N., et al., Crohn disease evaluation: comparison of contrast-enhanced MR imaging and singlephase helical CT scanning. *J Magn Reson Imaging*, 2000. 11(2):127-35.
 101. Castellaneta SP, Afzal N, Srivistava A. Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:257-61.
 102. Tobin JM, Sinha B, Ramani P, Upper gastrointestinal mucosal disease in Pediatric Crohn disease and ulcerative colitis: a blinded controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 32:443-8.
 103. Lenaerts C, Roy CC, Vaillencourt M. High incidence of upper gastrointestinal tract involvement in children's with Crohn disease. *Pediatrics*. 1989; 83:771-81.
 104. Venkatesh K, Thomson M. Chapter 18: Endoscopic Modalities in Pediatric Inflammatory Bowel Disease In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN.eds. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2008. p. 210-240.

105. Oberhuber G, Puspok A, Oesterreicher C, et al. Focally enhanced gastritis: a frequent type of gastritis in patients with Crohn disease. *Gastroenterology* 1997;112:698-706.
106. Kundhal PS, Stormon MO, Zachos M, et al. Gastric antral biopsy in the differentiation of pediatric colitides. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:557-61.
107. Wilson D, Thomas A, Croft N, Newby E, Akobeng A, Sawczenko A, Fell J, Murphy M, Beattie R, Sandhu B, Mitton S; and the IBD Working Group of the British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Systematic Review of the Evidence Base for the Medical Treatment of Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:S14-S34.
108. Markowitz J. Current treatment of inflammatory bowel disease in children. *Dig Liver Dis* 2008 Jan;40(1):16-21.
109. Summers R, Switz D, Sessions J, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847-69.
110. Malchow H, Ewe K, Brandes J, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249-66.
111. Beattie RM, Nicholls SW, Domizio P, Williams CB, Walker-Smith JA. Endoscopic assessment of the colonic response to corticosteroids in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22(4):373-9.
112. Escher JC. Chapter 28: Corticosteroid therapy. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2008.p.363-370.
113. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(1):8-15.
114. Markowitz J, Hyams J, Mack D, et al. Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1124-9.
115. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:836-41.
116. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994;331:842-5.
117. Campieri M, Ferguson A, Doe W, et al. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. *Gut* 1997;41:209-14.
118. Kundhal P, Zachos M, Smith J, Griffiths AM. Controlled ileal release budesonide in children with Crohn's disease: efficacy and effect on growth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:75-80.
119. Escher JC, European Collaborative Research Group on Budesonide in Paediatric IBD, et al. Budesonide versus prednisolone for the treatment of active Crohn's disease in children: a randomised, double-blind, controlled, multicenter trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004,16(1):47-54.
120. Levine A, Kori M, Dinari G, et al, Israeli Pediatric Budesonide Study Group. Comparison of two dosing methods for induction of response and remission with oral budesonide in active pediatric Crohn's disease: a randomized placebo-controlled trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jul;15(7):1055-61.
121. Caesar I, Gross V, Roth M, et al. Treatment of active and post-active ileal and colonic Crohn's disease with oral pH-modified-release budesonide. *Hepatogastroenterology* 1997;44:445-51.
122. Benchimol EI, Seow CH, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD002913.
123. Moyer MS. Chapter 24: Aminosalicilate therapy. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2008.p.317-328.
124. MacDermott RP. Progress in understanding the mechanism of action of 5-aminosalicylic acid. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3343-5.
125. Nikolaus S, Folsch U, Schreiber S. Immunopharmacology of 5-aminosalicylic acid and of glucocorticoids in the therapy of inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 2000;47:71-82.
126. D'Agata ID, Vanounou T, Seidman E. Mesalamine in pediatric inflammatory bowel disease: a 10-year experience. *Inflamm Bowel Dis* 1996;2:229-35.
127. Wilson DC, Thomas AG, Croft NM, et al. Systematic Review of the Evidence Base for the Medical Treatment of Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *JPGN* 2010;50: S14-S34.
128. Jacobstein D, Kader H. Chapter 25: Antibiotic therapy. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2008.p. 329-336.
129. Ursing B, Alm T, Barany F, et al. Comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: The Cooperative Crohn's Disease Study in Sweden. II. Result. *Gastroenterology* 1982;83:550-62.
130. Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ, et al. Healing of perianal Crohn disease with metronidazole. *Gastroenterology* 1980;79:357-365.
131. Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ, et al. Metronidazole therapy for perianal Crohn disease: a follow-up study. *Gastroenterology* 1982;83:383-387.
132. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011Apr;106(4):661-73.
133. Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ, et al. Metronidazole therapy for perianal Crohn disease: a follow-up study. *Gastroenterology* 1982;83:383-387.
134. West RL, Van Der Woude CJ, Hansen BE, et al. Clinical and endosonographic effect of ciprofloxacin on the treatment of perianal fistulae in Crohn disease with infliximab: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1329-1336.
135. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, et al. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomized controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002;51:405-409.
136. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:833-839.
137. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, et al. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000;45:1462-1464.
138. Farina C, Arosio M, Mangia M, et al. *Lactobacillus casei* subsp. *rhamnosus* sepsis in a patient with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:251-252.
139. Lennard L, Van Loon JA, Weinsilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:149-54.
140. Colombel J-F, Ferrari N, Debuysere H, et al. Genotypic analysis of thiopurine methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000;118:1025-30.
141. Lennard L. TPMT in the treatment of Crohn's disease with

- azathioprine. *Gut* 2002;51:143-6.
142. Cuffari C. Chapter 29: 6-Mercaptopurine therapy. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2008.p.370-378.
 143. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, et al. A multi-center trial of 6-mercaptopurine and prednisone therapy in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:895-902.
 144. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;122:132-42.
 145. vanDieren JM, Kuipers EJ, Samsom JN, Nieuwenhuis EE, van derWoude J. Revisiting the immunomodulators tacrolimus, Methotrexate, and mycophenolate mofetil: their mechanisms of action and role in the treatment of IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:311-27.
 146. Schroder O, Stein J. Low dose methotrexate in inflammatory bowel disease: current status and future directions. *Am J Gastroenterol* 2004;98:530-37.
 147. Rosh JR. Chapter 30: Methotrexate therapy. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2008.p.379-386.
 148. Ardizzone S, Bollani S, Manzionna G, et al. Comparison between methotrexate and azathioprine in the treatment of chronic active Crohn disease: a randomized, investigator-blind study. *Dig Liver Dis* 2003;35:619-27.
 149. Uhlen S, Belbouab R, Narebski K, et al. Efficacy of Methotrexate in Pediatric Crohn's Disease: A French Multicenter Study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1053-57.
 150. Turner D, Grossman AB, Rosh J, et al. Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1-9.
 151. Willot S, Noble A, Deslandres C. Methotrexate in the treatment of inflammatory bowel disease: An 8-year retrospective study in a Canadian pediatric IBD center. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Dec;17(12):2521-6.
 152. Vermeire S, Assche GV, Rutgeerts P. Chapter 31: Infliximab therapy. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2008.p.387-401.
 153. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
 154. Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database System Rev* 2003;4:CD003574.
 155. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment. *Gastroenterol* 2007; 132:863-73.
 156. Hyams J, Walters TD, Crandall W, et al.. Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. *Curr Med Res Opin*. 2011Mar;27(3):651-62.
 157. Crandall W, Hyams J, Kugathasan S, et al. Infliximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Aug;49(2):183-90.
 158. Kugathasan S. Prolonged duration of response to infliximab in early pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:S40-43.
 159. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn disease. *Gastroenterology* 2002; 123:707-713.
 160. Hommes D, Baert F, Van Assche G, et al. A randomized controlled trial evaluating the ideal medical management for Crohn disease (CD): top-down versus step-up strategies. *Gastroenterology* 2005; 128: A-577.
 161. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos M, van Deventer S, Stitt L, Donner A, Vermeire S, Van de Mierop FJ, Coche JC, van der Woude J, Ochsenkühn T, van Bodegraven AA, Van Hooitegem PP, Lambrecht GL, Mana F, Rutgeerts P, Feagan BG, Hommes D; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008 Feb 23;371(9613):660-7.
 162. Romeo E, Viola F, De Angelis G, Vernuccio A, Pannone V, Bizzarri B, Borrelli O, Cucchiara S. Infliximab as a first choice therapy in children with newly diagnosed Crohn's disease (CD) promotes long-term sustained remission and alters the course of the disease. *Gastroenterol* 2006 Suppl;130:A11.
 163. Kim MJ, Lee JS, Lee JH, Kim JY, Choe YH. Infliximab therapy in children with Crohn's disease: a one-year evaluation of efficacy comparing 'top-down' and 'step-up' strategies. *Acta Paediatr*. 2011 Mar;100(3):451-5.
 164. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541-1549.
 165. Sands BE, Blank MA, Diamond RH, Barrett JP, Van Deventer SJ. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Apr 15;23(8):1127-36.
 166. Stephens MC, Shepanski MA, Mamula P, et al. Safety and steroid-sparing experience using infliximab for Crohn disease at a pediatric inflammatory bowel disease center. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 104-11.
 167. Lamireau T, Cezard JP, Dabadie A, et al. French-speaking group for pediatric gastroenterology nutrition.Efficacy and tolerance of infliximab in children and adolescents with Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:745-750.
 168. Markowitz J, Hyams J, Mack D, et al. (for the Pediatric IBD Collaborative Research Group). Corticosteroid therapy in the age of infliximab: Acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with crohn disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4(9):1118-23.
 169. Thayu M, Leonard MB, Hyams JS, et al. Improvement in biomarkers of bone formation during infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: results of the REACH study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Dec;6(12):1378-84.
 170. Malik S, Wong SC, Bishop J, et al. Improvement in growth of children with Crohn disease following anti-TNF- α therapy can be independent of pubertal progress and glucocorticoid reduction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Jan;52(1):31-7.
 171. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, et L. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol*. 2011 Feb;106(2):214-23.
 172. Rosh JR, Gross T, Mamula P, Griffiths A, Hyams J. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:1024-30.
 173. Thayu M, Markowitz JE, Mamula P, Russo PA, Muinos WI, Baldassano RN. Hepatosplenic T-cell lymphoma in an adolescent patient after immunomodulator and biologic therapy for Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(2):220-2

174. Parakkal D, Sifuentes H, Semer R, Ehrenpreis ED. Hepatosplenic T-cell lymphoma in patients receiving TNF- α inhibitor therapy: expanding the groups at risk. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Nov;23(12):1150-6.
175. Deslandres C, Faure C, Dirks MH, Gervais F, Seidman EG. Open label experience with adalimumab in pediatric Crohn disease patients who lost response or were intolerant to infliximab. *Gastroenterology* 2006;130:A-656 Abstract W1199.
176. Mian S, Baron H. Adalimumab, a novel anti-tumor necrosis factor-alpha antibody in a child with refractory Crohn disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005;41:357-359.
177. Matary WE, Zachos M. Chapter 26: Nutritional therapy. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2008.p. 337-350.
178. Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Feb 15;27(4):293-307.
179. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007.(1):CD000542.
180. Fernandez-Banares F, et al. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn disease? A meta-analysis of the randomized clinical trials. *J Parenter Enteral Nutr*, 1995.19:1056-64.
181. Messori A, et al. Defined-formula diets versus steroids in the treatment of active Crohn disease. A Meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*, 1996. 31: 267-72.
182. Beattie RM, et al. Polymer nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 1994. 8(6): 609-15.
183. Fell JME et al. Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000. 14: 281-9.
184. Buchanan E, Gaunt WW, Cardigan T, et al. The use of exclusive enteral nutrition for induction of remission in children with Crohn's disease demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Sep 1;30(5):501-7.
185. Seidman E. Relapse prevention/growth enhancement in pediatric Crohn disease: multicentre randomized controlled trial of intermittent enteral nutrition versus alternate day prednisone. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1996.23:A344.
186. Day AS et al. Exclusive enteral feeding as primary therapy for Crohn disease in Australian children and adolescents: a feasible and effective approach. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006.21(10): 1609-14.
187. Canani RB, et al., Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn disease. *Dig Liver Dis*, 2006.38(6): 381-7.
188. Royall D et al. Total enteral nutrition support improves body composition of patients with active Crohn disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1995.19(2): 95-9.
189. Bannerjee K. et al. Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004. 38(3): 270-5.
190. Agrawal A, Durrani S, Leiper K, Ellis A, Morris AI, Rhodes JM. Effect of systemic corticosteroid therapy on risk for intra-abdominal or pelvic abscess in non-operated Crohn disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1215-20.
191. Osterman MT, Lichtenstein GR. Chapter 33: Treatment of Perianal Crohn Disease Fistulae. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2008.p.429-446.
192. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Miehsler W, Vogelsang H, Reinisch W. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1113-20.
193. Crandall W, Hyams J, Kugathasan S, et al. Infliximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Aug;49(2):183-90.
194. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, Hanauer SB, Feagan BG, Mayer L, Johnson T, Galanko J, Martin C, Sandler RS. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;125:380-88.
195. Allmen D. Chapter 35: Surgical management of Crohn's disease. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2008. p. 429-446.
196. McLeod RS. Surgery for inflammatory bowel diseases. *Dig Dis*. 2003;21(2):168-79.
197. Andersson P, Olaison G, Bodemar G, et al. Surgery for Crohn's colitis over a twenty-eight-year period: fewer stomas and the replacement of total colectomy by segmental resection. *Scand J Gastroenterol*. 2002 Jan;37(1):68-73.
198. Benchimol EI, Guttman A, To T, et al. Changes to surgical and hospitalization rates of pediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada (1994-2007). *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Dec;17(12):2541-50.
199. Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, et al. Pediatric inflammatory bowel disease: Increasing incidence, decreasing surgery rate, and compromised nutritional status: A prospective population-based cohort study 2007-2009. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Oct;17(10):2153-61.
200. Lockhart-Mummery H, Morson B. Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. *Gut* 1960;1:87.
201. Hyams J. Chapter 7: Natural history of pediatric ulcerative colitis. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds.. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2008.p.75-82.
202. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006 Jun;55(6):749-53.
203. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, Fell J, Ruemmele FM, Walters T, Sherlock M, Dubinsky M, Hyams JS. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jun;17(6):1314-21.
204. Ruemmele FM, El Khoury MG, Talbotec C, Maurage C, Mougenot JF, Schmitz J, Goulet O. Characteristics of inflammatory bowel disease with onset during the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Nov;43(5):603-9.
205. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, Winter HS, Fain P, King C, Smith T, El-Serag HB. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr*. 2005 Jan;146(1):35-40.
206. Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, Lindholm J, Ekbohm A, Askling J. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990-2001. *Gut* 2003;52:1432-4.
207. Lindberg E, Lindquist B, Holmquist L, Hildebrand H. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in

- Sweden, 1984-1995. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:259-64.
208. Olafsdottir EJ, Fluge G, Haug K. Chronic inflammatory bowel disease in children in western Norway. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:454-8.
 209. Barton JR, Gillon S, Ferguson A. Incidence of inflammatory bowel disease in Scottish children between 1968 and 1983; marginal fall in ulcerative colitis, three-fold rise in Crohn's disease. *Gut* 1989;30:618-22.
 210. Auvin S, Molinie F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas JL, Colombel JF, Salomez JL, Cortot A, Turck D. 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;41:49-55.
 211. Carter MJ, di Giovine FS, Jones S, et al. Association of the interleukin 1 receptor antagonist gene with ulcerative colitis in Northern European Caucasians. *Gut* 2001;48(4):461-7.
 212. Craggs A, West S, Curtis A, et al. Absence of a genetic association between IL-1RN and IL-1B gene polymorphisms in ulcerative colitis and Crohn disease in multiple populations from northeast England. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2001;36(11):1173-8.
 213. Schwab M, Schaeffeler E, Marx C, et al. Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124(1):26-33.
 214. Borm ME, van Bodegraven AA, Mulder CJ, Kraal G, Bouma G. A NFKB1 promoter polymorphism is involved in susceptibility to ulcerative colitis. *International Journal of Immunogenetics* 2005;32(6):401-5.
 215. Satsangi J, Parkes M, Louis E, et al. Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Nat Genet* 1996;14:199-202.
 216. Achkar JP, Dassopoulos T, Silverberg MS, et al. Phenotype-stratified genetic linkage study demonstrates that IBD2 is an extensive ulcerative colitis locus. *The American Journal of Gastroenterology* 2006;101(3):572-80.
 217. Annese V, Andreoli A, Astegiano M, et al. Clinical features in familial cases of Crohn's disease and ulcerative colitis in Italy: a GISC study. Italian Study Group for the Disease of Colon and Rectum. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2939-45.
 218. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, et al. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003; 124:1767-73.
 219. Delco F, Sonnenberg A. Exposure to risk factors for ulcerative colitis occurs during an early period of life. *Am J Gastroenterol* 1999;94:679-84.
 220. Koletzko S, Griffiths A, Corey M, et al. Infant feeding practices and ulcerative colitis in childhood. *BMJ* 1991;302:1580-1.
 221. Glassman MS, Newman LJ, Berezin S, Gryboski JD. Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1990;85:838-40.
 222. Qiu BS, Vallance BA, Blennerhassett PA, Collins SM. The role of CD4+ lymphocytes in the susceptibility of mice to stress-induced reactivation of experimental colitis. *Nat Med* 1999;5:1178-82.
 223. Theis MK, Boyko EJ. Patient perceptions of causes of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1920.
 224. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989;34:1841-54.
 225. Sandler RS, Sandler DP, McDonnell CW, Wurzelmann JI. Childhood exposure to environmental tobacco smoke and the risk of ulcerative colitis. *Am J Epidemiol* 1992;135:603-8.
 226. Lashner BA, Shaheen NJ, Hanauer SB, Kirschner BS. Passive smoking is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease in children. *Am J Gastroenterol* 1993;88:356-9.
 227. Farrell RJ, LaMont JT. Microbial factors in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:41-62.
 228. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, et al. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1103-8.
 229. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:1202-9.
 230. Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev* 2003;3:521-33.
 231. Kett K, Rognum TO, Brandtzaeg P. Mucosal subclass distribution of immunoglobulin G-producing cells is different in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Gastroenterology* 1987;93:919-24.
 232. Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, et al. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 1995;102:448-55.
 233. MacDermott RP. Chemokines in the inflammatory bowel diseases. *J Clin Immunol* 1999;19:266-72.
 234. Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998;338:436-45.
 235. Odze R, Antonioli D, Peppercorn M, Goldman H. Effect of topical 5-aminosalicylate therapy on rectal mucosal biopsy morphology in chronic ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 1993;17:869-75.
 236. Geboes K, Dalle I. Influence of treatment on morphological features of mucosal inflammation. *Gut* 2002;50:iii37-42.
 237. Markowitz J, Kahn E, Grancher K, et al. Atypical rectosigmoid histology in children with newly diagnosed ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:2034-7.
 238. Glickman JN, Bousvaros A, Farraye FA, et al. Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings. *Am J Surg Pathol* 2004 Feb;28(2):190-7.
 239. Athos Bousvaros. Chapter 13: Classification of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds. *Pediatric inflammatory bowel disease*. New York: Springer; 2008.p.143-158.
 240. Prenzel F, Uhlig HH. Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD - a metaanalysis. *Crohns Colitis*. 2009 Dec;3(4):277-81.
 241. Kappelman MD, Grand RJ. Chapter 8: Natural History of Pediatric Indeterminate Colitis. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. New York: Springer; 2008.p:83-90.
 242. Rabizadeh S, Oliva-Hemker M. Chapter 9: Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. New York: Springer; 2008.p: 91-102.
 243. Berger M, Gribetz D, Korelitz BI. Growth retardation in children with ulcerative colitis: the effect of medical and surgical therapy. *Pediatrics* 1975;55:459-67.
 244. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387-91.

245. Yüksel I, Başar O, Ataseven H, Ertuğrul I, Arhan M, Ibiş M, Dağlı U, Demirel BT, Ulker A, Seçilmiş S, Saşmaz N. Inflamm Bowel Dis. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(4):549-50.
246. Hyams J, Markowitz J, Treem W. Characterization of hepatic abnormalities in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1995;1:27.
247. Roberts EA. Primary sclerosing cholangitis in children. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:588-93.
248. Ertem D, Ozguven E, Acar Y, Alper G, Pehlivanoglu E. Thromboembolic complications in children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28(5):540-1.
249. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, et al. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN- elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol.* 2008 Jan;103(1):162-9.
250. Dubinsky MC, Ofman JJ, Urman M, et al. Clinical utility of serodiagnostic testing in suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:758-65.
251. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, et al. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;115:822-9.
252. Kuriyama M, Kato J, Morimoto N, et al. Specific gastroduodenoscopic findings in Crohn's disease: Comparison with findings in patients with ulcerative colitis and gastroesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis* 2008;40(6):468-75.
253. Rajwal SR, Puntis JW, McClean P, Davison SM, Newell SJ, Sugarman I, Stringer MD. Endoscopic rectal sparing in children with untreated ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 66-69
254. Sheth SG, LaMont JT. Toxic megacolon. *Lancet* 1998;351:509-13.
255. Present DH. Toxic megacolon. *Med Clin North Am* 1993;77: 1129-48.
256. Benchimol EI, Turner D, Mann EH, et al. Toxic megacolon in children with inflammatory bowel disease: clinical and radiographic characteristics. *Am J Gastroenterol.* 2008 Jun;103(6):1524-31.
257. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A metaanalysis. *Gut* 2001;48:526-35.
258. Lukas M. Inflammatory bowel disease as a risk factor for colorectal cancer. *Dig Dis.* 2010;28(4-5):619-24.
259. Gilat T, Fireman Z, Grossman A, et al. Colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. A population study in central Israel. *Gastroenterology* 1988;94:870-7.
260. Eaden JA, Mayberry JF. Colorectal cancer complicating ulcerative colitis: a review. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2710-9.
261. Jayaram H, Satsangi J, Chapman RW. Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: fact or fiction? *Gut* 2001;48:430-4.
262. Askling J, Dickman PW, Karlen P, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;120:1356-62.
263. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:841-7.
264. Griffiths AM, Sherman PM. Colonoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis: a critical review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:202-10.
265. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124(2):544-60.
266. Van Limbergen JE, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset IBD. *Gastroenterology* 2008;135:1114-22.
267. Ferry GD, Kirschner BS, Grand RJ, et al. Olsalazine versus sulfasalazine in mild to moderate childhood ulcerative colitis: results of the Pediatric Gastroenterology Collaborative Research Group Clinical Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:32-8.
268. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1867-71.
269. Hanauer SB. New steroids for IBD: progress report. *Gut* 2002; 51:182-3.
270. Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Oct 6;(10):CD007698.
271. Hanauer SB, Robinson M, Pruitt R, et al. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose-ranging study. U.S. Budesonide Enema Study Group. *Gastroenterology* 1998;115:525-32.
272. Hartmann F, Stein J; BudMesa-Study Group. Clinical trial: controlled, open, randomized multicentre study comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide or mesalazine enemas in active left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Aug;32(3):368-76.
273. Kader HA, Mascarenhas MR, Piccoli DA, et al. Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:54-8.
274. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, et al. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database System Rev* 2005; 1:CD004277.
275. Benkov KJ, Rosh JR, Schwersenz AH, et al. Cyclosporine as an alternative to surgery in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:290-4.
276. Treem WR, Cohen J, Davis PM, et al. Cyclosporine for the treatment of fulminant ulcerative colitis in children. Immediate response, long-term results, and impact on surgery. *Dis Colon Rectum* 1995;38:474-9.
277. Ohkusa T, Nomura T, Terai T, et al. Effectiveness of antibiotic combination therapy in patients with active ulcerative colitis: a randomized, controlled pilot trial with long-term follow-up. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1334-1342.
278. Sang LX, Chang B, Zhang WL, Wu XM, Li XH, Jiang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2010 Apr 21;16(15):1908-15.
279. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD005573.
280. Aslan A, Triadafilopoulos G. Fish oil fatty acid supplementation in active ulcerative colitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Gastroenterol* 1992;87:432-7.
281. Hawthorne AB, Daneshmend TK, Hawkey CJ, et al. Treatment of ulcerative colitis with fish oil supplementation: a prospective 12 month randomised controlled trial. *Gut* 1992;33:922-8.
282. Stenson WF, Cort D, Rodgers J, et al. Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1992; 116:609-14.
283. Turner D, Shah PS, Steinhart AH, Zlotkin S, Griffiths AM. Maintenance of remission in inflammatory bowel disease using omega-3 fatty acids (fish oil): a systematic review and meta-analyses. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jan;17(1):336-45.
284. 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.
285. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database System Rev* 2006; 3:CD005112.
 286. Jamerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128:1805-11.
 287. Eidelwein AP, Cuffari C, Abadom V, Oliva-Hemker M. Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:213-8.
 288. Mamula P, Markowitz JE, Brown KA, et al. Infliximab as a novel therapy for pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:307-311.
 289. Mamula P, Markowitz JE, Cohen LJ, et al. Infliximab in pediatric ulcerative colitis: two-year follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:298-301.
 290. Mattei P, Rombeau JL. Chapter 36: Surgical treatment of Ulcerative colitis. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. New York: Springer; 2008. p: 469-483.
 291. Nicholls S, Vieira MC, Majrowski WH, et al. Linear growth after colectomy for ulcerative colitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:82-6.
 292. Falcone RA Jr, Lewis LG, Warner BW. Predicting the need for colectomy in pediatric patients with ulcerative colitis. *J Gastrointest Surg* 2000;4:201-6.
 293. Heuschen UA, Autschbach F, Allemeyer EH, et al. Long-term follow-up after ileoanal pouch procedure: algorithm for diagnosis, classification, and management of pouchitis. *Diseases of the Colon & Rectum* 2001; 44(4):487-99.
 294. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Lashner BA. Clinical approach to diseases of ileal pouch-anal anastomosis. *American Journal of Gastroenterology* 2005; 100(12):2796-807.
 295. Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, et al. Budesonide enema in pouchitis-a double-blind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:27-34.
 296. Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F, et al. Review article: treatment of mild to moderate ulcerative colitis and pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16Suppl4:13-9.
 297. Prudhomme M, Dehni N, Dozois RR, et al. Causes and outcomes of pouch excision after restorative proctocolectomy. *British Journal of Surgery* 2006; 93(1):82-6.
 298. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305-9.
 299. Alexander F, Sarigol S, DiFiore J, et al. Fate of the pouch in 151 pediatric patients after ileal pouch anal anastomosis. *Journal of Pediatric Surgery* 2003; 38(1):78-82.
 300. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:260-6.
 301. Hyams J, Davis P, Lerer T, et al. Clinical outcome of ulcerative proctitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:149-52.
 302. Loonen HJ, Grootenhuis MA, Last BF, et al. Measuring quality of life in children with inflammatory bowel disease: the Impact-II (NL). *Qual Life Res* 2002;11:47-56.
 303. Loonen HJ, Grootenhuis MA, Last BF, et al. Quality of life in paediatric inflammatory bowel disease measured by a generic and a disease-specific questionnaire. *Acta Paediatr* 2002;91:348-54.
 304. Engstrom I. Mental health and psychological functioning in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a comparison with children having other chronic illnesses and with healthy children. *J Child Psychol Psychiatry* 1992;33:563-82.
 305. Burke PM, Neigut D, Kocoshis S, et al. Correlates of depression in new onset pediatric inflammatory bowel disease. *Child Psychiatry Hum Dev* 1994;24:275-83.
 306. MacPhee M, Hoffenberg EJ, Feranchak A. Quality-of-life factors in adolescent inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:6-11.
 307. Stordal K, Jahnsen J, Bentsen BS, Moum B. Pediatric inflammatory bowel disease in southeastern Norway: a five-year follow-up study. *Digestion* 2004;70:226-30.

PERİANAL CROHN HASTALIĞI LEZYONLARI ve TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Dr. Ömer Alabaz

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Adana

GİRİŞ

Crohn hastalığı için genetik ve çevresel faktörlerin etkisi daha belirgin olmakla birlikte bazen ırkın da etkili olduğu bilinmektedir. Genellikle yaşamın ikinci ya da üçüncü dekadında ortaya çıkarlar. İki cins arasında biraz daha sık olarak kadınlarda görülür. Hastalık kronik inflamatuvar bir süreç olup gastrointestinal traktusun herhangi bir bölümünü etkileyebilir. Hastalık fibrotik striktürler, perforasyonlar, apse formları, ve fistülizasyon gibi komplikasyonlarla karşımıza çıkabilir (Resim 1). Perianal bölge tutulumunda inflame olan ve sonrada enfekte olan anal glandlardan kaynaklanır. Rejional ileitisi Crohn hastalarının ortalama %14'ünde perianal belirtiler olabileceği ve bu hastalarda perianal fistül görülme riski %14-38 arasında bildirilmiştir.¹⁻³ Crohn hastalığında genel olarak görülen fistüllerin medikal tedavi ile iyileşmesi %6-13 arasında iken anal tutulumunda bu sık bir komplikasyon olarak ortaya çıkma oranı daha yüksektir.³⁻⁵ Hatta bazı hastalarda yalnızca perianal lezyonlar yıllarca Crohn hastalığının bulgusu olarak görülebilir. Buna bağlı olarak meydana gelen anal problemlerin sıklığı ise %81'e kadar yükselebilmektedir.⁶ Bu perianal problemler morbiditeyi artıran problemler olarak tedavide sorunlar yaratabilmektedir. Gerek Crohn hastalığı ve gerekse burada meydana gelen perianal problemler ve cerrahi

girişimler anal sfinkter fonksiyonu üzerine olumsuz etki yaratırlar. Bu nedenle bu bölgeye uygulanacak cerrahi girişimlerin genişliği sınırlı tutulmalı ve tedavilerinde konservatif tedaviye ağırlık verilmelidir.^{7,8}

Crohn hastalığının gidişi sırasında vakaların %35'inde anüs hastalığa dahil olur. Crohn hastalarının %4'ünde ilk belirti anal belirtilerdir. Anal hastalığın Crohn'a sekonder olup olmadığı iyi bilinmesi gerekir. Çünkü Crohn hastalığına bağlı olmayan anal hastalıkların tedavisi daha az radikaldir. Crohn hastalığında perianal bulguların meydana gelmesi tutulum yerine göre farklılıklar gösterir en sık kolorektal tutulumunda yüksektir.⁷ Bazı olgularda ilk belirti olarak perianal bölge tutulumu olan hastalarda gastrointestinal bölge Crohn hastalığının habercisi olabilir. Ortalama 1/3 perianal Crohn hastası birkaç ay ile birkaç yıl içinde ana intestinal bulguları göstermektedir.⁹ Perianal Crohn hastalığında teşhis bazen karışıklığa neden olabilir, özellikle lateral yerleşimli fissür ve anal ülserler bu bölgenin diğer hastalıkları ile karışabilir. Şüpheli olgularda gastrointestinal sistemin taranması gerekir.

Sınıflama ve Tanı

Perianal Crohn hastalığını sınıflamak süreç içinde meydana gelen patolojilerin çeşitliliği açısından kolay olmamaktadır. Anal kanaldaki yerleşimleri ve



Resim 1. Perianal Crohn hastalığında lezyonlar.

fonksiyonlarını farklı patolojik süreler etkiler. İlk olarak Hughes (1978)¹⁰ patolojik sürecin tipi ve ciddiliğini öne alarak bir sınıflama yapmış ve CARDİF sınıflaması adını vermiştir. Klinik sınıflama olan bu sınıflamada ülserasyon, fistül, apse, striktür ortaya konmaktadır (Tablo 1). Patolojik değişiklikler 0-2 olarak puanlandırılmıştır. Bazı araştırmalar ile hangi hastanın problemlili olduğu veya perianal problem nedeniyle durumunun kötüleşebileceği ortaya koymak mümkündür. Bu nedenle son olarak Irvine perianal hastalık aktivite indeksini (PHAI) tarif etmiştir (Tablo 2).¹¹ Sistemik Crohn hastalığının perianal yerleşimle birliktelik gösterip göstermediği incelenmesi hastalığın yaygınlığının belirlenmesi açısından önemlidir. Perianal Crohn hastalığının tedavisi gündeme gelmeden önce tanısının konulması gereklidir. Perianal hastalığının genel

değerlendirmesi genel anestezi altında muayene ile yapılmalıdır. Gerekli durumlarda Endoanal USG ve Magnetik Rezonans'ın beraber tanı yöntemi olarak seçilmesi gerekebilir.¹² Hastalığın aktif devrelerinde agresif cerrahiden kaçınmak gerekir (Resim 2).¹³ Magnetik Rezonans perianal Crohn hastalığında özellikle fistüllerin yerleşim yerlerini belirlemede önemlidir.¹⁴ Fistül yollarının anatomik durumlarının ve iç orifislerinin tespiti için hidrojen peroksit kullanılarak yapılan Endoanal USG cerrahi tedavi için önemli bir kılavuz olur.^{1,12}

Perianal Crohn Hastalığında Sık Görülen Patolojik Yapılar ve Cerrahi Tedavi

Anal fissür

Crohn hastalığının aktivitesini gösteren lezyonlardır. Gastrointestinal sistemde aktifleşen lezyonlarda aktifleşme olduğunda perianal bölge lezyonları alevlenir. Fissürler esas lezyonların başında gelir, bunlar longitudinal ülserler şeklinde anal kanal dışına doğru çıkmış pliklardır. Özellikle agresif perianal Crohn hastalığında dentat çizgide kaviteasyonlu ülserler ve yaygın agresif eroziv ülserler özellikle de kadınlarda

Tablo 1. Anal Crohn hastalığında Hughes'in Cardif sınıflaması.^{2,10}

Ülserasyon	Apse veya Fistül	Striktür
0. Yok	0. Yok	0. Yok
1. Yüzeysel fissür	1. Aşağı veya yüzeysel	1. Geridönebilen striktür
a. Posterior ve/veya anterior	a. Perianal	a. Anal kanal- spazm
b. Lateral	b. Anovulval/anoskrotal	b. Alt rektum-membranöz
c. Büyük cilt plisi ile	c. İntersfinkterik	c. Ciddi acı ile spazm (sepsis yok)
	d. Anovaginal	
2. Kavite oluşturan Ülserler	2. Yüksek yerleşimli	2. Geri dönmeyen striktür
a. Anal kanal	a. Kör supralevator	a. Anal stenoz
b. Distal rektum	b. Yüksek anorektal	b. Ekstrarektal striktür
c. Agresif ülserasyon (perine cildine kadar)	c. Yüksek kompleks	
	d. Rektovajinal	
	e. İleoperineal	
Ek sınıflama		
A. Anal bulgularla beraber	P. Proksimal intestinal hastalık	D. Hastalık aktivitesi (anal lezyonlarda)
0. Yok	0. Proksimal hastalık yok	1. Aktif
1. Hemoroid	1. Beraber rektal hastalık	2. İnaktif
2. Malignite	2. Kolon (rektum korunmuş)	3. Bir sonuca varmayan
3. Diğer özellikler	3. İnce bağırsak	
	4. Araştırma tam değil	



Resim 2. Perianal Crohn aktif faz.

vajen ve vulvaya doğru yayılım gösterebilir.¹⁵ Çalışmalarda anal fissürün cerrahi tedavisinin medikal tedaviden daha iyi sonuçlandığını belirtilmiştir. Medikal tedavi ağrısız fissür ve akut fissürlerde daha faydalıdır.¹⁶ Fizik muayene ile tanı konulabilir. Crohn hastalığı ile beraber görülen anal fissürlerin öncelikle medikal yolla tedavi edilmesinin gereğini bildiren birçok çalışma vardır. İlerlemiş fissüre fistül ve perianal apse eşlik etmiş vakalarda bazı otörler proktektomi önermektedirler (Şekil 1).¹⁶ Fissüre yönelik cerrahi girişimlerin medikal tedaviden sonra uygulanması ve sfinkterotomi gerekiyorsa kapalı yöntem ile yapılması önerilmektedir.

Perianal apse ve fistüller

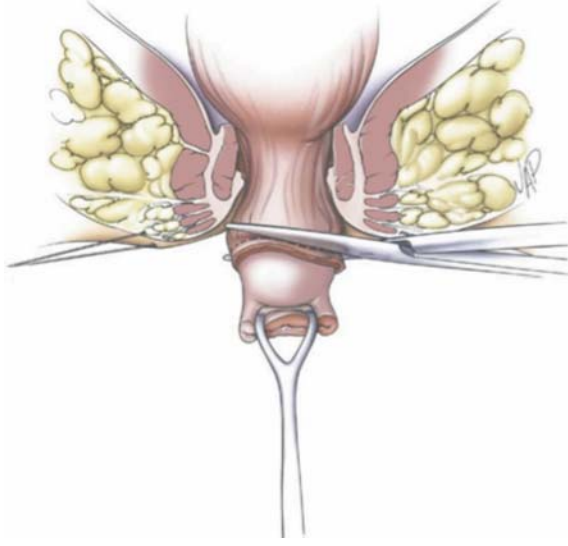
Perianal Crohn hastalığında sık olarak transfinkterik fistül ve iskioanal apse tipi görülür (%29-47). Tedavide drenaj yapılmalı ve büyük insizyondan kaçınılmalıdır. Hastalığın yaygınlığına göre apseler at nalı tipindedir. Apseler boşluğuna yerleştirilen sonda ile uzun süreli drenaj yapılmalıdır. Apselerin tekrarlama riski yüksektir. Fistüller çoğu zaman fissürlerin sübkütan ilerlemesi ile oluşur. Ülser alanlardaki plikalar büyüyerek büyük anal cilt plisi halini alır. Derin apseler ve komplekse fistüller sıklıkla geniş alanlı ülserlerden oluşur. Fekal kontaminasyon nedeni ile nüks olasılığı fazla olan fistüllerde kompleks yapı mevcuttur. Bayanlarda meydana gelen ülserler vulva ve vagene doğru ilerleyip rektovaginal fistüle neden olmaktadır. Perianal Crohn hastalığı olanlarda perirektal strüktürlerde söz konusu olmaktadır.¹⁵

Perianal fistüllerin etyolojik nedeni sadece rektal ülser olmayıp kriptojenik etiolojide önemli bir sebeptir. Perianal bölgedeki apsenin en önemli belirtileri ağrı,

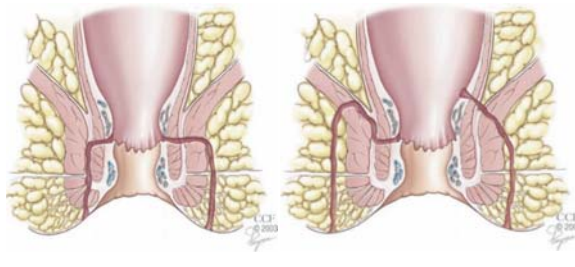
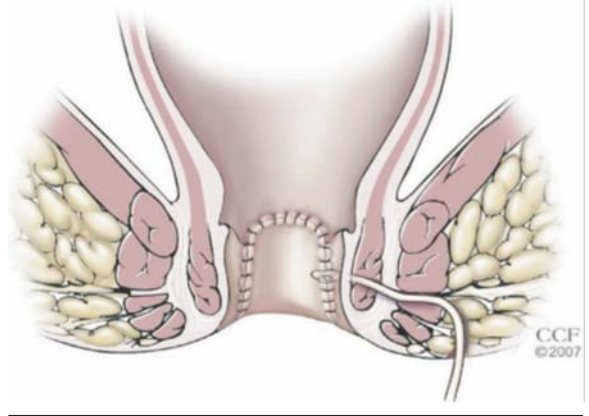
Tablo 2. Perianal Crohn hastalığı aktivite indeksi.^{2,11}

Akıntı	Puan
Akıntı yok	0
Minimal muköz akıntı	1
Ortalama muköz ve pürülan akıntı	2
Belirgin akıntı	3
Fazla fekal akıntı	4
Ağrı/aktivitenin kısıtlanması	
Aktivite kısıtlaması yok	0
Orta dereceli rahatsızlık, kısıtlama yok	1
İleri rahatsızlık, biraz sınırlama	2
Şiddetli rahatsızlık, ileri sınırlama	3
Ciddi ağrı, ciddi sınırlama	4
Seksüel aktivitenin kısıtlanması	
Kısıtlama yok	0
Hafif kısıtlama	1
Ortalama kısıtlama	2
İleri kısıtlama	3
Yapamamak	4
Perineal hastalık tipi	
Perineal hastalık/cilt plisi yok	0
Anal fissür yada mukozal yırtık	1
<3 perineal fistül	2
>3 perineal fistül	3
Anal sfinkter ülserasyon yada cilt altında ileri derecede yolak yapmış fistül	4
İndürasyon derecesi	
İndürasyon yok	0
Minimal indürasyon	1
Ortalama indürasyon	2
Fazla indürasyon	3
Aşırı fluktans ve apse	4

şişlik, ödem ve fluktüasyondur. Crohn hastalığında perianal fistüllerin sınıflandırılması tedavi algoritmasının belirlenmesi açısından önemlidir. Başlıca tipleri; sübkütan, transsfinkterik, intersfinkterik ve supraekstrasfinkterik fistüller olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 2). Yine basit ve kompleks fistüller olarak da ayırt edilmelidir. Fistül tespiti anorektal fizik ve proktoskopik muayene ile birlikte Endoanal USG kullanılarak hidrojen peroksit yardımı ile fistülün traktının tanınması gerekebilir.¹⁷ Çalışmalarda kullanılan Park's sınıflamasının uygulanması tedavi uygulamasında fayda sağladığı bu sınıflama dışında kalan fistüllerde nüks şansının fazla olduğu tespit

Şekil 1. Proktectomi uygulaması.

edilmiştir.¹⁷ Bazen basit fistüllerin tedavileri bile Crohn hastalarında kompleks hale gelebileceği için tanısı ve sınıflaması önemlidir. Görüntüleme yöntemlerinden EUSG ve MRG'dan tanıda faydalanmalıdır. Kompleks fistül tanısının konması cerrahi algoritma için önemlidir. Yanlış teşhis başarı şansını düşürdüğü gibi anal inkontinans gibi komplikasyonlara da sebep verecektir. Basit fistüllerde medikal tedavi+fistülotomi tedavi yeterli olabilir. Transsfinkterik fistüllerde ise medikal tedaviye ek olarak gevşek seton uygulaması yapılmalıdır. Ekstrasfinkterik fistüllerde ise aktif rektal tutulum göstergesi olması nedeni ile bunlarda cerrahi tedavi proktektomidir. Bir çalışmada cerrahi olarak tedavi edilen fistüllerin %63'ünün primer olarak iyileştiklerini, %10'unda da rekürrens geliştiğini bildirmişlerdir. İç ağzının tespit edildiği ve rektum hastalığı olmayanlarda başarı şansı daha yüksektir.¹⁸ Çalışmaların çoğunda rektumun hastalısız olması perianal Crohn fistüllerinde yapılacak cerrahinin başarı şansını artırdığını

Şekil 2. Fistül tipleri.**Şekil 3.** Anokütanöz flep.

bildirmektedir.¹⁹ Fistüllerin tedavisinde anokutanöz flep uygulaması sonuçları bazı çalışmalarda başarılı olarak bildirilmiştir (Şekil 3).²⁰ Hesterberg'in bir çalışmasında tüm fistüller cerrahiden 18 ay takip sonrasında primer olarak iyileşmiş, sadece 3 hastada relaps görülmüştür.²⁰ Rektal ilerletme fleplerinde durum biraz daha farklı olup bu uygulama daha çok anovajinal fistüllerin tedavisinde kullanılmıştır. Ama bu durumun rektumdaki Crohn hastalığının aktivitesiyle alakalı olabileceği düşünülmüş ve rektal ilerletme flebinin tedavide etkin olmadığı gözlenmiştir.²¹ Birçok çalışmada Perianal Crohn hastalığında gevşek seton konulmasının daha etkin olduğu kabul edilmiştir (Resim 3).²² Bu tedavideki amaç başlıca şunlardır;

- Apsenin drene edilmesi,
- Sfinkter kaslarının kesilmemesi
- İncelmiş mukoza yapısının ortadan kaldırılmamasıdır.

