

Crohn Hastalığının Patolojik Özellikleri

Süha Göksel

Acıbadem Hastanesi (Maslak) Patoloji Bölümü, İstanbul

Özet

Crohn hastalığı patolojik ve klinik bir kavram olarak 1932'de yayınlanmış olmasına rağmen ve günümüze değin patogenezi saptamak amacıyla çok yoğun çabalar harcanmasına karşın, hala nedeni bilinmeyen bir hastalıktır. Diğer taraftan Crohn hastalığı, hastalar bazında oldukça heterojen bir tablo oluşturmaktadır. Viyana sınıflaması temel alındığında, hastalar fenotipik olarak 24 alt grubu ayrılmaktadır. Sonuç olarak Crohn hastalığı hem klinik hem de patolojik açıdan bir problem olarak önümüzde durmaktadır. Bu makalede patolojik bulgu ve patolojik tanı üzerinde en son görüş birliği oluşturulmuş durumlar ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nın bu alandaki deneyimi birlikte tartışıldı.

Anahtar kelimeler: Crohn hastalığı, patoloji, inflamatuvar barsak hastalığı

Cerrahpaşa Tıp Derg 2009; 40: 103-120

The pathologic features of the Crohn's disease

Abstract

Despite that Crohn's disease has first been published as a pathologic and clinical entity in 1932, and enormous progress has been made in understanding its pathogenesis since then, there still remain unknown aspects of its etiology. Furthermore Crohn's disease is a heterogeneous entity with, for example, 24 phenotyping subgroups according to the Vienna classification. Hence Crohn's disease is still a problematic area in both the clinical and pathological terms. In this review, the recent consensus reached on the pathologic findings and diagnosis of Crohn's disease is discussed, combined with the experience of the Pathology Department of the Cerrahpaşa Medical Faculty.

Key words: Crohn's disease, pathology, inflammatory bowel disease

Cerrahpaşa J Med 2009; 40: 103-120

Crohn hastalığı (CH), idiopatik inflamatuvar barsak hastalığı (İİBH) grubu içinde tanımlanmış olan iki hastalıktan biridir. Tarihsel olarak daha önceleri de benzer tabloların tanımlanmış olmakla birlikte, literatürde legal olarak yerini 1932'de almıştır [1]. Ülseratif kolit (ÜK)'in tanımı göreceli olarak daha eskidir [2]. Tanımları açısından asrını tamamlamamış olsalar da, sürekli devam eden çok disiplinli çalışmalara rağmen oldukça eski bu iki hastalık hala "nedeni bilinmeyen" sıfatını korumaktadır. Bir grup hastada ise CH ile ÜK arasında ayırıcı tanı yapılamamakta ve bu grup için indeterminate kolit kavramı kullanılmaktadır [3]. Bu makalede esas olarak CH'nin patolojik özellikleri, bugüne kadar patoge-

nezinde rol oynadığı düşünülen durumlar ve patolojik ayırıcı tanısı üzerinde durulacaktır.

Geçmişten Günümüze "Klinikopatolojik İşbirliği" Kurgusu Çerçevesinde Crohn Hastalığı Patolojisinin Kısa Tarihi

Literatürde birçok makalede CH'nin ilk tanım tarihi olarak Burill B. Crohn ve arkadaşlarının 1932'deki yayını gösterilir. Her ne kadar yaşamı boyunca Dr. Crohn bu hastalık için asla kendi ismini kullanmamış olsa da günümüzde küresel olarak kabul görmüş bir eponimdir [4]. 1932'de JAMA'da yayımlanmış olan bu makaleye baktığımızda 3 isim görülür: BB Crohn (gastroenterolog), L Ginzburg (cerrah) ve GD Oppenheimer (patolog) [1]. O günden günümüze taşınan klasik bilgi, bir hastaya CH tanısı koyabilmek için klinik, endoskopik, histo-

Alındığı Tarih: 01 Ekim 2008

Yazışma Adresi (Address): Prof. Dr. Süha Göksel

Acıbadem Hastanesi, Patoloji Bölümü

Maslak - İstanbul

e-posta: gokselc@superonline.com

lojik, radyolojik ve/veya biyokimyasal incelemelerin bir arada değerlendirilmesi gerekliliğidir [5]. Bir başka deyişle hiçbir veri tek başına CH tanısı için yeterli olmadığı gibi, CH ile ilgili anatomopatolojik bilgiler de multidisipliner bir birikim ile geliştirilmiştir.

1907-1908 tarihlerinde Mount Sinai Hastanesinde patoloji internisi olduğunu ve tüm otopsilerin asistanlığını yaptığını anlatan Crohn, bir çok konuşmasında ve yazısında Dr. Emanuel Libman'ın otopsilerin barsaklarını ne kadar titizlikle incelediğini ve kaydettiğini vurgular [6]. Güçlü bir patoloji temeli olduğu anlaşılan Crohn, Ginzburg ve Oppenheimer'ın kendisinden bağımsız ancak eş zamanlı titiz çalışmalarının bu alana getirdiği katkıları yinelerken, CH'nin morfolojik bulgularının patoloj-cerrah birlikteliği ile tesbit edildiğini anlatır. Bu tarihi tarihi bildirisini New Orleans'da sözlü olarak "Terminal İleit" adıyla sunulduğunda, tartışmacılardan Dr. Bargen'in "rejyonel ileit" terimini önermesi ile hastalığın adını değiştirdiklerini bildiren Crohn, rejyonel ileitin tanısının esas olarak radyolojik bulgular ile konulduğunu sürekli vurgulayarak Marshak'ın (radyolog) da ekibin ayrılmaz bir parçası olduğunu gösterecektir [7-9].

Zamanın akışı içinde "ileokolit", "ileojejunit" [10], rektal komplikasyonlar, non-granülomatöz ve akut formlar, "granülomatöz kolit-segmental kolit, duodenum tutulumu gibi CH'nin ağızdan-anüse tutulumu ve eşlik eden diğer organ patolojileri tanımlanmaya devam ederken, aslında barsak duvarında görülen makroskopik ve mikroskopik patolojik bulgular açısından 1932'den bu güne çok büyük bir değişiklik yaşanmamıştır [9-16]. Ancak bu bulguların hastalığın tanısında ve ayırıcı tanısındaki ağırlığı ve gücü, tartışmasız bir şekilde, yeterli değildir.

Aşağıda detaylı olarak tanımlayacağımız patolojik bulgulara geçmeden önce, rejyonel ileitin kendi süreci içinde, "kronik interstisyel enterit" tanımını ilk kez ortaya koyduğu bildirilen ve bir cerrah olan Dalziel ile Polonyalıların günümüzde de kullandıkları eponim biçimiyle "Crohn-Lesniowski hastalığı"na adını veren Lesniowski unutulmamalıdır [17,18].

Crohn Hastalığının Klasikleşmiş Patolojik Özellikleri ve "Kanıtı Dayalı" ECCO-Viyana Görüşbirliği Raporu

CH'nin patolojik özellikleri, yukarıda da vurgulandığı gibi, rezeksiyon materyalinin patolojik incelemesi, peroperabl cerrahi gözlem ve radyolojik bulgularla birlikte tanımlanmıştır. Daha sonra hastalara erken tanı koyma çabaları ve endoskopik yöntemlerin gelişmesiyle birlikte endoskopik biyopsi materyalindeki mikroskopik bulguların anlamlılığı üzerinde durulmuştur. Bu izlek doğrultusunda öncelikle rezeksiyon materyalinde değerlendirilebilecek bulgular ve sonra endoskopik biyopsi materyalindeki bulgular üzerinde durulacaktır. Bütün özellikler, Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu (ECCO) tarafından, ardışık toplantılarla geliştirilmiş olan kanıtı dayalı görüşbirliği raporundaki veriler ile birlikte irdelenecektir [5].

Makroskopik Bulgular

CH'nin bilinen klasik makroskopik özellikleri Tablo 1'de, ECCO görüşbirliğinde yer alan tanıtısal bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir.

CH'de sindirim kanalında senkron veya metakron farklı segment tutulumu önemli özelliklerden biridir.

Tablo 1. Crohn hastalığının makroskopik özellikleri.

