

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Tanju Başarır Özkan*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Doç.Dr.

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal kanalın kronik, idyopatik inflamasyonu ile karakterize hastalıklardır; Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki major klinik formdan oluşur. Ayırıcı tanının klinik, radyolojik, endoskopik ve histolojik özellikleri bazında yapılması, uygun kritik tedavi yaklaşımlarının farklı olduğu durumlarda özellikle önemlidir. Makroskopik ve mikroskopik olarak her iki hastalığa ait özellikleri de taşıdığı için net olarak sınıflandırılmayan, olguların % 10-15'ini oluşturan klinik durum "indeterminate kolit" olarak nitelenmektedir.

İBH, hastaların % 20'sinde çocukluk ve adolesan çağda başlamaktadır. Ancak hastalığın doğal öyküsü, ciddiyeti, tedaviye verdiği yanıt ve seyri değişkenlik göstermekte ve tutulum yeri, inflamasyonun ağırlığı ile ancak kısmen bir korelasyonu gözlenmektedir. Ülseratif kolit, kolonu rektumdan proksimale doğru sağlam kısım bırakmadan tutan, remisyon ve eksaserbasyonlarla seyreden; kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Crohn hastalığı ise ağızdan anüse dek sindirim kanalını segmenter tarzda, arada sağlam bölgeler bırakarak tutan, transmural tutulum özelliği gösteren, remisyon ve eksaserbasyonlarla seyreden kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Her iki hastalığın ortak özelliği sindirim sistemi dışında bir çok organ ve organ sistemlerinde bulgularla seyredabilen sistemik hastalık olmalarıdır (1).

Epidemiyoloji

İBH rastlanma sıklığı; şahıs, yer, zaman, sosyo-ekonomik faktör gibi değişkenlere bağlı olarak farklılık gösterir. Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin dünya üzerinde coğrafik dağılımı benzer olup Kuzey Amerika, Kuzeybatı Avrupa, özellikle İskandinavya ve İngiltere'de daha sık görüldüğü; buna karşın Güneydoğu Avrupa, Güney Afrika ve Avustralya'da daha az sıklıkta rastlandığı bilinmektedir. Avrupa'nın kuzeyinde

güneyine göre daha fazla rastlanmaktadır. Yine şehirlerde kırsal kesime göre daha fazla saptanmaktadır. Avrupa'da erişkinlerde ÜK/CH=2/1 gibi bir oranda görülmektedir. Çocuklarda ise özellikle Kuzey Amerika ve İngiltere'de, son yıllarda ÜK olgu sayıları aynı kalırken, CH sıklığının 3 kez arttığı saptanmıştır. Olasılıkla ayırıcı tanının doğru yapılması ve tanı olmalarının artışı bu değişikliğe neden olduğu düşünülmektedir (1).

Erişkinlerde CH insidensi 1-6/100.000, prevalansı 10-100/100.000; çocuklarda ise CH insidensi 0.2-3.1/100.000, prevalansı 16.6/100.000'dir (15 yaş ↓, İngiltere Wales bölgesi). Erişkinlerde ÜK insidensi 2-10/100.000, prevalansı 35-100/100.000 iken; çocuklarda ÜK insidensi 1.5-10/100.000, prevalansı 3.4/100.000 (15 yaş ↓, Wales bölgesi) bulunmaktadır (2, 3). Son yıllarda batı ülkelerinde İBH'nin kombine prevalansı 2-4/1000, CH prevalansı ise 1/1000 olarak bildirilmektedir.

CH ve ÜK geç adolesan ve genç erişkin dönemin hastalığıdır, yaşamın 2-3. dekatında sıklığı artış gösterir. İBH'nin sıklığı bimodal dağılım özelliği gösterip 2.sıklık artışı 6. dekat civarında, özellikle CH'da görülür (4).

10 yaş altındaki çocuklarda ÜK, CH'dan daha sık görülmektedir. Buna karşın CH insidensi kadınlarda erkeklerden daha fazla iken, ÜK için belli bir farklılığa rastlanmamıştır (1) (Tablo 1).

Hastalığın sıklığı etnik gruplara göre de farklılık gösterir; beyazlarda, zencilere göre, Yahudilerde özellikle orta Avrupa kökenli Yahudi olmayanlara göre daha sık rastlanır. CH, Turner sendromu, Hermansky-Pudlak sendromu ve glikojen depo tip 1B'de; genel olarak İBH Tip 1 Diabetes Mellitus ve Kistik fibroziste daha sık görülür (4).

Etyopatogenez

ÜK ve CH etyopatogenezi, yapılan yoğun çalışmalara rağmen tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalığa

duyarlılıkta ve gelişiminde neden-sonuç ilişkisi şeklinde tek bir faktörden çok daha kompleks nedenler rol oynar. Olasılıkla predispozan genetik faktörler, ekzojen ve endojen tetikleyiciler ve değiştirici faktörlerin etkileşmesi sonucu hastalık ortaya çıkar (1).

Genetik yatkınlık sonucu gelişen immün düzensizlik ve enterik floranın katılımının major olarak patogenezi başlattığı düşünülmektedir (Tablo 2).

Genetik Faktörler (5, 6)

Genetik faktörler hastalığın oluşumunda önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Crohn hastalığında ülseratif kolite göre bu risk daha fazladır.

İBH olan bir hastanın 1.ve 2.derece akrabalarında hastalığın görülme riski % 6 - 32'dir. Ebeveynlerin her ikisinde İBH varsa çocukta görülme şansı % 35'in üzerine çıkar. Crohn hastasının kardeşlerinde hastalık görülme riski erkek çocuklara göre kız çocuklar lehine artış gösterir (K: % 12,6, E: %7,9). Crohn hastalığında monozygotik ikizlerde konkordans dizigotik ikizlerden anlamlı olarak yüksektir (% 37 > % 7).

ÜK'te ise bu oran % 10>% 3 olarak saptanmıştır.

Hastalığın sıklık gösterdiği ırklarda yapılan çalışmalarda ise; Yahudi monozygotik ikizlerde, Yahudi olmayanlara göre konkordans daha yüksek bulunmuştur (Yahudi: CH % 16.8, ÜK % 4.6; Yahudi olmayan beyazlarda: CH % 7, ÜK % 0.9). İBH'dan etkilenen birey sayısının fazla olduğu ailelerde yapılan çalışmalarda hastalığın sadece yüksek oranda görülmeyip progresyonu, ağırlığı ve barsak dışı tutulum bulgularının da benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Böylece genetik belirliliğin sadece yatkınlıktan değil hastalığın fenotipinden de sorumlu olduğu kanaatine varılmıştır.

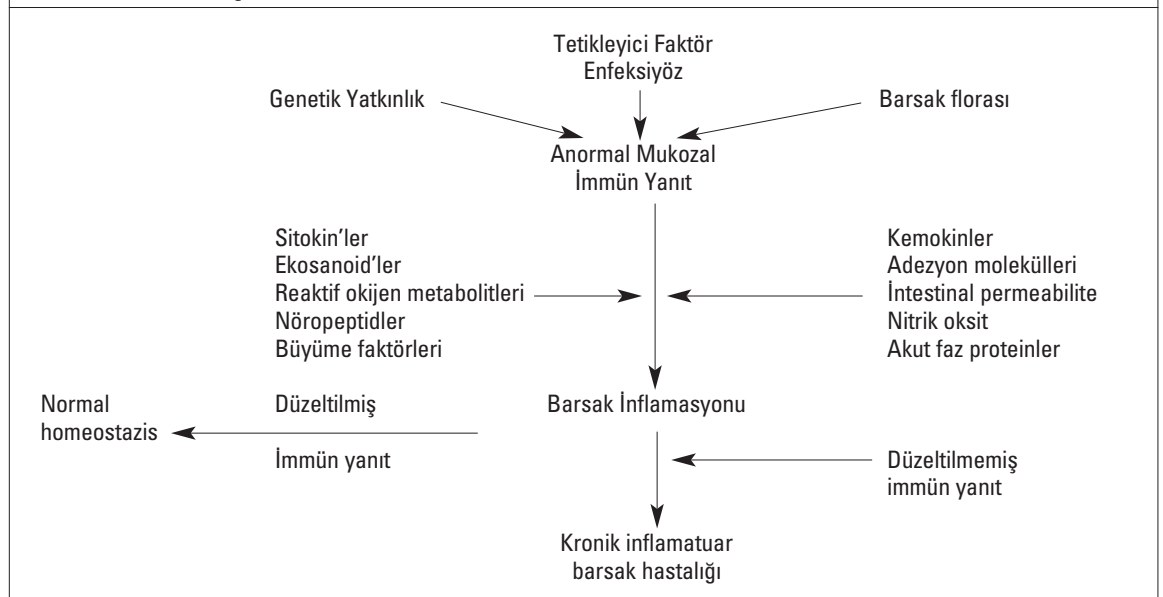
CH'nın mendelian bir kalıtım (otozomal resesif veya dominant) sonucu oluşmayıp multipl genetik bir hastalık olduğu, bu genetik etkilendenin Tip 1 DM, astım veya şizofrenide olduğundan daha fazla; CH'ın ÜK'den daha fazla olduğu bilinmektedir.

