

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

AHMET ZİYA BALTA, M. LEVHİ AKIN

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul-Türkiye

ÖZET

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH); gastrointestinal sistemin kronik ve tekrarlayan inflamasyonlarının neden olduğu, etiyojisi bilinmeyen, ilerleyici patolojilerinin ortak adıdır. İBH denildiğinde akla ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) gelmektedir. Her iki hastalıkta da kesin etiyojistik neden bilinmese de genetik, çevresel, bakteriyel ve bağışıklık sistemindeki denge bozukluklarının etkilediği kompleks bir mekanizma ile oluştuğu düşünülmektedir. İBH tanısı öykü, fiziki muayene, laboratuvar, endoskopik ve histolojik bulguların birleştirilmesi temeline dayanmaktadır. Tedavinin birincil amacı hastalığın remisyona sokulması ve bu durumun devamlılığının sağlanmasıdır. Hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar nedeniyle cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, İnflamasyon, Genetik, Endoskopi, Cerrahi

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is the common name of chronic and recurrent inflammation of gastrointestinal tract with unknown etiology. Ulcerative colitis and Crohn's disease are two of the best-known types of IBD. Although exact etiologic cause is unknown for both diseases, it thought to be developed by a complex mechanism affected by genetic, environmental, bacteriologic and immunologic disorders. Diagnosis of IBD based on history, physical examination, laboratory, endoscopic, and histological findings. The primary goal of treatment is to induce and maintain remission of disease. Surgical treatment may be required in case of complications during the disease course.

Key Words: Ulcerative colitis, Crohn's disease, İnflammation, Genetic, Endoscopy, Surgery

Başvuru Tarihi: 02.02.2013, Kabul Tarihi: 11.03.2013

Dr. M. Levhi Akın

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

Genel Cerrahi Kliniği

Üsküdar 34668 İstanbul - Türkiye

Tel: 0532.2965496

e-mail: levhi.akin@gmail.com

Kolon Rektum Hast Derg 2013;23:1-16

Giriş

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH); gastrointestinal sistemin kronik ve tekrarlayan inflamasyonlarının neden olduğu, etiyojisi bilinmeyen, ilerleyici patolojilerinin ortak adıdır. İBH denildiğinde akla ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) gelmektedir. Her iki hastalıkta da kesin etiyojistik neden bilinmese de genetik, çevresel, bakteriyel ve bağışıklık sistemindeki denge bozukluklarının etkilediği kompleks bir mekanizma ile oluştuğu düşünülmektedir. Ortak başlıktığında incelenmelerine rağmen anatomik, histolojik ve klinik olarak birbirinden farklı durumlardır. Ancak yaklaşık %10 olguda iki klinik durum arasındaki ayırım tam yapılamamaktadır.^{1,3} İBH başlangıcı genellikle hayatın 2. ve 3. on-yıllarına denk düşmektedir. Genetik yatkınlık hastalığın görüldüğü kişilerin birinci derece yakınlarında görülme riskini normal bireylerden yaklaşık 5 kat daha fazla olmasına neden olmaktadır ve kalıtsal olma özelliği CH'da daha güçlü olarak karşımıza çıkmaktadır.⁴ Gastrointestinal sistemde tutulum bölgeleri dikkate alındığında CH ağızdan anüse kadar olan tüm sistemde tutulum yaparken, backwash ileit dışında ÜK genellikle kolonda sınırlıdır ve hemen daima rektumu tutar.^{5,6} Ayrıca her iki hastalıkta diğer bir ortak özellik de ekstraintestinal tutulum yaparak sistemik hastalığa neden olmalarıdır.⁷

Epidemiyoloji

İBH epidemiyolojisi incelendiğinde geçtiğimiz son iki dekatta değişim dikkati çekmektedir. Bu değişimde gelişmiş ülkelerdeki ÜK lehine olan üstünlüğün yerini CH'a bıraktığı bildirilmektedir. ÜK ve CH'nin insidans ve prevalansını inceleyen çalışmalarda bu hastalıklara ait bir coğrafi dağılım olduğu görülmektedir. Kuzey Avrupa, Birleşik Krallık ve Kuzey Amerika İBH'lerinin en yüksek insidans ve prevalansına sahip olan coğrafi bölgelerdir. Asya, Japonya ve Güney Amerikada insidans ve prevalans yönünden daha düşük olsa da son iki dekatta olan değişiklikler incelendiğinde bu bölgelerde de İBH görülme sıklığı artmaktadır. Bu değişimde ülkelerin gelişimi, tanı araçlarında ilerlemeler ve batılı toplumlara benzer çevresel faktörlerin etkisi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca metropol yaşamının olduğu bölgelerde İBH, kırsal kesimden daha fazla karşımıza çıkmaktadır.⁸⁻¹⁰ Kuzey Amerika verileri incelendiğinde insidans oranları 100.000'de ÜK için 2.2-14.3 arasında, CH için ise 3.1-14.6 arasında değişmektedir. Prevalans oranlarına

bakıldığında 100.000'de ÜK için 37'den 246'ya, CH için 26'dan 201'e değişmektedir. Dokuz milyon yetişkinin incelendiği bir çalışmada CH prevalansı 201/100.000, ÜK prevalansı 238/100.000 olarak bulunmuştur.¹¹ İBH çoğunlukla genç erişkin döneminde başlayan hastalıklardır. CH'da en sık görülme yaşı 20-30'lu yaşlar, ÜK'de 30-40'lı yaşlardır. Bazı çalışmalar bu hastalıklarda görülme sıklığında ikinci artışın 60-70'li yaşlarda olabileceği belirtilmektedir, ancak bu gözlem henüz tam olarak doğrulanamamıştır. Çocukluk çağında görülen İBH tüm olguların yaklaşık %7-20'sini oluşturmaktadır. Her iki hastalıkta sıklık ile cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde İBH'nin en sık görüldüğü bölgelerde ÜK erkeklerde biraz daha fazla görülürken CH bayanlarda daha sık görülmektedir. Düşük insidans olan bölgelerde ise CH erkeklerde daha sık görülmektedir.^{12,13}

Etiyopatogenez

İBH gastrointestinal sistemi etkileyen, nedeni bilinmeyen kronik hastalıklardır. Günümüzde hem ÜK hem de CH için patolojiye neyin sebep olduğu açık değildir ve bu konuda birçok hipotez mevcuttur. Patogenezde genetik, immünolojik, çevresel, bakteriyel ve psikolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.^{14,15}

Genetik: Epidemiyolojik ve ailesel çalışmalar İBH'a karşı duyarlılıkta genetik faktörlerin rol oynadığını göstermektedir. Ancak genetik açıdan karmaşıktırlar ve tek gen modeliyle açıklamak mümkün değildir. Gen mutasyonu saptanan bireylerin kesinlikle İBH'a yakalanacağı söylenemez, ancak uygun tetikleyici faktörler varlığında kimde İBH gelişebileceği konusunda tahmin yürütmede katkıda bulunabilirler.¹⁶ Hastaların yaklaşık %10'unda aile öyküsü vardır. İBH olan bireylerin 1. ve 2. derece akrabalarında prevalans artışı olurken diğer akrabalarında ise rölatif risk artmıştır. Her iki hastalık için monozygotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha yüksek birliktelik saptanmıştır, ancak genetik penetrans CH'da daha belirgin görülmektedir. ÜK'in monozygotik ikizlerde görülme oranı %6-17, dizigotik ikizlerde %0-5 arasındadır. CH'da ise monozygotlarda bu oran %37-58, dizigotlarda %3.9-12 arasındadır. Bu bulgular İBH'da özellikle de CH'da genetik duyarlılığa işaret etmekte, ancak Mendelian kalıtım özelliği görülmemektedir.^{2,16} Son yıllarda İBH patogenezinde rol oynadığı düşünülen faktörlerden hiçbiri genetik kadar hızlı ve verimli bir ilerleyiş göstermemiştir. NOD2 gen