- Sindirim kanalında atlayan lezyonların varlığı. Hastalıklı segmentlerin arasında tamamen sağlıklı alanlar bulunur.
- Erken dönemde aftöz ülserler
- Barsak uzun eksenine paralel dere yatağı gibi lineer ülserler
- Fissür şeklinde ülserler. Bunların derinleşmesiyle fistüller (batın boşluğuna, diğer barsak segmentlerine, diğer komşu organlara)
- Ülserler arasında kalan mukozada kaldırım taşı görünümü
- Ülser ve fissür kenarlarında psödopolipler
- Duvarda fibrozise bağlı kalınlaşma
- Duvar kalınlaşması olan bölgelerde lümen daralma
- Mezenter yağ dokusunun barsak duvarı üzerine (antimezenterik bölgeye doğru) tırmanması-sarılması
- Mezenter lenf düğümlerinde büyüme

Birden fazla segmentin senkron tutulumu “atlayan lezyonlar” olarak tanımlanır. Hastalıklı segmentlerin arasında tamamen sağlıklı alanlar bulunur.

Tablo 2. ECCO Görüşbirliği- Crohn hastalığı tanısında makroskopik özellikler [5].

- İleal hastalık*
- Rektum tipik olarak korunmuştur
- Birleşen, derin, lineer ülserler. Aftoid ülserler.
- Derin fissürler
- Fistüller
- Yağ dokusunun barsağı sarması*
- Atlayan lezyonlar (segmental hastalık)
- Kaldırım taşı görünümü
- Barsak duvarının kalınlaşması
- Striktürler

* Diğer özelliklerle karşılaştırıldığında, Crohn hastalığı tanısı için tipik fark gösteren özellik

En erken gelişen makroskopik lezyon *aftöz ülserler*dir ve tamamen nonspesifik bir bulgudur (Şekil 1). Tipik olarak ilerlemiş bir hastalıkta, barsak uzun eksenine paralel dere yatağı gibi *lineer ülserler* görülür. Lineer ülserler genellikle barsağın mezenterik bölgesinde yerleşir. Ancak birbirine paralel olarak diğer bölgelerde olabilir (Şekil 2). *Fissür* şeklinde ülserler sık görülen bulgulardır. Makroskopik incelemede bunları saptayabilmek için hastalıklı segmenti antimezenterik bölgeden açtıktan sonra barsak duvarına sagittal kesitler yapmak yararlıdır. Ekmek dilimler gibi yapılan bu kesitlerde mezenterik tarafa doğru değişik derinlikte fissürler bulunabilir. Barsak duvarını gererek ve arkadan ışık vererek incelediğimizde perfore fissürleri kolaylıkla görmek olasıdır. Fissürlerin derinleşmesiyle *fistüller* (batın cildine, batın boşluğuna, diğer barsak segmentlerine, diğer komşu organlara) gelişir. Diğer organlar ile hastalıklı segment arasındaki yapışıklıklar fibroinflmatuar süreç ile de gelişebileceğinden, fistül varlığı ve yolu yukarıda tanımlanan biçimde araştırılabilir.



Şekil 1. Aftöz ülserler.



Şekil 2. Lineer ülserler.

Ülserler arasında kalan mukozada genellikle *kaldırım taşı görünümü* olur (Şekil 3). Ülseratif kolitte görüldüğü kadar sık ve çok olmamakla birlikte CH'de de ülser ve fissur kenarlarında *psödopolipler* sık görülür.

Olay ilerledikçe hastalıklı segmentte mukoza tamamen soyulmuş gibi dümdüz bir görünüm alabilir (Şekil 4).

Duvarda *fibrozise bağlı kalınlaşma*, duvar kalınlaşması olan bölgelerde *lümende daralma* çok önemli



Şekil 3. Mukozada kaldırım taşı görünümü.



Şekil 4. Mukozada soyulmuş görünüm.

makroskopik özelliklerden biri olup, CH'nin tarihinde ilk radyolojik bulguları oluşturan patolojidir. Duvar kalınlaşmasının olduğu bölgede barsak duvarının direnci arttığı için, longitudinal olarak açıldığında masaya serilip yayılmaz ve tipik *kurşun boru-bahçe hortumu* görünümünü korur (Şekil 5).

Mezenter yağ dokusunun barsak duvarı üzerine (antimezenterik bölgeye doğru) tırmanması-sarılması önemli özelliklerden biridir (Şekil 5-6). ECCO görüşbirliği raporunda, CH tanısı için bu bulgunun tanısız (prediktif) değerinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir [5].

Her olguda saptanmasa da *mezenter lenf düğümlerinde büyüme* eşlik eden bulgulardandır (Şekil 5).



Şekil 5. Duvar kalınlaşması, lümen daralması, bahçe hortumu-kurşun boru görünümü. Mezenter yağ dokusunun tırmanması, lenf düğümlerinde büyüme.

Mikroskopik Bulgular

CH'nin mikroskopik özellikleri Tablo 3'de, ECCO görüşbirliğinde yer alan cerrahi materyalde tanısal önemi olan mikroskopik bulgular Tablo 4'de gösterilmiştir [5]. Bu paralelde İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalında ardışık olarak tanı konulup takip edilen, 2001-2004 tarihleri arasında barsak rezeksiyonu yapılan 26 Crohn tanılı hastanın bulgularına dayalı gözlemler de sunulmuştur [19].

Tablo 3. Crohn hastalığının mikroskopik özellikleri.

• Transmüral iltihabi infiltrasyon
• Derinliği değişen ülserler.
• Fissür(yarık) biçiminde ülserler, özellikle damarların barsak duvarına girdiği yerlerde gelişiyor. Fistüller olabilir.
• Mukozada mikst iltihabi infiltrasyon
• Kriptlerde pilorik (antral) metaplazi. İnce barsak tutulumunda hemen her zaman mevcut. Kalın barsakta çekumda ileoçekal valve yakın alanlarda görülüyor. Daha distalde gelişmiyor.
• Muskularis mukozada diffuz ve/veya nodüler kalınlaşma, duplikasyon
• Submukozada ve subserozada daha belirgin olmak üzere tüm duvar katlarını tutan fibrozis
• Submukozada fibromusküler obliterasyon
• Tüm duvar katlarında lenfoid foliküller şeklinde kronik iltihabi infiltrasyon. Muskularis proprianın hemen üstünde ve hemen altında lineer, inci dizisi gibi dizilim yapması tipik. Özellikle submukozada lenf düğümü yapısı oluşumuna kadar ilerleyen bir lenfoid hiperplazi olabiliyor.
• Granülomatöz iltihap. Nekrozuz, kazeifikasyon nekrozunun olmadığı granülomlar. Genellikle birleşme eğilimi yok. Granülomlar Peyyer plaklarında ve lenfoid foliküllerde sık görülüyor.
• Lenfanjiektazi. Submukozada ve subserozada daha sık görülüyor.
• Nöronal hiperplazi. Submukozada ve subserozada daha sık görülüyor. Mikroskopik nöromlar gelişebiliyor.
• Daraltıcı ve tıkaçıcı nitelikte vaskülopati görülebilir. Granülomatöz vaskülit olabilir.
• Lenf düğümlerinde granülomatöz lenfadenit, reaktif hiperplazi, fibrozis ve regresyon gibi çeşitli durumlar görülebilir.

Transmüral iltihabi infiltrasyon hem CH'nin doğasını anlatan, hem de ÜK ile ayırıcı tanısı açısından önemi olan ve bilinmesi gereken bir özelliktir. CH'de mukozada lenfosit ve plazma hücrelerinin artışı, *eozinofillerin artışı* ve nötrofil infiltrasyonu ile oluşan mikst bir iltihabi reaksiyon görülür. Mukozadaki lenfosit ve plazma hücre artışı genellikle ÜK'de görüldüğü kadar yoğun değildir. Nötrofillerin varlığı hastalığın aktivasyonunu tanımlamak açısından değerli bulunmaktadır. Bizim bulgularımıza göre mukozadaki iltihabi reaksiyon olarak en sık görülen bulgu yoğun eozinofil artışıdır. Lamina propriada yoğun eozinofil artışı özellikle ileumdan yapılan endoskopik biyopsilerde patolojik yorum açısından değerli bir bulgu gibi görünmektedir.

