

Kronik enflamatuvar barsak hastalıkları

Chronic inflammatory bowel diseases

Fügen Çullu Çokuğraş

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Kronik enflamatuvar barsak hastalıkları (KİBH), ağızdan rektuma kadar bütün gastrointestinal sistemi tutabilen Crohn hastalığı ve sadece kolonu tutan Ülseratif Kolit (ÜK) olmak üzere başlıca iki tiptir. Üçüncü bir grup ta indetermine kolitlerdir. Bu hastalıklar genetik bir zeminde tetik çeken etkenlerle ortaya çıkmaktadırlar. Klinik seyirleri, laboratuvar bulguları açısından benzerlikleri ve farklılıkları olan bu hastalıklar giderek daha küçük yaşlarda görülmektedir. Bu yazıda kronik enflamatuvar barsak hastalıklarının çocuk yaş grubunda seyri, tanısı ve tedavisi irdelenmektedir. (*Türk Ped Arş 2011; 46 Özel Sayı: 70-8*)

Anahtar sözcükler: Barsak hastalıkları, kronik inflamatuvar

Summary

There are two main types of chronic inflammatory bowel diseases: crohn's disease affecting the whole gastrointestinal system from oral cavity to rectum and ulcerative colitis affecting only the colon. A third group of such diseases consist of indetermined colitis. Chronic inflomatory bowel disesases emerge by means of triggering factors on a genetic basis. These disease with similarities and differences concerning clinical prognosis and laboratory findings have started to be seen in younger popilations. In this review prognosis, diagnosis and treatment of inflamatory bowel diseases have been discussed. (*Turk Arch Ped 2011; 46 Suppl: 70-8*)

Key words: Bowel diseases, chronic inflammatory

Giriş

Kronik enflamatuvar barsak hastalıkları (KEBH) Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere 2 grupta toplanır. Üçüncü bir grupta indetermine kolitlerdir. Bu iki hastalık epidemiyolojik, klinik, immünolojik ve tedavide benzer özellikleri taşımaktadırlar. İndetermine kolitler genellikle KEBH'nin %10-15'ini oluştururlar, bu grup bazen ÜK ya da CH'na dönüşebilir. Büyüme ve gelişmenin hızlı olduğu çocuk yaş grubunda KEBH'nin seyri ve tedavisi erişkinden daha fazla önem taşımaktadır.

KEBH çocuk yaş grubunda genellikle 10 yaşın üstünde daha fazla görülmekle beraber artık daha küçük yaş grubunda da ortaya çıkabilmektedir.

Crohn hastalığı

Crohn hastalığı ağızdan rektuma kadar bütün gastrointestinal sistemi tutabilen bir hastalıktır. Barsağı transmural olarak ve herhangi bir segmentini tutabilir; en sık yerleşimi ileum ve ileoçekal bölgedir. Ağızda aftöz lezyonlar, anal bölgede perianal lezyonlarla karakteristiktir.

Crohn hastalığı mikrobik, genetik, immünolojik ve çevresel etkenlerin tetik çekmesiyle ortaya çıkan immünolojik bir hastalıktır (1,2,3).

İlk kez 1932'de regional ileit olarak tanımlanan Crohn hastalığının insidansında bir artış görülmektedir.

KEBH'nin çok sinsi seyretmesinden dolayı epidemiyolojisini tam olarak belirtmek çok kolay değildir ancak son zamanlarda

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Fügen Çullu Çokuğraş,

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, Published by Galenos Publishing.

yapılan çalışmalarda CH'nin ÜK'e nazaran daha fazla görüldüğü saptanmıştır (2-4). Özellikle kuzey ülkelerinde kuzey Amerika, kuzey batı Avrupa'da (İngiltere, İskandinavya) bu artış güney Avrupa, güney Afrika ve Avustralya'ya oranla daha çarpıcıdır. Fransa'da yapılan bir çalışmada her yeni ÜK olgusuna karşın 4 CH tespit edilmiştir (5).

Crohn hastalığının insidansında 2 pik vardır, birinci pik ergenlik döneminde, ikincisi birinciye oranla daha ufak bir piktir ve 60 yaş civarında görülür. CH'da kız erkek ayırımı olmamakla beraber şehirde yaşayan çocuklarda daha sık olarak görülmektedir.

Hem Crohn hastalığı hem de ülseratif kolit beyaz ırkta özellikle Musevilerde daha fazla görülmektedir. Asya kökenlilerde ve siyah ırkta daha azdır. Bütün bunlar da hastalıkta genetik yatkınlığın önemli olduğunu göstermektedir (6).

KEBH'ları genetik kökenli hastalıklardır; birinci dereceden akrabası CH olan bir kişinin CH olma olasılığı yaşamı boyunca %4 olarak saptanmıştır, bu riskin kızlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (7).

Crohn hastalığının etyopatogenezi mültifaktöriyeldir, genetik bir zeminde ekzojen ve endojen tetik çeken ajanlar barsakta enflamatuvar proçesi başlatmaktadır.

Dizigotik ve monozigotik ikizlerde yapılan çalışmalar, hastalığın monozigotik ikizlerde (%44,4-%58) dizigotik ikizlere (%0-3,8) oranla daha sık olduğunu göstermiştir. Monozigotik ikizlerin hepsinde hastalığın ortaya çıkmaması genetik zeminde tetik çekici etkenleri düşündürmektedir. Crohn hastalıklı kişilerin özellikle Musevilerin birinci dereceden akrabalarında hastalık daha sık olarak görülmektedir. Musevi çocuk hastaların %30'unun bir ya da birden fazla birinci dereceden akrabasında Crohn hastalığı saptanmıştır (7). Çocuk yaş grubunda yapılan çalışmalarda, 20 yaşın altında tanı konulan 177 hastanın %30'unda aile öyküsü vardır (8).

Genel popülasyonda Crohn hastalığının aynı ailenin farklı şahıslarında görülme sıklığı %5-20 arasında değişmektedir (7,9).

Onaltıncı kromozomun perisantrometrik bölümü İBD 1 olarak tanımlanmış, daha sonra NOD2/CARD 15 olarak tanımlanmıştır. NOD 2 /CARD 15 ülseratif kolitli hastalarda tespit edilmemiştir. NOD2/CARD 15 polimorfizmi hem ailevi hem de sporadik olgularda saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda NOD2/CARD 15'in ileal tutulum ve striktürle giden hastalarda daha sık olduğu gösterilmiştir. Bu hastalıkta farklı genlerde olan bozukluklar benzer hastalık yapmaktadır. Enflamatuvar barsak hastalıklarında kaç genin rol oynadığı bilinmemektedir. Crohn hastalığına eğilim de kromozom 1p, 5, 6, 12, 14, 19. kromozomlar sorumlu tutulmuştur, daha bir çok kromozom üzerinde de çalışma yapılmaktadır. MHC klas II allelik beraberliği ülseratif kolitte Crohn hastalığına göre daha siktir; ancak bazı doku gruplarında HLA DRB1*0701, HLA DR B3 0301de hastalığa eğilim artmış olduğu, HLA-DRB1 1501 allelinin de hastalıktan koruyucu bir rol oynadığı belirtilmiştir. MHC klas III'de TNF alfa geninin promoter bölgesinde allelik değişimin Crohn hastalığına

eğilim ve hastalığın progresyonu ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (10-15).