i ile ileal CH arasındaki ilişki ve interleükin 23 (IL-23) ile hem CH hem de ÜK arasında ilişki gösterildikten sonra İBH ile genetik etkileşim arasında yapılan çalışmalarda bir patlama olmuştur. Bundan sonra kromozom çalışmalarında 60'ın üzerinde spesifik odak tanımlanmıştır. Bunların 21'i sadece ÜK için, 26'sı hem ÜK hem de CH'da tanımlanmıştır.^{14,18,19} NOD2 günümüzde CARD15 olarak adlandırılmaktadır ve IBD1 ile ilişkili 16q12-13 odakları üzerinde bulunur. Örnek tanımlama reseptörü (pattern recognition receptor-PRR) olarak işlev görür. CARD15 yalnızca CH ile ilişkilidir ve monosit, makrofaj, dendritik hücre, epitelyal hücre ve panet hücrelerinde ekspresye olan bir proteini kodlar. Bu gen defekti olan olgularda bakteriyel proteinleri tanımlama bozulmaktadır ve enfeksiyon sırasında bozulmuş immün yanıtı neden olmaktadır.²⁰ IL-23 geni ilk olarak CH duyarlılık geni olarak tanımlanmasına rağmen günümüzde ÜK'de de önemi olduğu kanıtlanmıştır. Kusurlu IL-23 sinyal yolağı İBH'a yakalanma riskini arttırmaktadır. Hayvan modellerinde inflamasyon ile IL-23 sinyali birlikteliği gösterilmiştir. CH ve ÜK'de kolonik mukozal yüzeyde IL-23 seviyelerinde artış görülmekte ve mukozal inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.²¹ Ayrıca IL-23 ile İBH, psöriazis ve ankilozan spondilit arasında ilişki olduğu ve bunun da İBH'nın belirli otoimmün hastalıklarla aynı genetik temeli paylaştığına işaret ettiği belirtilmektedir. İBH'da genetik temellerin ortaya konması hastalığın etiyopatogenetik mekanizmalarını öğrenmemiz dışında hastalığın sağaltımında bu mekanizmalar göz önüne alınarak yeni tedavi modalitelerinin kullanılmasını da sağlamaktadır.²²

Çevresel Faktörler: ÜK ve CH'nın genetik temellerini ortaya koymak için geçtiğimiz dekatta birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, bu hastalıkların etiyopatogenezi yalnızca genetik nedenlerle açıklanamamaktadır. Bu nedenle İBH gelişiminde rol oynayan genetik faktörlere etki edebilecek, genetik yatkınlığı olan bireylerde hastalığın ortaya çıkmasına katkıda bulunabilecek birçok çevresel faktör üzerinde araştırma yapılmıştır.^{23,24} Bunlardan en önemlileri; sigara içimi, diyet faktörleri, fiziksel aktivite, appendektomi, steroid içermeyen anti-inflamatuvar ilaçlar, oral kontraseptifler, bayanlar için emzirme ve çocukluk çağındaki enfeksiyonların varlığı temelindeki "hijyen hipotezi" olarak bildirilmektedir.²⁵

Sigara: İBH'nın ortaya çıkmasına neden olan çevresel risk faktörleri içinde en etkili faktör olarak değerlendirilmektedir. Sigaranın hastalığın klinik gidişi üzerindeki etkisi her iki hastalıkta zıt yönde etkileşime neden olmaktadır. Yani sigara içimi ile ÜK'de ciddiyet azalırken CH'da tam tersi yönde etki yapmaktadır.^{26,27} Sigara içerdiği nikotin, karbonmonoksit ve serbest radikaller ile intestinal mukus tabakası, makrofaj fonksiyonu, sitokin yapımı ve mikrodolaşım üzerine yaptığı etki sonucunda hastalığa katkıda bulunmaktadır.²⁸ Sigara içimi CH'na yakalanma riskini artırırken hasta olan bireylerde ise hastalığın klinik gidişini kötü yönde etkilemektedir. Sigara aynı zamanda anatomik lokalizasyon üzerinde de etkilidir. Çalışmalarda sigara içenlerde içmeyenlere göre ileal tutulum kolon tutulumuna göre daha fazla olmaktadır. Sigara içenlerdeki CH'da tiopürinler ya da interferon tedavisine yanıtlarında azalma olduğu veya ilaç dozunda artışa neden olduğu önceki araştırmalarda ifade edilmiş olsa da günümüzde geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalar bunu gösterememiştir.^{29,30} ÜK ile sigara içimi arasındaki ilişki incelendiğinde, sigara içmeyen ya da sigarayı bırakanlarda tutulumun daha baskın olduğu görülmektedir.³¹ Ayrıca ÜK'li sigara içenler içmeyenler ile karşılaştırıldığında daha iyi bir klinik gidiş göstermektedir. ÜK alevlenmeleri, hastane yatış oranları, oral steroid ihtiyacı ve daha önemlisi kolektomi gerekliliği sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük olarak bulunmuştur.^{30,32,33} İlginç olarak sigarayı bırakmak ÜK gelişimini hiç içmeyenlere göre artırırken, hasta bireylerde sigara içimi semptomların azalmasına ve rahatlamaya neden olmaktadır.^{34,35}

Diyet: Beslenme ürünleri intestinal flora ile beraber bağırsak içinde en fazla rastlanan antijenik yapılar ve mukozal inflamasyon oluşumuna neden olabilirler. Bu inflamasyon direkt antijenik etki, bazı gen ekspresyonlarında değişim ve immün mekanizmalar aracılığı ile meydana gelebilir. Değişik önyargılar altında diyetin İBH gelişim üzerine etkisini araştıran birçok geniş, geriye-dönük vaka-kontrol çalışması yapılmıştır.³⁶ Bu tür çalışmaların incelendiği güncel sistematik bir derlemede, yağdan zengin diyet, omega-6 yağ asitleri, rafine şeker, tatlandırıcılar ve hayvansal proteinden zengin beslenme İBH gelişim riskinde artışa neden olurken yüksek oranda sebze ve meyve ile beslenmenin bu hastalıkların görülme riskini azalttığı vurgulanmakta-

dır.³⁷ Diyet değişikliği yapan ve batılı beslenme tarzına geçen bireylerde İBH görülme sıklığında artış diyet faktörünü ortaya koymasına rağmen bu konu ile ilgili çalışmalar geriye-dönüktür. Kanıta dayalı bilgi için ileriye-dönük çalışmalar gerekmektedir.^{29,38}

Appendektomi: Özellikle 10 yaşın altın da olmak üzere appendektomi yapılmış bireylerde ÜK gelişim riskinin daha düşük olduğu 17 vaka-kontrol çalışmasını inceleyen bir çalışmanın da içinde olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir.^{39,40} Ancak appendektomi ile CH arasındaki ilişki ÜK ile olan ilişkiye göre daha belirsizdir.⁴¹ Birçok çalışmada appendektominin CH'nın sıklığında artışa neden olduğu gösterilirken⁴², tersine etkisinin olmadığını ya da azaldığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur.⁴³

Fiziksel aktivite: Egzersiz İBH üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar iyi düzeyde değildir. Ancak epidemiyolojik bazı çalışmalar egzersizin CH'a yakalanma riskini azalttığını ileri sürmektedir.^{44,45} CH'da düşük yoğunluklu 3 aylık yürüyüş egzersizi yaptırılan hastalarda hastalık aktivitesinde başlangıca göre gerileme görüldüğü vurgulanmaktadır.⁴⁶ Ancak bu konuda literatür bize tatmin edici bilgiler sunamamaktadır.

NSAİİ: Gastrointestinal sistemde mukozal inflamasyona neden olarak İBH olan bireylerde hastalığın alevlenmesine neden olduğu öne sürülmektedir. Siklooksijenazın ve lökotrien aktivitesinin inhibisyonu potansiyel etki mekanizmaları olarak düşünülmekte ise de tam olarak gösterilememiştir. Bu konu ile ilgili çalışmaların çoğu geriye-dönük, vaka-kontrol ya da kesitsel çalışmalardır. Prospektif çalışmalarda, değişik NSAİİ'ler ile asetaminofen'in artrit olmayan İBH'da karşılaştırıldığında NSAİİ'lerin hastalığın nüks sıklığını arttırdığı saptanmıştır.⁴⁷⁻⁴⁹ Ancak bu konu ile ilgili olarak henüz görüş birliğine varılamamıştır.

Oral kontraseptif ilaçlar (OKİ): İçerdikleri östrojenin makrofaj aracılı tümör nekrozis faktör salgısını artırarak immün yanıtı güçlendirici etkisinden dolayı, hem ÜK hem de CH riskini arttırdıkları düşünülmektedir. Bu konuda 1995 yılında yayınlanan 2 grup çalışması ve 7 vaka kontrol çalışmasını içeren bir meta-analizde, OKİ'in CH riskini anlamlılık yönünden sınırlı ölçüde artırdığı, ancak ÜK için böyle bir risk olmadığı belirtilmektedir.⁵⁰ Ancak bu çalışmadaki sınırlama sadece bir çalışmada farkın anlamlı olması ve olgu sayısının da sınırlı olmasıdır. Daha güncel olan 2008 yılına ait bir meta-analizde, hem ÜK hem de CH'da OKİ kullanımı ile

riskinin arttığı yönünde sonuca ulaşılmıştır. Risk artışının östrojene maruz kalma süresi ile doğru orantılı olduğu ve ilaç kesildiğinde geriye döndüğü belirtilmektedir.⁵¹

Emzirme: Anne sütünün bebeği immün birçok hastalıktan koruduğu, aynı zamanda İBH gelişme riskini de azaltabileceği düşünülmüştür. Literatürde birçok çalışma bu düşünceyi desteklerken aksi yönde de azımsanmayacak çalışma mevcuttur.²⁵ Anne sütünün hem ÜK hem de CH'dan koruyucu etkisi olduğunu belirten 14 vaka kontrol çalışmasını inceleyen bir meta-analiz 2004 yılında yayınlanmıştır.⁵² Aksine 2005 yılında Bir başka çalışmada ise anne sütünün çocukluk çağı CH'dan korumadan ziyade gelişimine katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır.⁵³ Bu konuda da henüz yeterli kanıta dayalı bilgiye ulaşılamadığı anlaşılmaktadır.