CH'de tüm duvar katlarında *lenfoid foliküller* şeklinde kümeleşen kronik iltihabi infiltrasyon olur (Şekil 6). Lenfoid foliküllerin derin submukozada-muskularis proprianın hemen üstünde ve hemen altında-subserozada lineer, inci dizisi gibi dizilim yapması tipiktir. Özellikle submukozada, sinüsleri ile birlikte tipik lenf düğümü yapısı oluşumuna kadar ilerleyen bir lenfoid hiperplazi olabilir.

Granülomatöz iltihap CH'nin önemli tanı koydurucu özelliklerinden biridir (Şekil 7). Batılı kaynaklarda CH'de granülom görülme oranı %50-%70 arasında de-

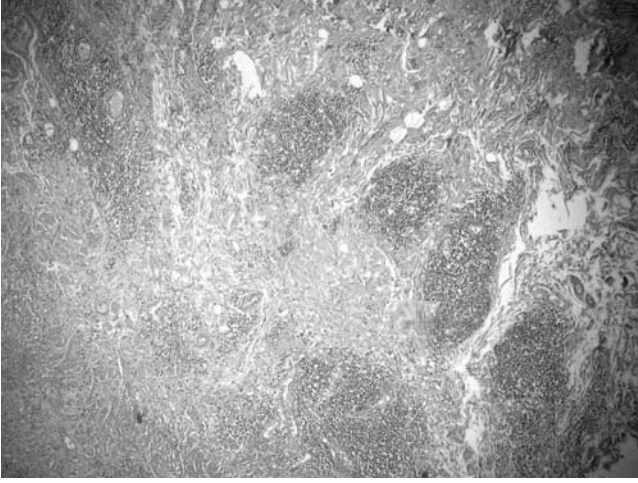
Tablo 4. ECCO Görüşbirliği- Cerrahi materyalde Crohn hastalığı tanısında mikroskopik özellikler [5].

• Transmüral iltihap*
• Kümeler (agregat) oluşturan iltihabi patern, transmüral lenfoid hiperplazi*
• Submukozada kalınlaşma (fibrozis-fibromusküler obliterasyon ve iltihap ile genişleme)
• Fissürler
• Sarkoid granülomlar (lenf düğümlerini de içeren)*
• Barsak sinir sisteminde anormallikle (submukozada sinir liflerinde hiperplazi ve ganglionitis)*
• Göreceli olarak değişikliğe uğramamış epitelyum- müsün korunmuş (goblet hücreleri genellikle normal)
* Diğer özelliklerle karşılaştırıldığında, Crohn hastalığı tanısı için tipik fark gösteren özellik

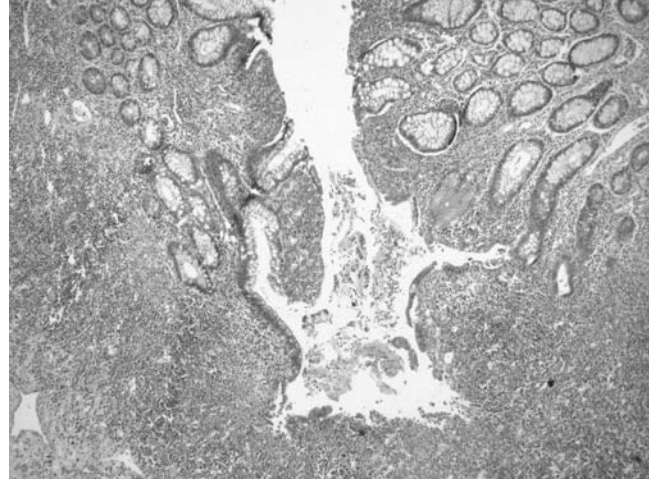
ğişmektedir. Bizim olgularımızda bu oran çok daha az olup %30'dur [19]. Granülomlar genellikle nekrozsuz, özellikle de kazeifikasyon nekrozunun asla olmadığı granülomlardır. Genellikle birleşme eğilimi göstermezler. Peyer plaklarında ve barsağın doğal, kendi lenfoid foliküllerinde sık görülür.

Ülserler CH'nın değişmez patolojik özelliklerinden biridir. Derinlikleri değişiktir. Aftöz ülserler mukozanın içinde veya yüzeysel submukoza içinde sınırlıdır (Şekil 8). Lineer ülserler ve makroskopik olarak mukozanın soyulmuş gibi görüldüğü alanlarda ülser tabanı submu-

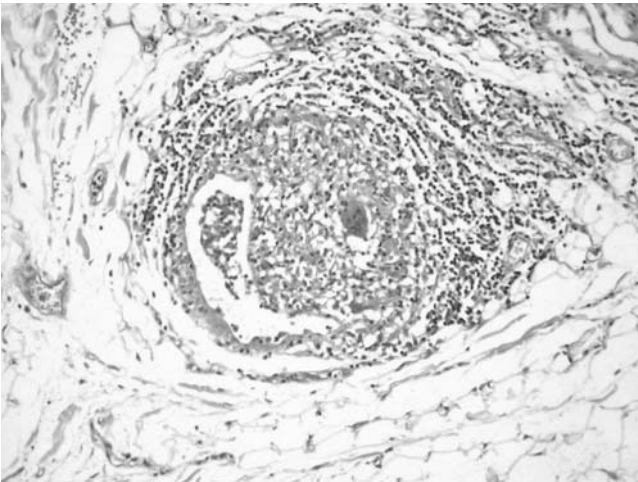
kozaya iner, muskularis propriaya dayanabilir hatta musküler tabakayı da içine alabilir. Fissürler yarık biçiminde ülserler olup çeşitli derinlik seviyeleri gösterir (Şekil 9). Perfore olabilir ve başka organlara fistül oluşturabilir. Fissürlerin çevresi histiosit ve yabancı cisim dev hücrelerinden zengin bir mikst iltihabi reaksiyon veya granülasyon dokusu ile çevrelenir. Fissür (yarık) biçiminde ülserler, özellikle damarların barsak (duvarına girdiği yerlerde gelişir ve bu hizada barsak duvarını katettiği bölgede, okluziv vaskülopati görülme olasılığı da vardır.



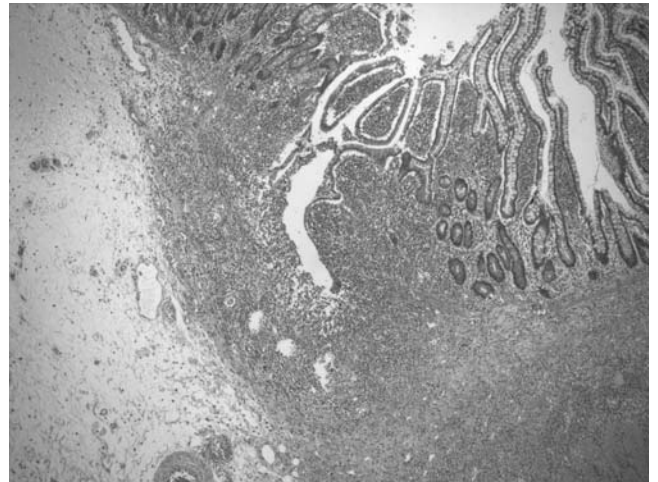
Şekil 6. Duvar katlarında lenfoid folikül şeklinde iltihabi infiltrasyon.



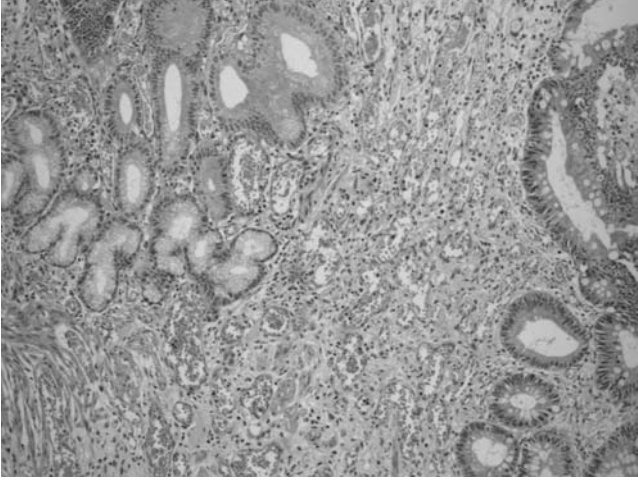
Şekil 8. Aftöz ülser mikroskopisi.



Şekil 7. Lenf damarı ile yakın ilişki gösteren, nekrozsuz granülom.

