

Kolon perforasyonunda histomorfolojik tanı güçlükleri

Histomorphological diagnostic difficulties in colon perforation

Yılmaz Baş¹, Mustafa Şahin²

¹Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

²Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Çorum, Türkiye

ÖZ

Bu derlemede, kolon perforasyonu saptanan ve parsiyel/total kolektomi uygulanan olgularda histomorfolojik tanı güçlükleri değerlendirildi. Patoloji pratiğinde klinik bilgiler dâhilinde kolon perforasyonunun histomorfolojik bulgularını rapor etmek güç olmamakla birlikte bazı vakalarda karakteristik bulguların olmayışı tanı güçlükleri doğurabilmektedir. Her ne kadar histolojik tanı için klinik bilgiler çoğu zaman yeterli olsa da, Crohn, amibik kolit ve intestinal Behçet hastalığı gibi vakalarda ayırıcı tanı güçlükleri patoloji pratiğinde yaşanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kolon perforasyonu, Crohn, amibik kolit, intestinal Behçet

ABSTRACT

In this review, histomorphologic diagnostic difficulties were evaluated in cases that colon perforation was detected and partial/total colectomy was performed. Although it is not difficult to report histomorphologic findings of colon perforation within the clinical knowledge in the practice of pathology, the absence of characteristic findings in some cases may cause difficulties in diagnosis. Although clinical information is often sufficient for histological diagnosis, differential diagnosis difficulties are experienced in pathology practice, such as Crohn's, amebic colitis, and intestinal Behçet's diseases.

Keywords: Colon perforation, Crohn's, amebic colitis, intestinal Behçet's

Sorumlu Yazar: Yılmaz Baş, Hitit Üniversitesi, Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, 19020, Çorum, Türkiye

E-posta: yilbas@yahoo.com

Geliş Tarihi: 22.02.2018

Kabul Tarihi: 14.03.2018

Corresponding Author: Yılmaz Baş, Hitit University, Erol Olçok Training and Research Hospital 19020, Çorum, Turkey

E-mail: yilbas@yahoo.com

Received: 2018.02.22 **Accepted:** 2018.03.14

GİRİŞ

Kolon perforasyonu morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir klinik problemdir. Klinik olarak acil tanı ve tedavi gerektirir (1). Perforasyon nedeni klinik ve histomorfolojik olarak belirsiz olan ve tanı güçlüğü doğuran vakalar nadir olmakla birlikte karşımıza çıkabilmektedir. Bu gibi durumlarda cerrahi, patoloji, dermatoloji, romatoloji ve radyoloji gibi branşlar birbiriyle çok hızlı koordineli bir yaklaşım içine girmeli, tanı ve tedaviye yön vermelidir. Ön tanısı klinik olarak belirsiz olup acil laparoskopi ve cerrahi rezeksiyon gereken olguların bazılarında histopatolojik tanı güçlükleri de doğabilmektedir. Bu gibi durumlarda "patolog" tüm olası tanıları gözden geçirmeli ve kesin tanı verilemiyorsa bile tanılarını öncelik sırasına göre raporunda açıklamalıdır.

KOLON PERFORASYON NEDENLERİ

Literatür kayıtlarında, kolon perforasyon nedenleri arasında, spontan kolon perforasyonu (1,2) fekal retansiyon ve kitle etkisi (2), "closed loop-kapalı ans" obstruksiyonu (2), dinamik ileus (2), inflamatuvar barsak hastalığı (2), amibiazis (2-4), enterokolit (2), barsak duvarının konjenital defekti (2,5), vaskülitler (2,6), Behçet hastalığı (7), divertikülit (2), neoplazi ya da granülomun lokal nekrozu (2,8), tüberküloz (Tbc) (8), volvulus (8) ve siklik nötropeni (2) sayılabilir. Singla ve ark. (8)'nin otuz beş nontravmatik kolon perforasyonu içeren çalışmasında en fazla perforasyon çekumda izlenmiştir. Perforasyon nedenleri; 13 vaka amibiazisli, 12 vaka nonspesifik ülserli, 5 vaka tüberkülozlu, 3 vaka adenokarsinom-