Enfeksiyon hastalıkları Crohn hastalığına tetik çekebilirler. *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria*, *Escherichia Coli* ve Streptokoklar, Crohn hastalığında dokularda tespit edilmiştir ancak primer mi yoksa sekonder yerleşimli mi olduğu tam olarak bilinmemektedir (16). Erken çocukluk döneminde geçirilen kızamık hastalığının da genetik olarak hassas şahıslarda mezenter damarlarında mikrovasküler tromboz yaparak granülomatöz vaskülit yaptığı ve enflamasyona neden olabileceği gösterilmiştir (2-4).

Crohn hastalarında barsak mikroflorası da bozuk bulunmuştur.

Crohn hastalarında tetik çeken etkenlerden birinin de diyet olduğu düşünülmüştür. Farklı çalışmalarda rafine şeker, süt ürünleri, tahıllar ve lif sorumlu tutulmuş ancak kontrol grupları ile aralarında ciddi anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Son zamanlarda Crohn hastalığının artması çocukların beslenme şekillerinin değişmesine bağlanmış; hayvansal yağ, protein, omega 6 poliansatüre yağ asitlerinin hastalığa tetik çekici etken olabileceği ileri sürülmüştür (2-4).

Anne sütü ile beslenme Crohn hastalığı açısından koruyucudur.

Artmış barsak geçirgenliği üstüne besinsel ya da enfeksiyöz etkenlerin tetik çekmesi ile immün sistem sağlıklı bireylerden farklı olarak, genetik eğilimli hastalarda enflamatuvar hücrelerin kontrolsüz çalışmasına yol açar. Proenflamatuvar sitokinler (İL-1, İL-6, İL-8, TNF), nötrofil eicosanoidler artar. Eozinofillerde degranülasyon, makrofaj ve nötrofillerde nitrik oksid sentaz endüksiyonu ve kollajen yapımında artış ortaya çıkar. Potansiyel sitotoksik olan reaktif oksijen metabolitleri hücre ölümüne neden olur (13).

Crohn hastalarında T hücre düzeyinde anormal "T helper" yanıtı saptanmıştır. Crohn hastalarında TH1 cevabı daha üstündür, TNF beta gibi TH1 sitokinleri adhezyon moleküllerini indükler, monosit, granülosit, lenfositler toplanır, spesifik ve nonspesifik enflamasyon ortaya çıkar (13,18).

Substance P, vasoaktif intestinal peptit, somatostatin sitokinler tarafından aktive edilirler ve barsak motilitesini hızlandırır, su ve elektrolit sekresyonunu artırırlar. Hipotalamopitüiter aks, barsak immün sistemi ve sinir sisteminin etkileşimi ile salgılanan bu nöropeptidler stress durumlarında aktive olarak barsak enflamasyonunu artırırlar (13,15).

CH'da makroskopik olarak barsak duvarı kalınlaşmıştır, lümen daralmıştır. Mezenterik lenf nodülleri büyümüştür. Enflamasyon serozaya ilerleyip fistüller oluşabilir, flegmon ve apseler gelişebilir.

Crohn hastalığının ilk bulgusu aftöz ülserlerdir; bu ülserler zaman içinde büyür ve derinleşirler, longitudinal ve transversal ülserler oluşur, arada kalan sağlam mükoza kaldırım taşı görünümünü verir.

Crohn hastalığında normal görünen mükozada ödem ve lamina propriada mononükleer hücre infiltrasyonu vardır.

Mukozal değişiklikler enfeksiyöz ve ülseratif kolite benze-yebilir. Fibrozisin bulunması, submukozada histiyosit proliferasyonunun olması Crohn hastalığının lehinedir. Granülomalar submukozada bulunur. Cerrahi biyopsilerde %60, mukozal biyopsilerde de %20-40 oranında tespit edilmektedir (20,21).

Özellikle terminal ileumun tutulduğu hastalarda sağ alt kadranda ağrısı mevcuttur, bu hastalarda palpasyonda ağrı ve hassasiyet vardır. Palpasyonda kitle ele gelebilir. Sağ alt kadranda ağrısı apandisit ile karışabilir ve bazen hastalar yanlılıkla opere olabilir. Periumbilikal ağrı kolon tutulumlarında ya da yaygın ince barsak tutulumlarında görülür. Odinofaji ve disfaji özofagus tutulumlarında, epigastrik ağrı da gastroduodenal tutulumlarında görülür. Crohn hastalarında karın ağrısı genellikle çocuğu uykudan uyandıracak kadar şiddetli ve süregendir (17).

İshal ince barsak tutulumu olan çocukların 2/3'ünde vardır.

Kanlı gaita kolon tutulumlarında görülür; ince barsak tutulumlarında genellikle olmaz ancak derin ülserasyonlar sonrasında barsak duvarında büyük bir damarın perforasyonu sonucunda ince barsak tutulumunda da kanama görülebilir.

Hastaların %50'sinde subfebril bir ateş olabilir, bulantı kusma görülebilir.

İştahsızlık ve kilo kaybı %20-60 hastada mevcuttur. Genellikle hastalarda malnütrisyon gelişir (19).

Perirektal fistül, fissür %25-30 çocukta görülür. Fistül sonrasında apse oluşması durumunda perianal şiddetli ağrı olur. Perianal fistülü, tekrarlayan perianal apseleri olan hastalarda mutlaka Crohn hastalığının düşünülmesi gerekir (20, 21).

Hastalığın en önemli komplikasyonu malnütrisyonudur. Hastaların %85'inde kilo kaybı mevcuttur. Anoreksinin bir bölümünden barsaktan salgılanan TNF alfa sorumludur. Hastalığın tuttuğu bölgeye göre emilim bozuklukları ortaya çıkar, sık tutulan ileal bölgedeki enflamasyona bağlı olarak safra asit malabsorpsiyonu gelişir. Enflamasyon sonucu artmış enerji harcanması ve bunun karşısında anoreksi malnütrisyonla sonuçlanır (18).

Enflamatuvar sitokinler (TNF alfa, IL-6), kalori alınımının azlığı, gaitadan kayıplar (steatore ve protein loosing enteropati) ve tedavide kullanılan steroidler büyüme gelişmeyi ciddi olarak etkiler; lineer büyüme de ciddi olarak bozulur.

Obstrüksiyon, perforasyon, fistülizasyon, apse diğer komplikasyonlardır. Klasik bulguları steroid kullananlarda maskelenebilir. Enterokolik fistüller barsağın üst kısmında bakteriyel aşırı büyüme neden olurlar (22).

Toksik megakolon: Crohn hastalığında toksik megakolon nadirdir.

Malignite: Yaygın Crohn kolitinde kolorektal kanser gelişim oranı 20'li yaşlardan sonra %8'dir.

Crohn Hastalığının barsak dışı bulguları a- Barsak hastalığının aktivitesine bağlı olabilir ve barsak hastalığının tedavisine yanıt verir. b- Barsak hastalığının aktivitesi ile ilişkili olmayabilir. c- Barsak hastalığı ile direkt ilişkili olabilir

(üreter obstrüksiyonu, nefrolitiazis). d- Tedavi komplikasyonları olarak ortaya çıkabilir (4).