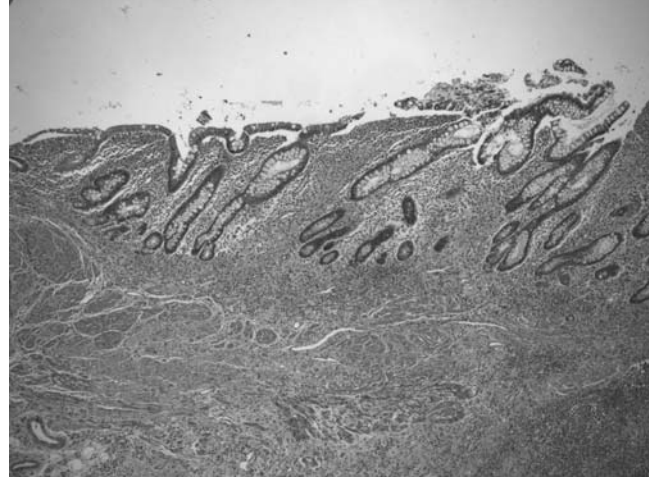


Şekil 9. Fissür şeklinde ülser, tabanında nekrozsuz granülom varlığı.



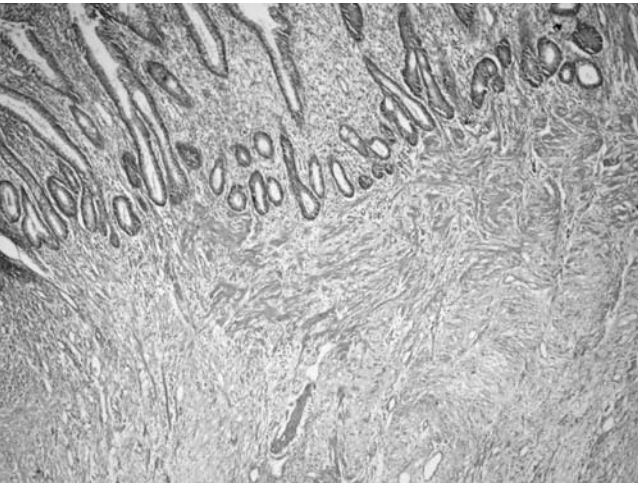
Şekil 10. Kriptlerde pilorik (antral) metaplazi.

CH'de iltihabi reaksiyona eşlik eden yapısal değişikliklere baktığımızda, mukozada villus ve kript zararı mevcuttur. Villuslar iltihabi hücre infiltrasyonu ve yüzey epitel zararı ile genişler, kısalır ve küntleşir. Villus tepelerinde lamina propriada artmış küçük damar kesitleri ve fibroblastik aktivite ile birlikte fibrovasküler bir görünüm olabilir. Kriptlerde distorsiyon, goblet hücre kaybı, kriptit ve kript apseleri ÜK'de görülen kadar difüz ve çarpıcı olmasa da özellikle ülseröz lezyonlara komşu alanlarda ve multifokal olarak görülebilir. Kriptlerde görülen *pilorik (antral) metaplazi* ilginç olarak ince barsak tutulumunda hemen her zaman mevcuttur

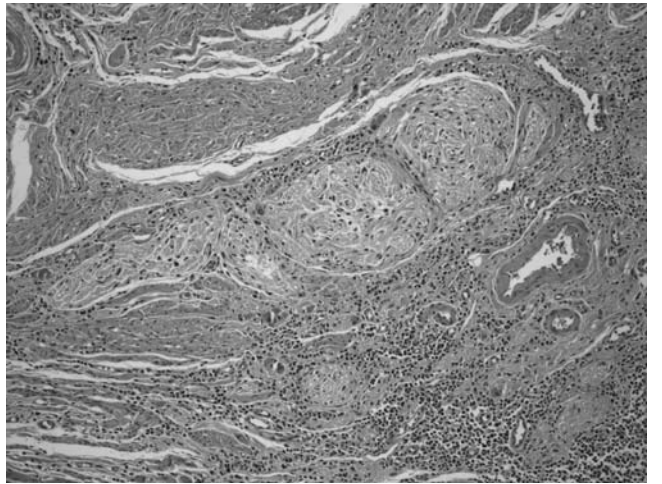


Şekil 11. Muskularis mukozada kalınlaşma ve çok tabakalı görünüm.

(Şekil 10). Kalın barsakta çekumda ileoçekal valve yakın alanlarda görülebilmekle birlikte daha distal kalın barsakta rastlanmamaktadır. Literatürde pilorik metaplazinin ülserle komşu mukozada görüldüğü vurgulanmakla birlikte, bizim olgularımızın rezeksiyon materyalinde makroskopik olarak normal görülen bölgelerde de saptanmış olup, muskularis mukoza kalınlaşması ile birlikte belki de CH'nın erken bulgularından biridir. Ayrıca yine bizim serimizde ileum endoskopik biyopsilerinde eozinofil artışından sonra en sık görülen bulgudur [5]. Endoskopik biyopsilerde pilorik metaplazi görülmesi kronik bir ileit varlığını işaret etmesi açısından çok



Şekil 12. Submukozada fibromusküler obliterasyon.



Şekil 13. Nöronal hiperplazi.

önemlidir. Mukozada kript tabanlarında bazal fibrozis de yine kronik süreci gösteren önemli bir bulgudur.

Muskularis mukozada kalınlaşma sindirim kanalının her yerinde kronik iltihabi hastalıklarda görülebilen bir bulgudur (Şekil 11). CH'de de diffüz ve/veya nodüler paternde kalınlaşma, duplikasyon hemen her rezeksiyonda görülür.

Fibrozis CH'de duvar kalınlığını oluşturan esas elemandır. Submukoza ve subserozada daha belirgin olmak üzere tüm duvar katlarını tutar. Submukozada sadece kollajenizasyon ile karakterize bir fibrozis görülebileceği gibi daha sık olarak hiperplastik düz kas liflerini de içeren fibromusküler bir kalınlaşma olur. *Fibromusküler obliterasyon* olarak tanımlanan bu alanlarda periferik sinir hiperplazisi de sıklıkla vardır ve beklide fibronöromusküler obliterasyon terimi lezyonu daha iyi tanımlayabilir (Şekil 12). Musküler tabakada intersitisyel fibrozis daha sık görülür, ancak muskularis proprianın internal tabakasını ya da tamamını ortadan kaldıran masif fibrozis şeklinde de olabilir. Fibrozisin en belirgin olduğu diğer bölge subserozadır. Antimezenterik alanda bu çok belirgin değildir. Subserozal fibrozis esas olarak mezenterik yanda, subseröz-mezenterik yağ dokusunun yerini alarak yayılır. İleoçekal açıda bu çok abartılı olup, barsak duvarına komşu ve duvar dışı bir kitle biçiminde görülebilir. Özellikle ileoçekal açıda bu fibrotik alanın sıklıkla fissürler içerdiği görülür.

Lenfanjektazi CH için sık vurgulanmış bir bulgudur. Submukozada ve subserozada daha sık görülür. Submukozadaki fibrozis veya fibromusküler obliterasyon içinde kolaylıkla gözden kaçabilir, ancak dikkatli bir gözlem ile de kolaylıkla saptanır. Yine mezenterik yanda, subserozada sık görülür. Makroskopik incelemede hastalısız görünen alanlarda da mikroskopik olarak lenfanjektazi saptanabilir.

Nöronal hiperplazi önemli özelliklerden biridir (Şekil 13). Hem periferik sinir hiperplazisi hem de ganglionlarda ganglion hücre hiperplazisi biçiminde görülebilir. Periferik sinir hiperplazisi lenfanjektaziye benzer şekilde submukozada ve subserozada daha sık görülür.

Yine ileoçekal açıda, subserozada hem sayıca artmış hem de kalınlıkları artmış ve grup oluşturma eğiliminde periferik sinirler olabilir. Bazı vakalarda durum o kadar çok abartılı bir hal alırki mikroskopik nöromlar gelişebilir. Bizim serimizde 3 olguda nörom oluşumu saptandı [19].