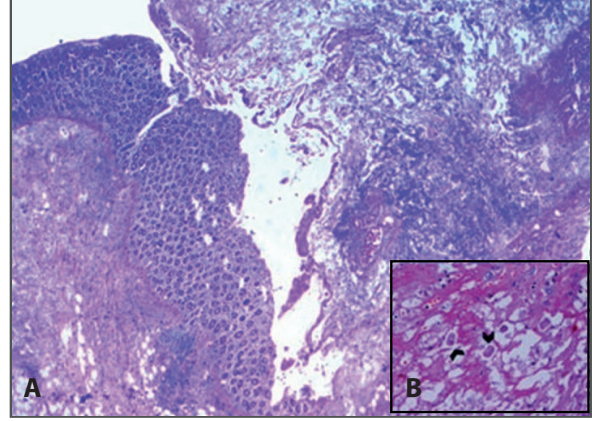
Cite this article as: Baş Y, Şahin M. Kolon perforasyonunda histomorfolojik tanı güçlükleri. J Health Sci Med 2018; 1(1): 13-18.

lu, 1 vaka idiopatik intestinal gangrenli ve 1 vaka volvuluslu olarak tespit edilmiştir.

HASTALIKLARA GÖRE KOLON HİSTOMORFOLOJİSİ

Amipli dizanteride histomorfoloji

Amipli dizanteri en sık çekum ve çıkan kolonu tutar. Sonra sırasıyla sigmoid, rektum ve apendiks tutulur (3). Amipli dizanteride hastalık primer olarak çekal bölgede yoğunlaştığında apandisit benzeri klinik belirti verir. Eğer ülser ve perforasyonların yoğunlaştığı sigmoid kolon primer tutulum yeri ise klinikte dizanterik bulgular ile karşılaşılır (9). Etken entamoeba enfeksiyonunun tanısı primer olarak dışkıının mikroskopik incelenmesiyle konur (10). Fakat dışkı mikroskopisinin sensitivitesi %60'dan düşük ve spesifitesi %10-50 arasındadır. ELISA yöntemi ile değerlendirildiğinde dışkıda antijen tesbitinin spesifite ve sensitivitesi %95'in üzerindedir (11). Amibiazisde, kolonda 1-2 mm çapında küçük yüzeysel ülserler mukozada dağınık halde izlenir (9). Ayrıca nekroz ve geniş ülserler de izlenebilir. Daha çok ülserler çekumda yoğunlaşır (3,9). Bir amip mukozal yüzde bir hücreye tutunduğunda ("sitoadheres") onu yok eder. Daha fazla amip daha fazla hücreye tutunduğunda ise nekroz başlar. İnflamatuvar reaksiyon polimorfonükleer lökositlerden oluşur. Mukoza nekrozu, submukozaya doğru ilerler ve ülserler hem aşağı doğru ve hem de laterale doğru genişleyerek tipik matara şeklini ("flask shape") alır (8-10). Ülserler, mukozayı, submukozayı ve muskularis proprianın iç kısmını, polimorfları, fibrin, mukus ve amipik trofozoit özelliklerine sahip sayısız tek hücreli organizmaları kapsar. Trofozoitler, makrofaj büyüklüğündedir ve bol miktarda eozinofilik PAS pozitif sitoplazmalı küçük, eksantrik, eozinofilik, yuvarlak çekirdeklere sahiptirler (8). Nadiren (%5-10) muskuler ve serozal tabakayı penetre eden trofozoitler perforasyona neden olur (10,12). İnvazif amibiazisin en sık cerrahi komplikasyonu kolon perforasyonudur (4). Ülser tabanı gri beyaz eksuda ile kaplıdır. Amibik kolitin tipik görüntüsü küçük ülserler ve arada kalan normal mukozadan oluşur (9). Bazı vakalarda mikroskopik perforasyonlar ve 2-3 cm çaplı yüzeysel, kanamalı, nekrotik materyal içeren ülserler izlenir (9). Ülserler çok sayıda olduğunda elonge ve kolon aksinin dikine doğrudur (9) ve geniş irregüler coğrafik patern oluşturur (10). Komplike olmayan amibiazisde ülserler kas tabakasının altına uzanmaz (9). Athie-Gutierrez ve ark. (4)'ün 122 vakalık bir çalışmada multiple kolon perforasyonu %74 oranında bulunmuş ve sağ kolon %90 ile