Hijyen hipotezi: Bu hipotez çocukluk çağında hijyenik ortam nedeniyle enfeksiyöz ajanlarla daha az karşılaşılma toplumlarda intestinal mikroflora aracılı immün yanıtta bozulma ve ileri yaşlarda immün sistem ile ilgili hastalıklara, dolayısı ile İBH'a daha sık rastlanılması hipotezi üzerine kurulmuştur.^{25,54,55} Aslında batılı toplumlarda İBH'nın daha fazla olması da dolaylı olarak bu hipotezi desteklemektedir. Bu hipotezi sorgulamada hayatın erken yaşlarında maruz kalınan *Helicobacter pylori*, şehir yaşamı, kalabalık aile, hayvan ile beraber yaşam gibi birçok faktör incelenmiştir. Ancak İBH etiopatogenezinin açıklanması için tek başına hijyen hipotezi yeterli olmasa da genetik olarak duyarlı bireylerde uygun çevresel etkenler varlığında İBH gelişebileceği düşünülmektedir.

Enfeksiyöz: Bakteri, virus, parazit ve mantarların içinde olduğu birçok mikroorganizma olası İBH nedeni olarak düşünülmektedir. Suçlanan etkenler olarak en sık üzerinde durulanlar *Micobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP), Kızamık virusu ve Adherent Invasive *Escherichia Coli* (AIEC)'dir.

***Mycobacterium avium paratuberculosis*:** Geviş getiren hayvanlarda neden olduğu Jones hastalığı ile CH arasındaki benzerlik nedeni ile suçlanmaktadır.^{9,56} MAP'ın fekal ekim, süt ve et tüketimi yoluyla bulaştığı ve hastalığa neden olduğu düşünülmektedir. Ancak yapılan çalışmaların yöntemleri farklı olduğundan CH'da izole edilen MAP'a ait veriler yetersizdir. Literatür incelendiğinde hem ELISA hem de PCR yöntemi ile her iki yönde de sonuç alınan içinde meta-analizlerin de bulunduğu birçok çalışma mevcuttur.⁵⁷⁻⁶¹ Ayrıca çevresel

etkenler incelendiğinde genel olarak şehir yaşamı ile İBH arasında ilişki varken kırsal kesimdeki çiftçilerde daha fazla MAP enfeksiyonu olabileceği düşünürsek burada da tutarsızlık karşımıza çıkmaktadır. Sonuç olarak CH ile MAP enfeksiyonu arasındaki gerçek ilişkiye ait bilgilerimiz hala güvenilir değildir.²⁵

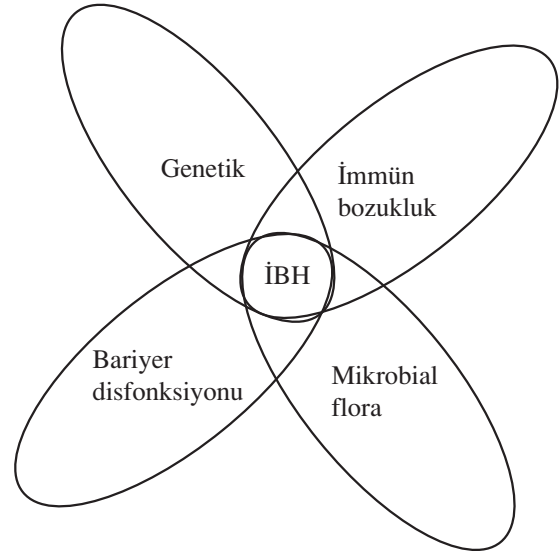
Kızamık: Enfeksiyöz etkenler arasında paramiksomiyal enfeksiyonlar, özellikle kızamık enfeksiyonu İBH patogenezinde araştırılmıştır. Kızamık virüsünün enfeksiyon sonrasında mezenterik mikrovasküler endoteliumda kalmaya devam ederek CH'daki granülomatöz vaskülit benzer patolojiye neden olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda mezenterdeki inflamatuvar odaklardaki endotel, lenfosit ve makroajlarda kızamık virüsüne ait izler tanımlanırken aksine kontrol grubunda olmadığı gösterilmiştir.^{62,63} Ancak gerek epidemiyolojik çalışmalar gerekse PCR tekniği ile yapılan bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir.⁶⁴⁻⁶⁶ Sonuç olarak hayatın erken dönemlerinde geçirilen kızamık enfeksiyonu ile İBH arasındaki ilişki kesinlik kazanmamıştır.

Adherent Invasive Escherichia Coli (AIEC): E. coli enfeksiyonu ile özellikle ileal tutulum gösteren CH arasında bir ilişki olduğu Darfeuille-Michaud ve ark.'nın⁶⁷ 1998 yılında yaptıkları çalışma ile dikkat çekmeye başlamıştır. Araştırmacılar ileal tutulum olan CH'da intestinal epitele tutunma ve penetre olma özelliği olan E.coli türlerinin izolasyonunu yapmışlar ve bu özelliklerinden esinlenerek AIEC adını vermişlerdir. Ancak bu organizma kolonik tutulum olan CH ve ÜK'de izole edilememiştir. İntestinal epitele ek olarak makrofajlara da penetre olup içlerinde uzun süre yaşama ve çoğalma özellikleri de vardır. Enfekte makrofajlar yüksek konsantrasyonda Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) salgırlar. TNF- α intestinal inflamasyonun oluşmasında anahtar sitokindir ve CH'da aşırı miktarda salındığı gösterilmiştir.¹⁷ Dolaylı olarak anti-TNF-alfa tedavisine cevap alınması bu gözlemin uygun olduğunu düşündürmektedir.⁶⁸

Patofizyoloji

İBH patofizyolojisi hakkındaki bilgilerimiz son yıllardaki çalışmalarla daha anlaşılır hale gelmeye başlamıştır. Çalışmalar İBH'nın mukozal immün yanıtı bozan genetik defektler, bariyer disfonksiyonu ve intestinal bakteri ve spesifik antijenlerin içinde olduğu çevresel tetikleyicilere

duyarlılığın sonucu olduğunu düşündürmektedir (Şekil 1).²² Kısaca İBH'da genel kabul gören görüş mukozal yüzeyde bağırsak içi antijenlere karşı bağışıklık sistemindeki düzenleyici işlevde oluşan fonksiyon bozukluğudur.



Şekil 1. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında mukozal immün yanıt bozulmasına yol açan etkenler.

İmmün kökenli mukozal inflamasyon: Patojenik ajanlar gastrointestinal sistemde ilk olarak mukozal yüzeyle temas ederler. Mukozal yüzeyin antijenik ajanı nötralize edici etkisi ile sistemik savunma mekanizması birlikte çalışarak etken etkisiz hale getirilir. Bu savunmanın etkinliği sadece antijenin gücüne bağlı olmayıp bağırsaktaki mukozal ve mural düzeyde etkili lokal faktörlere de bağlıdır. Bu anti-inflamatuvar cevap immünolojik ya da immünolojik-olmayan kökenli olabilir. Normal insanlarda intraluminal antijenler bu mekanizmalar sayesinde ortadan kaldırılır ve kalıcı değişiklik olmaksızın iyileşme görülür. Ancak duyarlı bireylerde eğer genetik yatkınlık da varsa olay ilerler, immünolojik sistem de devreye girerek kronik inflamasyon ve hasar meydana gelir. İBH'da en sık rol alan antijenik etkenler; intraluminal bakteri, diyetdeki antijenler, kolik asit ve sindirim enzimleridir. Ayrıca eşlik eden enfeksiyonlar, ilaçlar ve sigara eğilimi artırabilirler.⁹ İBH'da lümeninden bağırsak duvarına geçen antijenler buradaki lenfoid folliküllerdeki antijen sunan hücreler aracılığı ile lenfositlere sunulurlar. Lenfositlerin

uyarılması ile interlökinler, TNF- α , interferon-gama gibi sitokinler salgılanarak hücrel immün yanıt oluşur. Ayrıca mukozal yüzeyden salgısal immünglobulin olan IgA salınıp intestinal lümeninde antijenler ile etkileşime girerek immün yanıtın humoral ayağında etkili olur.⁶⁹ **Bariyer disfonksiyonu:** Epitelyal geçirgenliğin bozulması mukozal immün sistemin sürekli uyarılmasına neden olmaktadır. Bunun İBH'lı olgularda birincil defekt olduğu öne sürülmektedir. Normal bir bireyde bağırsak lümeni yaklaşık 10^{14} organizma içerir. Sağlıklı epitel; iyi gelişmiş sıkı bağlantıları, salgıladığı mukus ve immünglobulinler ile lümenal bakteri ve antijenlere karşı bir bariyer görevi yapar. Tetikleyici ajanlar bu bariyeri geçerlerse immün hücreler ile temasa geçerek klasik adaptif immün cevabı oluştururlar.²

