

Çocukluk Çağında Enflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

INFLAMMATORY BOWEL DISEASES IN CHILDREN

Dr.Nur ÇABUK*, Dr.Yeşim ÖZTÜRK*, Dr.Benal BÜYÜKGEBİZ**

* Uz., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

** Prof., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İZMİR

Özet

Enflamatuvar bağırsak hastalıkları, adolesan ve genç erişkin döneminde başlayan, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, remisyonlar ve ekzeserbasyonlar ile karakterize olan hastalıklardır. Bu yazıda enflamatuvar bağırsak hastalıklarının etyoloji, patogenezi, tanı ve tedavisi ile ilgili son gelişmeler literatür bilgisi ışığında verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Enflamatuvar bağırsak hastalıkları, Tanı, Tedavi

T Klin Pediatri 2001, 10:169-179

Summary

Inflammatory bowel diseases are diseases with unknown etiology presenting in the adolescence and young adulthood. They are characterized by remissions and exacerbations. In this review, etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases are summarized in the light of recent literature data.

Key Words: Inflammatory bowel disease, Diagnosis, Treatment

T Klin J Pediatr 2001, 10:169-179

Enflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

Enflamatuvar bağırsak hastalıkları (EBH) denilince, etyolojisi bilinmeyen, kronik seyirli başlıca iki hastalık akla gelir: Ülseratif kolit ve Crohn Hastalığı (1). Her iki hastalığın da seyri, ekzeserbasyonlar ve remisyonlarla karakterizedir (2,3). Enflamatuvar bağırsak hastalıkları genellikle adolesan veya genç erişkin yaş grubunda başlar. Ancak, hayatın ilk yılında da başlayan vakalar bildirilmiştir (4,5).

Ülseratif kolit, kolon mukozasında sınırlı olan ve rektum mukozasının %95 oranında tutulum gösterdiği bir hastalık iken; Crohn Hastalığı, transmural enflamasyonla seyreden ve gastrointestinal sistemin ağızdan anüse kadar her segmentini tutabilen bir hastalıktır (1,6). En sık tutulan bölge terminal ileum olmakla birlikte, hastaların

üçte ikisinde kolon tutulumu da saptanır.

Ülseratif kolit ve Crohn Hastalığı'nı klinik, radyolojik, endoskopik ve histopatolojik olarak birbirinden ayırmak mümkündür. Fakat hastaların %10-15'inde hastalık kolona sınırlıdır ve her iki hastalığın da bulgularını birarada taşıyabilir. Bu gruba "intermediate group" adı verilir (2,6,7).

Başlangıç bulgularının sessiz olması, uluslararası tanı kriterlerinin olmaması, hastalığın sınıflandırılmasındaki zorluklar gibi nedenlerle, EBH ile ilgili epidemiyolojik çalışmaların yapılması zordur (1). Onbeş yaşından daha genç popülasyonda EBH prevalansı 100 000'de 20'dir. Bu oranın 16.6'sını Crohn Hastalığı ve 3.4'ünü ülseratif kolit oluşturmaktadır (1). Türkiye'de EBH'nin sıklığı bilinmemektedir (8). A Ülker ve arkadaşlarının yaptığı erişkin ve çocuk yaş grubunu içeren retrospektif bir çalışmada (8) 362 olgunun 41'ini 18 yaşından küçük çocuklar oluşturmaktadır.

Geliş Tarihi: 02.06.2000

Yazışma Adresi: Dr. Nur ÇABUK
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, . . .

İZMİR

Etyoloji ve Patogenezi

Hastalığın etyolojisi kesin olarak bilinmemek-

tedir (9). Patolojinin genetik olarak belirlenmiş bir immun mekanizma ile oluştuğu ve bunun bazı çevresel faktörlerle bağırsakta zedelenme oluşturduğu görüşü ağırlık kazanmıştır (6,7,9). Pozitif aile hikayesi hastalıkta en önemli risk faktörüdür. Ayrıca, bazı genetik hastalıklarda da (Turner Sendromu, Hermansky-Pudlak Sendromu, glikojen depo hastalığı tip1b, Kistik Fibrozis) EBH daha sık olarak görülmektedir. (1,2,10). Ayrıca EBH ile bazı major histokompatibilite kompleksleri (MHC) arasındaki ilişki nedeniyle, bu grupta yer alan hastalıklarla psöriasis, atopi, Çölyak hastalığı, otoimmün hemolitik anemi, otoimmün hepatit ve primer sklerozan kolanjit gibi hastalıklar arasında da ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (7). Her iki hastalık için de genetik bir marker gösterilememişse de, bazı HLA tipleri ile birliktelik saptanmıştır (9,11). DRB1*01 ve DRB1*07 pozitifliği ile Crohn Hastalığı gelişmesi ve HLA-DR2 ile ülseratif kolit gelişmesi arasında ilişki olduğu savunulmaktadır (1,11,12). EBH, sosyoekonomik yönden gelişmiş olan bölgelerde daha sık olarak görülmektedir (2). Anne sütü veya formula ile beslenmenin, stresli yaşam şartlarının ve besin intoleransının hastalıkla ilişkisi gösterilememiştir (7,9,13). Fakat, batı tipi beslenme -"fast food" ağırlıklı beslenme ve "soft drink" tüketimi- EBH için olası risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir (1). Bu tip beslenmede omega-6 yağ asitleri (linoleik asit) fazladır ve araşidonik asit olarak hücre membranlarına girer. Böylece siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarının aktive olması ve metabolitlerinin yapımı için substrat sağlanmış olur (6). Etiyolojide belirli bir mikroorganizma suçlanamamakla birlikte enfeksiyöz olayların hastalığın relapslarını arttırdığı bilinmektedir (6). Crohn Hastalığı'nda doku incelemelerinde Mycobacterium paratuberculosis DNA'sına rastlandığı çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (14). Eğilimli kişilerde kızamık geçiriminin de mezenterik damarlarda granulomatöz vaskülit oluşturduğu, bunun sonucunda mikrovasküler tromboz ve enfarktler geliştiği, en sonunda da enflamasyon, fibrozis ve yapışıklıklara neden olduğu belirtilmektedir (1). Hastalığın patogenezinde enflamatuvar mediatörlerin (sitokinler, prostoglandinler ve reaktif oksijen metabolitleri) önemli olduğu, fakat olayı başlatan mekanizmanın belirlenemediği bildirilmektedir (2,9).

Enflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Hastalığın Aktivitesini Saptamaya Yönelik Olarak Çalışılan Belirleyiciler

Enflamatuvar bağırsak hastalığı tanısında ve hastalık aktivitesinin kesin olarak belirlenmesinde kullanılabilecek pratik bir belirleyici bulunması yönünde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Söz konusu belirleyicilerden bazıları bu amaçla kliniklerde kullanıma girmiştir. Bunlardan en önemlisi perinükleer anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (pANCA)'dur. pANCA, ülseratif kolitli hastaların %64.2'sinde pozitifdir. Crohn'da ise bu oran 19.3'tür (15). Gürakan F ve arkadaşlarının (16) yaptığı bir araştırmada pANCA pozitifliği ülseratif kolitli çocuklarda %57.1 ve Crohn Hastalığı olanlarda %40 bulunmuştur. pANCA ayrıca ülseratif kolitte hastalığın yaygınlık derecesi ve şiddeti ile de ilişkilidir (17).

Bir diğer belirleyici ise, anti- Saccharomyces cerevisiae mannan antikorları (ASCA)'dır. Crohn hastalığı olanlarda %69 ve bu hastaların sağlıklı birinci derece akrabalarında %20 oranında pozitif olduğu saptanmış ve tarama amacıyla marker olarak kullanılabileceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (18). Bu iki belirleyici birarada kullanıldığında daha güvenilir sonuç vermektedir. Hastada pANCA pozitif ve ASCA negatif ise, ülseratif kolit için sensitivite %57, spesivite %97 ve pozitif prediktif değeri %92.5 dir. Hastada pANCA negatif ve ASCA pozitif ise, Crohn hastalığı için, sensitivite %49, spesivite %97 ve pozitif prediktif değeri %96 olarak hesaplanmıştır (19).

Bu iki belirleyici dışında bazı ürünler ve maddeler de EBH aktivitesini göstermek amacı ile araştırılmıştır. Bunlar arasında koagulasyon kaskadının bu hastalıklarda aktive olduğunu gösteren fibrin yıkım ürünleri ve protrombin fragman 1+2, her iki hastalıkta da anlamlı olarak artmaktadır ve aktivite kriteri olarak kullanılabilir (20). Aynı şekilde yapılan çalışmalarda, interleukin-1 reseptör antagonisti varlığı (21); trombosit sayısının artması ve trombositlerin aktive olması (22,23) gibi belirleyicilerin de EBH'larının aktivitesinin belirlenmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu parametrelere ek olarak ülseratif kolitte dışkıda decay-accelerating factor (DAF) atılımı anlamlı olarak artmaktadır (24). Ayrıca, soluble interleukin-2 reseptörü (25), high mobility group non-histone kromozomal proteinler (HMG1 ve HMG2) (26) ve fekal calprotectin atılımı da (27)

ülseratif kolitte hastalığın aktif döneminde belirgin olarak artmaktadır. Crohn hastalığının spesifik belirleyicileri olarak ise serumda pankreatik antikorlar (28); serum basic fibroblast growth factor (29) gösterilmiştir. Bunun yanında süperior mezenterik arter Doppler ultrasonografide artmış kan akımının belirlenmesi, Crohn hastalığında hastalık aktivitesini göstermek için yararlı olabilir (30).

Klinik Bulgular

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında tanı, semptomların başlamasından genellikle aylar sonra konur (7,10). İstanbul'dan (Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı) bildirilen 13 çocuktan oluşan bir seride tanının ortalama 11 ay (3 ay-2 yıl) sonra konulduğu belirtilmektedir (31).

Ülseratif Kolit

Hastalık ortaya çıkmadan önceki dönemde çocuk, kural olarak tamamen sağlıklıdır ve iyi gelişir (6). Crohn Hastalığı'ndaki kadar belirgin olmamakla birlikte hastaneye başvurduğunda kilo kaybı hikayesi mevcuttur ve tanı anında çocukların %68'inde rapor edilmiştir (7). Hastalar en sıklıkla enfeksiyöz koliti taklit eden kanlı mukuslu sulu dışkılama ile müracaat ederler (31). Beraberinde karın alt bölgelerinde şiddetli ağrı vardır (7,12,32). Bu epizodlar hafif veya şiddetli olabilir. Karın ağrısı, bağırsak hareketlerinin azalması ve kolonda distansiyon oluşturması ile ilişkilidir. Dışkı yapma hissi yoğun olarak hissedilir. Tenesmus, kramp tarzında karın ağrıları, acilen dışkı yapma hissi ve gece dışkılama hastalık şiddetinin fazla olduğunu gösteren semptom ve bulgulardır (2,7). Ateş, kusma, anoreksi gibi sistemik belirtiler ve anemi, hipotalbüminemi, lökositosis gibi sistemik bulgular da hastalığın şiddeti ile ilişkilidir (12,31). Sistemik bulguların daha çok Crohn Hastalığı'nda, ekstraintestinal bulguların ise ülseratif kolitte daha fazla görüldüğü rapor edilmektedir (2). Enflamatuvar bağırsak hastalıklarının seyrinde ortaya çıkabilecek olan komplikasyonlar, artrit, artralji (%32), piyoderma gangrenozum, sklerozan kolanjit (erişkinlerde sık), hepatosteatozis, otoimmün kronik aktif hepatit (%0.4), aftöz stomatit, renal ürik asit taşları, amiloidosis, üveit, iritis, episkleritis, ve tromboem-

bolik komplikasyonlar olarak sayılabilir (7,33). Ekstraintestinal semptomlar hastalığın başlangıcından yıllar önce ortaya çıkabilir (6). Kız çocuklarda aktif hastalık sırasında sekonder amenore gelişmesi nadir değildir.

Crohn Hastalığı

Hastalar genellikle karın ağrısı (%75), uzun süreli ishal (%65), anoreksi, hafif ateş (%50) ve kilo kaybı (%75) şikayetleri ile müracaat ederler (1,2,10,32). Karın ağrısının aralıklı olarak aylardan beri devam edebildiği ve sıklıkla da sağ alt kadrana lokalize olduğu belirlenir. Kolik tarzındadır. Yemek yeme ile artar ve defekasyondan hemen önce ortaya çıkar. Bağırsak içeriğinin dar ve enflame segmentten geçişi ile ilişkilidir (6). Birçok hasta ağrıyı arttıracaklarını düşünerek yemek yemek istemez. Ağrı sıklıkla gece uykudan uyandırır (1,10).

Hastalar ilk başvuru semptomu olarak ishalle de gelebilirler. Acil defekasyon hissi, tenesmus, dışkıda kan görülmesi, nokturnal ishal kolon tutulumunu gösterir. Gastrik ve duodenal tutulumda tekrarlayan kusmalar ve epigastrik ağrı ön plandadır (2). Hastaların %15-30'unda perirektal hastalık (fissür, fistül, deri kıvrımı) görülür (1).