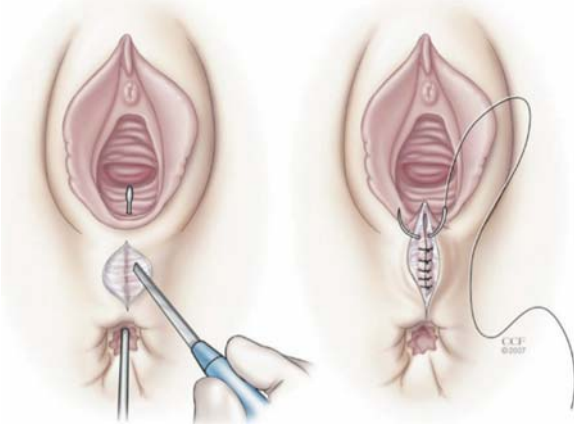
Bazı hastalara birden fazla seton gerekebilir. Sadece gevşek seton uygulanan bir çalışmada olgular yaklaşık 4-84 ay arasında takip edilmiş ve zaman zaman aktivasyon gösteren Crohn hastalığına bağlı ciddi proktit varlığına rağmen çok iyi hastalısız süre sağlanmıştır. Gevşek seton uygulamasının perianal ağrının drenaj nedeniyle kaybolduğunu, akıntının %77 oranında kaybolduğunu ve genel olarak iyileşmenin %66 oranında gözlendiğini bildirilmiştir. Aynı çalışmada iyileşmeyen olguların yaklaşık %20'sinde yeniden drenaja ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir.²³ Thornton, kompleks perianal Crohn fistüllerin tedavisinde uzun süreli seton uygulamasının etkili yöntemi olduğunu ve fekal inkontinensi önlediğini bildirmiştir.²⁴ Uzun süreli



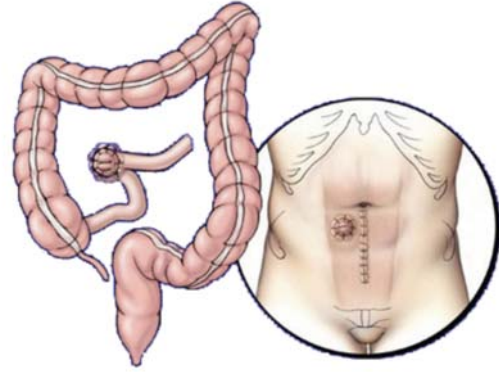
Resim 3. Perianal Crohn hastalığında gevşek seton uygulaması.

seton sonuçlarının incelendiği bir çalışmada hastaların %33'ünde seton tamamen çekildikten sonra rekürrens tespit edilmiş fakat kontinens problemi saptanmamış ve proktectomi ihtiyacı da duyulmamıştır.²⁵ Seton drenajı ile birlikte infliksimab ve adalimumab kombine edildiğinde tedavi sonucu iyileşmenin %67-80 olduğu bildirilmektedir. Rektovajinal fistülde ise bu oran daha düşük bildirilmektedir.²⁶ Crohn hastalığında rektovajinal fistül görülme olasılığı %25'lere kadar çıkabilir. Rektumda hafif inflamasyon ve minimal belirtiler olması durumunda tedavi gerekmezken, şiddetli hastalıkta proktectomi gerekebilir.¹¹ Bazen rektumda hastalık olsa da rektovajinal fistülün tedavisi için lokal cerrahi girişim ile fistülün kapatılması tedavi için yeterli olabilir (Şekil 4). Kronik ve nüks olgularda diversiyon yapmak gerekebilir (Şekil 5).¹⁹ Rektovajinal fistülün başarılı

Şekil 4 . Rektovajinal fistül tamiri.



Şekil 5. Kronik rektovajinal fistüllerde diversiyon.



kapatılması için en uygun yöntem transvajinal ilerletme flepi olarak bildirilmiştir. Ancak rektal inflamasyon cerrahi öncesinde medikal tedavi ile kontrol altına alınmalıdır.

Cilt plileri (Skin Tags)

Cilt plisi perianal Crohn hastalığında her üç olgudan birinde görülmektedir. Bu bölgede meydana gelen lenf ödeme bağlı olarak cilt plisinin yapısı ödemli, siyanotik ve serttir. Plinin eksizyonu yara iyileşmesinin tam olmaması nedeni ile önerilmez. Tedavisinde medikal tedavi ön planda olup kesinlikle cerrahi olarak çıkarılmamalıdır.

Perianal ülserasyon

Perianal ülserasyonlar yönetimi en zor lezyonlardır, çünkü submukozal dokunun giderek incilmesi perianal Crohn'lu hastalarda sık olarak görülür (Resim 4). Sıcak su oturma banyosu, ülserlerin lezyonu büyütmeden küretajı ve incelişmiş dokunun ortadan kaldırılması gerekir. Ağrılı ülserlerde ağrıyı azaltmak amacıyla, bazı otorler direkt olarak metilprednizolon enjeksiyonu önermektedirler.²⁷ Cilt lezyonları şeklinde görülen ekstraintestinal bulgular Crohn hastalığının metastatik cilt lezyonları kabul edilir, tedavisi ise debritlemdir.

Anal stenozis

Bilinen başlıca iki tipte stenozis tanımlanmıştır.⁵ Bunlardan birincisi, intraluminal membran ya da ektramukozal fibrotik dokunun belirgin olduğu infeksiyona sekonder olarak gelişmesidir. Diğeri ise anal kanaldaki düz kasların spazmına bağlı meydana gelen spazmodik striktürdür. Bunlar genel anestezi

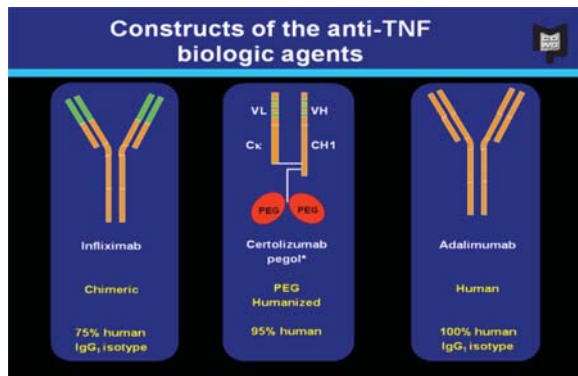


Resim 4. Perianal Crohn hastalığında ülserasyon.

altında teşhis edilebilir ve aynı seansta dilate edilebilir. Bazen tek parmak dilatasyon ve gaita hacimlendirici ajanlar yeterli olabilir. Dilatasyon dışında seçilmiş olgularda lateral internal sfinkterotomi uygulanabilir. İlerlemiş olgularda proktektomi son çare olarak seçilmiş vakalarda uygulanabilir.

Cerrahi ve Takipteki Perianal Crohn Hastalarında Medikal Tedavi Yöntemleri

Perianal Crohn hastalığının tedavisindeki amaç hastanın yaşam kalitesini artırmak olmalıdır. Perianal infeksiyonu araştırmak ve en kısa zamanda ortadan kaldırmak gerekir. Cerrahi prensip olarak hastalığın rektal aktivasyon döneminde cerrahi tedaviden kaçınılmalıdır. Yukarıda belirtilen anorektal patolojilerin cerrahi tedavisinden önce medikal tedaviye başlanıp başlanmadığına dikkat edip özellikle fistüllü olgularda gevşek seton uygulamalarında medikal tedaviyi eklemek gerekir. Hedef inkontinens geliştirmeden ve proktektomiden



Resim 5. Tedavide kullanılan anti-TNF ajanları.

kaçınarak cerrahi yapmayı amaçlamalıyız. Perianal Crohn tutulumu olan hastalarda şu medikal prensplere uymak gerekir;

1. Perianal bulguları agresif hale getiren anal kanaldan sık gaita çıkışını önlemek .
2. Perianal patolojilerin önlenmesi için bölge temizliğine dikkat edilmesi ve oturma banyolarının önerilmesi.
3. Bazı lokal etkili steroid, sulfosalazin, 5-ASA, antibiyotik ve immünoşüpresif içeren pomadlar kullanılmalıdır.

Primer perianal Crohn hastalığının tedavisi için normal olarak Crohn hastalığında kullanılan tedavi yolları kullanılmaktadır. Sulfasalazin ve 5-ASA (aminosalisilik asit) direk etkisi bildirilmemiştir. Steroidler ise antiinflamatuvar etkisi nedeni ile yararlıdır. Sfinkter mekanizmasının oluşturduğu ağrıyı azaltmak amacı ile lokal steroid enjeksiyonları uygulanabilir. Rektal etki sağlamak amacı ile glukokortikoid lavmanların ve suppozituarları kullanılabilir.²⁷ Perianal Crohn fistüllerinde azatiyoprin veya 6 merkaptopurin tedavisinin iyileştirici etkisinin olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.^{28,29}

Antibiyotikler

Perianal Crohn hastalarında antibiyotik kullanımı lokal infeksiyonun kontrolünde ilk sırada tercih edilmelidir. Metronidazol (500mg) ve Ciprofloksasin (250mg) ile kombinasyonu sıklıkla kullanılır.¹⁵ Özellikle metronidazolünperianal Crohn hastalığında faydalı etkisi bildirmiştir.³⁰ Yine bir başka çalışmada ise perianal Crohn fistüllerinde mikroorganizmaların sıklıkla gram pozitif olmasından dolayı uygun antibiyotik olarak



Resim 6. Perianal Crohn hastalığında infliximab tedavi sonrası iyileşme.³³

ciprofloksasin kullanılmasının gerektiğini bildirilmiştir.³¹ Uzun süre kullanılan antibiyotikler ile direnç gelişen mikroorganizmalar ve fistülün iyileşmesinde kayda değer bir adımın olmaması sonucu ile karşılaşılmıştır.³¹ Egan perianal Crohn hastalığında medikal tedaviyi aşağıdaki biçimde özetlemiştir.³² Geleneksel olarak tedavi eden doktor metronidazol gibi bir antibiyotik ile Crohn fistüllü hastaya ilk yaklaşımda bulunmalıdır. Fakat bu yaklaşımı kanıt düzeyinde doğrulayacak kontrollü çalışma yoktur.

Anti-TNF ajanları

İnfliximab (infliksımab) ve Adalimumab (Humira) Bu ilaçlar insan chimeric TNF alfa monoklonal antikorudur (Resim 5). Bu ilaçların fistüllerin kapanma oranı üzerine etkisi %46-60 olarak bulunmuştur.¹⁵ İnfliksımab'a ortalama 12 hafta süre ile kullanımı önerilmektedir. *Present ve arkadaşları* 18 haftalık tedaviden sonra fistüllerde iyişme görüldüğünü rapor etmişlerdi (Resim 6).³³

Diğer ilaçlardan, Cyclosporine^{34,35,36} Methotrexate,³⁷ Thalidomide³⁸ gibi ilaçların perianal hastalık için ispatlanmış etkinlikleri halen tartışmalıdır.

Kaynaklar

- Schwartz DA, Tremaine WJ. The natural history of Crohn's disease. *Ann R Coil Surg Engl* 1965;36:258-79.
- Demirbaş S. Anorektal Crohn ve Ülseratif Proktiti. *olon Rektum Hastalıkları Dergisi* 2010; 20(3): 95-114.
- Farmer RG, Turnbull RB. Clinical patterns in Crohn's 13. Alexander-Williams J. Perianal Crohn's disease. disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology World J Surg* 1980;4:203-8. 1975;68:627-35.
- Gray BK, Morson BC. Crohn's disease of the anal region. *Gut* 1965;6:515-24.
- Present DH, Targan S. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
- Singh B, Jewell DP, George B. Perianal crohn disease. *Br J Surg* 2004;91:801-14.
- Spiro HM S. Crohn's colitis (granulomatous colitis) *Clinical gastroenterology Spiro HM, Editor. 1983, Macmillan: New York. p. 891-924.*
- Alexander-Williams J. Perianal Crohn's disease. *World J Surg* 1980;4:203-8.
- Alabaz O. Anorectal Crohn's disease, in *fundamentals of anorectal surgery, W.S. Beck D, Editor. 1999, WB Saunders: Philadelphia. p.498-509.*
- Hughes LE. Clinical classification of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992;35:928-32.
- Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1995;35:928-32.
- Schwartz DA, Dudiak KM. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonans imaging and examination under anesthesia for evaluation of Crohn's perineal fistula. *Gastroenterology* 2001;121:1064-72.
- Safar B. Perianal Crohn's disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2007;20:282-92.
- Borley NR, Jewell DP. MRI scanning in perianal Crohn's disease: an important diagnostic adjunct. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:231-3.
- Rutgeerts P. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:106-110.
- Fleshner PR, Roberts PL, Murray JJ, Collier JA, Veidenheimer MC. Anal fissure in Crohn's disease: A plea for aggressive management. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1137-43.
- Sloots CE, Poen AC, Cuesta MA, Meuwissen SG. Assessment and classification of fistula-in-ano in patients with Crohn's disease by hydrogen peroxide enhanced transanal ultrasound. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:292-97.
- Levien DH, Mazier WP. Surgical treatment of anorectal fistula in patients with Crohn's disease. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169:133-36.
- Morrison JG, Gathright JB, Ray JE, Ferrari BT, Hicks TC, Timmcke AE. Surgical management of anorectal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1989;32:492-6.
- Hesterberg R, Müller F, Röher HD. Treatment of anovaginal fistulas with an anocutaneous flap in patients with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1993;8:51-4.
- Makowiec F, Becker HD, Starlinger M. Clinical course after transanal advancement flap repair of perianal fistula in patients with Crohn's disease. *Br J Surg* 1995;82:603-6.
- White RA, Rubin RJ, Salvati EP. Seton management of complex anorectal fistulas in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1990;33:587-89.
- Koganei K, Harada H, Fukushima T, Shimada H. Seton treatment for perianal Crohn's fistulas. *Surg Today* 1995;25:32-36.
- Thornton M, S.M., Long-term indwelling seton for complex anal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.*, 2005;48(3):p. 459-63.
- Shinozaki M, Fukushima T. Simultaneous anus and bowel operation is preferable for anal fistula in Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2002;37:611-16.
- Topstad DR, Heine JA, Johnson DR, MacLean AR, Buie WD. Combined seton placement, infliximab infusion, and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease: a single center experience. *Dis Colon Rectum* 2003;46:577-83.
- Hughes LE, Williams JG, Taylor BA, Young HL. Local depot methylprednisolone injection for painful anal Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988;94:709-11.
- Lecomte T, Beaugerie L. Predictive factors of response of perineal Crohn's disease to azathiopurine or 6-mercaptopurine. *Dis Colon Rectum*, 2003;46:1469-75.
- Present DH, Wisch N, Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine: A long-term randomized double blind study. *New Eng J Med* 1980;302:981-87.
- Brandt LJ, Boley SJ. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: A follow up study. *Gastroenterology* 1982;83:383-87.
- West RL, Endtz HP, Hansen BE. et al. Perianal fistula in Crohn's disease are predominantly colonized by skin flora: Implications for antibiotic treatment. *Dig Dis Sci* 2005;50:1260-63.

32. Egan LJ. Positioning novel biologic, probiotic, and apheresis therapies for Crohn's disease and ulceratif colitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2005 Dec;7(6):485-91.
33. Present DH, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999 May 6;340(18):1398-405.
34. Sandborn WJ. Cyclosporine treatmnet of inflamatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1992;67:981-90.
35. Hanauer SB. Rapid closure of Crohn's disease fistulas with continuous intravenous cyclosporin A. *Am J Gastroenterol* 1993;88:646-9.
36. Present DH. Efficacy of cyclosporine in the treatment of fistula of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1994;39:374-80.
37. Mahadevan U, Present DH. Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1003-8.
38. Ehrenpreis ED, Cohen LB, Cohen RD, Hanauer SB. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. *Gastroenterology* 1999;117: p. 1271-77.

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA STOMA UYGULAMALARI

Dr. Serdar Yüceyar

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

Stoma işlemi İnflamatuvar barsak hastalığında (İBH) sıklıkla uygulanmaktadır. Stomanın oluşturulması İBH'lı bir hasta için ameliyatın belki de en önemli aşamasıdır. Uygun olmayan yerleşimli veya komplikasyonlu bir stoma hastanın tüm rahat kullanım olanağını bozduğu gibi yaşam kalitesini de etkileyerek sorunlar oluşturabilir. Cerrah bu nedenle ameliyat öncesi stoma yeri belirleme, oluşturma tekniğinde dikkat ve yeterli hemostaz uygulayarak en iyi stomayı oluşturma çabasında olmalıdır. İBH cerrahisi geçirecek olan her hasta için ameliyat öncesi stoma yeri işaretlemesi yapılmalıdır. Stoma yerinin geçici olma olasılığı da bu arada düşünülmelidir. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı cerrahisinde stoma uygulamaları bazı farklılıklar göstermektedir.

ÜLSERATİF KOLİT CERRAHİSİNDE STOMA UYGULAMALARI

Ülseratif kolitteki cerrahi işlemler acil ve elektif uygulamalara göre değişiklikler göstermektedir. Elektif koşullarda total proktokolektomi işlemi sonrasında kalıcı Brooke (uç) ileostomi veya kontinent ileostomi (Kock Poşu) yapılabilir. Elektif cerrahi işlem sırasında saptırma amaçlı lup ileostomi uygulaması ileal poş anal anastomozu (İPAA) koruyucu anlamda yapılabilir. Total proktokolektomi ve Brooke ileostomi ülseratif kolit

için optimal ameliyat olarak görülmektedir. Kontinent ileostomi işlemi eksternal cihaz kullanımı gereğinin de olmaması açısından yaşam kalitesinde anlamlı yarar sağlamaktadır. Kontinent ileostomi daha önce Brooke ileostomi uygulanan hastalarda da yapılabilir. Cerrahi deneyimin artması ve gelişmiş tekniklerle kontinent poş morbiditesi azalmaktadır.^{1,2,3} Acil girişimlerde total kolektomi sonrasında geçici Brooke ileostomi uygulanabilir. Distal rektum kapatılabilir veya müköz fistül olarak cilde ağızlaştırılabilir. Toksik megakolonda Turnbull'un tanımladığı gibi lup ileostomi ve "Blow-hole" kolostomi de İBH'da stoma uygulamaları kapsamında değerlendirilebilir.^{1,4}

Ülseratif kolit için yapılacak bir ameliyatta en uygun kesi orta hat olarak görülmektedir. Bu gereksinim, oluşturulacak bir ileostomi yerinin uygunluğu açısından dır. Paramedian olarak seçilecek bir keside stoma yerleşimi iyi planlanmalıdır. Genellikle jinekolojik ameliyatlarda kullanılan suprapubik, transvers ve kas ayrılmasıyla yapılan "Maylard" kesisinin de kolorektal cerrahide uygulanabileceği, stoma yerleştirilmesinin kolay olduğu ve minimal invaziv cerrahiye alternatif olabileceği belirtilmektedir.⁴

Stoma işleminde hazırlık

Stoma işleminin başlangıcında öncelikle bu belirgin

yaşam değişikliği ile karşılaşacak hastanın psikolojik olarak hazırlanması gereklidir. Uygulanacak stoma tipinin özellikleri, takibi ve bakımı detaylı olarak anlatılır. Stoma terapisti bu aşamada önemli bir görev yüklenmektedir. Stoma terapisti olmayan ünitelerde İBH cerrahisi yapacak olan cerrahın mutlaka bu bilgilere sahip olması gereklidir.

Stomanın rektus kasının ayrılması ile oluşturulması uygun olacağından karın duvarındaki işaretlemenin bu özelliğe göre yapılması gerekmektedir. Hastanın vücut yapısına göre değişiklikler gösterebilmesine karşın bu yer her iki taraf için de kesiden, göbekten, kemik çıkıntılardan ve bel (kemer) hattından 5'er cm uzaklıkta olarak belirtilebilir. Bu belirleme ile genellikle göbeğin laterali ve altına işaretleme yapılmaktadır. Her iki tarafta alt kadrana uyan yerleşimdedir (Şekil 1). Stoma yerinin belirlenmesi ayakta, oturma ve sırt üstü yatış pozisyonlarında değerlendirilmelidir. Karında iki karşıt noktanın işaretlenmesi de önemlidir. Cerrahi girişimin gereği olarak ikisi de seçilebilir. İşaretlemede hipodermik iğne kullanılması uygundur. İşaretleme kalemlerinin izi ameliyat için cildin hazırlanması sırasında kaybolmaktadır. Obez hastalarda stoma yerinin karın katları arasında kalma olasılığı yüksek olduğundan göbek hattının üstü daha uygun bir seçim olabilir.^{5,6}

Acil girişim durumlarında elektif ameliyatlarda olduğu gibi tatminkar bir yer işaretlemesi olmayabilir. Bu durumlarda bile ön işaretleme için çaba sarf edilmelidir. Kesinin yapılmasından sonra yer belirleme sorunlu olabilmektedir. Bu nedenle kesiden önce yapıştırılacak bir adaptör yardımı veya ön işaretleme ile uygun yer olabildiğince seçilmelidir. Ön işaretlemede pratik olarak yatış pozisyonunda spina iliaka anterior superiyor ile göbek arasındaki hat dikkate alınır. Bu hattın göbeğe yakın 2/3'ünün 2 cm. altı işaretlenebilir.

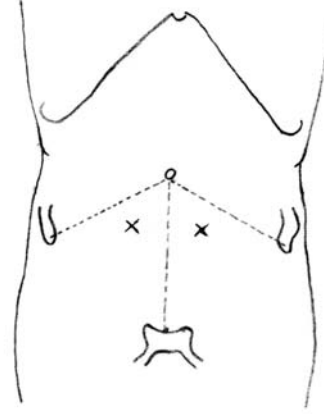
Brooke (Uç) İleostomi

Cerrahi girişimin tamamlanmasından sonra ileumun mezenterinin uzunluğu ve kanlanması değerlendirilir. Özellikle indetermine kolit durumlarında Crohn koliti olma olasılığı nedeniyle veya "back-wash" ileitis açısından proktokolektomi sonrasında distal ileum değerlendirilmelidir.

Teknik

Bağırsağın belirlenen stoma yerinden dışarı ve karın

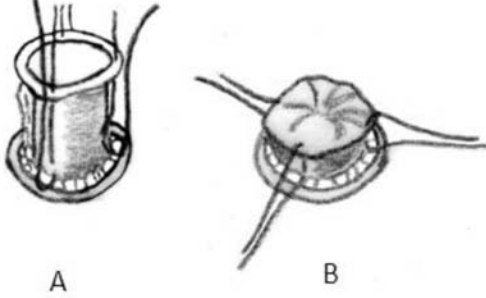
Şekil-1. Stomanın açılacağı yerin belirlenmesi.



Ameliyat öncesinde her iki tarafta işaretleme yapılması uygun olacaktır.

duvarından 4-5 cm. yüksekliğe kadar mesenterinde herhangi bir gerginlik olmadan çıkabilecek uzunlukta olmasına dikkat edilmelidir.

İşaretlenen cilt üzerinde 3-4 cm. çapında dairesel bir kesi yapılarak çıkarılır. (Editörün Notu: Cilt diski çıkarılmaksızın, sadece transvers bir kesi de sıklıkla uygulanan bir yaklaşımdır.) Cilt altı yağ dokusu çıkarılmaz. Bu şekilde ileum çevresinde ölü boşluk, hematoma ve infeksiyon riski en aza indirilir. Cilt altı yağ dokusu kesilip ekarte edildikten sonra rektusun ön kılıfında 3-4 cm'lik artı işareti şeklinde bir açıklık oluşturulur. Rektus kası ayrılır ve ekarte edilir. Arka kılıf ve periton açılır. Bu sırada karın kesisine yaklaşımdan kaçınmak gereklidir. Ön ve arka fasyadaki açıklıkların bağırsak mesenterinde dolaşımı bozmayacak yeterlilikte olmasına dikkat edilmelidir. Pratik olarak 2.ve 3. parmakların birlikte bu açıklıktan rahat geçişi yeterli gibi kabul edilmesine karşın mesenterin durumuna göre genişletilmesi gerekli olabilir. Fıtık gelişimi gibi bir komplikasyonu düşünerek geniş açıklık oluşturmaktan kaçınmak, erken dönemde bağırsağın nekrozu gibi daha önemli bir sorunu ortaya çıkartabilir. Dışarıya alınan bağırsak içeriye çekilme eğiliminde olmayacak şekilde serbest olmalıdır. İleumun periton altında oluşturulan bir tünelden hazırlanan ileostomi açıklığına yerleştirilmesi mümkündür. Ekstraperitoneal olarak yapılan bu işlemin paraileostomik kapatma sağlayarak fıtıklaşmadan koruduğu belirtilmektedir. Ayrıca karına sonradan yapılan girişlerde de ileum mesenterinin yaralanmadan korunacağı belirtilmektedir. Ekstraperitoneal tünel çekum rezeksiyonu için açılan parietal periton

Şekil 2. Brooke (Uç) ileostomide maturasyon işlemi.

A- Bağırsak ucundan seromuskuler konulan dikişler cilt seviyesine yakın ikinci bir seromuskuler geçiş yapar ve üçüncü geçiş hemen epidermis altına yapılır. B- Bağırsak dışı doğru katlanarak bağlanırlar.

kenarından başlayarak yapılır. İleostominin yapılacağı cilt bölgesine kadar devam edilir. Burada hazırlanan kesiden dışarıya alınır. İntraperitoneal ileostomi ise birçok cerrah tarafından kullanılmaktadır. Özellikle granulomatöz kolit için yapılan proktokolektomilerde terminal ileumun bir bölümü de rezeksiyon alanına girdiğinden ve parietal peritonun tünel için hazırlanması mümkün olmadığından intraperitoneal teknik daha uygundur. Ancak ileride yapılabilecek sağ subkostal veya laparoskopik girişimlerde mezenterin yaralanma riskinin arttığı belirtilmektedir. İntraperitoneal yerleştirmede mesenter ile parietal periton arası tümüyle açık bırakılabilir.^{4,5}

Karın duvarı dışındaki ileumun stoma işlevi açısından düzenlenmesi (matürasyon) önemlidir. Matüre edilmiş ileostomi ucunun karın duvarından ~2cm. yüksek olması önerilir. İleostomi materyalinin akıcı ve daha yüksek miktarda olması nedeniyle cilt hasarlarının azaltılması açısından bu özelliğe dikkat edilmelidir. Matürasyon işlemi 6-8 dikiş ile yapılır. Bağırsağın mukoza kenarından seromuskuler olarak işleme başlanılır, ikinci giriş cilt seviyesinde seromuskuler konur, cilt dikişleri hemen cilt altı ve dermisi içerecek şekilde yerleştirilir, çevresel olarak konulan bu dikişler tamamlanana kadar bağlanmadan tespitlenir. Daha sonra bağırsak duvarı dışı-aşağıya doğru katlanarak bağlanırlar (Şekil 2) (Resim 1).^{5,6}

Stomanın ameliyat sırasındaki maturasyonuna karşın kapalı olarak karın dışına alınan bağırsağın peristaltizm başladıktan sonra açılıp kendiliğinden dönüşünü gerçekleştirerek matüre olmasını planlayan çalışmalar

**Resim 1.** Brooke (Uç) ileostomi

da vardır. Bu şekilde, bağırsak duvarı ile cilt arasında fekal akım olmadan önce gelişecek bariyer sayesinde infeksiyon riskinin azaldığı belirtilmektedir.⁷ Ancak bırakılan bağırsak uzunluğunun fazlalığı durumunda bu dönüşte cilt-mukoza birleşimini yeterli olarak gerçekleştirememesi sorunu ile karşılaşılabilir. Günümüzde ameliyat sırasında matürasyon genel kullanım yöntemi olarak görülmektedir.

İleum, genellikle mezenterinin kısıtlaması nedeniyle, karın duvarına yeterince çıkarılamıyorsa hemen proksimalinden lup ileostomi yapılabilir. Mezenterin ileumun karın dışına daha rahat gelebileceği uzunlukta olduğu ve ileumun kapalı ucundan çok uzakta olmayan bir yerinden bağırsak dışarı alınır ve bir lup-uç ileostomi yapılır.^{5,6}

Lup İleostomi

Genellikle geçici anlamda ve saptırıcı amaçla kullanılan bir ileostomi türüdür. İBH'da İPAA'nın korunması için, toksik megakolonda ve fulminan kolitte acil girişimde basınç azaltıcı ve saptırıcı amaçlarla uygulanabilir. Kontinent ileostomi sonrası anastomoz kaçaklarının tedavisinde de başvurulabilen bir işlemdir.^{1,4}

Teknik

Stoma oluşturulacak bağırsak segmenti için en uygun yer karın dışına alındığında gerginlik yaratmayacak bir mesenter uzunluğu ve rahat olmasının yanında İPAA için kullanılan ileumun dolaşımına zarar vermeyecek şekilde ve uzaklıkta belirlenmelidir. Basınç azaltma amacıyla uygulanan işlemlerde ve sonrasında kolektomi

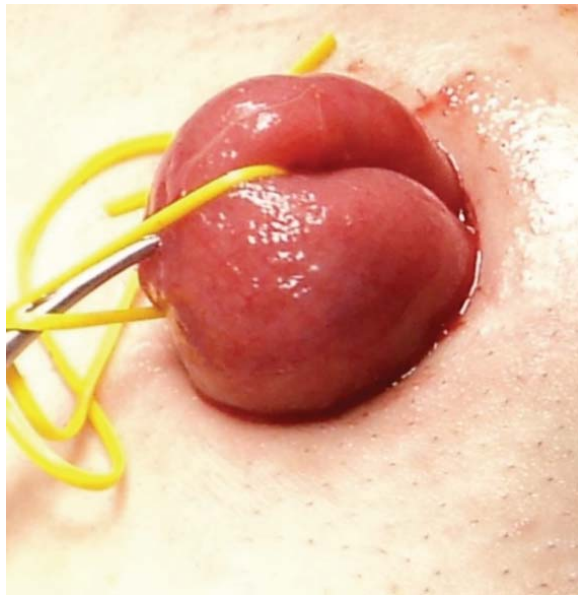
yapılacak olgularda ileoçekal valve 10-15 cm. kadar yakın olabilir. (Editörün Notu: İleostomi için uygun ileum urvesi seçilirken, daha sonra yapılacak ileostomi kapatılması işleminde stomanın distal urvesinin yeterince mobil olmasını sağlayacak şekilde ileoçekal valvden ya da İPAA'dan uzak durulması önemlidir.)

Uygun segmentin seçiminden sonra bağırsağın hemen antimesenterik kenarından açılan küçük bir defekttten bir bant geçirilir. Distal bacak renkli bir seromüsküler dikişle belirlenir. Brooke ileostomide anlatıldığı gibi hazırlanan karın duvarı açıklığından ansta dönüş oluşturmadan ve distal bacak kaudal olacak şekilde ileum dışarıya alınır (Resim 2). Lup ileostomi için karın duvarı katlarında oluşturulacak açıklığın boyutu uç ileostomiye göre biraz daha geniş yapılabilir.^{5,6}

Enterotomi distal tarafın cilde yakın bölümünde, enine duvarın %75-80'ini içerecek şekilde yapılır. Bu tarafın matürasyonu düz ve cilt düzeyinde gerçekleştirilir. Proksimal ve aktif olan bölüm uç ileostomide yapıldığı gibi katlanarak cilt yüzeyinden yüksek bırakılır (Şekil 3) (Resim 3).

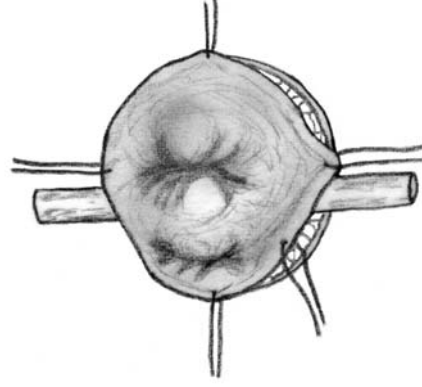
Turnbull'un Lup İleostomi ve "Blowhole" Kolostomisi

1953 yılında Turnbull toksik kolitli ya da toksik megakolonlu hastalarda kolektomi riski veya rezeksiyon sırasında bağırsak perforasyonu olasılığının yüksek olması nedeniyle bir yöntem tanımlamıştır. Bu yöntemde



Resim 2. İleum anısı lup ileostomi için bir band üzerinde karın dışına alınmış.

Şekil 3. Lup ileostomi maturasyonu.

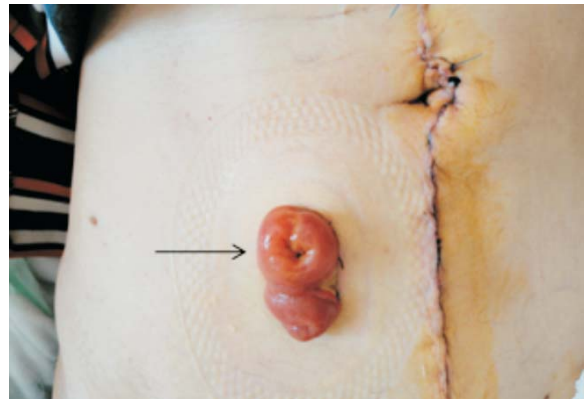


Proksimal tarafın ciltten 2-3cm. yüksek kalacağı şekilde uygulanır.

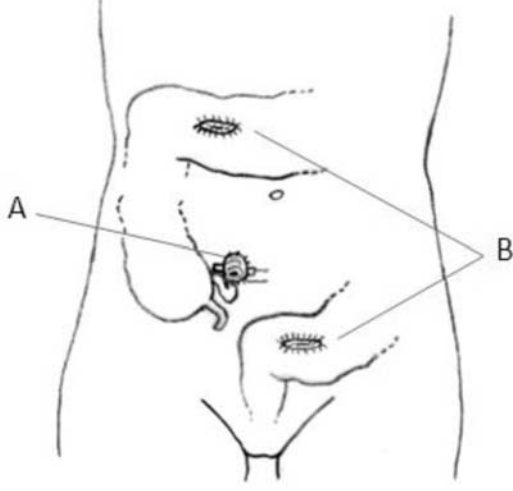
lup ileostomi uygulanmaktadır. Bunun yanında lup kolostomi uygulanması çabasının bağırsağın diğer segmentlerinde ince duvar nedeniyle perforasyon oluşturabilmesi riskine karşı "blowhole" kolostomi yöntemini tanımlamıştır.

Teknik

Turnbull'un tanımladığı ameliyatta küçük bir orta hat kesisinden girilir. İleum belirlenir. İleostomi için ciltte (sağ alt kadranda) yapılan işaretten açıklık oluşturularak bir baget üzerinde ileal lup dışarı alınır. Burada proksimal bacak altta distal üstte bırakılır. Bu yönlendirme, sonradan yapılacak bir kolektomide ileumun yeniden fiksasyon gereğinin olmaması nedeniyle belirtilmektedir. Transvers kolonun en dilate bölümü belirlenir, bunun üzerinde (epigastrium veya sağ üst kadranda) cilt, fasya, rektus kası ve arka kılıf açılır. Sigmoid kolon belirgin dilate ise aynı işlem sol alt

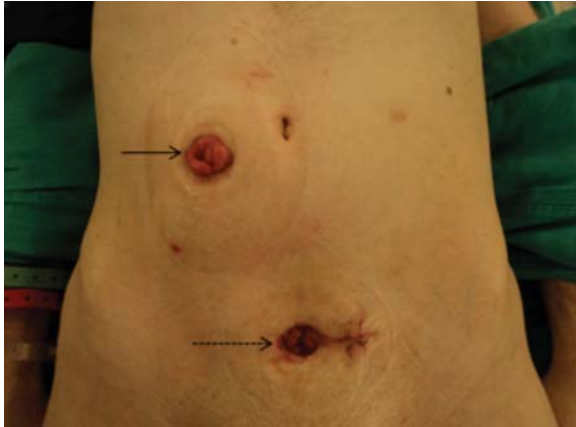


Resim 3. Lup ileostomi maturasyon sonrası. Okla işaretli olan proksimal uç ciltten yüksek ve kranial olarak yerleştirilmiş.

Şekil 4. Turnbull

Turnbull'un, A-lup ileostomi ve B- Transvers ve sigmoid kolonda "Blow-hole" kolostomiler.

kadranda da uygulanır. Daha sonra karın kapatılır ve dışarıya alınan ileuma lup ileostomi yapılır. Sonrasında dilate ve dışarı doğru çıkan kolon serozasının birkaç cm'lik kısmı cilt yüzeyinden yukarda kalacak şekilde sırasıyla ayrı dikişlerle periton, fasya ve cilt altına tespit edilir. Bu kolostomide matürasyonda katlanma (eversiyon) yapacak yükseklik düzeyi çabasında bulunulmamalıdır. Kolonun dilatasyon sonucu incilmesi nedeniyle dikişler konulurken perforasyon olmamasına dikkat edilmelidir. Kolon açılıp dekompresyon yapıldıktan sonra kolonun kesi kenarı ile cilt dikilir edilir. Aynı işlem hazırlanmış ise sigmoid kolona da uygulanır (Şekil 4). Devam eden kolit nedeniyle kolostomi/lerden kanamanın devam etmesi sorun olabilir. Turnbull'un yöntemi günümüzde



Resim 4. Total kolektomi sonrası uç ileostomi (siyah ok) ve distal müköz fistül (noktalı ok) uygulaması.

seyrek olarak kullanılmaktadır. Ancak bilinmesi gerekli bir yöntemdir. Günümüzde kolektomi ve uç ileostomi ile birlikte Hartman poşu veya müköz fistül uygulaması toksik kolit ve megakolonda standart cerrahi girişim yöntemidir (Resim 4).^{3,4,5,8}

Laparoskopik Lup İleostomi

Cerrahi işlemin bir parçası olarak yapılan ileostomi dışında lup ileostomi yapmak amacıyla laparoskopik girişim uygulanabilir. Göbek portundan kamera yerleştirilir. Stoma için işaretlenen yerden ikinci bir port yerleştirilir. Kullanılacak ileum segmentinin etraf yapışıklıkları varsa sol alt kadrandan üçüncü bir port girilir. Sağ porttan ileum atravmatik bir grasper ile tutulur. Stoma yeri diğer yöntemlerdeki gibi hazırlanır ve karın açılır. İleum doğru pozisyonda karın dışına alınır. Pnömoperiton yeniden (ileumun ansının gaz kaçışını engellemesi ile) oluşturulur. Ansin doğru pozisyonda olduğu belirlenir. Pnömoperitona son verilerek stoma işlemi tamamlanır.^{5,6}

Lup ileostomi kapatılması

Uç stoma kapatma işlemleri kendi teknik uygulamaları içinde anlatılacağından burada lup stoma kapatma işleminden bahsedilecektir. Lup stomalar genellikle oluşturulduğu yerden kapatılabilirler. Ancak bazen laparotomi gerekli olabilir. Stomanın kapatılma süresi değişken olabilir. Ancak İnflamatuvar durumun geçmesi ve yapışıklıkların gevşemesi için beklemek en uygundur. Altı hafta en kısa bekleme süresi olarak görülmektedir. Genellikle ameliyat sonrası 2-3 aylık süre kabul görmektedir.^{9,10} Bir iki hafta gibi kısa sürede kapatma ile ilgili çalışmalar da mevcuttur.¹¹

Kapatma işleminden önce distal anastomozun incelenmesi gereklidir. Bu işlem endoskopik ve radyolojik olarak yapılabilir. Radyoopaklı pasaj incelemesi stomanın distal bacağından ve anal yoldan yapılabilir.

Lup ileostomi kapatılması için bağırsak hazırlığı gerekmez. Profilaktik antibiyotik uygulanır. Stomanın mukozaya cilt bileşimine yakın olarak çevresel bir kesikle başlanır. Daha sonra disseksiyon aşağı ve ön fasyaya ulaşana kadar devam eder. Aynı işlem rektus kası, arka fasya ve periton seviyesinde de uygulanır. Periton içine ulaşıldığında ansın yapışıklıklar açısından değerlendirilmesi gereklidir. Mevcut yakın yapışıklıklar serbestlenir. Bu

işlemden sonra disseke edilen ansta serozal yaralanmalar olup olmadığı araştırılır. Sağlıklı bağırsak duvarına kadar segmenter kısa bir rezeksiyon yapılır. Bağırsak uç-uca veya yan-yana anastomoz edilir. Yan-yana anastomoz stapler ile de yapılabilir.