Kemik tutulumu, periferik artrit diz, dirsek, kalça ve bileklerde % 10 oranında görülür. Genellikle kolon tutulumlarında daha sıktır. Tendon ve ligamanların kemiğe yapıştığı bölgelerin (enthesopati) tutulumu olabilir. Ankilozan spondilit, sakroileit ülseratif kolite nazaran daha azdır. Genellikle kemik tutulumları barsak aktivitesi ile paralellik gösterir (23,24).

Çomak parmak, hipertrofik osteoartropati ince barsak tutulumlarında görülen belirtilerdir.

Vaskülitik miyozit, granümatöz miyozit, pyomyozit ve dermatomyozit görülebilir.

Eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, epidermolizis bülloza acquisita, poliarteritis nodosa olabilir. Çinko eksikliği ve pridoksin eksikliğine bağlı döküntüler görülebilir. Akne kortizon tedavisi ile artabilir (23).

Ağızda yaralar, granümatöz aftlar, granümatöz tonsillit olabilir. Bu lezyonların biyopsisinde granülomlar görülür.

Üveit, episklerit, irit gibi bulgular genellikle artrit ve eritema nodosumla beraber görülür. Yarıklı lamba ile incelemede Crohn hastalıklı çocukların % 6'sında üveit saptanmıştır. Uzun süreli steroid tedavisine bağlı olarak intraoküler basıncın artması ve subkapsüller katarakt görülebilir.

Trombositoz, hipefibrinogenemi, yüksek FV ve FVIII, antitrombin III seviyesinin düşmesi ile hiperkoagülopati durumları ortaya çıkabilir. Derin ven trombozu, pulmoner emboli, nörovasküler hastalıklar görülebilir (25).

İleoçekal flegmona sekonder sağ hidronefroz ve sağ üreter obstrüksiyonu görülebilir. Enterovezikal fistül, perinefritik apse ve nefrolitiazis hastalığa bağlı komplikasyonlardır. Oksalat, urat, fosfat taşları oluşabilir. Amiloidoz nadirdir.

Serum transaminazlarında 6 aydan daha uzun süreli yükseklik kronik hepatit ya da sklerozan kolanjiti destekler. Bunun haricinde enzimlerde yükseklik ilaçlara, parenteral beslenmeye bağlı olabilir. Karaciğer apsesi, karaciğer granülomu, safra taşı, taşsız kolesistit, hipertransaminazemi de Crohn hastalığının seyri sırasında görülebilir. Ciddi terminal ileal tutulumlarında ya da terminal ileal rezeksiyonda safra asitlerinin enterohepatik dolaşımının bozulmasından dolayı safra taşları görülebilir (26).

Pankreas tutulumu: Pankreatit, ilaç tedavisi (6 merkaptopürin, salazoprin), duodenum tutulması ve sklerozan kolanjite bağlı olabilir. Crohn hastalığı sırasında idiopatik pankreatit de görülebilir (27).

Fe eksikliği anemisi, folik asit eksikliği, B12 eksikliğine bağlı anemi görülebilir. Tedavi sırasında ilaçlara bağlı kemik iliği baskılanması ya da hemoliz saptanabilir. Crohn hastalarında hastalığın aktivitesi ile orantılı trombositoz görülür. Nötropeni nadirdir.

Crohn hastalarının %50'sinde kilo kaybı saptanır, bu hastaların alımları yetersiz, kayıpları fazldır. İştahsızlık anoreksia nervozayı düşündürecek kadar fazla olabilir.

Gaita ile eser element, mineral ve vitamin kaybı beraberinde alım azlığı malnütrisyonu ortaya çıkarır.

Crohn hastalığının klinik bulguları karşısında başka hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünmek gerekir (Tablo 2).

Crohn hastalığında tanı klinik, endoskopik ve radyolojik olarak konur. Crohn şüphelenilen tüm hastalarda uygun mikrobiyolojik ve serolojik yöntemlerle Salmonella, Şigella, enteropatojenik E coli, Yersinya ve intestinal tüberküloz olasılıkları dışlanmalıdır.

Son zamanlarda ANCA (antinötrofil sitoplazmik antikor) ve ASCA (anti Sacchoromyces cerevisea antikor) Crohn ve ülseratif kolitin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. ASCA çocuk ve erişkin Crohn hastalarının %55-60'ında, kontrol grubunun da %5-10'unda saptanmıştır. P ANCA ülseratif kolitli hastaların % 50-65'inde pozitif bulunmuştur. Sadece kolon tutulumlu Crohn hastalarının da %35'inde pANCA pozitif bulunmuştur. Bütün bunlar bu serolojik göstergeler

ile her iki hastalığın ayırıcı tanısının çok rahat yapılamadığını ortaya koymaktadır. ASCA pozitif / NANA (nuclear associated neutrophil antibody) CH'da ASCA'nın prediktif değeri %88 olarak bildirilmiştir. Seronegatif indetermine kolitlerde ASCA +/NANA-olgularında CH'na bir yıl içinde gidiş riski %80 olarak bulunmuştur. İleal formlarda ASCA pozitifliği %70, kolik formlarda %36 olarak saptanmıştır. Yaş küçüldükçe, stenoza ve penetran olgularda ASCA pozitifliği daha sık olarak görülmektedir (28,29).

Crohn düşünülen tüm hastalarda alt ve üst endoskopi yapılmalı ve makroskopik normal mukoza dahil sık biyopsi alınmalıdır. Ağızda aftlar varsa bunlardan da biyopsi alınmalıdır. Epiteloid dev hücrelerin olduğu granülomalar tanı koydurucudur, ancak bir çok Crohn hastasında tanının konması kolay olmamaktadır, bu nedenle indetermine kolitler mutlaka izlenmelidir (29).

Fistül, apse gibi komplikasyonlarda radyolojik inceleme gereklidir. Bazen MRI ile (Manyetik Rezenans) batının incelenmesi enflamasyonun derinliği hakkında fikir vererek ülseratif kolit ile Crohn Hastalığı arasında ayırıcı tanıda yararlı olabilir. İleal tutulumu saptamak açısından enteroklizis yapılmalıdır.

Ülseratif kolit (ÜK)

Ülseratif kolit 1875 yılında Wilks ve Moxon tarafından enfeksiyöz kolitten ayrılmıştır. 1932'de Crohn hastalığının tarif edilmesinden sonra 1960 yılında Crohn koliti ve ülseratif kolit arasındaki farklılıklar ortaya konmuştur.

Ülseratif kolit (ÜK) Crohn hastalığının aksine daha durağan bir insidans göstermektedir. Genellikle ergen yaş grubunun hastalığı olmakla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda ÜK'li çocukların %38'inin 10 yaş civarında olduğu tespit edilmiştir. Bir yaşın altında nadir olgular vardır. ÜK genel olarak 2 pik yapmaktadır; birincisi 2 ve 3. dekatta ikincisi de 5. ve 6. dekatta görülmektedir. Yirmi yaş altı ÜK olguları serilere göre %15-40 arasında değişmektedir (30,32).

