

Anorektal Crohn ve Ülseratif Proktit

Anorectal Crohn's and Ulcerative Proctitis

SEZAI DEMİRBAŞ

Güllhane Askeri Tıp Akademisi, Genel Cerrahi AD, Ankara

ÖZET

İnflamatuvar barsak hastalıklarının etyolojisi halihazırda tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte olası bir asıl tedavi yöntemi de uzak olarak görülmektedir. Bu ana grup içinde yer alan Crohn ve ülseratif kolit hastalıkları birbirine benzeyen klinik gidişat ve hatta patolojik bulguları ile zaman zaman karışmaktadır. Epidemiyolojik araştırmalar asıl nedeni ortaya koymada önemlidir. Aynı zamanda coğrafi konuma bakıldığında kuzeyden güneye ve batıdan doğuya doğru azalan bir sıklık ile açıklamak mümkündür. Hastalık için bazen ırk ve etnisitenin de etkili olduğu görülür. Ama genetik ve çevresel faktörlerin etkisi daha belirgindir. Crohn hastalığında genetik faktörlerin etkisi ise daha da belirlenmiştir. Genellikle yaşamın ikinci ya da üçüncü dekadında ortaya çıkarlar ise de yaşamın altıncı dekatından sonrada pik yapabileceği bilinmelidir. Crohn hastalığının iki farklı cins arasında biraz daha sık olarak kadınlarda görüldüğü vakıadır. İmmünojenik "background" hastalığın ortaya çıkmasında önemli bir fonksiyondur. Eğer kişi mikobakteria, yersinia,

ABSTRACT

The etiology of inflammatory bowel disease is still unknown. However, a satisfactory solution cannot be far away. Two diseases from inflammatory bowel diseases i.e. Crohn's disease and ulcerous colitis resemble each other so closely that they cannot be distinguished even pathologically. Epidemiological observations may be helpful in identifying the true causative factors of this evasive disease. Geographically, the prevalence of the disease has a slope from North to South and, to a lesser degree, from West to East. The disease seems to have a characteristic racial-ethnic distribution: This can be attributed to a genetic or environmental influence. According to age, the onset of the disease occurs more often in the second or the third decade of life, but there also is another peak in the 60s. Regarding sexual distribution, there is a slight preponderance of Crohn's disease in women. Genetic factors seem to have a stronger influence in Crohn's disease than ulcerative colitis. If an individual has a genetic susceptibility to infections, the down regulation of an inflammation in the bowel wall

Başvuru Tarihi: 10.09.2010, Kabul Tarihi: 21.09.2010

✉ Sezai Demirbaş

Güllhane Askeri Tıp Akademisi,

Genel Cerrahi AD, Ankara

Tel: 0532.4411873

e-mail: sdemirbas@gata.edu.tr

Kolon Rektum Hast Derg 2010;20:95-114

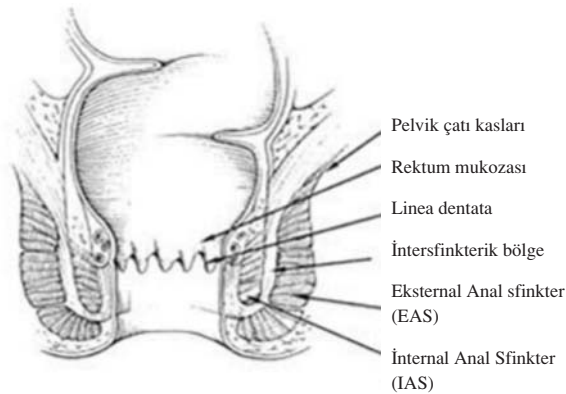
campylobacter ve clostridium vs gibi mikroorganizmalar ile meydana gelebilen enfeksiyonlara karşı duyarlı ise barsak duvarındaki inflamasyonun azalması ("downregulation") olağan bir yolak içerisinde meydana gelmez. Bu durum kendi kendini sınırlayan bir otoimmün prosesi başlatır. Ekstraintestinal bulgular ise oldukça önemlidir. Çünkü, yalnız intestinal bulguların meydana çıkabileceğini bildirmez aynı zamanda yıllarca bunların öncüsü de olabilirler.

Epidemiyolojik, genetik ve immünolojik veriler dikkate alınınca Crohn hastalığı ve ülseratif kolit heterojen ve çok faktörlü hastalıklardır. Bu hastalıklarda herediter (genetik) ve çevresel (mikrobiyal ve kişilik ile alakalı) faktörler hastalığın ortaya çıkmasında etkilidirler.

Crohn hastalığı kronik inflamatuvar bir süreç olup gastrointestinal traktusun herhangi bir bölümünü etkileyebilir. Hastalık transmural inflamasyon ve bu durumun komplike olarak beraberinde görülebilen fibrotik striktürler, perforasyonlar, abse formları, ve fistülizasyonlar ile karşımıza çıkar. Perianal hastalık inflame olan ve sonra da infekte olan anal glandlardan kaynaklanır (Şekil 1).^{2,3} Araştırmacılara göre ortalama %14'e kadar perianal belirtileri olan reyonel ileitisi hastalar bulunmaktadır. Bu hastalarda perianal fistül görülmesi riski bütün yaşam boyunca %14-38 arasında bildirilmiştir.⁴⁻⁶ Bir kohort çalışma Crohn hastalığı teşhisinden sonra fistül görülme olasılığını %45 olarak bildirmiştir. Bu fistüllerin kendiliğinden iyileşmesi ise %6-13 arasında bildirilmektedir.⁶⁻⁸ Şimdilerde anal tutulumun sık bir komplikasyon olarak ortaya çıkması

does not occur in a proper way. This initiates the auto-immune process which is a self-increasing cycle. Extra-intestinal manifestations of IBD are of high importance because they can not only follow intestinal symptoms, but precede them by years. Considering the epidemiological, genetic and immunological data, we can conclude that ulcerative colitis and Crohn's disease are heterogeneous disorders of multifactorial etiology in which hereditary (genetic) and environmental (microbial, behavior) factors interact to produce the disease.

ise bir vakıdır.^{9,10} Günümüzde bilinen Crohn hastalığının yeterince iyi tanınmış olması ve beraberinde sık olarak görülen perianal hastalık oluşumlarının da bilinmesidir. Bazı hastalar için yalnız perianal lezyonlar yıllarca Crohn hastalığının tek bulgusu olarak da herhangi bir hastada bulunabilir. Bu nedenle meydana gelen anal problemlerin sıklığı ise %3.5'lardan %81'e kadar yüksek olarak görülebilir.¹¹ Bu perianal lezyonlar ölümcül olmasa da komplikasyon ve morbidite kaynağı olarak hasta için sorun oluştururlar. Girişimler anal sfinkter mekanizması üzerine kötü hatta fonksiyonunu kaybettirici etkisi olmaktadır. Burada tedavi amacıyla uygulanan cerrahi girişimin sınırları oldukça farklıdır. Konservatif yaklaşımdan tutun da cerrahiden mümkün olduğunca kaçınılan tedavi yöntemlerinin tümünün uygulanması ile karşımıza çıkan prensipler içinde tedavisi mümkün olabilmektedir.^{12,13}



Şekil 1. Anorektal bölge anatomisi.

Sıklık

Hastalığın farklı yerleşimlerinde farklı perianal tutulumların gözlemlendiği bildirilmektedir. Örneğin kalın barsak tutulumu ile giden Crohn hastalığında perianal bulguların meydana gelmesi sıktır. Hellers'in çalışmasında perianal fistül meydana gelme olasılığının ileal, ileokolonik, kolonik ve kolorektal tutulum gösteren Crohn hastalarında sırasıyla %12, %15, %41 ve %92 olarak bildirilmiştir.¹² Bu sonuçlar Williams'in çalışması ile de aynen tekrarlanmıştır. Bu çalışmada ayrıca Crohn koliti olan hastada perianal problemler %14 oranında görülürken, ileal kolit olanda bu oran oldukça az bildirilmiştir.¹⁴ Aslında çalışmalar göstermiştir ki yukarıda



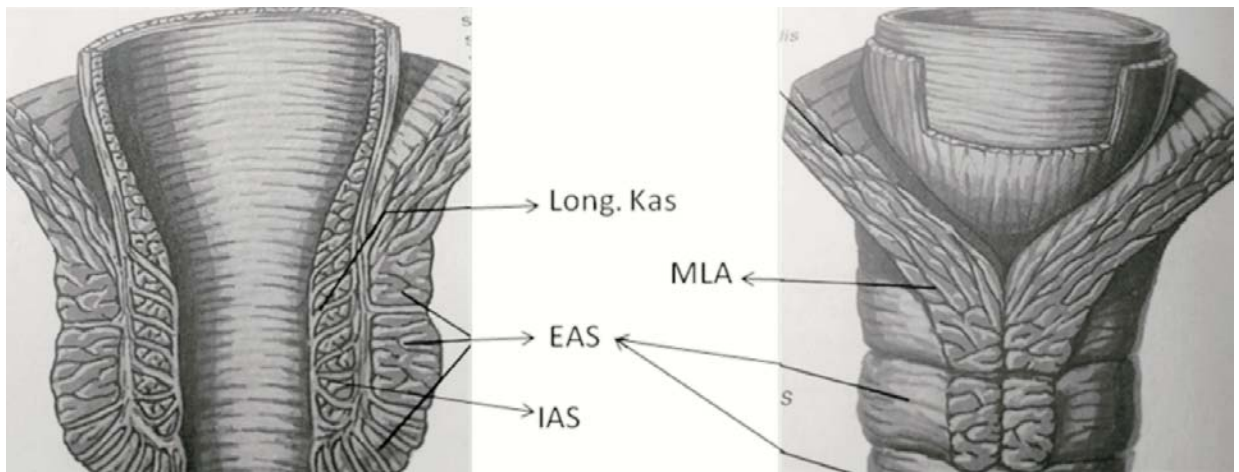
Şekil 2. Değişik yerleşim gösteren perianal lezyonlar (SDemirbaş arşivi).

bildirildiği gibi yalnız perianal bulgular ile kendini gösteren bir Crohn hastalığı sonunda mutlaka gastrointestinal sistemin bir yerinde karşımıza çıkacaktır. Ortalama 1/3 perianal Crohn hastası birkaç ay ile birkaç yıl içinde ana intestinal bulguları gösterecektir. Yine perianal Crohn hastalarının 2/3ü 1 yıl, geri kalan 1/3'ü de 1-5 yıl içerisinde ana hastalığı gösterecektir.¹⁵ Perianal bulgular ile başlayan bir Crohn hastalığının teşhisi intestinal olarak bulgu verenden daha zordur. Perianal Crohn hastalığında lezyonların çok değişik olması, lateralde yerleşmiş fissürlerin görülmesi, perianal ciltte derin ülserasyonlar, anal kanalda derin ülserasyonlar, anal kanalda görülen darlıklar ve çok sayıda fistüllerin olması ana bulgulardır. Fakat pek çok lezyon da görüldüğü hatta beklendiği kadar ağırlı olmayabilir.

Böyle hastalarda gastrointestinal sistemin (GIS) tetkik edilmesi (baryumlu grafi, endoskop, vb.), bilgisayarlı tomografi (BT) ve gerekiyor ise magnetik rezonans görüntülemenin (MR) yapılarak lezyonun lokalizasyonunun bulunması ve ilave olarak üst GIS'de tetkik edilmesi gereklidir.

Sınıflama ve anatomi

Perianal hastalığı var olan Crohn hastalığı ile beraber sınıflamak isteği ve gayretleri olmuştur.^{16,17} Fakat patolojik sürecin farklılığı bunu kolay kılmamaktadır. Sınıflama yapılırken bunların yerleşimlerinin ve fonksiyonlarının bilinmesi önemlidir. Anal kanal GIS'in son kısmıdır ve bölgede anal sfinkter kaslarının meydana getirdiği sfinkter mekanizmasını ihtiva eder. Sfinkter



Şekil 3. Anal kanal anatomisi- iç içe geçmiş iki silindirik yapı (Clinical symposia, 1985, alınmıştır).