6. kromozomda bulunan Human lökosit antijen (HLA) çalışmaları ile İBH'da genetik heterojeniteye ait kanıtlar saptanmıştır. HLA Class II genlerinden DRB1*01 ve DRB1*07 Crohn hastalığına yatkınlık ile; DRB1* 0103 hem Crohn, hem de ülseratif kolitin ağırlığı ile ilgili bulunmuştur. Aynı şekilde, 6. kromo-

Tablo 1: Çocuk ve Adolesanda İBH Demografik Verileri (1).

Hastalık	Olgu Sayısı (Totalin % si)	Cins	Tanıdaki Yaşı	Yaş Dağılımı
İBH	787	-	-	-
Crohn hst.	486(61.8)	% 62 E	12.7±2.56	3.9-17.9
Ülseratif kolit	287(36.5)	% 49 E	11.3±3.7	1.1-17.9
İndetermine kolit	14(1.7)	% 50 E	9.4±4.8	2.2-15.3

Tablo 2: İBH'de Patogenez(1).



zom kısa kolunda TNF α geni promotör bölgesindeki intersellüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve interlökin-1 (IL-1) reseptör antagonist bölgesindeki gen çiftlerindeki değişiklikler Crohn hastalığının hem oluşumu, hem de progresyonu ile ilgili bulunmuştur.

Son yıllarda 16. kromozomda NOD2 genlerinde oluşan 3 önemli mutasyonun CH ile ilişkisi saptanmış bulunmaktadır. NOD2 genleri apoptozis'te ve immün yanıtta önemli olan nükleer faktör aktivasyonundan sorumlu proteinleri sentezlemektedir, bu proteinler yoğun olarak monositlerde eksprese olur ve interlökin-4 reseptörleri ile ilgilidir. Crohn hastalarının % 29'unda en az bir adet NOD2 değişime uğramış gen çifti bulunduğu saptanmış ancak ülseratif kolit ile NOD2 arasında ilişki bulunmamıştır. Bu bölgede oluşan mutasyonların sadece hastalığa yatkınlığı değil, hastalığın tipini (darlıkla birlikte görülen ileal hastalık) ve görülme yaşını da belirlediği saptanmıştır.

6. ve 16. kromozom dışında 5, 12 ve 14. kromozomun da İBH ile ilişkisi belirlenmiş; 12. kromozomdaki İBH2 loküsünün daha çok ÜK'e yatkınlıktan sorumlu olduğu bulunmuştur.

Genetik faktörler, İBH gelişimi için birinci derecede önemli olsa da hastalığın oluşumu için gen'ler tek başına yeterli değildir, kompleks çevresel faktörler hastalık oluşumunda önem taşır (Tablo 3).

Çevresel Faktörler (Tablo 3)

İBH'de çevresel faktörler genetik duyarlı bireylerde hastalığın ortaya çıkmasını sağlayan veya hızlandıran etkenler olarak önem taşımaktadır. Son dekatlarda Crohn hastalığı insidensi artışı veya tersine monozygotik ikizlerde hastalığın mutlak görülme olasılığı azlığı çevresel etkenlerin önemini kanıtlamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarla yüksek sosyo-ekonomik düzeye sahip kişilerde; endüstrileşmiş ülkelerde veya aynı ülkenin büyük kentlerinde, stres faktörü yoğun kişilerde daha çok görüldüğü gösterilmiştir (4).

Tablo 3: İBH'de Çevresel Risk Faktörleri (5)		
	ÜK	CH
Sigara	↓↓↓	↑↑↑
Apendektomi	↓↓	0
Çocukluk çağında yüksek düzeyde sanitasyon	0	↑↑
Anne sütü	↓↓	↓↓
Oral kontraseptifler	0	↑↑
Mikroorganizmalar	0	E.coli, M.paratuberculosis Listeria, streptokok, Perinatal kızamık enf.

Enfeksiyöz Etiyoloji

Mycobacterium paratuberculosis Crohn hastalarının dokularından kontrole göre daha sık izole edilmekle birlikte, aksini iddia eden çalışmalar da vardır. İmmünohistokimyasal çalışmalarda Crohn hastaları dokularında listeria, Escherichia coli ve Streptokok izole edilmiştir, ancak bu etkenlerin primer etyolojik faktör veya sekonder enfeksiyon etkeni olduğu gösterilememiştir.

Diğer yandan hijyenik koşullarda abartılı önlemler gerek mikroorganizmalar gerekse bunların ürünlerine karşı yetersiz immün tolerans mekanizmalarının oluşumu ile aşırı immün yanıtı yol açıp CH ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır.

Kızamık virus enfeksiyonunu perinatal veya çocukluk döneminde geçirenlerde Crohn hastalığının daha sık görülebileceğini ve kızamık virusunun CH patogeneğinde rol alabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Kızamığın mezanterik damarlarda granülomatöz vaskülit, mikrovasküler tromboz, multifokal barsak infarktı ve inflamasyon, fistül, fibrozis ve darlıklara giden değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir. Kızamık aşısı olanlarda dahi Crohn hastalığı riski arttığı iddia edilse de bu ilişkinin mevcut olmadığını belirten epidemiyolojik çalışmalar da vardır. Yine maternal veya neonatal enfeksiyonların riski artırdığı bildirilmektedir (1,7).

Diyetin rolü: Her ne kadar spesifik bir diyet toksin veya antijen belirlenememişse de diyetdeki rafine şeker*, süt*, hayvansal protein, Omega 6/Omega 3 oranı artışının *Crohn hastalığı, ve/veya Ülseratif kolit riskinin artışı ile ilgili olabileceğinden bahsedilmektedir. ÜK'te fekal bütirik asidin artışının, ÜK'te kolonik malnütrisyon göstergesi olabileceğinden söz edilmektedir (1, 7).

Diğer risk faktörleri: Çocukları anne sütü ile besleyerek Crohn hastalığı riskini azaltırken, apendektominin de Ülseratif kolitten koruyabileceği bildirilmektedir.

Sigara içmeyi kesme veya azaltmanın Ülseratif kolit gelişim riskini artırdığı, buna karşın sigaranın Crohn hastalığı riskini artırdığı bilinmektedir (pasif içim dahil). Nedeninin, içerdiği nikotin olduğu tahmin edilmektedir.

Oral kontraseptiflerin Crohn hastalığı riskini sigara kadar olmasa da artırdığı, sigara içenlerde bu riskin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (7).

Patogenez

İBH, T lenfositlerinin aracı olduğu proinflamatuvar sitokinlerin anormal üretimi ile birlikte görülen hastalıklardır. Hayvan araştırmalarında Interlökin-10 veya Interlökin-2 genlerinin devre dışı bırakıldığı ancak intestinal bakterilerin korunduğu farelerde ağır İBH gelişmektedir. IL-10'un az salgılanmasının enterik bakterilere karşı bozulmuş makrofaj yanıtı ile lezyonlara neden olduğu düşünülmektedir. IL-2 genleri tahrip olduğunda ise otoimmünite gelişmektedir. İBH'da, duyarlı kişide tetikleyicilerin etkisi ile barsak duvarında inflamasyon başlar. Normal kişilerde diyet veya mikrobiyal antijenler barsak duvarında yer alan bağışıklık sistemi elemanlarını uyararak fizyolojik sınırlar içinde inflamasyon oluşturmaktadır. Bu inflamasyon yine bağışıklık sistemi tarafından baskılanarak barsakların harabiyeti önlenmektedir. İBH olan kişilerde başlayan bu immün yanıtın baskılanması değil, tam tersine artarak devamı söz konusudur.