Ganglionit Crohn hastalığı için göreceli yeni terimlerden biridir. Rezeksiyon materyalinde ganglionit saptanması hastalık nüksünü işaret eden önemli bulgulardan biri olarak güncelliğini korumaktadır [5,20]. Bizim serimizde myenterik plexus iltihabi fissürlerin çevresinde sık gözlenen bir bulguydu. 2 olguda da, CH dışında özgün bir durum olarak bildirilen eozinofil infiltrasyonu ile karakterize eozinofilik ganglionit görüldü [21].

Lenf düğümlerinde büyüme CH için önemli bir bulgu gibi görülmekle birlikte lenfadenomegali görülmeyen vakalar da az değildir. Lenf düğümlerini büyüten durum genellikle reaktif hiperplazidir. *Granümatöz lenfadenit* de görülebilir. Kendi serimizden edindiğimiz ilginç bir deneyim de şuydu: barsak duvarında granümatöz iltihap saptanan vakalarda lenf düğümlerinde granümatöz iltihap olmayabilir ya da tersi barsak duvarında granümatöz iltihabın olmadığı vakalarda da granümatöz lenfadenit görülebilir. Bir başka ilginç bulgu da hastalarda her zaman lenfadenomegali olmaması ve hatta mikroskopik olarak lenf düğümlerinin fibroz kapsülünde kalınlaşmayla birlikte, lenfoid dokuda regresyonun olabileceği idi.

Literatürde CH'de *mezenter damarlarında daraltıcı ve tıkaçıcı nitelikte çeşitli vaskülopatilerin* görüldüğü 1960'lı yıllardan beri tanımlanmakla birlikte 2007 Viyana ECCO-görüş birliği raporunda vaskülopatiden hiç bahsedilmemektedir [22,23]. CH'da granümatöz vaskülit de görülebilmektedir [24]. Bizim ardışık olgu grubumuzda tıkaçıcı vaskülopati %50 ve aşırı daraltıcı nitelikte vaskülopati %30 olguda saptandı.

Crohn Hastalığında Patolojik Tanı

CH tanısında tek bir altın standart yoktur. Tanı klinik değerlendirme ve endoskopik, histolojik, radyolojik

ve/veya biyokimyasal incelemelerin sonuçlarıyla birlikte sağlanır [5]. Bu bağlamda rezeksiyon öncesi, hastaların endoskopik biyopsilerinin patolojik incelemesi ile ancak yukarıda tanımlanan bütünlüğe bir katkı sağlanabilir. Patolog zaman zaman klinisyenin ve hatta hastanın tanı için umut bağlanan tek yol olduğu yönünde ağır baskıları yaşasa da kendi sınırlarını iyi bilmeli, ancak bu sınırlar içinde üst düzeyde gayret göstermeyi de ihmal etmemelidir.

ECCO 2000 yılından itibaren, 20 ayrı Avrupa ülkesinin uzmanları ile yapılan ardışık toplantılarla, tüm bulgu ve yayınların değerliliğini bilimsel olarak ölçümüyle bir görüş birliği oluşturmuştur [5]. Bu rapora göre endoskopik inceleme sırasında rektum ve ileum dahil olmak üzere her hastadan seviyeli biyopsi alınması ve her seviyeden minimum 2 olmak üzere multipl biyopsi önerilmektedir. Fulminan kolitli hastalarda da her bölgeden en az 2 örnek önerilmektedir.

Biyopsi patolojiye gönderilirken, hastanın yaşı, hastalık süresi, tedavinin tipi ve süresinin patologa muhakkak bildirilmesi gereklidir. Doku örneklerinin hızlı ve doğru fiksasyonu şarttır.

Patolojik incelemede dokunun uygun koşullarda takibi ve parafin bloklara doğru gömülmesi çok önemli olup, hafif dereceli ve fokal lezyonların varlığında her bir doku örneği çok sayıda kesitler yapılarak incelenmelidir.

Endoskopik biyopsilerin mikroskopik incelemesinde fokal kronik iltihap, yamasal kronik iltihap, fokal kript düzensizliği ve granülom tanısı destekleyen bulgular olarak desteklenmiştir. Bu bulgularla birlikte düzensiz villus yapısı ileum biyopsilerinde katkı sağlayabilir. Eğer ileit kolit ile devamlılık gösteriyorsa tanı değeri yüksektir.

Cerrahi materyalin patolojik incelemesi için önerilenlere gelince, rezeksiyonun tercihen açıldıktan hemen sonra fotoğrafının çekilerek sistematik olarak incelenmesi ve bulguların kaydedilmesi ilk sırada yer almaktadır. Barsak segmenti açılmadan önce dış yüzden incelenip bulgular kaydedildikten sonra, eğer tümöral

bir kitle varsa onu kollayarak, barsağın antimezenterik bölgeden açılması önerilmektedir. Rezeksiyonlar için, doku örneklemede önerilen bir sayı olmamakla birlikte, ileum, appendiks ve lenf düğümlerinin muhakkak örneklenmesi, sadece lezyonlu alanların değil, makroskopik olarak lezyon görülmeyen alanlarında birlikte ve sistematik olarak örneklenmesi önerilmektedir.

Gerek endoskopik biyopsilerde gerek rezeksiyon materyalinde hangi bulgular ya da ne kadar bulgu görülürse Crohn tanısına gidileceği sorgulanmıştır. Rezeksiyon materyalinde granülom görülüyorsa Tablo 4'de görülen özelliklerden, en az 3 özelliğin olması gerekliliği; granülom görülüyorsa en az eşlik eden diğer 2 özelliğin varlığı en çok kabul gören kriter olmuştur. Aynı yaklaşım endoskopik biyopsilerin mikroskopik incelemesi için de önerilmiştir.

Displazi ve intraepitelyal neoplazi araştırılması ve tanısı için ÜK için önerilen kriterlerin uygulanması, hem endoskopik biyopsilerde hem de rezeksiyonların patoloji raporunda aktivasyon ile ilgili bilgi verilmesi gerekliliği vurgulanmıştır.

Geçmişten Günümüze Crohn Hastalığının Etyopatogenezinde Kümülatif Toplam

Tarihi makalede CH etyolojisini açıklayacak bilinen bir predispozan faktör olmadığı bildirilmiştir [1]. Sonraları alerjik nedenler, penetrasiyona yol açmayan batın travmaları, psikosomatik nedenler üzerinde durulmuştur [8]. Özellikle BB Crohn viral etyoloji üzerinde çok durmuş ancak bunu destekler kanıt saptanamamıştır [6]. CH ve alerjik etyopatogenez 1950'li yıllardan bu yana yürürlükte ve araştırma konusudur [25,26]. CH'nın karakteristiği olan granümatöz iltihap ile başlayan etyolojide ve patogenezde immunolojik reaksiyonların rolü üzerindeki araştırmalar sayısız olup, aşırı immun reaksiyonlardan immünyetmezliğin rolüne kadar geniş bir yelpazede incelenmiştir [27-30]. Teknolojinin ve genetik mühendisliğin ilerlemesiyle CH hakkında çok şey bulunmuş ve çok yol katedilmiş olmakla birlikte, patogenezin aydınlanması, tanı yaklaşımları ve

yeni tedavi modelleri geliştirilmesinde çok yararlı olan sayısız çalışmalara karşı, ortak yargı CH'nin nedeninin hala bilinmediğidir.

Alerji tabanlı çalışmalarda tanıda eozinofilik infiltrasyonun yeri sağlaştırırken, günümüzde CH tedavisinde elementer diyetin önemi üzerinde çok durulmuş olmuştur [26-31].

CH, ÜK ile birlikte *ailesel* bir hastalıktır. 1932'den sonraki ilk 20 yıl içinde CH'nin ailesel olduğu kabul edilmişti [8]. Epidemiyolojik olarak CH'nin önemli bir oranında ailesel hikayenin varlığı, ikizlerde veya aile üyelerinin birinde ÜK olması yönünde birçok ülke ve araştırma grubunun sonuçları, hem CH-ÜK'in ayrılmaz bütünlüğünü korudu hem de ailesel yani genetik yatkınlığı güçlendirdi. Ancak bu çalışmalar bir yandan da her hastada bu aile ilişkisinin olmadığını gösterdi.