Resim 1A. Amibik kolite bağlı perforasyon alanı histolojik kesitinde trofozoit içeren "flask shaped" ülser dokusu (HE x4). **1B** (İç resim). Nekrotik materyal içinde amip trofozoitleri (HE x40) (8)

en sık etkilenen kısım olarak belirtilmiştir. Amibik kolit klinik yaklaşım olarak ülseratif kolit ve crohn hastalığını taklit eder (**Resim 1- A, B**) (8).

Kolonik Crohn hastalığında histomorfoloji

Crohn hastalığı %40 oranında, ince barsak tutulumu olsun veya olmasın kolonu da tutar (12). Peng ve ark. (5) 1858 Crohn hastasını içeren bir çalışmada 157 (%8,45) hastada gastrointestinal perforasyon nedeniyle cerrahi girişim uygulandığı belirtilmiştir. Crohn hastalarının %1-3'ünde hastalık seyrinde intestinal perforasyon görülebileceği belirtilmektedir (13). Makroskopik olarak atlayıcı (skip areas) lezyonların segmenter dağılımı ve sağ kolonu tercih etmesi iki önemli tanısal görünümdür (12). Crohn hastalığında kolonik segment daha rijit ve dar (12,14) olup ülserler (fissürler) ise daha çok birbiriyle devam etmeyen, lineer-longitudinal, serpinjinöz, olmaya meyilli (7,12,15), kaldırım taşı benzeri (cobblestone) görünümündedir (12,15). Fissürler ve yüzeysel mukozanın ve duvar yapısının dolgun görünümü morfolojide izlenir ve fistül en sık görülen komplikasyon olarak izlenir (12). Mikroskopik olarak nonkazeifiye sarkoid benzeri epiteloit granülomlar, fissürler (%40-60 hastada tespit edilir) ve transmural tutulum kolonik Crohn'un tipik üç bulgusudur (12,15). Crohn hastalığında vaskülit karakteristik bir bulgu değildir (6). Histolojik olarak normal mukoza tarafından çevrilmiş inflamatuvar hücrelerin iyi sınırlı bir odağı Crohn hastalığında özellikle görülür. Mukoza ve submukozada inflamasyon orantısız dağılım gösterir (12). Perianal hastalık ve fistül Behçet hastalığında çok nadir izlenir (6). Amibiazis, inflamatuvar barsak hastalığı üzerine eklendiğinde şiddetli sonuçlar doğurabilir. Ülseratif kolitli 130 hastada ve Crohn hastalığı olan 30 hasta-

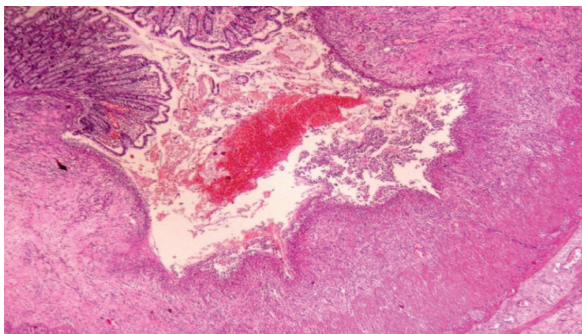
da *E. histolytica* prevalansını araştıran Türkiye’den bir çalışma, hastaların sırasıyla %10 ve %3,3’ünde trofozoitlerin bulunduğunu ortaya koymuştur (16).