İnflamasyonun başlaması için tetikleyici ajanın, artmış intestinal geçirgenlik varlığında lümenin barsak duvarına geçerek antijen sunan hücreler aracılığı ile lenfoid folliküllerden (MALT ve GALT) T lenfositlerine sunulması gerekir. T helper-1 tipi hücrelerin uyarılması ile interlökin-1, interlökin-2, tümör nekrozis faktör alfa, interferon gama gibi T-helper 1 tipi sitokinler daha çok salgılanarak Crohn hastalığı gelişir. Burada hücrel immün aktivitenin daha fazla artışı, azalmış apoptozis ile aşırı artan hücrelerin ortadan kaldırılmayışı ve lenfosit birikimi söz konusudur.

Ülseratif kolitte ise interlökin-4, interlökin-5,6,10 gibi T helper 2 tipi sitokinler, T helper-1 tipi sitokinlerden daha fazla salgılanarak B lenfositlerinden aşırı miktarda IgG salınımına neden olurlar. Burada daha çok otoantikörler yoluyla bir otoimmün yanıt söz konusudur.

IgG komplemanı ve fagositleri aktive ederek inflamasyonu artırır. İmmün aktivasyon sırasında nötrofillerden reaktif oksijen metabolitleri açığa çıkar, bunlara inflamatuvar sitokinlerin ve nitrik oksidin ek-

lenmesi ile doku hasarı oluşur. Doku koruyucu mekanizmaların (Prostaglandin E2) blokajı ile inflamasyon ve hasar giderek artar (8, 9, 9a).

İBH'nın 2 fenotipinin immün farklılığının kanıtlarından biri de perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikorların (P-ANCA) ÜK'li hastaların % 70'inde (+) iken, CH'de sadece % 6 oranında (+) bulunmasıdır. Anti-saccharomyces cerevisiae antikorları özellikle ANCA ile kombine edilirse CH için duyarlı ve özgün bir belirteçtir. (3) Tüm bu immün mekanizmaların işleyişi hipotalamik pituitar aksta başlayan ve enterik nervöz sistemle intestinal immün hücrelerde son bulan nöroendokrin sistemin kontrolü altındadır. Substans P, vazoaaktif intestinal peptid ve somatostatini kapsayan nöropeptidler ile sitokinlerin üretimi pozitif ve negatif geri beslenme mekanizmaları ile karşılıklı olarak etkileşir.

Sonuçta intestinal motilite artışı, aktif su ve elektrolit salgılanması, mast hücreleri aktivasyonu oluşarak diyare ortaya çıkar. Stres ve emosyonel durum değişiklikleri kortikal merkezler tarafından hipotalamopituitar aksın aktivasyonuna yol açarak hastalığın aktivasyonunda değişikliklere yol açar (2).

Patoloji

A-Ülseratif kolit

Anatomik dağılım: Ülseratif kolitte hedef organ kolondur. Hastalık her zaman rektumdan başlayarak kolon boyunca, proksimale doğru farklı uzunluklarda yayılım gösterir. Crohn hastalığından dağılım farkı ülseratif kolitte tutulan bölgeler içinde atlama yapmaması, yani sağlam doku bulunmamasıdır. Sadece rektum tutulmuşsa ülseratif proktit adını alır, ülseratif kolitli olguların % 20-50'sini oluşturur. Sadece rektum ve rektum+sigmoid tutulumu distal tutulum (% 40-50 olgu); rektum, sigmoid ve inen kolon tutulumu sol kolon tutulumu (% 40 olgu), transvers kolon da tutulursa yaygın tutulumlu ÜK, çekuma dek tüm kolon tutulursa pankolit (% 10-20, çocuklarda tanıda % 70'e dek bildiriliyor) adını alır. Çocuk yaş grubunda kliniğin daha ciddi seyredebileceği, proktosigmoidit olarak başlayan olguların 3 yaşına dek % 25, tüm takip boyunca % 29-70 oranında proksimale yayılabileceği bildirilmektedir.

Ayrıca yine ÜK'de erişkinlerden farklı olarak HLA B27 antijen + olan hastalarda ankiroz spondilit ve sakroileit görüldüğü gibi back wash ileit denilen, distal ileum tutulma olasılığı da az olmakla birlikte mevcuttur.

Makroskopik bulgular: ÜK'de intestinal inflamasyon kolonik mukozaya sınırlıdır. Mukozada inflamasyon

yonun ciddiyetine bağlı olarak değişiklikler farklılık gösterir. Hafif hastalıkta diffüz eritem ve normal damarsal görünümün kaybı söz konusudur. Hafif granülarite bulunabilir.

Orta derecede inflamasyonda küçük yüzeysel ülserasyonlar, eksuda, mukozal yüzeyden spontan veya dokunmakla kanamalar dikkat çekicidir. Daha ciddi hastalıkta büyük, derin ülserler oluşur ve eksudasyon artar, mukoza yer yer soyulur ve bağ dokusu oluşumunun da katkısı ile psödopolipler oluşur. Kronik hastalıkta normal mukoza katları kaybolur ve mukoza düzleşir.

Mikroskopik bulgular: ÜK'te genellikle patolojik bulgular mukozayla sınırlıdır, ancak fulminan hastalıkta kasa kadar etkilenir. Aktif ÜK'te mukozada yoğun nötrofil infiltrasyonu, goblet hücrelerin münin kaybı, kriptlerin nötrofiller ile tıkanması ile kript abseleri, lamina propriaya kronik inflamatuvar hücre (lenfosit) infiltrasyonu görülür. Olay kronikleştikçe lamina propriada lenfosit birikimleri, plazma, mast hücreleri ve eozinofiller artar. Sessiz ÜK'te sadece mukozal değişiklikler görülürken ağır infiltrasyonda kript değişiklikleri ve mikroskopik kesitlerde sayısı azalmış, dallanmış, distorsiyone kriptler ve Paneth hücre metaplazisi görülebilir (3).

B-Crohn hastalığı

Anatomik dağılım: 1) ÜK'den farklı olarak CH, ağızdan anüse dek tüm sindirim sistemini tutar; 2) ÜK'de görülen relatif homojen kesintisiz tutulumdan farklı olarak CH segmental ve barsağının tüm katlarını tutan bir tutulum gösterir, arada sağlam bölgeler bırakır. Olguların % 38'inde ince barsak tutulumu, % 38'inde ince barsak+kolon tutulumu ve % 20'sinde sadece kolon tutulumu bildirilmektedir.

Endoskopik biyopsi ile çocukların % 30-40'ında özofagus, mide ve duodenum tutulumu saptanmasına rağmen Crohn hastalığında gastroduodenal bölge asıl primer yerleşim bölgesi değildir (1).

Makroskopik bulgular: CH'da, barsağın tüm tabakalarında kronik inflamasyon ve ödem sonucu oluşan, lümen daralmasına eşlik ettiği barsak duvarı kalınlaşması oluşur. Mezanter kalınlaşmış, kontraktedir ve içerdiği yağ tabakasının artışı ile birlikte barsağın serozal yüzeyini sarar. Transmural inflamasyonla barsak lopları biraraya toplanabilir. İnflamasyon sonucu oluşan ülserlerden başlayan fistüller a) ya serozadan diğer barsak loplara, mesane, rektum veya vagina gibi komşu organlara, b) ya kör olarak karın içinde inflamatuvar kitlelere (flegmon), c) veya perianal bölgede cilt ve cilt altına (perianal abse, flegmon veya fistüller) açılırlar.

Crohn hastalığında oluşan en erken lezyon intes-

tin veya kolonda lenf folikülleri üzerinde yer alan aftöz ülserlerdir. Daha sonra derinleşip genişleyerek longitudinal ve transvers yayılım gösterirler. Arada sağlam kalan mukoza adacıkları ve noktasal sağlam mukoza çevresinde ülserlerle oluşan kaldırım taşı görünümü CH için karakteristiktir.