Hastaların büyük bir kısmında ateş ve yorgunluk belirgindir. Bunun yanı sıra, görülebilen diğer ekstraintestinal bulgular artralji, artrit, enteropatik sinovit, ankilozan spondilit (34), sakroileit, sklerozan kolanjit, otoimmün kronik aktif hepatit, piyoderma gangrenozum, eritema nodozum, amenore, üveit ve oksalat taşları olarak sayılabilir. Enterovesikal fistülü olan vakalarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, fekalüri ve pnömatüriye sık rastlanır (2). Büyüme geriliği çok sık görülen bir bulgudur; tanı anında çocukların üçte birinde saptanır (6,35). Çocuklarda büyüme geriliğinin nedenleri arasında en önemlisi azalmış besin alımıdır. Bunun yanı sıra, bağırsaklardan kayıp, steroid kullanımı, ateş ve kronik hastalık nedeni ile artmış besin gereksinimi, ve kortikosteroid gibi ilaçların kalsiyum gibi alınan besinlerle etkileşimi de büyüme geriliğinin diğer nedenleridir (1,10,13).

Hastaların fizik incelemelerinde malnütrisyon, solukluk, periferik ödem, ve çomak parmak görülebilir. Batında sağ alt kadranda kitle palpe edilmesi ve palpasyonla ağrı saptanması önemlidir (1). Perianal muayenede anal fissür, ülserasyonlar, abse, fistül saptanabilir.

Tanı

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında tanının ilk aşaması öyküde tespit edilen klinik semptomlar ve fizik inceleme bulgularıdır. Laboratuvar bulguları ile tanı desteklenir. Anemi (hastaların %70'inde), eritrosit sedimentasyon hızında artma (%80), lökositoz, trombositoz (%60), ve hipoalbuminemi (%60) sıklıkla tespit edilen laboratuvar bulgularıdır (10,31). Anemi genellikle demir eksikliğine bağlı olmakla birlikte, folik asit ve vitamin B12 eksikliği, kronik kan kaybı, alım azlığı, malnutrisyon ve otoimmün hemolize sekonder de gelişebilir (10,36). Özellikle malnutrisyonlu hastalarda serum kalsiyum, fosfor, magnezyum ve çinko düzeylerine bakılmalıdır. Rutin idrar analizinde piyüri tespit edilirse, söz konusu olan idrar yolu enfeksiyonunun sıklıkla enterovesikal fistüle sekonder gelişebileceği akla getirilmelidir (1). Anormal D-xylose testi ince bağırsak tutulumlarında önemli bilgiler verir. Ayrıca, dışkıda alfa-1 antitripsin düzeyinde artma, indiumla işaretlenmiş lökositlerin dışkıda gösterilmesi enflamasyonun dışkıdaki belirleyicileri olarak yorumlanabilir (6).

Radyolojik Bulgular

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarının tanısında radyolojik çalışmaların yeri önemlidir. Özellikle çift kontrast kolon grafisi çok değerli bilgiler verir. Ülseratif kolitte kolon grafisinde tespit edilebilen en erken bulgu granülasyondur. Daha şiddetli hastalıkta mukozal kıvrımlarda kalınlaşma, bazen de "kurşun boru manzarası" tespit edilebilir. Kurşun boru manzarası, mukozal katlantıların yoğun ödem nedeniyle düzleşmesi ve intestinal lümeni daratması nedeniyle gelişir (2,6). Bu görünüm bazen tedavi ile düzelebilir. Şiddetli kolitte kolon dilatedir ve erişkin hastalarda kolon çapının 6 cm'den büyük olması toksik megakolonu düşündürür. Akut vakalarda toksik megakolon riskini arttırdığı için kolon grafisinin erken dönemde çekilmesi tercih edilmez.

Crohn Hastalığı'nda kontrastlı ince bağırsak grafisinde lezyonun olduğu bölgelerde mukozada kalınlaşma ve irregüler alanlar görülür. Ülserasyonlar ve pseudopolip formasyonları nedeni ile "kaldırım taşı manzarası" görünümü, stenotik alanlarda incelleme, rijid duvar ve bu alanın proksi-

malinde genişleme, tespit edilebilecek diğer bulgularıdır (1,6). Şiddetli fibrotik kısalma ve incelmeyen olduğu bölgelerde "ip belirtisi" belirlenebilir. Fistüller de bu grafilerle tespit edilebilir. Sağ alt kadranda kitle ve hassasiyet olan hastalarda intraabdominal abse formasyonunu ayırtetmek için ultrasonografi, tomografi veya manyetik rezonans inceleme metotları kullanılabilir (2).

Endoskopik İnceleme

Endoskopik incelemeler, enflamatuvar bağırsak hastalıklarının tanısında önemli bir yere sahiptir. Mukozanın endoskopik olarak görülüp incelenmesi ile genellikle iki hastalığın birbirinden ayırımı mümkün olur (10). Her iki hastalıkta da mukoza normal olsa bile biyopsi alınmalıdır (1).

Ülseratif kolitte, hastaların az bir kısmında başvuru sırasında endoskopik olarak mukoza normal olabilir (6). Vakaların %41'inde pankolit, %34'ünde sol tarafa sınırlı kolit ve %26'sında da proktosigmoidit şeklinde tutulum görülür (12). Endoskopik bulguların, genellikle rektumdan başladığı ve değişik yaygınlıkta kolona doğru ilerlediği görülür. Tutulumun şiddeti vakadan vakaya değişiklik gösterir. İleri derecede etkilenmiş vakalarda, sağlam mukozanın hiç kalmadığı, yerini ödemli ve çok sayıda mikrülserli dokuya bıraktığı görülür (2,6). Daha şiddetli vakalarda mukoza spontan olarak kanayacak derecede frajil olabilir. Beraberinde pseudopoliplere de rastlanır. Tedavi almamış hastalarda rektum korunmuşsa Crohn Hastalığı düşünülmelidir (12). Biyopsi materyalinde kriptit, kript abseleri, lamina propria enflamatuvar hücre infiltrasyonu, ödem ve mukus birikimi saptanır (6).