Kolonik Behçet hastalığında histomorfoloji

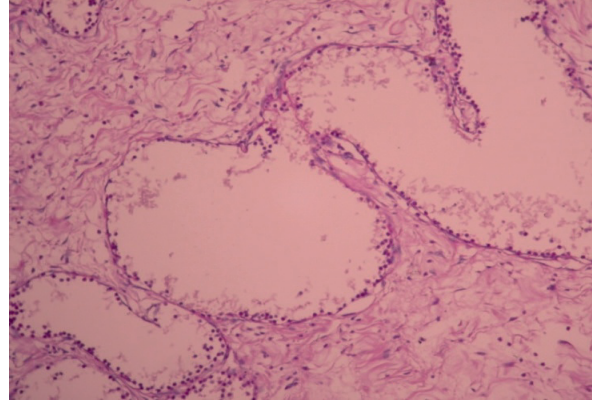
Kronik, inflamatuvar, multisistemik ve vaskülitik olarak nitelendirilen Behçet’te hastaların %10-50’sinde gastrointestinal sistem tutulur (6,17). Bu hastalarda ileoçekal bölge tutulumu yaklaşık %75’dir (6). Vakaların %1’inden daha azında ülseratif değişiklikler görülür (17). İntestinal ülserler, aftöz ya da derin ve zimba deliğine benzer (“punched-out”) yuvarlak ve oval görünümündedir (7,15). Vakaların %92’sinde görülen intestinal ülserlere bağlı ağrı en sık klinik bulgudur (14). Longitudinal ülserler nadirdir (7,15). İntestinal lezyonlar antimezenterik alan üzerinde düzensiz dağılımlıdır (7). Ülserasyonlar lokalize ve diffüz biçimde iki tipte oluşabilir (6). Ülserler penetrasyon, perforasyon ve kanamaya sebep olabilir (14,17). Ülserli hastaların %50’inde perforasyon ve penetrasyon oluşur (14). Cerrahi rezeksiyondan sonra rekürrens yaygındır (17). Lokalize lezyonlar ileoçekal bölgede oluşur, derindir ve serozal yüze penetredir (7,14). Diffüz lezyonlar ise, kolonda daha yaygın, ayrı lokalizasyonlarda multipledir ve zimba deliğine benzer ülserlerdir (Resim 2,3, Yılmaz Baş Arşivi) (17, 18). Kasahara ve ark. (19) çalışmaların-



Resim 2. Kolonda oval keskin sınırlı ülser perforasyon odakları (Yılmaz Baş arşivi)



Resim 3. Behçet hastalığında derin ve zimba deliğine benzer (“punched-out”) ülser (HE x10) (Yılmaz Baş arşivi)



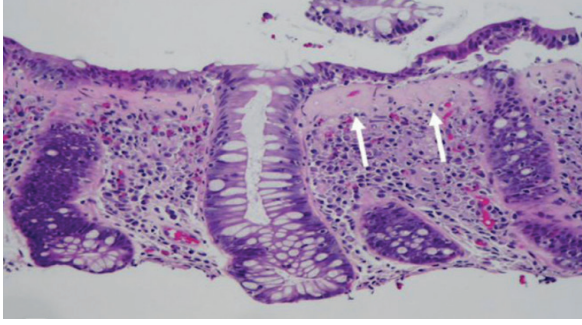
Resim 4. Kolon tutulumlu Behçet hastalığında venülit görünümü (Yılmaz Baş arşivi)

da enterik Behçet hastalığı olan vakaların %73’ünde multipl ülserler, %76’sında da sıklıkla terminal ileum çevresinde yer alan lokalize ülserler tespit etmiştir. Behçet kolitinin diğer bir bulgusu submukozal venlerin lenfositik venülitidir (Resim 2, Yılmaz Baş Arşivi) (6,12,15).

Rezeksiyon spesmenlerinde karakteristik vaskülit daha iyi değerlendirilir. Genellikle küçük çaplı damarlar, özellikle venüller tutulur ve intramural mononükleer hücreler ve nötrofilik infiltrasyon ile karakterizedir (Resim 4, Yılmaz Baş Arşivi). Bunun sonucunda fibrozis ve lümenal oklüzyon oluşur (6). Behçet hastalığının diğer histomorfolojik bulguları arasında lezyon dışı alanlarda normale yakın mukozal varlığı ve lenfoid agregat ile granülomların bulunmayışı önemlidir (6,7). Histomorfolojik bulgular Crohn hastalığına benzer özelliktedir (12). İleoçekal bölge en sık etkilenen kısım olması ile birlikte gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmını etkilemeleri, relapsla seyreden sistemik bulguları, serum *Anti-Saccharomyces cerevisiae antikor* (ASCA) titrasyonlarının %50 yüksekliği ve anti-TNF tedaviye yanıtları Behçet hastalığı ve Crohn hastalığının benzer özellikleridir (6).