Mikroskopik bulgular: Sıklıkla normal görünen mukozanın komşusu olan bölgede inflamasyon saptanır. Mukozal değişikliklerin bir kısmı kriptlerde nötrofil infiltrasyonu (kriptit veya kript apsesi) ve kript yapısında bozulma şeklinde olup ÜK ve diğer enfeksiyöz kolitlerle benzerlik gösterir. Submukozal histiosit proliferasyonu ve fibrozis CH'nı düşündürür. CH'da inflamasyonun patolojik belirleyici işareti ise barsağın tüm katları ve serozanın tutulumudur. CH'nın patolojik tanımlanmasında önemli bir bulgu olan granülomaların ise alınan ve kesitleri yapılan doku ve tanımlamaya göre belirlenme olasılığı değişir; cerrahi biyopsilerde % 60'a dek saptanabilmesine karşı mukoza biyopsilerinde ancak % 20-40 oranında görülebilir. Granülomalara submukozada daha fazla ve diğer enfeksiyon hastalıklarında da rastlanmakta olup kaseifikasyon nekrozu görülmemesi ile tüberküloz granülomasından ayrılırlar (2) (Tablo 4).

Klinik Bulgular

ÜK ve CH olan hastaların ortak primer şikayeti kronik diyaredir (sırasıyla % 90 ve % 65 sıklıkta). 10 yaşın üzerinde 4 haftadan uzun süren kronik diyarenin ayırıcı tanısında mutlaka İBH düşünülmesi gerekir.

Hastalığın anatomik lokalizasyonu, yaygınlığı, biyolojik davranışı ve ekstraintestinal tutulum bulgularının varlığına göre klinik tablo ve semptomlar değişiklik gösterir (10).

A-Ülseratif kolit

Kanlı, mukuslu kronik ishal ÜK'e işaret eden çok önemli bir bulgudur. Sadece rektumun tutulduğu olgularda polipi taklit eden intermitten kanamalar görülebilir. Hastalar genellikle kronik diyare (% 90), rektal kanama, hematokezya (% 90), periumbilikal veya sol alt kadrana lokalize karın ağrısı yakınmaları ile başvururlar. Karın ağrısı genellikle dışkılama öncesi, diyareye eşlik eden kramp tarzındadır, ancak şiddeti Crohn hastalığında olduğundan daha hafiftir. Dışkılama sık ve sulu olup sabah, yemekten sonra ve gece boyunca görülebilir. Ağırlık kaybı olsa da lineer büyüme etkilenmemiştir. Ekstraintestinal bulgulara ÜK'de, CH'na göre daha az rastlanır (11).

Klinik semptomların ağırlığı farklılık gösterebilir. Çocuk ve adolesanların % 50'sinde hafif hastalık tab-

losu söz konusudur: Günde 4 kezden daha az dışkılama, sadece aralıklı hematokezya olup sistemik semptomlar ve ağırlık kaybı minimaldir. Fizik muayene bulguları normal veya karın palpasyonunda hafif bir hassasiyet vardır. Dışkıda makroskopik olarak çizgi şeklinde kanama veya gizli kan (+) olabilir. Diğer laboratuvar bulguları normaldir veya hafif anemi ve akut faz reaktanlarında yükselme görülebilir. Daha ağır hastalık tablosunun görüldüğü olguların 1/3'lük kısmında ağırlık kaybı, dışkılama sıklığında artış ve sistemik bulgular çarpıcıdır. Karında hassasiyet, laboratuvar bulgularında orta derecede lökositöz, hafif anemi ve akut faz reaktanlarında yükselme görülür. Pediatrik ÜK olgularının % 10-15'i akut fulminan hastalık tablosunu gösterir: Hastalar toksik tabloda görünür; ağır, kramp tarzında karın ağrısı, ateş, günde 6 kezden çok ishal şeklinde dışkılama, belirgin rektal kanama olup sıklıkla taşikardi, ortostatik hipotansiyon, yaygın karın hassasiyeti tabloya eşlik eder.

Laboratuvar bulgularında lökositöz sola kayma ile birlikte artmıştır, anemi, trombositöz ve hipoproteinemi saptanır (3) (Tablo 5, Tablo 6).

B-Crohn hastalığı

Başlangıç semptomları ÜK'e göre çok daha sinsi, tutulum yerine ve yaygınlığına göre değişiktir. Karın ağrısı başlangıçta en sık rastlanan tek semptomdur, hastaların % 75'inde gece uyandıran karın ağrısı vardır. Terminal ileal veya çekal hastalıkta sağ alt kadrana vuran karın ağrısı; kolonik veya diffüz ince barsak tutulumunda periumblikal ağrı sıktır. Akut gelişen ağrıda iyi anamnez almak, akut apendisitten ayırıcı tanısını yapmak önemlidir.

Diyare etkilenen çocukların 2/3'sinde görülür, ağır ve noktürnal olabilir. Diyare sol kolon tutulumu olmadıkça kansızdır, dışkıda kan perianal fissürü düşündürmelidir.

Ateş (% 50 olguda), bulantı, kusma, yorgunluk, iştahsızlık dışında CH'da; ağırlık kaybı, büyüme hızında azalma (% 20-30) ve puberte gecikmesi, ÜK'e göre

Tablo 4: Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolitin Karşılaştırılması (4).

Bulgu	Crohn hastalığı	Ülseratif kolit
Rektal kanama	Nadir	Sık
Abdominal kitle	Sık	Görülmez
Rektal hastalık	Nadir	Hemen her zaman
İleal tutulum	Sık	Görülmez ("Bachwash ileitis" dışında)
Perianal hastalık	Sık	Çok nadir
Striktür	Sık	Çok nadir
Kesintili lezyon	Sık	Çok nadir
Transmural tutulum	Sık	Çok nadir
Kript absesi	Daha az	Sık
Granüloma	Sık	Çok nadir
Kolon kanseri riski	Hafif artmış	Çok artmış

Tablo 5: İnflamatuvar Barsak Hastalığının Tanısında Başlangıç Semptomları Prevalansı; İndeks Semptomlu Hasta Yüzdesi (1)

Semptom	CH (N= 386)(%)	ÜK (N=195)(%)
Karın ağrısı	86	69
Diyare	78	93
Dışkıda kan	49	95
Ağırlık kaybı	80	55
Ateş	38	15
Perianal lezyon	44 (pli 19, fissür 22, fistül 3, abse 5)	7 (pli 3, fissür 5, fistül 0, abse 0)
Artralji/artrit	17	8
Oral ülser	28	8
Cilt lezyonları	8	2

daha fazla görülür. CH olan olgular kısa boyla, seksual gelişmede gecikmeyle başvurabilirler. Boy kısalığı intestinal semptomlardan önce ortaya çıkabilir. Boya göre ağırlık normal olduğu halde, yaşa göre boy kısa olabilir. İştahsızlık ve proinflatuar sitokinlere ikincil kronik beslenme bozukluğunun büyüme geriliğine yol açtığı düşünülmektedir (Tablo 8). CH'da İnsüline benzer büyüme faktörü (IGF-1) düzeyi düşük olmasına rağmen beslenme düzenlenmesi ile arttığı, buna karşın büyüme hormonu düzeyinin normal olduğu gösterilmiştir.

CH'da fizik muayenede saptanan diğer bulgular, periumbilikal veya sağ alt kadranda palpasyonla has-

sasiyet veya lokal defans; anal muayenede fissür, fistül veya "skin tag"ların eşlik ettiği perianal enflamasyondur (2).

CH'da ekstraintestinal bulgulara, ÜK'e göre daha çok rastlanır (1).

Ekstraintestinal bulgular

İBH'da çocuklarda daha fazla olmak üzere % 25-35 oranında görülür ve birkaç grupta değerlendirilir:

1-Direkt olarak hastalığın aktivitesi ile ilgili olanlar. Örnek: Ateş, anemi, eklem tutulumu, büyüme geriliği.

2-Hastalığın aktivitesi ile ilgili olmayanlar. Örnek: Hepatobilier hastalık, sakroileitis.