Patoloji

Ülseratif Kolit

Anatomik yerleşim: ÜK'de hedef organ kolondur. Backwash ileit sayılmazsa hastalık yalnızca kolonda sınırlıdır. Daima rektumdan başlar ve proksimale doğru aralıksız olarak devam eder. Ancak bazı proktit ya da sol tarafı tutan hastalarda çekumda yama tarzında tutulum da görülebilir. ÜK'de inflamasyon mukozaya sınırlıdır ve arada sağlam bölge olmaksızın tutulum gösterir. Hastalık zaman içinde yayılım gösterebilir. Tanı anında hastaların %30-50'sinde rektum veya sigmoid kolonda sınırlıdır, %20-30 olguda sol kolon tutulumu ve %20 olgu da pankolit vardır. Distal koliti olan hastaların %25-50'si zaman içinde yaygın forma dönebilir. Montreal sınıflamasında hastalığın yaygınlığına göre üç ayrı formu bulunmaktadır (Tablo 1).⁷⁰

Tablo 1. ÜK'de hastalığın yaygınlığına göre Montreal sınıflaması.

E1 (proktit)	İnflamasyon rektumda sınırlı
E2 (sol taraf; distal)	Splenik fleksuraya kadar inflamasyon
E3 (pankolit)	Splenik fleksura proksimaline uzanan inflamasyon

Histopatoloji: Hastalığın şiddetine göre; kriptalarda distorsiyon, kript apsesi, lamina propriada hücrel infiltrasyon (lenfosit, eozinofil gibi), kript kaybı, müsünde azalma, mukozal erezyon ya da ülserasyonlar görülebilir.

Crohn Hastalığı

Anatomik yerleşim: ÜK'in aksine anatomik olarak

ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde tutulum görülebilir. Hastalık bağırsağın tüm katlarını etkilemesi ve segmenter tarzda tutulum yapması ile ÜK'den ayrılmaktadır. CH'da tutulan bölge tüm GİS olabileceğinden anatomik dağılımı çok değişiktir. Toplam 306 CH içeren bir çalışmada %45.1 hastada ileal tutulum, %32 hastada kolonik tutulum ve %18,6 hastada ise ileokolik tutulum saptanmıştır.⁷¹

Histopatoloji: Mikroskopik incelemede sıklıkla normal ve hastalıklı mukozanın birbirini takip etmesi tipiktir. Mukozal inflamasyonda kript apsesi ile kript şeklinde bozulmalar olur ve diğer kolitlere benzerlik gösterir. Ancak submukozal alanda histiyosit infiltrasyonu, granümatöz inflamasyon ve fibrotik proliferasyonda artış CH'nı aklı getirir. Ancak inflamasyonun CH'nı belirleyici özelliği serozal yüzeyi de içine alan tam kat tutulum görülmesidir.

Klinik

Her iki hastalık içinde semptom ve bulguların şiddeti hastalığın yayılımı, inflamasyonun şiddeti, hastanın yaşı ve sürecin uzunluğu ile yakından ilgilidir. Kronik diyare ve karın ağrısı İBH'da ortak yakınmadır.

Ülseratif Kolit

ÜK'de en sık ortaya çıkan yakınmalar kanlı-mukuslu diyare, karın ağrısı, sıkışma hissi ve tenesmusdur. Hastalığın şiddeti günlük dışkılama sayısı, ateş, taşikardi gibi inflamasyonun sistemik belirtilerini temel alan Montreal sınıflaması ile değerlendirilmektedir (Tablo 2).⁷²

Tablo 2. ÜK'de hastalığın şiddetine göre Montreal sınıflaması.

S0 (remisyon)	Semptom yok
S1 (hafif)	Günde 4 ya da daha az dışkılama (kanlı-kansız), sistemik yakınma yok, inflamasyon belirteçleri normal
S2 (orta)	Günde 4 dışkılama, sistemik yakınma yok
S3 (şiddetli)	Günde 6 ya da daha fazla dışkılama, Nabız >90/dk, Ateş >37.5, Sedim >30mm/h, Hb <10.5 g/dl

Ekstraintestinal sistem (EİS) tutulumu ÜK olgularının yaklaşık %30'unda klinik semptom ve bulgulara katkıda bulunur. EİS tutulumunda eklem, cilt, ağız, gözler ve hepatobiliyer sistem etkilenmektedir.⁷³

Eklemler (%4-23): Pausiartiküler tip en çok ağırlık

taşıyan periferik eklemlerde ortaya çıkar, genellikle kendini sınırlar ve hastalık aktivitesi ile paralellik gösterir. Poliartiküler tip ise simetrik olarak her iki elin küçük eklemlerini tutar ve hastalık aktivitesinden bağımsızdır. Aksiyel artropati; sakroileit vardır, hareketle düzelir ve istirahat sonrasında ağrı ile karakterizedir. Bu olgularda %75'e varan oranlarda HLA B-27 pozitifliği vardır. **Cilt:** ÜK'in cilt tutulumu eritema nodozum (EN) ve piyoderma gangrenozum (PG) şeklinde olabilir. Tanı klinik ile konur ve biyopsi gerektirmez. EN sıklıkla hastalığın aktif döneminde en çok tibia ön yüzde olmak üzere ekstensör yüzeylerde kırmızı renkli, ağrılı şişlik şeklinde karşımıza çıkar. PG ise vücudun her yerinde, eritematöz papül ve püstül şeklinde başlar ve ardından steril pü içeren ülserle dönüşür.

Ağız ve göz: Aftöz ülserler oral tutulumun göstergesidir ve hastalığın aktif döneminde karşımıza çıkar. Gözlerde ise en sık rastlanan tutulum episklerit, sklerit ve üveit şeklindedir. İntestinal hastalıktan bağımsızdır. **Hepatobiliyer sistem:** Primer sklerozan kolanjit (PSK) karaciğer içi ve dışındaki safra yollarını tutan, kronik, fibrozis ile seyreden ve kolestaza neden olan immün hastalıktır ve ÜK olgularının yaklaşık %2-5'inde görülür. Bu EİS komplikasyonu saptanırsa safra yolları kanseri riskinde artış olduğu unutulmamalıdır.⁷⁴

Crohn Hastalığı

CH'da ise öne çıkan yakınmalar karın ağrısı ve diyaredir. Ancak perianal bölge tutulumu olduğunda fistüllere ait yakınmalar ilk bulgu olabilir. Diyare olguların yaklaşık %80'inde karşımıza çıkar. Kolon tutulumu yoksa ÜK diyaresi aksine kan ve mukus içermez. Eğer 6 haftadan uzun diyare varsa CH akla gelmelidir. Diyarenin nedeni kronik inflamasyon olsa da bazen entero-enterik fistüller, darlık bölgesinin proksimalindeki segmentte biriken bakterilerin etkisi ve safra tuzlarının terminal ileum disfonksiyonu nedeniyle emilememesine bağlı olabilir. Ağrı ise hastaların %60-70'inde karşımıza çıkar. Ağrı inflamasyona ikincil gelişir ve tutulum genişliğine göre farklı lokalizasyonlarda karşımıza çıkar. En sık ileal tutulum olduğundan sağ alt kadranda ağrı sık karşımıza çıkar. Bu nedenle terminal ileum tutulumunda appendektomi sırasında tanı konulabilir. Ayrıca ağrının diğer nedenleri karın içi apse, irritabl bağırsak sendromu ve striktürler olabilir.⁷⁵ Beslenme bozukluğu ve buna bağlı gelişen kilo kaybı CH olgularının yaklaşık %40-70'inde karşılaşılan üçüncü sıklıktaki bulgusudur. Kilo

kaybı daha çok ince bağırsak tutulumu olan olgularda görülür. CH'da yaklaşık %21-41 olguda EİS'de etkilenme görülebilir. Bunlar; eklemler, cilt, oral kavite, göz ve hepato-biliyer sistemdir.⁷⁶