Kollajenöz kolitte histomorfoloji

Spontan perforasyon, kollajenöz kolitin (KK) seyrek ve ciddi bir komplikasyonudur (20). Perforasyon sonucu spontan peritonit vakaları da bildirilmiştir (21). KK’de kolon perforasyonu iki şekilde olabilir: 1) girişim ilişkili (kolonoskopi veya baryumlu lavman sırasında veya kısa süre sonra) ve 2) “spontan”, diğer bir deyişle herhangi bir girişim ile ilişkisizdir. Gastroenterolog endoskopi esnasında perforasyonu tanımlarken, “uzun, sığ, doğrusal veya serpijinöz mukozal ülser, genellikle” kolonun longitudinal ekseni boyunca uzanan ve her vakada birkaç çeşitli hasta kesitinde uzanan bir “çatlak” veya “yırtık” gibi

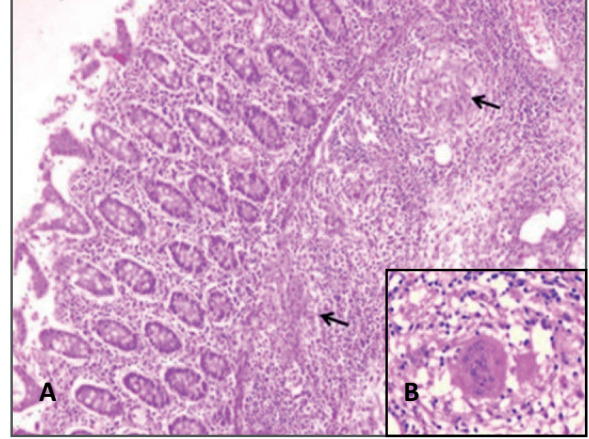


Resim 5. Subepitelyal kollajen bandı (ok) (20).

görüldüğünü belirtebilir (20). KK'da perforasyon en sık sağ kolonda görülür ve bunu transvers kolon izler. Nadiren sol kolonda da perforasyon görülür. Histolojik olarak KK'da epitelin lamina propriadan ayrılmasıyla birlikte subepitelyal kollajen bandının kalınlaşması ve mukozada lenfositik infiltratlarla karakterize görünüm mevcuttur (Resim 5) (20). KK'da inflamatuvar bağırsak hastalığının formlarıyla ilişki çok az kaydedilmiştir. Histolojik olarak kollajen depolar ile direkt olarak ilişkili olan yüzeysel mukozal dev hücrelerin seyrek olarak izlendiği ve bu vakaların bazılarının crohn hastalığına ilerleyebileceği veya ciddi ülseratif kolit haline dönüşebileceği belirtilmiştir. Kolektomi gerektiren şiddetli ülseratif kolit ilerlemesini açıklayan bir raporda, rezeke edilen kolonda önceden varolan kollajen depolarının tamamen ortadan kalktığı da görülmüştür (21).