Crohn Hastalığı'nda, hastaların yarısında mukoza endoskopik olarak normal görünür (6). Genellikle rektum korunmuştur. Normal görünen mukozal bölgelerin arasında derin ülserasyonlar, yama tarzında enflamasyon alanlarına rastlanır (10). Derin ülserler ve aralarında ödemli mukoza pseudopolip görünümü verebilir. Biyopsi bulguları nonspesifik enflamasyon şeklinde olabileceği gibi, kriptik abseler de görülebilir (6). Enflamasyon tipik olarak submukozaya yayılır; beraberinde ödem, lenfotik dilatasyon ve kollajen depolanması da tespit edilir (1). Genellikle saptanamamasına rağmen, nonkazeöz granülomlar en karakteristik bul-

gulardır (1). İliioçekal valv ödemli ve granüler yapıdadır. Üst gastrointestinal sistemde tutulum düşünülmekte ise özofagogastroduodenoskopi yapılmalı ve biyopsi alınmalıdır (36).

Ayırıcı Tanı

Her iki enflamatuvar bağırsak hastalığının da birbirlerinden ve hem de enfeksiyöz gastroenterit-lerden ayrılması gerekir (37). Bunun için dışkı kültürü, dışkının mikroskopik olarak incelenmesi ve parazit araştırılması mutlaka yapılmalıdır (36).

Ülseratif kolitin ayırıcı tanısında ayrıca, antibiyotik kullanım öyküsü mevcut ise pseudomembranöz enterokolit unutulmamalıdır (2,6). Henoch-Schönlein purpurası ve hemolitik üremik sendromda da hastalar karın ağrısı ve sulu dışkı ile başvurabilir. Fakat ilkinde kolit bulgularının olmaması, i-kincisinde de hemoliz, trombositopeni ve böbrek yetmezliği bulgularının varlığı ayırıcı tanıda yardımcıdır (2). Bunun yanısıra infantın dirençli diyaresi, pseudo-obstrüksiyon sendromları, kemote-rapi ya da radyoterapiye sekonder gelişen kolit ve Hirschsprung hastalığı da ayırıcı tanıda düşünülmeli ve gerektiğinde araştırılmalıdır.

Crohn Hastalığı'nda ise, klinik ve radyolojik olarak benzerlik gösterdiği için yersinia ve giardia enfeksiyonları araştırılmalıdır (2,6). Gastrointestinal tuberküloz ve intestinal lenfoma da çocukluk çağında son derece nadir olmalarına rağmen ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken hastalıklardır. Fizik muayenede sağ alt kadran hassasiyeti ve kitle palpe edildiği durumlarda apandi-sit düşünülmelidir. Büyüme geriliği intestinal bulgulardan daha önce ortaya çıkabileceği için, tespit edildiğinde büyüme hormonu eksikliğinden; ben-zer şekilde artrit juvenil romatoid artrit, anemi de diğer anemi nedenlerinden ayrılmalıdır.

Komplikasyonlar

Toksik Megakolon

Toksik megakolon, ülseratif kolitte daha sık olarak ortaya çıkar. Çocukluk çağında bu komplikasyonun gelişme sıklığı %5'tir (12). Hastanın

genel durumunda bozulma, bilinç değişiklikleri, abdominal distansiyon, taşikardi, kusma, hipotansiyon, dehidratasyon, lökositoz ve hipoalbuminemi toksik megakolonun bulguları olabilir (6). Ayakta çekilen direkt batın grafisinde hava-sıvı seviyeleri ve pnömatozis görülebilir (6). Masif hemoraji, perforasyon, gram negatif sepsis ve şok toksik megakolonun komplikasyonu olarak gelişebilir (12).

Karsinoma

İntestinal karsinoma gelişimi ülseratif kolitte hastalığın başlangıcından genellikle 8-10 yıl sonra görülür (38). Çocukluk çağında şikayetleri başla-yan hastalarda karsinom sıklığı daha fazladır (12). İlk on yıl için risk %1 iken ikinci on yılda bu oran %10-20'ye yükselir (12). Tüm kolonun tutulduğu vakalarda risk, sadece rektosigmoid tutulumu olanlara göre daha fazladır. Karsinoma gelişimi önce-sinde mukozal displazi tespit edilebileceği için hastalara her yıl kolonoskopi ve biyopsi yapılması önerilir (2,36). Crohn Hastalığı'nda karsinom gelişimi riski daha düşük olsa da, riskin normal popülasyonun yirmi katı kadar arttığı bilinmektedir (6).

Perianal ve Perineal Lezyonlar

Perianal ve perineal lezyonlar Crohn Hastalığı'nda çok sık görülür. Perianal fissür, fistül ve abse formasyonu hastalığın ilk bulguları dahi olabileceği gibi hastalığın seyri sırasında da ortaya çıkabilir (6). İntestinal lezyonlar ne kadar distalde ise perianal komplikasyonların ortaya çıkma olasılığı da o kadar fazladır (1).

Obstrüksiyon

Ağır enflamasyon ve ilerleyen fibrozis nedeni ile bağırsak lümeninin ileri derecede daralması sonucunda obstrüksiyon gelişebileceği gibi striktürler tekrarlayan parsiyel tıkanmalara da neden olabilir (1).

Perforasyon

Mukozal ülserlerin bağırsak duvarının tüm katlarına yayılması sonucu gelişen intestinal perforasyon, ülseratif kolitte daha sık görülür. Hastada kısa zaman içinde akut batın tablosu gelişir. Fakat, steroid kullanımının klinik olarak semptom ve

Tablo 1. Ülseratif kolitte hastalığın şiddet kriterleri

Değişken	Hafif Hastalık	Şiddetli	Toksik-Fulminan
Dışkı (sayı/gün)	<4	>6	>10
Dışkıda kan	Arasına	Sık	Sürekli
Ateş (°C)	Normal	>37.5	>37.5
Nabız /dakika	Normal	>90	>90
Hemoglobin	Normal	Normalin <%75'i	Transfüzyon gerektiren
ESR (mm/h)	≤ 30	>30	>30
Radyografik kolon bulguları	-	Hava, ödematöz duvar,	Dilatasyon
Klinik bulgular	-	Abdominal hassasiyet	Abdominal distansiyon ve hassasiyet

bulguları maskeleyebileceği akılda tutulmalıdır (12). Perforasyon, toksik megakolon gelişmiş olan hastalarda daha sıklıkla ortaya çıkar.

Kanama

Crohn Hastalığı'nda intestinal kanamalar genellikle üst gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı olarak gelişir ve nadir değildir (39). Ülseratif kolitte ise, intestinal kanama olağan bir bulgu olmakla birlikte, transfüzyon gerektirecek kadar mas-sif kanama vakaların ancak %5'inde görülür (12).