İleal ans karın içine yerleştirildikten sonra katlar kapatılır. Cilt defekti kese ağzı dikişi veya ayrı olarak kapatılır. Ayrı dikişlerle kapatmada kesiği her iki yana büyütme gerekli olabilir.

İleostomi kapatılması ile ilgili komplikasyonlar %30-35 oranına kadar yükselebilmektedir. Yara enfeksiyonu, anastomoz kaçağı, enterokutan fistül, ileus ve geç dönemde kesi fitiği gelişimi görülebilir. Bağırsak tıkanması en sık komplikasyonlardan biridir ve %15 oranına kadar bildirilmektedir. Yapışıklıklar, striktür, ödem nedeniyle olabilir. (Editörün Notu: Bekleme süresinde götürücü urvede gelişen atrofi ve çap kaybı bağırsak tıkanıklığının en sık sebebidir.) Genellikle sıvı elektrolit yerine koyma tedavisi altında konservatif olarak izlenir. Kapatılma öncesi süreçte bir tıkanma atağı geçiren hastalarda yapışıklıkların serbestlenmesine dikkat edilmelidir. Bu hastalarda peristomal giriş yerine laparotomi yapılarak ileostomi kapatılması işleminin uygulanmasının daha uygun olacağı belirtilmektedir. Yara enfeksiyonu oranları %18'e kadar ulaşmaktadır. (Editörün Notu: Cilde kese ağzı dikişi konulan olgularda yara enfeksiyonu riski çok düşüktür.) Burada anastomoz kaçağı konusunda dikkatli olunmalıdır. Anastomoz kaçağı ve fistül %8'lere kadar bildirilmektedir. Genellikle cerrahi tedaviyi gerektirir. Crohn fistülleri sık rezeksiyon ve kısa bağırsak riski nedeniyle öncelikle medikal tedavi ile iyileştirilmeye çalışılır.^{2,9,12}

Kontinent İleostomi (Kock poşu)

1969'da Kock tarafından terminal ileumda bir rezervuar oluşturulması işlemi tanımlanmıştır. Sonrasında bu işleme ek olarak distal ileum bölümünde bir "nipple valve" ile modifiye edilmiştir. Stoma cihazlarının kullanım gereğinin olmaması nedeniyle stomanın cilt yüzeyinde veya altında yerleştirilmesi de mümkün olmaktadır. Ancak zamanımızda genellikle poş-anal işlemi başarısız olan ve/veya buna uygun olmayan hastaların yanında bilinen standart (Brooke) ileostomili hastaların bu tipte bir stoma isteği üzerine de uygulanmaktadır. (Editörün Notu: Kock poşunun sadece bu konuda çok deneyimli merkezlerde uygulanması

önerilir. Aksi takdirde hem ciddi kompliksiyonlar gelişmekte hem de poşun eksizyonu ciddi bir terminal ileum kaybı ile sonuçlanmaktadır.)

Kontinent ileostomi hastanın yaşam kalitesini arttırmak amacıyla uygulanan bir yöntemdir. Günümüzde az sıklıkta kullanılmaktadır. Ancak tekniği ve endikasyonları hakkında bilgi sahibi olunması gereken bir yöntemdir. Crohn hastalığı varlığında hastalık nüksü nedeniyle genellikle kontrendike olarak düşünülür. Böyle bir hastada Brooke ileostomiye çevirme gereğinde 40-45 cm'lik bir bağırsak rezeksiyonu gerekmektedir. Obezite ve 40 yaşın üstünde poş işlev bozukluklarına daha sık rastlanması nedeniyle riskli olarak görülmektedir. Bu işlemin yapılması düşünülen hastaların kullanım, morbidite ve standart ileostomiye çevirme gereği konusunda yeterli olarak bilgilendirilmeleri şarttır. Hastaların psikolojik durumlarının yeterliliği ayrıca önemlidir. Yaşanılan yüksek yeniden ameliyat gibi sorunlarına karşın kontinent ileostomili hastaların yaşam kalitesi açısından özellikle tek seçenekleri uç ile olan hastalarda Brooke ileostomiye nazaran daha memnun oldukları da belirtilmektedir. Kock poşunun kullanım süresinin genellikle nipple valve işlevi ile yakından ilgili olduğu, ileitisin sorun olmadığı standart ileostomiye halen bir alternatif olarak gündemde olduğu belirtilmektedir.^{1-4,13-15}

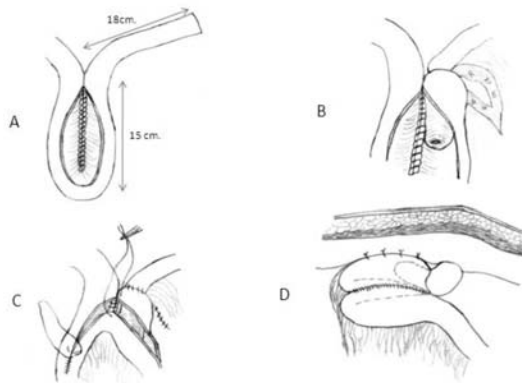
Teknik

Proktokolektomi ve kontinent ileostomi planı ile ameliyata girilecek hastada öncelikle Crohn hastalığının varlığı araştırılmalıdır. Bu nedenle ameliyat öncesinde gastrointestinal pasajın incelenmesi uygun olur. Ayrıca işlem sırasında Crohn hastalığı bulguları olup olmadığı yönünde dikkatli eksplorasyon da yapılmalıdır. Öncesinde Brooke ileostomisi olan bir hastanın stoması öncelikle karın duvarından mobilize edilir. Teknik bu işlemden sonra her iki hasta grubu açısından aynı basamakları takip ederek uygulanır. Rezervuar oluşturmak için iki temel teknik belirtilmektedir. Birisi Parks'ın uyguladığı S-şekilli ileal-poş anal anastomoz için belirttiği rezervuar benzeridir. Bu işlemde üç 10 cm'lik ileum segmenti kullanılır. Ayrıca distalde 18-20 cm'lik bir ileum nipple valve ve conduit (geçit, bağlantı) oluşturmak için ayrılır. Kock'un orijinal tekniğinde 50 cm'lik bir ileum ansına gerek vardır. İleumun distal ucundan 20 cm. bırakılarak 15'er cm'lik

olmak üzere 30 cm'lik bir ans poş oluşturmak için kullanılır. Yan yana getirilen iki ans antimezenterik kenardan açılır. Enterotomi sonrasında içte kalan ileum duvarı birleştirilerek dikilir. Bırakılan 20 cm'lik distal ileum valve ve conduit oluşturmak için kullanılacaktır. Bu distal segmentin poş tamamen kapatılmadan önce poşa yakın 3-4 cm'lik (viabilitesini bozmayacak uzunlukta) bölümünün mesenteri ileuma yakın olarak ayrılır veya yağ dokusu azaltılır. İnceltilen bu bölüm oluşturulacak poşun içine invajine edilir. "Nipple valv" olarak isimlendirilen bu sübap sistemi ileostominin kontinensini sağlamaktadır. Ancak bu invajine segmentin özellikle poşun dolması ve iç basıncının artması ile geri dönüşü mümkün olmaktadır. Bu nedenle tespit edilmesinin gerekli olduğu belirtilmektedir. Bu işlem dikişle veya stapler ile poş yan duvarına yapılabilir. Yaka şeklinde mesh uygulaması da bildirilmektedir. Sonrasında poş üzerindeki ön enterotomi katı kapatılarak poş tamamlanır (Şekil-5).^{1,4}

Valvin etkili olarak yapıldığı poş içine yerleştirilen bir kateterden hava verilerek kontrol edilir. Havanın dışarı kaçmaması ve distal conduit bölümünden çıkmaması etkinliği gösterir. Kalan distal ileum standart ileostomi yönteminde yapıldığı gibi karın duvarına ağızlaştırılır. Ancak bu ileostomi tipinde bağırsak içeriğinin sürekli gelmemesi ve kateterizasyon ile poş içeriğinin boşaltılması işlemi mümkün olduğundan, kozmetik anlamına da uygun olacak şekilde ileum cilt yüzeyinde veya hemen cilt altında yerleştirilir.

Şekil 5. Kontinent ileostomi.

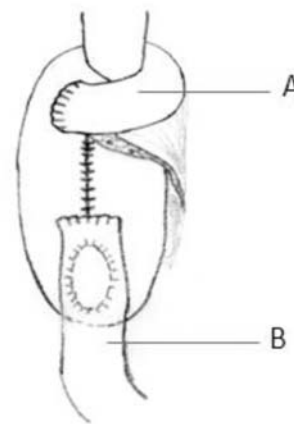


A- 15 cm'lik iki ileum ansı poş yapmak üzere yaklaştırılıp açılır ve sütüre edilir. Distalde 18-20 cm ileum conduit ve valv için bırakılır. **B-** Conduitin poşa yakın bölümünün mesenteri inceltilir ve boyuna açılır. Valv oluşturulur. **C-** Poşun ön duvarı enine kapatılır. **D-** İleostominin ve poşun karın duvarına yerleştirilmesi.

Hasta ameliyathaneden alınmadan poş içine bağırsak duvarında nekroz yapmayacak yumuşak bir kateter yerleştirilir ve cilde tespit edilir. Nekroz oluşturulmaması ve dışarı düz çıkması için ayrıca gazlı bezle desteklenir. Kateter bir torbaya birleştirilir. Bu sistem 72 saat korunur ve stomanın durumu gözlenir. Kateterden drenaj başladıktan sonra düşük lifli sıvı diyet başlanır. onuncu gündünden itibaren geceleri açık bırakılmak üzere klampe edilmeye (süre araları değişken) başlanabilir. Kateter genellikle 3-4 hafta yerinde bırakılır. Yerleştirilen bu kateter çıkarıldıktan sonra gece bir kez yapılmak üzere gündüz 3-4 saat aralıklı kapatmalı kateterizasyon başlatılır. Bir hafta sonra gece entübasyonuna devam edilmek üzere gündüz entübasyon süre araları uzatılır. Sonrasında hasta kendi hissedışı ve pasaj durumuna göre planlamaya bırakılır. Ancak belirli düzende yapılması önerilir. Poş içeriğinde pasajı zorlaştıracak gıdasal artıkların olması durumunda irrigasyon uygulanır. Bu işlem sırasında kirlenmeye karşı önlem alınır.^{1,4}

Valvin geri kaymasını ve fistül gelişimini azaltmak amacıyla Barnett bir poş modifikasyonu önermiştir. Bu modifikasyonda birleştirilen iki ans Kock poşundaki gibi açılır ve arkası dikilir. "Nipple valv" oluşturma işlemi getirici bacakta yapılır. Valvin invajinasyonundan sonra stapler ile poş duvarına tespit edilir. Afferent bacak ileostomi yapılabilecek uzunlukta ayrılır. Poş yapılmasında kullanılan ve tam bir yaka oluşturabilecek boyutta bırakılan ucu kapalı götürücü bacak stoma

Şekil 6. Barnett kontinent ileostomisi.



A- Efferent bacak valvin geri kaymasını engellemek için yaka şeklinde sarılır. **B-** Ayrılmış afferent bacak poşun apeksine anastomoz edilir.

oluşturulacak olan ayrılmış getirici bacağı yağa yaka şeklinde sarılarak tespit edilir. Poş apeksinden tutularak nipple valv tarafına doğru yaklaştırılarak enine dikilip kapatılır ve poş işlemi tamamlanır. Daha sonra getirici bacağın ayrılmış olan proksimal ucu poşun apeksine uç-yan olarak anastomoz edilir (Şekil 6). İleostomi işlemi tamamlanır.^{1,4,16}

T-poş yöntemi de diğer bir kontinent ileostomi işlemi olarak sunulmaktadır. Bu işlemde distalde ayrılan 15 cm'lik bir ileum ansı invaginasyona gereksinimi olmayan bir "nipple valv" gibi kullanılır ve bir bölümü "J" tipinde hazırlanan poş tarafından sarılır, kalan ileum bölümü ise ileostomi olarak düzenlenir. İleumun açık ön bölümü poşu oluşturmak üzere Barnett ileostomisinde olduğu gibi kapatılır.^{1,4,17}

CROHN HASTALIĞI CERRAHİSİNDE STOMA UYGULAMALARI

Crohn hastalığında cerrahi tedavi gereksinimleri ülseratif kolitte olduğu gibi acil veya elektif durumlarda gündeme gelmektedir. Stoma uygulamaları da cerrahi işlemin bir bölümünü içermektedir.

İleostomi

Crohn hastalığının seyri sırasında özellikle perforasyonla gelen olgularda, uygulanan cerrahi işleme ek olarak uç veya lup ileostomi gereği ortaya çıkabilir. Toksik kolit durumunda uç ileostomi veya "Turnbull" işlemi uygulanabilir. Toksik kolit durumunda subtotal kolektomi uygulananlarda distal güdük genellikle müköz fistül olarak kesinin alt ucu da dahil olmak üzere uygun bir karın duvarı bölgesinden çıkartılabilir. Perianal tutulumlu veya medikal tedavinin yetersiz kaldığı Crohn kolitli hastalarda saptırma amaçlı geçici lup ileostomi yapılabilir. Crohn kolitinde proktokolektomi sonrasında ileostomi yapılacak olan hastalarda distal ileumun bir bölümünün de hastalık tutulumu nedeniyle rezeke edilmesi gereği hızlı transite, malabsorbsiyonla birlikte sıvı ve elektrolit kayıplarına neden olabilir. Diğer bir sorun ise hastalığın nüksüdür. Crohn koliti ve anal tutulum ile sınırlı olan hastalarda hastaların %10-20 sinde ileostomide veya hemen yakınında hastalığın nüks ettiği belirtilmektedir. Bu durumda tanı için endoskopik ve radyolojik inceleme yapılır. Abdominal tomografi apse ve fistül gibi patolojilerin değerlendirilmesinde kullanılır. Nüksün tespit edilmesi durumunda

genellikle yeniden rezeksiyon uygulanır ve karın karşı tarafında yeni lokalizasyonda bir ileostomi yapılır.¹⁸⁻²²

Crohn'da Kontinent (Kock poşu) ileostominin genellikle kontrindike olduğu düşünülür. Rezervuarda veya distal ileumda % 50 oranında nüks belirtilmektedir. Ameliyat sonrası ve geç komplikasyon oranı da yüksektir. Geleneksel ileostomi uygulanan ve uzun zaman süresince nüks görülmeyen hastaları göz önüne alan bazı cerrahlar poş uygulamasının gerçekleştirilebileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak genel kanı Crohn'da Kock poşu işleminin yapılmaması yönündedir.^{1,4,19}

Kolostomi

Crohn kolitinde özellikle perforasyon gibi komplikasyonlarda segmenter kolektomi yapılabilir ve bu durumda Hartman işlemi uygulama gereği ortaya çıkabilir. Şiddetli proktiti veya proktosigmoiditi olan hastalarda abdominoperineal rezeksiyon çok önerilmemesine karşın yapılabilir. Bu durumda uç kolostomi uygulanır. Şiddetli anorektal tutulumu olan hastalarda Hartman işlemi uygulanabilir. Rezeksiyon yapılabilir veya rektum devre dışı bırakılabilir.^{18,19,23,24}

Uç kolostomi işlemi uç ileostomiden çok farklı bir işlem değildir. Ancak kolonun cilt dışındaki yüzeyinin ileostomi kadar yüksek olması gerekli değildir.^{5,6}

STOMA KOMPLİKASYONLARI

İleostomi ve Kolostomi Komplikasyonları

Stoma oluşturulması ve kapatılması yaygın komplikasyon içeren girişimlerdir. Literatürde çalışmaların metoduna bağlı olarak %10 ile %70 arasında oranlar verilmektedir. Hafif peristomal irritasyonu da komplikasyon olarak sınıflayan çalışmalarda komplikasyon oranları yüksek çıkmaktadır. Stomanın yerleşimi de komplikasyon oranları açısından farklılıklar göstermektedir. Stomanın yerleşimi ile ilgili sorunlar en sık lup ileostomide görülürken uç kolostomi için bu oran en düşük olarak göze çapmaktadır. Stomanın tipi de görülen komplikasyonlar açısından farklılıklar gösterir. İleostomide cilt komplikasyonları (Resim 5) sık olarak gözlenmektedir. Acil girişimlerde yapılan stomalarda da nekroz gibi komplikasyonlara daha sık rastlanmaktadır. Crohn hastalığında yapılan stomalarda da retraksiyon ve iskemi problem olarak karşımıza



Resim 5. Peristomal dermatit (a ve b sırasıyla hafif ve ağır dermatit görüntülerini içermektedir).

çıkılmaktadır. Komplikasyon gelişiminde risk faktörleri açısından bakıldığında İBH ve obezitenin önemli etkisi olduğu gözlenmektedir. İBH'lı hastalarda stoma komplikasyonları ülseratif kolitli hastalara göre Crohn'da daha sık olarak görülmektedir ve bu nedenle de daha sık rekonstrüksiyon gereği olmaktadır. Bu hastalarda tekrar ameliyat gereksinimi sıklıkla stomaya bağlı komplikasyonlardan değil hastalığın nüksünden olmaktadır.^{20,25} Stoma kapatma işlemi de anlamlı morbidite içeren bir işlemdir. Bu nedenle koruyucu olarak stoma yapılması halen tartışılan bir konu olma özelliğini sürdürmektedir.²⁶⁻²⁹

Stoma oluşturma komplikasyonlarının erken ve geç olarak belirlenmesi klasik bir değerlendirmedir. Erken komplikasyonlar yerleşim yeri sorunları, cilt hasarı, ayrışma, sıvı ve elektrolit dengesizliği ve nekroz olarak karşımıza çıkarken, parastomal fitik, prolapsus, darlık, retraksiyon ve dermatit gelişimi geç komplikasyonlar olarak belirtilmektedirler.^{5,27} Komplikasyon gelişen stomalarda cerrahi girişim gereksinimi kaçınılmaz olarak karşımıza çıkabilir. Ancak yoğun karın içi yapışıklık, kısa bağırsak vb. durumları olan ve stomanın yer değişikliğinin zor veya iyi bir seçenek olamayacağı düşünülen hastalarda ayrışma, pyoderma gangrenosum gibi sorunlar için karın duvarında plasti, flap, karın duvarı yağ dokusu azaltımı gibi işlemlerle sorunun çözülebileceği de bildirilmektedir.³⁰

Stoma yerinin özellikle stomaterapist tarafından ameliyat öncesinde işaretlenmesi yerleşim sorunlarını azaltmaktadır. Cilt mukoza ayrılması, sızıntı ve cilt tahrişleri bu nedenle karşımıza çıkmaktadır. Acil girişimlerde önceden işaretleme yapılamaması bu sorunları arttırmaktadır. Spina iliaka anterior süperiyordan göbeğe doğru olan hattın mediyale 2/3 noktasının 2 cm. altı pratik bir stoma yeri olarak belirtilebilir. Ancak karın deri katlantılarının üzerine gelmesi durumunda bu nokta yukarıya doğru

değiştirilmelidir. Cihaz uyumunun zor olduğu ileostomi olgularında stoma çevresine kollajen infiltrasyonunun sorunun çözümünde katkısı olabileceği literatürde belirtilmektedir.^{4,31,32}

İleostominin erken dönemlerinde sıvı ve elektrolit kayıpları görülebilir. Günlük 85-180 mmol/L sodyum kaybı oluşabilmektedir. Bunun replasmanı gereklidir. İleostomi adaptasyonu döneminde hiperaldosteronizm oluşabilir. İleri dönemlerde magnezyum, B-12 vitamini ve folik asit eksiklikleri olabilir. Ayrıca nefrolitiazis ve safra taşı gelişimi riski artmaktadır.²⁷

İleostomili hastalarda yüksek debili, proteolitik enzimli ve yüksek alkali içerikli sıvı içerik cilt problemlerinin kolostomiye göre daha sık görülmesine neden olmaktadır. İleostominin ciltten 2-3 cm yüksek yapılması iyi cihaz adaptasyonu ile stoma çevresi dermatit oranını azaltır.

Stoma çevresi ülseri ve pyoderma gangrenosum daha az görülen cilt sorunlarıdır. Ülser gelişimi erken dönemde görülebilir. Hematom veya fistül gelişimi sonucunda da olabilir. Küretaj ve dikkatli bakım ile düzelebilir. Geç dönemde gelişenler Crohn hastalığı nüksü ile ilgilidir. Crohn hastalığında stoma çevresinde fistül gelişimi sıklıkla hastalık nüksü nedeniyle bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Pyoderma gangrenosum genellikle İBH'lı hastalarda ve %0,6 oranında karşımıza çıkmaktadır. Stoma oluşturulması sonrasındaki her hangi bir zamanda görülebilir. Morumsu ve iyi sınırlı ülser görünümündedir. Ağrılı fistül traktları oluşabilir. Apse, dermatit ve basit cilt tahrişlerinden ayrılması gereklidir. Habaset olup olmadığı da değerlendirilmelidir. İBH'lı hastalarda pyoderma gelişiminde topikal steroid, tacrolimus kullanılabilir.^{25,33,34}

Stoma nekrozu diğer bir erken dönem sorunu olarak karşımıza çıkabilir. Obez hastalarda ve acil girişimlerde daha sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. İlk günlerde venöz dolgunluk ve ödem olabilir. Hafif morumtrak görüntü yakın takibi gerektirir. Bu nedenle stomalı hastalarda ilk günlerde şeffaf torba kullanımı uygundur. İskemi mesenterin gerilmesine veya hasarlanmasına bağlı olabilir. Ciddi nekroz ileal torsiyon sonucu oluşabilir. Cilt yüzeyinden birkaç milimetre içeriye uzanan nekrozlarda beklenebilir. Fasya düzeyine kadar uzananlarda laparotomi ile nekroze bağırsak rezeke edilir (Resim 6) ve yeni bir ileostomi yapılır.^{27,35}

Cilt yüzeyinden ancak 1 cm. yükseklikte ve bunun



Resim 6. Stoma nekrozu. Fasya düzeyine kadar uzanan iskemide laparotomi ve yeniden stoma oluşturulması gerekmektedir.

altında olan stomalarda retraksiyon sorunu görülebilir. Kolostomiler için cilt yüzeyine yakın olması düşüncesinin de yanlış olduğu belirtilmektedir. Karın duvarı dışına alıştırma gerginlik en önemli etkidir. Gerekli mobilizasyonun yapılmaması veya geç dönemlerde kilo alma bu sorunu arttırmaktadır. İleostomilerde %17, kolostomilerde %14'e kadar retraksiyon oranları verilebilmektedir. Retrakte bir stoma cilt lezyonları sıklıkla görülür. Cerrahi olarak düzeltilmeye kadar gidebilir (Resim 7).^{27,36,37}

Stoma prolapsusu en sık olarak lup transvers kolostomide (% 7-25) görülmektedir. Nadiren iske mi ve strangulasyon gelişimi olmaktadır (Resim 8). Bu durumda acil girişimle rezeksiyon ve restoma işlemi uygulanır. Özel stoma cihazları ile prolapsus oluşumu engellenebilir.²⁷

Geç dönem komplikasyonlarından olan stoma darlığı %2-15 arasında bildirilmektedir. Darlık genellikle



Resim 7. Stoma retraksiyonu ve peristomal ülser gelişimi.



Resim 8. Cerrahi girişim gerektirecek düzeyde bir stoma prolapsusu.

oluşturulma sonrasındaki ilk 5 sene içinde görülmektedir. En sık Crohn hastalarında ve daha sıklıkla da bu hastalarda uygulanan kolostomilerde görüldüğü belirtilmektedir. En sık belirti sesli flatus olmaktadır. Tıkanma tablosu az görülür. Cilt halkasını içeriyorsa lokal işlemlerle tedavi edilebilir. W-plasti veya Z-plasti ile stenozun tedavisi literatürde yöntemler olarak belirtilmektedir.^{30,38} İBH sonucunda gelişenlerde stomanın yeniden oluşturulma gerekliliği vardır.^{25,27}

Kesi fitiği olarak değerlendirilebilen parastomal fitik, stomalı sürenin uzunluğu ve stoma tipi ile değişen sıklıklarda görülmektedir. Uç kolostomide %48, lup kolostomide %30, uç ileostomide %28 oranlarına ulaşırken, lup ileostomide geçici olması nedeniyle %6'larda görülmektedir.²⁷ Literatürde interstisyel, subkutan, intrastomal ve peristomal tiplerinde belirtilmektedirler. Obezite, malnutrisyon, steroid kullanımı ve yara enfeksiyonunun yanında, karın duvarında oluşturulan stomal defektin geniş olması, acil girişimler ve intraperitoneal veya ekstraperitoneal yöntemler herni oluşumunda etkili olmaktadır. Genellikle asemptomatiktir. Görüntü bozukluğu ve cihaz uygulama zorlukları oluştururlar. Nadiren bağırsak tıkanmasına neden olabilirler. (Resim- 9)^{27,39,40}

Parastomal fitiğin tedavisi yanında oluşumunun engellenmesinin daha önemli olduğu şüphesizdir. Karın duvarındaki stoma açıklığının büyüklüğünün bu nedenle önemli olduğu belirtilmektedir. Açıklık boyutunun belirlenmesi için değişik çalışmalar yapılmıştır. Belirgin boyutları bildiren çalışmalar olmasına karşın, açıklığın küçültülmesi nekroz ve darlık gibi sorunları da beraberinde getirebileceğinden bu konuda yeterli bir



Resim 9. Parastomal herni gelişimi.

görüş oluşturulamamaktadır. Rektus kası arasından stoma oluşturulması, ekstraperitoneal tünelden yerleştirme diğer önleyici yöntemler olarak ileri sürülmektedir. Bunların yanında stoma oluşturulması sırasında özellikle yama (mesh) ile desteğin önemi de bazı çalışmalarda belirtilmektedir.^{4,27,39-44}

Parastomal fıtık konservatif olarak izlenebilir. Laparotomili veya laparotomisiz lokal doku tamiri uygulanabilir ancak yüksek nüks oranları vardır. Onarımla birlikte stomanın yerinin değiştirilmesi de önerilmesine karşın bu her zaman mümkün olamamaktadır. Değişik yöntemlerle mesh uygulamalarının nüks açısından daha iyi sonuçları olduğu belirtilmektedir. Parastomal fıtık onarımı laparoskopik yöntemle de yapılabilmektedir.^{27,39, 44-46}

İleostomide adenokanser gelişimi ilgili olgu bildirimleri bulunmaktadır. Geç dönemde görülen bu gelişimde dikkatli olunmalı ve biopsi ile tanısının konularak tedavisinde gecikilmemelidir.⁴⁷

Kontinent İleostomi Komplikasyonları

Anastomoz kaçığı ciddi bir komplikasyondur. Cerrahi girişimi gerektirir. Bu girişimlerde amaç poşun korunmasıdır. Kaçık yeri kapatılabilir veya açık bırakılır. Proksimalde lup ileostomi ve karın drenajı uygulanabilir. Daha sonra radyolojik olarak kontrol edilerek ileostomi kapatılabilir. Rezervuarın kurtarılamaması durumunda veya Crohn hastalığı temelindeki kaçıklarda rezeksiyon ve yeni ileostomi yapılması gereklidir. Nipple valvin geri kayması ile fekal inkontinens, ileit (poşit), Crohn hastalığı nüksü, kateter perforasyonu, poş fistülü, poşun karın duvarından ayrılması, rezervuarın volvulusu, sert

içerikle tıkanması, stoma stenozu, bağırsak tıkanması görülebilir. Valvin geri kayması ve inkontinens en sık görülen ve en zor çözümlü komplikasyondur. Kateterin yerleştirilmesinde görülen zorluk önemli bir belirtisidir. Geriye doğru çıkan valf köşelenme yaparak kısmî tıkanıklığa da neden olabilir. Ancak daha önemli bir bulgu inkontinensdir. Poş ve valfde yapılan manometrik ölçümlerde poş içindeki basıncın bu geri kaymaya neden olduğunu düşünülmektedir. Daha sık yapılan kateterizasyonun bu komplikasyonun önlenmesinde yardımcı olacağı belirtilmektedir. Tanı klinik olarak düşünülmesine karşın radyolojik olarak da desteklenebilir. Stomadan veya oral kontrast verilerek incelenebilir. Normal bir valv poş içinde dolun defekti şeklinde görüntü verir. Kontrast çalışmaları ile poşun yeterliliği ve çalışması ile fistül, tıkanma, Crohn hastalığının nüksü hakkında da bilgi edinilebilir. Bu komplikasyonun revizyonu konduitin yetersizliği veya hasarlanması nedeniyle güç olabilir. Bu durumda getirici bacak yeni valv oluşturmada kullanılarak proksimal ileum yeniden uç yan olarak rezervuara anastomoz edilerek düzeltilebilir.⁴

Proktokolektomi sırasında sfinkterler korunduysa bir rezervuar-anal anastomozla sfinkterlerin kullanımı ile de ileostomi poşu pelvik poş durumuna getirilebilir.⁴⁸ Köşelenme gibi sorunlarda konservatif olarak intübasyonu kolaylaştıran ve önleyen balon tıkaç benzeri cihazlar konularak kullanım kolaylığı sağlanabilir.⁴⁹

Poşit (%7-43) oranında görülebilir. Ateş, diyare, kanama, karın ağrısı, genel toksisite, ileit gelişebilir. Sık kateterizasyon gereği belirti olabilir. Anaerobik flora artışına bağlı olabilir. Poşun endoskopik muayenesinde mukozada kolay zedelenme, kanama, eritem ve ülserasyon görülebilir. Steroid ve oral metronidazole kullanımı yararlı olabilir. Kateterizasyonun sıklaştırılması rahatlık sağlayabilir. Crohn hastalığının nüksü de düşünülmalıdır. Dirençli olgularda poşun alınması gerekli olabilir.⁴

Stoma uygulamaları inflamatuvar bağırsak hastalığı cerrahisinin önemli bir bileşenidir. Uç stomaların yaşam boyunca kullanılacağı, geçici olarak yapılan stomaların da kalıcı hale gelebileceği unutulmamalıdır. Komplikasyonlara yol açabilen bu işlemlerde gerekli dikkatin gösterilmesi hastaların bu önemli yaşam işlevi değişikliğinde rahat ve memnun olmaları için önemlidir.

Kaynaklar

1. Fleshner PR, Schoetz DJ. Surgical Management of Ulcerative Colitis. In, Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE, Pemberton JH, Wexner SD (Eds.). The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. First edition, Newyork, Springer, 2007:567-583.
2. Cohen JL, Strong SA, Hyman NH, Buie WD, Dunn GD, Ko CY, Fleshner PR, Stahl TJ, Kim DG, Bastawrous AL, Perry WB, Cataldo PA, Rafferty JF, Ellis CN, Rakinic J, Gregorczyk S, Shellito PC, Kilkenny JW 3rd, Ternent CA, Koltun W, Tjandra JJ, Orsay CP, Whiteford MH, Penzer JR; Standards Practice Task Force American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice Parameters for the Surgical Treatment of Ulcerative Colitis. *Dis Colon Rectum*, 2005;48:1997-2009.
3. Metcalf AM. Elective and Emergent Operative Management of Ulcerative Colitis. *Surg Clin N Am*, 2007;87:633-641.
4. Corman ML. Ulcerative Colitis. In, Corman ML (Ed) *Colon and Rectal Surgery*. 5th. Edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2005:1319-1454.
5. Orkin BA, Cataldo PA. Intestinal Stomas. In, Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE, Pemberton JH, Wexner SD (Eds.). The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. First edition, Newyork, Springer, 2007:622-642.
6. Corman ML. Intestinal Stomas. In, Corman ML (Ed) *Colon and Rectal Surgery*. 5th. Edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2005:1537-1598.
7. Phadke MV, Stocks LH, Phadke YG. New "sutureless" technique of ileostomy and colostomy. *Surg Endosc*, 2007;21:1658-1661.
8. Remzi FH, Oncel M, Hull TL, Strong SA, Lavery IC, Fazio VW. Current indications for blow-hole colostomy-ileostomy procedure. A single center experience. *Int J Colorectal Dis* 2003;18(4):361-364.
9. Kaidar-Person O, Person B, Wexner SD. Complication of construction and closure of temporary ileostomy. *J Am Coll Surg* 2005;201(5):759-773.
10. Perez RO, Habr-Gama A, Seid VE, Proscurshim I, Sousa AH, Kiss DR, Linhares M, Sapucahy M, Gama-Rodrigues J. Loop Ileostomy Morbidity : Timing of Closure Matters. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1539-1545.
11. Bakx R, Busch ORC, van Geldere D, Bemelman WA, Slors FM, van Lanschot JB. Feasibility of Early Closure of Loop Ileostomy. A Pilot Study. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1680-1684.
12. Carcia-Botello SA, Garcia-Armengol J, Garcia-Granero E, Espi A, Juan C, Lopez-Mozos F, Lledo S. A Prospective Audit of the Complications of Loop Ileostomy Construction and Takedown. *Dig Surg* 2004;21:440-446.
13. Castillo E, Thomassie LM, Whitlow CB, Margolin DA, Malcolm J, Beck DE. Continent Ileostomy: Current Experience. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1263-1268.
14. Nessar G, Fazio VW, Tekkis P, Connor J, Wu J, Bast J, Borkowski A, Delaney CP, Remzi FH. Long-Term Outcome and Quality of Life After Continent Ileostomy.
15. Lepistö AH, Jarvinen HJ. Durability of Kock Continent Ileostomy. *Dis Colon Rectum* 2003;46:925-928.
16. Mullen P, Behrens D, Chalmers T, et al. Barnett continent intestinal reservoir. Multicenter experience with an alternative to the Brooke ileostomy. *Dis Colon Rectum* 1995;38(6):573-582.
17. Kaiser AM, Stein JP, Beart RW. T-Pouch: A New Valve Design for a Continent Ileostomy. *Dis Colon Rectum* 2002;45:411-415.
18. Strong SA. Surgery for Crohn's Disease. In, Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE, Pemberton JH, Wexner SD (Eds.). The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. First edition, Newyork, Springer, 2007:584-600.
19. Corman ML. Crohn's Disease and Indeterminate Colitis. In, Corman ML (Ed) *Colon and Rectal Surgery*. 5th. Edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2005:1455-1535.
20. Ecker KW, Gierend M, Kreissler-Haag D, Feifel G. Reoperations at ileostomy in Crohn's disease reflect inflammatory activity rather than surgical stoma complications alone. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:76-80.
21. Gardiner KR, Dasari BVM. Operative Management of Small Bowel Crohn's Disease. *Surg Clin N Am* 2007;87:587-610.
22. Edwards CM, George BD, Jewell DP, Warren BF, Mortensen NJMcC, Kettlewell MGW. Role of a defunctioning stoma in the management of large bowel Crohn's disease. *Bri J Surg* 2000;87:1063-1066.
23. Strong SA, Koltun WA, Hyman NH, Buie D and the Standarts Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1735-1746.
24. Steele SC. Operative Management of Crohn's Disease of the Colon Including Anorectal Disease. *Surg Clin N Am* 2007;87: 611-631.
25. Takahashi K, Funayama Y, Fukushima K, Shibata C, Ogawa H, Kumagai E, Sasaki I. Stoma-Related Complications in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Surg* 2008;25:16-20.
26. Hyman N, Nelson R. Stoma Complications. In, Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE, Pemberton JH, Wexner SD (Eds.). The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. First edition, Newyork, Springer, 2007: 643-652.
27. Shabbir J, Britton DC. Stoma complications: a literature overview. *Colorectal Dis* 2010;12:958-964.
28. Park JJ, del Pino A, Orsay CP, et al. Stoma complications. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1575-1580.
29. Duchesne JC, Wang YZ, Weintraub SL, Boyle M, Hunt JP. Stoma complications: a multivariate analysis. *Am Surg* 2002;68:961-966.
30. Beck DE. Andominal Wall Modification for the Difficult Ostomy. *Clin Colon Rectal Surg* 2008;21:71-75.
31. Bass EM, Del PA, Tan A, Pearl RK, Orsay CP, Abcarian H. Does preoperative stoma marking and education by the enterostomal therapist affect outcome? *Dis Colon Rectum* 1997;40:440-442.
32. Smith GHM, Skipworth RJE, Terrace JD, Helal B, Stewart KJ, Anderson DN. Paraileostomy Recontouring by Collagen Sealant Injection: A Novel Approach to One Aspect of Ileostomy Morbidity. Report of a Case. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1719-1723.
33. Lyon CC, Smith AJ, Griffiths CE, Beck MH. The spectrum of skin disorders in abdominal stoma patients. *Br J Dermatol* 2000;143:1248-1260.
34. Hughes AP, Jackson JM, Callen JP. Clinical features and treatment of peristomal pyoderma gangrenosum. *JAMA* 2000;284:1546-1548.
35. Robertson I, Eung E, Hughes D, Spiers M, Donnelly L, Mackenzie I. Prospective analysis of stoma related complications. *Colorectal Dis* 2005;7:279-285.
36. Shellito PC. Complications of abdominal stoma surgery. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1562-1572.
37. Cottam J, Richards K, Hasted A, Blackman A. Results f a nationwide prospective audit of stoma complications within 3 weeks of surgery. *Colorectal Dis* 2007;9:834-838.
38. Beraldo S, Titley G, Allan A, Use of W-plasty in stenotic stoma: a new solution for an old problem. *Colorectal Dis* 2006;8:715-716.
39. Israelsson LA. Parastomal Hernias. *Surg Clin N Am* 2008;88:113-125.
40. Carne PWG, Robertson GM, Frizelle FA. Parastomal Hernia.

- Br J Surg 2003;90:784-793.
41. Nguyen MH, Pittas F. How large should a skin trephine for an end stoma? Aust N Z J Surg 1999;69:675-676.
 42. Marimuthu K, Vijayasekar C, Ghosh D, Mathew G. Prevention of parastomal hernia using preperitoneal mesh: a prospective observational study. Colorectal Dis 2006;8:672-675.
 43. Vijayasekar C, Marimuthu K, Jadhav V, Mathew G. Parastomal hernia: is prevention beter than cure? Use of preperitoneal polypropylene mesh at the time of stoma formation. Tech Coloproctol 2008;12:309-313.
 44. Kald A, Landin S, Masreliez C, Sjodahl R. Mesh repairs of parastomal hernias: new aspects of the onlay technique. Tech Coloproctol 2001;5:169-171.
 45. LeBlanc KA, Bellanger DE, Whitaker JM, Hausmann MG. Laparoscopic parastomal hernia repair. Hernia 2005;9:140-144.
 46. Pekmezci S, Memisoglu K, Karahasanoglu T, Alemdaroglu K. Laparoscopic giant hernia repair with prosthetic mesh. Tech Coloproctol 2002;6:187-190.
 47. Metzger PP, Jackson Slappy AL, Chua HK, Menke DM. Adenocarcinoma developing at an ileostomy: Report of a case and review of the literature. Dis Colon Rectum 2008;51:604-609.
 48. Hulten L, Fasth S, Nordgren S, Öresland T. Kock's pouch converted to a pelvic pouch: Report of a case. Dis Colon Rectum 1988;31:457.
 49. Gottlieb LM, Hadelsmann JC. Treatment of outflow tract problems associated with continent ileostomy (Kock pouch): Report of six cases. Dis Colon Rectum 1991;34:936.

STOMA BAKIMI: SIK KARŞILAŞILAN PROBLEMLER ve ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Dr. Ayişe Karadağ¹, Hemşire Deniz Harputlu²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, Ankara

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir

Gastrointestinal sistemin çeşitli hastalıklarının cerrahi tedavisinde intestinal içeriği dışarı almak amacı ile stoma açılmaktadır. Yaygın yapılan cerrahi bir işlem olmasına ve alınan bütün önlemlere rağmen stomaya ve stoma ile yaşamaya ilişkin sorunlar sık görülmektedir. Stoma açılan bireylerde, cerrahi işleme, altta yatan patolojiye, yetersiz ameliyat öncesi hazırlığa ya da ameliyat sonrası bakımdaki eksikliğe bağlı olarak birçok komplikasyon gelişmektedir.^{1,2,3,4} Cerrahi teknik, stomanın açılma nedeni, yerleşim yeri, türü, süresi, cilt yüzeyinden yüksekliği, ameliyat öncesi hazırlık, ameliyata kadar geçen süre, stoma bakımı ve kullanılan ürünler, bireyin yaşı, gelir düzeyi, çalışma durumu gibi birçok faktör stoma komplikasyonlarının gelişmesini etkilemektedir. *Persson ve arkadaşları*⁴ kolostomi ve ileostomili bireyleri 2 yıl boyunca izledikleri çalışmada, stoma yüksekliği 20 mm'nin altında olan ileostomili bireylerin tümünde ve stoma yüksekliği 4-5 mm'nin altında olan kolostomili bireylerin yarısında, sızıntı ve cilt problemleri geliştiğini belirlemişlerdir. Stomalı bireyler komplikasyonlar dışında, beden imajında değişme, benlik saygısında azalma, kayıp, anksiyete, öfke, depresyon, sosyal izolasyon, cinsel problemler gibi psiko-sosyal sorunlarla da sık karşılaşmaktadır.

Stomalı bireylerin yaşadıkları sorunlar ve komplikasyonlar stomaterapi hizmeti ile çözümlenebilmektedir.