Genetik çalışmaları özetleyecek olursak, HLA-DR ilişkilerinin araştırılmasıyla alevlenen bu süreç İİBH ile ilişkilendirilen 2 genin tanımlanması ve bu hastalık grubu üzerindeki rollerinin araştırılmasıyla devam etmektedir [28,29,30]. Birinci gen 2001 yılında tanımlanmıştır ve 16. kromozomda, IBD1 lokusunda bulunan NOD2 (nuclear type binding oligomerization domain 2) genidir, sonradan CARD15 (c-terminal caspase recruitment domain 15) olarak isimlendirilmiştir. Makrofajlar, dendritik hücreler, barsak epitel hücreleri ve Paneth hücrelerinde bulunduğu saptanan bu gen antijen tanımlanmasında ve proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonu ile nükleer faktör kapp B'nin (NFκB) serbestleşmesinde önemli rolü olan bir proteini kodlar. Bu genin hemen yakınındaki LRR (leucine-rich repeat) bölgesinin de bakteri antijenlerinin tanınmasında rolü olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla NOD2/CARD15 ve LRR bölgesindeki mutasyonlar sonucu bir dizi savunma bozukluğu gelişecektir. Bununla birlikte bu genlerde mutasyon CH olanlarda %27-39, ÜK olanlarda %12-14, normal kontrollerde ise %14-16 arasında saptanmıştır. Crohn hastalığından sorumlu tutulan ikinci gen ise 5. kromozomda IBD5 lokusunda bulunan, OCTN1 ve OCTN2 (organic cation transporters) adlı, hücre mem-

branından karnitin ve diğer maddelerin taşınmasını sağladığı düşünülen proteinleri kodlayan genidir. CH olanlarda bu iki proteinden birinde mutasyon görülme sıklığı %53, sağlıklı kontrollerde ise %23 oranında bulunmuştur.

Bütün bu araştırmaların birikimi sonucu CH patogenezinde birbiriyle örtüşen 3 ana başlık kurgulanmıştır: *Genetik yatkınlık*, *mukoza immün sistemi* (immünregülasyonda ve barsak epitel hücrelerinin bariyer işlevinde bozukluk sözkonusudur) ve *çevresel tetikçiler* (normal barsak florasını kapsayan lüminal bakteriler veya infeksiyonları, bakteri ürünleri de olabilen peptidoglikanları içerir). İmmün yanıt genel olarak doğumsal (innate) ve adaptif olarak sınıflanacak olursa, yukarıda tanımlanan genetik anormallikler sonucu CH'da her iki yanıt sistemi de bozulur. Barsağın doğal immün yanıtı, epitel bariyeri, makrofajlar ve antijen sunan dendritik hücreler üzerinden ve nötrofil aktivasyonu ile giden bir yanıt olup saatler içinde gelişir. Adaptif immün yanıt ise B ve T hücreleri üzerinden antikor oluşumu ve efektör T hücrelerinin gelişmesine yol açan ve günler içinde süregiden bir yanıttır. NOD2/CARD15 defekti söz konusu olduğunda makrofajlar lüminal bakterileri etkisiz hale getiremeyip, CD4+ efektör T hücreleri aracılığı ile iltihaba yol açar. Öte yandan aynı defektin söz konusu olduğu epitel hücreleri lüminadaki peptidoglikanlara karşı defensin üretimi yapamaz, kimokin sekresyonu bozulur ve epitel bariyerini aşan peptidoglikanlar T hücreleri üzerinden efektör bir yanıt ve iltihabın gelişmesine yol açar. Yine aynı defektin olduğu antijen sunan hücreler(dendritik hücreler) bakteri veya bakteri ürünleri(peptidoglikanlar) ile karşılaştıklarında, bu antijenik yapıları sundukları CD4+ T hücrelerinde homeostatik ve düzenleyici bir yanıt yerine iltihaba yol açan kuvvetli bir efektör yanıt geliştirirler.

Peki, bu genetik mutasyonların saptanmadığı Crohn hastalarında patogenezi nasıl olmaktadır? Günümüz itibariyle buna bir yanıt oluşturabilmek için literatür araştırıldığında alternatif bulmak çok zor değildir. Yalnız biraz genetikten uzaklaşmak ancak moleküler çalışmalardan geri durmamak gerekir.

Kronik iskemisi ve nöronal patolojiler: Kalın barsağın kronik iskemisi, nedenleri ve barsakta oluşturduğu morfolojik değişiklikler açısından oldukça iyi tanımlanmış olup, özellikle yaşlı insanlarda ülseratif kolit ile ayırıcı tanı yapılması gerektiği neredeyse klasik bir bilgi haline gelmiştir [32,33]. Daha sonra literatürde vaka sunumu biçiminde genç erişkinlerde görülen iskemik kolit yayınları ortaya çıkmaya başlamıştır [34]. İnce barsak iskemisinde ise büyük damar tıkanıklıklarına bağlı ve infarktüsle sonuçlanan akut durumlar ile kronikleşmeye bağlı striktür gelişmesine ilişkin yayınlar olmakla birlikte “kronik iskemik enterit” terimi ve kavramı pek kabul görmüş bir durum değildir.

CH’de vasküler patolojilerin olabildiği ilk radyolojik olarak tanımlanmıştır [22]. CH etyolojisinde “tam olmayan damar tıkanıklıklarının- aşırı daralma-“ rolü üzerinde durulmuş, radyolojik olarak bazı hastalarda vasa rektalarda tam tıkanıklık saptanmıştır [35,36]. Barsak duvarına en yakın damarlar olan vasa rekta patolojileri yanı sıra, İİBH’da büyük damar patolojileri de bildirilmiştir [37]. Wakefield ve ark. [38] multifokal infarktüslerin CH patogenezindeki yerini, sigara ve oral kontrseptiv kullanımı ile CH ilişkisinin yine iske mi süreci üzerinden rolünü, CH’da granülomatöz vaskülitin sıklığını [24,39,40] gösterirken, bu grup içinde yer alan RE Pounder patogenezinde iskemisinin yani mezenter kan akımının rolünü incelemiştir. Yine aynı grup ince barsakta mezenterik lineer ülser oluşumunda özellikle vasa rekta patolojisini, rezeksiyon ve otopsi materyalinde radyolojik bulgular ve ince diseksiyon ile çok detaylı bir biçimde ortaya koyar [41]. Zaman içinde mezenterik damarlarda görülen vaskülitler ile sistemik ve/veya periferik vaskülitlerin CH ile birlikteliğine ilişkin yayınlar sıklaşır [41,42]. Vaskülit dışında diğer daraltıcı ve tıkanıcı damar patolojilerine bağlı, İİBH’ni taklit eden iskemik barsak hastalıklarının bildirilme oranı artar [43-46]. Yine İİBH’ni taklit eden, damar patolojisi olmasa da hipoksiye yol açan durumlara bağlı barsak iskemisi vakaları tanımlanır [47].

Bu arada Behçet hastalığında intestinal tutulumun özellikleri saptanıp yayınlanmaya başlamıştır [48,49].

İntestinal Behçet hastalığında CH’da görülen longitü dinal-lineer ülserler deşifre edilir [50]. Radyolojik olarak CH ve intestinal Behçet hastalığının enteroklizis bulgularının benzerliği çarpıcıdır [51]. Behçet hastalarında da aynı Crohn hastalarında olduğu gibi serolojik ve genetik bir heterojenite söz konusudur [52,53]. Bu yazıda sadece bir örneği verilen “aynı hastada CH ve Behçet hastalığı birlikteliği” gösterilen olgu bildirimleri literatürde gittikçe artar [54]. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı’nda, intestinal Behçet hastalığı olan 7 olgunun barsak rezeksiyonu üzerine yaptığımız incelemede, literatür bilgilerine de dayanarak, intestinal Behçet hastalığının okluziv damar patolojisine bağlı iskemik barsak hastalığı olduğu, barsak iskemisinin akut-subakut ve kronik formlarının görülebildiği sonucuna varılmıştır. İlk sonuçlarının Gülen B. Doğusoy tarafından, 2005 yılında 20. Avrupa Patoloji Kongresinde, ECCO görüşbirliği toplantısında sunulan ve henüz yayımlanmamış bu hasta grubunda, kronik iskemik tablo esas olarak terminal ileum ve çekumu etkilemekte ve makroskopik, mikroskopik tüm patolojik özellikleri CH ile ileri derecede benzeşmektedir [55]. Nitekim bu seride 2 olgu daha önce Behçet hastalığı ve Crohn Hastalığı tanımlarını birlikte taşımaktaydı.