Kolonik Tbc'de histomorfoloji

İntestinal tbc'nin en sık yerleştiği bölge ileoçekal bölgedir (22). Tüm abdominal tbc hastalarının %1-15'inde intestinal perforasyon meydana geldiği tahmin edilmektedir (23). Çoğunlukla intestinal tbc vakaları üç morfolojik formda sınıflanır; ülseratif, hipertrofik ve ülserohipertrofik kombinasyon. Tbc'de perforasyon ciddi bir komplikasyondur ve yüksek mortalite ve morbidite sebebidir. En sık görülen bulgu darlık olup, perforasyonlar ise genellikle tekdir ve striktür alanının yakınında görülür (22). İleoçekal tbc'yi crohn hastalığından ayırmak histolojik olarak gerçekten zordur ve klasik olarak intestinal tbc tanısı histoloji yanında seroloji ve kültür bulgusu gerektirir, fakat birçok çalışmada sadece histopatolojik inceleme ile tanı konulmuştur (24). Sharma ve ark. (25) smear ve kültür üzerinde çok düşük oranda organizmalar bulmuştur (olguların %3'ünden azında asite dirençli basiller pozitif ve vakaların %20'sinden azında pozitif kültür vardır). Bu çalışmada vakaların çoğunda histopatolojik bulgular ile tanı konulmuştur (%93). Kazeifiye granülomatöz iltihabi hücre reaksiyonu tanısaldır (Resim 6- A, B). Po-



Resim 6. A- Tbc vakasında fokal kazeöz nekroz içeren epitelioid histiositlerden oluşan submukozal granülom formasyonu (HE x10). B- İç resim: Multinükleer histiositik dev hücrelerin izlendiği kazeifiye granülom (HE x40) (25).

limeraz zincir reaksiyonu (PCR), ekstra pulmoner tbc'un teşhisinde umut verici olarak ortaya çıkmasına rağmen, maliyet açısından uygun değildir (22).

Segmenter müküler distrofide histomorfoloji

Barsağın segmenter müküler defektlerinde spontanöz perforasyon oluşabilir. Perforasyon sayısı Tamai ve ark. (26)'larının 7 olgu içeren çalışmasında 6 vakada 1 perforasyon odağı, 1 vakada ise 2 perforasyon odağı saptanmıştır. Histolojik olarak perforasyon çevresinde segmental mükülaris propria defektleri saptanır. Erişkinlerde etioloji belirsizdir, fokal konjenital anomali neden olabilir (26). Ehlers-Danlos sendromu da tüm vücutta kollojen fiberleri etkileyen konjenital bir defektir ve spontan perforasyon ve massif kanama gibi ciddi intestinal komplikasyonlar ile karşımıza çıkabilir (12).

KOLON PATOLOJİLERİNDE PERFORASYON

Kolon tümörlerine bağlı perforasyon

Primer nedeni operasyon öncesi belirsiz, kolon tümörü ile ilişkili perforasyonun insidans oranı %2,6 ile %10 arasındadır (27). Kolorektal kanserlerde (KRK), obstrüksiyon ve perforasyon, tek başına veya birlikte, neoplazmanın bulunduğu yerde veya proksimalde meydana gelebilir (13). Tümöre bağlı obstrüktif kolitin özellikleri şunlardır: (1) obstrüksiyon alanının ağız tarafında bulunan ülseroinflamatuvar bir lezyon; (2) obstrüksiyon alanının anal tarafı makroskopik ve histolojik olarak normaldir; ve (3) obstrüksiyon ile ülserasyon bölgeleri arasında normal mukozaya mevcut ve sınırlı



Resim 7. Rektal tümör vakasında serozal yüzde perforasyon alanı (Yılmaz Baş arşivi).

ları açıktır (28) (Resim 7, Yılmaz Baş Arşivi). Obstrüktif kolit vakalarında nadiren kolondan fulminan gangren gelişebilir ve histolojik olarak bu durum 'nekrotizan kolit' olarak adlandırılır (29).