Stomaterapinin temel amacı; stomalı bireyin problemlerini çözmek, bireyi sorunları ile baş edebilecek yeterliliğe getirmek ve sınırları ölçüsünde üretken, kaliteli bir yaşam sürdürmesini sağlamaktır. Stomaterapi; hasta ve ailesini ameliyata ve ameliyattan sonraki yaşantılarına ilişkin bilgilendirme, ameliyat öncesi stoma bölgesinin belirlenmesi, komplikasyonların önlenmesi ve bakımı, psikolojik destek sağlama, ilgili teknik becerilerin kazandırılması, stoma bakım ürünlerinin doğru kullanımı ve hastanın düzenli takibini içermektedir.^{5,6,7}

Stoma açılacak bireyin ameliyata hazırlığı ve ameliyat öncesi dönemdeki bakımı temelde cerrahın, cerrahi servisinde çalışan hemşirenin ve stoma bakım hemşiresinin sorumluluğundadır. Cerrah ve klinik hemşiresi hastayı ameliyata hazırlarken, stoma bakım hemşiresi hastayı ve ailesini bir bütün olarak ele alıp stomalı yaşama hazırlar. Cerrahın, hastayı tıbbi tanı, tedavi ve yapılacak ameliyata ilişkin bilgilendirmesinin ardından stoma bakım hemşiresi daha kapsamlı bir değerlendirme ve eğitim planı yapar. Stoma bakım hemşiresi; ameliyattan önce hastaya, sindirim sisteminin anatomisini ve fizyolojisini, ameliyatın oluşturacağı fizyolojik değişiklikleri, stomanın ne olduğunu, görünümünü ve fonksiyonunu açıklar ve stoma bakım ürünlerini tanıtır. Hastaların en önemli endişe kaynakları olan; koku kontrolü, yara bakımı, kıyafet seçimi,

ameliyatın psiko-seksüel etkileri ve komplikasyonlar konusundaki bilgi gereksinimlerini karşılar. Stoma bakım hemşiresi hastaya, ameliyattan sonra kendi bakımını üstlenmesi konusunda destek olacağını, ostomi torbasını boşaltma, stomanın çapını ölçme, peristomal cilt temizliği, adaptörü / torbayı değiştirme ve yardımcı bakım ürünlerini kullanma gibi ihtiyaç duyulabilecek teknik becerileri kazandırmada yardımcı olacağını belirterek rahatlamasını sağlar.^{7,8,9}

Ameliyat öncesi ve sonrası dönemde yeterli eğitim ve danışmanlık alan hastalar ameliyattan sonra durumlarını daha kolay kabul eder ve tedaviye uyum gösterir. Hastanın öz bakımına yardım etme ve eğitim verme, ameliyat öncesi dönemde başlamalı ve ameliyat sonrası erken dönemde hastanın fiziksel kapasitesi yeterli olana kadar devam etmelidir. Hastanın hastaneden çıkışını takiben, bakım ve danışmanlık hizmeti evde bakım ve poliklinik randevuları şeklinde devam etmelidir. Eğitimde, hastanın öğrenmeye hazır oluşuna, öğrenme şekline ve fiziksel becerisine göre farklı öğretim yöntem ve teknikleri kullanılmalıdır. Hemşire, hastanın normal yaşam şekline dönebileceğini kavramasına yardımcı olmalıdır.

Taburculuk eğitiminde hastaya, karşılaşılabileceği sorunlar, komplikasyonlar hakkında bilgi verilmeli, ostomi adaptörünü / torbasını nasıl değiştireceği gösterilmelidir. Hastaya görsel içerikten zengin eğitim kitapçıkları, broşürler veya eğitim CD'si gibi evinde ihtiyaç duyulduğunda yararlanabileceği kaynaklar da verilmelidir.

Stoma ve Stoma Çevresi Komplikasyonları

Stoma komplikasyonları; hemen gelişen, erken dönemde gelişen ve geç dönemde gelişen komplikasyonlar olmak üzere üç başlık altında sınıflandırılır. Ameliyattan sonra 12 saat içinde gelişen komplikasyonlar, hemen gelişen komplikasyonlar başlığı altında yer alıp kanama ve iskemi olarak isimlendirilir. Erken dönem komplikasyonları; ameliyattan sonra bir aydan daha kısa sürede gelişen komplikasyonlardır. Kanama, iskemi, yüksek debi, tıkanıklık, retraksiyon, peristomal cilt irritasyonu, peristomal apse, fistül ve akut parastomal fıtıklaşma bu başlık altında yer alır. Geç gelişen komplikasyonlar ise hastanın hastaneden çıkışını takiben, fizyolojik uyum sürecinden sonra gelişen komplikasyonlardır. Stoma ameliyatından sonra

fizyolojik uyum süresi genellikle birçok hasta için 6–10 haftadır. Geç dönem komplikasyonları; peristomal cilt problemleri, darlık, retraksiyon, fıtık, prolapsus, fistül, delinme, sıvı elektrolit kaybı, böbrek taşı ve safra taşıdır.

Stoma komplikasyonlarının oranları oldukça değişken bir dağılım göstermekte olup %13.1 ile %69.4 arasında yer almaktadır.^{10,11} Bu durumun nedenleri ileostomi ve kolostomi gibi farklı hasta grupları ile çalışma, komplikasyonların sınıflandırılması ve değerlendirilmesine ilişkin farklılıklar ile araştırma yöntemlerindeki farklılıklardır. Stoma komplikasyonları, tedavinin / bakımın maliyetini, morbidite, mortalite oranını artırmakta ve hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

Stoma komplikasyonları arasında en yaygın görüleni peristomal cilt komplikasyonlarıdır. Uzun süredir stoması olan bireylerde, kullanılan adaptöre / torbaya ve dışkının cilde temas etmesine bağlı olarak peristomal cilt daha hassas olur, doku bütünlüğü kolayca bozulabilir ve doku enfeksiyona yatkın hale gelir. Peristomal cilt komplikasyonları, bireyin yaşamını tehdit etmez ancak, torbanın yerleştirilmesini zorlaştırarak sızıntıya, koku oluşumuna, torbanın herhangi bir ortamda ciltten ayrılarak düşeceği korkusuna, kişinin istediği kıyafetleri giyememesine ve sonuçta sosyal izolasyona, anksiyete ve depresyona neden olabilir. Peristomal cilt komplikasyonları ve eşlik eden semptomlar ayrıca, tedavinin uzamasına, bakımın maliyetinin artmasına ve iş günü kaybına neden olur. Bütün bu sonuçlar, bireyin günlük yaşam aktivitelerinin olumsuz etkilenmesine ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açar. Komplikasyonların erken dönemde fark edilmesi ve tedavisinin başlatılması hastanın yaşam kalitesinin artırılmasına katkı sağlar. Sık görülen stomal komplikasyonlar Tablo 1'de peristomal cilt komplikasyonları ise Tablo 2'de ele alınmıştır.

İleostomide Torbanın / Adaptörün Birlikte Değiştirilmesi

1. İşleme başlamadan önce ihtiyacınız olan tüm malzemeleri hazırlayın ve kolay ulaşabileceğiniz bir yere yerleştirin. Stomalı bireyin günlük yaşam aktivitelerini güvenli bir şekilde sürdürmesinde ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde stoma bakım ürünleri önemli bir yer tutar. Stoma bakım ürünlerinin doğru seçimi ve uygun kullanımı pek

çok peristomal cilt komplikasyonlarının önlenmesinde etkilidir. Stoma bakım hemşiresi hastayı, stomayı, parastomal alanı ve mevcut ürünleri değerlendirerek hasta için en doğru ürüne karar vermede danışmanlık yapar. Stoma bakımında kullanılan malzemeler, bu malzemelerin özellikleri ve etkileri Tablo 3’de verilmiştir.

2. Stomadan gelen çıktı ile temas etmemek için tek kullanımlık eldiven giyin.
3. İşlemi hastaya açıklayın. İşlemin açıklanması hastanın kaygısını azaltır, işbirliğini ve bakımına katılmasını sağlar. İleostomi açılan birey, herhangi bir sorun gelişmediği durumda kısa bir süre sonra hastaneden taburcu olacak ve evde stoma bakımını üstlenmek durumunda kalacaktır. Bu nedenle hastanın / hasta yakınlarının mümkün olabilen en kısa sürede bakım işlemine başlamaları ve hastaneden çıkmadan önce torbayı / adaptörü değiştirmeyi, cilt bakımı yapmayı öğrenmeleri sağlanmalıdır. Ameliyattan sonra hasta anestezi, ağrı, halsizlik, stomayı yara olarak algılama veya stomayı kabullenmeme gibi nedenlerle stoma bakımını öğrenmede isteksiz olabilir. Hemşire, hastayı stomaya bakmaya ve bakımını üstlenmeye teşvik etmeli, desteklemelidir.
4. Hastaya, adaptörü / torbayı rahat uygulayabileceğiniz bir pozisyon verin. Ostomi torbası hasta otururken, sırt üstü yatarken ya da ayakta iken değiştirilebilir. Hastanede yatan hastalara uygulama yapabilmek için en uygun pozisyon, sırt üstü yatar pozisyonudur. Hasta bu pozisyonda iken başının altına uygun yükseklikte bir yastık koyarak işlemi izlemesi sağlanabilir (Şekil 1). Ameliyattan sonra ilk adaptör / torba değişiminde hastaya stomasına bakmak isteyip istemediği sorulabilir. Hasta stomasını görmek isterse bir ayna yardımı ile stoma gösterilir. Kendi bakımını kendisi yapacak olan hastalara taburcu olmadan önce bir ayna kullanılarak ayakta durma ve ya oturma pozisyonunda adaptörü / torbayı nasıl değiştireceği öğretilmelidir. Hastanın mahremiyetini korumak için bakım verdiğiniz odanın kapısını kapatın veya paravan kullanın.
5. Koruyucu örtüyü hastanın kıyafetlerini ve yatağını koruyacak şekilde, uygulama yapacağınız bölgenin altına serin.
6. Adaptörün / torbanın altında sızıntı olup olmadığını

gözlemleyin. Hastaya adaptörün altında herhangi bir rahatsızlık (ağrı, yanma batma, kaşınma vb.) hissedip hissetmediğini sorun. İleostomiden, içinde sindirim enzimleri bulunan sürekli sıvı gaita çıkışı vardır. Bu nedenle peristomal cilt komplikasyonları özellikle de kimyasal dermatit yaygın şekilde görülür. Ameliyat gerçekleştirildikten sonra, ameliyathanede stoma çevresindeki cilt iyice kurulanır ve tek parçalı, esnek, şeffaf ostomi torbası yerleştirilir. Ameliyattan sonra şeffaf ostomi torbasının kullanılmasının nedeni hem bağırsaktan gelen içeriği gözlemlemek hem de stoma iskemisi, nekrozu ve kanama gibi erken dönem komplikasyonları torbayı çıkartmadan saptayabilmektir. Ameliyattan sonra stomadan gaz çıkışı olup olmadığını tespit edebilmek için, ostomi torbasına filtre yerleştirilmez. Bağırsak persitalizmi başladıktan sonra filtre torbaya yerleştirilir. Tek parçalı torbanın 1-2 günde bir, çift parçalı torba / adaptör sisteminin ise 3-7 günde bir değiştirilmesi önerilmektedir. Adaptörü / torbayı değiştirmeden önce eğer torbanın içinde dışkı varsa tuvalete ya da sürgüye boşaltın. İleostomili bireylerde gelen sıvı gaita miktarı fazlaysa “yüksek drenajlı” torba kullanılması önerilir.



7. Başat olmayan elinize bir parça kuru gazlı bez alarak cildi desteklerken, başat elinizle nazikçe adaptörü yukarıdan aşağıya doğru ciltten çıkartın. Cilde iyice yapışmış olan adaptörün kolay çıkartılması için ıslak bir gazlı bez ile adaptörün üst ucundan başlayarak ıslatabilirsiniz ya da yapışkan çıkarıcı hazır mendil ve spreylere kullanabilirsiniz (Şekil 2).
8. Kirli adaptörü / torbayı gazete kâğıdına sarın ve kurumun atık politikasına göre atık kutusuna atın.
9. Stomayı ve peristomal cildi ılık musluk suyu ile ıslatılmış gazlı bezle ya da alkol ve sabun içermeyen bir ıslak mendil ile iyice temizleyin. Peristomal cildin temizliğinde sabunlu su da kullanılabilir. Ancak sabun kullanılacaksa cilt pH’sına uygun sabun kullanılmalı ve bölge sabunlu su ile temizlendikten sonra iyice durulanmalıdır. Çünkü ciltte kalan sabun artıkları hem cilt sorunlarına yol açabilir hem de adaptörün yapışmasını engeller. Peristomal cildi temizlerken önce stomanın üzerindeki çıktıyı silin. Daha sonra stomanın tabanından başlayarak dışarı doğru temizleyin. Her

- seferinde temiz bir gazlı bez kullanın (Şekil 3). İleostomide sürekli bir çıktı geleceği için adaptör / torba değişimini mümkünse bağırsak hareketlerinin daha az olduğu saatlerde yapın. Ayrıca peristomal cilt temizliği yapılırken rulo haline getirilmiş birkaç parça gazlı bezi stoma üzerine koyarak gelen çıktıyı absorbe etmesini sağlayın.
10. Adaptörün cilde yapışması için peristomal alanı kuru gazlı bez ya da kâğıt havlu ile iyice kurulaştırın.
 11. Stomayı ve peristomal alanı değerlendirin: İdeal bir stoma yuvarlak, tomurcuk şeklinde ve dışı doğru çıkık olup, kırmızıya yakın pembe renkli ve nemlidir. Hastanın hemoglobin düzeyi düşükse stoma soluk pembe renkli olabilir. Stomanın kahverengi, mor ya da siyah olması stoma iskemisini gösterir. Stomadaki anormal renk değişiklikleri hekime bildirilmelidir. Ameliyattan sonra erken dönemde gelişen komplikasyonlar arasında stomada iskemi, nekroz ve mukokütanöz ayrılma yer almaktadır. Stoma bu komplikasyonlar açısından izlenmelidir. Stoma ameliyattan sonraki 4-6 saat içinde oldukça ödemlidir. Ödem gittikçe çözülür ve ameliyattan sonra beşinci güne kadar stomanın çapı belirgin bir şekilde değişir. Stoma gerçek çapına 6-8'inci haftalarda ulaşır. Stomanın çapı haftada bir kez ve hastada kilo değişikliği olduğunda yeniden ölçülmelidir. *Persson ve arkadaşlarının* 4 ileostomili ve kolostomili hastaları 2 yıl süresince takip ettikleri bir çalışmada 2 yılda stomanın çapında ortalama 10 mm, yüksekliğinde ise 4-5 mm'lik bir azalma saptanmıştır. Stomanın cilt seviyesine göre konumu değerlendirilmelidir. Normal bir stoma cilt düzeyinden hafif kabarık olup tomurcuk şeklindedir. Stomanın cilt ile aynı seviyede olması ve / veya cilt seviyesinin altında olması (retraksiyon) sızıntı problemine yol açabileceğinden adaptör / torba sisteminin değiştirilmesini gerektirebilir. Stoma retraksiyonunda hafiften derine kadar değişebilen konveksiteye sahip adaptör kullanın.
 12. Stomadan gelen çıktı değerlendirilmelidir. İleostomilerde peristaltizm başladığı zaman sıklıkla sıvı gaita çıktısı olacaktır. Peristomal cilt dermatit (alerjik, kimyasal) açısından değerlendirilir. Uygun adaptörü / torbayı belirlemek için karın değerlendirilir. Karın sert olduğu durumda esnek, karının yumuşak olduğu durumda ise sert adaptör / torba sistemi kullanılması uygundur.
 13. Stoma ölçüm cetveli kullanarak stomanın çapını ölçün (Şekil 4).
 14. Hastanın stomasının ölçüsüne göre uygulanacak adaptörü seçin. Adaptörü stomanın çapından 1.6-3 mm daha büyük çapta olacak şekilde kesin (Şekil 5). Adaptörün stomanın çapına uygun kesilmesi, hem stomanın normal kan dolaşımının sürdürülmesini sağlar hem de dışının ciltle temasını önler.
 15. Kestiğiniz adaptörün yapışkan arka yüzündeki kâğıdı çıkartın.
 16. Adaptörü cilde yapıştırmadan önce bariyer macunu adaptörün açıklığının kenarına daire şeklinde uygulayın ve 1-2 dakika kurumasını bekleyin, macunun kuruması içindeki alkolün uçmasını sağlayarak özellikle yeni açılmış stomayı tahriş etmesini önler (Şekil 6). Peristomal alanda cilt kıvrımları varsa adaptörü yapıştırmadan önce bu kıvrımları macun ile doldurarak adaptörün yapışacağı düz bir yüzey oluşturun.
 17. İhtiyaç varsa adaptörü uygulamadan önce mukokütanöz birleşme bölgesine ve stoma çevresindeki cilde pudra uygulayın. Pudra mukokütanöz birleşme hattının iyileşmesine yardımcı olur (Şekil 7).
 18. Adaptörü, ortadaki açıklığı stomayı içine alacak şekilde cilde yapıştırın. Adaptörün cilde iyice yapışması için bir elinizle adaptörün orta kısmından başlayarak, dairesel hareketlerle 1-2 dakika hafifçe bastırın (Şekil 8). Torbanın cilde iyice yapışması hastanın kendini güvende hissetmesini sağlar. Adaptörü cilde yapıştırmada sorun yaşandığında ve / veya adaptörün sık sık ciltten açıldığı durumlarda yapışma gücünü artıracak yapıştırıcı speryler adaptörün arkasına sıkılabilir. Ayrıca ileostomide özellikle hastanın kendisini daha fazla güvende hissetmek istediği durumlarda (alışverişe gitmek gibi) ostomi kemeri kullanılabilir. Kemer, adaptörün / torbanın ciltte kalmasına ilave destek sağlar. Burada önemli olan kemerin uygun sıklıkta takılmasıdır. Ostomi kemeri kullanan hastalarda iki parmak kemer ile cilt arasına yerleştirilerek hastanın cildinin rahat olduğundan emin olunmalıdır.
 19. Torbayı aşağıdan başlayarak dairesel şekilde adaptör ile birleştirin ve üzerine parmakla basınç uygulayın.



Bazı adaptör / torba sistemlerinde torbanın adaptör ile birleştirilmesi sırasında “klik” sesi duyulur. Bazı adaptör sistemlerinde ise ek bir kilit sistemi mevcuttur ve ya adaptör ve torba şeklinde birbirine geçer. Eğer hasta hareketli ise ve torbayı tuvalete giderek boşaltabiliyorsa torbanın açık ucu hastanın üst bacağına paralel olacak şekilde takılmalıdır. Hasta yatağına bağımlı ise ve torbanın yatakta boşaltılması gerekiyorsa torba üst bacağına çapraz olacak pozisyonda takılmalıdır (Şekil 9).

20. Eğer torba kendinden klempli değilse alt ucundaki klemp sıkıca kapatın (Şekil 10).
21. Torbayı ortasından tutarak kendiniz doğru nazikçe çekerek adaptöre iyice yerleşip yerleşmediğini kontrol edin (Şekil 11).
22. Malzemeleri toplayın ve bir sonraki kullanım için hazır bulundurun, eldivenlerinizi çıkartın, ellerinizi sabunla yıkayın.
23. İşlemi kaydedin.



Tablo 1. Stoma komplikasyonları.

Komplikasyon	Olası Nedenler	Belirti ve Bulgular	Girişimler
 <p>Parastomal fitiklar, stomanın çevresinde oluşan fitiklardır.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fasyadaki açıklığın aşırı geniş olması • Bağırsağın rektus kası dışından dışarıya alınması • Zayıf karın duvarı • Karın içi basıncın artması (kronik öksürük) • Steroid tedavisi • Karın kesisinden stoma açılması • Peristomal enfeksiyon • Şişmanlık • Beslenme bozukluğu • Ameliyattan sonra gelişen sepsis 	<ul style="list-style-type: none"> • Hasta otururken veya ayaktaiken stoma etrafında düzensiz şişliklerin gözlenmesi. • Fitik, • Bağırsak tıkanmasına • Eğer hasta kolostomi irrigasyonu yapıyorsa bağırsak delinmesine • Torba adaptör sisteminden dışkı sızıntısına buna bağlı olarak da peristomal cilt problemlerine yol açabilir. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ameliyat öncesinde stoma, rektus kası içinde açılacak şekilde bölge işaretlenir. • Hastaya, önlemeye yönelik eğitim verilir (ağır kaldırmama, ameliyat sonrası 6-8 hafta ağır egzersizden kaçınma) • Kilo kontrolü sağlanır. • Stomanın çapına uygun açıklığı bulunan korse kullanılır. • Esnek ve düz adaptör / torba kullanılır. • Hasta kolostomi irrigasyonu yapıyorsa irrigasyon işlemi sonlandırılır. • Diyet değişiklikleri, yeterli sıvı alımı ve dışkı yumuşatıcılar ile kabızlık önlenir. • Küçük ve asemptomatik fitiklar takip edilir. • Semptomatik ve ciddi fitiklarda cerrahi tedavi uygulanır (fitik onarımı, stoma bölgesini değiştirme).
 <p>Stoma prolapsusu, bağırsağın stoma yoluyla dışarı doğru aşırı derecede sarkmasıdır.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stoma ameliyatında, bağırsağın geniş bir açıklıktan dışarı çıkarılması • Fazla mezenter • Stomanın ameliyat kesisinden açılması • Parapleji • Gebelik • Transvers kolostomi (Distal urve) • Karın içi basınç artışı (kabızlık, öksürük ağır kaldırma, zorlayıcı egzersizler) • Stomanın karın duvarına iyi sabitlenmemesi 	<ul style="list-style-type: none"> • Bağırsak stomadan dışarı doğru sarkar. • Bağırsak travmaya yatkın hale gelir ve ödemlidir. • Adaptörü / torbayı uygulamak güçleşir. • Kıyafetlerin altından stoma belli olur. Bu durum hastanın psikolojik olarak sıkıntı yaşamasına neden olur. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hafif prolapsusta elle reduksiyon yapılır. • Eğer prolapsus sızıntı, travma, cilt tahrişi ve beden imajında değişme gibi sorunlara yol açıyorsa cerrahi girişim yapılır. • Geniş ve esnek bir adaptör / torba kullanılır. • Prolabe olan ödemli bağırsağın üzerine bir tabaka oluşturacak şekilde toz şeker dökülerek ödem çözüldükten sonra bağırsak redukte edilebilir. • Hastaya bağırsak reduksiyonunu nasıl yapacağı öğretilir.

Tablo 1. Stoma komplikasyonları (devamı).

Komplikasyon	Olası Nedenler	Belirti ve Bulgular	Girişimler
İskemi ve nekroz 	<ul style="list-style-type: none"> Bebeklerde, yaşlılarda zayıf karın fasyası Bağırsağın yeterli serbestleştirilmemesinden doğan gerilim ve basınç Gergin dikişler Bağırsağın dar bir açıklıktan dışarıya alınması Lokal vazospazm (hafif geçici iskemi) Kan damarlarının ligasyonu (ciddi venöz konjesyon, doku travması, infarktüs) Ödemli stoma çevresine çok sıkı torba takılması. 	<ul style="list-style-type: none"> Stoma mor, koyu kahve veya siyah renkte görülür, Nekroz erken dönem komplikasyonu olup ameliyat sonrası genellikle ilk 24 saat içinde gelişir, Nekrozun derecesi çeşitlilik gösterir. Stomanın üzerindeki küçük bir alandan, bütün stoma dokusunu kaplayacak genişlikte olabilir. 	<ul style="list-style-type: none"> Hasta, iskemi belirtileri hakkında bilgilendirilir. İlk 24–72 saat içinde stomanın rengindeki değişim yakından izlenir. İskemi venöz kaynaklı ise genellikle nekroza dönüşmeden kendiliğinden düzelebilir. Kendiliğinden düzelmeyen durumlarda ve arteriyel kaynaklı iskemi / nekrozlarda cerrahi revizyon gerekir. Nekrozun derinliği değerlendirilir: Eğer nekroz fasya düzeyindeyse hasta acilen ameliyata alınır. Nekroz sadece birkaç milimetrede ise, stoma izlenir. Nekrotik doku varlığında stoma mukokütanöz ayrılma, stenoz gibi komplikasyonlar yönünden izlenir. Stomanın rengini takip edebilmek için hasta taburcu olana kadar şeffaf torba kullanılır.
Mukokütanoz ayrılma 	<ul style="list-style-type: none"> Yetersiz dikiş Dikişlerin gergin olması, stomanın kötü oluşturulması Doku perfüzyon yetersizliği (diyabet, radyasyon, yaşlılık, steroid ve immünosupresif tedavi) Peristomal enfeksiyon 	<ul style="list-style-type: none"> Stoma, cilt ile birleşme yerindeki dikişlerden ayrılır, Ayrılma yüzeysel ya da derin olabilir, Stomanın tamamı veya bir kısmı ayrılmış olabilir, Ayrılan bölgeden değişen miktarda drenaj gelir, Ağrılı ya da ağrısız olabilir. 	<ul style="list-style-type: none"> Ayrılmamanın derinliği değerlendirilir. Fasyaya kadar uzanan ayrılmalar acil durum olarak değerlendirilir ve cerrahi müdahale gerektirir. Ayrılma bölgesi basınç uygulamadan serum fizyolojik ile yıkanır. Yara iyileşmesini etkileyen sistemik faktörler düzeltilir. Derin ayrılmalar genellikle uygun pansuman materyali ile doldurulur, kapatılır ve adaptör / torba uygulanır Yüzeysel ayrılmalarda pudra kullanılır ve adaptör / torba uygulanır Eğer ayrılma bölgesinden fazla miktarda drenaj geliyor ve drenaj adaptörün / torbanın gevşemesine neden oluyorsa adaptörün / torbanın açıklığı ayrılma bölgesini içine alacak şekilde genişletilir.



Tablo 1. Stoma komplikasyonları (devamı).

Komplikasyon	Olası Nedenler	Belirti ve Bulgular	Girişimler
 <p>Stoma retraksiyonu, stomanın geriye doğru kaçmasıdır.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cerrahi tekniğe bağlı hatalar (kolonun yetersiz mobilizasyonu,) • Nekrotik stoma, mukokütanöz ayrılma • Obesite • Kalınlaşmış karın duvarı, karın duvarında nedbe varlığı • Aşırı kilo alma • Crohn hastalığı • Ameliyat öncesi radyoterapi 	<ul style="list-style-type: none"> • Stoma cilt düzeyinden aşağıdadır. • Retrakte stoması olan hasta oturduğunda stoması kaybolur. • Adaptör / torba sistemini ciltte tutmak zorlaşır ve cilt tahrişleri oluşabilir. 	<ul style="list-style-type: none"> • Eğer sürekli bir sızıntı varsa özellikle ileostomide cerrahi girişim yapılır • Adaptör / torba sistemi değiştirilir (iki parçalı konveks adaptör ve konveks ara parça kullanılır).
 <p>Darlık, stomanın çapının daralmasıdır.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stoma kenarlarının yetersiz beslenmesi sonucu gelişen retraksiyon ve çevresel bağ dokusunda artış • Stomal açıklığın çok ufak oluşu ve iyi mobilize edilmeyen bağırsağın retraksiyonu, Crohn hastalığı, mukokütanöz ayrılma, tekrarlayan kanser, kronik peristomal cilt dermatiti • Stoma çevresinde gelişen infeksiyon sonucu oluşan fibröz doku artışı. 	<ul style="list-style-type: none"> • Stomanın açıklığı küçüktür. • Hasta fazla miktarda dışkı çıkışının ardından görülen konstipasyondan, gürültülü ve aşırı gazdan şikayet eder. • Dışkının stomadan çıkışı sırasında ağrı görülebilir. 	<ul style="list-style-type: none"> • Stenozların çoğunda, tam katı olmayan diyet, dışkı yumuşatıcılar, bol sıvı tüketimi, parmakla ya da bujilerle stomanın dilatasyonu ve dışkının boşalmasının sağlanması gibi konservatif tedavi yöntemleri yeterlidir. • Lokal anestezi altında plastik onarım, nadiren stoma yerinin değiştirilmesi cerrahi tedavi yöntemleri arasındadır.
<p>Mekanik travma</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sert stoma adaptörünün kullanılması • Dışarıdan gelen herhangi bir çarpma darbesi. 	<ul style="list-style-type: none"> • Stoma mukozasında yaralanma • Kanama 	<ul style="list-style-type: none"> • Travmanın nedeni belirlenir. • Adaptörün sertliği ve çapı yeniden değerlendirilir. • Stoma her torba değişiminde gözlenir. • Topikal bir tedavisi yoktur ve genellikle kendiliğinden iyileşir.


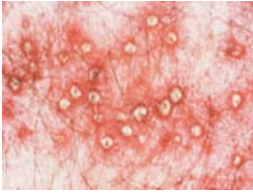
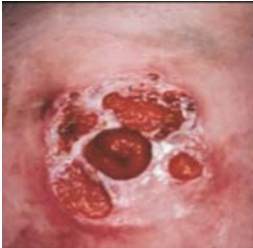
Kaynak. ^{1-3,8,11-21}**Tablo 2.** Peristomal cilt komplikasyonları.

Komplikasyon	Olası Nedeni Nedenleri	Belirti ve Bulgular	Girişimler
 <p>İrritan dermatit</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adaptörün açıklığının, stomanın çapından daha geniş kesilmesi sonucu dışkının cilde sızması. • Stoma retraksiyonu, stomanın cilt kıvrımları arasında açılmasına bağlı, adaptörün cilde yapıştırılmaması. • Stoma bakımında kullanılan ürünlerin (macun, yapışkan çözücüler) peristomal cilde zarar vermesi. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kırmızı görümlü, düz (deri ile aynı düzeyde), nemli ve ağrılı lezyonlar vardır. • İrritasyon olan bölgede epidermal erozyon, ağrı ve yanma hissi olur. • Epidermal erozyon olan bölge eritemli görünür ve epidermis kaybına bağlı olarak nemlidir • İrritasyon devam ederse, stoma adaptörünü ciltte yapıştırmak zorlaşır. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hastanın kullandığı ürünler, adaptörün / torbanın uygun olup olmadığı ve uygulama tekniği değerlendirilir, düzeltilir. • Hasta sırt üstü düz yatarken ve oturma pozisyonunda peristomal cilt muayene edilir. Hasta oturduğunda oluşan cilt kıvrımları macun ile doldurularak adaptörün yapışabileceği düz bir yüzey oluşturulur.


Tablo 2. Peristomal cilt komplikasyonları (devamı).

Komplikasyon	Olası Nedeni/Nedenleri	Belirti ve Bulgular	Girişimler
			<ul style="list-style-type: none"> • Peristomal bölge yumuşaksa ve / veya stoma retraksiyonu varsa konveks adaptör kullanılır. • İritasyon olan bölgeye cilt bariyeri olarak stoma pudrası ve alkolsüz bariyer mendiller kullanılabilir. • Cildi hassas olan bireylerde (Örn. -yaşlı, çocuk) yardımcı bakım ürünleri mümkün olduğunca az kullanılır. • Eğer stomadan çok fazla miktarda sıvı dışkı çıkışı varsa dışkıyı katılaştırıcı besinler ve preparatlar önerilir. • Kısa süreli topikal kortikosteroid kullanılabilir.
Pseudovarikoz lezyonlar (Hidrasyon, hiperplazi) 	<ul style="list-style-type: none"> • Adaptörün / torbanın cilde uygun yerleştirilmemesi ve / veya adaptörün stomanın çapından çok geniş kesilmesi nedenleriyle peristomal alanın sürekli stomadan gelen dışkı ile temas etmesi, ıslak kalması. • Islaklıktan kaynaklanan kronik iritasyon sonucu epidermiste kalınlaşma görülür. 	<ul style="list-style-type: none"> • Genellikle gri-beyaz veya kırmızımı kahverenginde ağrılı lezyonlar vardır. • Lezyonlar, cilt yüzeyinden kabarık şişil görünümündedir, stomanın tabanından başlar ve dışı doğru genişlerler. • Lezyonlar peristomal alanda belli bir bölgede ya da tüm stoma çevresinde görülebilir ve kolayca kanayabilir. 	<ul style="list-style-type: none"> • Peristomal cilt düzenli olarak izlenir. • Stomanın çapı ölçülerek adaptör çapa uygun olacak şekilde kesilir. Gerekirse konveks adaptör kullanılır. • Adaptörün ciltte kalış süresi azaltılır. • Peristomal alanı dışkının etkisinden korumak için cilt bariyeri kullanılır. • Ciltte uzun süre kalabilecek bariyerler (Hidrokolloid yara örtüsü gibi) faydalı olabilir. • Nadiren, stomanın yeri cerrahi olarak değiştirilir.
Alerjik kontak dermatit 	<ul style="list-style-type: none"> • Alerjik bireyin cildinde kullanılan ürüne karşı gelişen reaksiyondur • Alerjene karşı immünolojik yanıttır. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cilt, eritemli, ödemli, aşınmış görünümündedir, kanama olabilir. • Hasta kaşıntı ve yanma hisseder. • İnflamatuar reaksiyon ürünün kapladığı alanla sınırlıdır. 	<ul style="list-style-type: none"> • Alerjen belirlenir ve ciltten uzaklaştırılır. Alerjeni tespit etmek için yama (Patch) testi yapılır. • Diğer iritanlardan kaçınılır (gereksiz ürünler elimine edilir). • Uygun cilt bakımı yapılır. • Lokal antihistaminik veya steroidler kullanılabilir. • Mümkünse yapışkan olmayan adaptör / torba kullanılır.

Tablo 2. Peristomal cilt komplikasyonları (devamı).

Komplikasyon	Olası Nedeni/Nedenleri	Belirti ve Bulgular	Girişimler
<p>Mantar infeksiyonu</p> 	<p>Stomadan sızıntı olması ve peristomal alanın nemli kalması mantar infeksiyonu oluşumuna yol açar. Ayrıca;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabet • İmmunosupresyon • Antibiyotik kullanımı • Anemi • Obezitemantar oluşumunu hızlandırıcı faktörlerdir. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sadece stratum corneum etkilenmiştir. • Başlangıçta lezyonlar papül şeklindedir, sıklıkla plaklara dönüşür • Lezyonların merkezi parlak kırmızı renklidir. Lezyonlar kıl foliküllerinin dışındadır • Ciltte kaşıntı ve yanma görülür. Cilt kuru ve pul pul veya nemli, ağrılı ve kaşıntılıdır. 	<ul style="list-style-type: none"> • Peristomal cilt kuru tutulur. Adaptörün / torbanın cilde iyice yerleştirilmesi sağlanarak dışkı sızıntısı önlenir. • Gerekli ise cilt bariyerleri kullanır (stoma pudrası veya bariyer mendil, sprey) • Antifungal preparatlar () mantar infeksiyonu iyileşene kadar her torba değişiminde kullanılır. Antifungal kremler adaptörün cilde yapışmasını engelleyeceği için tercih edilmez.
<p>Folikülit</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Stoma etrafındaki kılların çok sık ve kuru olarak tıraş edilmesi • Dikkatsiz olarak adaptörün / torbanın ciltten sert ve dikkatsiz çıkartılması • Çeşitli mikroorganizmalar (Koagülaz pozitif stafilkok). 	<ul style="list-style-type: none"> • Lezyonlar kıl foliküllerinin dibindedir. • Kızarıklık, toplu iğne başı büyüklüğünde papül veya püstül • Lezyonlar tek tek veya küme halindedir ve kaşıntılıdır. 	<ul style="list-style-type: none"> • Stoma çevresindeki kıllar, elektrikli tıraş makinesi ile temizlenir veya makasla kesilir. Kıllar, büyüme yönüne doğru tıraş edilir. • Adaptör / torba ciltten dikkatli bir şekilde ve uygun teknikte çıkartılır. Adaptörün çıkartılması sırasında yapışkan çözücü mendiller kullanılır veya su ile ıslatarak adaptör ciltten yavaşça çıkartılır. • Stoma çevresindeki cildin antibakteriyel sabun ile temizlenmesi yararlı olabilir. • Çok fazla lezyon varsa antibakteriyel pudra () kullanılabilir.
<p>Peristomal Pyoderma Gangrenosum</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Nedeni tam olarak belli değildir fakat immun sistem ile ilgilidir. • Crohn hastalığı, Ülseratif kolit, artirit, lösemi gibi hastalıklarla ilgilidir. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lezyonlar, tek ya da grup Halindedir. • Lezyonlar, peristomal alanda, alt ekstremitede ve karında görülebilir. • Kırmızı bir lezyon ülser haline dönüşür • Ülserin büyüklüğüne göre pürülan veya hemorajik eksuda vardır. • Lezyonlar sekonder olarak enfekte olabilir • Sınırları düzensiz ve kızamktır • Şiddetli ağrı görülür • Soluk kırmızımsı mor veya mavi çevre klasiktir 	<ul style="list-style-type: none"> • Öncelikle altta yatan hastalık tedavi edilmelidir. • Lokal ülser tedavisi uygulanır. (ülser içine steroid uygulanması). • Koruyucu olarak ülser debride edilebilir ve ülserin özelliklerine göre yara bakım ürünü kullanılabilir. • Ülserler, çok büyükse yapışkan olmayan adaptör / torba kullanılması uygundur.



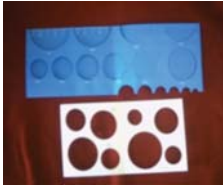



Tablo 2. Peristomal cilt komplikasyonları (devamı).

Komplikasyon	Olası Nedeni/Nedenleri	Belirti ve Bulgular	Girişimler
Peristomal varisler (Kaput medusa) 	<ul style="list-style-type: none"> • Portal sistemik shunt; portal hipertansiyonu olan kişilerde mezenterik ven ağındaki yüksek basınç abdominal duvar venlerinde genişlemeye sebep olur. • Varis gelişmiş olan venler, mukokütanoz birleşim yerinde kanayabilir. 	<ul style="list-style-type: none"> • Stoma çevresinde mavimsimor renk değişikliği; alana basınç uygulandığında renk açılır ve düzensiz küçük kan damarları belirginleşir. 	<ul style="list-style-type: none"> • Altta yatan neden belirlenerek tedavisi başlatılır. • Kanama durumunda; doğrudan basınç, gümüş nitrat gibi hemostatik ajanlar, koterizasyon, skleroterapi, mukokütanoz ayırma ve nadiren stomanın yerinin değiştirilmesi uygulamaları yapılır. • Adaptör / torba ciltten nazıkçe çıkartılır. • Peristomal cilt zedelenmeden temizlenir. • Güçlü yapıştırıcısı olan adaptör / torba kullanılmaz. • Hasta, cilt bakımı, adaptörün / torbanın değiştirilmesi ve kanama kontrolü konusunda eğitilir.




Kaynak.^{1-3,8,11-21}**Tablo 3.** Stoma bakım malzemeleri - ürünleri.

Malzemeler - Ürünler	Kullanım Amacı ve Özellikleri
Tek parçalı altı kapalı torba 	Adaptör ve torbanın bir arada olduğu sistemdir. Tek parçalı sistemin en önemli özellikleri, kullanımının kolay, oldukça esnek, rahat olması ve cildi korumasıdır. Düz, değişik derecelerde konveks, hazır kesilmiş, kesilebilir, kendinden filtreli, filtresiz, şeffaf ve opak çeşitleri vardır. Kolostomi için kullanımı uygundur. Hastanın adaptörün çapını kesmeye ilişkin (yaşlılık, gözlerin iyi görmemesi ya da adaptör kısmının kesilmesine ilişkin fiziksel kısıtlılık vb.) bir sorunu varsa hazır kesilmiş torbalar tercih edilmelidir. Torbanın 2/3'si dolunca torba çıkartılır ve yenisi takılır. Cildin çok fazla tahriş olmaması için tek parçalı bakım sistemleri günde en fazla üç defa değiştirilmelidir.
Tek parçalı boşaltılabilir torba 	Adaptör ve torbanın bir arada olduğu sistemdir. Düz, değişik derecelerde konveks, hazır kesilmiş, kesilebilir, kendinden filtreli, filtresiz, şeffaf ve opak çeşitleri vardır. Dışkıının yarı katı olduğu kolostomide ve iki parçalı sistemi uygulamakta zorlanan ileostomi vakalarında kullanılır. Hastanın adaptörün çapını kesmeye ilişkin (yaşlılık, gözlerin iyi görmemesi ya da adaptör kısmının kesilmesine ilişkin fiziksel kısıtlılık vb.) bir sorunu varsa hazır kesilmiş olanları tercih edilmelidir. Torbanın 2/3'si dolunca alt ucundaki klemp açılarak çıktı tuvalete boşaltılır. Torbanın ciltte kalma süresi 48 saattir. Bazı torbaların kendinde klempli bazıları ise ayrıca klemp kullanılmasını gerektirmektedir.
İki parçalı sistem 	Torba ve adaptör ayrı parçalar halindedir. Adaptörün düz, değişik derecelerde konveks, hazır kesilmiş, kesilebilir çeşitleri torbaların ise altı kapalı, boşaltılabilir, kendinden filtreli, filtresiz, şeffaf ve opak çeşitleri vardır. İleostomi için en uygun sistemdir. İleostomi vakalarında torba olarak alttan boşaltılabilir olanlar tercih edilebilir. Herhangi bir dışkı sızıntısı ve adaptörün altında kaşınma, yanma vb. bir sorun olmadıkça adaptörler ciltte 3-7 gün kalabilir. Altı kapalı torbaların 2/3'si doldukça atılır, alttan boşaltılmalı torbalar ise 2/3'si doldukça boşaltılır ve 48 saatte bir değiştirilir. İki parçalı sistemde adaptör çok sık değiştirilmediği

Tablo 3. Stoma bakım malzemeleri - ürünleri (devamı).

Malzemeler - Ürünler	Kullanım Amacı ve Özellikleri
	<p>için cildi koruyan bir sistemdir. Torbayı boşaltmadan önce açık olan alt uç 3 cm kadar dışa doğru kıvrılmalıdır. Böylece bu bölümün dışkı ile bulaşması önlenir ve hijyenik bir kapama sağlanır. Torba boşaltıldıktan sonra alt kısmı tuvalet kâğıdıyla iyice temizlenmeli ve kurulanmalıdır. Bu torbaların filtresiz, aktif karbon filtreli hava filtresi içeren türleri vardır.</p>
<p>Kıvrık uçlu makas</p> 	<p>Adaptörün, stomanın çapına uygun kesilmesi için kullanılır. Adaptörün çapının düzgün kesilmemesi ve adaptörün kenarında oluşan çıkıntılar stomayı zedeler.</p>
<p>Stoma ölçüm cetveli</p> 	<p>Stomanın çapının belirlenmesinde kullanılır. İnce kartondan yapılmış olan bu kâğıt cetveller, ostomi adaptör / torbalarının kutularının içinden çıkar. Ölçüm cetvelleri tek kullanımlık olup hastaya özgü kullanılmalıdır.</p>
<p>Korse</p> 	<p>Ameliyattan sonra hekime danışmadan korse kullanılmamalıdır. Stomalara uygun kesilmiş açıklığı bulunan korseler üretilmiştir. Korse hastanın vücut ölçülerine uygun olmalı ve ostomi adaptörünün çapına uygun açıklığı bulunmalıdır. Korse giyilirken kıvrım yapmamasına dikkat edilmelidir. Korsenin oluşturduğu kıvrımlar abdomende basınç ülserine yol açabilir.</p>
<p>Kemer</p> 	<p>Kemer, saat 9 ve 3 hizasında torbaya destek sağlar. Yetişkinlere ve çocuklara uygun ölçülerde kemerler vardır. Kemer takıldıktan sonra uygun sıklıkta olup olmadığı kontrol edilmelidir. Hastanın cildi ile kemer arasında iki parmak konulacak kadar bir boşluk olmalıdır. Kemerin kıvrım yapmamasına dikkat edilmelidir. Kemerin oluşturduğu kıvrımlar basınç ülserine yol açabilir.</p>
<p>Macun</p> 	<p>Macun, adaptör ile stoma arasındaki boşlukları doldurarak torbanın yerinde kalmasını güçlendirir. Macun adaptörün yapışkan yüzeyindeki açıklığa uygulanır. Macun adaptöre sürüldükten sonra 1–2 dakika beklenerek içindeki alkolün uçması sağlanır. Macun ayrıca peristomal alandaki cilt kıvrımlarını doldurmak amacı ile cilde kullanılır.</p>

Tablo 3. Stoma bakım malzemeleri - ürünleri (devamı).