Henoch-Schonlein purpurası ve CH ilişkisi bir başka ilginç alandır. CH’nın ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilir. Literatürde bu konuda çok sayıda vaka bildirisi mevcuttur. Bazıları TNF tedavisine bağlı olarak vaskülitin geliştiğini varsaysa da hem CH’da ilk klinik bulgu olarak ortaya çıkışı, hem de mezenterik damar tutulumunun CH ile ayırıcı tanı gerektirdiğine ilişkin görüşler daha fazladır [56,57]. Wegener granülomatozu ve CH ilişkisi de literatürde benzer bir biçimde karşımıza çıkar. Bir yandan CH’da mezenterik damarlarda görülen granülomatöz vaskülitin Wegener granülomatozu ile karıştırılmaması gerektiği bildirilirken, bir yandan da Wegener granülomatozlu Crohn hastaları bildirilmektedir [58]. Literatürde olgu bazında çok sayıda makale mevcuttur. Takayasu arteriti olan Crohn hastası hem olgu bildirisi şeklinde çok fazla sayıdadır, hem de olgu serileri mevcuttur. Büyük damar patolojisi olarak karşımıza

çıkan bu hastalığın immünolojik ve serolojik yönleri ile CH'nın immünolojik ve serolojik yönleri arasında yine büyük benzerlikler söz konusudur [59-61].

Koroner hastalığına benzer şekilde sigara ve diyet alışkanlıkları da CH'nı etkileyen faktörler olarak görülmektedir. CH'de sigara, hem hastalığın alevlenmesinde önemli etkenlerden biri olup hem de striktür ve fistüllerin erken geliştiği vakalarda çok önemli bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır [62,63]. Diyetle margarin ve şeker de benzer şekilde değer kazanmaktadır [64]. İİBH olan hastalarda kardiovasküler problemler de özellikle vaskülit süreci üzerinden değerlendirildiğinde, sıklığı artan bir eğilim içindedir [65].

Mezenter damarları(arter ve/veya ven) tutan damar patolojileri ile ilgili yayınlar da hızla artmaktadır. Mezenterik inflamatuvar venookluziv hastalık (MIVOD), mesenterik Buerger hastalığı, yine mezenter damarlarda saptanan fibromusküler displazi (FMD), Moyamoya hastalığında mezenter damar tutulumları hem mezenter damarlarında görülebilen patolojilerin çeşitliliği açısından, İİBH'nı taklit eden iskemik durumlar açısından, hem de olası iskemik etyoloji açısından değerlidir [66-72].

Barsak sinir sisteminin İİBH ve CH etyopatogenezi üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda hergeçen gün artmaktadır. Otonom sinirlerde saptanan aksonal nekrozun, iskemi üzerinden CH patogenezindeki rolü, barsak Cajal hücrelerinin ve enterik glial hücrelerinin harabiyeti ve iltihap hücrelerine etkileri üzerinden yine CH patogenezinde ilginç aşamalar kaydedilmiştir [73-77].

Geçmişten Günümüze Crohn Hastalığında Patolojik Ayırıcı Tanı

Tarihi makalede CH ayırıcı tanısında lenfosarkom(lenfoma), intestinal veya mezenterik tüberküloz, Hodgkin hastalığı ve ileoçekal bölgedeki aktinomikoz üzerinde durulmuştur [1]. Daha sonra sarkoidoz, ileoçekal karsinoid tümör ve endometrial implantlar (endometriozis) ayırıcı tanı içine alınmıştır [8]. İİBH üzerinde bilgiler arttıkça CH ve ÜK arasında ayırıcı tanı

zorlukları detaylandırılmış, iskemik durumlar ayırıcı tanı yelpazesi içine girmiştir [78].

Sadece endoskopik biyopsilerde değil rezeksiyon materyalinin incelenmesinde de hastaya ait klinik veriler açısından klinikopatolojik işbirliği çok önemlidir. Hasta ile ilgili detaylı klinik araştırmaların bilgisi ışığında rezeksiyon materyalinin histopatolojik ayırıcı tanısında lokalizasyona göre ayırıcı tanı yelpazesini kurmak yararlı olabilir.

İleoçekal tutulum veya yalnız ince barsak tutulumunda, granülomatöz bir iltihabın varlığında tüberküloz başta olmak üzere granülomatöz iltihap yapan hastalıkları irdelemek gereklidir. Kazeifikasyon nekrozunun olduğu ve histolojik ya da mikrobiyolojik yöntemler ile basil saptanan vakalarda ayırıcı tanı sorun değildir. Ancak özellikle ülser tabanlarından ve kazeifikasyon nekrozunun olduğu alanlardan hem histolojik hem de mikrobiyolojik yöntemler ile basili araştırmak için tüm olanaklar kullanılmalıdır. Basil saptanamasa da geniş kazeifikasyon nekrozlarının varlığı öncelikle tüberküloz lehine değerlendirilmelidir. Nekrozun gelişmediği tüberküloz vakalarında ise basil de saptanmamışsa ayırıcı tanı günümüzde hala ciddi bir problem olarak karşımızdadır [79].

Diğer bölgelerin tutulumunda, nekrozsuz granülom varlığı, ayırıcı tanı yelpazesinde CH lehine bir yönelim oluştursa da, ülseratif kolit, iskemik kolit ve çeşitli infeksiyöz kolitlerde granülom görülebilirliği tüberkülozun bu bölgeleri de tutabileceği unutulmamalıdır [32,80,81]. Yine ileoçekal bölge tutulumunda abseleşen granülomların varlığı Yersinia Psödötüberkülozis'i ayırıcı tanı içine almaktadır. Ancak mikrobiyolojik inceleme, gelişen teknoloji ile birlikte Yersinia suşlarının granülom oluşturmaksızın da CH morfolojisini çok fazla taklit eden bir morfoloji ile karşımıza çıkabildiğini göstermiştir [82]. Bu alanda sayısı hızla artan yayınlar CH tanısı alan bir kısım hastada tanıyı Yersinia infeksiyonu yönünde değiştirmektedir. Çocukluk yaş grubunda da sık görülür olması belki de son yıllarda çocukluk yaş grubunda artan CH sıklığını açıklayan unsurlardan biri olabilir [83-

87]. Bir başka açıdan bakılacak olursa CH tanısı için Yersinia infeksiyonunun da ekarte edilmesi tanı kriterleri arasına girmiştir.

CH'nı etyolojisi bilinmeyen bir durum olarak kabul edecek olursak tutulum bölgesi neresi olursa olsun kronik iskemik enterit ve kolit, çocukluk yaş grubu ve genç erişkin yaş grubunda hem klinik hem de patolojik ayırıcı tanı içine alınmalıdır. CH etyopatogenezinde vurguladığımız biçimiyle özellikle radyolojik ve patolojik incelemelerde damar patolojilerini araştırmak çok önemlidir. Rezeksiyon materyalinde mezenter genellikle dar kesildiği için, vasa rekta ve barsak duvarı içindeki damarlar incelenebilmektedir. Daha az sıklıkla daha büyük çaplı damarlar rezeksiyon materyalinde örneklenebilir. Damar patolojileri çok sayıda damar ve barsak duvarı örnekleme yapılarak yakalanabileceği gibi çok yaygın olduklarında daha az örneklemeyle de saptanabilir. Damar patolojilerinin araştırılması patolojik incelemenin vazgeçilmez bir unsuru olarak kabul edildiğinde, yukarıda tanımlanan tüm özgün damar patolojilerinin, klinikte CH tanısı almış hastalarda sanıldığından daha sık görülebileceği unutulmamalıdır.

Sonuç

CH tanısı ve takibi açısından, başta hastalar olmak üzere klinisyenleri ve patoloğları çok yoran ve üzen bir hastalıktır. İleri derecede heterojen yapısı tanı, tedavi ve takip kriterlerinin sistematik bir çerçeveye oturmasını zorlaştırmaktadır. CH sürecini biraz daha kolay yaşanabilir hale getirmek amacıyla yapılan uluslar arası toplantılar ve oluşturulan görüşbirlikleri, hekimlik uygulamasında çok yüzgüldürücü sonuçlar doğurmamaktadır [5,88,89].