Eklemler tutulumu: Periferik eklemler tutulumu en sık rastlanan EİS tutulumudur ve olguların yaklaşık %20'sinde görülür. Eklemler tutulumu sıklıkla asimetrik monoartiküler ve migratuar tiptedir.⁷⁷

Cilt tutulumu: CH'da cilt bulguları yaklaşık %15 olguda karşımıza çıkmaktadır. En sık görülen lezyon EN'dur. Sıklıkla tibia ön yüzde, ağrılı, kırmızı ve ciltten kabarık lezyon şeklindedir. Diğer cilt bulguları; PG ve kronik ülserle lezyonlardır.⁷⁸

Göz tutulumu: Oküler sistemde en sık rastlanan tutulum episklerit, sklerit ve üveit şeklinde olup ortalama %12'ye varan olguda karşımıza çıkar. Aralarında en ciddi tutulum üveittir ve ciddi morbiditeye neden olabilir.⁷⁹

Hepatobiliyer tutulum: PSK en sık rastlanan, immün hepatobiliyer tutulumdur. Erkek hastalarda daha çok karşımıza çıkar ve PSK saptanan hastalarda %70-80 oranında İBH vardır. CH olgularında %0.7-3.4 oranında saptanır. PSK'da safra yollarında inflamasyon, fibrozis ve sonunda kolestaz meydana gelir. Başlangıçta hastaların çoğu asemptomatiktir, ancak fibrozise bağlı kolestaz gelişince buna bağlı semptom ve bulgular ortaya çıkar. Bunlar sarılık, sağ üst kadranda ağrısı, kaşıntı ve kilo kaybıdır.⁸⁰

Oral tutulum: Aftöz ülserler CH yaklaşık %10 olguda karşımıza çıkan oral tutulumdur. Aftlar yüzeysel, ortası fibrin ile kaplı etrafı eriteatöz olan yuvarlak şekilli mukozal ülserlerdir.⁸¹

Doğal Seyir

Ülseratif Kolit: Başlangıçta hastaların büyük bölümü orta derecede yakınmayla başvururken, %10 olgu ciddi semptomlar ile karşımıza çıkar.⁸² Tanı anında hastaların kabaca yaklaşık üçte birinde hastalık rektumda sınırlı, diğer üçte birinde splenik köşe distalinde ve son üçte birlik kısmında da splenik köşe proksimaline uzanmakta ve pankolit tablosu olguların %25'inde karşımıza çıkarken¹³, aşağı yerleşimli olguların %25-50'si zaman içinde daha yaygın forma dönüşmektedir.⁸³ Yetişkinlerde rektum daima tutulurken çocuklarda rektum tutulumu bazı olgularda görülmeyebilir. Erken yaşlarda başlayan ve beraberinde sklerozan kolanjit bulunan olgular hayatın daha geç dönemlerinde başlayan olgulara göre daha fazla oranda yaygın tutulumla seyretmektedir.

Yaygın tutulumun diğer göstergeleri ise alevlenmeler ve sönmeler ile seyreden bu hastalıkta alevlenmelerin sıklığındaki artış ve daha yoğun medikal tedavi ile semptomların kontrol altına alınabilmesidir. Bu nedenle mukozal inflamasyonun anatomik genişliği hastalığın gidişinde en önemli belirleyici faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca yaygın hastalık kolektomi ve kolorektal kanser gelişiminde önemli bir belirleyicidir.⁸⁴ ÜK nedeniyle takip edilen hastaların yaklaşık %20-30'unda cerrahi tedaviye gereksinim olmaktadır. Tanı anındaki semptomların yaygınlığı ve şiddeti kolektomi ihtiyacını belirlemede en önemli işaretlerdir. Hastalığın uzun sürmesi ve semptomların şiddetlenmesi kolektomi oranlarını arttırmaktadır. Kolektomi en çok hastalığın başlangıcından itibaren ilk iki yıl içinde yapılmaktadır ve zaman geçtikçe kolektomiye olan ihtiyaç azalmaktadır.⁸⁵ Genel popülasyonla karşılaştırıldığında mortalitede belirgin bir fark yoktur. Ancak yeni tanı konmuş olgularda beraberinde yaygın hastalık varsa mortalitede artış olabilir ve bu ölümler ciddi hastalığı olan hastalarda sıklıkla perioperatif dönemde karşımıza çıkmaktadır.^{86,87}

Crohn Hastalığı: ÜK'de olduğu gibi alevlenmeler ve sönmeler ile seyreden bir hastalıktır. Hastalığın seyri sırasında inflamatuvar süreç ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemi tutabilirse de sıklıkla distal ileal tutulumla karşımıza çıkar. İleal tutulum olanların yaklaşık %10-15'inde beraberinde üst GİS'de de tutulum görülebilir. İleal hastalık olanlarda kolona ilerleme ya da kolit olanlarda ince bağırsağa uzanım 10 yıllık süreçte %20'den az hastada karşımıza çıkar.^{88,89} Hastaların yaklaşık %20-40 kadarı perianal bölgede fistül yakınması ile başvurur. Hastalık süresiyle paralel olarak perianal fistül gelişiminde zamanla artış olur ve 20 yıllık takiplerde yaklaşık hastaların yarısında perianal tutulum görülür.⁹⁰ Hastalığın seyri sırasında apse, fistül veya peritonit nedeniyle cerrahi geçiren hastalarda ileride penetran komplikasyonlar, aksine striktürle seyreden hastalarda da striktür gelişimine eğilim olmaktadır.⁹¹ Hastalığın başladığı ilk yıllarda inflamatuvar süreç baskınken sonraki yıllarda komplikasyonların neden olduğu klinik durumlar olan fistüller ve striktürlerin neden olduğu klinik durumlar tabloya hakim olur.¹³ İlerleyici inflamasyonun neden olduğu doku hasarı hastalığın seyri sırasında karşılaşılan komplikasyonların asıl nedenidir. Bu komplikasyonlar bazen yoğun ilaç tedavisine rağmen düzelmez ve cerrahi

tedavi gerektirir. Çalışmalar 2000'li yıllara kadar CH nedeniyle tedavi altında olan hastaların 20 yıllık takiplerinde yaklaşık %70-80'inin cerrahi girişime gereksinim duyduğunu bildirmektedir.⁹²⁻⁹⁴ Ancak günümüzde immün baskılayıcı tedavide ilerlemelerin cerrahi gereksinimi azalttığı yönünde görüşler ortaya çıkmaktadır.⁹⁵ Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında CH olanlarda hafifçe artmış mortalite oranları vardır. Geçtiğimiz 30 yılda tedavideki ilerlemelere paralel mortalite oranlarında hafif bir düşme olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir.⁹⁶

Tanı

İBH tanısı iyi bir anamnez ve fiziki muayene ile saptanan klinik bulguların radyolojik, endoskopik, laboratuvar yöntemler ve histopatolojik inceleme ile desteklenmesi ile konur.

Radyolojik Tanı: Özellikle ince bağırsak tutulumunun ön planda olduğu CH'da kullanılmaktadır. ÜK'de ise radyolojik yöntemler daha çok komplike olan olgularda tanıya yardımcı olmaktadır.

CH tanısında konvansiyonel enteroklizis ile kesitsel görüntüleme yöntemlerine kontrast eklenmesiyle elde edilen yöntemler; ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi ile enteroklizis (BTE) ve manyetik rezonans ile enteroklizis (MRE) son yıllarda giderek artan oranda kullanılmaktadır.