Malzemeler - Ürünler	Kullanım Amacı ve Özellikleri
<p>Pudra</p> 	<p>Pudra, hassas, soyulmuş ve nemli deride koruyucu ve emici bir tabaka oluşturur. Sıvı ile temas ettiğinde yapışkan bir jel şeklini alır. Mukokütanöz birleşme yerinin iyileşmesine yardımcı olur. Pudra kullanıldığında torbanın güvenli bir şekilde yapışmasını sağlamak için pudranın fazlasının ciltten uzaklaştırılmalıdır. Pudranın kutusu baş ve işaret parmak arasında sıkıştırılıp gevşetilerek istenilen bölge üzerine dökülür.</p>
<p>Bariyer krem/ film</p>	<p>Bariyerler cildi, sıvı, yapışkan, sürtünme ve inkontinansın etkilerinden korur. Bağırsak içeriğinin peristomal ciltle temasını önler ve torbanın yapıştırılabileceği uygun bir yüzey sağlar. Bariyerlerin normal ve uzun süre ciltte kalabilen çeşitleri vardır. Stoma için, spreya ya da mendil şeklindeki film formları kullanılmalıdır. Bütünlüğü bozulmuş ciltte zedelenmeye yol açacağı için alkol içeren bariyerlerin kullanılması önerilmez.</p>
<p>Koku gidericiler</p> 	<p>Kokunun kontrol edilmesine yardım eder. Eğer torba deodorantı kullanılacaksa en iyi yöntem deodorantı boş torbanın alt yarısına yerleştirmektir. Kokuyu kontrol etmek için oral veya spreya şeklindeki preparatlar ya da kömür içeren filtreler kullanılır. Filtrelerin kullanım süreleri genellikle 12–24 saat arasında değişmektedir. Bazı torbalar kendinden filtrelidir. Kendinden filtrelili olmayan torbaları uygulamadan önce filtre, ostomi torbasının sağ ya da sol üst tarafına yapıştırılır. Daha sonra filtre orta noktasından birkaç kez torbayı da delegecek şekilde toplu iğne ile delinir.</p>
<p>Çözücüler</p> 	<p>Çözücüler, adaptörün / torbanın kolay çıkartılmasına yardımcı olurlar. Adaptör, torba, flaster, hidrokolloid pansuman gibi malzemelerin ciltten çıkartılmasının ardından kalan yapışkan artıklarının temizlenmesinde kullanılır. Çözücülerin çoğu petrol kaynaklıdır, sıvı ve mendil şeklinde çeşitleri vardır. Cildin tahriş olmasını önlemek için çözücüler kullanıldıktan sonra cilt iyice durulanmalıdır.</p>
<p>Torba kılıfı</p>	<p>Cilt ve torba arasındaki nemi kontrol eder. Torbanın görülmesini engelleyerek beden imajını güçlendirebilir. Yetişkin ve pediatrik ölçüleri mevcuttur.</p>
<p>İç çamaşırı ve mayo</p>	<p>Stomalı bireyler için özel üretilmiş iç çamaşırı ve mayolar mevcuttur. Bu ürünlerin ostomi torbasının içine yerleştirilebileceği gizli bir cebi var. Torbanın daha az görülmesini sağlayarak destek sağlar, böylece beden imajını güçlendirir. Çeşitli tipleri ve bedenleri mevcuttur.</p>

Kaynaklar

1. Herlufsen P, Olsen AG, Carlsen B, Nybaek H, Karlsmark T, Laursen TN. et. all. Study of peristomal skin disorders in patients with permanent stomas. *British Journal Of Nursing*, 2006;15(16): 854-862.
2. Husain SG, Cataldo TE. Late stomal complications. *Clin Colon Rectal Surg*. 2008Feb;21(1):31-40.
3. Kaan BR. Early Stomal Complications. *Clin Colon Rectal Surg*. 2008;21(1):23-30.
4. Persson E, Berndtsson I, Carlsson E, Hallén AM, Lindholm E. Ostomy related complications and ostomy size - a two year follow-up. *Colorektal Dis*. 2009, June 10.
5. Metcalf C. Stoma care: empowering patients through teaching practical skills. *British Journal of Nursing* 1999;8:593-600.
6. Bulk VDR. Stomatherapy. *Rev Med Brux* 2001; 22:A228-33.
7. Tooth PE. Ostomy care and rehabilitation in colorectal cancer. *Seminars in Oncology Nursing* 2006;22:174-177.
8. Karadağ A, Menteş B, Ayaz S, İrkörcü O, Alabaz Ö. Kolostomili ve İleostomili Hastaların Bakımına Yönelik Rehber Kitap, 1st Ed. 1. Ayhun Ofset, Ankara, 2003.
9. Kilpatrick JA, Ostomy Care. In: Perry AG, Potter PA (Eds.) *Clinical Nursing Skills Techniques*, 6th Ed. 146-1177, Elsevier Mosby, St. Louis, Missouri, 2006.
10. Unti J A, Abcarian H, Pearl R K, et al. Rodless end-loop stomas: seven-year experience. *Dis Colon Rectum*. 1991;34:999-1004.
11. Mahjoubi B, Moghimi A, Mirzaei R, Bijari A. Evaluation of the end colostomy complications and the risk factors influencing them in Iranian patients. *Colorektal Dis*. 2005;7:582-587.
12. Colwell JC "Stomal and Peristomal Complications" *Fecal and Urinary Diversions Management Principles*. Colwell JC, Goldberg MT, Carmel JE (Ed). 308-325, Mosby, 2004.
13. Erkoçak EU, Alabaz Ö, Karadağ A, "Stoma" Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları" Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D(Ed). 1. Baskı 309-329 Türk Kolon ve Rektum Derneği Yayını, 2003.
14. Karadağ, A., "Stoma ve Yara: Hemşirelik Bakımı", Kolon ve Rektum Cerrahisinde Güncel Tedavi. Fazio VW., Church JM., Delaney CP Akçal T. ve Buğra D. (Çev. Ed.), 1. Baskı, 579-590, Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti, İstanbul, 2006.
15. Karadağ A. Stoma ve Yara: Hemşirelik Bakımı. In: Fazio VW, Church JM, Delaney CP (Eds.) Akçal T. ve Buğra D (Çev Eds.) *Kolon ve Rektum Cerrahisinde Güncel Tedavi 1st. Ed.* 579-590, Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti, İstanbul, 2006.
16. Loehner D, Casey K, Schoetz DJ. Peristomal dermatology. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 2002; 15(3): 209-214.
17. Nicholls R.J. Surgical Procedure. In: *Stoma Care Nursing a Patient-Centered Approach*. Eds. Myers C, Thomson JPS. London 1996 90-123.
18. Park J J, Del Peno A, Orsay C P, et al. Stomal Complications: the Cook County experience. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:1575-1580
19. R. B. Turnbull School of WOC Nursing Education Kurs Notları, Temmuz-Ağustos 2010, Cleveland, USA.
20. Woo KY, Sibbald RG, Ayello EA, Coutts PM, Garde DE. Peristomal Skin Complications and Management. *Advances in Skin and Wound Care*, 2009;22(11):522-532.
21. <http://www.ostomysupport.info/ostomynetworkwindsor/common.html>, Ostomy Common Problems. Erişim tarihi: 27 Kasım 2010.

- Dombal FT. Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988;144:31-34.
74. Sachar DB, Wolfson DM, Greenstein AJ, Goldberg J, Styczynski R, Janowitz HD. Risk factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1983;85:917-921.
75. Froehlich F, Juillerat P, Pittet V, Felley C, Mottet C, Vader JP, Michetti P, Gonvers JJ. Maintenance of surgically induced remission of Crohn's disease. *Digestion* 2007;76:130-135.
76. Le'mann M. Review article: can post-operative recurrence in Crohn's disease be prevented? *Aliment Pharmacol Ther* 2006(Suppl 3):22-28.
77. Bordeinou L, Stein SL, Ho VP, Dursun A, Sands BE, Korzenik JR, Hodin RA. Immediate versus tailored prophylaxis to prevent symptomatic recurrences after surgery for ilececal Crohn's disease? *Surgery* 2011;149:72-78.
78. Regueiro M. Management and prevention of postoperative Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1583-1590.

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI ve FERTİLİTE İLİŞKİLERİ

Dr. Dursun Buğra

VKV Amerikan Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul

GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının (İBH) tıbbi tedavileri sırasında veya ameliyat girişimleri sonrasında cinsel yaşam, doğurganlık, gebe kalma, doğum, doğum sonrası bağırsak işlevleri konuları dünya literatüründe nadiren yer almaktadır. Mevcut çalışmalar az sayıda hasta gruplarını içermektedir, çoğunlukla retrospektiftir ve bilimsel düzeyleri ortalamanın altında olarak değerlendirilmektedir.¹ Bu araştırmalar genellikle hastalara gönderilen anketlerle yapılmakta ve yanıt oranları düşük olduğu için de tüm hastaların temsili mümkün bulunmamakta, dolayısıyla sonuçlarda bias olasılığı yüksek çıkmaktadır. Diğer taraftan bazı çalışmalarda takip süreleri kısa kalmakta, özellikle doğum sonrası işlevsel sonuçları değerlendirmekte yetersizlik ortaya çıkmaktadır. Etik açıdan gebelerde prospektif randomize çalışma yapma imkanı olmayacağı için sonuçlar mevcut sınırlı verilerin ışığı altında değerlendirilmektedir. Elinizdeki kitapta İBH farklı bölümlerde değişik yönleri ile incelenirken, bu hususların da gözden geçirilmesi gereği duyulmuştur. İBH'ya yakalanan kişiler genellikle genç yaş grubunda, cinsel yönden aktif yaşamları olan hastalardır. İlaç tedavisi ya da ameliyatların hastaların dölleme, dölleme ya da doğurganlık, idrar yolu ve mesane işlevleri üzerindeki etkileri bu bölümün konularını oluşturacaktır.

TANIMLAR

Konunun daha iyi anlaşılması amacıyla, bölümde sıkça kullanılacak bazı terimler hakkında önceden tanımlama yapılması uygun bulunmuştur.^{1,2} Aşağıda verilen terimlerden birden çok yönüyle yararlandırıldığı dikkat çekecektir.

Fertilite (doğurganlık): Tedavi öncesi veya sonrası gebelikler, in vitro fertilizasyon sayıları, gebe kalmak istemeyen kadınlar, düşükler, gebeliğin istemli sonlandırılması.

İnfertilite: Bir yıllık korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınmaması.

Cinsel işlev: Disparöniya, vajinal akıntı, cinsel ilişki sırasında dışkı kaçağı korkusu, cinsel ilişki sırasında zevkle birlikte ağrı duyulması, cinsel doyum, ereksiyon ve/veya ejakülasyon kusurları.

İdrar yolu ve mesane işlevleri: İşeme sıklığı, tam boşalamama hissi, gece işemesi, idrar kaçağı, işerken yanma hissi.

Gebelik ve poş işlevleri: Gündüz/gece dışkılama sıklığı, gündüz/gece dışkı kaçağı, ped kullanımı, poş komplikasyonları, gebeliğe bağlı poş komplikasyonları.

Doğum ve poş işlevleri: Bebeğin doğum tartısı, doğumun süresi, gebelik/doğum komplikasyonları, normal doğumların ya da sezaryenlerin sayısı, doğum sonrası poş işlevleri.

Bebeğin doğum tartısı: Düşük doğum tartısı 2500 g'ın altı, çok düşük doğum tartısı ise 1500 g'ın altı olarak kabul edilir.

Spontan düşük: Yirmi haftalık gebelik öncesinde fötüsün spontan olarak kaybedilmesidir.

İBH ve fertilité

Yirmi beş yıl önce yapılan çok uluslu bir Avrupa çalışmasında İBH ile gebelik sayılarındaki azalma arasında bir ilişki kurulmuştur.³ Bu sonucun hastanın cinsel arzularının gerilemesine, gebe kalınmaması yönündeki tıbbi önerilere, bebek sağlığı hakkında duyulan kaygılara ve istemli infertiliteye bağlı olduğu öngörülmüştür. Aslında gebelikten istemli korunma göz ardı edildiğinde, ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığında (CH) fertilitenin normal toplumdakinden daha farklı olmadığı ortaya çıkmıştır.⁴ Günümüzde tıbbi tedavi ile takip edilen İBH olgularında kadın ya da erkek farkı olmaksızın, dölleme veya dölleme konularında normal topluma yakın sonuçlar elde edildiği bilinmektedir.^{4,5}

Gebe kalmakta bir sorun olmamasına karşın gebelikler İBH'dan etkilenmektedir. Erken doğumlara ve düşük tartılı bebeklere sık rastlanmaktadır. Bu risklerin hastalık aktivitesi ile bağlantılı olduğu öne sürülmektedir. Aktif İBH'da, özellikle de CH'da spontan düşüklüklerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir.⁶⁻¹⁰ Diğer taraftan gebelik sırasında ortaya çıkabilecek toksik megakolon veya fulminan kolit sırasında bebeğin kaybedilmesi riski bulunmaktadır.¹¹

Gebelik nedeniyle İBH nükslerinin arttığını söylemek mümkün değildir.¹² 5-ASA bileşikleri gebelerde güvenle kullanılmaktadır, spontan düşük oranını arttırdığı gözlenmemiştir.¹³ Danimarka'da yapılan bir epidemiyoloji araştırmasında, gebe kalmadan hemen önce, gebeliğin ilk 3 ayında ya da tüm gebelik boyunca 5-ASA bileşiklerini kullanmak durumunda kalan kadınlar ile, gebelik öncesi ya da sırasında hiç ilaç kullanmayan kadınlar karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, gebeliklerinde 5-ASA kullanmak durumunda kalan kadınlarda erken doğum ya da gebeliğin son 12 haftasında ölü doğum riskinin arttığı gözlenmiştir. Ancak malformasyon riski bulunmamıştır.¹⁴

Sulfasalazin folik asit antagonisti olduğu için, aslında teorik olarak artmış doğumsal malformasyon riski (örneğin nöral tüp defektleri) taşımaktadırlar. Folik asit

desteği ile birlikte verildiğinde teratojen etki gözlenmemektedir.¹⁵ İBH tedavisinde kortikosteroidler güvenle kullanılmaktadır. Prednizolonun plasentadan geçişinde zorluk olduğu için gebelikte özellikle tercih edilmesi önerilmektedir.^{4,10} Azatiyoprin, 6-merkaptopurin gibi purin metabolizmasını etkileyen immunosupresör ilaçların gebeliğe olumsuz etkileri gösterilmemiştir.^{16,17}

Bununla birlikte, sınırlı deneyim nedeniyle, zorunluluk olmadığı takdirde bu ilaçların gebelikte kullanımı pek benimsenmemektedir. Metotreksat ise teratojen ve düşük yapıcı etkileri nedeniyle gebelik döneminde kullanılmamalıdır.^{4,10,17}

İBH puberteyi geciktirebilir ve belki de doğurganlık üzerinde minimal bir etkisi olabilir. Ancak günümüzde İBH'ya bağlı infertilite doğrudan hastanın genel durumu ile değil, çoğunlukla ameliyat girişim sonrasında ortaya çıkan sekeller nedeniyle dolaylı olarak bağlantılı bulunmaktadır. Retrospektif çalışmalarda doğurganlık veya dölleme işlevlerinin çoğunlukla ameliyat girişimler sonrasında, özellikle de restoratif prokto-kolektomi (RPK) takiben bozulduğu üzerinde durulmaktadır.

*Olsen ve arkadaşlarının*¹⁸ 290 hasta üzerinde yürüttükleri ve 5 yıllık takip içeren çalışmalarında, tıbbi tedavi gören ülseratif kolitli kadınların doğurganlıkları normal toplumla aynı hıza sahipken, ameliyat geçirenlerde doğurganlıkta %80 azalma gözlenmiştir. Bir başka çalışmada İBH nedeniyle ameliyat geçiren kadınlarda yüksek oranda adet bozuklukları (%58) ve infertilite (%25) gözlenmiştir.¹⁹ Araştırmacılar infertilite ile yumurtlama olmaması (kronik hastalık stresi, beslenme bozukluğu), tubaların ameliyat girişim sonrası tıkanması ve kişinin cinsel isteğinin azalması (disparöniya, dışkı kaçağı kaygısı) arasında bağlantı olasılığı üzerinde durmuşlardır.

İBH'ya yönelik ameliyat girişimler sonrasında fertilité

Kadınlarda İBH ameliyatsi (RPK) sonrası dölleme olasılığının azalması 21 kadın üzerinde histerosalpingogram ile araştırılmıştır. Olguların %52'sinde (12 olgu) Fallop tüplerinde tek ya da iki taraflı tıkanıklık saptanmıştır.²⁰ Benzer şekilde ülseratif kolitli 12 ve Crohn hastalığı bulunan 9 kadında proktokolektomi ve uç ileostomiye takiben Fallop tüplerinin durumu araştırılmıştır.²¹ Olguların %52'sinde tüplerde

tek ya da iki taraflı tıkanıklık bulunmuştur. Ayrıca toplam 21 olgunun 20'sinde (%95) Fallop tüplerinin pelvis tabanına yapıştığı belirlenmiştir. Poş ameliyatı yapılsın ya da yapılmıyorsa, tüplerde benzer oranlarda tıkanıklık olduğu bu çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak bütün karın ve pelvis ameliyatlarının benzer şekilde sonuçlanacağını söylemek mümkün değildir. Örneğin familial polipozis kolili kadın hastalarda fertilitate, total kolektomi ve ileo-rektal anastomoz sonrasında normal toplumdakine benzer bir seyir gösterirken, hastalara RPK yapıldığında anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur.²² Başka bir çalışmada, proktokolektomi ve uç ileostomi ile tedavi edilen ülseratif kolitli hastalarda ameliyat öncesi gebe kalma oranı %72 olarak saptanmışken, bu oran ameliyat sonrası dönemde %37 bulunmuştur.²³

Karın ameliyatlarından sonra gebe kalma oranlarındaki düşüşleri sadece Fallop tüplerinde tıkanma ve yapışıklık oluşumu varsayımı ile açıklamak mümkün değildir. Ayrıca geçirilmiş toplam karın ameliyatı sayıları, ameliyat sonrası bağırsak yapışıklığı gelişip gelişmediği, ameliyat sonrası pelvik sepsis öyküsü, sigara kullanılıp kullanılmadığı, hastanın yaşı da göz önüne alınmalıdır. Şurası çok iyi bilinmektedir ki kadınlarda 30-35 yaş sonrası fertilitate giderek anlamlı düşüşler gözlenmektedir.

Ülseratif kolit veya Crohn hastalığına yönelik ameliyatlar son yıllarda giderek artan sıklıkta laparoskopik yöntemle gerçekleştirilmektedir.²⁴⁻²⁶ Genel olarak laparoskopi sonrası açık ameliyata oranla daha az karın içi yapışıklık görülmektedir.²⁷ Bu özelliğin, RPK sonrası kadınlarda gözlenen infertilite sorunlarına çözüm olup olamayacağı konusunda geniş serilerin uzun dönem sonuçlarını beklemek gerekecektir. Yine genç kadınların pelvis ameliyatlarını takiben bölgeye yapışıklık önleyici maddelerin yerleştirilmesinin fertilitate yararları üzerinde ayrıntılı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.^{28,29}

Cornish ve arkadaşları tarafından yapılan derlemede ülseratif kolitli kadın hastalarda RPK sonrası cinsel işlevler, işeme işlevleri, fertilitate, gebelik ve doğum arasındaki ilişki araştırılmıştır. Literatürden seçilerek derlemeye alınması uygun bulunan 22 çalışmada toplam 1.852 kadın incelenmiştir. Fertilitenin, RPK öncesinde gebe kalmış bulunan hastalarda %40, RPK sonrası gebe kalanlarda ise %29 oranında azaldığı saptanmıştır. Bu

sonuçlara bakarak fertilitenin genel topluma göre daha düşük bulunduğu belirtilmiştir. Nedenlerinin çok net olmadığı, ancak pelvis içi yapışıklıkların tubaları ve overleri örterek etkiyebileceği varsayımı öne sürülmüştür.

Bazı kadın hastalar RPK sonrası kendi istekleriyle gebe kalmamaktadırlar, bu oran da azımsanmayacak kadar yüksektir (%37). Bu tercihin nedenleri çok net belirtilmemekle beraber, hekimlerinin önerisi, ameliyatı ileri yaşta geçirmek ya da zaten yeterince çocuk sahibi olmak sayılabilir. Diğer taraftan RPK sonrası spontan düşüklere de sıklıkla rastlanmaktadır. RPK geçirmiş hastalarda in vitro fertilizasyon (İVF) sonrası gebe kalma oranı İVF için başvuran normal toplumdaki diğer kişilere benzer şekilde %30 civarında bulunmuştur.² Bu durumda RPK sonrası gebe kalmakta zorluk çeken kadınların İVF tedavisine yönlendirilmeleri mantıklı sayılmaktadır.

*Waljee ve arkadaşlarının*³⁰ yaptıkları bir metaanalizde 8 çalışma değerlendirmeye alınmış ve ülseratif kolitli hastalarda RPK sonrası göreceli infertilite riski araştırılmıştır. RPK sonrası göreceli infertilite riski 3.17 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, tıbbi tedavi gören ülseratif kolitli hastalarda ortalama infertilite oranı %15 olarak saptanmışken, bu oran RPK geçiren kadınlarda %48'e çıkmaktadır.

*Johnson ve arkadaşlarının*²³ Kanada'da yürüttükleri çalışmalarında, tıbbi tedavi gören veya RPK geçiren ÜK'lı kadın hastalarda fertilitate oranları araştırılmıştır. Tıbbi tedavi gören kadınlarda infertilite %13.3 iken, bu oran RPK geçiren kadınlarda %38.6 olarak bulunmuştur. Genel toplumda infertilite oranlarının Kanada'da %8.5, Amerika Birleşik Devletleri'nde %10.2, İngiltere'de yaklaşık %14 olarak bildirildiği göz önüne alınırsa, RPK sonrası fertilitenin anlamlı olarak yükseldiği kabul edilmektedir.³¹⁻³³

Finlandiya kökenli bir çalışmada ülseratif kolit nedeniyle RPK yapılan kadınlar ile aynı yaş aralığındaki appendektomi (kontrol grubu) geçiren kadınlar arasında ameliyat öncesi ve sonrası fertilitate oranları değerlendirilmiştir.³⁴ İki yıllık deneme sonrası doğal yolla gebe kalma oranı RPK grubunda %67 iken, appendektomi grubunda ise %82 olarak bulunmuştur. RPK grubundaki kadınlar appendektomi grubundakilere oranla daha sık infertilite tedavisi görmüşlerdir. (sırasıyla %24'e karşı %10) Çalışma sonunda RPK grubundaki kadınların %72'sinin, kontrol grubundaki kadınların ise %88'inin

doğum yaptıkları saptanmıştır. Bu oran literatürde RPK sonrası en yüksek doğum oranlarından birini oluşturmaktadır. Muhtemelen başarılı İVF çalışmalarının etkisi de bu yüksek değere ulaşılmasını sağlamıştır. Doğumda yöntem olarak RPK grubundaki kadınların %53'ü sezaryeni tercih ederlerken, kontrol grubunda bu oran %25 olarak bulunmuştur. Vajinal yolla doğumlar sırasında gelişebilecek gizli sfinkter yaralanmalarının %20 ile 35 arasında değiştiği, ancak inkontinens belirtilerinin menopoz sonrasında ileri yaşlarda ortaya çıktığı bilindiği için, RPK geçirmiş hastalarda sezaryen ile doğum tercihi bir yere kadar makul karşılanmaktadır.^{35,36}

İngiltere'den yapılan güncel bir yayında ülseratif kolit ameliyatı ile yoğun bir şekilde ilgilenen 2 merkezin ortak sonuçları değerlendirilmiştir.² RPK geçirmiş olan 790 kadından 306'sı (%38.5) ankete yanıt vermiştir. Bunlardan 138'i (%45) sadece RPK öncesi, 16'sı (%5.2) hem RPK öncesinde, hem de sonrasında, 17'si (%5.5) ise sadece RPK sonrasında gebe kalmıştır. 135 (%44) kadın ise hiç gebe kalmamıştır. RPK öncesinde ve sonrasında gebe kalan kadınlarda gebelik süresince gelişebilecek bazı komplikasyonlar incelenmiş, erken ve geç fetus kayıpları, ektopik gebelik, spontan düşük, elektif abortus açısından bir farklılık gözlenmemiştir. RPK öncesi gebe kalan kadınların doğum tercihi %75 oranında vajinal yol iken, RPK sonrasında ise kadınların %65'i sezaryen ile doğumu seçmişlerdir.

İBH ve erkekte infertilite

İBH'da dölleme sorunu sadece kadında değil, erkek tarafında da gözlenebilir. İBH'nın doğrudan etkisi birden çok etkene bağlı olmakla birlikte, tıbbi tedavinin erkekte dölleme işlevini azalttığı daha aşikardır.³⁷ Sulfasalazin kullanan erkek hastalarda oligospermi, teratozoospermi, astenozoospermi gibi meni değişiklikleri gözlenmiştir. İlacın sulfapiridin bölümüne bağlı olan bu olumsuzluklar, ilacın kesilmesini takiben gerilemektedir. Sulfapiridin eki içermeyen yeni nesil 5-aminosalisilik asid (5-ASA) bileşiklerinde sperm üzerinde olumsuz yan etkiler görülmediği için, çocuk isteyen çiftlerde bu ilaç grubu önerilmelidir. İlaç tedavisi sonucunda gelişebilen erkek infertilitesi intrasitoplazmik sperm injeksiyonları ile aşılabılır.³⁸

Genç erkek hastalarda İBH veya polipozis koli için yapılan RPK sırasında hipogastrik sinirlerin ve pelvik pleksusun dikkatlice korunması gerekmektedir.

Proktokolektomi sırasında pelvik sempatetik ve parasempatik sinir pleksuslarının zedelenmesi halinde kadınlarda ve erkeklerde cinsel işlevlerde ve işeme işlevlerinde sorunlar görülebilmektedir. Sinir hasarı sonucu gelişebilecek ereksiyon ya da ejakülasyon kusurları doğal yolla döllemeyi imkansız hale getirebilir. RPK geçirmiş erkekte normal yolla döllemede kusurunun bulunduğu durumlarda farklı dölleme yöntemlerine başvurulabilir.

İBH'ya yönelik ameliyat girişimler sonrasında cinsel ve üriner işlevler, doğum sorunları

Kadınlarda cinsel işlevlerdeki sorunlar sinir hasarına ya da pelvis anatomisinin değişmesine bağlı gelişir. RPK sonrası disparöniya %8 ile 25 oranında artış göstermektedir. Disparöniyanın göreceli olarak artmasına rağmen genel cinsel doyuma değişiklik gözlenmemektedir. Bu sonucun genel sağlık durumunun düzelmesini izleyen libido artışına bağlı olması muhtemeldir.

RPK sonrası idrar yollarına ya da mesaneye bağlı işeme kusurları nadir görülmektedir. Erken ameliyat sonrası dönemde görülebilen mesane atonileri, mesanede uzun süreyle kateter bırakılması veya mesane kontraksiyonlarını uyaracak ilaçların kullanılması ile giderilmektedir.

RPK sonrası gebe kalan kadınlarda fetusa yönelik risk artışı gözlenmez, poşa bağlı komplikasyonlar da nadir görülür. Ancak gün içinde dışkı kaçağı ve ped kullanma ihtiyacı özellikle son trimesterde artabilir. Poş işlevleri doğumdan 6 ay sonra, gebelikten önceki düzeyine geri döner.³⁹

RPK sonrası hangi yöntemle doğum yapılması gerektiği yönünde görüş birliği yoktur. RPK geçirmiş hasta grubunda normal topluma göre daha sık oranda sezaryene başvurulduğu gözlenmektedir. Bu tercihte anal sfinkterlere ve poşa yönelik travmanın sezaryen sırasında daha az olacağından hareketle, inkontinensin da az görüleceği varsayımı rol oynamaktadır.⁴⁰ Diğer taraftan perinede skar saptanması veya perinenin sert olması durumunda sezaryenin tercih edilmesi gerekir. *Cornish ve arkadaşlarının* derlemesinde, vajinal yolla doğumun poş işlevlerinde bozulmaya yol açmadığı belirlenmiştir.

Özetle, ameliyat girişim geçirmemiş hastalarda infertilite riski aktif Crohn hastalığında ülseratif

kolitilere göre daha yüksek bulunmaktadır. Gebe kalmak isteyen İBH'lı kadınların bu arzuları önlenmemelidir, çünkü sonuçlar genellikle iyidir ve annenin hastalığı gebelik nedeniyle alevlenmemektedir. Ancak yüksek hastalık etkinliği düşük bebek tartısına, erken doğumlara ve spontan düşüklere neden olabileceği için, gebeliğin hastalığın inaktif olduğu dönemlere rastlatılması önerilmektedir. Ameliyat geçirecek kadınlarda ameliyat sonrası infertilite riski ortaya çıkabileceği için, bu risk ve olası diğer üreme yöntemleri ameliyat öncesinde hastalarla ve aileleri ile ayrıntılı olarak tartışılmalıdır. RPK sonrası gebe kalmak isteyen ancak normal yollarla bunu başaramayan çiftlerin fertilite ile ilgilenen bir doğum uzmanına yönlendirilmesi gerekmektedir. Bu konuda hem ailelerin hem de aile hekimlerinin, cerrahların ve doğum uzmanlarının bilgileneşine

ihtiyaç vardır.

Tıbbi tedavi uygulanan ülseratif kolitli kadın hastalarda, RPK geçirenlere göre fertilite kusurlarına daha az rastlanmaktadır. RPK sonrası disparöniya sık görülmektedir, ancak bu sorun genelde cinsel yaşamı olumsuz yönde etkilememektedir. RPK sonrası işeme sorunları sık değildir. En sık tartışılan konu RPK sonrası gebe kalan kadınların hangi yolla doğum yapacak olmaları ve doğumun poş işlevleri üzerindeki etkileridir. Perinesinde nedbe bulunan, sert yapıdaki perineye sahip olan kadınlarda ya da obstetrik açıdan gerek duyulan durumlarda sezaryen tercih edilmelidir. RPK tek başına sezaryen endikasyonu olamaz. Bu nedenle doğumun hangi yolla yapılacağına karar verilmesi aşamasında doğum uzmanı ve cerrah bir araya gelerek gebeyi aydınlatmalı ve karar sonrası onam alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Cornish JA, Tan E, Teare J, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: A systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1-11.
2. Cornish JA, Tan E, Singh B, et al. Female infertility following restorative proctocolectomy. *Colorectal Disease*, June 2011; doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02694.x
3. Mayberry JF, Weterman IT. European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group. *Gut* 1986;27:821-5.
4. Beaulieu DB, Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am* 2011;40:399-413.
5. Ording Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002;122:15-9.
6. Gorgun E, Remzi FH, Goldberg JM, et al. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a study of 300 patients. *Surgery* 2004;136:795-803.
7. Anniciello AM, Tosti E. The impact of inflammatory bowel disease (IBD) and its treatment on the reproductive process. *Current Women's Health Reviews* 2007;3:107-12.
8. Elbaz G, Fich A, Levy A, Holcberg G, Sheiner E. Inflammatory bowel disease and preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90:193-7.
9. Dominitz JA, Young JC, Boyko EJ. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:641-8.
10. Mahadevan U. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2009;38:629-49.
11. Anderson JB, Turner GM, Williamson RC. Fulminant ulcerative colitis in late pregnancy and the puerperium. *J R Soc Med* 1987; 80:492-4.
12. Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease-a population based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:942-6.
13. Norgard B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen BA, Sorensen HT. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut* 2003;52:243-7.
14. Norgard B, Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:483-6.
15. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000;343:1608-14.
16. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;124:9-17.
17. Lewden B, Vial T, Elefant E, Nelva A, Carlier P, Descotes J. French Network of Regional Pharmacovigilance Centers. Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: results of a French collaborative study. *J Rheumatol* 2004;31:2360-5.
18. Ording Olsen K, Juul S, Berndtsson I, et al. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002;122:15-9.
19. Weber AM, Ziegler C, Belinson JL, et al. Gynecologic history of women with inflammatory bowel disease. *Obstet Gynecol* 1995;86:843-7.
20. Oresland T, Palmblad S, Ellstrom M, Berndtsson I, Crona N, Hulten L. Gynecologic and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis* 1994;9:77-81.
21. Asztely M, Palmblad S, Wikland M, Hulten L. Radiological study of changes in the pelvis in women following proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis* 1991;2:103-7.
22. Olsen KO, Juul S, Bulow S, et al. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003;90:227-31.
23. Johnson P, Richard C, Ravid A. Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1119-26.

24. Kessler H, Mudter J, Hohenberger W. Recent results of laparoscopic surgery in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2011;17:1116-25.
25. Wu XJ, He XS, Zhou XY, Ke J, Lan P. The role of laparoscopic surgery for ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:949-57.
26. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saecian K, Binion DG. Laparoscopic resection for inflammatory bowel disease: outcomes from a nationwide sample. *J Gastrointest Surg* 2010;14:58-65.
27. Indar AA, Efron J, Young-Fadok TM. Laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis reduces abdominal and pelvic adhesions. *Surg Endosc* 2009;23:174-7.
28. Lauder CIW, Garcea G, Strickland A, Maddern GJ. Abdominal adhesion prevention: still a sticky subject? *Dig Surg* 2010; 27:347-58.
29. Pados G, Venetis CA, Almaloglou K, Tarlatzis BC. Prevention of intra-peritoneal adhesions in gynaecological surgery: theory and evidence. *Reproductive BioMedicine Online* 2010;21:290-303.
30. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PDR. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55:1575-80.
31. Dulberg CS, Stephens T. The prevalence of infertility in Canada 1991-1992: analysis of three national surveys. The Royal Commission on New Reproductive Technologies, July 1992.
32. Stephen EH, Chandra A. Updated projections of infertility in the United States: 1995-2025. *Fertil Steril* 1998;70:30-4.
33. HFEA. The HFEA Guide to infertility. London: Human Fertilisation and Embryo Authority, 2007:1-50.
34. Lepisto A, Sarna S, Tiitinen A, Jarvinen HJ. Female fertility and childbirth after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg* 2007; 94: 478-82.
35. Pinta TM, Kylanpaa ML, Teramo KAW, Luukkonen PS. Sphincter rupture and anal incontinence after first vaginal delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:917-22.
36. Pollack J, Nordenstam J, Brismar S, Lopez A, Altman D, Zetterstrom J. Anal incontinence after vaginal delivery: a five-year prospective cohort study. *Obstet Gynecol* 2004;104:1397-402.
37. Moody GA, Probert C, Jayanthi V, et al. The effects of chronic ill health and treatment with sulphasalazine on fertility amongst men and women with inflammatory bowel disease in Leicestershire. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:220-4.
38. Sills ES, Tucker MJ. First experience with intracytoplasmic sperm injection for extreme oligozoospermia associated with Crohn's disease and 6-mercaptopurine chemotherapy. *Asian J Androl* 2003;5:76-8.
39. Juhasz ES, Fozard B, Dozois RR, Ilstrup DM, Nelson H. Ileal pouch-anal anastomosis function following childbirth. An extended evaluation. *Dis Colon Rectum* 1995;38:159-65.
40. Remzi FH, Gorgun E, Bast J, et al. Vaginal delivery after ileal pouch-anal anastomosis: a word of caution. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1691-9.

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI YAŞAM KALİTESİNİ NASIL ETKİLER

Dr. Türker Bulut¹, Dr. Nuray Akyüz²

¹*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul*

²*İstanbul Üniversitesi, Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi, İstanbul*

SAĞLIKTA YAŞAM KALİTESİ

Fiziksel, duygusal ve sosyal faaliyetlerin subjektif algısı yaşam kalitesi olarak tanımlanabilir. Dünya Sağlık Örgütü, yaşam kalitesini kişilerin yaşadıkları kültür ve değer sistemleri içinde amaçları, beklentileri, standartları ve kaygılarını gözетerek yaşamdaki yerlerinin algısı olarak tarif etmiştir. Bu geniş ölçekli kavramda kişilerin fiziksel sağlıkları, psikolojik durumları, bağımsızlık düzeyleri, sosyal ilişkileri, kişisel inançları ve yaşadığı çevreye özgü belirgin zorluklarla nasıl başettiği gibi faktörler yer alır. Çok boyutlu subjektivite içeren yaşam kalitesinde etkili duygular arasında, kendini iyi hissetme, yaşamdan sağlanan doyum sayılabilir. Her türlü işlevsellik de objektif endikatörleridir.

Sağlık hizmetlerinden ne kadar sağlık üretildiği sorusuna sağlıklı bir cevap verilmediği sürece yapılan tedavilerin ve harcanan kaynakların doğru kararlar olup olmadığını bilemeyiz. Değişik ihtisas alanlarında yapılan farklı işlemlerin etkin şekilde karşılaştırıldığı veriler oldukça azdır. Bir tedavi yönteminin topluma faydası iyi kalitede, masrafa değer ve uzun vadeli sağlıklı yaşam süreleri sağlaması ile ölçülmelidir. Yaşam kalitesini arttırmak, yaşam süresini arttırmak kadar önemlidir.

Yaşam kalitesini ölçmek amacıyla “Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi” (SİYK) skalaları geliştirilmiştir. Burada amaç hastalığın ve yapılan klinik işlemlerin kişinin sağlığı ve genel iyilik haline nasıl etki ettiğini ortaya koymaktır. SİYKde, hastalık ve tedavisi dışında kişinin genel durumu, diğer sağlık sorunları, yaşı ile yaşamdan beklentileri de hesaba katılmaktadır. SİYK skalaları genel ve hastalığa özgü olarak değişik şekillerde geliştirilmiştir. Genel SİYK skalaları içinde en sık kullanılanlardan biri “Kısa Form-36 (SF-36)” yaşam profilini fiziksel ve ruhsal boyutları, yaşam doluluk, duyu durumu, vücut ağrıları, genel sağlık, sosyal işlevler gibi değişik noktalardan tarif eder (Şekil 1). Tek indeks skor ölçümü ise ‘kazanılan kaliteli yaşam yıllarını’ hesaplamak amacıyla bazen negatif sonuç veren 0-1 skorlamasıyla yapılır. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi skor sistemlerinden biri seçilirken geçerlilik, güvenilirlik, hassasiyet, kullanılabilirlik ve yaygınlaşabilirlik gibi teorik ve teknik özellikleri göz önüne alınmalıdır. Bunlara örnek olarak EQ-5D (EuroQol), SF-6D (RAND-36/SF-36), HUI (Health Utilities Index Mark II/Mark III), Rosser-Kind İndeksi, AqoL (Assessment of Quality of Life) ve 15D sayılabilir. Hastalığa özgü yaşam kalitesi

Şekil 1. Dünyada sağlıkla ilgili yaşam kalitesini belirlemek amacıyla en sık kullanılan skalalardan biri olan 'Kısa Form-36' anketi.

SF-36 (Short From 36)

Adınız Soyadınız: _____ Hasta# _____

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Her hangi bir sorunun yanıtı hakkında emin değilseniz bile size en uygun yanıtı verin. Ayrıca 10 uncu sorudan sonraki boşluğa yorumlarınızı yazabilirsiniz.

1- Genel sağlık durumunuz hakkında aşağıdaki tanımlardan hangisi doğrudur? Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- Mükemmel
 Çok iyi
 İyi
 Orta (fena değil)
 Kötü

2- Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığınızda genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

- Bir yıl öncesinden çok daha iyi
 Bir yıl öncesinden biraz iyi
 Hemen hemen aynı
 Bir yıl öncesinden biraz daha kötü
 Bir yıl öncesinden çok daha kötü

SAĞLIK VE GÜNLÜK AKTİVİTELER

3- Aşağıdaki sıralar bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

	Evet, çok kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlı değil
a) Zorlu aktiviteler; örneğin bir masayı kaldırma, zor sporlara katılma vb	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Orta derecede aktiviteler; örneğin bir masayı kaldırma, elektrikli süpürgeyi itme, hafif sporlara katılma vb	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Ağır kaldırma ve yük taşıma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Çok sayıda merdiven basamağını çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Tek bir merdiven basamağını çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Öne eğime, çömelme veya diz çökme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) İki kilometreden çok yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Bir kilometre yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) 100 metre yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) Kendi başına banyo yapma ve giyinme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Şekil 1. Dünyada sağlıkla ilgili yaşam kalitesini belirlemek amacıyla en sık kullanılan skalalardan biri olan 'Kısa Form-36' anketi.

4- Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.

	Evet,	Hayır
a) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (aşırı efor gösterdiniz mi?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5- Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında duygusal sorunlar nedeniyle (depresyon veya sıkıntı gibi nedenlerle) aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.