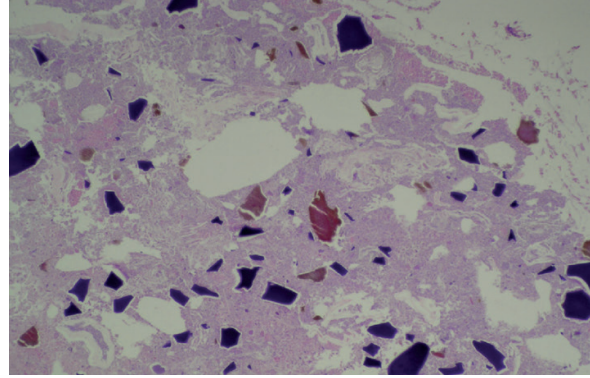
İskemik kolitte kolon perforasyonu

Akut mezenterik iskemi (AMİ), süperior mezenterik arter embolisi (%50), tromboz (\leq %25) ve nadiren venöz tromboz nedenleri ile oluşan, yaşamı tehdit eden acil bir cerrahi durumdur, (13). Iqbal ve ark. (30) çalışmalarında, rektosigmoid bileşke ve sigmoid kolondaki (%52) perforasyon oranları ise daha yüksek bulmuştur. Kolonun diğer yerlerinde perforasyon oranları sırasıyla %17 (çekum), %14 (çıkan kolon), %7 (transvers kolon), %8 (inen kolon) ve %1 (rektum) olarak belirtilmiştir. Perforasyon boyutu 0,1-6,0 cm (ortalama 1,7 cm) arasındadır (22). İskemik kolitte morfolojik olarak kolon mukozası ve duvarı kanamalıdır. İskemi süresine bağlı olarak mukozada yüzey epitelinde dökülme, erozyon, bazal membran hasarı, lamina propria yoğun konjesyon, histolojik yapı kaybı ve iskemik nekroza bağlı ülser izlenebilir (31).

Kemoterapötik ajanlara bağlı kolon perforasyonu

İmatinib kaynaklı gastrointestinal perforasyon literatürde genellikle ilerlemiş gastrointestinal stromal tümörler (GIST) ile bağlantılı olarak nadiren bildirilmiştir, ancak literatürde en sık görülen barsak perforasyon vakalarının, kolorektal karsinom, renal hücreli karsinom ve diğer solid malinitelerin tedavisinde kullanılan bevacizumab, sunitinib ve sorafenib ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (32). Sorbitol ile Kayexalate'in kombine kullanımı da intestinal nekroz veya perforasyona neden olabilmektedir. Histomorfolojik olarak kristaloidler perforasyon çevresinde tespit edilebilir (Resim 8) (33).

Sonuç olarak; perforasyon nedeni klinik ve histomorfolojik olarak belirsiz olan ve tanı güçlüğü



Resim 8. Perfore kolonda geniş, kavisli ve düzensiz aralıklı "fish scales" olarak gösterilen HE boyamada "violet kayexalate crystals" (33)

doğuran vakalar sınırlı olmakla birlikte karşımıza çıkabilmektedir. Bu tür nadir vakalarda cerrahi, patoloji, dermatoloji, romatoloji ve radyoloji gibi branşlar birbiriyle çok hızlı koordineli bir yaklaşım içine girmeli, tanı ve tedaviye yön vermelidir.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Gourgiotis S, Liakos N, Gemenetzi G, et al. Less common nontraumatic bowel perforations: diagnosis and management through a retrospective study. *Am Surg* 2013; 79: 381-7.
2. Cohen MH, Reines JM. Spontaneous perforation of the ascending colon: Report of case and review of the literature. *Journal AOA* 1976; 75: 596-601.
3. Ng DC, Kwok SY, Cheng Y, et al. Colonic amoebic abscess mimicking carcinoma of colon. *Hong Kong Med J* 2006; 12: 71-3.
4. Athie-Gutierrez C, Rodea-Rosas H, Guizar-Bermudez C, et al. Evolution of surgical treatment of amebiasis-associated colon perforation. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 82-7.
5. Peng QH, Wang YF, He MQ, Zhang C, Tang Q. Clinical literature review of 1858 Crohn's disease cases requiring surgery in China. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4735-43.
6. Systemic vasculitis involving the gastrointestinal tract. Professor, Sections of surgical Pathology&Gastroenterology University of Chicago Medical Center (test.pathologyportal.org/site~/101st/pdf/companion16h04.pdf).
7. Karakaya K, Cömert M, Numanoğlu G. Multiple perforation along the transverse colon as a rare presentation of intestinal Behçet's disease: A case report. *Clinics* 2009; 64: 1231-3.
8. Singla K, Mahajan G, Agarwal S, Sharma S. Role of histopathological examination in nontraumatic perforation of colon. *Trop Gastroenterol* 2012; 33: 265-9.
9. Diagnostic pathology of parasitic infections with clinical correlations, Second Ed., Yezid Gutierrez,