Tablo 6: Ülseratif Kolit Klinik Aktivite İndeksi (Truelove, Witts) (12)

	Hafif	Orta	Ciddi
İshal sayısı	<4	4-6	>6
Dışkıda kan	Yok, çok az	Az-orta	Fazla
Ateş	Yok	<37.5	>37.5
Nabız dakika sayısı	Normal	Normal-hafif yüksek	>90
Hemoglobin	Normal-hafif düşük	Orta	<7.5 gr/dl
Sedimentasyon	<30 mm/h	Hafif yüksek	>30 mm/h

Tablo 7: Crohn Hastalığı Klinik Aktivite İndeksi (Harvey-Bradshaw) (12)

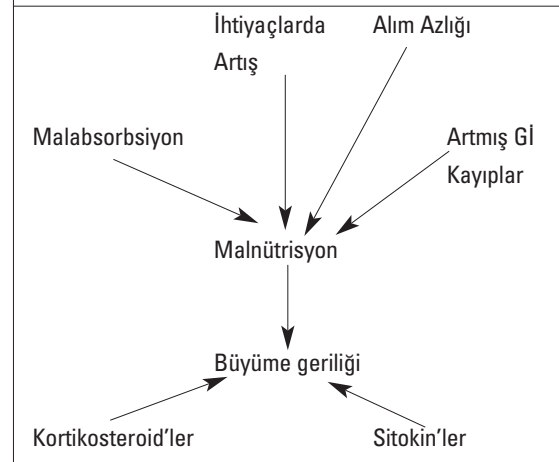
Genel Durum	
Çok iyi	0
Hafif hasta	1
Orta derecede hasta	2
Ciddi hasta	3
Ağır hasta	4
Karın Ağrısı	
Yok	0
Hafif	1
Orta	2
Ciddi	3
Dışkılama Sayısı	Her dışkılama → 1 puan
Abdominal Kitle	
Yok	0
Şüpheli	1
Belirgin	2
Belirgin ve ağırlı	3
Komplikasyonlar ve Ekstra-intestinal tutulum	Her biri 1 puan
Aktif hastalık= > 5 puan	Remisyonunda hastalık ≤ 5 puan

3-Barsak tutulumuna bağlı lokal tablolar. Örnek:Uretral obstrüksiyon, nefrolitiazis.

4-Tedaviye bağlı olanlar. Örnek: Steroide bağlı posterior kapsüler katarakt, büyüme geriliği.

İBH'nın barsak dışı tutulumunda en sık rastlanan hedef organlar cilt, eklemler, karaciğer, göz ve kemiklerdir. Ekstraintestinal bulgulardan pyoderma gangrenosum, primer sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit ve Coombs (+) otoimmün hemolitik anemiye daha çok ül-

Tablo 8: CH olan Adolesan ve Çocuklarda Malnütrisyon ve Büyüme, Geriliğine Neden Olan Faktörler (2)



seratif kolitte rastlanır. Akut pankreatit çok nadir olup her iki fenotipte de görülür. Eritema nodosum, daha çok büyük eklemlerde gelişen tip 1 ve tip 2 periferik artropati, göz ve kemik bulgularına daha çok CH'da rastlanmaktadır. İBH'da neden belirli organlara spesifik bulguların oluştuğu tam olarak bilinmese de enterik immün yanıtta düzensizliğin barsak dışında değişik organlarda patoloji ile sonuçlandığı ortaya çıkmıştır. İBH'nın özellikle immünpatogenezi daha iyi aydınlandığında barsak dışı bulguların açıklanması kolaylaşacaktır. Benzer şekilde İBH'da kardiak, pulmoner ve hematolojik bulguların varlığı yeterince bilinmemektedir. Tüm bu ekstraintestinal bulgu gösteren İBH'lı hastalarda en önemli yorum, tedaviyle ilgili komplikasyonlardan ayırıcı tanısı olmalıdır (13).

İBH'nın Komplikasyonları

A- Ülseratif Kolit Komplikasyonları

1- Kanama: Hematoçezya sık görülse de ağır masif kanama olasılığı < %5dir.

2- Perforasyon: Serbest perforasyon nadirdir, ancak akut fulminant kolit, toksik megakolon, kontrastlı radyolojik inceleme veya kolonoskopi sırasında görülme şansı artar. Hastanın genel durum değişikliği, semptomların ortaya çıkışı veya laboratuvar değerlerinde bozulma durumlarında düşünülmelidir.

Direkt abdominal grafide serbest perforasyon çocuklarda çok kolay görülür. Tanı konulan hastalarda acil medikal tedaviye başlanılmalıdır.

3- Toksik megakolon: Akut kolonik dilatasyonla birlikte oluşan sepsis benzeri tablodur. Ayakta direkt karın grafisinde transvers kolon çapı 6 cm üzerine çıkar. Kolonik dilatasyon radyolojik bulgusu ile birlikte bahsedilen dört bulgudan en az üçünün (ateş >38°C, nabız >120/dk, nötrofil >10.500/mm³, anemi) ve toksisite bulgularından en az birinin (dehidratasyon, şuur bulanıklığı, elektrolit bozukluğu, hipotansiyon) bulunduğu hastalarda toksik megakolon tanısı konur. Daha çok pankolitli olgularda ve hastalığın başlangıcındaki akut ataklar sırasında görülür. Atak sırasında kullanılan antikolinergik veya opiatlar, lavman opaklı kolon grafisi ve kolonoskopi, bu klinik durumu tetikleyebilir. Mortalitesi yüksek bir klinik tablodur.

4- Karsinoma: UK seyriinde görülen kolorektal tümör adenokarsinomadır. Adenokarsinom daha çok displasik zeminde gelişir. ÜK'de hastalığın 8.- 10. yılından sonra kanser riski artmaya başlar ve yılda % 0,5- 1 artış gösterir.

5- Büyüme ve gelişme: CH'daki kadar belirgin olmayıp hastaların ancak %10 unda lineer büyüme geri kalmıştır. Daha çok akut epizotlarla ilgili akut ağırlık kaybı söz konusudur (3.1).

B- Crohn Hastalığı Komplikasyonları

1- Hemoraji: Masif akut gastrointestinal hemoraji %1 den az hastada görülmekle birlikte çok ciddi sonuçlanabilir, mezenterik anjiyografi ile cerrahi rezeksiyon planlanabilir.

2- Obstrüksiyon: İntestinal duvar inflamasyonu

Tablo 9: İBH'de Ekstraintestinal Bulgular (13)

Eklemler	Artralji, artrit, juvenil ankilozan spondilit, sakroileit
Kas-iskelet	Vaskülitik myosit, granümatöz myozit, pyomyozit, dermatomyozit, proksimal kas güçsüzlüğü, osteopeni, aseptik nekroz
Deri	Eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, akkiz büllöz epidermoliz, poliarteritis nodosa, metastatik Crohn hastalığı, akne, raş'lar, Sweet sendromu
Oral	Ağrılı monilia ve aftöz lezyonlar, granümatöz tonsillit
Göz	Uveit, episklerit, iritis, keratit, posterior subkapsüler katarakt, retinal vasküler hastalık
Hepatobilier	Karaciğer yağlı dejenerasyonu, sklerozan kolanjit, kronik hepatit, otoimmün hepatit, hepatik abse, kolelitiazis, akalküloz kolesistit, Budd-Chiari sendromu
Pankreas	Pankreatit
Renal/Ürolojik	Nefrolitiazis, obstrüktif hidronefroz, enterovezikal fistül, perinefrik abse, immün kompleks glomerülo nefriti, amiloidoz
Kardiyovasküler	Tromboflebit, vaskülit, tromboz, pulmoner emboli, portal ven trombozu, nörovasküler hastalık, pleuroperikardit
Hematolojik	Anemi (demir, folat, vitamin B12 eksikliği, hemoliz), trombositoz ve trombositopeni, nötropeni
Nörolojik	Nörovasküler hst, menenjit, nöbet, senkop, periferik nöropati, myopati
Pulmoner	Fibrozan alveolit, vaskülit, obstrüktif akciğer hst, granümatöz akciğer hst.
Diğer	Lenfoma?, akut myeloid lösemi?, metastatik Crohn hastalığı

sonucu gelişip flegmon veya abse formasyonu ile birlikte olabilir.

3- Perforasyon: Barsağın serbest perforasyonu CH'da alışılmış bir bulgu değildir. Nadiren başlangıçta görülebilir. Ancak peritonit klasik bulguları kortikosteroid tedavi ile maskelendiğinden önemlidir.

4- Abse: Barsağın transmural enflamasyonu, fistülizasyon ve perforasyonla abseye yol açar. Ateş ve karın ağrısı oluşur. Her zaman flegmon ile ayırıcı tanısını yapmak kolay olmaz.