Tablo 1. Crohn hastalığında klinik ve laboratuvar bulguları

Anamnez	Laboratuvar bulguları
Karın ağrısı	Anemi
İshal	Sedimentasyon yüksekliği
Rektal kanama	Hipoalbüminemi
Ateş	Trombositoz
Artrit	
Döküntü	Radyoloji
KEBH aile öyküsü	Nodüller görünüm (kaldırım taşı)
	Fistül
Fizik Muayene	Ülserasyon
Batında hassasiyet	
Kitle	Endoskopi
Perirektal belirtiler	Ülser
Çomak parmak	Kaldırım taşı görünümü
Stomatit	Normal mukoza
Eritema nodosum	
Pyoderma gangrenozum	
Büyüme gelişme	
Büyüme hızında azalma	
Kemik yaşında gerilik	

Tablo 2. Crohn Hastalığında Ayırıcı Tanı

Başlangıç bulgusu	Ayırıcı Tanı
Sağ alt kadranda ağrısı ele gelen kitle ile ya da kitlesiz	Apendisit, enfeksiyon (Campylobacter, Yersinia) lenfoma, invajinasyon, mezenterik adenit, Meckel divertikülü, over kisti,
Kronik periumbilikal ve epigastrik ağrı	İrritabl kolon, konstipasyon, laktoz intoleransı, peptik hastalıklar, pankreatit
Rektal kanama ishalsiz	Fissür, polip, Meckel divertikülü, rektal soliter ülser
Kanlı ishal	Enfeksiyon, hemolitik üremik sendrom, Henoch Schönlein purpurası, iskemik barsak, radyasyon koliti
Sulu ishal	İrritabl kolon, laktoz intoleransı, giardiazis, criptosporidium, sorbitol, laksatifler
Perirektal hastalık	Fissür, streptokokal enfeksiyon, condyloma
Büyüme gecikmesi	Endokrinopati, Çölyak hastalığı
İştahsızlık, kilo kaybı	Anoreksia nervoza
Artrit	Kollagen vasküler hastalıklar, enfeksiyon
Karaciğer bozuklukları	Kronik hepatitler, siroz

Erkek ve kızlarda eşit sıklıkta görülmektedir. Ancak belli etnik kökenlerde (Eşkenazi Musevilerinde) daha siktir. ÜK sıklığı Kuzey Avrupa ve Amerika'da, Orta Avrupa, Afrika, Güney Amerika ve Asya'ya oranla daha siktir. Kuzey Avrupa ve Amerika'daki insidans 1978 yılına kadar artma göstermiş, daha sonra durağan bir hale gelmiştir. Bu bölgelerde son insidans yılda 100 000 çocuk için 1,5-4 olgudur (33, 34). Aile hikayesi önemlidir; ÜK'li çocukların %15-25'inde ailede birinci derece yakınlarında KEBH saptanmaktadır (35).

Genetik etkenler Crohn hastalığı kadar önemli olmamakla ve ülkelere göre farklılık göstermekle birlikte %40-70 hastada HLA DR2 pozitifliği tespit edilmiştir (36). Crohn hastalığına eğilim geni olarak adlandırılan 16. kromozom ÜK'de önemli bulunmamıştır.

Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor pANCA ÜK'li hastalarda %70 oranında pozitifdir; Crohn hastalarında %6 oranında tespit edilmiştir (30,36).

ÜK'de etyoloji enfeksiyonlar, besin allerjileri, psikolojik etkenler, serbest yağ asitlerinin kolon mukozası tarafından kullanılamaması gibi mültifaktöryeldir (30,32). İmmünolojik olarak genetik zeminde yukarıda sayılan etkenlerin tetik çekmesi ile oluşan otoimmün bir hastalık olarak düşünülmektedir. Müközal mikrofloranın öğelerine artmış ve uygun olmayan bir immün yanıt sorumlu tutulmaktadır. Aile hikayesi %10-25 hastada mevcuttur ve ailede bir bireyin olması hastalık olasılığını 10 kez arttırmaktadır (37,38). HLA DR2 ile ilişkili olması HLA bağlı olmayan genetik taramalarda ÜK'li hastalarda 3, 7, 12. kromozomlarda ÜK'e yakınlık genlerinin tespiti, Turner sendromu ile birlikteliği bu hastalarda genetik etkenlerin de önemini ortaya koymuştur. Ancak monozygotik ikizlerde hastalığın Crohn hastalığı kadar sık olmaması genetik olmayan bir takım etkenlerin de hastalığın patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Mikrobik etkenler, inek sütünün erken verilmesi hastalığa tetik çeken etkenler arasında gösterilmektedir. ÜK insidansı 20 yaş altında gerçek apandisit nedeni ile yapılan apandektomi oranı ile ters orantılı olarak bulunmuştur. Hayvan deneyleriyle yapılan çalışmalarda bakteriyel enfestasyonun kolit yaparak İL2, İL10 gibi sitokinlerin salgılanmasına yol açtığını ancak mikrofloranın bulunmadığı hayvanlarda bu sonucun görülmediği saptanmıştır. Bu da mikrobik etkenlerle mikroflora arasındaki denge bozukluğunun tetik çekici bir etmen olabileceğini göstermektedir. Non patojenik E coli probiotiklerinin ÜK poşitislerinde tedavide kullanımları da bu hipoteze dayanmaktadır. ÜK'de Crohn hastalığında olduğu gibi hücrel immünitenin değil, hümmoral immünitenin sorumlu olduğu saptanmıştır. Artmış TH2 paterni B hücrelerini aktive etmektedir (38,39).

Barsak lenfositleri ve periferik lenfositlerde aşırı İgG1 ve G4 yapımı olduğu saptanmıştır.

Epitel hücre bariyerinin bozulması, mikrobik etkenler, eksessif immün fonksiyon ve mikrofloranın dengesinin bozulması genetik zeminde ÜK hastalığına neden olmaktadır.

Anatomik tutulum olarak ÜK en sık rektum ve rektosigmoid bölgeyi tutar. Çocuklarda yapılan çalışmalar pankolit olgularının %29-70 arasında değiştiğini göstermektedir. Nadiren "backwash ileit" denilen bir şekilde ileoçekal bölge ve ileum tutulur. Enflamasyon mukoza ile sınırlıdır.

Klinik bulgular rektal kanama, karın ağrısı ve ishaldir. Tenesmus olabilir, bu yanlılıkla kabızlık gibi algılanabilir. Akut kilo kaybı görülebilir.

Başlangıçtaki klinik bulguların ağırlığı farklılık gösterir. ÜK'li çocukların %50'sinde başlangıçta hafif semptomlar vardır; intermittan hematoşezia, hafif kilo kaybı olabilir, fizik muayene tamamen normal olabilir, laboratuvar olarak da hafif bir anemi normal ya da hafif hızlı bir sedimentasyon saptanabilir. Çocukların %30-35'i kanama, ishal, kilo kaybı gibi belirgin bulgularla başvururlar, bu hastalarda lökositoz, anemi ve akut faz reaktanlarında yükselme vardır. Çocuk yaş grubundaki hastaların %10-15'i akut fulminan bir tablo ile başvurabilirler. Hastaların toksik bir görünümü vardır. Yüksek ateş, kramp tarzında karın ağrısı 7'yi geçen kanlı ishal, taşikardi, hipotansiyon, batin distansiyonuyla hasta şok tablosunda gelebilir. Laboratuvar olarak lökositoz, sola kayma, anemi, trombositoz ve hipoproteinemi, hipoalbuminemi görülebilir. Toksik megakolon akut fulminan kolitin en ciddi formudur (32,39,40,41,42).