Tablo 1. Anal Crohn hastalarında Hughes'in Cardif sınıflaması.

Ülserasyon (U)	Fistül yada abse (F)	Striktür (S)
0. Yok 1. Yüzeysel fissür a. Arka ve/veya ön b. Lateral c. Büyük cilt plisi ile 2. Kavite oluşturan Ülserler a. Anal kanal b. Alt rektum c. Agresif ülserasyon (perine cildine kadar)	0. Yok 1. Aşağıveya yüzeysel a. Perianal b. Anovulval/anoskrotal c. İntersfinkterik d. Anovajinal 2. Yüksek yerleşimli a. Kör supralevator b. Yüksek anorektal c. Yüksek kompleks d. Rektovajinal e. İleoperineal	0. Yok 1. Geridönebilen striktür a. Anal kanal- spazm b. Alt rektum-membranöz c. Ciddi acı ile spazm (sepsis yok) 2. Geri dönmeyen striktür a. Anal stenoz b. Ekstrarektal striktür
Ek sınıflama		
A. Anal bulgularla beraber 0. Yok 1. Hemoroid 2. Malignite 3. Diğer özellikler	P. Proksimal intestinal hastalık 0. Proksimal hastalık yok 1. Beraber rektal hastalık 2. Kolon (rektum korunmuş) 3. İnce barsak 4. Araştırma tam değil	D. Hastalık aktivitesi (anal lezyonlarda) 1. Aktif 2. İnaktif 3. Bir sonuca varmayan

mekanizması iç içe duran iki farklı silindirik kas gruplarının kemik bir çatı ile çevrelenmiş olası olarak kısaca tanımlanabilir (Şekil 1). Dişli çizgi ya da dentat hat ise iki farklı mukozal yapının geçiş noktası ve anal kanalın anatomik olarak hemen orta noktasını meydana getirmektedir. Rektal mukoza pililer meydana getirerek (Morgagni kolumnaları) dentat çizgiye birleşir. Anal kriptler (anal glandların akım yolları) Morgagni kolumnalarının dip kısmında yer alır. Anal glandlar ortalama 6 tane olup sıklıkla ön tarafta yerleşmiştir. Bu anatomik bölgede meydana çıkan patolojik süreç aslında farklı fonksiyonlardaki anatomik yapıları etkilemektedir. Hughes (1978)¹⁸ patolojik sürecin tipi ve ciddiliğini öne alarak bir sınıflama ortaya atmıştır. Bu klinik sınıflama aslında belirli yapısal anormalliklerin (ülserasyon, fistül, abse, striktür vb.) varlığı ile meydana gelmektedir. Bu sınıflama Hughes'ın Cardif sınıflaması olarak ta bilinmektedir. Buradaki her üç yapısal anormallik 0 dan 2 ye kadar puanlanmıştır. Bu puanlama ciddiyete göredir. Aynı zamanda hastalık yerleşim yerinin de incelendiği ek bulgular ile bir sınıflama daha vardır. Cardif sınıflaması karşılaştırmalı ve kullanışlı bir sınıflama olarak kabul görmektedir.¹⁹ Francois Hughes patojenik sınıflamasının

değerini ortaya koymuştur. Primer özel lezyonları olan hastalar (kondiloma, kaviteli ülser veya fissür) daha çok abdominal girişimlere ve proktolojik girişimlere maruz kalmaktadır.

Abdominal girişim geçirenlerde anal kanal fonksiyonu proktolojik girişimleri geçirenlere göre daha iyi olarak bulunmuştur. Bu çalışma Crohn hastalığında anal perineal fistüllerin prognozunun son derece kötü olduğunu ortaya koymaktadır.²⁰ Uygulama içerisinde yer alan bazı kotalama sistemleri ile hangi hastanın problemlili olduğu veya perianal ve anal hastalık nedeniyle durumunun kötüleşeceğini ortaya koymak mümkündür. Bu nedenle son olarak Irvine perianal hastalık aktivite indeksini (PHAI) geliştirmiştir (Tablo 2).¹⁶ Bu indeksi 37 hasta üzerinde test etmiştir. Her 5 elementin biri 5 sayılı Likert skalası üzerinden değerlendirilmiştir.

Tanı

Perianal Crohn hastalığının tedavisi gündeme gelmeden önce tanısının konulması gereklidir. Bunun için intestinal tutulumun belirtilerinin aranması var ise ne kadar yaygın olduğunun bilinmesi gerekir. Bu nedenle hasta hikayesinin bilinmesi önemlidir. Özellikle intestinal

Tablo 2. Perianal Crohn hastalığı aktivite indeksi.

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 kısıtlanması 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 abse	4

Crohn hastalığının ortaya konulması için ince barsak grafilerinin çekilmesi, kolonoskopinin yapılması gerekir. Daha sıklıkla perianal Crohn hastalığının tanısında yardımcı tahliller ise hastanın anestezi altında tam perineal muayene edilmesi ile başlar. Endoanal ultrasonografi (EAUS) tanı koymada özellikle perianal fistül ve yolaklarının gösterilmesinde önemlidir. MR ise anatomik spesifik lezyonların tanımlanmasında oldukça önemli

bir teşhis yöntemidir. Daha öncede yazıldığı gibi intestinal ya da rektal tutulumun ortaya konulması hastalığın prognozu açısından önemlidir. Bu gibi durumlarda aktif ve agresif cerrahiden kaçınılması gerekir ki zaten böyle bir tedavinin sonu hasta açısından da iyi değildir.²¹ Anestezi altında anorektal muayene, EAUS ve MR'nin beraber tanı yöntemi olarak seçilmesi ve kullanılması tanı doğruluğunu %100 yapacaktır. Anestezi altında muayene için bir diğer önemli faktör ise deneyimli bir kolorektal cerrahi uzmanının varlığıdır. Bilgisayarlı tomografi ise sık olarak kullanılan ama perianal Crohn hastalığı tanısında faydası yeterince olmayan fistülografi benzeri etkiler ile tartışılan bir tanı yöntemidir. EAUS ve MR bunun yerini almıştır.²² MR intersfinkterik planı, puborektal kas liflerini, pelvik taban elemanları ile perirektal alanları en doğru biçimde gösterir. MR nin koil kullanılarak uygulanması zor olabilir, ağrılı olabilir. Aynı neden EAUS için de geçerlidir. Bu nedenle de MR perianal Crohn hastalığı özellikle fistüller ve yerleşim yerleri ile superiora uzanımlarını göstermesi bakımından önemlidir.²³ Anestezi altında muayene tanı yöntemi olarak en çok kabul gören bir yol olarak bildirilmektedir. Burada muayene ve çeşitli problemlerin fistül yollarına konularak yolların anatomik durumlarının ve iç orifislerinin tespiti, gerekirse hidrojjen peroksit kullanılarak EAUS yapılması ve sonunda gereken cerrahi için bir köprü vazifesi görmesi itibari ile önemi giderek artmaktadır.^{3,22}

Birincil lezyonlar

Bu lezyonlar Crohn hastalığının bütün aktivitesini göstermektedir. Proksimalde barsaktaki hastalık alevlenince lezyonlarda da aktifleşme olmaktadır. Düzilmesi ise barsakta Crohn hastalığının iyileşmesi ile mümkündür. Bunlar arasında sıklıkla perianal fissürler vardır ki bunlar daha çok longitudinal ülserler ve subkütan dokunun ileri derecede lenf ödeminden kaynaklanan ülsere eksternal kompleks plikalardır. Özellikle agresif perianal Crohn hastalığında dentat çizgide kaviteasyonlu ülserler ve yaygın agresiv eroziv ülserler özellikle de kadınlarda vajen ve vulvaya doğru yayılım göstererek karşımıza çıkar.²⁴

İkincil lezyonlar

Pirmer Crohn fissürü ilerleyerek subkütan perianal fistül haline döner. Ülsere kompleks plika sıklıkla ilerleyerek

büyük anal cilt plisi halini alır. Kavitasyon gösteren ülserler ise derin apse ve komplike yolakları olan fistüllere dönüşmektedir. Bu fistüllerin suprasfinkterik uzantıları olabilir. Bu hal fekal kontaminasyona bağlıdır ve iyileşme olasılığı son derece azdır. Ön tarafta ki kaviteli ülserler vulva ve vagene doğru perfore olmaktadır ya da rektovaginal septum boyunca yukarı doğru yayılabilirler. Organik anal striktürler sık değildir. Sıklıkla yaygın dens perirektal striktür yaklaşık anal kanalın 2-3 cm üstünde görülmektedir.²⁴

Crohn Hastalığının Perianal Görünüş Biçimleri

Cilt plileri (Skin Tags)

Cilt plisi perianal Crohn hastalığında ortalama %37 oranında görülmektedir. Sıklıkla cilt plisi geniş, ödematöz, siyanotik ve sert yapıdadır. Nedeni intestinal inflamasyona bağlı olarak meydana gelen lenf ödemdir. Plinin eksizyonu yara iyileşmesinin tam olmaması nedeni ile önerilmez. Asıl tedavisi altta yatan intestinal Crohn hastalığının tedavi edilmesidir. Diğer tip fistül ise fil kulağı olarak betimlenen, geniş ya da dar ama düzgün yapıdadır. Kişisel hijyen bozukluğu ile olanlarla karışabilir ve çıkarılır ise yara iyileşmesi ciddi problem olabilir.

Hemoroidler

Bu lezyon Crohn hastalığında sık değildir. St. Marks çalışmasında 41 yıllık periyod içinde irdelenen çok sayıda hasta içerisinde yalnız %0.004 olarak tespit edilmiştir.²⁵ Araştırmacılar Crohn hastalarında var olan hemoroidlerin cerrahi tedavisinin endike olmadığını bildirmektedirler. Fakat bir başka çalışmada semptomatik bir hastada hemoroidektomi prosedürünün uygulanmasının hasta için iyi olabileceği bildirilmektedir.²⁶ Ama cerrahi tedavi eğer uygulanacak ise rektumda ki aktif inflamasyon giderilmelidir. Bu bölgede stapler hemoroidepeksinin sonuçları ise açık değildir.

Perianal ülserasyon

Tuhaf ülserasyonlar ile beraber submukozal dokunun giderek incilmesi perianal Crohn'lularda sık olarak görülür. Bunlar %1.9-5.1 arasında sıklıktadırlar. Şişme, ağrı ve iltihap toplanması ana klinik bulgulardır. Tedavi nonspesifiktir. Sıcak oturma banyoları, ülserlerin küretajı, zayıflamış incelmış dokunun kaldırılması gibi yöntemler ile tedavi başlar. Ağrılı ülserlerde Hughes direkt olarak

metilprednizolon injeksiyonu yaptığını ve ağrının %65-70 oranında azaldığını bildirmiştir.²⁷

Cilt lezyonları Crohn hastalığının ekstraintestinal bulgularıdır. Lezyonlar GIS'den uzakta oluşurlar ve granülomlar halindedirler. Terim olarak bu lezyonlara Crohn hastalığının metastatik cilt lezyonları denilir. Bu lezyonlar için medikal tedavi yöntemleri hemen daima olumsuz sonuçlanmaktadır. Bu hastalar için cerrahi debridman yolu daha uygun bir tedavi yaklaşımıdır.