5- Fistül Oluşumu: En sık perianal ve perirektal fistüller görülür. Enteroenterik, enterovezikal, enterovajinal ve enterokutanöz fistüller de görülebilir.

6- Toksik Megakolon: CH'da çok nadirdir.

7- Karsinoma: Kolonik tutulum gösteren CH' da kolon karsinoma riski ÜK'e benzer. CH'da ince barsakta kanser barsağın yapışıklık- fistüller nedeni ile by-pass olmuş kısımlarında gelişmektedir, ayrıca gastrointestinal lenfoma insidensi artmıştır (2, 1).

Tanı

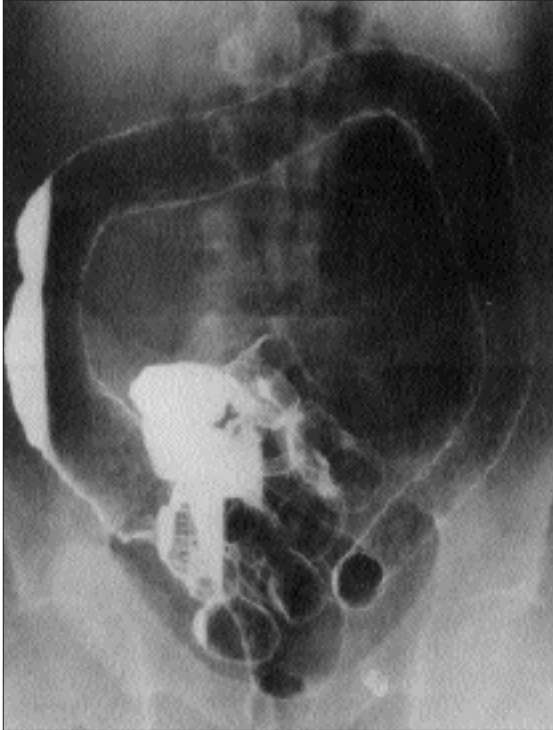
ÜK veya CH tanısı anamnez ve klinik bulgular, destekleyici radyolojik bulgular, endoskopik muayene ve sonucunda histopatolojik muayeneye dayanılarak yapılır. Tanıda kronik intestinal enflamasyona

yol açan mikroorganizmalara (Salmonella, Shigella, Campylobacter jejuni, enteropatojenik E. Coli, Clostridium difficile, Yersinia) veya parazitlere (amip, Shistosomia) bağlı kolitlerin dışkı yayması, kültürü ve serolojik tetkiklerle ayırıcı tanısı esastır. Crohn ileiti ise intestinal tüberküloz ve yersinia ileit'inden ayırt edilmelidir. Hematolitik üremik sendrom (HÜS) ve Henoch Schölein purpurası (HSP), allerjik enterokolit ve besin intoleransları İBH'ı taklit edebilir (1, 4).

Tanı Yöntemleri

Dışkı Analizi: Dışkı makroskopik görünümü ÜK'te kanlı- mukuslu- iltihaplı, CH'da ise rektal tutulum olmadıkça kansız, bazen yağlıdır. Mikroskopik incelemede ÜK'te lökosit, eritrosit; CH'da lökosit, bazen yağ globülleri görülür (1, 4).

Radyolojik İnceleme: Hastalığın natürünü, yaygınlığını saptamak, ÜK ile CH ayırıcı tanısını yapmak için kullanılır. Bu amaçla direkt karın grafisi (özellikle komplikasyonları değerlendirmede), ultrasonografi (inflamasyon yaygınlık ve komplikasyonları değerlendirmede), kontrastlı ince ve kalın barsak tetkikleri (ayırıcı tanı ve tutulum bölgelerini belirlemede) (Resim 1 ve Resim 2) komputarize tomografi (duvar kalınlaşmasını saptamada) (Resim 3), manyetik rezonanslı görüntüleme (özellikle gadoliniumla inaktif ve aktif hastalık ayırt edilebilir) uygulanır (Resim 4) (10, 14).



Resim 1: Ülsertif Pankolit'in Çift Kontrast Baryum Enema Grafisi:



Resim 2: Strüktürleri Olan CH'nın Çift Kontrast Baryum Enema Grafisi:

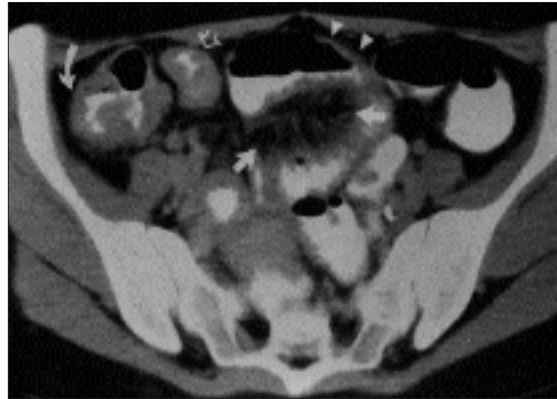
Endoskopik Muayene: İBH'da kolonoskopik muayene tanı, ayırıcı tanı, hastalığın tutulum yeri, aktivitesi, kanser profilaksisi için tanısal amaçlı veya polipektomi ve striktür dilatasyonuna yönelik tedavi amaçlı yapılır. ÜK'de ilk mukozal bulgu normal vasküler paternin kaybı, ödem ve granülarite; CH'de ise küçük aftöz ülserlerdir. İleri aşamada ÜK'li mukozada yüzeysel ülserler, kan ve eksuda ile psödopolipler; CH'da kaldırım taşı görünümü, lümeninde düzensizlikler, yapışıklık darlık, fistüller ve polipler dikkati çeker (2, 3, 14).

Serolojik Testler: Serum antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) ölçümü yapılması, ÜK ayırıcı tanısını kolaylaştırmaktadır. ANCA'nın pediatrik ÜK'li olgularda %83 duyarlı ve %90 özgün olduğu gösterilmiştir. ANCA'nın perinükleer paterni (p-ANCA) ile birlikte bakılması özgünlüğü artırır. Anti-saccharomyces cerevisiae antikorları (ASCA) ise CH olan çocuk ve erişkinlerde %50- 60 oranında oldukça spesifik bulunmuştur. Bu nedenle İBH için ilk basamak tarama testi olarak p-ANCA/ ASCA önerilmektedir (1, 10).

Diğer Laboratuvar Tetkikleri: Bu tetkiklerde hastalığın aktivitesine, başlangıç zamanı ve devam süresine göre destekleyici bulgular saptanabilir. Örneğin, hemogramda değişiklikler (lökositoz, sola kayma, mikrositer veya megaloblastik anemi, hafif- orta derecede trombositoz), gaitada gizli kan (+)'liği, malnütre hastalarda Zn, Mg, Ca, P düzeylerinde düşme, serum alkalin fosfataz ve aminotransferazlarda yükselme, soluk hidrojen testi (laktöz malabsorbsiyonu için fikir verir) ile ekspirium havasında hidrojen iyonu artışı gibi (1).

İBH'da Tedavi

İBH olan çocuk ve erişkinde tedavi amacı mukozal inflamasyonu azaltarak semptomları ortadan kal-



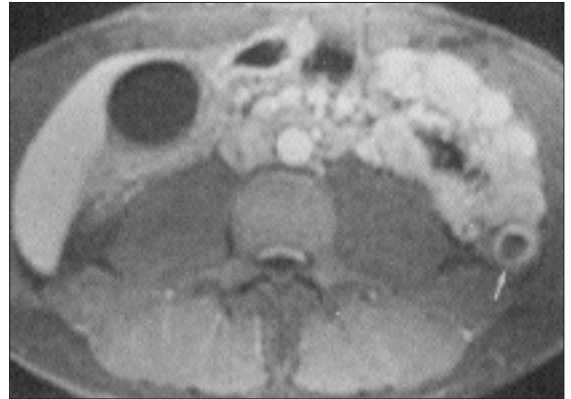
Resim 3: Barsak Duvarı Kalınlaşması Olan CH'nin CT görünümü:

dırmanın yanı sıra optimal büyümeyi, pubertal gelişimi sağlamak, sosyal gelişimi yeniden normalleştirmek, klinik remisyonun devamıyla birlikte hastalığın komplikasyonlarını önlemektir. Bu amaca yönelik olarak hastaya uygun farmakolojik, nütrisyonel ve gerekirse cerrahi yaklaşım önerilir. Büyümenin yeterli olması tedavi başarısının önemli bir ölçütüdür. ÜK ve CH, klinik remisyon ve alevlenmelerle karakterize olan hastalıklardır. Burada vurgulanmak istenilen klinik remisyonudur, özellikle CH'da semptom olmamasına rağmen bazen endoskopik ve histolojik bulguların kalıcı olabileceği bilinmelidir (1).