Abse ve Fistula Oluşumu

Abse ve fistula oluşumu, Crohn Hastalığı'nda sık görülen komplikasyonlar arasındadır. En sık ileosigmoid, daha az sıklıkla da enterovezikal, enterokutanöz ve enterovajinal fistüller görülür (6).

Ekstraintestinal Komplikasyonlar

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarının seyrinde görülebilen en önemli ekstraintestinal komplikasyonlar, deformite bırakmayan eklem tutulumları; eritema nodozum ve pyoderma gangrenozum gibi deri bulguları; oral aftöz lezyonlar; episklerit, üveit; primer sklerozan kolanjit, hepatik steatozis; hidronefroz ve amiloidozdur (1).

Tedavi

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında tedavinin başlıca medikal, cerrahi ve nutrisyonel olmak üzere üç komponenti vardır. Bu nedenle hastalar gastroenterolog, pediatrik cerrah, psikolog ve diyetisyenden oluşan bir ekip tarafından izlenmelidir.

Tedavinin amacı, semptomları durdurmak, remisyonu sağlamak, relapsları ve komplikasyonları önlemektir (6,40).

Ülseratif kolitte tedavide hastalığın derecesi çok önemlidir. Bunun için kullanılan kriterler ilk kez 1955 yılında Truolove ve Witts tarafından

Tablo 2. Crohn hastalığı aktivite indeksi

Değişken	Çarpım Katsayısı
Sıvı veya yumuşak dışkı sayısı (yedi gün boyunca her gün)	2
Abdominal ağrı (yok :0, orta:1-2, şiddetli:3)	5
Genel durum (iyi:0, orta:1,2,3, şiddetli:4)	7
Komplikasyon sayısı:	20
Artralji veya artrit	
İritis veya üveit	
Eritema nodosum, pyoderma gangrenozum, aftöz stomatit	
Anal fissür, fistula, abse	
Diğer fistüller	
Ateş (>37°C) önceki hafta boyunca	
Diyare için opiat kullanımı (hayır:0, evet:1)	30
Abdominal kitle(yok:0, olabilir:2, kesin:5)	10
Erkeklerde 47'nin altı, kadınlarda 42'nin altında hematokrit	6
Standart ağırlığın üstü veya altında persantile devie olmak	1
<150	: Hafif hastalık
150-300	: Orta derecede hastalık
300-450	: Orta - şiddetli hastalık
>450	: Şiddetli hastalık

yayınlanmıştır (Tablo 1) (41). Hastalığı klinik semptomlara göre başlıca üç evrede düşünmek mümkündür. Günde dörtten daha az sayıda, kanlı veya kan içermeyen dışkı, sistemik bulguların normal, eritrosit sedimentasyon hızının da düşük olduğu olgularda "hafif şiddette hastalık" varlığından söz edilir. "Şiddetli hastalık" ise, günde altıdan daha fazla kanlı dışkı ve şiddetli sistemik bulgularla karakterizedir. Bu son tabloya abdominal hassasiyet ve intestinal peristaltizmin değişmesi de eklenirse, "toksik-fulminan hastalık" tan bahsedilir (4,42).

Crohn Hastalığında tedavinin düzenlenmesi ve komplikasyonların önlenmesinde aktivite indeksinin bilinmesi önemlidir. "Pediatric Crohn's Disease Activity Index" bu amaçla hazırlanmış bir tablodur (Tablo 2). Bu tabloda, 150'nin altındaki değerler hafif hastalığı, 150-300 arası orta derecede relapslı hastalığı, 300-450 arası orta-şiddetli hastalığı ve 450'nin üzerindeki değerler ise çok şiddetli hastalığı göstermektedir.

Sulfosalazin ve Salisilatlar

Sulfasalazin, sulfapiridin ile 5-aminosalisilik asidin (5-ASA, mesalamine) bir azo bağı ile bağlanması sonucu oluşur (12,40). Oral olarak alındıktan sonra kolondaki bakteriyel azo-redüktazlar tarafından parçalanır ve sulfapiridin absorbe edilerek karaciğerde metabolize olarak idrarla atılır (6,40). Diğer yandan, 5-ASA absorbe edilmez ve anti-enflamatuvar rol oynar (12). İlacın yan etkileri büyük oranda sulfapiridin parçasına bağlıdır (42). Ciddi yan etkiler doza bağımlı değildir: Serum hastalığı benzeri tablo, hemolitik anemi, agranulitozis, fibrozing alveolit, akciğerde eozinofilik infiltrasyonlar, hepatit, pankreatit, perikardit, plörit oluşabilecek yan etkilere dir. Anemi sadece hemolize değil, aynı zamanda folik asit emiliminin bozulmasına sekonder olarak gelişir. Bu nedenle uzun süreli tedavide folik asit desteğinin yapılması ihmal edilmemelidir (40). Doza bağımlı yan etkiler ise, anoreksi, kusma, baş ağrısı, miyalji ve dispepsi olarak sayılabilir. Yan etkileri azaltmak için ilacın yiyeceklerle birlikte alınması önerilir. Tedaviye 10-15 mg/kg/gün dozu ile başlanıp, bir hafta içinde 50-60 mg/kg/gün'e çıkarılır. Tedavi süresince ayda iki kez hemoglobin, lökosit sayımı, karaciğer ve pankreas enzimlerinin kontrol edilmesi önerilir. Aminosalisilatların bebeğe istenmeyen etkisi gösterilmediği için, gebelikte de kullanılabilirliği söz konusudur (36).

Ülseratif kolit tedavisinde sulfosalazin, hastalığın şiddeti hafif ise tek başına yeterlidir. Sol taraflı kolitte, steroid veya 5-ASA lavmanları ile birlikte kullanılması önerilir. Şiddetli hastalıkta ise, oral prednizolon ile birlikte kullanılır (6,42). Sulfasalazin, %70-90 oranında remisyonun devamını sağladığı için, rekürrensleri önlemede başarılıdır. Bu nedenle idame tedavisinde yıllarca kullanılabilir. Sulfosalazin ve diğer salisilat-

ların etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte etkinin lökotrienler (lökotrien B4), trombosit aktive edici faktör, interlökin 1 ve prostoglandin sentezinin inhibisyonu ile ilişkili olduğu hipotezleri ortaya atılmıştır (6,12). Ayrıca reaktif oksijen metabolitlerinin yapımını önlediği de bilinmektedir (12).