Anal fissür

Bu tür fissürler anal kanal hipertensitesi ile alakalı değildir. Bunlar direkt olarak hastalık sürecinde meydana gelen ülserin mukozaya nüfuz etmesiyle alakalıdır. Erken safhada Crohn fissürü hemen bulgusuzdur ve bölgede meydana gelen diğer durumlar gibi görülmektedir. İki adet çalışma hastalıkta anal fissür sıklığının eskiden bilinenden daha fazla olduğunu bildirmektedir.^{28,29} Bu çalışmalarda anal fissürlerin idiyopatik olanlara göre daha aberan yerleşimli ve aynı hastada birden fazla olduğunu da belirtmişlerdir. Fleshner çalışmasında anal fissürün cerrahi tedavisinin medikal tedaviden daha iyi sonuçlandığını belirtmiştir. Medikal tedavinin başarısı için hastanın kadın, ağrısız fissür ve akut fissür olmasının kolaylaştırıcı faktör olduğu bildirilmiştir.²⁸ İyi bir fizik muayene ile yukarıda da yazıldığı gibi tanı konulması kolaydır. İdiyopatik anal fissürler için bilinen ve uygulanan topikal nitroglicerinin kremlerinden botulinum toksinine kadar tedavi edici etkisinin Crohn hastasında nasıl olacağını kestirmek kolay değildir. Fleshner çalışmasında Crohn hastalığı ile beraber görülen anal fissürlerin öncelikle medikal yolla tedavi edilmesinin gereğini bildirmiştir. Fissür iyileşmeden kalmış ya da perianal abse ya da fistül meydana gelmiş ise uygulanacak yöntemin proktektomi olacağını bildirmiştir.²⁸ Lokal anorektal prosedürlerin (ör:lateral internal sfinkterotomi) uygulanmasının konservatif tedaviye cevap vermeyenlerde uygulanmasını ve mutlak yapılacak ise sfinkterotominin kapalı yöntem ile uygulanmasını, böylece iyileşmesi gereken alanın mümkün olduğunca küçük tutulmasının hedeflenmesi bildirilmektedir.

Perianal abse ve fistüller

Aslında kriptojenik etiyojli Crohn hastalarında meydana gelen apseninde ana sebebidir. Bu fistüller distal rektumda

olan rektal ülserin uzamış olmasından da kaynaklanır. Ayrıca Crohn hastalarında görülen anal fissürler de apsenin ve sonra meydana gelebilecek perianal fistülün nedenidir. Perianal bölgede zonklama tarzında ağrı, şişlik, indürasyon ve fluktuasyonun belirlenmesi ve bunun kısa sürede meydana gelmesi perianal apse formunu tanıtıcı bulgulardır. Perianal fistüllerin sınıflandırılması Crohn hastaları için de yapılmalıdır. Bu aynı zamanda tedavi stratejisini de belli edecektir. Klasik olarak bilinen 4 farklı tipte fistül paterninin bulunduğu; subkütan, transsfinkterik, intersfinkterik ve supra-ekstrasfinkterik. Amerikan Gastrointestinal cemiyeti teknik değerlendirme paneli tarafından ortaya atılan bir başka sınıflamaya göre de, basit ve kompleks fistüller olarak da ayırt edilebilir. Sloat çalışmasında fizik muayene, proktoskopi, hidrojen peroksit kullanarak veya stile kullanarak fistülün traktının tanınması ve EAUS yöntemlerini kullanarak sınıflamaya çalışmıştır.³⁰ Bunlar için de Parks sınıflamasını kullanmış ve %22'sinin tek inter veya transsfinkterik fistüller olduğunu, %12'sinde daha kompleks supra-ekstrasfinkterik olduğunu anovajinal fistüllerin ise %34 oranında bulunduğunu bildirmiştir.³⁰ Aynı zamanda bu çalışma göstermiştir ki, tedavi edilen fistüllerde traktus Park's sınıflamasına uygun olarak tespit edildi. Fakat fistül traktın da sınıflamaya uymayan bir durum varsa bu tip fistüllerde de iyileşme oldukça zor kaydedilmektedir.

Park's sınıflaması perianal Crohn fistülleri için uygulanmaya çalışılsa da bir çoğu kompleksitesi nedeniyle bu sınıflamanın herhangi bir kısmına uymayacaktır. Basit fistüller arasında aşağı yerleşimliler (süperfisyel, intersfinkterik ve aşağı yerleşimli transsfinkterik fistüller) yer almaktadır. Bunlar tek dış açılım orifisi içerirler ve drene olmamış pü içlerinde bulunmaz. Kompleks fistüller ise, yüksek yerleşimli intersfinkterik veya transsfinkterik ya da ekstra-supra sfinkterik olabilir. Bunlar birden fazla dış orifise sahiptir ve perianal apse ile, yakın organlara fistülizasyon ya da anorektal striktür ile birlikte olabilir. Fakat basit fistüllerin tedavileri bile Crohn hastalarında kompleks hale gelebilecektir. Tanısı için yukarıda da anlatılan yöntemler içinde analjezi altında muayene, probasyon ve hastanın hikâyesi önemli bir tanı yoludur. Görüntüleme yöntemleri içerisinde ise EAUS ve MRG asıl tanıya götüren tahlillerdir.

Perianal Crohn hastalığı ve fistülü olanlarda cerrahi

tedavi yaklaşımını seçmek kolay değildir. Bu hastalarda fistülün kompleks olması ayrı bir dikkat edilecek konu iken cerrahi sonrasında iki ana problem bulunmaktadır. Bunların birisi iyileşmenin beklenenin kötüsüne doğru cerrahi tedavi ile götürülmesi, diğeri de cerrahi tedavi sonunda anal fonksiyonun bozularak inkontinens meydana gelmesidir. Fistulotomi hastalığın tedavisi için yapılması gereken yoldur. Bulguları iyileştirir ve eğer rektal hastalık yok ise sonucu oldukça iyidir. Basit intersfinkterik fistüller kolayca haledilebilirler. Transsfinkterik fistüller de seton uygulaması ile tedavi edilebilir. Ekstrasfinkterik fistüller ki varlığı aktif olarak rektal tutulumun varlığını göstermektedir bunlarda tedavi proktektomidir. Eğer anorektal süpürasyon var ise proktektomiden önce bunun drene edilerek kurtulmaya çabalamak cerrahi için gereklidir.

Levien raporunda cerrahi olarak tedavi edilen fistüllerin %63'ünün primer olarak iyileştiklerini, %10'unda da rekürrens geliştiğini, bunlar içinde cerrahi tedavi için en uygun grubun fistülün iç orifisinin bulunduğu ve rektumun hasta olmadığı vakalar olduğunu bildirmiştir.³¹ Başka çalışmalarda da rektumun hastalısız olmasının perianal Crohn fistüllerinde yapılacak cerrahinin sonucunun iyi olması için ana koşul olduğu bildirilmiştir.³² Bazı perianal Crohn fistüllerinde anokutanöz flep uygulaması başarı ile yapılmıştır.³³ Ortalama 18 ay'lık bir sürede Hesterberg'in çalışmasında tüm fistüller cerrahiden sonra primer olarak iyileşmiştir. Relaps yalnız 3 hastada gözlenmiştir.³³ Ayrıca bazı hastalarda da rektal ilerletme flepleri kullanılarak anovajinal fistüller tedavi edilmeye çalışılmıştır. Fakat çalışma sonunda bu tür fistül olanlarda relapsın daha çok olduğu ortaya konulmuştur. Ama bu durumun Crohn hastalığının aktivitesiyle alakası da ortaya tam olarak konulamamıştır. Geçici fekal inkontinens cerrahi yapılan az bir kısım hastada görülmektedir. Rektal ilerletme flebi ile fistül tamirinin Crohn hastalığı olan perianal fistüllerde kür sağlamadığı sonucuna varılmıştır.³⁴

Kompleks fistüllere White çalışmasında daha konservatif olarak, uzun süreli seton ile tedavi edilmesini önerdi. Seton konulmasından önce absenin drene edilmesini, sfinkter kaslarının kesilmemesi ve incelmış mukoza yapısının ortadan kaldırılmamasını devamında gevşek olarak yerleştirilen setonun tedavi edici etkisinin olacağını bildirmiştir.³⁵ Bazı hastalara birden fazla seton gerekebileceği de bilinmelidir. Bu çalışmada hastalar

yaklaşık 4 ay-7 yıl arasında takipte tutulmuşlar ve ciddi proktit varlığına rağmen çok iyi bir palyasyon sağlamıştır. Koganei çalışmasında seton uygulamasının uzun süre sonuçlarını değerlendirmiştir.³⁶ Buna göre, perianal ağrının ve pireksinin hemen tüm hastalarda yok olduğunu, pü akıntısının ve hassasiyetinde %77 oranında kaybolduğunu ve genel olarak iyileşmenin %66 oranında gözlemlendiğini fakat %20-22 oranında da redrenajın gerektiğini bildirmiştir.³⁶

Thornton çalışmasında uzun süreli seton uygulamasının özellikle kompleks perianal Crohn fistüllerinde etkili bir tedavi yöntemi olduğunu ve fekal inkontinens üzerine kötü etki yapmadığını bildirmiştir.³⁷ Kırkçüç hastalık bu seride anal kanalın tedavi sırasında giderek kalınlaştığını bunun EAUS tarafında tespit edilmesinin mümkün olduğunu ve anal kanal fonksiyonu üzerine kötü etkisinin olmadığını da bildirmiştir.³⁷

Uzun süreli seton sonuçlarının araştırılmasında Shinozaki nin çalışması önemlidir. İkiyüzotuzdokuz hastalık bu seride hastalar berabe barsak ve anüs ameliyatı uygulananlar ve kontrol grubu olarak iki kısımda incelenmiştir. Hastaların %74'üne 2 veya daha fazla seton uygulanmış, %54'üne ise birden fazla ameliyat yapılmıştır. Seton'un drenajı takip ederek çekilmesi ilk 12 ayda %52, 24 ay sonunda ise %86 hastada gerçekleşmiştir. Seton drenin hastaların ilk grubunda 12 ay kalma oranı %10 iken, kontrol grubunda oran %37.7 olarak saptanmıştır. Hastaların %33'ünde ise seton tamamen çekildikten sonra rekürrens tespit edilmiştir. Kontinens problemi seton uygulanan hastalarda saptanmamış olup, proktotomi ihtiyacı da duyulmamıştır. Sonuç olarak çalışmada perianal Crohn fistülünün eşzamanlı iki ameliyat gereken hastalarda kontrol grubuna göre daha kolay iyileştiği, rekürrens olasılığının bu grupta daha az olduğu böylece seton prosedürünün perianal Crohn fistüllerinde emin etkili ve sfinkter koruyucu bir tedavi yöntemi olduğu sonucuna varılmıştır.³⁸

İnfliksımab'ın tedavi edici etkisinin seçilmiş seton drenaj ile kombine edildiğinde tedavi sonucu araştırılmıştır. Yirmi dokuz hasta çalışmaya katılmış, ortalama hastalar 3 doz (5mg/kg) infliksımab tedavisi almıştır. Hastaların 21'i perianal fistül, 8'i rektovajinal geri kalanı da kombine fistül hastalığı olarak tespit edilmiştir. Perianal fistülü olan hastaların %67'si 9 aylık sürede tam cevap vererek tedavi olurken, relaps yaşayan 14 hastadan 4 tanesi ve 9 ayın sonunda da hepsi tedaviye tam cevap verdiği

gözlenmiştir. Parsiyel cevap veren hasta oranı %19 olarak bildirilmiştir. Nedeni yetersiz drenaj ya da infliksımab tedavisine bağımlılık (yani 6-8 haftada tekrar eden dozlara olan ihtiyaç) olarak bildirilmektedir. Hastaların %14'ünde cevap saptanmamıştır. Hastaların hemen yarısında infüzyon öncesinde enfeksiyonun eliminasyonu için seton dren kullanılmıştır. Rektovajinal fistüllü 8 hastanın 1 inde tam cevap 5'inde ise parsiyel cevap alınmıştır. İki hasta tedaviye cevap vermemiştir. Kombine fistülü olan hiçbir hastada tam cevap alınmamıştır. Beş rektovajinal fistülü olan hasta idame dozda immünoşüpresif ilaç almaya devam ederken, 2 hastada da infüzyon öncesinde seton drenaj gerekli olmuştur. Sonuç olarak seçilmiş seton uygulaması eğer infliksımab tedavisi ile birleştirilirse idame tedavisi olarak immünoşüpresifler kullanılır ise hastaların %67'sinde tam iyileşme 519'unda da parsiyel iyileşme olacağı bildirilmektedir. Relaps ise tekrarlayan infüzyon ile başarılı olarak tedavi edilirken, rektovajinal fistülün beraber bulunması kötü prognostik faktör olarak ortaya konulmaktadır.³⁹

