

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) hakkındaki ilk bilgiler 18. yüzyıl da düzenli olarak bildirilmeye başlamıştır. 1909 yılında Hawkins Ülseratif Kolit'i (ÜK), 1917 yılında Crohn ve Oppenheimer ; Crohn Hastalığı'nı (CH) modern anlamda tanımlamışlardır. Ancak bu dönemdeki bilgilerimiz "CH için terminal ileuma lokalize inflamatuvar karekterli olduğu" gibi son derece sınırlı idi. 20. yüzyılın ilk yarısından itibaren İBH'nın sistemik özellikler gösterdiğinin farkına varılmıştır. Genetik, moleküler biyoloji , immunoloji gibi dallarda olağan üstü gelişmeler sonucu İBH'nın gastrointestinal sistem dışı (ekstraintestinal) belirtileri daha iyi anlaşılmış ve sınıflandırılmıştır.

EKSTRAİNTESTİNAL BELİRTİLER NEDİR ?

ÜK ve CH temel olarak gastrointestinal sistemi (GİS) ilgilendiren hastalıklardır. İBH'ı ile ilişki kurulabilen, başlıca iskelet, eklem, cilt, göz , vasküler gibi alanlarda ortaya çıkan bulgulara ekstraintestinal belirtiler (EİB) adı verilir. Bu bulgular hastalığın klinik aktivitesi ile ilişkili olabileceği gibi, ondan tamamen bağımsız olabilir. Hatta örneğin ÜK olgularında hastalıklı bölgenin ortadan kaldırılması (total kolektomi) hastalığın aktivitesi ile ilişkisiz ekstraintestinal bulguları (EİB) etkilemez. Hastalığın aktivitesi ile ilişkili olanlar (ör ; çevresel eklem bulguları vb.) temelde yatan hastalığın remisyona girmesi ile düzelir. Bazıları (ör ; primer sklerozan kolanjit gibi) barsak hastalığı ortaya çıkmadan yıllar önce gelişebilir. Karaciğer, safra yolları ve pankreas bezi gibi GİS ekleri de İBH seyri esnasında hastalığa katılabilir. İBH'nın klinik gidişi esnasında gelişen safra taşı, genito-üriner bulgular, amiloidoz ve malabsorbsiyona bağlı metabolik sonuçlar da bazı klinisyenlerce EİB olarak değerlendirilmektedir. EİB'in varlığından söz etmek için, İBH tanısının kesin olması, steroid, 5-ASA türevleri, immunsupresan ilaçlara ait yan etkilerin iyi tanınması, Behçet, vaskülitler ve Yersinia, Campylobacter gibi sistemik belirtiler ortaya çıkabilecek infeksiyon hastalıklarının elimine edilmesi gerekmektedir.

Geniş hasta serilerinde EİB toplam sıklığı % 25 - 36 arasında değişmektedir. Olguların ¼ 'ünde birden fazla (multipl) EİB bir arada olabilir. En sık karşılaşılan; eklem - cilt - göz üçlüsüne ait bulgulardır. EİB daha çok CH'da görülür. CH ile ilişkili EİB kolon tutulumlu olgularda daha fazla rastlanır. Bu olguların yaklaşık % 20'sinde perianal hastalık mevcuttur.

EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR'ın NEDENİ

Çeşitli farklı mekanizmalarla EİB gelişimini açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlar ;

1. Bakteriyel antijenler ; İBH'da intestinal luminal antijenlere artmış bir geçirgenlik söz konusudur.

İmmun sistem ile karşılaşan bakteriler yada bakteriyel ürünler (lipopolisakkaridler, formile oligopeptidler, peptidoglikanlar) inflamatuvar bir reaksiyona yol açar. Bakteriyel yapılar ile ortak antijenik yapıları taşıyan biliyer ağaç, sinovyum, cilt, göz gibi ekstraintestinal alanlara immunolojik reaksiyon gelişir ve klinik tablolar ortaya çıkar. Belli genetik yükü taşıyan bireylerde daha spesifik EİB ortaya çıkabilir. Örneğin HLA B 27 doku grubu taşıyan bireylerde aksiyal artropatiler ortaya çıkabilir.