Enteroklizis: Nazo-jejunal tüp yerleştirildikten sonra kontrast verilmesiyle elde edilen floroskopik görüntülerin yorumlanmasına dayanır. Ayrıca çift kontrast fazında lüminal dilatasyon yapılarak intestinal duvardaki değişimler değerlendirilir. CH'da tutulan segmentteki motilite kaybı, duvar değişiklikleri, ülserler, fistülizasyon, daralma ve genişlemeler değerlendirilebilir. Ancak invazif bir yöntemdir. Enteroklizisin duyarlılığı %98.2 ve pozitif öngörü değeri ise %93.4 olarak bildirilmiştir.⁹⁷

US: İnvazif olmayan, kolay ulaşılabilir, iyonizan radyasyon içermeyen, ancak yapana bağımlı bir yöntemdir. US ile bağırsakta duvar kalınlaşması (4 mm'den kalın), konglomerasyonlar, karın içi koleksiyonlar ve lüminal daralmalar saptanabilir. CH tanısı için US'nin duyarlılığı %83-87, özgüllüğü ise %95-99 arasında bildirilmektedir.⁹⁸

BTE: Günümüzde invazif konvansiyonel enteroklizis yerini invazif olmayan ve BT eşliğinde yapılan enteroklizise bırakmaya başlamıştır ve hemen hemen

altın standart olarak değerlendirilmektedir. BTE ile mukozal anormallikler, mural değişiklikler, fistüller, apse ve diğer karın içi bulguları saptanabilir. BTE yalnızca oral yolla verilen kontrast ile yapılabileceği gibi gerekli durumlarda işleme intravenöz kontrast da eklenebilir.⁹⁹ MRE: İyonizan radyasyon olmaması hem BTE hem de konvansiyonel enteroklizise üstünlüğüdür. Diğer tekniklere bir diğer üstünlüğü ise ektramural hastalığın gösterilmesidir. MRE ile hastalığın aktivitesi hakkında bilgi de edinilebilir.¹⁰⁰

Endoskopik Tanı: İBH tanısında günümüzde giderek artan oranda endoskopik yöntemler kullanılmaktadır. Endoskopi hasta için invazif ve rahatsız edici bir tanı aracı olsa da hastalıklı bölgenin gözle görülmesi, bu bölgeden biyopsi alınarak histopatolojik tanı konulmasını sağlaması, gerektiğinde terapötik girişimler yapılabilmesi, hastalığın aktivitesi hakkında bilgi edinilmesi açısından diğer tanı araçlarına göre daha üstündür. Ayrıca uzun dönemde gelişen displastik değişikliklerin takibi ve olası kolorektal kanser gelişiminin erken tanısından dolayı diğer tekniklere üstündür. Birçok endoskopik tanı aracı olmasına rağmen kolonoskopi hala birincil tanı aracıdır. CH tanısında yeni teknikler olan kapsül endoskopi ve çift balon enteroskopi giderek artan oranlarda kullanılmaktadır.¹⁰¹⁻¹⁰³

ÜK'de endoskopik bulgular: Mukozal yüzeyde devamlılık gösteren eritem, ödem ve ödeme bağlı vaskülaritenin kaybolması, farjilite, kanamaya eğilim, erozyon ve ülserasyonlardır. Ülserler genellikle yüzeyseldir ve bazen birleşerek büyük dairesel şekilde olabilirler.¹⁰⁴ Literatürde endoskopik olarak hastalığın aktivitesini hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirilen birçok skorlama sistemi kullanılmıştır.¹⁰⁵

CH'da endoskopik bulgular: İnflamasyon tüm GIS'de görülebilir. Terminal ileum ve kolonun birlikte tutulumu %40-55, yalnız kolon %15-25, yalnız terminal ileal tutulum ise %25-40 oranında görülmektedir. Özefagus, mide ve proksimal ince bağırsak tutulumu %10 oranında görülür.^{106,107} CH'da endoskopik olarak ayırıcı özellikler tutulumun heterojen yamalı tarzda inflame alanlar veya aralıklı lezyonlar şeklinde olmasıdır. Yani iki inflame bölge arasında etkilenmemiş mukoza vardır. Ancak bazen etkilenmeyen bölgedeki inflamasyona bağlı polipoid görünüm olabilir ve buna kaldırım taşı görünümü denir ki bu CH'a özgüdür. Diğer görülen endoskopik bulgular ise aftöz ülserler, düzensiz ülserler, longitudinal

ülserler, striktür ve fistüllerdir.^{103,108}

Tedavi

İBH'ları; klinik remisyon ve alevlenmelerle seyreden hastalıklardır ve tedavideki amacımız inflamasyonu azaltarak semptomları ortadan kaldırmak, klinik olarak hastalığı remisyonda tutmak, olası komplikasyonları önlemek ve hastanın sosyal yaşamında normale dönmesini sağlamak olmalıdır. Bu amaçla farmakolojik, nütrisyonel ve gereklilik halinde cerrahi tedaviler uygulanabilir. Ayrıca her hasta için standart bir tedavi yöntemi olmayıp hastanın yakınmalarına, hastalığın dağılımına ve şiddetine göre tedavi şeması değişmektedir.¹⁰⁹

Farmakolojik Tedavi: İBH'da güncel tedavide kullanılan farmakolojik ajanlar; 5-aminosalisilik asit (5-ASA), kortikosteroidler, immünomodülatör olarak azathioprin (AZA), 6-Merkaptopurin (6-MP), Metotrexate (MTX), Siklosporin A (CyA), TNF- α blokörleri olarak infliximab, adalimumab veya certolizumab pegol ve hücrel adezyon moleküllerine karşı monoklonal antikor etkili α 4-integrin benzeri natalizumab'dır.

CH tanısı konan hastalarda başlangıç ilacının seçimi hastalığın aktivitesi, hastanın mevcut ek hastalıkları ve cinsiyeti ile doğrudan ilişkilidir. Olguların çoğunda kısa etkili ajanlarla (steroid veya TNF- α blokörü gibi) semptomlarda rahatlama sağlanırken, hastalığın uzun dönem kontrolü için MTX ve thiopurinler tedaviye eklenir. İlaç seçiminde yan etkisi ve uzun dönem komplikasyonları göz önüne alınmalıdır.¹¹⁰ Literatürdeki medikal tedaviyi odak alan çalışmalar incelendiğinde tek ilaç tedavisinden ziyade kombinasyon (MTX + TNF- α blokörü gibi) şeklindeki tedavilerin semptomların kontrolünü ve mukozal iyileşmeyi daha iyi sağladığı görülmektedir.^{111,112}

Cerrahi Tedavi: İBH'da cerrahi esas olarak hastalığın doğal seyri sırasında meydana gelen komplikasyonlar nedeniyle yapılmaktadır. Günümüzde farmakolojik tedavideki ilerlemeler nedeniyle inflamatuvar süreç daha iyi kontrol altına alınmakta ve cerrahi daha sınırlı endikasyonlarda konservatif amaçla yapılmaktadır. Bu nedenle uygun cerrahi tedavinin zamanlamasını belirlemek önem kazanmaktadır.¹¹³

ÜK'de cerrahi tedavi: Hastalığın seyri sırasında kolektomi ihtimali yapılan çalışmalarda yaklaşık %20-30 oranında verilmektedir. Kolektomi ihtimali tanı

konduktan sonraki bir yıl içinde en yüksektir ve kolektomiye ihtiyacı tahminde tanı anındaki semptom ve bulguların ciddiyeti en iyi belirteçtir.^{13,114} Ancak cerrahi tedavi kesin çözüm olarak görülmemelidir. Kolektomi sonrası yapılan ileo-anal poş ameliyatlarından sonra da farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyulabilir. ÜK'de cerrahi tedavi acil ve elektif durumlar olmak üzere 2 ayrı başlık altında incelenirse;¹¹⁵ acil cerrahi endikasyonlar; yüksek doz farmakolojik tedaviye rağmen fulminant kolit, toksik megakolon, perforasyon ve kanama, elektif cerrahi endikasyonlar; medikal tedaviye dirençli hastalık aktivitesi, kronik medikal tedaviye bağlı komplikasyon, intestinal displazi veya kitle, kolorektal kanser, çocuklarda büyüme geriliğidir.

Acil şartlardaki cerrahi tedavinin amacı hastadaki fulminant kolit tablosunu ortadan kaldırmak, hastayı atak öncesi durumuna döndürmek ve ileride yapılacak restoratif ameliyatlara hazırlamaktır. Akut durumlarda genellikle poş cerrahisinden kaçınılmalıdır.¹¹⁶ Acil cerrahi tedavi genellikle rektum güdüğünün yerinde kaldığı, ileostomi ile tamamlanan total abdominal kolektomi ile yapılmaktadır. Bu müdahale ile hasta hızla ve güvenle eski durumuna döndürülmekte, ayrıca rektum yerinde bırakıldığı için pelvik planlara girilmeyeceğinden olası kanama, mesane ve pelvik sinirlerin yaralanmasının önüne geçilmektedir. Hastanın normal duruma dönmesinin ardından elektif şartlarda restoratif operasyon uygulanır.¹¹⁷

Günümüzde elektif şartlarda ileal poş anal anastomozu (İPAA) içeren restoratif prokto-kolektomi operasyonu tercih edilen yöntemdir. Ancak ileri yaş, ciddi yandaş hastalıklar, sfinkter fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yapılacak ameliyat total proktokolektomi+uç ileostomi şeklinde olabilir.¹¹⁸ Total abdominal kolektomi + ileorektostomi günümüzde poş ameliyatlarının sonuçları iyi olduğundan daha az kullanılmaktadır.