Anal stenozis

Anal stenoz perianal Crohn hastalarında hiçe az değildir. Hughes iki farklı tipte stenozis tanımlamıştır.⁸ Biri anal düz kasların spazmına bağlı meydana gelen spazmodik striktürdür ve anestezi altında ortadan kaldırılarak hastanın muayenesi yapılabilir. Diğeri ise intraluminal membran ya da ekstramukozal fibrotik dokunun belirgin olduğu enfeksiyona sekonder olarak gelişmiştir. Gaita hacimlendirici ajanlar ile periodik tek parmak dilatasyonu yeterli defekasyon sağlayacak kadar anal orifis açıklığı meydana getirecektir. Dilatasyon için nadir olarak Hagar bujileri de kullanılabilir gibi çok seçilmiş vakalarda ise lateral internal sfinkterotomi endikasyonu olabilir. İleri derecede uzun anal stiktürler ciddi proktitis ile beraber olabilir. Bu durum ise hastayı proktotomiye götürebilir.

Anorektal abseler

Sık olarak Crohn hastalarında gözlenir (%28-62). İskioanal abse formu %70 sıklıkla fistül oluşumu ile beraberdir. Transsfinkterik fistül tipi en sık olarak karşılaşılandır (%29-47). Tedavide insizyon ve drenaj yapılmalıdır ve insizyon küçük olarak oluşturulmalıdır. Bu apselerin daha az bir kısmı at nalı tipindedir. İnsizyon ve drenajdan sonra bir 5-7 F peser sonda ile drenaj

yapılmalı ve dren uzun süre kalmalıdır. Tedaviden sonra bile hastaların %31-44'ünde absenin tekrarladığı görülebilir.

Rektovajinal fistül

Spontan olarak Crohn hastalığında rektovajinal fistül görülme olasılığı %3.5-23 arasındadır. Tedavisi Crohn hastalığının şiddeti ile alakalıdır. Rektumda inflamasyon ve minimal belirtiler olması durumunda tedavi gerekmezken, şiddetli hastalıkta proktotomi gerekebilir.¹⁶ Bazen rektal hastalık olsa da fistülün tedavisi için lokal cerrahi girişim ile fistülün kapatılması ile beraber diversiyon yapılan hastalarda da iyileşmenin görüldüğü bildirilmiştir.³² Scott çalışmasında 67 kadın perianal Crohn'lu hastada vajinal fistülün birden fazla yan etkiyi saklayabileceğini bildirmiştir.⁴⁰ Rektovajinal fistülün başarılı kapatılması için en uygun yöntem transvajinal ilerletme flepi olarak bildirilmiştir. Ancak rektal inflamasyon cerrahi öncesinde kontrol altına alınmalıdır.

Tedavi yöntemleri

Bilindiği gibi Crohn hastalığının tedavi edilmesi son derece zor hatta olanaksızdır. Tedavi amacı olarak hasta yaşam kalitesinin katlanılabilir olarak tutulması anlaşılmalıdır. Genel olarak perianal Crohn hastalığının tedavisinde amaç perianal sepsis varlığını araştırmak ve gerekiyorsa ortadan kaldırmaya çalışmaktır. Bulgu vermeyen lezyonlar için aktif rektal inflamasyon var ise cerrahi tedaviden kaçınılmalıdır. Fakat her iki tip tedavi yöntemin de kullanım gereksinimi unutulmamalıdır. Tedavide nihai amaç en az inkontinens riski yaratarak ve proktotomiden mümkün olduğunca kaçınarak bulguların tedavi edilebilmesidir. Bazı genel prensipler hemen tüm perianal bölge hastalıkları için uygulanmalıdır.

Bunlar;

1. Diarenin medikal yollardan önlenmesi perineal bulguları en aza indirecektir.
2. Perineal lezyonla beraber görülen kaşıntı ya da ağrı barsak temizliği ile azalır. Bu nedenle böyle hastalara oturma banyosu ya da duş banyosu önerilmelidir.
3. Baz krem kullanımı perianal maserasyonu önleyecektir. Medikal tedavi yaklaşımları arasında çok seçenek bulunur. Steroidler, sulfosalazin, 5-ASA, antibiyotikler (metronidazol, ciproflaksozin vs), immünosüpressif ajanlar (&MP, azatiopürin, metotreskat vs) ve barsak

istirahati ile parenteral beslenme bu seçeneklerden bazılarıdır. Fakat bilinmelidir ki ne başlangıç bulguları ve şiddeti ne de tedaviden sonra semptomların kesilmesi tedavinin ideal olduğunu göstermemektedir. Primer perianal Crohn hastalığının tedavisi için normal olarak Crohn hastalığında kullanılan tedavi yolları kullanılmaktadır. Sulfasalazin ve 5-ASA (aminosalisilik asit) formülasyonunun bir faydası bildirilmemektedir. Steroidler için ise perianal inflamatuvar lezyonlar ve beraberinde barsak inflamasyonu için faydalı olabileceği de bildirilmektedir. Sfinkter mekanizmasının bulunduğu bölgeye lokal steroid enjeksiyonları ülserasyonlu perianal lezyonlardan kaynaklanan ağrıyı azaltacaktır. Rektal inflamasyon üzerine de glukokortikoid lavmanların ve suppozituarlarının iyileştirici etkileri bildirilmiştir.²⁷ Bazı çalışmalar 6 merkaptopürin tedavisi ve azatiopürin tedavisinin perianal Crohn fistüllerinde iyileştirici etkisinin pleseboya göre %60 hastada etkili olduğu bildirilmektedir.^{41,42}

Antibiyotikler

Antibiyotik lokal enfeksiyonun kontrolünde son derece faydalıdır. Aktivitesi tam olarak bilinmese de Crohn hastalarında ilk sırada tedavi aracıdır. Crohn hastalarında antibiyotiğin kendi antibakteriyel etkisi üzerinden mi yoksa var olan immünosüpresif etkilerinden mi etkili olmaktadır tam ortaya konulmamıştır. Ciprofloksasin (250mg) ile metronidazolün (500mg) kombinasyonu sıklıkla kullanılır.²⁴ Brandt çalışmasında metronidazolün-perianal Crohn hastalığında faydalı etkisini bildirmiştir.⁴³ Yirmi altı hastada yapılan çalışma metronidazolün tedavi etkisinin görülmesi için 12-36 ay arasında uzun kullanılmasını ve kesilir ise %100 tekrar alevlenmenin olacağını bu halde bile ortalama %28 hastada iyileştirici etkisinin olduğu bildirilmiştir. West çalışmasında perianal Crohn fistüllerinde mikroorganizmaların sıklıkla gram pozitif olduğu (cilt florasına ait) ve bu nedenle de uygun antibiyotik olarak ciprofloksasin kullanılmasının gerektiğini bildirmiştir.⁴⁴ Ciprofloksasin 12 hafta dahi kullanılsa kolonizasyon kompozisyonunda değişiklik görülmemiştir. Az sayıda kontrollü olmayan çalışmalarda antibiyotik tedavisi ile perianal Crohn hastalığında etkinliğin iyi olduğu belirtilmiştir. Fakat antibiyotiğin kesilmesinden sonra kısa sürede oluşan rekürren fistüller Crohn hastalarında gözlenmiştir. Böylece antibiyotik tedavisinin 3-4 ay boyunca doz azaltılarak kesilmesi

gereği güçlü bir kabul görmüştür. Fakat sonunda uzun süre kullanılan antibiyotikler ile direnç gelişen mikroorganizmalar ve fistülün iyileşmesinde kayda değer bir adımın olmaması sonucu ile karşılaşmıştır.⁴⁴ Metronidazol 20 mg/kg dozunda (ortalama 1000-1500 mg/gün/doz) kullanımı ile başlanmalıdır. Yan etkileri ağızda metalik tat, periferik nöropati, parestezidir. Yan etkiler şiddetli olur ise doz azaltılmalıdır. Bernstein çalışmasında metronidazol ile tedavi uygulanan hemen tüm hastalarda ağrı ve hassasiyetin kaybolduğunu, %55 hastada tam iyileşme olduğunu ve tedavini bunun için ortalama 6-8 hafta sürmesinin gereğini bildirmiştir.⁴⁵ Azatiopürin (AZA) ve 6-merkaptopürin (6-MP) ilaçlarının perianal Crohn hastalığında kullanılmasıyla ilgili olarak bir meta analiz ve 5 plasebo kontrollü araştırma da fistülün kapanma oranının %54, fakat plaseboda ise bu oranın %24 olduğu bildirilmiştir.⁴⁶ Tedavi süresinin 17 haftadan daha uzun sürmesi ise tedavinin aktif hastalığa karşı daha etkili cevap vermesini sağladığı da aynı çalışmada bildirilmiştir. 1985 ve 1991 de yayınlanan iki kontrolsüz çalışma ki ortalama 40 hasta üzerinde gösterilmiştir, fistül kapanma oranlarını %37, %23 ve iyileşme oranlarını da %27 ve %40 olarak bildirilmiştir. AZA için 2-2.5 mg/kg, 6-MP için ise 1.5mg/kg dozunda 3.1-4.5 ay arasında kullanımı öngörülmektedir.^{47,48} Bir başka kontrolsüz çalışmada AZA'nın intravenöz olarak kullanılmasının sonunda fistülde kapanma oranının %54'lerde olduğu, ama kontrollü yapılan AZA çalışmasında da başlangıçta intravenöz olarak AZA yüklemesi olsa veya olmasa da 12, 16 hafta süresince kullanımdan sonra hemen aynı kapanma sonuçlarının alınabileceği gösterilmiştir.^{49,50}

Cyclosporine (siklosporin)

Oral kullanımının perianal fistül iyileşmesi üzerine etkisi gösterilmemiştir.⁵¹ En iyi kullanım sonuçları başlangıçta yüksek dozda (4mg/kg) ve intravenöz olarak kullanımla olduğu bildirilmiştir. Devamında ise oral dozun 6-8mg/kg olarak belirlenmesinin gereği açıklanmıştır. Üç adet kontrolsüz çalışma bize bu uygulama koşullarında fistüllerde kapanma ve iyileşme oranlarının 7-8 gün içerisinde %80'den fazla olduğunu bildirmektedir.⁵²⁻⁵⁴ Oral idame tedavisi sırasında fistüldeki iyileşmenin idame ettirildiği, relapsların ise ilaç kesilmesiyle sık olduğu çalışmalarda bildirilmiştir. Ayrıca perianal Crohn fistüllerinde siklosporin kullanımı ile %44'lük kapanma

oranı ve %36'luk relaps oranı edilebilmektedir. 6-merkaptopürin ve azatiopürinin aynı amaçla kullanımı sonunda ise kapanma oranının %31-75 arasında olduğu ve metotreksat kullanımı sonunda ise %50 oranında kapanma olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.^{11,53}

Methotrexate (metotreksat)