2. "Cryoprotein"ler ; CH ve ÜK olgularında nekrotik cilt lezyonları bulunan olgularda saptanmıştır.

Ancak diğer EİB'da kriyoproteinler saptanamamıştır.

3. İmmun kompleksler ; Serum hastalığı bulguları ile EİB'in benzerliği dikkate alındığında patogeneizde immün komplekslerin rolü olabileceği düşünülmüştür. Kolonik epitelde 40 kDA'luk bir antijenin komplemanı aktive ettiği bulunmuştur. Aktive olmuş kompleman komponentleri direkt hasar oluşturmamasına karşın, nötrofil, mast hücresi gibi hücreleri ortama çekerek nonspesifik doku hasarı yaratırlar.

İBH'da EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR

Aktivite ile ilişkisi kesin olanlar Genellikle aktivite ile ilişkili

Periferel artropati Pyoderma gangrenosum

Eritema nodosum Anterior üveit

Episklerit
Ağızda aftöz ülserler
Yağlı karaciğer

Aktivite ile ilişkisiz Nadir EİB
Sacroileitis Perikardit
Ankilozan spondilit Sweet's sendromu
Primer sklerozan kolanjit

İSKELET SİSTEMİ BULGULARI

İBH'da en sık görülen EİB artrittir. Olguların % 20'sinde tesbit edilir. Kolitik, enteropatik artrit ve aksiyal artropati olmak üzere iki değişik biçimde bulunur.

Colitic arthritis , İBH'nın kolonu tutan formlarında (ÜK, granülomatöz kolit gibi) çok daha sık görülür. Genellikle büyük eklemlerin gezici artritisi şeklindedir. En sık diz, dirsek, ayak bileği, kalça tutulur. Birden fazla eklem tutulabilir. Tutulan eklem ağrılı, şiş, inflame görünümündedir. Genellikle genç erişkinlerde görülür. Cins ve hastalığın yaşı ile ilişkisi yoktur. Ancak hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir. Kendi kendini sınırlar, 6 –12 hafta sürer. Sekel bırakmadan iyileşir. Cilt ve oküler lezyonlarla birlikteliği olabilir. Periferik artrit, iritis ve eritema nodosum triadı (üçlüsü) özellikle çocuklarda saptanır. İBH'nın tedavisi ile yakınmalar ortadan kalkar. Ancak yüksek doz steroid kullanan olgularda artrit semptomları ortaya çıkabilir. Bu olgularda steroid dozu azaldığında artrit semptomları ortadan kalkar.

Aksiyal artropatiler ; ankilozan spondilit ve izole sakroileit olmak üzere iki formdadır. Ankilozan spondilit İBH olgularının % 2 - 6 'sinde bulunur. Başka bir açıdan ifade edilir ise tüm ankilozan spondilitli hastaların % 10 - 20'sinde ÜK saptanır. Erkeklerde daha fazla görülür. Ancak kadınlar olguların % 40'ını oluşturur. Yavaş gidişlidir. Hastalığın aktivitesi ile ilişkisizdir. İBH'nın ortaya çıkışından yıllar önce tesbit edilebilir. Sırt ağrısı, sabah tutukluğu, siyalji, hareket kısıtlılığı ve özel vucut postürü klinik bulgulardır. Aort kapağı yetersizliği ve A - V ileti bozuklukları görülür. HLA B27 doku grubu taşıyan hastalarda daha sık rastlanır.

İzole sakroileitis ; İBH olguların yaklaşık % 3'ünde görülür ve asemptomatik olabilir. Spondilartrite ilerlemez. HLA B27 doku grubu ile ilişkisi yoktur. Aksiyal artropati tedavisinde ; ekzersiz programları, salisilatlar ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar yararlı olabilir.