İPAA ilke defa 1978 yılında Nichols ve Parks tarafından tanımlanmıştır. Açık ya da günümüzdeki teknolojik cihazlardaki ilerlemeyle birlikte laparoskopik olarak yapılabilmektedir. Bu operasyon 4 ayrı basamaktan oluşmaktadır. Öncelikle abdominal yoldan kolektomi ardından pelvik bölgeye geçilerek pelvik diseksiyonla hipogastrik sinirler ve sfinkterler korunarak proktektomi yapılır. Daha sonra ileumdan sıklıkla J poş olmak üzere bazen W ya da S olacak şekilde poş hazırlanır ve son olarak hazırlanan poş ile anal kanal arasında anastomoz

yapılarak operasyon tamamlanır.¹¹⁹ Anastomoz elle yapılabileceği gibi stapler yardımıyla da yapılabilir. İPAA hastalarında tek aşamalı ameliyat yapılabileceği gibi genellikle koruyucu loop ileostominin eklendiği iki aşamalı ameliyat tercih edilir. İleostomi fekal geçişi azaltarak anastomozun iyileşmesine yardımcı olur. İPAA sonrası en önemli konu poşa bağlı hayatı tehdit eden septik komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlar; yaklaşık %10 oranında görülen poş ayrışması, fistül ve poş etrafında apsedir.¹²⁰

ÜK'de rektumdaki tutulum sınırlı ve düşük düzeyde ise subtotal kolektomi+ileorektal anastomoz seçilebilecek diğer bir cerrahi yöntemdir. Pelvik diseksiyon yapılmaması ve rektumun rezervuar görevine devam etmesi nedeniyle daha güvenli bir yöntem olmasına rağmen devamlılığı sınırlıdır. Birçok çalışma ile 6 yıldan fazla takip edilen hastada %12-50 oranında başarısızlık saptanmıştır. Rektumun yerinde durması nedeniyle uzun dönem takip gerekliliği diğer bir dezavantajdır.^{118,121}

CH'da cerrahi tedavi: ÜK'in aksine ağızdan anüse kadar tüm GİS'de tutulum görüleceğinden cerrahi tedavisi özellik arz etmektedir. Anatomik hasarın ilerlemesi ile komplikasyonlar ortaya çıkarsa cerrahi endikasyonlar oluşur. Bazı çalışmalarda intestinal cerrahi gerekliliğinin hastalığın 20 yıl sürmesi halinde %70-80 olacağı belirtilmektedir.^{13,122}

İnce Bağırsak CH: Hastalık en fazla ince bağırsağı (İB) etkiler ve hastaların %40'ında terminal ileum tutulumu vardır. İB tutulumunda cerrahi tedavi, akut ve kronik komplikasyonlar varlığında eğer medikal tedaviye yanıt yoksa endikedir. Akut komplikasyonlar kanama, delinme ve toksik kolit, kronik komplikasyonlar ise bağırsak dışı tutulumlar, kanser gelişimi ve çocuklarda gelişme geriliğidir. CH'da cerrahi ancak tıkanma, kanama ve delinme varsa tercih edilmelidir. Rezeksiyon sınırı gözle görülür hasta segmentleri içine alacak şekilde olmalı ve mikroskopik sağlam cerrahi sınır aranmamalıdır.¹²³ İB'da striktür gelişimi cerrahi gerektiren diğer bir durumdur. Birden çok sayıda ve tüm İB boyunca olabilirler. Eskiden striktürler için rezeksiyon yapılırken progresif hastalık olması nedeniyle çoklu rezeksiyonlarda kısa bağırsak olacağından artık yapılmamaktadır. Günümüzde striktüroplasti ile tedavi edilmektedir. Cleveledad Clinic'de 162 hastada yapılan 692 striktüroplastide septik komplikasyon ve ölüm olmadığı belirtilmiştir.¹²⁴ Striktüroplastide tıkanma yakınmalarını

gideren ve kısa bağırsak komplikasyonundan koruyan güvenli ve etkili bir yaklaşımdır.

Enterik Fistüller: CH'nın transmural özelliği fistül gelişiminde en büyük nedendir. Fistüller bağırsak segmentleri arasında, karın içi diğer organlara, karın cildine ve perianal bölgede karşımıza çıkabilir. Enteroenterik fistüller eğer büyük bir bağırsak bölümünü işlev dışı bırakmıyorsa asemptomatik olabilirler. Fistüllerde cerrahi olarak tutulan segment çıkarılır ve sağlıklı bağırsağa anastomoze edilir. Diğer organlara fistülizasyon varsa rezeksiyon sonrası komşu organdaki fistül ağzı primer onarılmalıdır. Enterokutanöz fistüllerde ise fistül debisine göre cerrahi son seçenek olarak akılda tutulmalıdır.¹¹⁵

Perianal CH: Hastalıkları süresince hastaların yaklaşık %70'inde perianal tutulum görülebilir. En sık karşılaşılan klinik durumlar; hipertrofik cilt katlantısı, ülser, fissür, fistül ve apsedir. Hastada biri veya birkaçı bir arada bulunabilir. Perianal hastalıkta cerrahi semptomları azaltacak en basit müdahale şeklinde olmalıdır. Fistüller eğer beraberinde apse varsa direnaji yapılarak fistülotomiden ziyade seton ile tedavi edilmelidir. Gevşek seton uygulamasına medikal tedavi eklendiğinde başarı oranları artmaktadır. Fissür tedavisinde ise mümkün olduğunca medikal tedavi denenmeli, sfinkterotomi son seçenek olmalıdır. Sfinkterotomi yapılacaksa kapalı yöntem önerilmektedir.^{115, 125}

Kaynaklar

- Papadakis KA, Targan SR. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Annu Rev Med* 2000;51:289-98.
- Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006 Jan;12 Suppl 1:S3-9.
- Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, *et al.*; Epidemiology of inflammatory bowel diseases: New insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis* 2012 Oct 26. pii: S1590-8658;12:00361-1.
- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007 Jul 26;448;7152:427-34.
- 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.
- Alamayehu G, Jarnerot G. Colonoscopy durin attack of severe ulcerative colitis is a safe procedure and of great value in clinical decision making. *Am J Gastroenterol* 1991;86:187-90.
- Loftus EV Jr. Management of extraintestinal manifestations and other complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:506-13.
- Bernstein CN. Epidemiologic clues to inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12:495-501.
- Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester A, Tarján Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2000;35:154-67.
- Yang SK, Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:260-70.
- Dağlı Ü.; İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Epidemiyolojisi ve Etiyopatogenezi. İnflamatuvar bağırsak Hastalıkları. Ed. Akçal T, Yamaner S, Hamzaoglu İ. 2012:15-23.
- Kelsen J, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. *Inflamm Bowel Dis* 2008;12:9-11.
- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785-94.
- Schirbel A, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Established and evolving considerations on its etiopathogenesis and therapy. *J Dig Dis* 2010;11:266-76.
- Dotan I, Mayer L. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2002;18:416-27.
- Satsangi J, Morecroft J, Shah NB, *et al.* Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17:3-18.
- Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:79-94.

18. Hugot J-P, Chamaillard M, Zouali H *et al.* Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
19. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR *et al.* A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314:1461-3.
20. Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:105-18.
21. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009;19:2066-78.
22. Kucharzik T, Maaser C, Lügering A, *et al.* Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1068-83.
23. Jess T, Riis L, Jespersgaard C, *et al.* Disease concordance, zygosity, and NOD2/CARD15 status: follow-up of a population-based cohort of Danish twins with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2486-92.
24. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *Lancet* 2006;367:1271-84.
25. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2010;6:339-46.
26. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1462-71.
27. Nos P, Domènech E. Management of Crohn's disease in smokers: Is an alternative approach necessary? *World J Gastroenterol* 2011;17:3567-74.
28. Latella G, Papi C. Crucial steps in the natural history of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012;7;18:3790-9.
29. Cabré E, Domènech E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012;7;3814-22.
30. Cosnes J. Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: environmental factors and their impact on IBD. *Dig Dis* 2010;28:411-7.
31. Calkins BM: A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 1989;34: 1841-54.
32. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, *et al.*: Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:1147-52.
33. Odes HS, Fich A, Reif S, *et al.*: Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1717-21.
34. Motley RJ, Rhodes J, Ford GA, *et al.*: Time relationships between cessation of smoking and onset of ulcerative colitis. *Digestion* 1987;37:125-127.
35. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, *et al.*: Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2113-16.
36. Chapman-Kiddell CA, Davies PS, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:137-51.
37. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011;106:563-73.
38. Asakura H, Suzuki K, Kitahora 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.
39. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:277-86.
40. Matsushita M, Uchida K, Okazaki K. Role of the appendix in the pathogenesis of ulcerative colitis. *Inflammopharmacology* 2007;15:154-7.
41. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2925-31.
42. Frisch M, Gridley G. Appendectomy in adulthood and the risk of inflammatory bowel diseases. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1175-77.
43. Sicilia B, Lopez Miguel C, Arribas F, Lopez Zaborras J, Sierra E, Gomollon F. Environmental risk factors and Crohn's disease: a population-based, case-control study in Spain. *Dig Liver Dis* 2001;33:762-67.
44. Persson PG, Leijonmarck CE, Bernell O, *et al.*: Risk indicators for inflammatory bowel disease. *Int J*