Retrospektif bir genel değerlendirmedeki 16 Crohn fistülü olan hastada, metotreksat tedavisinden sonra fistül kapanma oranının %25, iyileşmenin ise %31 olarak gerçekleştiği belirtilmiştir.⁵⁵ Bununla birlikte ilaç kesilmesi sonrasında relaps oldukça fazla olarak tespit edildiği bildirilmektedir.⁵⁵

Infliximab (infliksımab)

Bu ilaç insan chimeric TNF alfa monoklonal antikorudur. Fistüllü 94 hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışma sonucuna göre, ortalama cevap elde etme süresi 2 hafta olup bu sürede fistülde kapanma oranı ise %46 olarak bulunmuştur. Oysa plasebo kullanan hastada bu oran %13 olarak bulunmuştur. İyileşme oranı ise infliksımab ve plasebo kullananlarda sırasıyla %16 ve %13 olarak bildirilmiştir. Çalışmada iki farklı dozda (5 ve 10 mg/kg) ilaç test edilmiştir. Düşük doz yüksek cevap oranıyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Birlikte uygulanan tedaviler dikkate alınmadan (örneğin, beraber AZA veya 6-MP kullanımı olsun ya da olmasın) oldukça kuvvetli bir tedavi söz konusu olduğu bildirilmiştir. Fakat bu iyi tedavi yolu hastaların çoğunda devam ettirilememiştir. Hastaların %60'ında son infüzyondan sonra 4 ay içinde kapanan fistülde relaps görülmüş ve %90'nında da 12 hafta sonra relaps ortaya çıkmıştır.⁵⁶ Ortalama cevap süresi 3 ay olarak bildirilmiştir.^{56,57} Rutgeerts çalışmasında perianal fistüller için infliksımab (anti tümör nekroz faktör antikor) kullanımının standart tedaviye dirençli olanlarda iyi sonuç verdiğini göstermiştir. İnfliksımab'a ortalama 12 hafta süre ile kullanımı önerilmektedir. %46 oranında fistüllerde tam kapanmanın olduğu bildirilmiştir. Araştırmacı bu tür fistüllerin kapanmasının ardındaki tedavi yöntemi için erken davranmak ve immünoşüpresifler ya da infliksımab kullanılması olduğuna inandığını bildirmektedir.²⁴ Mc Namara çalışmasında infliksımab'ın fistüllerde 5mg/kg dozunda ortalama 2-6 hafta süreyle kullanıldığında %70 oranında iyileşme meydana getirdiğini bildirmiştir.⁵⁸ İnfliksımab tedavisinin idame halinde devam etmesinin

alevlenmelerde kullanılan azatiopürin gibi immünoşüpresanlardan daha etkili olduğu bu çalışmada ortaya konulmuştur.

Thalidomide (Talidomit)

Ortalama 100-300mg/gün dozunda perianal Crohn fistüllerinde birkaç hafta gibi nispeten kısa sürede kapanma ve iyileşme iki kontrollü olmayan çalışmada bildirilmiştir.^{59,60}

Hiperbarik oksijen

Bir başka tedavi yolu olarak hiperbarik oksijen uygulaması çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Hiperbarik oksijen uygulaması sonunda doku oksijenasyonunun düzenlenmesi ve yara iyileşme sürecinin görüldüğü dokularda hücrel ortamı restore etmektedir. Hiperbarik oksijen tedavisi daha önceden kullanılan tüm ilaçlara cevap vermeyen perianal Crohn hastalığında da kullanılmıştır. Bu çalışmaların sonunda iyileşmenin %35-45 arasında olduğu tespit edilmiştir.^{57,61,62}

İlaçların etkileri ve güvenliği

Kullanılan her ilaç bir exper tarafından uygun endikasyonlarda kullanılması gerekir. Buna rağmen ilaçların kullanım şekil ve süreleri ile alakalı olarak bazı yan etkileri görülür. Metronidazolün uzun süreli ve yüksek dozda kullanılması yan etkisini meydana çıkarır. Bazı durumlarda bu yan etki ilaç etkisinin de önüne geçebilir. En sık olarak periferik nöropatiye bağlı olarak meydana gelen parestezilerdir. Ortalama hastaların 1/2'sinde meydana çıkar. Ağızda metalik tat ve gastrointestinal bulgular ilacın diğer yan etkileridir. Fakat bunların hemen hepsi geri dönüşlüdür ve ilaç kesildiğinde düzelir. Maalesef yan etkiler doz ile direk olarak alakalıdır. Doz azaltıldığında yan etkilerin bir kısmı ya da şiddeti azalacaktır. Fakat bu kez de hastalığın şiddeti artar. Bu yan etkiler nedeniyle bir çalışmada hastanın ilacı kesme oranının %23-25 civarında olduğu belirtilmiştir.⁴³

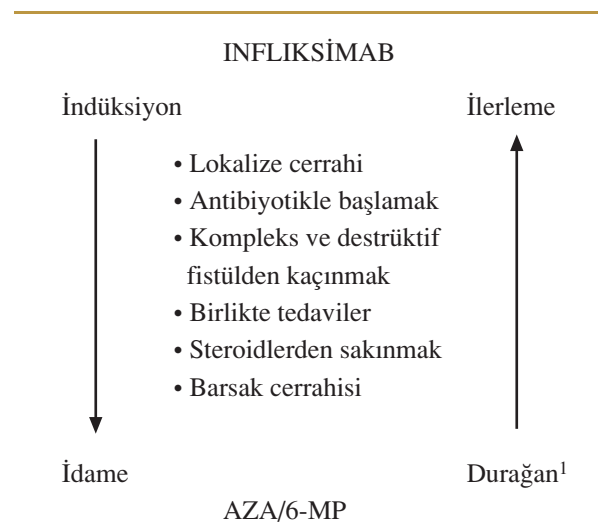
Siklosporinin yan etkileri ise başağrısı (%50), parestezi (%26), hipertrikozis (%13), hipertansiyon (%11), tremor (%7), renal yetmezlik (%6), oportunistik enfeksiyon (%3), gingival hiperplazi (%2), tutarik (%1) ve nadiren de anafilaksi bildirilmiştir. Önemli bir konu ise siklosporinin uzun süreli ve yüksek dozda kullanımının renal yetmezlik yaptığı bilinmesidir. Enfeksiyon ve

malignite ise üzerinde durulacak diğer önemli yan etkileridir.⁶³

Talidomit kullanımı sırasında meydana gelen yan etkiler doza bağlıdır. Yan etki önlenmesi için dozun 50-100 mg/gün doz civarında olması önerilir. En sık karşılaşılan yan etkiler sedasyon, periferik nöropati, ödem ve dermatittir. Bunların sıklıkla geçici olduğu da bilinmektedir.^{59,60}

Uzun süreli 6-MP kullanımına bağlı olarak meydana çıkabilen yan etki ortalama %15'tir. Bunlar sıklık sırasına göre enfeksiyon, pankreatitis, kemik iliği depresyonu, alerjik reaksiyon ve hepatittir. Yan etkisi nedeniyle hastaların ortalama %9'unda tedavi kesilmektedir.⁴⁶ AZA ve 6-MP ile uzun süre tedavi olanlarda malignite gelişme riskinin %3-4 olduğu da bilinmektedir. Bu oran az olarak görülmemelidir. Normal popülasyonla karşılaştırılınca risk istatistiki olarak yüksektir. Sıklıkla görülen malignite cinsi ise lenfomadır.^{64,65}

İnfliksımab tedavisinin devamı süresinde karşılaşılan yan etkileri abse, üst solunum yolu enfeksiyonu ve yorgunluk olarak bilinmektedir. İnfliksımab ile alakalı durumlar arasında anti çift sarmal DNA antikoları, insan antichimeric antikoları akut infizyon reaksiyonları ve lenfoma meydana gelmesi bulunmaktadır.⁶⁶ Uzun aralardan sonra (2-4 yıl) tekrar infliksımab tedavisinin hastaya uygulanması ile karşımıza çıkabilecek bir yan etki de gecikmiş hipersensitivite ve serum hastalığıdır.⁶⁶ Metotreksat (MTX) ile ilgili yan etkiler psoriasis,



Şekil 4. İlaçlar ve Crohn hastalığında kullanım yaklaşımları.¹

romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda düşük dozlarda kullanılırken de ortaya çıkabilen diare, mukozitis, baş ağrısı, hipersensitivite, santral sinir sistemi etkilenmesi, pnömonitis, kemik iliği süpresyonu, hepatik fibrozis ya da sirozis ve lenfomadır.⁶³ Crohn hastalığı nedeni ile uygulanan MTX tedavisi yan etkiler nedeniyle ortalama %17 hastada kesilmesi gerekmektedir. Nedenleri arasında serum aminotransferaz seviyesinin yükselmesi veya bulantı kusmanın şiddeti gelmektedir. Uzun süreli küçük doz (15 mg/hafta) MTX in 40 hafta kadar uygulanabileceği bildirilmişse de bu kez de kronik karaciğer hastalığı meydana gelme riski artmaktadır.⁶⁷ Egan ve Sandborn⁶⁸ perianal Crohn hastalığında medikal tedaviyi aşağıdaki biçimde özetlemiştir. 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. İnfliksımab 5mg/kg dozunda Birinci, ikinci ve altıncı haftada uygulanabilir. AZA (2-2.5mg/kg) ya da 6-MP 1.5mg/kg dozda uygulanabilecek ilaçlardır. Bunlar aktif fistüllü Crohn hastalarında en iyi tedavi sonuçları ile beraberdir. Son plasebo kontrollü tacrolimus çalışmasında fistülün tam olarak kapanmasında aktif tedavi yöntemleri ile arasında bir fark bulunmamışken takrolimus ile daha fazla fistülün plaseboya oranla iyileştiği gösterilmiştir. Böylece infliksımab ile beraber AZA ve 6-MP tedavisine cevap vermeyen perianal Crohn fistüllerinde tacrolimus potansiyel tedavi ilacıdır. ACCENT II çalışmasında infliksımab infüzyonu ile başlanan perianal Crohn fistüllü hastalarda, %67 hasta 5mg/kg başlangıç infüzyon dozundaki ilaca olumlu cevap vermiştir. Araştırma idame tedavisi anlamında 8 haftada bir infliksımab ve plaseboyu karşılaştırmak üzere tekrar randomize edilmiştir. Cevabın artık görülmemesi plasebo ile 14. haftada ortaya çıkarken infliksımab tedavisinde bu zaman 40 haftadan da ileridedir ve sonuç istatistiki olarak anlamlıdır. Böylece tedavi çalışmasından çıkarım, persistan veya rekürrent fistülü olan perianal Crohn hastaları için başlangıç 3 doz infüzyon ile infliksımab ve 8 haftalık intervaller ile idame tedavisi şeklinde olmuştur.⁶⁹

Ülseratif Proktitis

Yeni teşhis edilen ülseratif kolit (ÜK) vakalarının büyük bir kısmı ya sol taraf ÜK ya da distal kolon ÜK'i şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bunun nedeni tam olarak açıklığa

kavuşmuş değildir. Ülseratif proktosigmoiditis ortalama olarak %2-75 oranında görüldüğü bildirilmektedir.⁷⁰ Hastalık sıklıkla 15-25 yaş arasında pik insidensini yapmaktadır. Daha sıklıkla ilerlemiş toplumlarda ortaya çıkan ÜK, için genetik ve ailesel predispozisyon da iyi detaylandırılmıştır.

Ülseratif proktitis (ÜP) ise 1965-1983 yılları arasına bakıldığında toplumda prevalansının arttığını söylemek doğrudur. Ekbon bu artışın 3 kat olduğunu bildirmektedir.⁷¹ Bu artışın nedeni araştırmalar sonunda da bir noktayı göstermemiştir. Bazı varsayımlar, belli bir inflamatuvar barsak hastalığının hemen ortaya çıkması olarak değerlendirilebilir.