Crohn Hastalığı'nda, belirgin malnutrisyonu veya ekstraintestinal bulgusu olmayan, hafif veya orta şiddetli hastalıkta sulfosalazin çoğu zaman tek başına yeterlidir (1,42). Remisyon sağladıktan sonra daha düşük dozla idame tedavisi sürdürülür. 5-ASA'nın en önemli endikasyonu sulfosalazinin sulfapiridin parçasına karşı intoleransı olan hastalardır.

ACTH ve Kortikosteroidler

Hem ülseratif kolitte hem de Crohn Hastalığı'nda şiddetli ataklarda steroidler intravenöz olarak kullanılır (1,6). Bağırsak seslerinin alınması ve hastanın oral almaya başlaması gibi klinik iyileşme belirtileri ile birlikte oral steroid kullanımına geçilir. Steroid oral yolla, 1-2 mg/kg/gün dozu ile, maksimum 60 mg/gün olacak şekilde, 4-6 hafta süreyle kullanılır (42). Distal kolon ve rektum şiddetli olarak tutulmuş ise, hidrokortizon ve prednizolon lavmanı şeklinde topikal tedavi yapılabilir (1,12). Ülseratif kolitte remisyonun devamında oral steroidler etkisizdir. Sadece diğer konservatif tedavilere yanıt vermeyen olgular için kullanılabilir. Tedaviyi sonlandırmak, hastalığın alevlenmesine neden olabilir. Crohn Hastalığı'nda remisyon sağlandıktan sonra, steroid oral yolla 4-8 hafta kullanılır ve daha sonra her 5-10 günde doz 5 mg azaltılarak ilaç kesilir. Fakat hastaların büyük kısmı steroide bağımlıdır ve ilaç kesildiğinde hastalık bulguları tekrar ortaya çıkar (6,42). Steroidlerin en önemli yan etkileri intestinal perforasyon bulgularını gölgelemesi, osteonekrozis, metabolik kemik hastalığı ve büyüme geriliğidir (36,43). Steroidin tedavi sırasında gūnaşırı verilmesi büyüme geriliği riskini en aza indirir (1,12).

İmmunsupresif Tedavi

Azatioprin ve onun aktif metaboliti 6-merkaptopurin (6-MP), steroide bağımlı hastalarda giderek artan bir oranda kullanılmaktadır (12). İlaç, purin metabolizması ile etkileşime girerek

hücre prolifere-rasyonunu engellerler. Aynı zamanda "natural kil-ler" hücreleri ve T lenfositleri üzerine de baskılayıcı etkileri mevcuttur (40). Azatioprin dozu 2-2.5 mg/kg/gün, 6-MP dozu ise, 1-1.5 mg/kg/gün'dür (36). Çocukluk yaş grubunda ülseratif kolit tedavisinde immüno-supresif ajan kullanıldığı takdirde, vakaların %75'inde steroid tedavisi kesilebilir (43). İmmüno-supresifler idame tedavisinde de kullanılabilir. Ancak, ilaçlar kesildikten sonra relaps görülmesi nadir değildir. Her iki ajanın da genellikle iyi tolere edilmesine karşın, bazı yan etkiler görülebilmektedir. Major komplikasyonlar vakaların %5'inde görülür. Hepatit, pankreatit, kemik iliği supresyonu, oportünistik infeksiyonlar ve allerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilecek diğer yan etkiler arasında sayılabilir (12,43). Tam kan sayımı, karaciğer ve pankreas fonksiyon testlerinin ilk dört hafta süreyle haftada bir; daha sonraki iki ay boyunca ayda bir; daha sonra ise üç ayda bir bakılması önerilmektedir (6,42).

Yapılan bir klinik çalışmada, metotreksat intramusküler olarak 25 mg/gün/haftada bir dozu ile 12 hafta boyunca kullanılmış; Crohn Hastalığı'nda %83, ülseratif kolitte %70 oranında klinik cevap sağladığı belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada hastalarda ilk bir yıl içinde, sırasıyla %44 ve %30 oranında relaps olmadığı gösterilmiştir (6). 6-MP'e cevap vermeyen hastaların bir kısmının da, haftalık subkutan uygulanan metotreksat tedavisiyle remisyonu girdikleri saptanmıştır (44). Metotreksatın yan etkileri ise, lökopeni, hepatit, hepatik fibrozis, pnömoni, kusma ve diyaredir (6,42).

Sayılan her üç immüno-supresif ilacın önemli dezavantajı, etkilerinin geç başlamasıdır (6,42). Ancak, bir diğer immüno-supresif olan siklosporin A'nın etkisi hızlıdır. Etki 1-3 hafta içinde başlar (12). Erişkin yaş grubunda intravenöz olarak kullanıldığı takdirde, şiddetli ülseratif kolitli ve Crohn Hastalığı olan olgularda %80 oranında cevap alınmıştır. İnterlökin-2 ve 4 üretimini, T helper ve sitotoksik lenfositlerin aktivasyonunu önler (40). Siklosporinin yan etkileri hepatotoksisite, nörotoksisite, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, hirsutizm, dişeti hiperplazisi, baş ağrısı ve parestezilerdir (12).

Antibiyotikler

Ülseratif kolitte antibiyotikler spesifik indikasyonlar dışında kullanılmazlar (1). En önemli endikasyon ise toksik megakolon gelişmesidir.

Crohn Hastalığı'nda antibiyotiklerin en önemli kullanım endikasyonu intraabdominal sepsis ve abses tedavisidir. Bu amaçla en sıklıkla tercih edilen ilaç metronidazol'dür. Yapılan çalışmalarla, 800 mg/gün dozu ile metronidazol kullanımının, 3 g/gün dozu ile sulfosalazin kullanımı ile, özellikle de kolona sınırlı hastalıklarda, aynı etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur (6,42). Ayrıca bağırsak rezeksiyonundan hemen sonra metronidazol başlandığında anostomotik rekürrensini geciktirdiği de bilinmektedir (1). Bu ilacın en önemli yan etkisi %20-50 sıklıkla görülebilen periferik nöropatidir. Son zamanlarda erişkin yaş grubunda siprofloksazin de kullanıma girmiş olmakla birlikte, büyüme plakları üzerindeki olumsuz etkileri nedeni ile çocukluk yaş grubunda kullanımı sınırlıdır (40).

Antidiyareik İlaçlar

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan erişkinlerde, "irritabl bağırsak hastalığı" sık görüldüğü için, bu hastalarda gelişen bağırsak koliklerinin destekleyici tedavisinde antidiyareik ilaç kullanılabilir (42). Ancak çocukluk yaş grubunda kullanılması genellikle tercih edilmezse de loperamid ve lomotilin nadiren kullanılabilirliği belirtilmektedir (1).