	Evet,	Hayır
a) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Çalışma veya diğer aktivitelerinizi her zamanki gibi dikkatlice yapabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6- Son 4 hafta içinde fizik sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sizin ailenizle, arkadaşlarınızla, komşularınızla olan sosyal ilişkilerinizi ne ölçüde etkiledi?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- Hiç etkilemedi
- Çok az
- Orta derecede
- Epeyce
- Çok fazla

7- Son 4 hafta içinde ne kadar ağrınız oldu?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- Hiç olmadı
 - Çok az
 - Az
 - Orta derecede
 - Çok
 - Pek çok
-

Şekil 1. Dünyada sağlıkla ilgili yaşam kalitesini belirlemek amacıyla en sık kullanılan skalalardan biri olan 'Kısa Form-36' anketi.

8- Son 4 hafta içinde ağrınız sizin normal çalışmanızı ne kadar etkiledi (hem ev dışında, hem de ev işi olarak)?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- Hiç etkilemedi
 Biraz etkiledi
 Orta derecede
 Çok
 Pek çok

GENEL SAĞLIK

9- Aşağıdaki cümlelerin sizin için ne kadar doğru veya yanlış olduğunu belirtiniz.

Her bir soruya tek bir yanıt veriniz.

	Kesinlikle Doğru	Çoğunlukla Doğru	Emin Değilim	Çoğunlukla Yanlış	Kesinlikle Yanlış
a) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Sağlığım mükemmel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DUYGULARINIZ

10- Aşağıdaki sorular duygularınızı ve son bir ay içinde nasıl olduğunuzu anlamak için düzenlenmiştir. Her bir soru için lütfen size en uygun tek bir yanıtı işaretleyin.

	Sürekli	Çoğu Zaman	Epey Zaman	Bazen	Ara Sıra	Hiç bir Zaman
a) Kendinizi yaşam dolu olarak mı hissediyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Çok sinirli biri mi oldunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Kendinizi lağım çukuruna düşmüş gibi hissettiğiniz ve hiçbir şeyin moralinizi düzeltemeyeceğini düşündüğünüz oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Kendinizi sakin ve barışçı hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Çok enerjik oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Kendinizi yıpranmış hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Mutlu bir insan oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Yorgunluk hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) Sağlığınız sosyal aktivitelerinizi sınırladı mı? (arkadaşları veya yakın akrabaları ziyaret etmek gibi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Yorum:

skalaları da mevcuttur. İngiltere’de Ulusal Sağlık Hizmetleri (NHS), sağlık hizmetleri ile ilgili sonuçları değerlendirirken artık öncelikli olarak kazanılan kaliteli yaşam yılı indeksini kullanmaktadır.¹

SİYK kullanan çalışmaların kalitesi, uygulanan skalanın yukarıdaki jenerik araçlardan birini kullanması, işlem öncesi ve sonrası skorlamasının yapılması ile doğrudan ilgilidir. Kaynağı belli olmayan skalalar ve tahmine dayalı skor sistemlerinin kullanılması çalışmanın güvenilirliğini zedeler. Hasta seçiminin rastgele yapılması, tıbbi işlemin ve kontrol grubunun iyi tarif edilmesi, istatistiksel örnekleme büyüklüğü, takip süresi ve oranı, sonuçların tam ve açık olarak verilmesi de çalışmanın düzeyini belirler. Verilerin hasta kaynaklı olması şarttır, hekimler tarafından doldurulan formlar geçersiz sayılmalıdır. Yayında kazanılan kaliteli yaşam yılları da belirtilmelidir. Ayrıca maliyet unsurunun da çalışmalarda değerlendirilmiş olması gerekir. Tüm bu kriterleri sağlayan çalışma sayısı oldukça düşüktür. Sağlık politikaları geliştiricilerin bu tür yayınları özendirici önlemler alması gerekir.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Yaşam Kalitesi

Hem ülseratif kolit, hem de Crohn hastalığı ‘sağlıkta ilgili yaşam kalitesini’ ciddi şekilde etkiler. Bu hastalıkların kronik ve çözümsüz tabiatı, hastalığın erken yaşta başlaması, sosyal ve seksüel yaşantıya etkileri nedeniyle hastaların yaşam algısı, vücut görünümü ve yaşam kalitesi önemli ölçüde değişir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan kişiler arasında yaşam kalitesi belirgin farklılıklar gösterir. İnternet taraması ile ulaşılan kaynaklarda hastalığa bağlı yaşam kalitesi ortalama 22 iken 0-74 arasında değişiklik göstermektedir.² Kaliteli bilgi sağlayan kaynak sayısı azdır, hastalara daha objektif bilgi veren kaynaklara ihtiyaç vardır.

Bazı kişilik özellikleri de SİYK’i etkileyebilir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda kişiliklerdeki farklılıklar SİYK’ni %13-22 arasında değiştirebildiği gösterilmiştir.³ Sosyal yaşam ile doğrudan ilişkili olan kişinin özsaygısı dışında SİYK’i en çok etkileyen kişilik özelliği nörotik kişilik olarak bulunmuştur. Kendini kontrol etme, kendini suçlama ve gerçeklerden kaçma şeklinde duyguları yoğun olan hastaların yaşam kalitesi daha düşük bulunmuştur.

Ayrıca Crohn veya ülseratif kolitin alevlenme dönemlerinde hastaların yaşam kalitesi düşmekte ve daha çok psikolojik desteğe ihtiyaçları olmaktadır.⁴ İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan erişkin hastalarda genel olarak psikolojik tedavinin etkinliği bulunmamıştır.⁵ Psikoterapinin yaşam kalitesine etkisinin araştırıldığı 3 çalışmada 235 hastada 12 ay sonra fark saptanmamıştır. Depresyon ve remisyona girme ile ilgili çalışmalarda da psikoterapi etkisiz kalmıştır. Eğitim amaçlı girişimlerin de yaşam kalitesi, depresyon ve remisyona girme konularında faydası bulunmamıştır. Genç erişkinlerin ve özel ihtiyaç belirten hastalar dışında inflamatuvar bağırsak hastalarına psikolojik tedavi önerilmez.

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit benzer klinik ve terapötik özellikler taşısa da SİYK üzerine etkileri oldukça farklıdır. Crohn hastalarının yaşam kalitesi hastalığın aktivitesine bağlı olarak dalgalanmalar gösterir. Cerrahi tedavi yalnızca geçici etki gösterir. Crohn hastalarının yaşamları boyunca cerrahi girişim ihtiyacı ihtimali %80’dir ve ortalama iki kez ameliyat olurlar. Crohn hastalığında perianal tutulum %13-43 oranında görülmektedir. Perianal tutulumlu Crohn hastalarının yaklaşık yarısında kalıcı stoma açılmaktadır. Crohn hastalığında cerrahi komplikasyonlara bağlı mortalite de siktir. Yani Crohn hastalığında cerrahi tedavi en iyi ihtimalle palyatiftir. Ülseratif kolitte ise cerrahi tedavi küratiftir. Ülseratif kolitte restoratif proktokolektomi, standart cerrahi tedavi olarak kabul edilmektedir. Cerrahi tedavi indikasyonu olan hastalarda, defekasyon sayısını ve semptomları azaltarak, yemek yeme, günlük yaşam ve sosyal aktivite kapasitesini artırarak, seyahat, spor ve cinsel yaşamda düzelmeler sağlayarak yaşam kalitesini arttırmaktadır. Ameliyat sonrası komplikasyonlar kabul edilebilir düzeydedir (Tablo 1).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan İsveçli hastalarda uygulanan SİYK ve psikolojik distress değerlendirmesinde 331 ülseratif kolit ve 161 Crohn hastasına SF-36, IBDQ ve HAD skalaları uygulanmış ve ülseratif kolit hastalarının daha yüksek skor aldıkları belirlenmiştir.⁶ Bu seride ilginç olan ileostominin yaşam kalitesini etkilememesi ancak ileal poş-anal anastomozun yaşam kalitesini düşürdüğüne ortaya çıkmasıdır. SİYK belirlemede kullanılan değişik araçların sonuçlarında belirgin uyumsuzluklar da ortaya çıkmaktadır. Ülseratif

Tablo 1. Restoratif proktokolektomi komplikasyonları.

	Blumberg 1982-1995	Fazio 1983-1993	Kelly 1981-1991	Marcello 1980-1991	Yazar 1992-2002
Kurum	Ochsner	Cleveland	Mayo	Lahey	Çapa
Hasta sayısı	145	1005	1193	460	48
İBO (%)	26	25.3	22	20	12
DVT (%)	0	-	-	-	-
PE (%)	0	0.1	-	-	-
Poşit (%)	10.3	23.5	31	18	21
GİS kanama (%)	2.8	3.8	-	3	2
Abse (%)	6.9	8.2	5	5	4
Striktür (%)	-	14	-	9	2
Fistül (%)	2.8	9.4	-	5.7	4
Kaçak (%)	2.1	2.9	-	13	-
Reoperasyon (%)	9	24	12	-	2
Poş kullanma (%)	97	90.1	95	95	98

İBO: İnce bağırsak obstrüksiyonu, DVT: Derin ven trombozu, PE: Pulmoner emboli

kolitli, İPAA'lı ve normal kişilerden oluşan üç grup Cleveland Global Quality-of-life (CGQL) indeksinin İtalyan versiyonu ile Padova İnflamatuvar bağırsak Hastalığı Yaşam Kalitesi indeksi (PIBDQL) karşılaştırılmıştır.⁷ İtalyan CGQL'ye göre İPAA'lı hastalar normal kontrol grubu ve remisyonadaki ÜK hastaları ile aynı yaşam kalitesinde bulunmuştur. Aynı gruplara PIBDQL ile yapılan ankette ise İPAA'lı grubun kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde kötü, remisyonadaki grupla ise benzer yaşam kalitesinde oldukları ortaya çıkmıştır. Dolayısıyla PIBQL skalasının gerçeği daha iyi yansıttığını savunmuşlardır. ABD'de inflamatuvar bağırsak hastalığı olan kişilerin %32'sinin iş yaşantısı dışında kaldıkları, çalışanların işgücü kaybı da %12 oranında bulunmuştur.⁸

Ülseratif Kolitte Uygulanan Tedavilerin Yaşam Kalitesine Etkileri

Medikal tedaviye refrakter ülseratif kolit (ÜK) hastalarının kolektomi ile tedavi edilmesi konusunda konsensus vardır. Ancak medikal tedavi ile remisyona giren ama sık alevlenmeler nedeniyle hastaneye yatması gereken hastaların nasıl ele alınması gerektiği tartışmalıdır. Ağır steroid-refrakter ÜK hastalarında siklosporin tedavisi ile yaşam kalitesi görsel-analog

skalası (VAS), tuvalet sıklığı ve uyku kalitesi açısından erken dönemde cerrahi hastalara göre daha iyi bulunmuştur.⁹ 1 yıl içinde tekrar hastaneye yatış oranı siklosporin hastalarında daha az olsa da cerrahi hastaların tekrar muayene ihtiyacı ve ilaç ihtiyacı daha düşük bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise restoratif proktokolektomi yapılan hastaların ilaçla remisyonadaki hastalara göre günlük tuvalet sayısı daha çok olsa da defekasyonda sıkışma hissi anlamlı olarak düzelmiş, anksiyete ve depresyon semptomları azalmış ve sosyal kısıtlılıkları da daha az bulunmuştur.¹⁰ İngilterede uç ileostomi açılan hastalara uygulanan SF-36 anketinde ileostomili hastaların genel popülasyona göre SİYK düzeyi her alanda benzer çıkmıştır.¹¹ Dolayısıyla uç ileostomi de hastaya yapılabilecek cerrahi alternatiflerden biri olarak anlatılmalıdır. Ülseratif kolit için rektumu korumak amacıyla total kolektomi ve ileorektal anastomoz (İRA) yapılan hastaların yarıdan fazlası refrakter proktitis ve displazi-kanser nedeniyle 10 yıl içinde tamamlayıcı proktektomiye gider.¹² İleorektal anastomozla yaşayan hastaların günlük tuvalet ihtiyacı poşlu hastalara göre daha az olsa da sıkışma hissi daha fazladır. İki grup arasında SİYK benzer çıkarsa da İRA'lı hastalarda iş ve diyet kısıtlamaları daha fazladır. İRA ülseratif kolit için kalıcı bir ameliyat

olarak kabul edilmemelidir.

Kock poş'u şeklinde bilinen kontinent ileostomi, 1969 yılında Nils Kock tarafından uç ileostomiye alternatif olarak tarif edilmiştir. Daha iyi bir yaşam kalitesi sunması beklenen Kock poş'u yarattığı çeşitli komplikasyonlar nedeniyle yaygın olarak uygulamaya girmemiştir. Cleveland Kliniği'nde kontinent ileostomili ve uç ileostomili hastaların Cleveland Global Yaşam Kalitesi skalası ile karşılaştırılmıştır.¹³ Uç ileostomili hastaların sosyal, iş yaşamı ve cinsel kısıtlılığı iki kat fazla bulunmuştur.

Ülseratif kolit için uygulanan total proktokolektomi ve ileal poş-anal anastomoz (İPAA) tekniği tüm dünyada standart cerrahi olarak kabul görmüştür. Restoratif proktokolektomi yapılan hastaların 10 yıllık takiplerinde günde ortalama 6 kez tuvalete gitme ihtiyacı doğar. Hastaların çoğunluğu dışkılamayı yeteri kadar erteleyebilirler. Hastaların %53-76'sı tam kontinens tarif eder, kontinens staplerle poş-anal anastomoz yapılanlarda elle yapılanlara göre daha yüksektir. Hastaların %97'si İPAA sonrası ameliyattan memnun olduklarını belirtmişlerdir.¹⁴ İPAA'nın SİYK üzerine etkileri değişik çalışmalarda incelenmiştir. Berndtsson ve Oresland'ın çalışmasında İPAA sonrası skorlarda anlamlı fark bulunmasa da hastaların yaşam biçimleri, vucut görünüm algısı ve arkadaş ilişkilerinde iyileşmeler görülmüştür.¹⁵ Cleveland Kliniği'nin serisinde SF-36 ve Cleveland Global Quality-of-life (CGQL) kullanılarak takiplerde İPAA sonrası yaşam kalitesi ameliyattan sonra iki yıl boyunca giderek artış göstermiş, daha sonra ise kötüleşme görülmemiştir.¹⁶ Fekal kontinens ameliyattan önce %75.5 iken ameliyat sonrası %82.4'e yükselmiştir. Geç dönemde kontinenste hafif bozulma olmasına rağmen ameliyat öncesi durumdan iyi kalmıştır. İPAA'nın çift staplerle yapılmasının elle yapılmasından daha iyi sonuç verdiği de CGQL sistemi ile gösterilmiştir.¹⁷ Sfinkter hasarının poş cerrahisi için kontrendikasyon oluşturmadığı söylenebilir. Ameliyat öncesi sfinkter hasarı olduğu bilinen veya saptanan kontinent 42 hastaya yapılan İPAA ameliyatı sonrası hastaların tümünde sızıntı tarzında kaçak olsa da inkontinens skorlarında anlamlı fark bulunmamıştır.¹⁸

Ülseratif kolitte ameliyat sonrası yaşam kalitesi: İstanbul Tıp Fakültesi Deneyimi

Ülseratif kolitte tedavinin hedefleri, semptomları

kontrol etmek, komplikasyonları önlemek ve hastaları bu şekilde remisyonda tutmak kadar onların yaşam kalitelerini de arttırmaktır. İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, B servisinde 1990-2001 yılları arasında ülseratif kolit tanısıyla restoratif proktokolektomi yapılan hastaların yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. 54 ülseratif kolit hastasının 5'inde (%9.2) poş başarısızlığı oldu. İki hasta ileostomi kapatılmasını bekliyordu. Fulminan kolit, perforasyon ve ağır komorbiditeleri olan üç hasta mortalite ile sonuçlandı (%5.5). Kalan 44 hastanın 29'u (%66) çalışmaya katılmıştır. Ameliyat sonrası geçen süre ortalama 42 ay (4-104 ay) idi. Hastaların günlük defekasyon sayıları ve abdominal şikayetleri anlamlı derecede azalmıştır. Ameliyat öncesi defekasyon sayısını hastalar tipik olarak "24 saatte 24 kez" şeklinde tarif ediyordu (Tablo 2). İleostomi kapatıldıktan sonra ilk 3 ay çok fazla sayıda defekasyon gözlenirken bu sayı zaman içinde gittikçe azalmaktadır.¹⁹ Bizim hastalarımızda günlük median defekasyon sayısı gündüz 5, gece 2 ve toplam 7 olarak bulundu. Dünyada en geniş serilere sahip iki merkezden Mayo klinikte bu oran gündüz ortalama 5.8 gece ortalama 1.2 olarak²⁰ ve Cleveland klinikte günde median 6 defekasyon bildirmektedir.²¹ Ameliyat sonrasında normal kişilere göre daha fazla sayıda defekasyona çıkmalarına karşın, ameliyat öncesine göre defekasyon sayısındaki belirgin azalma (21.7/gün ve 7.3/gün, p<0.001) hastaların yaşam kalitelerini önemli ölçüde arttırmaktadır. Defekasyon sayısının direkt olarak yaşam kalitesini etkilediği bilindiğinden,²² bu azalma hastalar açısından oldukça önemlidir.

Ameliyat sonrası sıkışma (urgency) şeklinde ortaya çıkan şikayetler poşit tedavisi ile tamamen ortadan kalktı. Defekasyonu geciktirme süresi 30-60 dakikaya kadar çıkmıştı. Ameliyat sonrası %76 mükemmel kontinens, %17 iyi düzeyde kontinens sağlanmıştır. Seyahat etme kısıtlılığı %96'dan %21.5'e düştü (p<0.001). Spor yapma oranı %26'dan %65.5'e yükseldi (p=0.01). Ameliyat sonrası anal irritasyon (%13.7) önemli bir yakınma iken bu şikayet diyet değişikliği ve egzersiz programları ile önemli ölçüde azalmıştır. İleri yaştaki bir hastada ortaya çıkan ereksiyon problemi medikal tedavi ile giderildi.

Sonuç olarak, İPAA ameliyatı sonrası poş kaybı %5

Tablo 1. İstanbul Tıp Fakültesinde restoratif proktokolektomi yapılan hastaların ameliyat öncesi ve sonrası yaşam kalitesi sonuçları

Parametre		Preoperatif	Postoperatif	p
Gündüz defekasyon sayısı		12.3+6.8	4.9+1.6	<0.001
Gece defekasyon sayısı		10.0+6.7	2.4+1.7	<0.001
Toplam günlük defekasyon sayısı		21.7+12.3	7.3+2.4	<0.001
Urgency		26 (%89.6)	2 (%6.7)	<0.001
Abdominal kramplar		24 (%82.7)	7 (%24.1)	0.01
Kanlı diyare		29 (%100)	0	<0.001
Gündüz inkontinans	Daima	1 (%3.4)	1 (%3.4)	0.08
	Sık sık	6 (%20.7)	1 (%3.4)	
	Bazen	8 (%27.6)	5 (%17.2)	
	Hiç	14 (%48.3)	22 (%75.9)	
Gece inkontinans	Daima	1 (%3.4)	2 (%6.9)	0.19
	Sık sık	2 (%6.9)	3 (%10.3)	
	Bazen	9 (%31.0)	13 (%44.6)	
	Hiç	17 (%58.6)	11 (37.9)	
Gündüz pet kullanımı	Daima	4 (%13.8)	6 (%20.7)	0.44
	Sık sık	0	1 (%3.4)	
	Bazen	4 (%13.8)	3 (%10.3)	
	Hiç	21 (%72.4)	19 (%65.5)	
Gece pet kullanımı	Daima	5 (%17.2)	9 (%31.0)	0.29
	Sık sık	1 (%3.4)	0	
	Bazen	4 (%13.8)	3 (%10.3)	
	Hiç	19 (%65.5)	17 (%58.6)	

civarındadır. Poş kaybının nedenleri fistül, fekal inkontinans, Crohn hastalığı, perianal ağrı ve anastomoz ayrışmasıdır.²³ Poşit nadiren poş kaybına neden olur. Poş kaybı, fiziksel ve sosyal işlevlerde anlamlı düşüşe neden olurken genel sağlık hali, duygusal iyilik hali ve vücut ağrılarına ilişkin yaşam kalitesi anlamlı ölçüde etkilenmemiştir. Poş eksizyonu ve uç ileostomi yapılan hastaların incelendiği başka bir seride tüm skorlar düşse de esas anlamlı düşüş bağırsak semptomlarında olmuştur.²⁴ Bunun nedeni, poş kaybına bağlı kısalan bağırsak ve yüksek debili ileostominin aile yaşantısındaki olumsuz etkileri olarak belirlenmiştir. Poş komplikasyonlarına bağlı poş kaybını önlemek için poş kurtarma cerrahisi yapılabilir.²⁵ İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısıyla poş cerrahisi yapılmış ve rekürren striktürler, poş boşalma sorunları ve poşitis gibi sorunlar

yaşayan 101 hastalı seride poş kurtarma oranı %74 olmuştur. Poş kurtarma cerrahisi sonrası gündüz ve gece defekasyon sayısı artsa da hastaların tamama yakını sonuçtan memnun kalmışlardır.

Pelvik cerrahide otonom sinir hasarı olabileceğinden proktokolektomi ve İPAA sonrası seksüel fonksiyonların bozulma riski vardır. Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (UEFİ) ve Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi (KCFİ) araçları kullanılarak İPAA yapılmış 59 hastada sonuçlar incelenmiştir.²⁶ 33 erkek hastada UEFİ’de ameliyat sonrası herhangi bir değişiklik bulunmamıştır. Kadınlarda ise anormal cinsel fonksiyon oranı %73’den %25’e düşmüştür. Disparöni, vaginal kuruluk ve inkontinans küçük bir grupta gözlenmiştir. Gebeliğin inflamatuvar bağırsak hastalığı üzerinde olumlu etkisi vardır. Hastaların yaklaşık yarısında gebelik sürecinde

SİYK düzelir ve dörtte birinde hastalık aktivitesi azalır. Proktokolektomi ve İPAA sonrası rektal disseksiyona bağlı yapışıklık nedeniyle kadınlarda doğurganlık oranı anlamlı ölçüde düşer. Çocuk sahibi olmak isteyen aktif hastalıklı kadınlara önce total kolektomi ve uç ileostomi yapılması önerilmiştir. Ailesi tamamlandıktan sonra proktokolektomi ve İPAA yapılması genel kabul görmektedir. İPAA sonrası gebelik yaşanması herhangi bir risk oluşturmaz. Gebelik poşla ilgili komplikasyonlara neden olmaz. Çoğu yazar sfinkter hasarı riski nedeniyle doğumun sezaryenle yapılmasını savunsa da vaginal doğumun da güvenli olduğunu savunanlar vardır.

Crohn Hastalığında Uygulanan Tedavilerin Yaşam Kalitesine Etkileri

Crohn hastalığının medikal ve cerrahi tedavisinde SİYK'ni karşılaştıran çalışma sayısı şaşırtıcı derecede azdır. Bunun nedeni bu hastalık popülasyonunun heterojenitesi nedeniyle karşılaştırma yapmanın güçlüğüne bağlanabilir. Crohn hastalığının rekürren ve panintestinal doğası nedeniyle SİYK'e etkileri bazı özellikler gösterir. Hastalık aktivitesi yaşam kalitesini doğrudan etkiler. Crohn hastalığı Aktivite İndeksi (CHAI) ile İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Sorgulaması (İBHS) arasındaki paralellik çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.²⁷ Crohn hastalığında SİYK'ni araştırırken hastalığın boyutu, lokalizasyonu ve yapılan ameliyat tipi de gözönünde bulundurulmalıdır. Crohn hastalarının SİYK normal popülasyona göre anlamlı derecede bozuktur. Crohn hastalarının yaşam kalitesi ağır anjinal hastalarla hemodiyaliz hastaları arasında bir yerde bulunmuştur.²⁸ Cerrahi tedavi endikasyonu oluştuğu zaman çoğunlukla medikal tedavi alternatifi kalmamıştır

ve karşılaştırmalı çalışma yapmak zordur.

Bazı vaka serilerinde ameliyat öncesi sağlıklı popülasyona göre oldukça düşük bulunan SİYK skorları ameliyat sonrası eşit değerlere kadar yükselmiştir.²⁹ Ancak bu etkinin kısa süreli olduğu, 3-6 ay süren iyilik halinin iki yıl sonra hiçbir avantajının kalmadığı belirlenmiştir.³⁰ Crohn hastalığı nedeniyle ameliyatlı hastaların 5-10 yıllık takipleri sonrası yapılan yaşam kalitesi incelemelerinde hastalar arasında büyük farklılıklar olduğu, ameliyatla asemptomatik hale gelen tüm bu hastalar, takip sonu yarı yarıya asemptomatik kalmıştır.³¹ Genel olarak yaşam kalitesi en düşük grup beklendiği gibi aktif Crohn hastalığı olanlardır. Cerrahi veya medikal yolla remisyona giren hastaların SİYK'si kontrol grubuna göre eşit derecede düşük bulunur.³² Crohn hastalığında kolonik rezeksiyon ve anastomoz yapılan hastalarda önemli bir sorun da yüksek anastomoz kaçağı ve buna bağlı mortalitenin yüksek olmasıdır.³³ Çoğunluğu stomaya çevrilen bu hastaların az bir kısmı kısıtlanmasız şekilde sosyal yaşamlarına devam eder. Kolon tutulumunda proktokolektomi ve ileostomi yapılan hastaların diğerlerine (ileoçekal rezeksiyon, kolektomi ve ileorektostomi, proktokolektomi ve kolostomi) göre iş yaşantısına dönme oranları daha yüksek bulunmuştur.³⁴

Crohn hastalığında uygulanmış cerrahi serilerinde SİYK araçları nadiren kullanılır. Çalışmaların çoğu kontrolsüzdür. Cerrahi sonuçlar hekim tarafından değerlendirilmiştir. Hastaların subjektif görüşlerini içermediği için gerçek SİYK ölçümü sayılamazlar. Crohn hastalığında cerrahinin yeri veya hangi cerrahinin daha etkili olduğu konusunda görüş bildirmek yanıltıcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Rawlins MD, Culyer AJ. National Institute for Clinical Excellence and its value judgements BMJ 2004;329:224-227.
2. Langille M, Bernard A, Rodgers C, Huges S, Leddin D, van Zanten SV: Systematic review of the quality of patient information on the internet regarding inflammatory bowel disease treatments. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8(4):322-328.
3. Moreno-Jimenez B, Blanco BL, Rodriguez-Munoz A, Hernandez EC. The influence of personality factors on health-related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. J Psychosom Res 2007;62:39-46.
4. Larsson K, Löf L, Rönnblom A, Nordin K. Quality of life for patients with exacerbation in inflammatory bowel disease and how they cope with disease activity. J Psychosom Res 2008;64:139-148.
5. Timmer A, Preiss JC, Motschall E, Rücker G, Jantschek G, Moser G. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease. Cochrane Database of Systemic Reviews 2011, Issue2. Art. No:CD006913.
6. Nordin K, Pahlman L, Larsson M, Sundberg-Hjelm M, Löf L. Health-related quality of life and psychological distress in a population-based sample of Swedish patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2002;37:450-457.
7. Scarpa M, Ruffolo C, Polese L, Martin A, D'Inca R, Sturniolo GC, D'Amico DF, Angriman I. Quality of life after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: different questionnaires lead to different interpretations. Arch Surg 2007;142:158-165.
8. Longobardi T, Jacobs P, Bernstein CN. Work losses related to inflammatory bowel disease in the United States: Results from

- the National Health Interview Survey. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1064-1072.
9. Cohen RD, Brodsky AL, Hanauer SB. A comparison of the quality of life in patients with severe ulcerative colitis after total colectomy versus medical treatment with intravenous cyclosporin. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:1-10.
 10. Sagar PM, Lewis W, Holdsworth PJ, Johnston D, Mitchell C, MacFie J. Quality of life after restorative proctocolectomy with a pelvic ileal reservoir compares favorably with that of patients with medically treated colitis. *Dis Colon Rectum* 1993;36:584-592.
 11. Camilleri-Brennan J, Steele RJ. Objective assessment of quality of life following panproctocolectomy and ileostomy for ulcerative colitis. *Ann R Coll Surg Engl* 2001;83:321-324.
 12. da Luz Mreira A, Kiran RP, Lavery I. Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg* 2010;97:65-69.
 13. Nessar G, Fazio VW, Tekkis P, Connor J, Wu J, Bast J, Borkowski A, Delaney CP, Remzi FH. Long term outcome and quality of life after continent ileostomy. *Dis Colon Rectum* 2006;49:336-344.
 14. Michelassi F, Lee J, Rubin M, Fichera A, Kasza K, Karrison T, Hurst RD. Long-term functional results after ileal pouch anal restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: a prospective observational study. *Ann Surg* 2003;238:433-441.
 15. Berndtsson I, Oresland T. Quality of life before and after proctocolectomy and IPAA in patients with ulcerative proctocolitis-a prospective study. *Colorectal Dis* 2003;5:173-179.
 16. Fazio VW, O'Riordain MG, Lavery IC, Church JM, Lau P, Strong SA, Hull T. Long-term functional outcome and quality of life after stapled restorative proctocolectomy. *Ann Surg* 1999;230:575-584.
 17. Lian L, Fazio VW, Remzi FH, Shen B, Dietz D, Kiran RP. Outcomes for patients undergoing continent ileostomy after a failed ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1409-1414.
 18. Gearhart SL, Hull TL, Schroeder T, Church J, Floruta C. Sphincter defects are not associated with long-term incontinence following ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1410-1415.
 19. Skarsgard ED, Atkinson KG, Bell GA, Pezim ME, Seal AM, Sharp FR. Function and quality of life results after ileal pouch surgery for chronic ulcerative colitis and familial polyposis. *Am J Surg* 1989;157:467-470.
 20. Pemberton JH, Kell KA, Beary RW, Dozois RR, Wolff BG, Istrup DM. Ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: Long term results. *Ann Surg*;206:504-513.
 21. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW, Schroeder TK. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg* 1995;222:120-127.
 22. Ko CY, Rusin LC, Schoetz DJ, Moreau L, Collier JC, Murray JJ, Robert PL, Marcello PW. Long-term outcomes of the ileal pouch anal anastomosis: The association of bowel function and quality of life 5 years after surgery. *J Surg Res* 2001;98:102-107.
 23. Lepistö A, Luukkonen P, Jarvinen HJ. Cumulative failure rate of ileal pouch-anal anastomosis and quality of life after failure. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1289-1294.
 24. Tan HT, Morton D, Connolly AB, Pringle W, White M, Keighley MR. Quality of life after pouch excision. *Br J Surg* 1998;85:249-251.
 25. Biaxauli J, Delaney CP, Wu JS, Remzi FH, Lavery IC, Fazio VW. Functional outcome and quality of life after repeat ileal pouch-anal anastomosis for complications of ileoanal surgery. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2-11.
 26. Davies RJ, O'Connor BI, Victor C, MacRae HM, Cohen Z, McLeod RS. A prospective evaluation of sexual function and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1032-1035.
 27. Irvine EJ, Zhou Q, Thompson AK. The Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a quality of life instrument for community physicians managing inflammatory bowel disease. CCRPT Investigators. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1571-1578.
 28. Gregor JC, McDonald JWD, Klar N, Wall R, Atkinson K, Lamba B, Feagan BG. An evaluation of utility measurement in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1997;3:265-276.
 29. Thirlby RC, Land JC, Fenster LF, Lonborg R. Effect of surgery on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Arch Surg* 1998;133:826-832.
 30. Tillinger W, Mittermaier C, Lochs H, Moser G. Health-related quality of life in patients with Crohn's disease: influence of surgical operation-a prospective trial. *Dig Dis Sci* 1999;44:932-938.
 31. Meyers S. Assessing quality of life. *Mt Sinai J Med* 1983;50:190-192.
 32. Casellas F, Lopez-Vivancos J, Badia X, Vilaseca J, Malagelada JR. Impact of surgery for Crohn's disease on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2000;95:177-182.
 33. Cooper JC, Lones D, Williams NS. Outcome of colectomy and ileorectal anastomosis in Crohn's disease. *Ann R Coll Surg Engl* 1986;68:279-282.
 34. Halme LE. Results of surgical treatment of patients with Crohn's disease. *Ann Chir Gynecol* 1992;81:277-283.

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA SIK KARŞILAŞILAN PSİKİYATRİK SORUNLAR

Dr. Mine Özkan

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Konsültasyon-Liyezon Psikiyatrisi Bilim Dalı, İstanbul

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) (Crohn hastalığı ve ülseratif kolit) kronik, tekrarlayıcı, alevlenme ve remisyonlarla giden sıklıkla çoğul operasyonların gerekli olduğu ve uzun süreli ilaç tedavisini gündeme getiren hastalıklar grubudur.¹⁻⁶ Klinik, fiziksel ve fizyolojik belirtilerin yanında ciddi ve yaygın psikososyal ve psikolojik sorunlara yol açabilir. Hastaların yaşam kalitesi ciddi biçimde bozulur. Komorbid anksiyete ve depresyon yaygındır. Ortaya çıkan psikiyatrik sorunlar, hastalığın seyrini ve tedaviye yanıtını olumsuz etkiler.

Beyin-gastrointestinal sistem etkileşimi, psikosomatik tıbbın heyecan verici bir alanıdır. Psikonöroendokrinolojideki gelişmeler bu etkileşimi anlamamıza yardımcı olmaktadır. Psikolojik durum-beyin-GI sistem ilişki ve etkileşimi İBH seyrini etkilemektedir.^{7,8} Ayrıca tedavide kullanılan ilaçların nöropsikiyatrik yan etkileri de olabilmektedir. Hastalığın yaşam işlevlerine olumsuz etkisi ve yaşam kalitesini bozucu özelliği söz konusudur. Olası cerrahi girişimin psikiyatrik ve psikososyal komplikasyonları vardır. Hastalığın seyri, komplikasyonları ve alevlenmeler ile hastadaki anksiyete ve depresyon arasında bir ilişki vardır. İBH-psikiyatri ilişki ve etkileşimini iyi tanımlayabilmek için; genel psikosomatik kavramlar,

genel klinik tıp psikiyatrisi biyopsikososyal model anlayışı, psikonöroendokrinoloji ve İBH ve cerrahi girişime özgün boyutları ile ele almak gerekir.

Hastalığa Emosyonel Tepkiler

Her fiziksel hastalık ve cerrahi girişim bir krizdir. Basit (doğal) sıkıntıdan, kayıp-yas tepkisine, narsisistik bütünlüğün tehdit edildiği duygulanımına dek tepkiler uyandırır. Ayrılık endişesi, gelecek endişesi, ölüm korkusu, bağımsızlığını kaybedeceği korkusu, vücut organ ve bölümlerinin zedeleneceği korkusu, pişmanlık-suçluluk duygusu gibi değişik tepkiler hastanın duygu durumunu, zihinsel işlevlerini, dengesini, fiziksel-duygusal otonomisini, vücut imajını, ilişkilerini ve sosyal alanını etkiler. Eski çatışma ve çözülmemiş odak noktaları belirgin hale gelir. Kayıp tepkisi ile gerçekçi kabulleniş arasında çeşitli evreler vardır.

Hastalığa ve hastaya göre değişmekle beraber fiziksel hastalığa karşı geliştirilen davranışsal-emosyonel tepkileri değerlendirirken, hastayı bir bütün olarak anlamak ve değerlendirmek gerekir. Özellikle de aşağıda belirtilen etkenleri dikkate almak gerekir.⁹

- Hastalığın ne olduğu, etkilenen organ, fiziksel işlev kaybı ve bu kayba ilişkin hastanın algısı, kaybın kişisel anlam ve önemi.

- Kişilik yapısı (histirionik-paranoid), gelişimsel faktörler, inançlar, tutumlar
- Hastalıkla ilgili daha önceki deneyimler
- Ailenin hastalığa tepkisi
- Hasta rolüne ilişkin tutumlar
- Hastalığın kişi için anlam ve önemi

Hastanın hastalığını nasıl algıladığı, değerlendirdiği, belirtilere karşı ortaya koyduğu (ya da koymadığı) davranış ve tutumlar hastalık davranışını belirler.

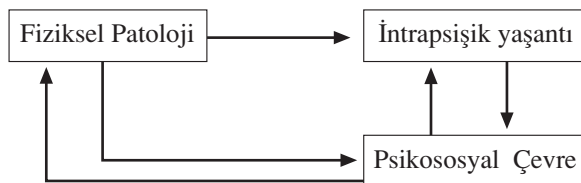
Hastalık denge-uyumu bozar. Kaygı, suçluluk, kayıp, çaresizlik tepkileri uyandırır. Kişi yaşadığı kaygı ve depresyonla baş edebilmek için çeşitli savunmalara başvurur. Kişiliğin derinliğindeki çözümlenmemiş çatışma ve gereksinimler yüzeye çıkar. Sosyal işlevsellik azalır, günlük rolleri sürdürmesi güçleşir, bireysel fiziksel gereksinimlerini yerine getirmek güçleşir. Geleceğe ilişkin ümit ve beklentiler zorlanır.

Hastalığa, hastanın kişilik yapısına ve psikososyal ortama göre değişmekle birlikte hastalığa karşı gelişen emosyonel tepkilerin en yaygınları şunlardır:

- Matem reaksiyonu
- Depresyon
- Kaygı
- İnkâr
- Kızgınlık
- Hostilite
- Yansıtma
- Patolojik bağımlılık
- Agresif direnç
- Regresyon
- Suçluluk duygusu

Hastalık (disease) tıbbi açıdan öncelikle fizyopatolojik organik süreçleri içerir. Hasta için ise biyolojik, ruhsal, sosyal, çevresel, ailesel, psikososyal, psikoseksüel çok boyutlu bir olgudur, bir yaşam kimlik ve varoluş krizidir.

Her fiziksel hastalıkta, hastalığa tepkileri değerlendirirken şu üç katman arasındaki etkileşim dikkate alınır:



Bu çerçevede hastalık dinamikleri şöyle tanımlanabilir (Özkan):

Hastalık Dinamikleri

I. Biyolojik

- Kalıtsal yapısal etkenler
- Temel fizyolojik süreçler
- Gerçek işlev kaybı
- Etkilenen organ
- Hastalığın nitelik ve şiddeti
- Hastanın yaşı, cinsiyeti, yaşam evresi

II. Psişik

- Hastalığı algılama şekli
- Kişilik yapısı
- Ego savunma düzenekleri
- Stresle baş etme gücü ve stili
- Obje ilişkilerinin olgunluğu
- Yaşam dönemi
- Daha önceki psikiyatrik ve psikososyal uyum
- Daha önceki hastalık deneyimi
- Yaşam idealleri

III. (Psiko) Sosyal

- Medeni durumu
- Aile ilişkilerin dinamiği
- Kişisel-kültürel tutumlar
- Değer yargıları
- Aile ve toplumdaki yeri ve statüsü
- Ailenin ve toplumun mevcut hastalığa ilişkin tutumları
- Kişilerarası ve mesleki uyum ve işlevler

Fiziksel hastalıkta ve cerrahi girişimlerde gelişen psikolojik tepkilerde

- 1- Fiziksel hastalığın özelliklerine
- 2- Hastanın bir birey olarak özelliklerine
- 3- Psikososyal çevreye göre farklılıklar söz konusudur.

Bu üç alan arasındaki etkileşim emosyonel tepkiyi belirler.