Clubbing (çomak parmak), ağrısız el ve ayak parmaklarının uç bölgelerinde çomaklaşmadır. Genellikle baş parmandan başlar,simetriktir. İBH'da hastalığın aktivitesi ile ilişkili olup, remisyon dönemlerinde geriler. CH ile daha fazla birliktelik gösterir.

Hipertrofik osteoartropati ; çomaklaşma, periostosis, yeni kemik oluşumu,sinovit ve otonomik disfonksiyon (avuç içi ve ayak tabanlarında terleme)ile giden bir tablodur. Ayrıca omurgada, ellerde, kollarda, bacaklarda künt ağrı tabloya eşlik eder.CH ile daha fazla birliktelik gösterir. Hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir.

Osteoporoz ve osteomalasi ;Daha çok uzun süreli kortikosteroid kullanımı, hareketsizlik, sigara içilmesi, ince barsak hastalığı ve ince barsak rezeksiyonlarının sonucu olarak ortaya çıkar. Bu nedenle EİB'dan çok metabolik sonuç olarak kabul edilmelidir. Yaygınlığı hakkında tam bir rakam vermek olanaksızdır. Ayrıca postmanpozal dönemdeki kadınlarda östrojen düzeyinde azalmalarda osteopeni'ye katkıda bulunmaktadır. İBH'da daha çok kemiğin mineralizasyon bozukluğu yani osteoporoz görülür. Klinik bulgu olarak genellikle sırt ağrısı, omurgada çökme kırıkları, kifozis ile kendini gösterir. İBH olgularının serum Ca++,fosfor, idrarda Ca++, alkalen fosfataz düzeyleri takip edilmeli, kemik mineral dansitogramları çekilmelidir. Tedavide ; hastanın yaşam biçiminde değişiklik , ekzersiz önerileri, sigarayı bırakma, güneş ışığı ile daha fazla temas, postmanapoz dönemindeki kadınlara östrojen desteği gerekir. Ayrıca hastanın beslenmesini düzenlemek, kalsiyum, fosfor, K vitamini , florür desteği yapmak gereklidir.

CİLT ve MUKOZA BULGULARI

Oral lezyonlar ; aftöz stomatit en sık rastlanan EİB'dandır. Dilde, yumuşak damakta, yanak mukozasında görülür. CH'da daha sık olup, hastalığın aktivitesi ile paralellik gösterir. Hastalık remisyona girdiğinde silinirler. Bazen kortikosteroidli topikal ajanlar tedavide kullanılır. CH olguların çok az bir bölümünde oral mukozanın granülomatöz tutulumu olabilir.Ancak çok nadirdir.

Dermatolojik bulgular ; İBH olgularında 40'tan fazla cilt bulgusu bildirilmiştir. Eritema nodosum , pyoderma gangrenosum en sık görülen cilt bulgularıdır. Eritema multiforme, ekzema ve ürtiker daha az sıklıkla görülür.

Eritema nodosum ; Aslında eritema nodosum bir çok sistemik hastalık gidişinde ve ilaç kullanımı olarak belirmektedir. ÜK olgularının % 4'ünde , CH'nın % 15'inde saptanır. Çocuklarda en sık görülen ekstraintestinal bulgudur. Hastalığın aktivitesi ile yakın ilişkisi vardır, ama hastalığın şiddeti ile ilişkisizdir. Bazen aktiviteden hemen önce saptanabilir. Genellikle periferik artropati ile birliktelik gösterir. Karakteristik olarak tibia ön bölgede bulunur. Ciltten kabarık , duyarlı,kırmızı renkte, birkaç cm boyutunda, günler içinde rengi solan, kahverengine dönerek kaybolan cilt lezyonudur. Histolojik olarak vaskülit şeklindedir. İBH'nın tedavisi ile ortadan kalkar. Özel bir tedavi gerektirmez.