Tablo 3. Ülseratif proktitisin ayırıcı tanısı.

Enfeksiyon Enteroinvazif bakteri Sitomegalovirus Seksüel geçen hastalıklar
Medikasyon Non-steroid antiinflamatuvar hastalıklar Barsak hazırlığı
Vasküler yara Vaskülit İskemi
Radyasyon Radyasyon proktitisi
Motilite hastalıkları Soliter rektal ülser sendromu Sterkoral ülser
İnflamatuvar barsak hastalıkları Ülseratif Proktitis/Kolitisi Crohn hastalığı
Cerrahi Diversiyon proktitisi/kolitisi

ÜP'in demografiği ile ÜK'in ki birbirinin aynası gibidir. Yahudiler ve beyazlarda ki etkilenme oranı daha yüksektir. Her iki cinste aynı oranda etkilenmekte ve azınlıklar belki daha fazla etkilenmektedirler. Sigara içiciliği koruyucu bir etki olarak ÜK'li hastalar için bildirilse bile bu durum doz bağımlıdır. Sigarayı bırakan bir kişi hiç içmeyene oranla %50 daha risktedir. Apendektomiye giden kişilerde de ÜK'in sıklığında bir azalma bilinmektedir.⁷²

Proktitis rektumda bir inflamasyonu bize anlatır. Rektal kanama, defekasyona zorlanma ve tenesmus sıklıkla görülen bulgulardır. Bu hastalığın tanısının konulması bulgu ve belirtileri kapalı olduğu için biraz zordur. Fakat ÜP'i de ÜK ten ayırt etmek de zor olabilir. Yukarıda sayılan bulgulara ek olarak hastalarda diare ve sonunda da kabızlık ortaya çıkabilmektedir. Kabızlık ÜP te ÜK e göre daha sıktır. Bunun nedeni etkilenen rektum segmentinde meydana gelen spazmın sonucu olarak değerlendirilir. ÜP'in en belirgin bulgusu kan veya hemocult pozitif gaitanın varlığıdır. Perianal dermatit olabilir fakat sistemik bulgular ateş gibi ender olarak tespit edilir.⁷³ Hastalığı tanıttıcı bulgular o kadar siliktir ki bu nedenle ÜP'in ayırıcı tanısı önemlidir (Tablo 3). GIS enfeksiyonları, soliter rektal ülser, vasküler hasarlar, diversiyon proktitisi, neoplazmlar ve iatrojenik durumlar ayırıcı tanıda irdelenmelidir.⁷⁴

Tanı genellikle rektoskop ya da sigmoidoskopi ile konulabilir. Kolonoskopi bazen gerekli olacaktır. Baryumlu grafiler tanı açısından daha çok proksimal tip hastalığın tanısında faydalıdır. Serolojik tahliller için perinukleer antinötrofilik antikor (p-ANCA) ve anti-Saccharomyces cerevesiae antikor (ASCA) indeterminan kolit için tanıda faydalı olabilir.⁷⁴ P-ANCA sıklıkla ÜK'li hastalarda %80 oranında bulunurken ASCA daha sıklıkla Crohn lu hastalarda tespit edilmektedir. Bu antikorlar kollajen kolit, bakteriel diare ve çeşitli barsak hastalıklarında da yüksek olarak bulunabilir. ÜP'in endoskopik olarak karakteristikleri, barsak mokozaında ödem, eritem, çabuk kanamaya meyil (friabilite) ve vasküler belirginliğin kaybolmasıdır. Kendiliğinden rektal kanama, mukopürülan eksuda ve ülserasyon da gözlenebilir. Endoskopik bulgular etkilenen bölge ve rektum ile sınırlıdır. Histolojik olarak mukozal yapı yıkılmıştır. İnflamatuar birikimler, musin azlığı ve kript abseleri görülebilen bulgulardır.

Etyoloji

Bu sıralarda ÜK'li hastaların epidemiyolojisini anlamak için veriler eksik olarak bulunmaktadır. Dağılım ve hastalığın özellikleri hakkında bilgiler yetersizdir. ÜK ile ilgili çalışmalar zordur. Zira orta derecede ciddi vakalar gözden kaçabilmektedir. Buna karşılık ciddi vakalar merkezlere sevk edilmektedir. Hastalık insidens oranı olarak coğrafi bölgeler arasında da fark göstermektedir. ABD de yapılan çalışmalarda sıklık 15/100.000 kişi olarak bildirilmekte, yaş sıklığı ise genellikle bimodal görünüm sunmaktadır. ÜP açısından bakılınca hemen aynı patojenik faktörün etkili olduğu görülmektedir. Bu faktör çevresel etki ya da enfeksiyöz olabilir genetik olarak yatkın bir kişide immün disregülasyona neden olacaktır. ÜP'li fakat ÜK gelişmemiş hastalarda etiopatogenetik süreç açık değildir. İnflamatuar barsak hastalığı için genetik yatkınlığı olmayan veya immünitinin neden olduğu mukozal hasarı olmayan hastalarda ÜP meydana gelebilir. ÜP'li hastalarda gidişat ve belirtiler açık değildir. ÜP %30-50 oranında ÜK'e gidişat gösterebilir. Relaps ise ortalama olarak %47-86 arasında meydana gelmektedir. ÜP ile ÜK arasındaki en önemli fark malignite gelişmesi yönündendir. ÜP'li hastada durum eğer ÜK'e doğru gidiş göstermez ise kanser görülme riski inflamatuar barsak hastalığı olmayan kişilerin riskine eşittir.⁷⁵ İnanılan odur ki inflamatuar barsak hastalığı çevresel faktörlerden son derece etkilenmektedir, hatta genetik yatkınlık olsa bile çevresel faktör tetikleyici olabilir. Ülseratif kolit ve ailesel agregasyon yıllardan beri bilinmektedir. Fakat bu durum mendelian bir karakter göstermez. Herhangi bir genetik yatkınlık sosyal faktörlerden (diyet, sigara içiciliği, oral kontraseptif kullanma gibi) etkilenir.

İnflamatuar barsak hastalığı sırasında lamina propriaya nötrofil akımı olacaktır. Bir kez bu durum olunca,

Tablo 4. Ülseratif kolit aklarının ciddiyetinin değerlendirilmesinde kullanılan klinik veriler.

Bulgular	Atakların ciddiyeti	
	Ciddi	Orta derecede
Diare	>6 defekasyon/gün	<4 defekasyon/gün
Gaitada kan	Çok miktarda	Az miktarda
Ateş	>38°C (geceleri)	Yok
Taşikardi	>90 atım/dk	Yok
Anemi	Hb. normalin %75inden az	Yok
Sedim'in yükselmesi	>30mm/saat veya fazla	Normal

antikorlar ve C36 kompleman komponenti tarafından opsonize edilen bakterilere bağlanır. Bir kere bu bağlanma olduğunda, nötrofil metabolizması dramatik olarak artar, bakteriler ve kaplanmış faktörler sindirilir. ÜK'li hastaların %75'inden fazlası p-ANCA'nın varlığını göstermektedir. Bu antikoru varlığı aktif hastalığı göstermez. Bu durum bir epifenomen olarak kabul edilmelidir. Ülseratif kolitin bir immünolojik yani otoimmün bir hastalık olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca herhangi bir immünolojik bozukluğun da ÜK'in primer nedeni olmadığı da bildirilmiştir.⁷⁶ Buna rağmen immün sistem kronik ÜK patolojisinde önemli bir mediatör role sahiptir. Klinik olarak hastalığın şiddeti intestinal lezyonlarda var olan immün hücrelerin çokluğu ile değerlendirilir ve hastalığın ekstraintestinal bulguları da immün kompleks hastalığını yansıtmaktadır. Böylece immünsüpresif ilaçlar aktivasyon faktörlerinin salınmasını önler ve hastalığın kontrolünde önemlidir. ÜK'in alevlenmeler ve sönmeler halinde seyreden bir klinik yapısı vardır. Düşük derecede aktif hastalıktan fulminan kolite kadar geniş bir yelpaze içerisinde karşımıza çıkabilir. Rektum hemen daima iştirak etmektedir. Prokto kolit halinde tutulması sık olarak bulunur. İleumda veya ince barsaklarda tutulum olmaz. Yalnız "backwash ileitis" tarzında ileumda geçici olarak inflamasyon meydana gelmiş olabilir.

Hastalığın ciddiyeti

Bu durumdan duruma farklı olarak karşımıza çıkar. Yıllardır hastalık aktivite derecesini klinik bulgular ışığında değerlendirmek için Truelove and Witts kriterleri kullanılmıştır (Tablo 4).

Yapılan çalışmalarda fekal calprotectin tespiti, Indium 1110 ile işaretli granülosit ekskresyonunun tespiti, histolojik ve endoskopik bulguların korele edildiği en iyi testlerdendir, fakat pahalıdır. Bu protein bir kalsiyum bağlayıcı proteindir. Feçes ve plazmaya geçmiş hali ELISA testi ile kolayca tespit edilir. Protein PMN'lerin, granülosit ve makrofajların sitozolünde bulunur.⁷⁷ Hastalığın histolojik aktivitesi endoskopik olarak tespit edilerek gradelenir. Bunun sonunda calprotectin ile bu grade'ler arasında çok yakın alakanın olduğu bildirilmiştir.⁷⁸ Hastalığın aktivasyonu başka hematolojik parametreler kullanılarak da elde edilebilir. Bunlar hemoglobin, sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, trombosit sayısı ve serum albumini ölçümleridir. Ayrıca

Tablo 5. Ülseratif kolit aktivitesini belirleyen skorlama sistemi.

Gaita sıklığı 0= normal sayıda hasta dışkılaması 1= normalden 1-2 dışkılama fazla 2= normalden 3-4 dışkılama fazla 3= normalden 5 ve daha fazla dışkılama
Rektal Kanama 0= kanama yok 1= gaita üzerinde kan lekeleri, yarıdan az dışkılamada 2= aşıkâr kanlı gaita, hemen tüm dışkılamada 3= yalnız kan dışkılama
Fleksibl rektosigmoidoskopi bulguları 0= normal ya da inaktif hastalık 1= hafif (ılımlı)hastalık (eritem, silinmiş vasküler patern, friabilite ve erezyon) 2= orta derecede hastalık (belirgin eritem, vasküler paternin kayıp olması, friabilite ve erozyon) 3= ciddi hastalık, (kendiliğinden kanama, ülserasyon)
Doktorun genel değerlendirmesi 0= normal 1= hafif hastalık 2= orta şiddette hastalık 3= ciddi hastalık 0= bulgu yok, hasta iyi hissediyor 1= hafif-orta ciddiyette bulgular, hasta hafif derecede anormal 2= daha ciddi anormalliklerin görülmesi, 3= bulgular ile hasta muhtemelen kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duymaktadır

bir başka kullanışlı metod olarak Schroeder ve Mayo klinik tarafından bildirilmiş bir başka aktivite indeksi kullanmakta mümkündür (Tablo 5).⁷⁹

Tedavi

Böyle bir hasta için tedavi edici unsurların aşağıdaki karakteristikleri taşıması beklenir.

1. Hızlı etki etmelidir.
2. Yan etkileri sınırlı olmalıdır.
3. Uzun süreli remisyon elde etmek mümkün olmalıdır.
4. Hasta tarafından iyi bir şekilde kabul görmelidir.
5. Maliyeti düşük olmalıdır.