Nutrisyonel Tedavi

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında enteral ve parenteral yollarla nutrisyonel destek tedavisi, özellikle malnütrisyonu olan hastalarda, sıklıkla kullanılmaktadır (36). Ülseratif kolitli hastalarda bağırsakları dinlendirmenin hastalığın gidişini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Aktif hastalıkta total parenteral beslenme ve bağırsak dinlendirilmesinin remisyonu sağlamada %60-80 oranında etkili olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi, bu yaklaşımın etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (1,42). Relapslar sırasında az rezidü bırakan, protein ve kalori içeriği zengin yiyecekler önerilirse de, hastada anoreksi belirgin ise, yiyecekler serbest bırakılmalıdır.

Ülseratif kolitte daha az sıklıkta (%10) görülmesine rağmen Crohn Hastalığı'nda malnutrisyon sıktır. Bu nedenle hastaların güncel vücut ağırlığına göre değil, ideal "boya göre ağırlık" parametresi gözönünde bulundurularak alması gereken enerji hesaplanmalıdır.

Total parenteral nutrisyon uygulaması, hastaların nutrisyonel durumunu düzeltebilir (40). Ayrıca geceleri nazogastrik tüple beslenme de, hem günlük aktiviteleri engellemediği hem de büyümeyi devam ettirdiği için önerilebilir (40,42). Bu amaçla, elementer formulalar 40-80 kcal/kg/gece dozu ile kullanılabilir. Nutrisyonel tedaviye verilen yanıtta hastalığın şiddeti önemli bir faktördür.

Elementer diyet uygulaması, ince bağırsak epiteli için gerekli olan glutaminin sağlanmasını, yağ asitlerinden az miktarda eikosanoid üretimini ve bağırsaktaki bakterilere daha az antijenik cevap verilmesini sağlar (42). Tedaviye en az yanıt veren grup, distal tutulumu olan olgulardır. Crohn Hastalığı'nda diğer standart medikal tedavilere ek olarak nutrisyonel tedavi uygulanması, remisyonun sağlanmasında çok kıymetlidir (40,42). Nazogastrik sonda ile beslenme, parenteral beslenmeden daha ucuz olduğu ve daha az yan etki görüldüğü için tercih edilmelidir. Süt yüksek kalori, kalsiyum ve protein kaynağı olduğu için kesilmemelidir (40). Şiddetli ileal hastalığı olan veya ileal rezeksiyon yapılan hastalarda, böbrekte okzalat taşı gelişme riski mevcuttur. Yağ malabsorpsiyonu sonucunda emilmeyen yağ asitleri kalsiyuma bağlanırlar ve serbest okzalat emilerek idrarla atılır (40). Bu nedenle bu hastalar okzalat ve yağdan fakir diyetten fayda görürler (40).

Destekleyici Tedavi

Uzun süre steroid kullanan hastalarda tedaviye, D vitamini ve kalsiyum da eklenmelidir (1). Sulfosalazin kullananlarda folik asit, ileal rezeksiyon yapılanlara yağda eriyen vitaminler verilmelidir (42). Kronik ağrıya bağlı depresyon gelişenlerde ise, antidepressan kullanılmalıdır. Hastalarda narkotiklerden kaçınmak, toksik megakolonun bulgularını suprese etmesi ve hastalarda alışkanlık yapmasının önlenmesi açısından önemlidir. Laktoz intoleransı gelişenlerde laktaz enzim desteği yapılmalıdır (40).

Cerrahi Tedavi

Crohn Hastalığı'nda cerrahi yöntem "kür" anlamında tedavi sağlamaz (1). Bu nedenle cerrahi komplikasyonların tedavisinde başvurulmalıdır. İleal striktürler veya lokal abseler en sık cerrahi endikasyonlardır, fakat hastalarda sıklıkla rekürrens meydana gelmektedir. Çok yoğun medikal ve nutrisyonel tedaviye rağmen Crohn hastalarında büyüme geriliği sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu tip prepubertal veya erken puberte dönemindeki çocuklarda cerrahi tedavinin anlamlı bir şekilde büyümeyi arttırdığı görülmüştür (45).

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında acil laparotomi endikasyonları akut batın tablosu, masif hemoraji, perforasyon, fulminan kolit veya toksik megakolon gelişmesidir (1,40). Elektif şartlarda yapılacak cerrahi girişim endikasyonları ise, steroid bağımlılığı, immunsupressiflere intolerans, displazi, malignite, uzun süreli hastalık ve remisyonun sağlanamamasıdır.

Gelecekte Kullanılacak Tedaviler

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılabilecek ajanlar ve yöntemler üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Lenfosit aferezisi, spesifik lenfosit popülasyonunun inhibisyonu, anti-enflamatuvar sitokinlerin (interlökin 10 ve 11) veya mediatörlerin kullanılması, intravenöz immunglobulin bunlar arasında sayılabilir. Ayrıca, anti-TNF antikoları, butirat lavmanları, antisense oligonukleotitler ve interferon regülatuvar proteinlerinin kullanımı ile ilgili yapılmış çalışmalar vardır. Ancak klinikte pratik uygulamaya henüz girmemişlerdir (1,12,42).

KAYNAKLAR

1. Hyams JS. Crohn's Disease. In: Wyllie R, Hyams JS eds. Pediatric Gastrointestinal Disease 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1999: 401-18.
2. Ulshen M. Inflammatory bowel disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin MA eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1996: 1080-7.
3. Goulet O. Inflammatory bowel disease in children. Rev Prat 1998; 48:403-9.
4. Dady IM, Thomas AG, Miller V, Kelsen AJ. Inflammatory bowel disease in infancy: an increasing problem. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996; 23:569-76.