Pyoderma gangrenosum ; ÜK 'te CH'na göre çok daha sık olarak tesbit edilir. Ancak çok sık EİB değildir, tüm kolon tutulumlu hastaların ancak %2'sinde görülür. Tesbit edilen olguların çoğunda barsak hastalığı aktif olmasına rağmen, aktivite ile tam bir ilişki ortaya konamamıştır. Çünkü pyoderma gangrenosum kolektomi sonrası bile gelişmektedir. Pyoderma genellikle uzun süreli barsak hastalığı olan olgularda saptanmaktadır. Travmaya açık bölgelerde daha sık gelişmektedir. Alt ekstremitelerde, yüzde ve oral kavitede,özellikle alt dudakta kutanöz ülserasyon olarak başlar. Daha sonra genişler, derinleşir, kenarları ilerler, ortası nekrotikleşir ve infekte olur. Tedavide, topikal yada sistemik steroidler, immunsupresan ilaçlar kullanılabilir. Kolektomin'nin hastalık üzerine etkisi tam belli değildir.

Metastatik CH ; Ciltte nonkazeifiye granülomlar görülebilir. Bu lezyonlar eritematöz nodüller,plaklar ya da ülserler şeklinde görülebilir. Lezyonlar yüz,kollar,alt ekstremiteler, vulva da yerleşebilir. Tedavisinde sistemik steroidlerden yararlanır.

OKULER (GÖZ) BELİRTİLER

İBH'ında göz bulguları % 5 - 8 arasında tesbit edilmektedir. Hastalar gözde yabancı cisim hissi, ağrı, ışığa duyarlılık,görme azalması ile hekime başvururlar. Tain direk inspeksiyon, yarık lamba muayenesi, fundoskopi, fluorescense anjiyografi ile koyulur. Çocuk yaş grubunda erişkinlere göre biraz daha sıktır (% 6.2). Çocuklarda daha çok CH ile ilişkili ve kolon lokalizasyonu olgularda saptanır. Aktivite ile tutarlı bir ilişkisi yoktur.

Episklerit ; daha çok CH'da ve % 3-4 oranında saptanır. Semptomlar genellikle hafif olup, gözde yanma,duyarlılık ve kaşıntı hissi ile birliktedir. Hastalığın aktivitesi ile ilişkili olup, topikal steroidlere iyi yanıt verir.

Üveit ; çok daha ciddi bir belirtidir. % 0.5 - 3 arasında saptanır. Kolonik hastalığa öncülük edebilir, hastalığın aktivitesi ile ilişkili olabilir. Artrit, stomatit ve eritema nodosum ile birlikte olabilir. Bazı hastalar belirtisiz olsa da baş ağrısı,görmede bulanıklaşma klinik bulgularıdır. Yarık lamba ile muayenede ön kamarada inflamatuvar değişiklikler görülür. İBH'nın tedavisi, topikal steroidler ve skloplejikler ile tedavi edilir.

CH'da spesifik keratopati görülebilir. Ayrıca yağda eriyen vitaminlerden A vitamininin malabsorbsiyonuna bağlı olarak gece körlüğü, göz yaşı eksikliği, kronik steroid kullanımına bağlı katarakt ve glukom saptanabilir.

BRONKOPULMONER BELİRTİLER

İBH ile ilişkili pulmoner patolojiler son derece seyreklerdir. Sıklığı hakkında veri yoktur. ÜK olgularında CH'na göre daha sık saptanmıştır.

1. Fibrozing alveolitis ; daha çok 5-ASA kullanımı ile ilişkilidir.
2. Pulmoner vaskülitis
3. CO2 diffüzyon kapasitesinde azalma en sık rastlanan patolojilerdir.

Literatürde iki olguda histopatolojik olarak pyoderma gangrenosum görüntülü pulmoner bulgular saptanmıştır. Hastalarda tedaviye yanıtız kronik prodüktif , bazen kuru öksürük, dispne ve plöretik ağrı saptanır. Pulmoner bulgular ile hastalığın aktivitesi arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir.