Farmakolojik Tedavi

Sulfasalazin ve Oral 5-aminosalisilik asit

İBH temel ilacı antiinflamatuvar etki eden aminosalisilatlardır ve hem remisyonu sağlamada hem de idamede kullanılırlar. Sulfasalazin, sulfapiridine azo bağıyla bağlanmış 5 aminosalisilik asitten (5-ASA) oluşur. Sülfapiridin ilacın ince barsaktan absorpsiyonunu önleyen taşıyıcı kısım olup, aktif kısım 5-ASA'dır. 5-ASA, araşidonik asit metabolizması lipooksijenaz yoluyla lökotrien biyosentezini inhibe ederek ve daha sonra myeloperoksidaz aktivitesini inhibe ederek, nötrofillerin doku hasarı yapmasına ve serbest radikal oluşumuna engel olarak antiinflamatuvar etki gösterir. Oral sulfasalazin deriveleri çukuma ulaştığında kolonik bakterilerin azoredüktaz enzimi aracılığıyla azo bağı parçalanır ve aktif bileşik 5-ASA açığa çıkar. Geri kalan sulfapiridin %95'i absorbe olarak karaciğerde metabolize edilir ve idrarla atılır. Sulfasalazin alanlarda %20- 25 oranında doza bağlı (bulantı, kusma, baş ağrısı, özellikle G-6PD eksikliği olanlarda hemoliz) veya aşırı duyarlılığa bağlı (ateş, ekzantem, Stevens- Johnson sendromu, pulmoner fibrozis, hepatotoksisite, agranülositoz, kolit semptomları eksaserbasyonu, erkeklerde infertilite) yan etkilere rastlanır. Ayrıca sulfasalazin folik asit



Resim 4: ÜK'in, Gadolinium IV Verilmesinden Sonra Dinamik MR görüntüsü.

malabsorbsiyonuna neden olabilir. Doza bağlı yan etkilerde tedavi bir süreliğine kesilirken, alerjik yan etkilerde tedavi kontrendikedir. Sülfazalazinin kontrendike olduğu hastalarda kullanılmak üzere yeni 5-ASA taşıyıcı sistemleri oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur (Olsalazin, mesalamin, balsalazid gibi). Bu ilaçların yan etki sıklığı %5 altındadır ve sulfasalazine intoleran hastaların %90'unda güvenli kullanım sağlar. Ancak tedavi etkinliği bakımından sulfasalazin ve diğer 5-ASA bileşikleri farklılık göstermeyip sulfasalazin çok daha ucuzdur. Bu nedenle intolerans olmadıkça ilk tedavi seçeneği olarak sulfasalazin seçilebilir. Distal tutulumlu olgularda kullanılmak üzere 5-ASA'nın suposituvar, lavman formları da vardır (1, 15). (Tablo 10, Tablo 11).

İmmunosupresif İlaçlar

Kortikosteroidler (KS), siklosporin, takrolimus akut etkili; azatioprin, 6-merkaptopürin ve metotrekstat geç ve uzun etkilidir. Remisyonu sağlayıcı tedavide en yaygın kullanılan immunosupresif kortikosteroidlerdir. Hastaların %20- 30'unda steroide cevap alınmaz veya doz bağımlılığı gelişebilir veya yan etkiler ortaya çıkar. Yeni geliştirilen steroidlerde (örneğin budesonid) steroidlerin bilinen yan etkileri azaltılmıştır. En önemli yan etkilerinden biri olan IGF-1'in supresyonu ile lineer büyüme azalması, alternatif günlük kullanımla ortadan kalkar. KS'ler intestinal kalsiyum emilimini azaltırken üriner kalsiyum atılımını artırır, sekonder hiperparatiroidizm ve kemikte kalsiyum kaybı oluşur. Vitamin D ve kalsiyumun diyetle ilavesi ile bu etki azalır. Hiperkalsiüri, aseptik nekroz, göz komplikasyonları, enfeksiyona duyarlılık yönünden hastaların izlenmesi gerekir. Etkilerini hücrel immünite inhibisyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını (IL-1, IL-2) azaltmak ve sodyum+ su absorpsiyonunu artırıp diyareyi azaltmak yoluyla yaparlar.

Kortikosteroide yanıt alınmayan hastalarda siklosporin veya takrolimus kullanılabilir. Bunlar, T helper hücrelerde IL-2 üretimini baskılayarak hücrel immünite inhibisyonu yaparlar. Nefrotoksisite, pa-

restezi, hipertrikoz, tremor, bulantı- kusma en önemli yan etkileridir.

İmmunomodülatör ilaçlardan azatioprin ve 6 merkaptopürin (6 MP) son yıllarda çocuk İBH da giderek daha fazla kullanılmaktadır. Etkileri geç başlar (ortalama 3 ay). Steroid bağımlılığında, kronik aktif hastalıkta, nüksleri önlemede, fistüllü Crohn hastalığında kullanılırlar.

Metotrekstat DNA sentezini, folik asidin tetrahidrofolata dönüşümünü inhibe ederek azaltır. Ayrıca IL-1 üretimini azaltarak ve T hücre topluluklarının apoptozunu artırarak antiinflamatuvar etki gösterir. Potansiyel yan etkileri nedeni ile henüz geniş pediatrik serilerde yeterli klinik sonuçları ortaya çıkmamıştır (1,12).

Yeni Biyolojik Ajanlar

En önemlileri ICAM-1'e karşı geliştirilen antisens oligonükleotidler, IL-10 tedavisi, antikor bazlı tedavi, rekombinant proteinlerdir. Bunlar içinde en ümit verici tedavi CH'da antiTNF- α (Infliximab)dır. TNF- α intestinal inflamasyonda birçok basamakta rol oynayan anahtar sitokindir. Infliximab, spesifik olarak TNF- α 'ya bağlanan IgG-1 isotipinde anti-TNF- α monoklonal antikordur ve TNF- α 'nın etkisini doza bağlı olarak nötralize eder. İlaça cevap ikinci haftada başlayıp 12 hafta sürer. Özellikle fistüllü Crohn'da yeni ve umut vaat eden tedavi alternatifi olarak gözükmektedir (1).

Antibiyotikler

Metranidazol ve siprofloksasillin; perianal lezyon, fistül, abseler, intraabdominal abselerde, Crohn hastalığının remisyonuna girmesinde, ÜK'nin remisyonuna girmesini kolaylaştırıcı faktör olarak, ÜK'de operasyon komplikasyonu olarak gelişen poşitis tedavisinde kullanılır (1,16).

Diğer Farmakolojik Tedaviler

Transdermal nikotin, heparin refrakter ÜK tedavisinde denenmektedir. Enteral kaplı balık yağının Ω -3 doymamış yağ asitlerinin oranını artırarak intestinal inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir. Eksiklik durumlarında folik asit, kalsiyum, D vitamini, demir ve B12 vitamini yerine konmalı; CH'da enterohepatik siklus bozukluğuna bağlı safra diyaresi oluşmuşsa kolesteramin başlanmalıdır (1, 2, 3).

Tablo 10: Oral Aminosalisilat Bileşikleri (1).