Barsak dışı belirtiler genellikle kolit aktivitesinin fazla olduğu zamanlarda ortaya çıkar. Karaciğer bulguları ÜK tanısından önce de ortaya çıkabilir. Hastaların %12'sinde geçici transaminazemi tespit edilmektedir, bu hastalığa ya da kullanılan ilaçlara bağlı olabilir (26,43). ÜK ile beraber en sık primer sklerozan kolanjit (PSK) ve otoimmün hepatit görülür. PSK, ÜK'li çocukları %3,5'unda görülür, kolit aktivitesi ile ilişkili bulunmamıştır (26). PSK progressif olarak ilerleyebilir, karaciğer tranplantasyonuna kadar gidebilir. Tedavisinde ursodeoksikolik asit kullanılmaktadır. ÜK'li hastalarda PSK'nın ortaya çıkması kolorektal kanser riskini arttırmaktadır. Bu risk 10 yılda %9, 20 yılda %31 ve 25 yılda %50 olarak saptanmıştır.

Karaciğer yağlanması sekonder olarak malnütrisyon, protein kaybı ve steroid kullanımına bağlı olabilir.

Artralji çocukların %32'sinde görülmektedir. Büyük eklemleri tutan artrit hastaların %20'sinde görülebilir. Erişkinlerde görülen ankilozan spondilit çocuk yaş grubunda daha nadirdir.

Deri bulguları olarak eritema nodozum, pyoderma gangrenozum görülebilir. Bu bulgular hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir. Pyoderma gangrenozumu olan hastaların % 40'ı eklem belirtileri de gösterirler. Eritema nodozum daha çok Crohn hastalığı ile beraber görülür. Akut febril nötrofilik dermatozis nadir görülen bir deri bulgusudur (43).

ÜK'li hastalarda ekstremitelerde, hepatik ve portal vende, akciğer ve Santral Sinir Sisteminde arteriyel ya da venöz trombozlar gelişebilir. Trombositoz, fibrinojen, faktör V ve VII düzeylerinde yükseklik, antitrombin III düşüklüğü, F V

Leyden mütasyonu gibi bozukluklar ÜK'li hastalarda görülebilir. Otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopeni de ÜK'li hastalarda rastlanabilen hematolojik hastalıklardır (43).

Asemptomatik üveit, episklerit görülebilir, çocuklarda erişkinlerden daha nadirdir (44).

Nefrolitiazis, pulmoner ve kardiyak tutulumlar, rekürrent mültifokal osteomyelit, kemik dansitometrisi bozuklukları ÜK'de hastalığa ve kullanılan ilaçlara bağlı görülebilir (45).

Kanama, toksik megakolon, malignite gelişme riski vardır.

Toksik megakolon hastaların %5'inde görülür. Acil cerrahi girişim gerektirebilen bir tablodur. Toksik megakolon gelişimini antikolinerjikler, antidiyareik ilaçlar, baryumlu lavman ya da kolonoskopi sırasında kolonun gerilmesi stimüle edebilir. Ciddi elektrolit dengesizliği, hipotansiyon, hipoalbuminemi, hemoraji, perforasyon ve şok tablosu ile ortaya çıkar. Lökositoz vardır. Abdominal grafide kolonda distansiyon, ödemli haustralar, transvers kolonda hava görünümü olabilir. Perforasyon riski yüksektir; Clostridium toksini pozitif olabilir, gram negatif ve aneorobik mikroorganizmalar için geniş spektrumlu antibiyotik ve steroid tedavisi, sıvı elektrolit dengesinin ayarlanması ve hastanın monitorizasyonu gereklidir. Genellikle acil kolektomi gerektiren bir durumdur (46).

Kolonoskopik tarama programları çocuk yaş grubu için çok belirgin değildir. Displazi açısından pankolitli hastalarda hastalığın başlangıcından 8-10 yıl sonra, sol kolon tutulumlarında 15 yıl sonra 1-2 yılda bir kolonoskopi uygulanması önerilmektedir (47).

Fizik muayenede aktif kolitli çocuklarda hafif orta derecede batın hassasiyeti vardır, ancak ele gelen kitle yoktur. Perianal lezyon bulunmaz. Artrit, piyoderma gangrenosum ve kutaneoz vaskülit görülebilir.

ÜK'li hastalarda hafif bir lökositoz, sedimantasyon hızında yükseklik, mikrositer anemi, trombositoz saptanır. Hastaların %40-80'inde hipoalbuminemi saptanır. Serum transaminaz düzeyleri çocukların %3'ünde başlangıçta yüksektir. Bu yükseklik potansiyel karaciğer hastalığı riskini gösterir. Ancak mukozal enflamasyonu olan çocukların bir bölümünde akut faz reaktanları normal de olabilir. Otuz altı olgunun %36'sında kolonoskopik kolit bulunmasına karşın akut faz reaktanları normal bulunmuştur. Lökosit proteinlerinden olan kalprotektin, laktoferrin kolonik enflamasyonu göstermektedir. PANCA %60-80 olguda pozitifdir. Sensitivitesi %57, spesifitesi %92 olarak tespit edilmiştir. Testin yanlış pozitifliği gözönüne alınarak tek başına seroloji ile tanı konulmamalıdır.

Tüm hastalarda barsak patojen mikroorganizmalar (Salmonella, Şigella, Campylobacter, Yersinia, Aeromonas, E Coli) araştırılmalıdır. Clostridium difficile en sık rastlanılandır. Tekrarlayan barsak enfeksiyonlarında tedavi sonrası semptomlar devam ederse mutlaka ÜK yönünden hasta araştırılmalıdır, pANCA ÜK'li hastaların %70'inde pozitifdir. pANCA'nın negatif prediktif değeri %67, pozitif prediktif değeri %97'dir (39).

Baryumlu grafi ÜK ve Crohn arasında bazen ayırıcı tanı açısından gerekli olsa da ÜK'li hastalarda tanı için mutlaka kolonoskopi yapılmalı ve biyopsi değerlendirilmelidir. Endoskopik olarak ileum dahil bütün kolon segmentlerinde mukoza normal görünse dahi biyopsi alınmalıdır. Toksik megakolonda kolonoskopi kontrendikedir.

Rektum Crohn hastalığının aksine genelde tutulmuştur, sadece topikal tedavi alan hastalarda rektum normal görülebilir. Endoskopik olarak vaskülarite artışı, kanamaya eğilim, granüler görünüm, derin ülserasyonlar, eksüda ve psödopolip oluşumu görülür. Enflamasyon genellikle mukozada sınırlıdır, bazen submukozaya yayılır.

KEBH'da tedavi

Aktif hastalığın tedavisinde aminosalisilatlar, kortikosteroidler, immünomodülatörler ve antibiyotikler kullanılmaktadır.

Aminosalisilatlar: 5-aminosalisilat (5-ASA) farklı mekanizmalarla antiinflamatuvar etki yapmaktadır. 5 lipooksijenazı inhibe ederek lökotrien B4 oluşumunu azaltır, reaktif oksijen metabolitlerini azaltır, İL1 sentezini azaltır.