PERİKARDİT

Çok nadir olarak saptanır. 5- ASA, steroid kullanımı gereğinde perikardiyosentez uygulanır.

VASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

İBH olgularında hem arteriyel hem de venöz trombus riski artmıştır. Otopsi serilerinde % 39 gibi yüksek bir rakam bildirilmesine karşın klinik bulgu verel olgu sayısı % 1 - 3 oranındadır. Genellikle derin venöz trombus ya da pulmoner tromboembolizm bildirilmiştir. Genellikle CH'da ve aktif hastalık ile birlikte dir. Serebrovasküler, koroner, mesenterik, periferik arteriyel ve venöz trombus saptanabilir.

İBH'da tromboembolik olaylara eğilimi arttıran faktörler ; dehidratasyon, uzun süreli hareketsizlik yanında vaskülitik değişiklikler ve İBH'nın kendi doğasından gelen değişikliklerdir. İBH'da aktif dönemde trombositoz gelişmektedir. Ayrıca Antitrombin III, protein S gibi doğal antikoagülanlar azalmakta, faktör V, VII ve VIII aktivitesi artmakta, bazı olgularda antifosfolipid antikoları pozitifleşmektedir.

ÜROGENİTAL KOMPLİKASYONLAR

Genitoüriner komplikasyonlar arasında metabolik nedenli üriner trakt taşları ve inflamatuvar komplikasyon olarak retroperitoneal abse, fibrozis ureteral obstrüksiyon ve fistül oluşumu sayılabilir.

Nefrolitiasis ; Böbrek taşı CH'da % 6 - 18 gibi yüksek sıklıkta, özellikle ileal hastalığı olan ya da bu bölgesi rezeke olan olgularda görülür. ÜK olgularında böbrek taşı yaklaşık % 2 -3 sıklıkta görülür. Genellikle kalsiyum oksalat, daha az sıklıkla ürat taşları saptanır. İnce barsak nedenli malabsorbsiyon kolona artmış serbest oksalat gelişine neden olur. Özellikle inflame kolondan emilen oksalat böbrekte taşlara neden olur.

Gastrointestinal sistemden büyük miktarda sıvı kaybı sonucu idrar asidifikasyonu artar ve ürat taşlarına eğilim ortaya çıkar. Ayrıca diyare, üriner Na atılımı azalması, Na emilim bozukluğu, uzamış yatak istirahati, uzun süreli kortikosteroid kullanımı da taş gelişimine katkıda bulunur.

Böbrek taşlarından korumak için ; oral sıvı alımı teşvik edilmeli, eğer aşırı sıvı kaybına neden olan diyare var ise antidiyarekiler kullanılmalı, üriner kanal enfeksiyonları hemen tedavi edilmelidir.

İBH'da ayrıca renal amiloidoz, kronik interstisyel böbrek hastalığı, tartışmalı da olsa glomerulonefrit gelişebileceği bildirilmiştir. Bunların bir kısmı hastalığın kronikliği ile ilişkili iken bir bölümü de 5 - ASA gibi tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olabilir.

Obstrüktif ve inflamatuvar olaylar özellikle CH'da retroperitonu etkileyerek hidroüreter ve hidronefroza neden olmaktadır. Üreteral obstrüksiyon inflamatuvar olayın ortadan kalkması ile gerileyebilmektedir. Eğer persiste eden inflamatuvar bir süreç mevcut ise cerrahi girişim düşünülebilir.

Mesane ve genital komplikasyonlar CH'da uzun yıllardır bilinmektedir. Hastalıklı barsak alanından direk fistülleşme nedeniyle ortaya çıkar. İdrar sıklığında artma , idrar yanması, pnömatüri, fekal materyelin idrarla ya da vaginadan boşalması ile kendini belli eder. Uterusun mekanik engelleyici etkisi nedeniyle mesane fistülü daha çok erkeklerde izlenmektedir. Tedavide , yoğun antibiyotik kullanımı, antiinflamatuvar tedavi ve düzeltici cerrahi girişimler yapılmaktadır.