İlaç	İçerik	Ticari Adı	Salınım Yeri
Sulfasalazin	Sulfapiridin + 5-ASA	Sulfapiridin	Kolon
Olsalazine	5-ASA dimeri	Dipentum	Kolon
Mesalamine	pH 7'de salınan Eudragit-S ile kaplı 5-ASA	Asacol	Distal ileum, kolon
	pH 6'da salınan Eudragit-L ile kaplı 5-ASA	Salofalk	İleum, kolon
	Etilsellüloz ile kaplı 5-ASA	Pentasa	Duodenum, kolon
Balsalazid	4 aminobenzoil beta alanin	Türkiye'de yok	Kolon

Enteral ve/veya Parenteral Beslenme

Diyette esas hastaya idame ve yeterli büyüme-ağırlık artışı sağlayacak total kalori, protein, mikrobeyicileri içeren uygun besinlerin verilmesidir. Likid diyete ilave besinleri verirken uygun beslenmeyi sağlayacak iştahın kesilmemesine dikkat edilmelidir. Yapılan çalışmalarda düşük atkılı veya yüksek lif+düşük rafine şeker içeren diyeti alan hastalarda remisyon idamesinde farklılık saptanmamıştır. Bu hastalarda sekonder laktaz eksikliği görülebilir, ancak primer laktoz intoleransı yönünden farklılık saptanmamıştır (1, 16, 17).

İlave beslenme desteği santral intravenöz kateeterle parenteral yolla veya formüle besinlerle enteral yolla verilebilir. Beslenmenin ÜK'nin primer tedavisinde yararı henüz gösterilememiştir. Buna karşın, likid diyet tedavisi aktif Crohn hastalığında kortikosteroid tedavisine alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır (1, 16, 17).

Probiotikler özellikle tekrarlayan poşitis tedavisinde ümit verici görülmektedir (18). Son yıllarda glutaminin enterosit rejenerasyonundaki etkisi düşünülerek tedavide glutaminden zengin formüller kullanılmış,

ancak farmakoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir (18, 19).

Cerrahi Tedavi

A- Ülseratif Koliitte Endikasyon

- Medikal tedaviye yanıt vermeyen akul fulminant kolit

- Kronik persisten semptomlar
- Perforasyon, toksik megakolon gelişimi
- Sessiz hastalık seyirinde, kontrol kolonoskopide displazi saptanan olgular ve kolorektal kanser gelişiminde total kolektomi uygulanır, ileoanal poş operasyonu yapılır (20).

B- Crohn Hastalığında Endikasyon

- Medikal tedaviye dirençli semptomlar
- Intestinal komplikasyonlar: Obstrüksiyon, intra-abdominal abse, enteroveziküler fistül, serbest perforasyon veya kalıcı hemoraji

Ancak CH için cerrahi tedavi kür değildir, anastomoz proksimalinde hastalık gelişebilir. Postoperatif semptomatik rekürrens için ileostomi ile yapılan operasyonlarda ve uygun immünosüpresif + nutrisyonel tedavi başlanan hastalarda risk daha düşük görülmektedir (1, 16).

Tablo 11: IBH'da İlaç Tedavisi (1).

	Aktif Hastalık Tedavisi	Remisyon İdamesi
Ülseratif Kolit		
(lavman distal hastalık veya daha ağır hastalıkta ilave edilir)	Sülfasalazin (50- 75 mg/kg/gün, max. 3- 4 gr/gün) Oral 5-ASA (50- 100 mg/kg/gün, max. 4 gr/gün) Kortikosteroid (Prednisone 1 mg/kg/gün, max. 40-60 mg/gün) IV hidrokortizon 4mg/kg/gün (akut, ağır hast.) 5-ASA lavman (4 gr/gece veya 2 kez/gün) Hidrokortizon/ budesonide lavman	Sülfasalazin (50 mg/kg/gün max. 3 gr/gün) Oral 5-ASA (50 mg/kg/gün max. 3 gr/gün) 5-ASA lavman (2gr / 4gr gece veya güneşarı gece) 6 MP/ azatioprin
Crohn Hastalığı	Klasik Kortikosteroid (1 mg/kg/gün, max 40- 60 mg/gün prednisone) Budesonide (9 mg/gün) (ileal veya sağ kolon tutulumu) Oral 5- ASA (50- 100 mg/kg/gün, max 4 gr/gün) İnce bağırsak hastalığı için: Pentasa veya salofalk Kolonik hastalığı için: Asacol veya Dipentum Kolonik hst. için Sülfasalazin 5- ASA lavman Metronidazol (10- 20 mg/kg/gün, max 1 gr/gün) Siprofloksasillin (20 mg/kg/gün) 6- Merkaptopürin (6 MP) (1,5 mg/kg/gün) Azotoprin (2 mg/kg/gün) Metotreksat Infliximab	Oral 5-ASA Sülfasalazin (kolonik inflamasyonda) 6 MP- azatioprin (aktif hast. dozu) Metotreksat
Perianal Hastalık	Metranidazol (10- 20 mg/kg/gün) Siprofloksasillin (20 mg/ kg/gün) 6 MP/ azatioprin Metotreksat Infliximab	Metranidazol (10- 20 mg/kg/gün) Siprofloksasillin (20 mg/kg/gün) 6 MP/ azatioprin Metotreksat

Kaynaklar

1. Griffiths A.M. , Buller H.B. İnflamatuvar Bowel Disease In: Walker, Durie, Hamilton (eds). Pediatric Gastrointestinal Disease 3rd edition. Ontario: B.C. Decker Inc; 2000: 613-52.
2. Hyams JS. Crohn's Disease In: Willie/Hyams (eds). Pediatric Gastrointestinal Disease. 2nd edition. Philadelphia W.B. Saunders Company; 1999: 401- 18.
3. Markowitz. JF. Ülcerative Colitis. In: Willie/ Hyams (eds). Pediatric Gastrointestinal Disease. 2nd edition Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999: 419- 32.
4. Ulshen M. İnflamatuvar Bowel Disease In: Behrman, Kliegman (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 15th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996: 1080-87.
5. Büller H. İnflamatuvar Bowel Disease and Genetics. The 36th Annual Meeting of Esphgan. Post-Graduate Course Book Prag; 4 Haziran 2003: 39-48.
6. Duerr RH. The Genetics of İnflamatuvar Bowel Disease. Gastroenterol. Clin. North Am. 2002; 31(1): 63- 76.
7. Krishnan A.,Joshua R. İnflamatuvar bowel disease and environmental influences. Gastroenterol. Clin. North Am. 2002; 31(1): 21- 39.
8. Abbas AK, Lithman AH, Pober JS. Immunity to Microbes. I: Cellular and Molecular Immunology 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000: 343- 467.
9. Plevy S. The immunology of inflammatuvar bowel disease. Gastroenterol. Clin. North Am. 2002; 31(1): 77- 92.
- 9a. Itoh J., Strong SA. Decreased Bax expression by mucosal T cells favours resistance to apoptosis in Crohn's disease. Gut 2001; 49: 35- 4.
10. Cuffary C., Darbari A. İnflamatuvar bowel disease in the pediatric and adolescent patient. Gastroenterol. Clin. North Am. 2002; 31(1): 275- 91.
11. Özkan T. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları: Klinik Bulgular ve Tanı V. Ulusal Pediatric Gastroenteroloji ve Beslenme Kongresi Kitabı. İstanbul; (6-8 Kasım) 2002: 33- 36.
12. Kaymakoğlu S. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. In: Ökten A., Mungan Z., Çakaloğlu Y.(eds). Gastroenterohepatoloji. İstanbul; 2001: 189- 211.
13. Chinyu GS. Extraintestinal Manifestations of İnflamatuvar Bowel Disease. Gastroenterol. Clin. North Am. 2002; 31(1): 307- 28.
14. Carucci LR, Levine MS. Radiographic Imaging of İnflamatuvar Bowel Disease . Gastroenterol. Clin. North Am. 2002; 31(1): 93- 118.
15. Medical therapy of inflammatuvar bowel disease. Digestion 1998; 59: 453- 69.
16. Sökücü S. Kronik inflamatuvar barsak hastalıklarında tedavi. V. Ulusal Pediatric Gastroenteroloji ve Beslenme Kongresi Kitabı. İstanbul; 6-8 Kasım 2002: 37- 43
17. Fernandez- Banares F. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta- analysis of the randomized clinical trials. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 19: 356- 62.
18. Graham TO., Kandil HM., Nutritional factors in inflammatuvar bowel disease. Gastroenterol. Clin. North Am. 2002; 31(1): 203- 18.
19. Lochs H: Comparison of enteral nutrition and drug treatment in active Crohn's disease. Results of the European Cooperative Crohn's Disease Study IV. Gastroenterology 1995; 101: 881- 89.
20. Blumberg D, Beck DE. Surgery for ülcerative colitis. Gastroenterol. Clin. North Am. 2002; 31(1): 219- 35.*