Antienflamatuar olarak kullanılan 5-ASA preparatları barsağın üst kısmında emildiğinden dolayı, emilinin distal ince barsak ve kolonda olabilmesi için absorbe olmayan taşıyıcılara bağlanarak geliştirilmiştir (Olsalazine, mesalamin, balsalazide). Aminosalisilatlar (5-ASA) hafif ÜK olgularının %50-90'ında hastalığı kontrol etmekte; %70-90'ında da remisyonu sağlamaktadır. Allerjik reaksiyon, pankreatit ve nefrit gibi komplikasyonları vardır.

Aktif hastalıkta sülfosalazin genellikle hafif Crohn kolitli hastalarda etkilidir, ince barsak tutulumunda herhangi bir etkisi yoktur. Ciddi Crohn hastalarında 5-ASA preparatlarının indüksiyon ve remisyon tedavisinde etkinlikleri yoktur. Mesalaminin distal ince barsak ve kalın barsak hastalarında etkisi doza bağlıdır, çocuklarda 50 mg/kg'dır. Distal kolon tutulumlarında lavman tarzı etkin olmaktadır (48). İdame tedavisinde steroidin bırakılmasını kolaylaştırmaktadır.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda 5-ASA preparatlarının uzun süreli kolit olgularında kullanımının kolon kanseri riskini azalttığı bildirilmektedir (48).

Steroidler çok etkin olmalarına karşın ciddi yan etkileri bulunan preparatlardır. Orta ve ağır olgularda kullanılmaktadır. Prednison, metilprednizolon ve hidrokortizon tarzında kullanılabilir. Ancak tüm steroid preparatlarının ciddi yan etkilerinden dolayı, sentetik steroidler, büyüme gelişmeyi etkilememesi ve sistemik yan etkisinin daha az olmasından dolayı kullanılmaktadır. Orta ve ağır aktiviteli Crohn ve ÜK olgularında steroidlere yanıt iyidir. Distal tutulumlu olgularda lavman tarzında steroidler uygulanmaktadır. Erişkinlerde sentetik steroid olan budesonid lavmanlarının sistemik etki yapmadan hastalığı tedavi ettiği gösterilmiştir.

Orta ve ağır tutulumlu hastalarda steroidler kullanılmaktadır, orta ağırlıktaki olgularda oral, ağır olgularda 1-2 mg/kg/gün IV kullanılmaktadır. Sentetik bir steroid olan budesonid 9-15 mg/kg mesalamininden daha etkin bulunmuştur.

Kortikosteroidler aktif hastalıkta etkindir ancak, relapsların önlenmesinde etkili değildir. Olguların %30-45'inde steroide bağımlılık ortaya çıkmaktadır. Steroidlerin kullanımında osteoporoz, büyüme geriliği, avasküler nekroz, katarakt, glokom, Cushing sendromu, akne, glükoz intoleransı, adrenal yetmezliği ve pankreatit gibi yan etkiler unutulmamalıdır (39).

İmmünomodülatör ilaçlar kortizona bağımlı hastalarda giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Kortikosteroidlere dirençli olgularda 6-Mercaptopurine (1-1,5 mg/kg/gün) ya da azathioprine 2-2,5 mg/kg /gün kullanılmaktadır. Bu tedavilerin etkisinin başlaması 3-6 ay alacağından dolayı primer tedavi olarak başlanmamaktadır. Steroidle birlikte kullanıldıklarında steroidin daha erken dönemde bırakılmasına yaramaktadır. Her iki ilacın da etkisi 6 thioguanin nükleotid metabolitlerinin lökosit DNA'sına inkorporasyonudur. Altı thioguanin rac 1 geninin inhibisyonu ile apoptoz yapmaktadırlar ve 6MC'in steroide ilavesi ile remisyon oranı ilk 18 aya uzamaktadır (49,50).

Hücrel immünitenin potent bir inhibitörü olan cyclosporin ve tacrolimus (FK 506) erişkin ÜK'lerde giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Cyclosporinin etkisi 7-14 günde başlamaktadır. Yapılan çalışmalarda %20-80 hastada yanıt alınmış ancak, 1 yıl içinde %70-100'ünde relaps görülmüştür. Cyclosporin ve tacrolimus akut dönemde ağır ÜK olgularında kullanılmaktadır. Azathioprin ya da 6 mercaptopurin ilavesi remisyon süresini anlamlı olarak uzatmaktadır (50-52).

Altı merkoptopürin bulantı, kemik iliği supresyonu, hepatotoksisite, stomatit yapabilir, teratojen etkisi vardır. Bunun haricinde steroidin erken kesilmesi ve remisyonun sağlanması için metotrexate 25 mg/ haftada kullanılmaktadır. Metotreksat remisyonda kullanıldığı gibi indüksiyonda da kullanılmaktadır (53).

Altı merkoptopürin ya da Azatiopürinin, kemik iliği baskılanması, enfeksiyona tetik çekmesi, hipersensitivite, pankreatit, ateş, miyalji, kolestatik hepatit, hipertranaminazemi, bulantı, kusma, hipereürisemi, ürikosüri ve lenfoma gibi yan etkileri vardır.

Steroide dirençli olgularda İV cyclosporin ve tacrolimusla tedavisi ile remisyonun sağlandığı olgular vardır; bunlar potent bir proinflamatuvar olan İL 2'nin oluşumunu bloke ederler. Fülminan kolitli ÜK hastalarında ve fistülizan Crohn olgularında indüksiyon tedavisinde yararlıdır; bu iki ajan da remisyonda kullanılmaz, bu tedaviden sonra remisyonda azatioprin, 6 Mercaptopurine ya da metotrexat kullanılmaktadır (51,52).

Son zamanlarda dirençli, ciddi fistüllü olgularda anti TNF antikoları (infiximab) kullanılmaktadır. Solubl ve hücre membranına bağlı TNF- α IgG1 tipinde antikolar dolaşımdaki TNF- α düzeylerini düşürmektedir. Bunun sonucunda mukoza düzelmekte ve 8 hafta kadar devam etmektedir. TNF antikoları Crohn hastalığında indüksiyon ve idame tedavisinde, ekstraintestinal tutulumlarda etkilidir. Çocuklarda yapılan çalışmalar, erişkinlerde olduğu gibi tedavi bırakıldığı zaman relaps olduğunu göstermiştir. Erişkinlerde uygulanan 5 mg/kg doz çocuklar açısından da

uygun bulunmuştur. Bir yıldan önce tanı alan çocuklarda tedaviye yanıt daha iyi olarak saptanmıştır. Çocuklarda yapılan bir diğer çok merkezli çalışmada steroidle birlikte ya da steroitsiz tedavi altında olan orta ve ağır Crohn hastalarına infximab 5 mg/kg 0,2, 6. haftalarda verilmiş; onuncu haftadan sonra 52 hastaya 8 haftada bir, 51 hastaya da 12 haftada bir infliksimab tedavisi uygulanmıştır. Infiximab 5 mg/kg 0,2, 6. haftalarda alan hastaların %88'i nde 10. haftada PCAI'de 15 puanlık bir düşüş tespit edilmiştir. Elli dördüncü haftada 8 haftada bir tedavi gören hastaların %56'sında, 12 haftada bir tedavi görenlerin ise % 24'ünde klinik remisyon tespit edilmiştir (52,54-57).