Psikosomatik Tıp Kuramı Açısından Stres ile (Bedensel) Hastalıklar Arasındaki İlişki:

Çağdaş bilimsel anlamıyla stres ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi deneysel olarak ilk gösteren Cannon (1919) olmuştur. Cannon ağrı, açlık, kızgınlık ve korku

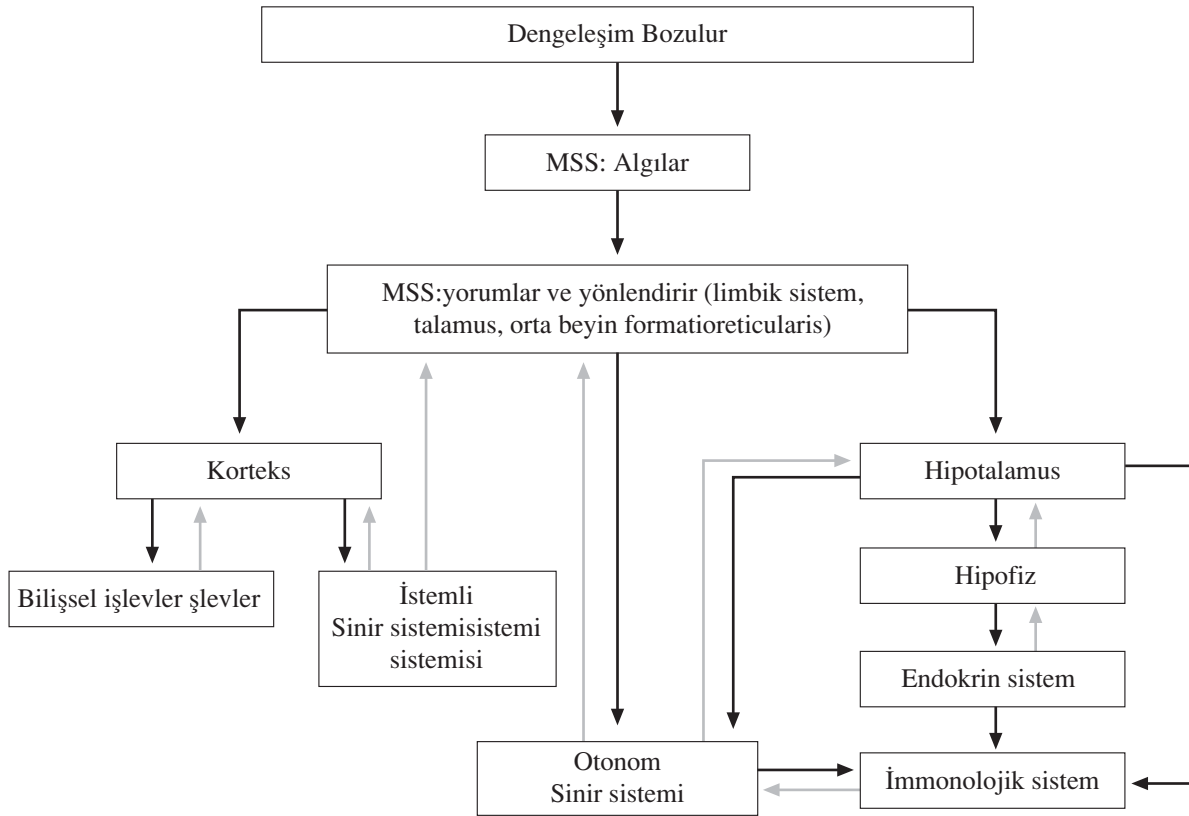
durumlarında vücuttaki değişiklikleri incelemiş ve gerek kan kaybı gibi fizyolojik, gerekse ruhsal zorlanmalarda sempatik sistemin uyarıldığını saptamıştır.^{10,11,12,13} Selye'de stres ile (hipotalamo) hipofiz-adrenokortikal sistemin uyarıldığını saptamış ve Genel Adaptasyon Sendromunu (GAS) tanımlamıştır. Böylece organizma için zorlayıcı uyarılar karşısında sempatik sinir sisteminin (adrenal) korteksin uyarıldığını göstermiştir. Selye'nin Genel Adaptasyon Sendromu, stres ile hastalıklar arasındaki ilişkinin mekanizmasını netleştirmiş, psikosomatik hastalıkların psikonörofizyolojisini anlamamızı sağlamıştır.¹⁴⁻¹⁷ Selye'den sonraki yıllarda psikolojik zorlanmaların insan organizmasını nasıl etkilediği, ruh hastalıklarının ortaya çıkarmadaki etkileri araştırılmıştır. GAS'ın davranış araştırmaları ışığında araştırılması ve yorumlanması bir dış (psikososyal) uyarının stres olarak algılanmasındaki kognitif süreçleri, davranışları, tepkileri ve psikolojik uyum mekanizmalarını anlamamıza yardımcı olmuştur. Kişinin daha önceki deneyimleri, kişilik yapısı, başatma yöntemleri,

öğrenmeleri, algısal çerçevesi bir dış uyarının zorlayıcı olarak değerlendirilmesini etkilemektedir. Esasen psikoterapi bu alanların birine veya birkaçına dönük sistemli uğraşılardır. Bu etkileşim ve zorlayıcı psikososyal uyarıların sempatik işlevleri bozmasını basamakları ve süreci şöyle tanımlanabilir (Şekil 1).⁹

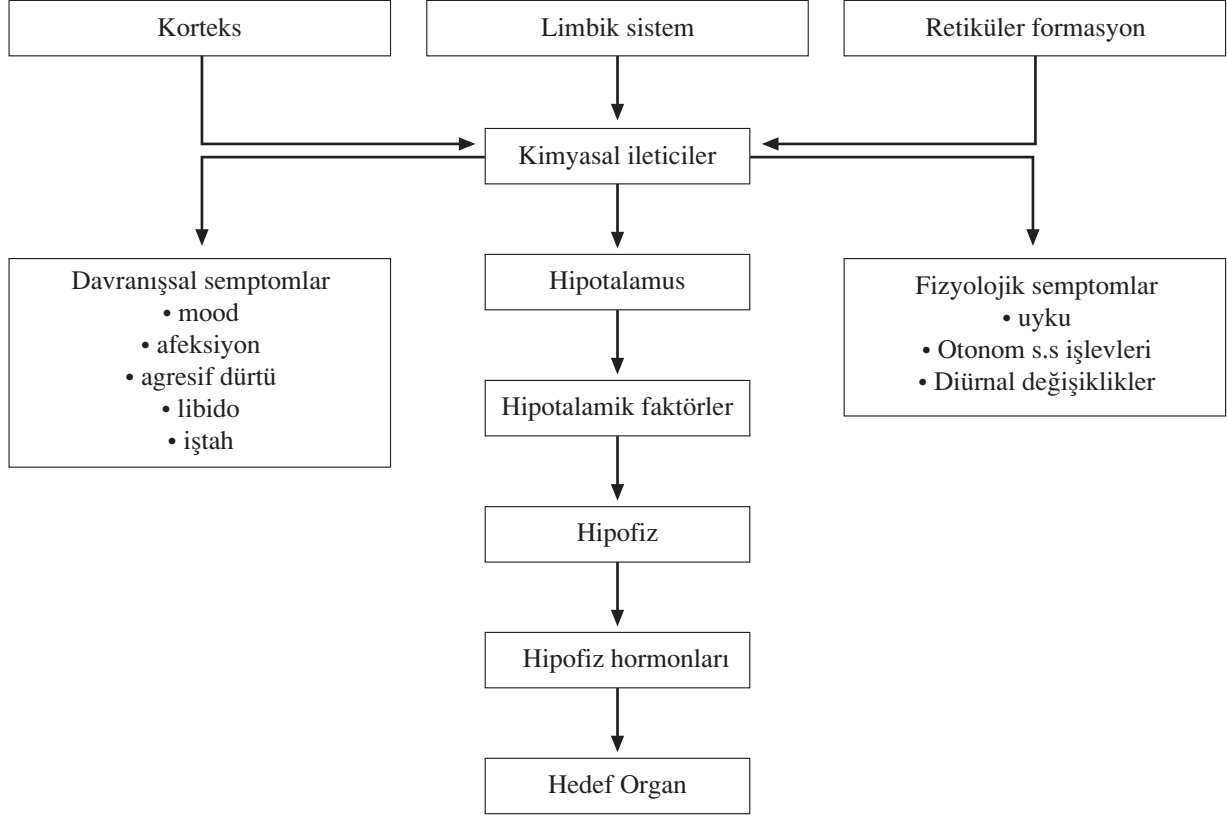
Dengeleşimin Sağlanmasında Rol Oynayan Mekanizmalar

Merkezi sinir sistemi, tüm davranışların ve duyguların şekillendiği ortam "substrat"dır. Çevresel ve veya davranışsal uyarılar, hipotalamustaki nörokimyasal iletilicileri uyarır. Beyindeki kimyasal iletiliciler, korteksten gelen uyarılardan etkilenir. Aynı kimyasal iletiliciler davranışı, otonom sinir sistemini, duygulanımı ve LHHA (limbik hipotalamik hipofizer aks) işleyişini düzenler. Zorlayıcı uyarılar başlangıçta bir alarm tepkisine neden olurlar. Psikolojik savunmalar harekete geçer. Psikolojik savunmalar işlevsel olmazsa stres

Şekil 1.



Şekil 2.



etkisi bedenselleştirilir (somatize olur). Başlangıçta otonom sinir sistemi aktive olur. Stres etkisi devam ettikçe LHHA işlevleri uyarılır, direnme gücü tükendikçe immün sistem zorlanır. Çevresel ve veya davranışsal uyarıların emosyonel zorlanmaları hipotalamustaki nörokimyasal iletilicileri uyarır. Beyin korteksini etkileyen zorlayıcı uyarılar, aşağı doğru bir mekanizma ile limbik sistem ve hipotalamusu, LHHA, immün sistemi etkiler (Şekil 2).⁹

İBH'da Gelişim Süreci ve Psikosomatik Mekanizmalar

İnflamatuvar bağırsak hastalığı etyolojisi ve psikolojik etkenlerin rolü açısından karmaşık bir hastalık gibi gözükmektedir.

İBH ile emosyonel durum arasındaki ilişki psikosomatik kuramlar açısından 1930'lardan bu yana araştırma konusudur. Alexandr'a göre ülseratif kolitli kişide sevgi nesnelere ile bağımlı ilişki, sevgi nesnesinin isteğinin yerine getirme zorunluluğu ve verme güçlüğü

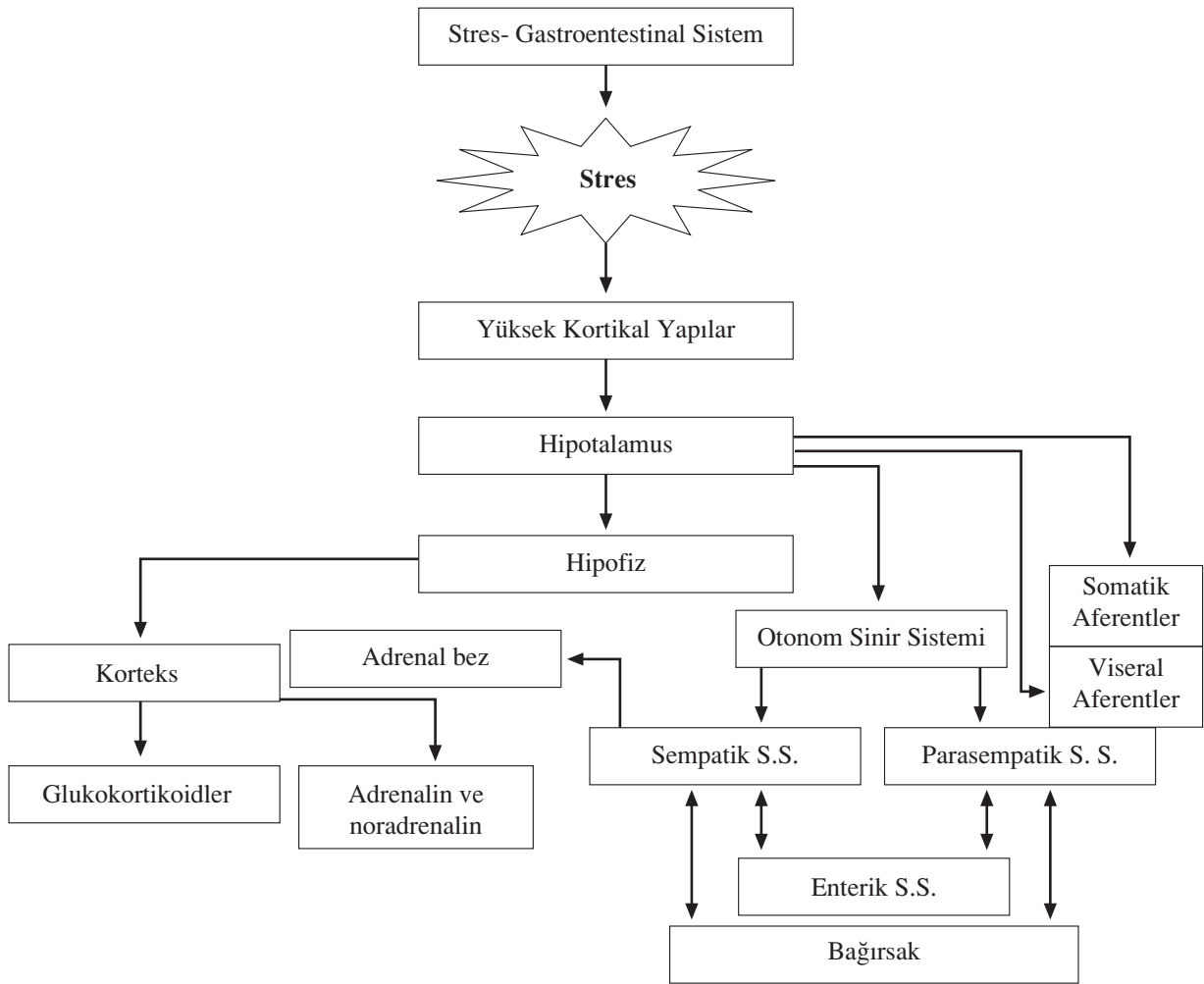
arasında çatışma vardır. Engel de bu kişilerin sevgi nesnelere ayrışma güçlüğü yaşadıklarını belirtmiştir. Psikodinamik kuram öfkenin bastırılmasının ve duygularını ifade etme güçlüğünün bu hastalarda temel özellik olduğunu belirtmiştir.^{1,18-21} Hastaların yetişme tarzı ve aile içi ilişkiler dikkate alınca aile içi sembiyotik ilişkilerin yaygın oluşu, özerk gelişimin sınırlı olduğu ve kişisel benlik değerinin düşük olduğu belirtilmiştir. Ebeveynlerle sembiyotik ilişki ülseratif kolitli hastalarda daha yaygın olduğu bildirilmiştir.^{11,22,23,24}

Çok çeşitli etkenler ülseratif kolitin gidişini etkileyebilmektedir. Ülseratif kolitli hastalardaki mukozal lezyonların, hastalık başladıktan sonra semptomlar olsa da olmasa da yıllarca sürdüğü gösterilmiştir. Bu gözlem söz konusu hastalığa psikolojik etkilerin eşlik etmesini bir ölçüde açıklayabilir. Yapılan çalışmalarda bu hastaların, özellikle anneleri olmak üzere ana-babalarının kompulsif kişilik özellikleri gösterdiği ileri sürülmüştür. Mükemmelliyetçilik, aşırı temizlik düzenlilik, inatçılık, toplum kurallarını

çiğnememe ve toplumda geçerli düşünce ve inançlara uyum gösterme ve dakiklik gibi kişilik özelliklerinin olduğundan söz edilmektedir. Ülseratif kolit psikolojik temelleri açısından Crohn hastalığından ayırt edilmelidir. Crohn hastalığında yinelenen cerrahi girişimler ülseratif kolite göre daha fazladır. Bunun sonucu olarak Crohn hastalığı olan hastalarda ikincil hastalık prevalansı daha yüksektir. Crohn hastalığıyla ülseratif kolit arasındaki başlıca farklılıklara bu hastalara sağlanacak psikolojik destek açısından bakılmalıdır. Şöyle ki Crohn hastalığı olan kişiler, alevlenmeleri ve yatışmaları olan belirsiz bir hastalıkla baş etmek zorundadır. Ülseratif kolitli hastalar, kolostomiden sonra prognozlarının görece iyi olması ile, hastalıkları süre giden Crohn hastalığı olan hastalardan farklılık gösterirler.^{4,18,20,23,25-29} Crohn

hastalığı olan hastalar daha çok ağrı ile ilgilenirken ülseratif kolitli hastalar daha çok bağırsak denetimi ve kanser gelişme riski ile ilgili olurlar. Dolayısıyla psikolojik tedavi, özgül yaşam stresiyle baş etmeye, tedavinin kendisiyle ilgili ve kronik bir hastalığa sahip olmanın doğal yapısıyla uğraşmaya yönelik olmalıdır. Her iki grup hastada da aleksitimi yaygındır. Aleksitimi kişinin duygularını, beklentilerini, öfkesini, tepkisini, özlemini, arzusunu ve bir bütün olarak duygulanım ve iç dünyasını sözel dille ifade ve aktarım güçlüğü olarak tanımlanabilir. Psikosomatik hastalıkların hemen tümünde aleksitimi yaygın bir özelliktir. Aleksitimi ülseratif kolitli hastalarda en ileri boyuttadır. İfade edilmeyen ve bastırılan duygulanım, otonom sinir sistemini ve LHHA sistemini aktive etmektedir.^{3,13,14,15,21,30}

Şekil 3. Mawdsley J E, Rampton S D, Psychological stres in IBD: New insights into pathogenic and therapeutic implications. Gut 2005;54:1482.



Öte yandan panik atakların nörobiyolojisine ilişkin araştırmalar locus cereleusun önemine dikkat çekmektedir. Korku ve uyarılmanın eşlik ettiği panik ataklardan sorumlu bu bölge merkezi sinir sistemi ve gastroentestinal sistem arasındaki etkileşimde de rol oynamaktadır. Böylece bir nöroadrenerjik pontin nukleus olan locus cereleus hem panik ataklarda hem de merkezi sinir sistemi- gastroentestinal sistem arasındaki etkileşimde rol oynamaktadır. Bu bölge hem korteksten gelen psikolojik uyarılardan etkilenmekte hem de mesane ve bağırsak gibi viseral organlardan uyarılar almaktadır. Panik bozukluk yaşayan hastalardaki gastroentestinal uyarılma olması beyin bağırsak etkileşiminin diğer bir örneğidir. Enterik sinir sistemi ve merkezi sinir sistemi aynı embriyonik katmandan gelmektedir.

İBH 1950-60'lı yıllarda bir psikosomatik hastalık olarak düşünülmüştür. Günümüzde ise bir çok genetik, tıbbi sürecin bir yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Genetik, çevresel, moleküler süreçler ve psikolojik stres hastalığın ortaya çıkmasında ve relapslarda rol oynamaktadır. Psikonöroendokrinolojideki gelişmeler psikolojik stres-beyin- endokrin sistem immün sistem ve gastroentestinal enflamasyon arasındaki ilişki ve etkileşimi anlamamızı kolaylaştırmıştır. Stresin azaltılması, antidepresif tedavi ve psikolojik iyi hissetme, hastalığın seyrini olumlu etkilemektedir.

İBH'da Psikiyatrik Sendromlar

Crohn ve ülseratif koliti olan hastalarda genel nüfusa göre çok daha fazla ve yaygın major depresyon, depresif bozukluk ve anksiyete bozuklukları ortaya çıkar (Genel nüfusa göre 5 kat daha fazla). Depresyon ve anksiyete bozukluğu hastaların 24-39'unda görülür. Genç erişkin hastalarda bu oran en yüksek olmaktadır. Ayrıca ruhsal sorunlar ne kadar erken ortaya çıkarsa hastalığın seyri o kadar kötü olacaktır şeklinde bir bağlantı da saptanmıştır.^{1,12,14,18,19,22,31,32} Tüm gruplarda anksiyete ve depresyon hastalığın aktif döneminde en yüksek orandadır.

Bazı araştırmacılar inflamatuvar bağırsak hastalıklarında psikiyatrik hastalık gelişim oranını %34 olarak bildirmişlerdir.³ Bu oran genel tıpta ortaya çıkabilen psikiyatrik bozukluklar içinde en yükseklerdedir. Organ kaybının olduğu kanser olgularında görülen orana yakındır. Psikiyatrik

rahatsızlığın varlığı fiziksel hastalığın seyrini ve tedaviye cevabını olumsuz etkilemektedir. Major depresyon olan hastalarda tedaviye cevap %17 iken major depresyonu olmayanlarda %53 olarak bildirilmiştir. Diyare, kilo kaybı, cerrahi girişim gereksinimi olan hastalarda hem depresyon oranları artmakta hem de iş, aile ve sosyal yaşamdaki yaşam kalitesi en fazla bozulmaktadır.^{2,13,14,15,33}

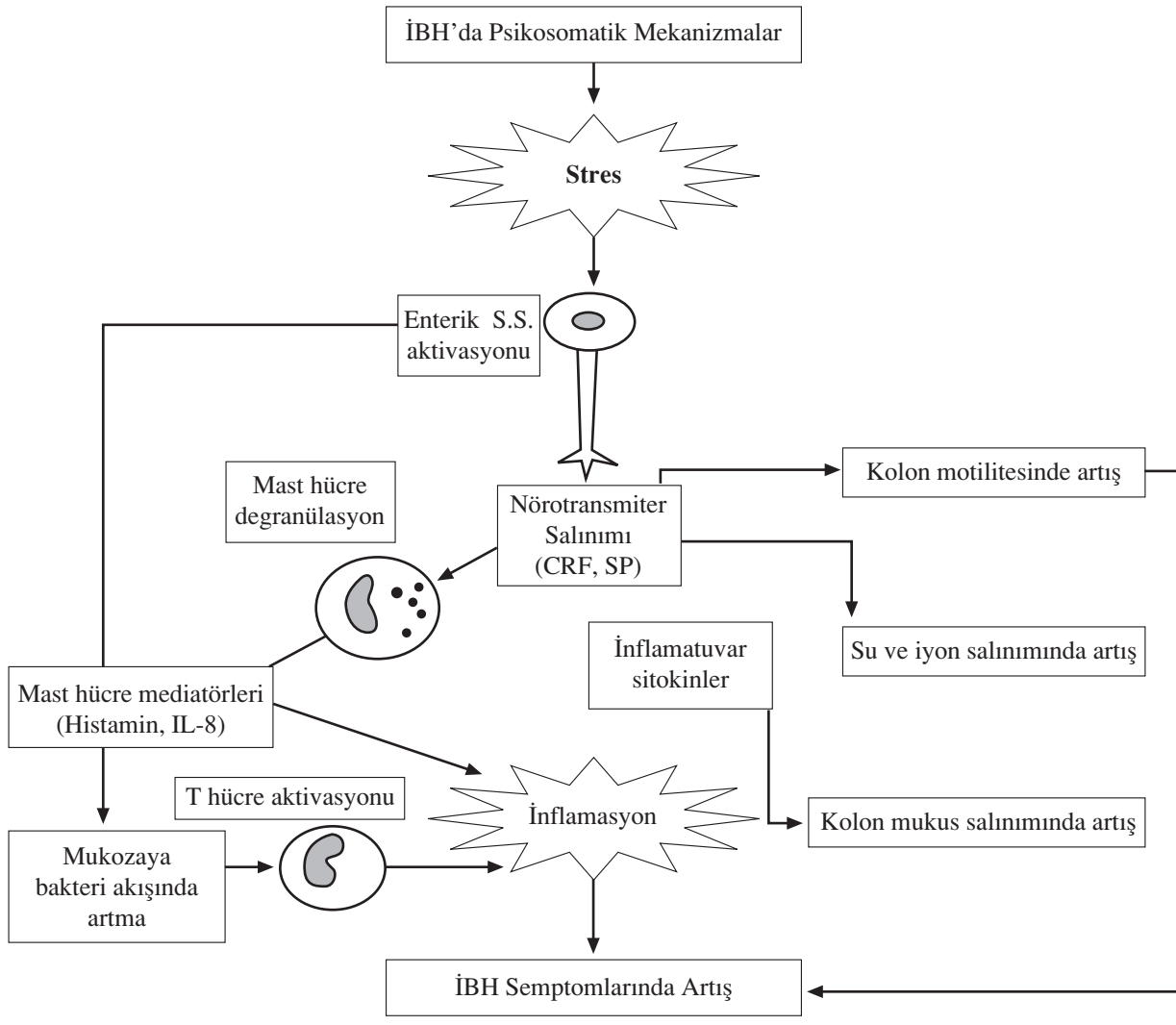
Bazı yazarlar depresyon ve anksiyetenin inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısından 1 yıl önceden varlığını bildirmiştir.¹⁴ Bu durumda psikiyatrik süreçler hastalığın öncü belirtileridir veya anksiyete ve depresyon olanlarda hastalık daha erken görülebilmektedir. Depresyon ve anksiyete bozukluğu kontrollere göre İBH'da anlamlı oranda yüksektir. Depresyon ve anksiyete İBH'nın ortaya çıkışını hızlandırmaktadır.

Anksiyete, depresyon ve psikolojik stres, İBH'da hastalığı aktive edebilmektedir.^{34,35} Kronik stres, depresyon ve olumsuz yaşam deneyimleri İBH'da relapsları arttırmaktadır.^{7,36-38} Psikoimmunolojik incelemeler merkezi sinir sistemi ile bağışıklık sistemi arasındaki bağlantı ve etkileşimi hem sistemik düzeyde hem de bağırsak mukozası düzeyinde ortaya koymaktadır.^{7,39,40} Psikolojik stresin İBH'da patogenetik rolü vardır. Stres gastroentestinal enflamasyonu artırır. Hipotalamo-hipofiz-adrenal eksen, bakteriyel ve mukozal etkileşimler, mukoza mast hücreleri ve kortikotropin salgılayıcı faktör bu mekanizmada rol oynamaktadır. Aslında her ki hastalıkta da genler ve çevresel faktörlerin etkileşimi vardır. Genetik yapı bir yatkınlık oluşturmakta, çevresel ve psikolojik faktörler tetikleyici ve veya relaps gelişimini kolaylaştırıcı olmaktadır. Akut stres ya da olumsuz yaşam deneyimleri gibi kronik stresler bağışıklık sistemi ve inflamatuvar işlevleri etkilemekte ve İBH'da hastalığı aktive etmektedir.^{3,12,13,15,18,22,25,34,41,42} Davranışsal, psikolojik değişimler organizmanın fizyolojik ve hücresel denge ve uyumunu etkilemektedir. Beyin otonom sinir sistemini, duyguları, hormonları, bağışıklık sistemini yönetir ve etkilenir. Hipotalamus, amigdala ve hipokampus olumsuz duygulanımlar ve psikolojik çatışmalardan etkilenir, bu ilişki ve karşılıklı etkileşimler bir network gibidir. Bu network de hem organ sistemlerinden gelen viseral uyarılardan hem de korteks kanalıyla dış dünyadan gelen uyarılardan etkilenir. LHHA ve otonom sinir sistemi nöroendokrin stres cevabından sorumludur. Bir uyarının stres olarak

algılanması yüksek kortikal yapılar tarafından. Stres hipotalamus kanalıyla otonom sinir sistemi etkiler sempatik sinir sisteminin uyarılması adrenal medulladan adrenal ve nöroadrenal salgısına yol açar. Vagus ve sakral sinirler parasempatik uyarı oluşturur. Otonom sinir sistemi ile bağırsak (enterik) sinir sistemi doğrudan etkilenir. Enterik sinir sisteminin yüz milyondan fazla nöronu vardır ve bunlar mide-bağırsak sisteminin mikrosirkülasyonu, endokrin işlevleri ve motilitesinden sorumludur. LHA sistemi otonom sinir sistemi, enterik sinir sistemi birbirini etkiler ve hepsi de immün sistemi etkiler. Davranışsal, psikolojik süreçler merkezi sinir sistemini etkileyerek bu sistemler kanalıyla enflamasyonu ve immün sistemi hem sistemik

düzye de hem de lokal düzeyde etkiler. Kronik psikolojik stresin ve olumsuz yaşam olaylarının immün sistem ve inflamatuvar işlevler üzerindeki etkisine yönelik bir çok çalışma vardır. Olumsuz yaşam deneyimleri stres ve depresyon İBH'da relapsları arttırdığı ve hızlandırdığı ortaya konmuştur. Bu konuda deneysel araştırmalar ve hayvan çalışmaları da vardır.^{27,28,30,41,43-46} Bu etkileşimde LHA uyarılması ve kortizol artışı, mast hücrelerinin rolü ortaya konmuştur. Akut psikolojik stresin gastroentestinal motiliteye, su ve iyon sekresyonuna etkisi gösterilmiştir. Stres ayrıca ağrı eşiğini düşürmektedir. Stres periferik P maddesi ilişkisi ortaya konmuştur. Stres ayrıca intestinal mukoza permeabilitesini arttırmakta ve bakteriyal-host

Şekil 4. Mawdsley J E, Rampton S D, Psychological stres in IBD: New insights into pathogenic and therapeutic implications. Gut 2005;54:1486.



etkileşimini bozmaktadır, mukozanın florasının değişmesi de inflamasyonu hızlandırmaktadır. Kolon motilitesi ve defekasyon ile akut stres ilişkisi hayvan deneylerinde de gösterilmiştir.

Özetlersek stres, olumsuz yaşam deneyimleri ve depresyon İBH'da relapsa yol açabilmektedir. Stresin İBH'da enflamasyona yol açmasında şu süreçler rol oynamaktadır.

- a) LHHA işlevi
- b) Bakteri-mukoza florasının bozulması
- c) Mukoza mast hücrelerinin aktivasyonu
- d) Periferik CRF'nin salgılanması

Psikiyatrik Açıdan Kolostomi

Ostomi açılması beden algısı değişikliği, özsayıda azalma, cinsel işlevlerde bozulma, psikiyatrik açıdan da anksiyete ve depresyona yol açabilir.⁴⁷⁻⁴⁹ Ayrıca eşle ilişkide yeni güçlükler ve sorunlara yol açabilmektedir. Bazı hastalar kokuya neden olacağı korkusuyla içe kapanma sosyal yaşamdan uzaklaşma sürecine girerler. Bu hastalarda kişilik yapısına göre içe kapanma öfke, depresyon ve anksiyete yaygındır. Depresyon genç ve kadın hastalarda en sıktır. Beden imgesindeki değişme zaman içinde bireyin kendini normal dışı algılamasına, işe yaramadığı düşüncesine ve yetersizlik duygusunun gelişmesine yol açabilir. Doğru bilgilendirme önemlidir. Kolostomiye adaptasyon da öz bakıma dönük eğitim psikolojik ve sosyal destek önemlidir. Yeni durumun psikolojik kabulü uyumu hızlandıracaktır. Aile ve sosyal yaşama katılım desteklenmelidir. Cerrahi girişimi mutilasyon gibi algılayan kişilerde egolarının güçlendirilmesi ve yaşam işlevselliğinin geliştirilmesi sağlanmalıdır. Tıpta hızla gelişen tedavi modelleri bir yandan hastaların umudunu arttırırken bir yandan da ciddi psikiyatrik ve psikososyal sorunlara yol açma potansiyelindedir.

Cerrahi girişimler hastanın acı ve ızdırabını dindirmeye, hastalığını iyileştirmeye, yaşamını sürdürmesine, sağlığının yeniden kazandırılmasına yönelik bir girişim olmasına rağmen insan bedeni bu yaşantıyı bir travma olarak kabul eder ve tepki verir. Hasta kendini doğrudan fiziksel tehdit altında hissedebilir ve bir yaşam krizine neden olabilir. Cerrahi girişim uygulanacak hastalarda genel olarak narkoz kaygısı, ölüm riskine ilişkin endişeler, özürlü olacağı endişesi, ağrı korkusu, beden üzerinde denetimi kaybedeceği

endişesi, cinsel yeterliliğin kaybı korkusu, çalışabilirliğini kaybedeceği endişeleri, estetik kaygılar gelişir. Bireyin beden yapısı ve işlevlerini anlamlandırma şekli, beden bütünlüğüne verdiği önem ve etkilenen organa göre cerrahi girişim bireyde beden imajında bozulmaya yol açar.

Cerrahi girişime karşı hastanın tepkileri hastanın yaşına, gelişimsel dönemine, cinsiyetine, kişilik özelliklerine, inanç ve tutumlarına, psikiyatrik özgeçmişine, alta yatan hastalığın niteliğine, süresine, hastaneye yatırlış şekline, hastalığa yüklediği anlama, hastanın bilgilendirme düzeyine, tedaviden beklentisine, daha önceki operasyon deneyimlerine, cerrahi girişim öncesi kaygı düzeyine, kaybedilecek organın sembolik anlamına ve kişi için bu durumun önemine, hasta ile tedavi ekibi arasındaki ilişkiye, sosyal ve aile destek sistemlerinin işlevselliğine, mali sorunlara ve baş etme stillerine göre değişik düzeylerde olur.

Psikodinamik açıdan cerrahi girişim benliğe saldırı, tehdit, kendi kendine yeterliliğin kaybı, narsistik bütünlüğün zedelenmesi olarak algılanır. Kişiliğin derinliklerindeki kastrasyon kaygıları uyanır. Çocukluk dönemine ilişkin endişeler ve çözümlenmemiş çatışmalar, ameliyatın algılanmasını ve psikolojik tepkileri etkiler.

Kontrol edilemeyen ya da baş edilemeyen yüksek düzeyde anksiyete, bireyin tehdit ve zedelenme durumunu arttırıcı ve krizi hazırlayıcıdır. Tanı, tedavi olasılıklarına ilişkin tereddütler ve prognoz belirsizliği kaygıyı arttırır. Bilinmezlik en önemli anksiyete nedenidir. Cerrahi girişim öncesinde hastanın kaygısını arttırmayacak şekilde, hastalığının ne olduğu yapılacak operasyonun neden, nasıl olacağı ve hastaya yapacağı fayda ve bırakacağı izler, operasyon tekniklerinin yapacağı olası kısa ve uzun dönem komplikasyonları, kendisinden ne beklendiği, kendi rolünün ve katkısının ne olacağı, yaşantısının nasıl etkileneceği mutlaka açıklanmalıdır. Bilgilendirmenin ne düzeyde olacağı, hasta bireyin hazır oluşluğu ile ilgilidir. Hazır oluşluk, bireyin sorduğu sorularının ve tepkilerinin değerlendirilmesiyle anlaşılır. Hasta bilgiyi öncelikle tanıdığı, tanısını koyan, tedavisini yürüten, güven ilişkisini kurduğu profesyonelden almak ister. Hastaya bilgi verirken ne anlatıldığı, nasıl anlatıldığı önemlidir, ancak daha önemlisi nasıl işitildiğidir. Hastanın anlayabileceği terimlerle ve gereksiz kaygılar

yaratmadan umut, güven ve güven sağlayacağı tutumla yapılmalıdır.

Cerrahi girişim öncesi hastanın gerek fiziksel gerekse ruhsal olarak hazırlanması, hastanın gereksinimine yönelik ve biyopsikososyal bütünlüğü hedefleyerek planlanması, ameliyat sonrası dönemde hastanın uyum ve iyilik halini artırır, ameliyat komplikasyonlarını azaltır, tıbbi tedaviyi bozacak psikiyatrik tabloların ortaya çıkmasını engeller.

Cerrahi girişim öncesi psikolojik hazırlıkta bilgilendirmeden sonra, hastanın emosyonel yaşantısı, içsel endişe, korku ve çatışmalarını ifade edebilmesinin sağlanması, gerçekçi güvence verilmesi önemlidir. Hasta için önemli olan kaygı kaynakları araştırılmalıdır. Cerrahi girişim sonrası bedenin verdiği cevaplar, endokrin ve duygusal tepkiler olarak ikiye ayrılabilir. Stres reaksiyonu olarak bilinen endokrin tepki ameliyattan 2-5 gün içinde en yoğun olarak görülür, ancak endokrin cevabın yoğunluğu travmanın süresi ve türü ile de bağlantılıdır.

Cerrahi Girişim Sonrası Dönemin Psikiyatrik Müdahale Gerektiren Sorunları Şunlardır:

Ağrı ve ağrı kesici ihtiyacının fazlalığı, uyku bozukluğu, sıkıntı, deliryum, anksiyeteli ve depresif uyum bozuklukları, tıbbi tedaviye uymama, ilaç komplikasyonlarına bağlı ruhsal sorunlar, hasta, aile ve tedavi ekibi arasında sorunlar, alkol ve madde bağımlılığı ile ilgili güçlükler, fiziksel kısıtlılığa bağlı sorunlar, daha önceden psikiyatrik bozukluğu olan kişilerle sorunlar ortaya çıkabilir.^{25,30,50} Bunlar arasında akut stres sendromu, anksiyeteli ve depresif uyum güçlükleri, panik ataklar, ilaç bağımlılığı, insomnia veya parasomniyal sayılabilir. Bazı durumlarda kısa psikotik buzuklukların ortaya çıktığı bildirilmiştir. Araştırmaların ortaya koyduğu bulgulara göre cerrahi girişimlerden sonra, toplumdakinden çok daha fazla, tıbbi hastalara göre anlamlı derecede fazla oranda psikiyatrik komplikasyon gelişmektedir. Cerrahi girişimlerin genel psikiyatrik komplikasyonlarının yanında, her müdahale tipinin kendine özgü sorun alanları vardır. Kolostomi sonrası depresyon oranı %30-50 oranındadır. Bu hastalarda hastalığın nüks etme endişesi, cinsel çekiciliklerini, işlevselliklerini kaybedeceklerine ve sosyal kabul görmeye ilişkin kaygılar yükündür. Temel vücut işlevlerinden birinin

denetimini kaybetmeleri yanında, beden imajı endişeleri ve bedenlerine teknik bir aygıtın psikolojik kabulüne ilişkin sorunlar vardır.

Cerrahi olarak organ kaybedilmesi ya da fonksiyonların bozulması kriz ve yas sürecini harekete geçirebilir. Bireyin beden bütünlüğünü tehdit eden, yaşam biçimini değiştirebilen cerrahi girişim umutsuzluk, kaygı suçluluk, öfke, çaresizlik gibi karmaşık duygular yaşatabilir. Negatif duygulanım ağrı ve benzeri fiziksel sıkıntıların daha şiddetli hissedilmesine neden olabilir. Bireyin ameliyat edilen beden parçasına verdiği önem, organın görünür olup olmadığı, bedendeki değişimin geçici veya kalıcı olması, hastalığın bireye verdiği sıkıntı, bireyin çevresinden aldığı destek, stresle baş etme yolları bedendeki değişikliklere verdiği tepkinin belirleyicisidir. Bağırsak boşaltımını etkileyen herhangi bir nedenden dolayı kolon karın duvarına ağızlaştırılarak kolostomi açılmakta ve boşaltım bu stomadan olmaktadır. Kolostomi bireyin boşaltım işlevini etkilemekle birlikte, beden imajında da önemli derecede değişimler yapmaktadır.⁵¹⁻⁵³ Organ ve fonksiyon kaybı olan hastaların beden imajlarının, sağlıklı bireylerden düşük olduğu saptanmıştır. Beden imajı her iki cins için de önemlidir. Kadınların daha çok beden görünümüne, erkeklerin ise görünümünden çok bedenin başarısı ve bağımsızlığına önem verdikleri belirtilmiştir. Kolostomi ameliyatından bireyin cinsel uyumunu belirlemek ve ameliyatın beden imajına etkisini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, ameliyattan sonraki ilk yılda cinsel çekicilikte azalma, sonraki yıllarda giderek düzelme saptanmıştır.^{49,53} Yapılan bu çalışmada ameliyat öncesinde erkeklerin kendilerini cinsel olarak kadınlardan daha çekici gördüğü, ameliyat sonrasında kadınların erkeklere nazaran kendilerini cinsel olarak daha çekici gördükleri saptanmıştır. Kolostomi bireyin cinsel istek ve fonksiyonlarında da sorun yaratmaktadır. Kolostomili erkek hastalar sempatik ve parasempatik sinirlerin hasarıyla ameliyattan sonra geçici ya da kalıcı empotans ve ejakülasyonla ilgili zorluklar yaşamaktadırlar.

Literatür bireyin beden imajında değişiklikliğe yol açacak bir hastalık, ameliyat ya da travma sonrasında etkilenme, geri çekilme, kabullenme, yeniden yapılanma aşamalarından oluşan bir süreç yaşadıklarını göstermektedir.^{47,51,53}

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, kronik tekrarlayıcı alevlenmelerle giden bir hastalıktır. Hastanın beden işlevlerini bozmanın yanında, yaşam kalitesini aksatır. Hastanın psikolojisini, egosunu, öz güvenini, yeterlik algısını, ilişkilerini ve işlevselliğini aksatır. Olası ostomi ameliyatı da kişinin beden algısını, benlik saygısını eş duyumunu ve cinsel işlevlerini olumsuz etkiler. Stres, psikonöroimmunolojik mekanizmalarla bağırsak florasını etkiler ve inflamasyonu kolaylaştırır ya da artırır. Bu hastalarda uyum güçlüğü anksiyete bozukluğu ve depresyon anlamı oranda yüksek ve yaygındır. Hastada gelişen psikiyatrik sendromlar hastalığın seyrini ve tedaviye cevabını olumsuz etkilemekte ve alevlenme riskini arttırmaktadır. Bu hastalık biyolojik, psikiyatrik ve psikososyal boyutlarıyla bir bütün ele alınmalıdır. Hastadaki psikiyatrik durumların tedavisi genel tıbbi tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır. Tıbbi tedavi ve bakım ile psikolojik tedavi ve bakım eş zamanlı ve eşgüdümlü sunulmalıdır. Hastaların bilgilendirilmesi gereklidir.