Topikal 5-aminosalisilik asit (5-ASA) bu gereksinimleri karşılayacak bir tedavi yoludur. Özellikle ÜP için başlangıç tedavisi olarak değerlendirilir.⁸⁰ Topikal steroid tedavisi salisilata rezistan veya tolere edemeyen hastalarda uygulanmalıdır. Salisilatların dozu tedavi değişikliği yapılmadan önce tedrici olarak arttırılsa bile bu artışın fayda getirdiğine dair bir kanıt yoktur. Kombinasyon tedavisi de böyle tek ajan ile yapılan tedavilere cevap vermeyen hastalar için uygundur. Refrakter hastalar için immünoşüpresif tedavi ya da cerrahi uygulanması gerekebilir. Fakat bu kısım hastalar ÜPlü popülasyon arasında azdır.

Akut proktitin tek ilaçla tedavisi

Tek ajanla proktitin tedavisi 1950 den beri kullanılmaktadır. Topikal kortikosteroidler bu amaçla kullanılmışlardır. Etkileri plasebodan üstündür.⁸¹ Yeni kullanımda olan topikal etkili kortikosteroidler ise (budesonide, tixocortol, beclomethasone vs) sistemik biyoyararlanımı az ve yan etkileri de azdır.⁸² Hızlı metabolize olan steroid enemalar distal ÜK ve ÜP için remisyon sağlamada etkili olarak kullanılır. Çeşitli çalışmalar bunların etki ve yan etkilerini değerlendirmektedir. Budesonid için yapılan çalışmada etkisinin plasebodan fazla ve yan etkisinin de %90

hastada ACTH i yükseltmeye neden olacak derecede olmadığı ve tedavinin 6 hafta boyunca güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir.⁸³ Beklametazon ile yapılan bir çalışmada topikal etkisinin prednizolon kadar olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda hızlı metabolize olan steroidlerin emin ve konvansiyonel glukokortikoid lavmanlar kadar etkili olduğuda bildirilmiştir.⁸⁴

Aminosalisilatlar

Bunlar topikal olarak distal ÜK ve ÜP için etkilidir. Aynı zamanda sistemik olarak etki göstermediklerinde yan etkileri de azdır. Ortalama günde 1-4 g kadar kullanımları tolere edilebilir. Intolerans hastanın rektal kompliansında bir anormallik var ise rahatsızlık ve uyumsuzluk şeklinde kendini gösterir. Bu nedenledir ki topikal lavman tedavileri her zaman hastalar için itici gelmiştir.

Mesalamin (bir 5-ASA cinsidir) köpük ya da lavmanları rektumda 20 cm'e hatta splenik fleksura ya da transvers kolonun distaline kadar ulaşabilir ve etki gösterirler. 5-ASA lar arasında birbirlerine üstünlükleri hemen hiç yoktur. Kullanım şekilleri farklıdır. Örneğin ABD de 5-ASA lavmanları kolay uygulanır ve sol kolona kadar ulaşabilmektedir, fakat hastalar komplians problemi

Tablo 6. Topikal ve oral 5-ASA uygulaması sonuçları klinik etkinliği.⁷³

Araştırmacı	Ülseratif proktit ve distal ÜK tedavisi			Sonuç
	Çalışma biçimi	Tedavi1	Tedavi2	
Gionchetti ⁸⁷	Randomize, n = 58	Mesalazine tablet 800 mg p.o t.i.d	Mesalazine supp.	Supp. ile daha iyi etki (klinik remisyon 2hf→%62'ye %21, p<0.001, 4 hf.da %89'a %41, p<0.001)
Safdi ⁸⁸	Randomize, n = 60 Çok kollu çalışma	Mesalamine enema 4 g rektal Süspansiyon q.d.	Mesalamine tablet 800 mg p.o t.i.d.	6. hf.da enema grubunda etki daha iyi (rektal kanamada azalma var %68.8'e %45.5, p = 0.013) Kombine tedavide daha iyi sonuç (rektal kanamada %89 azalma var)
Kamm ⁸⁹	Randomize, n = 37	5-ASA enema 4 g/60 mL	Sulfasalazine tablet 1000 mg p.o q.i.d.	2. hf.da enema grubunda etki daha iyi (rektal kanamada azalma oranları %53'e %27, p = 0.05) Enema grubunda yan etki daha az (%42.1'e %83.3, p = 0.017)

nedeni ile bazen kullanımının zor olduğunu bildirmiştir. Benzer etkinliklerine rağmen distal ÜK ve ÜP vakalarında gerçek topikal 5-ASA formülasyonu tercih edilir. Mesalamin jel lavmanlar hemen aynı etkiyi gösterse de köpük formlarına tercih edilirler. Bir de hasta tercihinde kullanım kolaylığı ön plandadır. Örneğin 5-ASA lavman ve suppozitoarları söz konusu olunca etkileri aynı olmasına rağmen hasta kullanım kolaylığı nedeni ile suppozitoar formu tercih etmektedir. Yine çalışmalarda hastaların kullanım kolaylığı nedeni ile yavaş salınım gösteren 5-ASA preparatını kullanmaya meyilli olduğu bildirilmiştir. Aslında etkiler arasında fark olmamasına rağmen yavaş salınan suppozitoar kullanmanın faydaları; ihtiyaç duyulan suppozitoar sayısında açık ve önemli bir azlık olması, erken suppozitoar atılımı oranında azalma ve artmış tolere edilebilme olarak bildirilmiştir.^{85,86} Topikal aminosalisilatlar ÜP tedavisinde topikal steroidlerden daha uygun tedavi araçlarıdır. Kullanımları ÜP'li hastada kanama ve mukus çıkarılmasını azaltmaktadır. Çalışmalarda mesalamin suppozitoarlarının topikal steroid preparatlarından daha etkili olduğu tespit edilmiştir.^{90,91} Aminosalisilat topikal ilaçlarının etkisi özellikle klinik ve endoskopik bulgularda meydana gelen iyileşmenin bariz olarak kortikosteroidlerden daha iyi olduğu metaanaliz çalışmasında bildirilmiştir.⁹² Çalışmalar sonunda aminosalisilat asit preparatlarının özellikle ÜP ve proktosigmoiditis vakalarında hızlı metabolize olan steroid preparatlarından biraz daha üstün etkili oldukları rapor edilmiştir.⁹³ Topikal tedavi oral almından daha kolay ve faydalı olarak bildirilmiştir (Tablo 6). Keza yan etki potansiyeli bakımından oral formların iki kat daha fazla potansiyeli olduğu da ortaya konmuştur. Baş ağrısı, bulantı, diare, karın ağrısı en sık karşılaşılan yan etkiler olduğu gösterilmiştir.^{88,89}

Akut ÜP' te kombinasyon tedavisi

Raporlar topikal ve oral aminosalisilat kombinasyonu ya da topikal aminosalisilat ile steroid kombinasyonunun distal ÜK tedavisinde tek ilaçlı tedaviden daha etkili olduğunu ortaya koymuştur. Kombine tedavide ortalama %89 oranında remisyon sağlanırken tek rektal ya da oral aminosalisilat tedavisi ile bu oranlar genellikle %50-60 olarak bildirilmiştir.⁸⁸ Benzer bir çalışmada topikal beklometazon ile topikal 5-ASA lavman uygulaması sonunda 4 hafta içinde %100 lük bir histolojik iyileşme bildirilmiştir.⁹³

Tamamlayıcı tedavi

Hastaların kabızlık, tenesmus, puriritis ani ve fekal inkontinens bulgularının tedavi edilmesi yaşam kalitesini artıran en önemli yöntemlerdendir. Fiberden zengin yiyeceklerin eklenmesi, safra asitlerini bağlayan ilaçların ve kabızlık yapıcıların kullanılması inkontinens durumunu birazda olsa iyileştirecektir. Perineal irritasyon için pH'sı dengeli steroid pomatların uzun süreli kullanımında etkili bir yol olarak bilinmektedir.

İdame tedavi

Tedavi kesildiği andan itibaren bu hastalar için relaps korkulu bir rüyadır. Ne oral ne de topikal steroidler remisyonun idamesinde ülseratif proktitisli hastalarda rol almazlar. İdame tedavisi için ana ilaç 5-ASA dır. Bununla topikal formunun idamae tedavisinde daha etkili olduğu şimdiye kadar toplanan raporların sonucudur. Topikal tedaviye gerklı olduğunda oral tedavi de başarı ile eklenebilmektedir.⁹⁴

Refrakter UP tedavisi

Bazen tedaviye cevap alınmaz. Oral tedaviye fazla güvenmek ve topikal tedaviyi ertelemek bir refraktör olma nedeni olarak karşımızda durmaktadır.⁹⁵ Ülseratif proktitisli hastalarda tedaviye yanıt alınamaması durumunda hastalığın tanısı yeniden değerlendirilmeli, aminosalisilatlara bir alerjik durum olup olmadığı kontrol edilmeli ve herhangi bir enfeksiyonun üzerine eklenip

Tablo 7. Tedavi algoritması.

Başlangıç tedavisi→Topikal 5-ASA (supp. tercihan)
Cevap Var→1-2 ay devam, aralıklı kullanıma geçmeye çaba sarf et Yok→topikal steroid ya da Oral 5-ASA ekle
Cevap Var→1-2 ay sonra topikal steroidi kes. Topikal 5-ASA ile devam. Yok→Sistemik kortikosteroid kullan
Cevap Var→1-3 ayda azaltarak devam et Yok→antibiyotikler, immunomodülatör ve infliksimab'ı dene
Cevap Var→idame tedavisi olarak ilaca devam et Yok→Cerrahi (proktektomi, proktokolektomi)

eklenmediği hasta açısından kontrol edilmelidir. Eğer kolit hastalığı ilerler ve proksimale doğru yayılır ise tedaviye cevapsız kalma durumunun nedenidir ve araştırılmalıdır. Aminosalisilatlar duyarlılık durumuna kimyasal kolit denilir ve abdominal ağrı, diare ile kendini gösterir. Bu durum daha az kanama ile olsa da tipik proktit alevlenmesinde ayırt edilmesi zordur.⁹⁶ Bu durum topikal ya da oral kullanıma göre fark göstermez, aminosalisilat kesilince net olarak etki ortadan kalkar. Ciddi ülseratif proktit eğer tedaviye cevap vermemiş ise bu son derece nadir bir durumdur ve tedavinin çıkmazı olarak bilinir. Bu gibi durumlarda kısıtlı kanıt dereceleri olsa bile antibiyotikler, immünomodülatörler (AZA, 6-MP, siklosporin, infliksimab vb.) vakasına göre kullanılabilir.⁹⁶ Son derece tedaviye refrakter bir proktitis nadirdir, var ise inflamatuvar barsak hastalıklarının bir alt fenotipidir. Böyle hastalar cerrahi gerektirir. Proktektomi ya da proktokolektomi ileostomi ya da kolostomi ile beraber yapılmalıdır. Eğer cerrahi sırasında çıkarılan piyeste Crohn kolitisine ait bulgu yok ise ileal poş anal anastomoz yapılmalıdır.

Relaps ve tedavisi

Ülseratif proktitiste ve ÜK'te relaps enfeksiyon, mevsimsel değişiklikler, ilaç etkileri gibi faktörler ile alakalıdır. Enterik mikroorganizmalardan C. Difficile

relaps gelişen hastada yok olduğu gösterilmelidir. Nonsteroidal anti inflamatuvar ilaç ve antibiyotik kullanımı relaps olan hastada mutlaka araştırılmalıdır. Ülseratif proktitis için en sık relaps nedeni verilen medikasyonun uyumsuzluğudur. Bu nedenle tedavi yaklaşımı planlanmalıdır. Başlangıç tedavisi olarak 5-ASA preparatları kullanılmalı, en az 1 ay tedavi devam etmelidir. Standart doza cevap vermeyen hastalarda doz ya da sıklık artırılmalıdır. Topikal 5-ASA tekli tedavisine cevap vermeyen hastada kombine tedaviye geçilmelidir. Eğer kombinasyon tedavisi de cevapsız ise hasta tekrar tahlil edilerek gözden kaçmış bir başka hastalık durumu (Crohn hastalığı vb.) olup olmadığı araştırılmalıdır. Bu hastalarda steroid ya da immünomodülatörler ile rezerv tedavi yapılmalıdır. Antibiyotikler (ciprofloksosin ve metronidazol) daha agresif bir klinik tablo öncesinde düşünülmeli ve kullanımına sokulmalıdır. Yine de cevap elde edilememişse bu kez tedavi yaklaşımı cerrahidir. Sonuç olarak, artık sık karşılaşılan ÜP rektal kanama, urgency, barsak dışkılama itiyacının değişmesi gibi bulgular ile başlayan ve ÜK ile hemen aynı etyolojiyi paylaşan sanki onun bir alt grubu olarak anılmaktadır. Tedavisinde ilk olarak 5-ASA preparatları ile cevap alınması son derece yüksek olan bu hastalarda tedavi etkisiz olur ise sistemik kortikosteroidler, antibiyotik ve immünomodülatörler etkili olacaktır.