5. Arslan D, Patıroğlu TE, Turan C. Dokuz aylık bir infantta ülseratif kolit. III. Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Kongresi Özet Kitabı, Ankara, 1998: 10.
6. Seidman E. Inflammatory bowel disease. In: Roy CC, Silverman A, Alagille D eds. Pediatric Clinical Gastroenterology, 4th ed. Missouri: Mosby, St. Louis, 1995: 417-93.
7. Kirschner BS. Ulcerative colitis in children. In: Lebenthal E ed. The Pediatric Clinics of North America, Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 43:235-54.
8. Ülker A, Parlak E, Dağlı U, Tezel A, Alkım C, Şahin B. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Turk J Gastroenterol 1999; 10(1):55-9.
9. Satsangi J, Parkes M, Jewell DP, Bell JI. Genetics of inflammatory bowel disease. Clin Sci 1998; 94:473-8.
10. Hyams JS. Crohn's disease in children. In: Lebenthal E ed. The Pediatric Clinics of North America, Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 43:255-77.
11. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Etiology and Pathogenesis. Gastroenterology 1998; 115:182-205.
12. Markowitz JF. Ulcerative Colitis. In: Wyllie R, Hyams JS eds. Pediatric Gastrointestinal Disease, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 419-33.
13. Griffiths AM. Inflammatory bowel disease. Nutrition 1998; 14:788-91.
14. Lisby G, Andersen J, Engback K, Binder K. Mycobacterium paratuberculosis in intestinal tissue from patients with Crohn's disease demonstrated by a nested primer polymerase chain reaction. Scand J Gastroenterol 1994; 29:923-9.
15. Satsangi J, Landers CJ, Welsh KI, Koss K, Targan S, Jewell DP. The presence of antineutrophil antibodies reflects clinical and genetic heterogeneity within inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 1998; 4:18-26.
16. Gürakan F, Koçak N, Ozen A, Yüce A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Turkish children with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2000; 95(4):1095.
17. Vecchi M, Bianchi MB, Calabresi C, Meucci G, Tatarella M, de Franchis R. Long-term observation of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody status in ulcerative colitis patients. Scand J Gastroenterol 1998; 33:170-3.
18. Sendid B, Quinton JF, Charrier G, Goulet O, Cortot A, Grandbastien B, Poulain D, Colombel JF. Anti-saccharomyces cerevisiae mannan antibodies in familial Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1998; 93:1306-10.
19. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, Charrier G, Targan SR, Colombel JF, Poulain D. Anti-saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. Gut 1998; 42:788-91.
20. Kjeldsen J, Lassen JF, Brandslud I, Schaffalitzky MOB. Markers of coagulation and fibrinolysis as measures of disease activity in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 1998; 33:637-43.
21. Kuboyama S. Increased circulating levels of interleukin-1 receptor antagonist in patients with inflammatory bowel disease. Kurume Med J 1998; 45:33-7.
22. Collins CE, Rampton DS. Review article: platelets in inflammatory bowel disease-pathogenetic role and therapeutic implications. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11:237-41.
23. Saltık IN, Ozen H, Gürakan F, Yüce A, Koçak N. Frequency of thrombophilic abnormalities in Turkish children with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2000; 95(9):2395.
24. Inaba T, Mizuno M, Ohya S, Kawada M, Uesu T, Nasu J, Takeuchi K, Nakagawa M, Okada H, Fujita T, Tsuji T. Decay accelerating factor (DAF) in stool specimens as a marker of disease activity in patients with ulcerative colitis (UC). Clin Exp Immunol 1998; 112:237-41.
25. Balzano A, Bove A, Leonardi E, Bevilacqua N, Grande G, Ascierio PA, Castello G. The soluble interleukin-2 receptor as an indicator of clinical evolution in patients with ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 9:173-7.
26. Sobajima J, Ozaki S, Uesugi H, Osakada F, Shirakawa H, Yoshida M, Nakao K. Prevalence and characterization of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (P-ANCA) directed against HMG1 and HMG2 in ulcerative colitis (UC). Clin Exp Immunol 1998; 11:402-7.
27. Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. Digestion 1997; 58:176-80.
28. Seibold F, Mork H, Tanza S, Muller A, Holzhuter C, Weber P, Scheurlen M. Pancreatic autoantibodies in Crohn's disease: a family study. Gut 1997; 40:481-4.
29. Bousvaros A, Zurakovski D, Fishman SJ, Keough K, Law T, Sun C, Leichtner AM. Serum basic fibroblast growth factor in pediatric Crohn's disease. Implications for wound healing. Dig Dis Sci 1997; 42:378-86.
30. Van Oostayen JA, Wasser MN, van Hogezaand RA, Griffioen G, Biemond I, Lamers CB, de Roos A. Doppler sonography evaluation of superior mesenteric artery flow to assess Crohn's disease activity: correlation with clinical evaluation, Crohn's disease activity index, and alpha 1-antitrypsin clearance in feces. AJR Am J Roentgenol 1997; 168:429-33.
31. Kutlu T, Çullu F, Erkan T, Gülcan EM, Göksel S, Doğuşoy G, Tümay GT. Çocukluk çağında enflamatuvar bağırsak hastalığı. III. Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Kongresi Özet Kitabı, Ankara, 1998: 5.
32. Rath HC, Andus T, Caesar I, Scholmerich J. Initial symptoms, extra-intestinal manifestations and course of pregnancy in chronic inflammatory bowel diseases. Med Klin 1998; 93:395-400.
33. Omidı CJ, Siegfried EC. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis preceding pyoderma gangrenosum and occult ulcerative colitis in a pediatric patient. Pediatr Dermatol 1998; 15:435-8.
34. Unsal E, Eroglu Y, Buyukgebiz B, Kupelioglu A, Çevik NT. A case of juvenile ankylosing spondylitis and Crohn's disease. Turk J Pediatr 1997; 39(2):277-80.

- 35.Saha MT, Ruuska T, Laippala P, Lenko HL. Growth of pre-pubertal children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998; 26:310-4.
- 36.Tremaine WJ, Sandborn WJ. Practice guidelines for inflammatory bowel disease:An instrument for assessment. Mayo Clin Proc 1999; 74:495-501.
- 37.Isbister WH, Hubler M. Inflammatory bowel disease in Saudi Arabia: presentation and initial management. J Gastroenterol Hepatol 1998; 13:1119-24.
- 38.Rubio CA, Befrits R. Colorectal adenocarcinoma in Crohn's disease: a retrospective histologic study. Dis Colon Rectum 1997; 40:1072-8.
- 39.Pardi DS, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Alexander GL, Balm RK, Gostout CJ. Acute major gastrointestinal hemorrhage in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc 1999; 49:153-7.
- 40.Mascarenhas MR, Altschuler SM. Treatment of inflammatory bowel disease. Pediatrics in review 1997; 18: 95-8.
- 41.Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. BMJ 1955; 2:1041-8.
- 42.Hanauer SB. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 1996; 334:841-7.
- 43.Kader HA, Mascarenhas AP, Stouffer NO, Baldassano RN. Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 28:54-8.
- 44.Mack DR, Young R, Kaufman SS, Ramey L, Vanderhoof JA. Methotrexate in patients with Crohn's Disease after 6-mercaptopurine. J Pediatr 1998; 132:830-5.
- 45.McClain BI, Davidson PM, Stokes KB, Beasley SW. Growth after gut resection for Chron's Disease. Arch Dis Child 1990; 65:760-2.