Piyoderma gangrenozum, artrit, metastatik Crohn ve granülatöz pnömonitis olgularında da etkinliği gösterilmiştir.

ÜK hastalarında erişkinlerde infiximab tedavisi yararlı bulunmuştur, pediatrie ÜK'de tedavi yeni denenmektedir. Infiximab tedavisinde olan hastalarda büyümenin daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Adalimumab (Humira) insan kaynaklı anti-TNF-a monoklonal IgG1 antikordur, infiximaba dirençli olgularda denenmiştir (58,59).

Alicaforsen antisense oligodeoxynükleotid, anti İL2 receptörleri, Anti İL12 ve İL23, Anti TNF γ , rekombinan İL10 gibi antienflamatuar sitokinleri baskılayıcı ajanlar erişkinlerde denenmektedir. Myeloid growth faktör, otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu, lökosit aferezi de denenmekte olan yöntemlerdir (51,52).

Parazitik intestinal enfeksiyonlar TH2 yolunu stimüle ederler, KEBH ise TH1 yolu ile oluşmaktadır, bunun için KEBH'lıkl 2 grup hastaya *Tricuris suis* verilmiş, %43 hastada yanıt alınmış, ancak tam remisyon %10 olguda oluşmuştur.

İntestinal bakteriyel flora KEBH'nın patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Probiyotiklerin antiinflamatuvar özellikleri bulunmaktadır. *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus johnsonii*, *E coli Nissle 197*, *VSL #* KEBH hastalarında araştırılmış, bunların arasında *VSL #*'nin poşitis olgularında etkin olduğu gösterilmiştir (51,52).

Antibiyotik tedavisi: Özellikle perirektal tutulumu olan hastalarda metronidazol ve gereğinde ciprofloksasin kullanılmaktadır.

Ciddi diyarelerde loperamid kullanılabilir. Trisiklik antidepressanlar stresi azaltmak için kullanılabilir. Terminal ileumun tutulduğu durumlarda safra asitlerini bağlayan kolestiramin tarzında reçine kullanılmalıdır. Hastaların Çinko, Ca, B12, A, D, E, K vitamin eksiklikleri varsa tamamlanmalıdır. Remisyon tedavisinde balık yağı verilebilir.

Nonsteoid antienflamatuar ilaçlar Crohn hastalığında hecmelere neden olabileceğinden bu tip ilaçlardan kaçınılmalıdır.

Beslenme desteği tedavi edici ajanların yanında mutlaka verilmelidir. KEBH'da ciddi kilo kaybı ve negatif nitrojen balansı olması dolayısı ile beslenme desteği ağızdan, gastrostomi yolu ile ya da parenteral yol ile verilmelidir. Ciddi Crohn hastalarının %60-80'inde barsak istirahati için total parenteral tedavi gerekmektedir.

Elemental ya da polimerik diyetle yapılan nutrisyonun Crohn hastalığı açısından destek değil tedavi edici bir yöntem olduğu tartışmalıdır, genel olarak tek başına nutrisyonel tedavi ciddi Crohn olgularında yeterli değildir. Hafif orta olgularda steroid tedavisinin büyüme ve gelişme üzerine olan olumsuz etkileri düşünüldüğünde nutrisyonel tedavi denemektedir, ancak bir metaanalizin sonuçları steroid tedavisinin daha üstün olduğunu göstermiştir (60-62).

KEBH'da mikronutrient eksikliği beslenmenin bir diğer parçasıdır, Fe, kalsiyum, çinko, D vitamini, B12 ve folik asit eksiklikleri tamamlanmalıdır.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda barsakta bütirat metabolizmasında bozukluk saptanmıştır. Kısa zincirli yağ asitlerinin ve bütirat lavman kullanımının barsakta endoskopik görünümü düzelttiği gösterilmiştir. Ancak tek başına tedavi edici bir değeri yoktur.

Balık yağında bulunan n-3 yağ asitleri de ÜK'li hastalarda destek tedavi olarak kullanılmaktadır.

Cerrahi tedavi ÜK'de tanıdan sonraki 10-15 yıl içinde %50-70 hastada gerekmektedir. Crohn hastalığında da tıbbi tedaviye rağmen inatçı bulguların devam etmesi, obstrüksiyon, abdominal apse, fistül ve ciddi perirektal hastalık cerrahi girişimi gerektirir. Cerrahi sonrasında rekürrens görülmektedir, rezeksiyondan 1 yıl sonra erişkinlerin %70'inde neoterminal ileumda hastalığın tekrarladığı gösterilmiştir. Terminal ileal, ileoçekal rezeksiyon yapılan çocukların %80'i cerrahi tedavi sonrası 4 yılda relaps göstermemişlerdir. Segmental kolonik rezeksiyon 5 yıl içerisinde relapsla sonuçlanmıştır.

Tıbbi tedaviye dirençli, ilaç toksisitesi olan durumlarda, sık kan transfüzyonu gerektiren kanamalı olgularda, perforasyon, toksik megakolon, displazi ve kanser durumlarında cerrahi tedavi gerekmektedir. Cerrahi tedavi kolektomi olarak ilaca dirençli ÜK olgularında ve ilaca rağmen ağır seyreden olgularda düşünülmelidir. Crohn olgularında fistülizan tiplerde cerrahi uygulanır ancak ilaç tedavisine de devam edilmesi gereklidir.