- Oxford University Press 2000; 150-2.
10. Weinrach DM, Wang KL. Amebic colitis in an asymptomatic patient. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 762.
 11. Jones OP, Murphy JA, Hamid BN, et al. Colocutaneous fistula secondary of amoebiasis. *Int J Surg Case Rep* 2011; 2: 40-3.
 12. Rosai J., *Surgical Pathology*, Tenth edition, MOSBY Elsevier, 2011, Vol.1 pp741-6.
 13. Doklestić SK, Bajec DD, Djukić RV, et al. Secondary peritonitis -evaluation of 204 cases and literature review. *J Med Life* 2014; 7: 132-8.
 14. Sekmen Ü, Müftüoğlu T, Sağroğlu J, Güngör Ö. Multiple perforation along the entire colon as a complication of intestinal Behçet's Disease: A rare case. *The Saudi J Gastro* 2008; 14: 85-7.
 15. Fujiwara S, Shimizu I, Ishikawa M, et al. Intestinal Behçet's disease with esophageal ulcers and colonic longitudinal ulcers. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2622-4.
 16. Ustun S, Dagci H, Aksoy U, Guruz Y, Ersoz G. Prevalence of amebiasis in inflammatory bowel disease in Turkey. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1834-5.
 17. Dowling CM, Hill ADK, Malone C, et al. Colonic perforation in Behçet's syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6578-80.
 18. Baş Y. The histomorphology of colonic Behçet's disease. *Gastroenterol Intest Syst* 2017; 5: 1-6.
 19. Kasahara Y, Tanaka S, Nishino M, et al. Intestinal involvement in Behçet's disease: review of 136 surgical cases in the Japanese literature. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 103-6.
 20. Mitchell A, Dugas A, Collagenous colitis presenting as spontaneous perforation in an 80 year old woman: Report of a Case. *BMC Gastroenterol* 2016; 16: 124.
 21. Freeman HJ. Long-term natural history and complications of collagenous colitis. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 627-30.
 22. Awasthi S, Saxena M, Ahmad F, Kumar A, Dutta S. Abdominal Tuberculosis: A diagnostic dilemma. *J Clin Diagn Res* 2015; 9:1-3.
 23. Lee MJ, Cresswell FV, John L, Davidson RN. Diagnosis and treatment strategies of tuberculous intestinal perforations: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 594-9.
 24. Tandon HD, Prakash A. Pathology of intestinal tuberculosis and its distinction from Crohn's disease. *Gut* 1972; 13: 260-9.
 25. Sharma MP, Bhatia V. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004; 120: 305-15.
 26. Tamai M, Satoh M, Tsujimoto A. Segmental muscular defects of intestine: a possible cause of spontaneous perforation of the bowel in adults. *Hum Pathol* 2013; 44: 2643-50.
 27. Eugene SA Yeo, Eu KW. Perforated colorectal cancer vs diverticular abscess, Letter to the Editor. *Ann Acad Med Singapore* 2011; 40: 375-8.
 28. Glotzer DJ, Gpohl BG. Experimental obstructive colitis. *Arch Surg* 1966; 92: 1-8.
 29. Killingback MJ, Williams KL. Necrotizing colitis. *Br J Surg* 1961; 49: 175-85.
 30. Iqbal CW, Chun YS, Farley DR. Colonoscopic perforations: a retrospective review. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1229-36.
 31. Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I A morphologic, hemodynamic and and metabolic reappraisal. *Arch. Surg* 1970; 101: 478.
 32. Jurdi NE, Bankoff M, Klein A, W. Saif MW. Perforation of the colon during imatinib mesylate (Gleevec) treatment in a patient with chronic myeloid leukemia (CML). *Cureus* 2016; 8: e660.DOI 10.7759/cureus.660.
 33. Yamaguchi T, Ohyama S, Furukawa H, et al. Sigmoid colon diverticula perforation associated with sevelamer hydrochloride administration: A case report. *Annals Med Surg* 2016; 10: 57-60.