Dahili tıp, cerrahi tıp ve liyezon psikiyatrisi uzmanları iş birliği içinde olmalıdırlar. Klinik gereksinim olduğunda antidepresan kullanımı hastanın yaşam kalitesini de artırır, beyindeki nöroregülasyonu düzenleyerek, nöro endokrin uyarılmayı dengeler. Bunun dışında akut dönemde kriz müdahale psikoterapisi, kronik dönemde de bilişsel psikoterapi yararlıdır. Fiziopatolojik işlevlerin düzeltilmesi ile birlikte beyin kimyasının düzeltilmesi, ego işlevlerinin adaptif kılınması da gereklidir. Operasyon gerektiğinde, operasyon öncesi bilgilendirme, operasyona psikolojik hazırlık, operasyon sonrası da yeni duruma uygun bir ego ve psikolojik adaptasyonun sağlanması gereklidir. Bu hastaların önemli bir özelliği olan duygulanımın ifade edilmeyip bastırılması ve bedenselleştirilmesi, uygun terapötik yöntemlerle dengelenmesi gerekmektedir. Sonuç olarak beden, beyin, psikoloji, ego, yaşam işlevleri ve adaptasyonu birlikte ele alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Helzer JE, Chammas S, Norland CC, et al. A study of the association between Crohn's disease and psychiatric illness. *Gastroenterology* 1984;86:324-330.
2. Hyphantis T, Tomenson B. et al. Psychological Distress, Somatization, and Defense Mechanisms Associated with Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease Patients, 2010,55:724-732.
3. Andrews H, Barczak P, et al. Psychiatric illness in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 1987, 28, 1600-1604.
4. Moradkhani, Kerwin L, et al. Disease- Specific Knowledge, Coping, and Adherence in Patients with Inflammatory Bowel Disease, *Dig. Dis. Sci.*, 2011;56:2972-2977.
5. Does Stress Influence Inflammatory Bowel Disease? *The Clinical Data, Dig. Dis.* 2009;27(suppl 1):76-79.
6. Edward V., Loftus Jr., et al. Increased Risk of Developing Anxiety and Depression in Young Patients With Crohn's Disease. 2011 *Am J Gastroenterol* 106:1670-1677.
7. Mawdsley J E, Rampton S D, Psychological stress in IBD: New insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005;54:1481-1491.
8. Goyal RK, Hirano I., et al. The enteric nervous system. *N Engl J Med* 1996;334:1106-1115.
9. Özkan S. Psikiyatrik Tıp: Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi. İstanbul, 1993.
10. Blumenfeld M, Tiamson MLA Consultation Liaison PSYC, 2003,69-71.
11. Robertson Daf, Ray J, Diamond I, et al. Personality profile and affective state of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1989;30:623-626.
12. Stein M. Stress, depression, and the immune system. *F Clin Psychiatry* 1989; 50 (suppl) :35-40.
13. Rakovec- Fesler Z., The biopsychosocial model of treatment the patients with inflammatory chronic bowel disease. *Coll Antropol.* 2011 Jun;35(2):453-61.
14. L M Kurina, M J Goldacre, D Yeates, L E Gill, Depression and Anxiety in People With Inflammatory Bowel Disease, *F Epidemiol Community Health* 2001;55:716-720.
15. Chrous GP, Gold PW. The concept of stress and system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992; 267:1244-52.
16. Carrasco GA, Van De Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur J Pharmacol* 2003;463:235-72.
17. Moser G. Ulcerative colitis and psychosocial factors. *Ital F Gastroenterol Hepatol* 1997;29:387-394.
18. Smith GJW, Van der Meer G, Ursing B, et al. Psychological profile of patients suffering from Crohn's disease and ulcerative colitis. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:187-92.
19. Tocchi A, Lepre L, Liotta G, et al. Familial and psychological risk factors of ulcerative colitis. *Ital F Gastroenterol Hepatol* 119:29,395-398.
20. Fava GI, Pavan L. Large bowel disorders. II Psychopathology and alexithymia. *Psycho Psychosom* 1976;27:100-105.
21. Tarter Re, Switala J, Cara J, et al. Inflammatory bowel disease: psychiatric status of patients before and after disease onset. *Int F Psychiatry Med* 1987;17:173-181.
22. Walus M., Tumbull D., et al. Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health. 2006, 2:24.
23. Medeloff AI, Monk M, Lilienfeld SC. Illness experience and life stress in patients with irritable colon and with ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1970;282:14-17.
24. Gelder M, Gath D, Mayauo R. Oxford textbook of psychiatry. 2nd ed. Oxford: Oxford University Pres, 1998.
25. Elzer JE, Stillings WA, Chammas S, et al. A controlled study of the association between ulcerative colitis and psychiatric diagnoses. *Dig Dis Sci* 1982;27:513-18.
26. Boye B. Jhansen J, Mogleby K, et al. The INSPIRE study: are different personality traits related to disease-specific quality of

- life (IBDQ) in distresses patients with ulcerative colitis and Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(5):680- 686.
27. Heltzer JE, Chammas S, Norland CC, et al. A study of the Association between Crohn's disease and psychiatric illness. *Gastroenterology* 1984;86:324-30.
 28. McKegney Fp, Gordon Rd, et al. A psychosomatic comparison of patients with UC and Crohn's disease. *Psychosom MED* 1970;32:153-166.
 29. Walker EA, Gelfand MD, Gelfand AN, Cred F, Katon ,WJ. The relationship of current psychiatric disorder to functional disability and distress in patient with inflammatory bowel disease. *Gen Hosp Psychiatry.* 1196;18(4): 220-229.
 30. Andrews H, Barczak P, Allan RN. Psychiatric illness in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987; 28: 1600- 1604.
 31. Schwartz RA, Schwartz IK. Psychiatric disorders associated with Crohn's disease. *Int F Psychiatry Med* 1982;12:67-73.
 32. Addolorato G, Capristo E, Stefanini GF, et al. A controlled study of the association between anxiety and depression , physical morbidity, and nutritional status. *Scand F Gastroenterol* 1997;32:1013-1021.
 33. Dudley- Brown S. Prevention of psychological distress in persons with inflammatory bowel disease. *Issues Ment Health Nurs.* 2002;23:403-422.
 34. Drossman Da, Patrick DL, et al. Health- related quality of life in inflammatory bowel disease. Functional status and patient worries and concerns. *Dig. Dis Sci.* 1989;34:1379-1386.
 35. Mittermaier C, Dejaco C, et al. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18- month follow- up study. *Psychosom Med* 2004;66:79-84.
 36. Karwowski Ca, Keljo D, et al. Strategies to improve quality of life in adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis:* 2009;15:1755-1764.
 37. Bitton A, Sewitch MJ, et al. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. *AM J Gastroenterol* 2003;98:2203-2008.
 38. Ander R, Cohen N, et al. Psychoneuroimmunology: Interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* 1995;345:99-103.
 39. Kawahito Y, Sano H, et al. Corticotropin releasing hormone in colonic mucosa in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1995;37:544-551.
 40. Cerveny P, Bortlik M, et al. Nonadherence in inflammatory bowel disease: Results of factor analysis, *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1244-1249.
 41. Vidal A, Gomez E, Sans M, et al. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease patients: the role of psychopathology and personality. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(7):977-983.
 42. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: A prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1213-1220.
 43. Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, et al. Predicting relapse in Crohn's disease: A biopsychosocial model. *Gut* 2008;57:1386-1392.
 44. 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;49:492-497.
 45. Kılıç E., Taycan O., Belli A., Özmen M., Kalıcı Ostomi Ameliyatının Beden Algısı, Benlik Saygısı, Eş Uyumu ve Cinsel İşlevler Üzerine Etkisi, *Türk Psikiyatri Dergisi* 2007;18(4):302-310.
 46. Çavdar İ .Kolostomili hastaların kolostomilerine uyumlarında hemşirelik eğitiminin etkinliği, İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı Doktora Tezi, İstanbul <http://www.androloji.org.tr/> adresinden indirildi. 1999.
 47. Sucu N. Abdominal stomalı hastaların bireysel özellikleri ile benlik saygıları arasındaki ilişki, M. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans, 1998.
 48. Thomas C, Maden F, JEHU D. Psychological effects of stomas- I. Psychosocial morbidity one year after surgery. *Psychosom Res,* 1987;31:311- 6.
 49. Barta I .Quality of life of post-colonostomy patients, 1992;8:227-83.
 50. Eti Aslan F, Gürkan A, Şelimen D. Stomalı hastanın cinsel sorunları ve bu sorunlara yönelik hemşirelik yaklaşımları, I. Ulusal Stoma Bakım Hemşireliği Sempozyum basımı s.32- 34, İstanbul. Mart 2005 tarihinde <http://andoroloji.org.tr/file/kadin2pdf> adresinden indirildi.
 51. Kuchenoff J. Coping with a stoma- a comparative study of patients with rectal carcinoma of inflammatory bowel diseases. *Psychother Psychosom,* 1981;36:98-104.
 52. White C A., Hunt J C., Psychological factors in postoperative adjustment to stoma surgery, 1997;79:3-7.
 53. Piwonka A., Merino J. A Multidimensional Modeling of Predictors Influencing the Adjustment to a Colostomy, 1995;1071-5754.

HASTA BAKIŞI İLE İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

Doğum tarihi: 02 Temmuz 1974

Cinsiyet: Erkek

Medeni hali: Bekar

Yıl 2008'in ocak ayıydı. Kiracı olduğum ve çok da memnun olarak oturduğum Levent'teki evimden taşındım. Nereye ve niye mi? Kemerburgaz'dan bana bir ev satın almak nasip olmuştu. Bu satın aldığım ev bana yeni teslim ediliyordu. Yeni bitmiş güzel bir site ve ilk kez ev sahibi olma duygusuyla, bu yepyeni evde ilk ben oturayım dedim. Levent'ten doğruca Kemerburgaz'a geçtim. Aslında Kemerburgaz benim yaşam tarzıma uygun olmayan bir semti. İş yaşamım ve iş dışında geçirdiğim yerler Kemerburgaz'a hep uzaktı. Ama dediğim gibi o bölgede o dönem kolay ev sahibi olma fırsatlarından birini yakalamıştım. Birçok evli arkadaşım da Kemerburgaz'da oturmaktaydı. Yeni bir inşaat ve çok da tecrübeli bir inşaat firması olmadığı için bu yeni evde bazı problemler ortaya çıkmıştı. Kalmaya başladığımız evin çatısından ve üst kat terastan alt kata su akıntısı, banyo giderinden koku gelmesi, dış cephe kaplamasından kaynaklı yatak odasının duvarlarında nem, çok minik tahtakurusu misali haşereleler vardı. Hatta bu minicik şeyleri yastığımda bile görmüştüm. Bununla birlikte birkaç yıl içime atıp açılmadığım bir ailevi meselemi, aileme tam da bu taşınma dönemlerinde (2007 Kasım- Aralık gibi) açmıştım. Ailevi meseleyi çözmüş olmamıza rağmen bu konuyu 1-2 yıl içimde tutup, onların farkına varmasını ve onların kendiliğinden

çözmesini beklemiştim.

Bütün bunları niye yazdım? Sonradan araştırdığım kadarıyla ülseratif kolit, problemleri içe atıp kendini yıpratma, içinde tutma, oturduğu yeri yadırgama ve memnun olmama gibi nedenlerden de ortaya çıkabiliyormuş.

2008 Mart ayında bir gün, giderlerinden koku gelen banyoda dışkılamak için oturduğumda bomba şeklinde kan patlaması ve devamında yine kanlı dışkılama yapmıştım. Sert dışkı ile birlikte kan vardı. Derhal gastroenteroloğa kontrole gittim. Ardından kolonoskopi ve teşhis: Ülseratif kolit... Elbetteki o güne kadar böyle bir hastalıktan habersizdim. Doktora bu hastalığın nasıl bulaştığını, ne ilaçları alacağımı ve nasıl geçeceğini sorduğumda, "Bu hastalık geçmez ömrün boyunca seninle kalır" diye cevap vermişti. Çok büyük şok ve moral bozukluğu yaşamıştım. Doktorum bana bu hastalıkta kullanılan ilaçların olduğunu ve bu ilaçlarla hastalığın kontrol altına alınabileceğini, sütün direk olarak içilmemesi dışında bu hastalığa yönelik özel bir diyetin olmadığını belirtti. Süt dışında her şeyi yemeğe ve içmeye devam ettim. İlaç olarak mesalazin etken maddeli tabletler kullanmaya başladım. Kanlı dışkılama devam edince tabletlerin yanı sıra lavman da reçeteme eklendi. İlk doktorumu bırakıp başka bir doktora da gördüm. Mesalazin dozunu artırmasına rağmen kanlı dışkılama

devam etti. Kanlı dışkılamamın yanı sıra özellikle geceleri yükselen ateş de başladı. Kanlı dışkı devam edip, ateş kontrol altına alınamayınca, doktorumun önerisi ile 23 Nisan 2008’de hastaneye yattım.

Bir hafta hastanede kaldım. Damardan kortizon, yüksek doz mesalazin ve geniş spektrumlu antibiyotik aldım. Sürekli parasetamol almama rağmen ateşim hiç inmemişti. Bağırsaklarımın daha da bozulacağı endişesi ile daha güçlü ağrı kesiciler verilmesi istenmemişti. Ateşim 5. ya da 6. günde inmeyip, kolumu bile kıpırdatacak halim kalmayınca, ağrı kesici iğne yaptılar. Ateşim düşünce kendime geldim. İki gün daha hastanede kaldıktan sonra taburcu oldum. Her gün 4 mg azaltılarak kullanılacak olan 60 mg kortikosteroid, 4 aylık kortizon programı ve yüksek doz mesalazin ile tedaviye başlanıldı. İlaçlarımı kullanmaya başladıktan sonra dışkılamam normale dönmüştü. Dört ay sonra kortizon tedavisini sonlandırdık. Yüksek doz mesalazin tedavisi almaya devam ederken dışkılamam tekrardan bozulmaya başladı. Hemen bu bozulmanın ardından kanlı ishal tekrar başladı. Doktorum bu sefer immünsupresan başladı. İnternette araştırduğum kadarı ile bu hastalığın cerrahi tedavi haricinde kesin ve kökten çözümünün olmadığını okudum. Okuduklarım nedeniyle immünsupresana başlamaya ise cesaret edememişim. İlacı kullanmadığım gibi doktorumu da bırakmak durumunda kaldım.

Gittiğim bir sonraki doktor bir vakıf hastanesinden idi. Hastalıkla ilgili daha çok araştırmaya başladım. Kullandığım mesalazin kullanımını bırakmadan alternatif tıp çözümlerinden birini seçtim. Çok saygın ve tanınmış bir kişinin bitkisel bir kürüydü. Kürü kullanmaya başladıktan 2 ay sonra CRP değerim 70’lerden 10’lara, 3. ayda ise 4-5’lere kadar düşmüştü. Bununla birlikte 2. aydan itibaren dışkılamam normalleşmeye başlamıştı. 4-5 ay sonrasında ise artık tamamen normal dışkılamaya başlamıştım. Morali çok yükselmişti. Bu kürü uygulanması gereken bir diyetle birlikte almıştım. Tıpta bu hastalıkla ilgili herhangi bir diyetten bahsedilmezken, bu bitkisel kürü uygularken, sütün girdiği hiç bir şey, hayvansal yağlar, kızartma, domates, bezelye, gaz yapıcı baklagiller, alkol vs. gibi besinlerin alınmaması gerektiği söylenmişti. Bu diyetle tamamen uymuştum.

Her şey normal giderken Temmuz 2009 ortalarında, ailemin ısrarıyla bir gastroenteroloğa daha görüldüm.

Kan değerlerimi gayet iyi buldu ve beni de dinledikten sonra, hastalığımın remisyonda olduğunu belirterek, hastalığımın yeniden nüksetmesi durumunda veya şikayetim olduğu zaman gelmemi istedi. Kendi hastalarına süt ürünleri verdiğini benim de yiyebileceğimi belirtti. Bitkisel kürün diyeti aklımda olmasına rağmen peyniri çok özlemiştim. Aylardır doğru dürüst kahvaltı edemiyordum. Doğruca öğle yemeği ile güne başlıyordum. Doktoruma güvenerek peynir yemeğe başladım. 2-3 hafta sonra dışkıım yavaş yavaş bozulmaya başladı. Bir ayın sonunda dışkıım tamamen bozulmuştu.

Bu durumu bitkisel kürü aldığım kişiye itiraf etmeliydim. Durumu anlattım ve kendisinin tabiri ile “sil baştan” olmuştuk. Peyniri kesip bitkisel küre devam ettim. Diyetle devam etmeme rağmen düzelme olmuyordu. Bu uyguladığım küre bünyem artık cevap vermiyordu. Bünyemin bir süre bu unutulması için (tıpta vardı bu, unutturma...) küre bir süre ara verdim, sonra tekrar başladım ve sonra bu kürü bıraktım.

Her zamanki gibi yine araştırırken, bir Amerikan e-book karsıma çıktı. “Cat’s claw”dan bahseden bir ülseratif kolit hastası, bu e-book sayesinde kendisini tedavi ettiğini, herşeyi yiyip içebildiğini söylüyordu. Bu adamı bulup iletişime geçtim ve bu e-book’u tavsiyesi üzerine satın aldım. Bu e-book’da genel olarak 2 üründen ve tüketilmemesi gereken besinlerden bahsediyordu. Bu besinler sütün girdiği her şey, hayvan etleri ve pismiş yağlardı. Ürünler ise glyconutrients ve supergreens (vücuttaki ph dengeleyici, 49 çeşit yeşil bitkilerin ekstraktı) idi. Bu ürünleri Amerika’dan getirip içmeye başladım. Başladıktan 1-2 hafta sonra bir kolonoskopi yaptırmaya karar vermiştim, çünkü epeydir yaptırmamıştım. Bu kolonoskopiye de yine bazı tavsiyeler ve memnun kalan hastalarının yorumu üzerine yeni bir doktora yaptırdım. Kendisi kolonoskopi sonrası bana yoğun bir antibiyotik kürü uygulattı. Bir ay boyunca her gün sabah aksam 1’er adet moksifloksasin ve beraberinde sabah aksam 1’er adet ornidazol. Üç gün sonra gayet fark edilir bir şekilde iyi dışkılamaya başlamıştım. İki hafta sonra mükemmel yakın dışkılıyordum. Bir ay bitmişti ve antibiyotiği söylenildiği üzere bırakmıştım. Dışkılamam yine bozulmaya başladı. Bu arada bu antibiyotik kürüne başladığımdan itibaren Amerikan ürünlerine de, iki ayrı yoğun tedavi aynı anda olmasın diye ara vermişim. Antibiyotik kürü bitti ve dışkı bozuldu. Bu durumu doktorumla paylaştığımda

ülseratif kolitin böyle bir hastalık olduğunu ve dışkılama sayısının çok artması durumunda yine antibiyotik tedavisine başlayacağımızı söylemişti.

Yine kötü bir vaziyetteydim. Bu Amerikan ürünlerinin neticelerini bekleyecek kadar iyi hissetmiyordum. Ailemin de ısrarıyla yurtdışına çıktım, dünyaca çok ünlü kabul edilen ülseratif kolit konusunda deneyimli bir doktorun fikrini almaya gittim. Bana immüsupresan başlamamı söyledi.

Ülseratif kolit hastalığının tıbbi tedavisi oldukça basit. Yüksek doz mesalazin, yetmezse immün supresanlar. Bunun üzerine immüsupresan başlamak üzere eski doktorumun yanına gittim. Kendisine İmmüsupresan için hazır olduğumu belirttim ve tedaviye başladım. Amerikan ürünlerini ise henüz 1-2 hafta denemişken, bıraktım. Yaklaşık bir hafta sonra halsizlik ve hafif ateş başladı. Doktorum benden batın grafisi ve kan tahlili istedi. Hemoglobin 7.5, batında ise kolon son derece kalın ve şişmiş olarak ölçümlendiğinden acilen hastaneye yatmamı söyledi. O gün hemen hastaneye yattım.

Üç ünite kan, kortizon, antibiyotik başlandı. İki haftası tamamen damardan olmak üzere 3 hafta hastanede beslendim. Bir iki ilaç haricinde 2 hafta ağızdan yiyecek almamıştım. Üçüncü haftanın sonunda yine kortizon azaltma programı + immüsupresan kullanımı ile taburcu oldum. Kortizonu 12 mg'a indirdiğimde dışkıım yine bozulmaya başladı. 6 mg'a azalttığımızda ise atak halinde günde 8 civarı dışkılamaya koşmaktaydım. Bu atakları hastanede yatarken bile yaşamamıştım. Hastaneye yattığımda günde 1 kez dışkılıyordum. Ama yatma nedenim kalınlaşmış kolon ve hemoglobinin 7.5 olmasıydı. Kortizonu 12 mg'a indirdiğindeki bu çok kötü tablomu takip eden doktorum bana ameliyat önerdi. Ben de 3 hafta hastanede yatarken ameliyatı hep düşünüyordum.

Bu yüzden ameliyat önerisine çok olumlu bakıp, bir gün ameliyat olacaksam kafamda tek bir kişi vardı. Hastanede yatarken de nitekim kendisini arayıp fikir danışmıştım. Ameliyatımı kendisinin yapmasını istediğimi bana ameliyatı öneren doktoruma sorduğumda "çok doğru kişidir" yorumunu yaptı. Hemen kendisini aradım ve randevulaştık. Gayet detaylı uzun bir görüşme yaptıktan 1 hafta sonrasında ameliyata alındım. Bana öngörülen bu ameliyatın 2 aşamalı olması planlandı. İlk ameliyatı geçirdim. Ben bu 2,5 yıllık ülseratif kolit

hastalığımda çok okudum ve birkaç ülseratif kolit hastasıyla da iletişimde oldum. Kadere de inanan bir kişiyimdir. Herkesin alın yazısı az çok bellidir. Böyle bir inanışta olup da hiç bir şey yapmayıp oturmak, durmak düşüncesi de kesinlikle bana göre değildir. Ama benim de kaderimde ameliyat varmış da demiyor değilim. Yine daha önce de dediğim gibi bu hastalıkta günde 3-5 tablet Salofalk alıp, her şeyi yiyip içebilen, gayet iyi durumda olanlar da var. Bu grup ilaçların yetmediği, Imuran, Remicade gibi ilaçlarla devam edenler de var. Ya da bana önerilen ameliyat gibi, ameliyat olanlar da var. Hal böyleyken, alın yazısı bana inandırıcı gelmekle birlikte alternatif tıp, çok iyi araştırmak şartıyla ve kullananlarla görüşüldükten sonra, bence yine de yabana atılmamalı. Tıp ise bir ara benim yaptığım gibi reddedilmemeli.

İkinci ameliyatımı (stoma kapanışı) 28 Şubat'ta oldum. Bütün bu yazdıklarım ilaveten şu an en yoğun hissettiğim duygu "Oh be, dünya varmış" oldu. Çünkü son 3 yılda, kendi yaşadıklarımın ötürü öğrendiğim tek şey, bu dünyadaki en önemli şeyin sağlık olduğudur. Benim konumumdaki durum da yeme içme özgürlüğünün tekrar kavuşulması oldu. Allahıma ve doktoruma binlerce şükür.

Daha önce de belirttiğim gibi ilk ameliyatımı 11 Aralık 2010'da, 2.sini de 28 Şubat 2011'de oldum. Şimdi biraz da ameliyat kararının verildiği ve devamındaki günlerden bahsetmek isterim. Doktorumun "sen en iyisi ameliyat ol rahatla ve kurtul" dediğinde ki o dönemler bu hastalıktan çok çekmekteydim, bu karara çok sevinmiştim. Hemen kafamdaki tek kişi olan cerrah doktorumu o gün arayıp, ertesi güne randevu alıp, 1 hafta sonrasında ameliyat kararını vermiştik. Açıkçası ameliyat randevusunu alır almaz, bu sefer korkmaya başladım, çünkü bu uzun ve zor olarak kabul edilen bir ameliyattı. Bu önümdeki 7 günü hem korkup hem kurtulacağım duygularıyla geçirdim. Zaman su gibi geçip hastaneye yatma günüm geldi. İlk (total kolektomi) ameliyatım gerçekleşti, karnıma torba yapıştırıldı ve 1 hafta hastanede yattıktan sonra taburcu edildim. İkinci ameliyat için geri sayım başlamıştı. Bu ameliyat karnımdaki torbadan kurtulacağım ameliyattı. İkibuçuk ay sonra 2. ameliyatımı oldum. İki gün hastanede yattıktan sonra eve döndüm. Mutluluktan uçuyordum. Ülseratif kolitli günlerim geride kalmıştı. Her şeyi yiyebilmek içebilmek enerjinin geri gelmesi

harika bir duyguydu. İlk günler 25-30 kez tuvalete çıkmaktaydım. Şu günlerde yediğime, içtiğim sıklıklara ve miktarlara ve çeşitliliklere göre günde 6 ila 10 kez tuvalete çıkmaktayım. Bunun daha da azalacağını düşünüyorum. Sistemin kendini terbiye ettiğini düşünüyorum. Zamanla aynı şeyleri ve farklı şeyleri yedikçe ve içtikçe tuvalet sayısı, bende 4-6 gibi olacağını düşünüyorum.

Her ne sayıda olursa olsun, sağlık en büyük zenginlik, en büyük mutluluk ve en keyif duyulacak bir durum.

OLGU SUNUMLARI

Dr. Sümer Yamaner

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

EMA 52 Erkek

Yirmi yıldır kolon tutulumlu Crohn hastalığı öyküsü mevcut. Başlangıçta klasik tedaviler almış. Steroid kullanmış. Ancak klinik olarak da endoskopik olarak da bir düzelme sağlanamamış.

Son olarak altı ay kadar önce adalimumab uygulanmış ve yanıt alınamayınca kesilmiş. Kolektomi önerilmiş.

Son iki aydır hiçbir tedavi almıyor.

Günde 8-10 kez dışkılıyor. Ama asıl şikayeti kendini çok yorgun hissediyor oluşu.

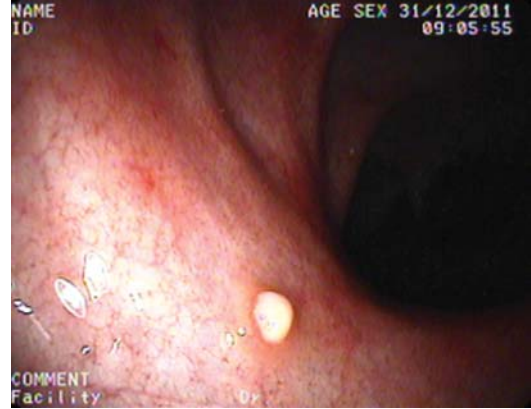
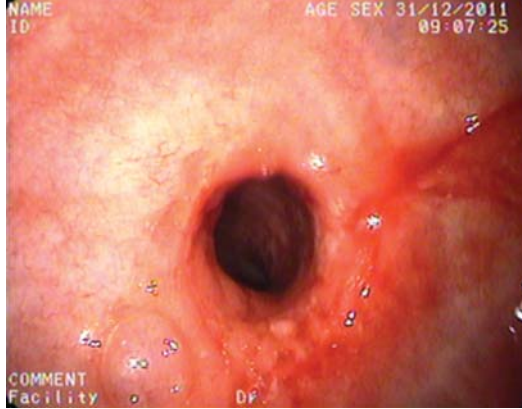
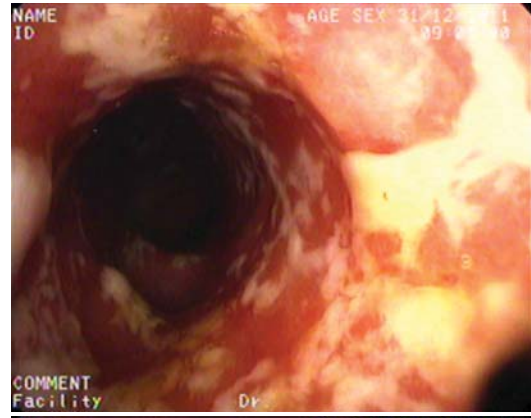
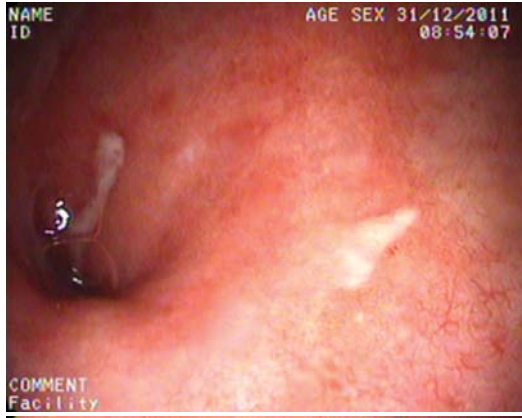
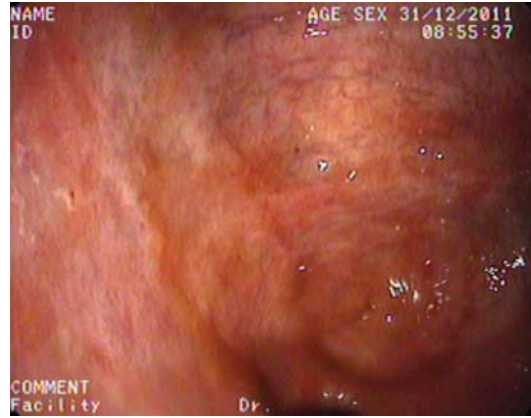
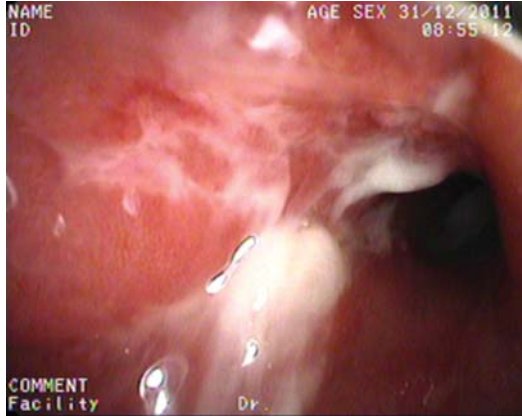
Genel durumu iyi ancak soluk görünüyor. Zayıf yapılı. Başka bir fizik muayene bulgusu yok.

Biyokimyasal olarak hafif bir demir eksikliği anemisi dışında sorun yok.

Kolonoskopide rektum 10.cm'de ve sigmoid kolonda

(yaklaşık 40.cm) darlık saptandı. Splenik fleksuraya kadar skip alanlar içeren ülserli ve fibrinle örtülü mukoza gözlendi. Transvers kolon ortalarına doğru görünüm giderek normale yaklaşmaktaydı. Sağ kolon makroskopik olarak normal görünümdeydi. Çekuma ulaşamadı zira sol kolondaki darlıklar ve inflame kolon manipülasyonu güçleştiriyordu. Hasta fazlaca ağrı duyduğu için çıkan kolon düzeyinde inceleme sonlandırıldı ve çok sayıda doku örneği alınarak çıkıldı. Çıkışta sigmoid kolonda 2-3 mm çaplı polipoid lezyon görülerek ayrıca çıkarılıp histopatolojik incelemeye gönderildi.

Patoloji sonucu: Kolondan alınan doku örnekleri Crohn hastalığı ile uyumlu. Polipoid lezyon ise inflamatuvar polip. Mukozal örneklerde hafif displazi mevcut.



Bu olguda yaklaşım ne olmalı?

İlaç tedavisinde ısrar mı edilmeli? Cerrahi girişim planlanacak ise kısmi bir kolon rezeksiyonu ile yetinilebilir mi? Total proktokolektomi yapılacak ise restoratif bir girişim mi kalıcı bir stoma mı tercih edilmeli?

Dr. Emre Balık

Total proktokolektomi ve uç ileostomi veya poş cerrahisi seçenekleri hasta ile görüşülerek sonuçlandırılmalıdır.

Dr. Türker Bulut

Kolonik tutulumlu Crohn'un ilaçla kontrol edilemeyen

hastalık tablosunda elektif kolektomi indikasyonu vardır. Ameliyat tipi rektumun durumu ve perianal hastalık varlığına göre değişir. Perianal hastalık yoksa ve rektumun kompliansı iyi ise segmenter kolon rezeksiyonu ve kolorektal anastomoz yapılabilir. Aksi takdirde koloproktectomi ve salim bir kolon segmentinden kolostomi açılması uygun olur kanısındayım.

Dr.Dursun Buğra

Total proktokolektomi, uç ileostomi öneririm.

MK 36 K

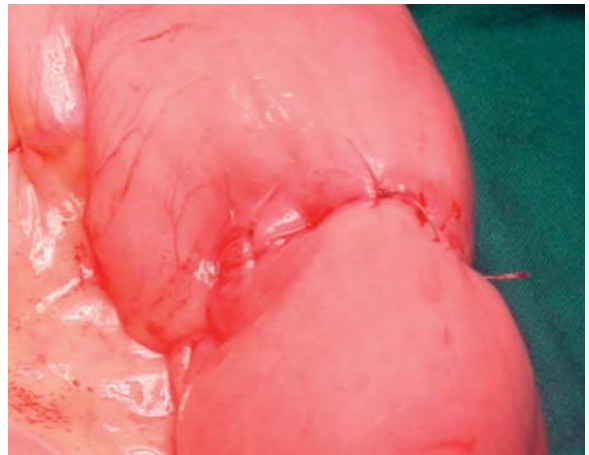
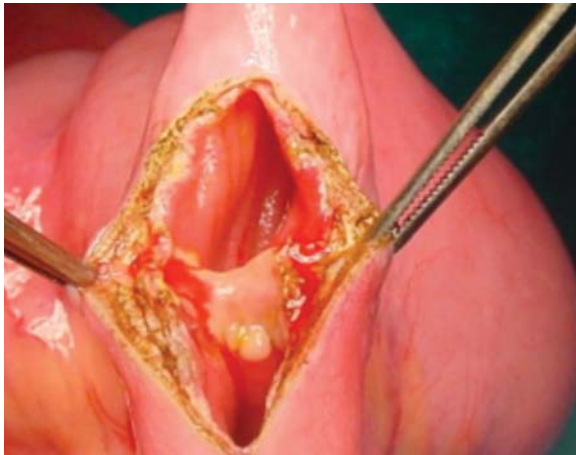
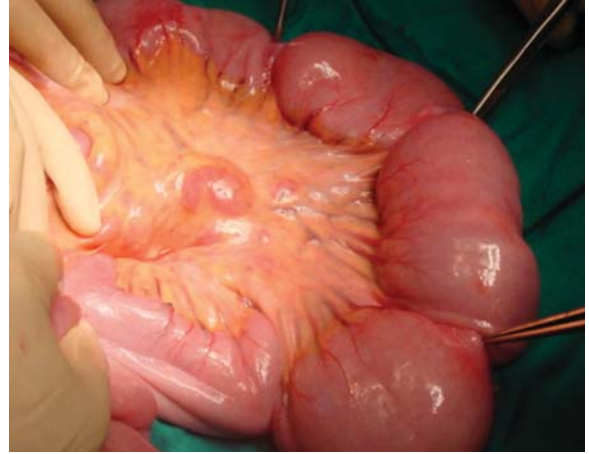
İshal ve kilo kaybı şikayetleri var. Şikayetleri yaklaşık olarak iki yıldır mevcut. İç Hastalıkları Gastroenteroloji'de yatırılarak Crohn hastalığı, ince bağırsak tbc ve gluten enteropatisi ön tanıları ile incelenmiş. Son pasaj grafisinde ince bağırsak düzeyinde çok sayıda darlık saptanması üzerine cerrahiye gönderilmiş.

Ameliyatta Treitz'dan itibaren 100.cm'den başlayan ve distale devam eden çok sayıda (toplam 17) kısa darlık

alanı ve aralarda dilatasyonlar saptandı. İleoçekal valvin 100 cm kadar proksimalinde 25 cm'lik segmentte 5 adet darlık alanı mevcuttu.

Oniki adet darlığa Heinecke Mickulicz tipi striktüroplasti yapıldı. Distaldeki beş adet darlık içeren 25 cm'lik segment ise rezeke edildi. Ameliyat sonrası onuncu gün sorunsuz olarak taburcu edildi.

Patoloji sonucu Crohn hastalığı ile uyumlu olarak geldi.



Bu hastanın bu aşamadan sonraki takibi ve tedavisi nasıl olmalı?

Dr. Emre Balık

İdame tedaviye erken dönemde başlanması ve medikal tedavi ile devam edilmesi gerekmektedir. Bundan sonraki takiplerde klinik bulgular geliştiği takdirde ince bağırsak pasaj grafisi çekilmesi uygun olacaktır.

Dr. Türker Bulut

Sınırlı tutulumlu ileal hastalıkta cerrahi ile remisyona sağlanabilir. Cerrahi sonrası yılda %15 oranında nüks oranı vardır. Bu oran ilaçla remisyona giren hastalardaki nüks oranının yarısı kadardır. Ameliyat sonrası 3-6 ay arası yapılacak ileokolonoskopi ile nüks durumu değerlendirilmelidir. Hafif şiddetli hastalıkta uzun dönemli remisyona sağlamak için aminosalisilatlar (mesalamine) önerilebilir. Aminosalisilatlar en çok ameliyat sonrası, ileal tutulumlu ve uzun hikayeli hastalarda faydalıdır. Orta şiddetli endoskopi bulguları

olanlarda azathioprine ve 6-merkaptopurine hastayı remisyonda tutmak için en etkili ilaçlardır. Etkilerinin 5 yıla kadar anlamlı oranda sürdüğü gösterilmiştir. Methotrexate da daha önce cevap alındıysa remisyona amaçlı kullanılabilir. Crohn hastalığının idame tedavisinde infliximab'ın yeri gelecekte daha belirgin olacaktır. Hastalar daha sonra yılda bir kolonoskopilerle takip edilir.

Dr. Dursun Buğra

Crohn hastalığının tıbbi tedavisinde klasik olarak kullanılan ilaçlar ile (5-ASA, immünoşüpresifler, gerekirse kortikosteroid) tedavisinin devamı uygun olacaktır.

Striktüroplasti yapılan alanların izlenmesinde ise oral-IV kontrastlı bilgisayarlı tomografi, enteroklizis, çift balon enteroskopisi gibi araçlardan yararlanılmalıdır.

Takip aralıkları hastanın klinik yakınmalarına ve muayene bulgularına bağlı olarak belirlenmelidir.

AK 46 E

Karın ağrısı ve ishal şikayeti var. Yaklaşık olarak beş yıldır bu şikayetleri olan ve zaman zaman alevlenmeler gösteren hastada üç yıl önce kolonoskopi sonucu ülseratif kolit tanısı konulmuş.

İlaç (oral yolla 5-ASA ve 5-ASA lavmanları) tedavisi ile klinik tablo kontrol altına alınmış. Günlük dışkılama sayısı 20'den üçe inmiş.

Yapılan kontrol kolonoskopisinde rektosigmoid bölgede geçişi güçleştiren bir darlık saptanmış. Terminal ileumda birkaç küçük erozyon görülmüş. Kolon mukozası transvers kolon ortalarına kadar ödemli ve yer yer erozyone imiş.

Transvers kolon ortalarından itibaren distal kesimde ağır aktiviteli, derin ülserler ve fibrinli membranlar ile psödopolipler içeren kolon mukozası gözlenmiş.

Alınan çok sayıda doku örneğinde ülseratif kolit ile uyumlu bulgular saptanmış. Ağır displazi ya da karsinom düşündürecek bir bulguya rastlanılmamış.

Bu hastaya, laparoskopik yardımcı total proktokolektomi, ileal poş anal anastomoz ve saptırıcı ileostomi uygulandı. Patoloji sonucu Crohn hastalığı ile uyumlu olarak geldi. Herhangi bir ağır displazi ya da karsinom odağına rastlanılmadı.



Bu aşamada ne yapılmalı? Ülseratif kolit tanısıyla restoratif girişim yapıldıktan sonra patoloji sonucunun Crohn hastalığı olarak gelmesi, poşun feda edilmesini gerektirir mi?

Dr. Emre Balık

Cerrahi tedavi sonrasında takip edilmesi, endoskopik olarak başta ileal poşun yakın takibinin yapılması gerekmektedir. Endoskopik bulgular geliştiği takdirde immünsüpresif tedavi başlanması uygun olacaktır.

Dr. Türker Bulut

Crohn kolitinde İPAA yapılmasının ülseratif kolitle aynı sonuç verdiğini söyleyenler olsa da daha kötü sonuçlar bildirenler de vardır. Ameliyat öncesi serolojik testleri pozitif olan hastalarda postoperatif poşit gelişme riski %17'den %63'e çıktığı gösterilmiştir. Bu grup hasta immünsüpresif ilaçla idame tedavisi altında takip edilmelidir.

Dr. Dursun Buğra

Planda herhangi bir değişiklik yapılmaksızın planlanan zamanda ileostomi kapatılarak izlenmelidir.

Editörlerden

“İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları” isimli bu kitap, konunun her yönünü güncel biçimde meslektaşlarımızın gündemine taşımak amacı ile planlanmış olup “Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği” tarafından hazırlanan kitap serisinin son halkası olarak sizlere sunulmaktadır.

Cerrahi dışında; gastroenteroloji, radyoloji, patolojik anatomi, psikiyatri, çocuk gastroenterolojisi, stoma hemşireliği gibi çok sayıda tıbbi disiplinin bilgi ve tecrübe birikimi de, iltihabi bağırsak hastalıkları konusunda önem taşımaktadır. Bu disiplinlerden seçtiğimiz deneyimli meslektaşlarımız, bilginin geldiği seviyeyi, deneyimlerini ve yenilikleri kitabın ilgili bölümlerinde meslektaşlarımıza aktardılar. Böylece bu kitap, iltihabi bağırsak hastalıklarını tüm disiplinler açısından detaylı bir şekilde kapsayan ve aynı kitap içerisinde yer almalarını sağlayan bir bütünlük oluşturmuş bulunmaktadır.

Bu kitapta, iltihabi bağırsak hastalıklarının medikal yönü ile ilgili bölümlerin şekillendirilmesinde, “İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği” ile çalışma ortaklığı oluşturuldu ve bu bölümler ülkemiz geneline yayılmış değerli gastroenterolog meslektaşlarımızca hazırlandı. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının etyopatogenezinde genetik yenilikler, mukozal homeostasis, yeni bilgilerin tedaviye katkılarından klinik özelliklere, tedavide kullanılan ilaçlara, probiyotiklere, biyolojik ajanlara, hecme ve remisyon dönemlerindeki tedavi ve sonralarındaki izlem biçimlerine kadar her konu kitapta ayrıntılarıyla yer aldı. “İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği” başkan ve yöneticilerine, ortak çalışmamızın her safhasındaki yardımları için teşekkürlerimizi sunuyoruz.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının yönetiminde farklı açılardan önem taşıyan, ancak hep ana bölümlerin içinde yer almasına alışmış bulunduğumuz, endoskopi, beslenme desteği ve diyet, stoma uygulamaları, gebelik ve fertilitate konuları, ayrı ayrı bölümler altında detaylı biçimde gözden geçirilmiştir. Ayrıca cerrahinin büyük problemlerinden birisini teşkil eden perianal Crohn lezyonları ve tedavi yaklaşımları da yine ayrı bir bölümde incelenmiştir. Hem hekimler hem de hastalar açısından büyük önem taşıyan stoma bakımı, sık karşılaşılan problemler ve çözümleri de ayrı bir bölümde bütün yönleri ile ele alınmıştır.

“Çocukluk Dönemindeki İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları” ve “İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Problemler” başlıklı bölümler de, bu konuların hakimi olan ve ülkemizde çok az sayıda bulunan uzman meslektaşlarımız tarafından hazırlanmıştır.

“İBH ve Cerrahi Tedavisi Hayat Kalitesini Nasıl Etkiler?” isimli bölüm ve sıkıntılı bir hastalık dönemi geçirmiş bulunan bir hastanın, geçirdiklerini özetleyen uzun mektubunu içeren bölüm, bu konu ile uğraşan her disiplinden hekim için farklı açılar getirecek ve hepimiz için yararlı olacaktır.

Kitapta, kuramsal bilgilerin uygulama örnekleri olarak “İBH Olgu Sunumları” bölümü hazırlandı ve örnek olgular konunun uzmanları tarafından tartışıldı.

Bu kitabın hazırlık ve basılma aşamalarında yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen ve özellikle kitapla ilgili her türlü sorunun çözümünde bizlerle birlikte çalışan Sn. Dt. Tuna Gül’e candan teşekkürlerimizisunuyoruz.

Editörler olarak, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tarihçesinden etyopatogenezine, kliniğinden tanı araçlarına, tedavisine ve komplikasyonlarına kadar bugün gelinen bilgi birikimini, günlük pratiğimizde önem taşıyan her türlü özelliği ve olağan dışı olgulara yaklaşımı gerçekçi ve optimal seviyeden sapmamayı hedefleyerek sizlere aktarmaya çalıştık. Bu kitabın İBH konusunda, günlük çalışmalarımızda karşılaştığımız her türlü zorluğun cevabını bulabileceğimiz bir başvuru kitabı olmasını diliyor, kitabın konuyla uğraşan tüm meslektaşlarımıza yararlı olacağı ümidini taşıyor, hepimize saygı ve sevgilerimizi sunuyoruz.

Dr. Tarık Akçal

Dr. Y. Sümer Yamaner

Dr. İsmail Hamzaoğlu