Kaynaklar

1. Yuan Q, Winter HS. Crohn's disease. In: Guandalini S (ed). Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. London, Newyork: Taylor and Francis, 2004; 347-78.
2. Hyams J. Crohn's disease. In: Wyllie/Hyams (ed) s. Pediatric Gastrointestinal Disease. Second edition. Philadelphia: W.B. Saunders C, 1999: 401-18.
3. Vanderhoof JA. Diarrhea. In: Wyllie/Hyams (ed) s. Pediatric Gastrointestinal Disease. Second edition. Philadelphia London Toronto: W.B. Saunders C, 1999: 32-42.
4. Griffiths AM, Hugot JP. Crohn Disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Schneider BL, Sanderson IR (ed) s. Pediatric Gastrointestinal Disease. 6 ed. Canada: Hamilton, BC Decker, 2004; 790-824.
5. Gottrand F, Colombel JF, Moreno L, et al. Incidence of inflammatory bowel diseases in children in the Nord Pas de Calais region. Arch Fr Pediatr 1991; 48: 25-8. (Abstract)
6. Roth MP, Peterson GM, McElree C, et al. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1989; 97: 900-4. (Abstract)
7. Lee JCW, Lennard Jones JE. Inflammatory bowel disease in 67 families each with three or more affected first degree relatives. Gastroenterology 1996; 111: 587-96. (Abstract) / (PDF)
8. Polito JM, Childs B, Mellits ED, et al. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. Gastroenterology 1996; 111: 580-6. (Abstract) / (PDF)
9. Sawczenko A, Sandhu B. Presenting features of inflammatory bowel disease in children. Arch Dis Child 2003; 88: 995-1000. (Abstract)
10. Satsangi J, Jewel DP, Bell JI. The genetics of inflammatory bowel disease. Gut 1997; 40: 572-4. (PDF)
11. Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2003; 124: 521-36. (Abstract) / (PDF)
12. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, et al. Association of NOD 2(CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. Lancet 2002; 359: 1661-5. (Full Text) / (PDF)
13. Bouma G, Strober W. The immunologic and genetic basis of inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol 2003; 3: 521-55. (Full Text)
14. Stokkers PC, Reitsma PH, Tytgat GN, et al. HLA DR and DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a metaanalysis. Gut 1999; 45: 395-401. (Full Text) / (PDF)
15. Weiss B, Shamir R, Bujanover Y, et al. NOD2/CARD 15 mutation analysis and genotype/phenotype correlation in Jewish pediatric patients compared with adults with Crohn's disease. J Pediatr 2004; 145: 208-12. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
16. Liu Y, VanKruiningen HJ, West AB, et al. Immunocytochemical evidence of Listeria, Esherichia Coli and Streptococcus antigens in Crohn's disease. Gastroenterology 1995; 108: 1396-404. (Abstract)
17. Zeiter DK, Hyams JS. Recurrent abdominal pain in children. Pediatr Clin North Am. 2002; 49: 53-71. (Abstract)
18. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. Clin Microbiol Rev 2002; 15: 79-94. (Abstract) / (PDF)
19. Seddik M, Turck D, Gottrand F, Colombel JF. Outcome in adulthood of children and adolescents with chronic inflammatory diseases. Arch Pediatr 2001; 8: 221-3. (Abstract)
20. Gramlich T, Petras RE. Pathology of inflammatory bowel disease. Sem Ped Surgery 2007; 16: 154-63. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
21. Castellanata SP, Afzal NA, Greenberg M, et al. Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39: 257-61. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
22. Palder SB, Shandling B, Bilik R, et al. Perianal complications of pediatric Crohn's disease. J Pediatr Surg 1991; 26: 513-5. (Abstract)
23. Hyams JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994; 19: 7-12. (Abstract)
24. Passo MH, Fitzgerald JF, Brandt KD. Arthritis associated with inflammatory bowel disease in children : relationship of joint disease to activity and severity of bowel lesion. Dig Dis Sci 1986; 31: 492-7. (Abstract)
25. Gormally SM, Bourke W, Kierse B, et al. Isolated cerebral thromboembolism and Crohn disease. Eur J Pediatr 1995; 154: 815-8. (Abstract)
26. Hyams J, Markowitz J, Trem W. Characterization of hepatic abnormalities in children with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 1995; 1: 27-33. (PDF)
27. Keljo DJ, Sugerman KS. Pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 25: 108-12. (Abstract) / (Full Text)
28. Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. Clin Chem 2006; 52: 172-81. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
29. Saps M, Di Lorenzo C. Diagnosis and managing functional symptoms in the child with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39: 760-2.

30. Higuchi ML, Bousvaros A. Ulcerative colitis. In: Guandalini S (ed). *Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Newyork, London: Taylor, Francis (ed) s. 2004; 385-417. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
31. Caffari C, Darbari A. Inflammatory bowel diseases in the pediatric and adolescent patient. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 275-91. ([Abstract](#))
32. Markowitz JF. Ulcerative colitis. In: Wyllie/Hyams (ed) s. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Second edition. Philadelphia, London Toronto: W.B. Saunders C, 1999: 419-432.
33. Calkins BM, Lilienfeld Am, Garland CF, Mendeloff AI. Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 913-20. ([Abstract](#))
34. Lindberg E, Lindquist B, Holmquist L, Hildebrand H. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden 1884-1995. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 259-64. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#))
35. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease *N Engl J Med* 1991; 324: 84-88. ([Abstract](#))
36. Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1845-53. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
37. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Genes and environment: how will our concepts on the pathophysiology of IBD develop in the future? *Dig Dis* 2010; 28: 395-405. ([PDF](#))
38. Goodhand J, Dawson R, Hefferon M, et al. Inflammatory bowel disease in young people: the case for transitional clinics. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 947-52. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
39. Leichtner AM, Higuchi L. Ulcerative colitis. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Schneider BL, Sanderson IR (ed) s. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Fourth ed. Canada: BC Decker, 2004; 825-49.
40. Hyams J, Davis P, Lerrer T, et al. Clinical outcome of ulcerative colitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 149-52. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#))
41. Werlin SL, Grand RJ. Severe colitis in children and adolescents: diagnosis. Course and treatment. *Gastroenterology* 1977; 73: 828-32. ([Abstract](#))
42. Mamula P, Grzegorz W, Markowitz JE, et al. Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2005-10. ([Abstract](#))
43. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 307-27. ([Abstract](#))
44. Hofley P, Roarty J, McGinnity G, et al. Asymptomatic uveitis in children with chronic inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 397-400. ([Abstract](#))
45. Clark JH, Fitzgerald JF, Bergstein JM. Nephrolithiasis in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 829-34. ([Abstract](#))
46. Sheth SG, Lamont JT. Toxic megacolon. *Lancet* 1998; 351: 509-13. ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
47. Katyon ML. Cancer and pediatric inflammatory bowel disease. *Sem Ped Surgery* 2007; 16: 205-13. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
48. Marchowitz J, Grancher K, Kohn N, Daum F. Immunomodulatory therapy for pediatric inflammatory bowel disease: changing patterns of use 1990-200. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 928-32. ([Full Text](#))
49. Marchowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6 mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 895-902. ([Abstract](#))
50. Mamula P, Mascarenhas MR, Baldassano RN. Biological and novel therapies for inflammatory bowel disease in children. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49:1-25. ([Abstract](#))
51. Noble A, Baldassano R, Mamula P. Novel therapeutic options in the inflammatory bowel disease world. *Digestive and Liver Dis* 2008; 40: 22-31. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
52. Markowitz J. Current treatment of inflammatory bowel disease in children. *Digestive and Liver Dis* 2008; 40: 16-21. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
53. Ravikumara M, Hinsberger A, Spray CH. Role of methotrexate in the management of Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 427-30. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
54. Borelli O, Bascietto C, Viola F, et al. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 342-7. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
55. Martín de Carpi J, Vilar P, Prieto G, García Novo MD, Ribes C, Varea V. Infliximab in paediatric inflammatory bowel disease. *J Crohn's and Colitis* 2007; 1: 2-9. ([Abstract](#))
56. Ridder L, Benninga AM, Taminiau AJM, et al. Infliximab use in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol and Nutr* 2007; 45: 3-14. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
57. Borelli O, Bascietto C, Viola F, et al. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 342-7. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
58. Mian S, Baron H. Adalimumab a novel anti tumor necrosis factor alpha antibody in a child with refractory Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 357-9. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))
59. Deslandres C, Faure C, Dirks M, et al. Open label experience with adalimumab in pediatric Crohn's disease patients who lost response or were intolerant to infliximab. *Gastroenterology* 2006; 130: 656.
60. Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, Stenhammar L, Lindquist B. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomised controlled trial. *Acta Paediatr* 2004; 93: 327-35. ([Abstract](#)) / ([PDF](#))
61. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 8-15. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#))
62. Akobeng AK, Richmond K, Miller V, Thomas AG. Effect of exclusive enteral nutritional treatment on plasma antioxidant concentrations in childhood Crohn's disease. *Clinical Nutrition* 2007; 26: 51-6. ([Abstract](#)) / ([Full Text](#)) / ([PDF](#))