- Epidemiol 1993;22:268-72.
45. Sonnenberg A: Occupational distribution of inflammatory bowel disease among German employees Gut 1990;31:1037-40.
 46. Loudon CP, Corroll V, Butcher J, *et al*: The effects of physical exercise on patients with Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1999;94:697-703.
 47. Feagins LA, Cryer BL. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs cause exacerbations of inflammatory bowel disease? Dig Dis Sci 2010;55:226-32.
 48. 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;65:963-970.
 49. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, *et al*. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:196-202.
 50. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. Gut 1995;37:668-73.
 51. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2008;103:2394-400.
 52. Klement E, Cohen RV, Boxman J, *et al*. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. Am J Clin Nutr 2004;80:1342-52.
 53. Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, *et al*. Environmental risk factors in pediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. Gut 2005;54:357-63.
 54. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. Gut 2008;57:1185-91.
 55. Shanahan F, Bernstein CN. The evolving epidemiology of inflammatory bowel disease. Curr Opin Gastroenterol 2009;25:301-05.
 56. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 2004;126:1504-17.
 57. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Collins MT. Population-based case control study of seroprevalence of Mycobacterium paratuberculosis in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. J Clin Microbiol 2004;42:1129-35.
 58. Feller M, Huwiler K, Stephan R, *et al*. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2007;7:607-13.
 59. Hermon-Taylor J. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. Gut 2001; 49:755-57.
 60. Kruiningen HJV. Lack of support for a common etiology in Johne's disease of animals and Crohn's disease in humans. Inflamm Bowel Dis 1999;5:183-91.
 61. Naser SA, Ghobrial G, Romero C, Valentine JF. Culture of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis from the blood of patients with Crohn's disease. Lancet 2004;364:1039-44.
 62. Wakefield AJ, Pittilo RM, Sim R, *et al*. Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease. J Med Virol 1993;39:345-53.
 63. Wakefield AJ, Ekbom A, Dhillon AP, Pittilo RM, Pounder RE. Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection. Gastroenterology 1995;108:911-16.
 64. Chadwick N, Bruce IJ, Schepelmann S, Pounder RE, Wakefield AJ. Measles virus RNA is not detected in inflammatory bowel disease using hybrid capture and reverse transcription followed by the polymerase chain reaction. J Med Virol 1998;55:305-11.
 65. Lizuka M, Nakagomi O, Chiba M, Ueda S, Masamune O. Absence of measles virus in Crohn's disease. Lancet 1995;345:199.
 66. Bernstein CN, Rawsthorne P, Blanchard JF. Population-based case-control study of measles, mumps, and rubella and inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2007;13:759-62.
 67. Darfeuille-Michaud A, Neut C, Barnich N, *et al*. Presence of adherent Escherichia coli strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. Gastroenterology 1998;115:1405-13.
 68. Hansen R, Thomson JM, El-Omar EM, Hold GL. The role of infection in the aetiology of inflammatory bowel disease. J Gastroenterol 2010;45:266-76.
 69. Plevy S. The immunology of inflammatory bowel

- disease. *Gastroenterol. Clin. North Am* 2002;31: 77-92.
70. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012;3;380:1606-19.
71. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV Jr. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010;139:1147-55.
72. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, *et al.* Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19:5-36.
73. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, *et al.* Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Am J Gastroenterol* 2011;106:110-119.
74. Akpınar H.; Ülseratif kolitte özellikler, belirtiler, bulgular ve doğal seyir. İnflamatuvar bağırsak Hastalıkları Ed. Akçal T, Yamaner S, Hamzaoğlu İ. 2012:29-33.
75. Van Assche G, Dignass A, Panes J, *et al.* 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.
76. Ueno F, Matsui T, Matsumoto T, *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan. *J Gastroenterol* 2013;48:31-72.
77. Fernando Tavela Veloso.; Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol* 2011;17: 2702-2707.
78. Kethu SR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:467-75.
79. Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, *et al.*; Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:29-34.
80. Danese S, Semeraro S, Papa A *et al.*; Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:7227-36.
81. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005;81:580-85.
82. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1247-56.
83. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:260-66.
84. Etchevers MJ, Aceituno M, Garcia-Bosch O, *et al.* Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1320-25.
85. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, *et al.* Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 18:573-83.
86. Jess T, Gamborg M, Munkholm P, Sørensen TI. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:609-17.
87. Palli D, Trallori G, Saieva C, *et al.* General and cancer specific mortality of a population based cohort of patients with inflammatory bowel disease: the Florence Study. *Gut* 1998;42:175-79.
88. Peschard S, Carbonnel F, Beaugerie L, *et al.* Colonic involvement in ileal Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:594-600.
89. Hamon JF, Cosnes J, Carbonnel F, *et al.* The risk of extra-colonic extension in Crohn's colitis. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1993;29:1-10.
90. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ *et al.* The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875-80.
91. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, *et al.* Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut* 1988;29:588-92.
92. Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, *et al.* Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1430-38.
93. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, *et al.* Clinical

- features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979;77:898-06.
94. Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ, *et al.* Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2712-18.
95. Picco MF, Zubiaurre I, Adluni M, *et al.* Immunomodulators are associated with a lower risk of first surgery among patients with non-penetrating non-stricturing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2754-59.
96. Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:861-70.
97. Cirillo LC, Camera L, Della Noce M, *et al.*; Accuracy of enteroclysis in Crohn's disease of the small bowel: a retrospective study. *Eur Radiol* 2000;10:1894-8.
98. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, *et al.*; Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:125-45.
99. Kohli MD, Maglinte DD. CT enteroclysis in small bowel Crohn's disease. *Eur J Radiol* 2009;69:398-403.
100. Wiarda BM, Mensink PB, Heine DG, *et al.*; Small bowel Crohn's disease: MR enteroclysis and capsule endoscopy compared to balloon-assisted enteroscopy. *Abdom Imaging* 2012;37:397-403.
101. Hommes DW, van Deventer SJ. Endoscopy in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004;126:1561-73.
102. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:11-24
103. Rameshshanker R, Arebi N. Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why? *World J Gastrointest Endosc* 2012;16:201-11.
104. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, *et al.*; Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:880-88.
105. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG *et al.*; A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-86.
106. Freeman HJ. Natural history and clinical behavior of Crohn's disease extending beyond two decades. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:216-19.
107. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007;133:1670-89.
108. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:11-24.
109. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, *et al.*; American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:940-87.
110. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012 Nov 3;380:1590-605.
111. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, *et al.*, and the SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
112. D'Haens G, Baert F, van Assche G, *et al.*, and the Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group, and the North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-67.
113. Cima RR, Pemberton JH. Surgical Management of Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2001;4:215-25.
114. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, *et al.* Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994;107:3-11.
115. Cima RR, Pemberton JH. Medical and Surgical Management of Chronic Ulcerative Colitis. *Arch Surg* 2005;140:300-10.
116. Becker JM. Surgical therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28:371-390.
117. Grucela A, Steinhagen RM. Current surgical management of ulcerative colitis. *Mt Sinai J Med* 2009 Dec;76;6:606-12.
118. Metcalf AM. Elective and emergent operative managements of ulcerative colitis. *Surg Clin North*

- Am 2007;87:633-641.
- 119.Parks AG, Nichols RJ. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *BMJ* 1978; 2: 85-88.
120. Mennigen R, Senninger N, Bruewer M, Rijcken E. Pouch function and quality of life after successful management of pouch-related septic complications in patients with ulcerative colitis. *Langenbecks Arch Surg* 2012 Jan;397;1:37-44.
- 121.Saito Y, Sawada T, Tsuno N, *et al.* Total colectomy and ileorectal anastomosis in ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1995;30;8:131-4.
- 122.Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, *et al.* Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54:237-41.
123. Menteş BB, Leventoğlu S, Ege B Crohn Hastalığında Ameliyat İndikasyonları. *İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları*. Ed. Akçal T, Yamaner S, Hamzaoğlu İ. 2012:141-47.
124. Ozuner G, Fazio VW, Lavery IC, *et al.*: Reoperative rates for Crohn's disease following strictureplasty: longterm analysis. *Dis Colon Rectum* 1996;39:1199-1203.
- 125.Alabaz Ö. Perianal Crohn Hastalığı Lezyonları ve Tedavi Yaklaşımları. *İnflamatuvar bağırsak Hastalıkları*. Ed. Akçal T, Yamaner S, Hamzaoğlu İ. 2012:279-86