Kaynaklar

1. Pare P. Management of fistula in patients with Crohn's disease: Antibiotic to antibody. Can J Gastroenterol, 2001;15:751-59.
2. Judge TA. Fistulizing Crohn's Disease, in Kirsner's Inflammatory Bowel Diseases. 6th ed. 2004, W.B. Saunders: New York. p. 700-16.
3. Safar B, Sands D. Perianal Crohn's disease. Clin Colon Rectal Surg, 2007;20:282-93.
4. Schwartz DA, Tremaine WJ. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted Country, Minnesota. Gastroenterology 2002;122:875-880.
5. Hellers G, Ewerth S, Holmstrom B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. Gut 1980;21:525-27.
6. Farmer RG, Turnbull RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. Gastroenterology 1975;68:627-35.
7. Gray BK, Morson BC. Crohn's disease of the anal region. Gut 1965;6:515-24.
8. Present DH, Targan S. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 1999;340:1398-405.
9. Atwell JD, Goligher JC. The outcome of Crohn's disease. Br J Surg 1965;52:966-72.
10. Schofield PF. The natural history and treatment of Crohn's disease. Ann R Coil Surg Engl 1965;36:258-79.
11. Singh B, Jewell DP, George B. Perianal crohn disease. Br J Surg 2004;91:801-14.
12. Spiro HM S. Crohn's colitis (granulomatous colitis) Clinical gastroenterology Spiro HM, Editor. 1983, Macmillan: New York. p. 891-924.
13. Alexander-Williams J. Perianal Crohn's disease. World J Surg 1980;4:203-8.

14. Williams DR, Corman ML, Nugent FW, Veidenheimer MC. Anal complications in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1981;24:22-24.
15. Alabaz O. Anorectal Crohn's disease, in fundamentals of anorectal surgery, W.S. Beck D, Editor. 1999, WB Saunders: Philadelphia. p.498-509.
16. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1995;35:928-32.
17. Pikarsky AJ, Wexner SD. Perianal Crohn's disease: A new scoring system to evaluate and predict outcome of surgical intervention. *Arch Surg* 2002;137:774-77.
18. Hughes LE. Surgical pathology and management of anorectal Crohn's disease. *JR Soc Med* 1978;71:644-51.
19. Hughes LE. Clinical classification of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992;35:928-32.
20. Francois Y, Descos L, Outcome of perineal fistula in Crohn's disease ease-value of Hughes patogenic classification. *Int J Colorectal Dis* 1993; 8:39-41.
21. Safar B. Perianal Crohn's disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2007;20:282-92.
22. 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.
23. Borley NR, Jewell DP. MRI scanning in perianal Crohn's disease: an important diagnostic adjunct. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:231-3.
24. Rutgeerts P. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:106-110.
25. Jeffery PJ, Ritchie JK. Treatment of haemorrhoids in patients with inflammatory bowel disease. *Lancet* 1977;21:1084-85.
26. Wolkomir AF. Surgery for symptomatic hemorrhoids and anal fissures in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1993;36:545-47.
27. Hughes LE, Williams JG, Taylor BA, Young HL. Local depot methylprednisolone injection for painful anal Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988;94:709-11.
28. Fleshner PR, Roberts PL, Murray JJ, Coller JA, Veidenheimer MC. Anal fissure in Crohn's disease: A plea for aggressive management. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1137-43.
29. Sweeney JL, Nicholls RJ. Anal fissure in Crohn's disease. *Br J Surg* 1988;75:56-7.
30. 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.
31. Levien DH, Mazier WP. Surgical treatment of anorectal fistula in patients with Crohn's disease. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169:133-36.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Koganei K, Harada H, Fukushima T, Shimada H. Seton treatment for perianal Crohn's fistulas. *Surg Today* 1995;25:32-36.
37. 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.
38. Shinozaki M, Fukushima T. Simultaneous anus and bowel operation is preferable for anal fistula in Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2002;37:611-16.
39. 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.
40. Scott HJ, Northover JM. Evaluation of surgery for perianal Crohn's fistulas. *Dis Colon Rectum* 1996;39:1039-43.
41. 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.
42. 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.
43. Brandt LJ, Boley SJ. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: A follow up study. *Gastroenterology* 1982;83:383-87.
44. 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.
45. Bernstein LH, Brandt LJ, Boley SJ. Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology* 1980;79:357-65.
46. Pearson DC, Fick GH, Sutherland LR. Azathiopurine and 6-Mercaptopurine in Crohn disease. A meta analysis. *Ann Intern Med* 1995;12:132-42.
47. Korelitz BI. Favourable effect of 6-Mercaptopurine on fistula of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1985;30:58-64.
48. O'Brien JJ, Bayless JA. Use of azathiopurine or 6-Mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1991;101:39-46.
49. Sandborn WJ. Cyclosporine treatment of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1992;67:981-90.
50. Sandborn WJ, Wolf DC, Targan SR, *et al.* Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathiopurine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathiopurine Study Group. *Gastroenterology* 1999;117:527-35.
51. Sandborn WJ. Cyclosporine treatment of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1992;67:981-90.
52. Hanauer SB. Rapid closure of Crohn's disease fistulas with continuous intravenous cyclosporin A. *Am J Gastroenterol* 1993;88:646-9.
53. Present DH. Efficacy of cyclosporine in the treatment of fistula of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1994;39:374-80.
54. Egan LJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 1998;93:442-8.
55. Mahadevan U, Present DH. Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1003-8.
56. D'Haens GR, Van Assche G, Noman M, *et al.* Therapy of metronidazole with azathiopurine to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease: A controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2008;135:1123-29.
57. Weisz G, Adir Y, Melamed Y, *et al.* Modification of in vivo and in vitro TNF-alpha, IL-1, and IL-6 secretion by circulating monocytes during hyperbaric oxygen treatment in patients with perianal Crohn's disease. *J Clin Immunol* 1997;17:154-59.
58. McNamara DA, Hyland JM. Perianal Crohn's disease and infliximab therapy. *Surgeon* 2004;2:258-63.
59. 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.
60. Vasiliaskas EA, Abreu-Martin MT, Hassard PV, *et al.* An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroid-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:1278-87.
61. Lavy A, Adir Y, Ramon Y, Melamed Y, Eidelman S. Hyperbaric oxygen for perianal Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:202-5.
62. Colombel JF, Bouault JM, Lesage X, *et al.* Hyperbaric oxygenation in severe perineal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1995;38:609-14.
63. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease. azathiopurine, 6-mercaptopurine, cyclosporine and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1996;91:423-33.
64. Connell WR, Dickson M. Long-term neoplasia risk after azathiopurine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;343:1249-52.
65. Greenstein AJ, Strauchen JA. Lymphoma in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1992;69:1119-23.
66. Hanauer SB, Haens G. Delayed hypersensitivity to infliximab (remicade) re-infusion after a 2-4 year interval without treatment. *Gastroenterology* 1999;116:G3174.
67. Whitting-O'Keefe QE, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: A metaanalysis. *Am J Med* 1991;90:711-16.
68. Egan LJ. Positioning novel biologic, probiotic, and apheresis therapies for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:485-90.
69. Hanauer SB, Lichtenstein GR, Mayer LF, *et al.* ACCENT I Study Group., Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541-49.

70. Miner PB. Clinical features, course, laboratory findings, and complications in ulcerative colitis., in *Inflammatory Bowel Disease In: Kirsner JB (ed) Inflammatory Bowel Disease Sth edn. WB Saunders, Philadelphia, 2000;299-300.*
71. Ekblom A, Zack M. Ulcerative proctitis in central Sweden 1965-1983-A population-based epidemiological study. *Dig Dis Sci* 1991;36:97-102.
72. Whelan G. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease. *Med Clin North Am* 1990;74:1-19.
73. MD, R., Diagnosis and Treatment of Ulcerative Proctitis *J Clin Gastroenterol* 2004;38:733-40.
74. Marion JF, Present DH. Differential diagnosis of chronic ulcerative colitis and Crohn's Disease in *Inflammatory Bowel Disease.*, K. JB, Editor. 2000, W.B. Saunders: Philadelphia.
75. Regueiro MD. Diagnosis and treatment of ulcerative proctitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:733-41.
76. Strober W. The immunologic basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Immunol.*, 1986;6:415-32.
77. Rozeth AG, Jhonson J, Raknerud N, Assesment of disease activity in ulcerative colitis by fecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion* 1997;58:176-80.
78. Saverymuttu SH, Rees H, Lavender JP, Hodgson HJE, Chadwick VS. Indium-III granulocyte scanning in the assesment of disease activity of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1986;90:1121-28.
79. Schroeder KW, Ilstrup DM. Coated oral 5-ASA therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis:a randomized study. *New Eng J Med* 1987;317:1625-29.
80. Cohen RD, Thisted RA. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1263-76.
81. Jani N. Medical therapy for ulcerative colitis. *Gastroenterol. Clin N Am* 2002;31:147-166.
82. Dahlstrom K, Kallen A. Rectal pharmacokinetics of budesonide. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;49:293-98.
83. Hanauer SB, Pruitt R. Budesonide enema for the treatment of active distal ulcerative colitis and proctitis: A dose-ranging study. *Gastroenterol* 1998;115:525-32.
84. Campieri M, Miglio F. Beclomethasone dipropionate enemas versus prednisolone sodium phosphate enemas in the treatment of distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:361-66.
85. Gionchetti P, Venturi A. Comparison of mesalazine suppositories in proctitis and distal proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:1053-57.
86. Marteau P. Comparative, open, randomized trial of the efficacy and tolerance of slow-release 5-ASA suppositories once daily versus conventional 5-ASA suppositories twice daily in the treatment of active cryptogenic proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:166-70.
87. Gionchetti P, Venturi A. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:93-97.
88. Safdi M, Sninsky C. 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.
89. Kam L, Dooley C. A comparison of mesalamine suspension enema and oral sulfasalazine for treatment of active distal ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1338-42.
90. Lucidarme D, Foucault M. Efficacy and tolerance of mesalazine suppositories versus hydrocortisone foam in proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:335-40.
91. Farup PG, Halvorsen FA. Mesalazine suppositories versus hydrocortisone foam in patients with distal ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:164-70.
92. Marshall JK, Putting rectal 5-aminosalicylic acid in its place: The role in distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1628-36.
93. Mulder CJ, Meijer JW. Beclomethasone dipropionate (3mg) vs. 5-aminosalicylic acid (2 g) vs. the combination of both (3mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:549-53.
94. D'Albasio G, Cammari E. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: A randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1143-47.
95. Griffin MG. Refractory distal colitis-explanations and options. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:39-48.
96. Miner PB. Refractory distal colitis., in *Advanced therapy of inflammatory bowel disease*, Hanauer SB, Bayless TM, Editor. 2001, B.C. Decker Inc: Hamilton, Ontario, pp 81-86.