Literatür bilgileri ışığında ve kendi deneyimize dayanarak, CH etyolojisinde kronik mesenterik iskeminin, CH heterojenitesine tüm klinik yönleriyle ışık tutabileceğini düşünüyoruz. Ardışık akut iskemi atakları veya sürekli hipoksi ile oluşan kronik iskemik sürecin esas nedeni saptanarak hastalar alt gruplara ayrılırsa, hayal edilen homojen yapı kurgulanabilir [90].

Kaynaklar

1. Crohn BB, Ginsberg L, Oppenheimer G. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. JAMA 1932; 99: 1323-1329.
2. Crohn BB. An historic note on ulcerative colitis. Gastroenterology 1962; 42: 366-367.
3. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease-'colitis indeterminate'. J Clin Pathol 1978; 31: 567-577.
4. Janowitz HD, Burrill B. Crohn (1884-1983). Mt Sinai J Med 2000; 67: 12-13.
5. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. Gut 2006; 55: 1-15.
6. Crohn BB. Granulomatous diseases of the small and large bowel. A historical survey. Gastroenterology 1967; 52: 767-772.
7. Crohn BB. The early days of regional ileitis at the Mount Sinai Hospital; reminiscences. J Mt Sinai Hosp NY 1955; 22: 143-146.
8. Crohn BB, Janowitz HD. Reflections on regional ileitis, twenty years later. J Am Med Assoc 1954; 156: 1221-1225.
9. Harmer M. One fortunate old man. Lancet 1998; 352: 813-814.
10. Crohn BB, Abraham L. Levin Memorial Lecture: regional ileitis; ileojejunitis; combined ileocolitis. Am J Gastroenterol 1959; 31: 536-550.
11. Crohn BB. Rectal complications of inflammatory disease of the small and large bowel. Dis Colon Rectum 1960; 3: 99-102.
12. Crohn BB. The pathology of acute regional ileitis. Am J Dig Dis 1965; 10: 565-572.
13. Crohn BB. Acute regional ileitis; clinical aspects and follow-up studies. N Y State J Med 1965; 65: 641-4.
14. Crohn BB, Yarnis H. Granulomatous colitis: an attempt at clarification. J Mt Sinai Hosp N Y 1966; 33: 503-513.
15. Crohn B. Segmental (granulomatous) colitis. A historical survey. Bibl Gastroenterol 1970; 9: 85-89.

16. Lust FJ, Crohn BB, Hartman J. Nonspecific granulomatous disease involving duodenum, jejunum and ileum. *Am J Gastroenterol* 1965; 43: 40-48.
17. Kyle J. Dalzeil's disease-66 years on. *Br Med J* 1979; 1: 876-877.
18. Lichtarowicz AM, Mayberry JF. Antoni Lesniowski and his contribution to regional enteritis (Crohn's disease). *J R Soc Med* 1988; 81: 468-470.
19. Cigerciogulları E, Goksel S, Bulbul Dogusoy G, et al. An analysis of the reliability of detection and diagnostic value of various pathological features in Crohn's disease. *Virchows Arch* 2005; 447: 391-392.
20. Ferrante M, de Hertogh G, Hlavaty T, et al. The value of myenteric plexitis to predict early postoperative Crohn's disease recurrence. *Gastroenterology* 2006; 130: 1595-1606.
21. Schappi MG, Smith VV, Milla PJ, Lindley KJ. Eosinophilic myenteric ganglionitis is associated with functional intestinal obstruction. *Gut* 2003; 52: 752-755.
22. Knutson H, Lunderquist A, Lunderquist A. Vascular changes in Crohn's disease. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1968; 103: 380-385.
23. Yokoyama K, Mitomi H, Kobayashi K, Katsumata T, Saigenji K, Okayasu I. Obliterative arteritis with nitric oxide synthase and HLA-DR expression in Crohn's colitis. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 401-407.
24. Wakefield AJ, Sankey EA, Dhillon AP, et al. Granulomatous vasculitis in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1991; 100: 1279-1287.
25. Blumstein GI, Johnson J. Gastrointestinal allergy simulating regional enteritis; report of a case. *J Am Med Assoc* 1951; 147: 1441-1443.
26. Haeberle MG, Griffen WO Jr. Eosinophilia and regional enteritis. A possible diagnostic aid. *Am J Dig Dis* 1972; 17: 200-204.
27. Korzenik JR, Dieckgraefe BK. Is Crohn's disease an immunodeficiency? A hypothesis suggesting possible early events in the pathogenesis of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1121-1129.
28. Bouna G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2003; 3: 521-533.
29. Abreu MT, Sparrow MP. Translational research in inflammatory bowel disease. *Mount Sinai J Med* 2006; 73: 1067-1073.
30. Sands BE. Inflammatory bowel disease: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2007; 42: 16-25.
31. Takahashi H, Ando T, Watanabe O, et al. Usefulness of an elemental diet in Crohn's disease. *Inflammopharmacology* 2007; 15: 15-177.
32. Eisenberg RL, Montgomery CK, Margulis AR. Colitis in the elderly: ischemic colitis mimicking ulcerative and granulomatous colitis. *Am J Roentgenol* 1979; 133: 1113-1118.
33. Korotinski S, Katz A, Malnick SD. Chronic ischaemic bowel diseases in the aged--go with the flow. *Age Ageing* 2005; 34: 10-16.
34. Clark AW, Llyod-Mostyn RH, Sadler MR, De C. "Ischaemic" Colitis in Young Adults *Br Med J* 1972; 4: 70-722.
35. Swart B, Dingendorf W. Incomplete mesenteric vascular occlusion as possible cause of Crohn's regional enteritis. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1972; 45-46.
36. Miller MH, Lunderquist A, Tylene U. Angiographic spectrum in Crohn's disease of the small intestine and colon. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 141: 907-914.
37. Yassinger S, Adelman R, Cantor D, Halsted CH, Bolt RJ. Association of inflammatory bowel disease and large vascular lesions. *Gastroenterology* 1976; 71: 844-846.
38. Wakefield AJ, Sawyerr AM, Dhillon AP, et al. Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction. *Lancet* 1989; 2: 1057-1062.
39. Wakefield AJ, Sawyerr AM, Hudson M, Dhillon AP, Pounder RE. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1147-1150.
40. Pounder RE. The pathogenesis of Crohn's disease. *J Gastroenterol* 1994; 29: 11-15.

41. Anthony A, Dhillon AP, Pounder RE, Wakefield AJ. Ulceration of the ileum in Crohn's disease: correlation with vascular anatomy. *J Clin Pathol* 1997; 50: 1013-1017.
42. Loffeld RJ, Overtoom HA, Balk AT. Diffuse jejunoileitis with vasculitic abnormalities in the mesenteric arteries: a rare manifestation of Crohn's disease. *Neth J Med* 1996; 48: 85-88.
43. Gobbele R, Reith W, Block F. Cerebral vasculitis as a concomitant neurological illness in Crohn's disease. *Nervenarzt* 2000; 71: 299-304.
44. Gan SI, Urbanski S, Coderre SP, Panaccione R. Isolated visceral small artery fibromuscular hyperplasia-induced ischemic colitis mimicking inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2058-2062.
45. Kao PC, Vecchio JA, Hyman NH, West AB, Blaszyk H. Idiopathic myointimal hyperplasia of mesenteric veins: a rare mimic of idiopathic inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2005; 8: 704-708.
46. Fagin RR, Straus FH 2nd, April E, Kirsner JB. An unusual case of ischemic enteritis mimicking regional enteritis. *Gastroenterology* 1970; 6: 917-920.
47. Willeke P, Domagk D, Floer M, et al. Ischaemic colitis mimicking inflammatory bowel disease in a young adult receiving oral anticoagulation. *Scand J Gastroenterol* 2005; 7: 878-880.
48. Kasahara Y, Tanaka S, Nishino M, Umemura H, Shiraha S, Kuyama T. Intestinal involvement in Behcet's disease: review of 136 surgical cases in the Japanese literature. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 103-106.
49. Sayek I, Aran O, Uzunalimoglu B, Hersek E. Intestinal Behcet's disease: surgical experience in seven cases. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 81-83.
50. Masugi J, Matsui T, Fujimori T, Maeda S. A case of Behcet's disease with multiple longitudinal ulcers all over the colon. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 778-780.
51. Korman U, Cantasdemir M, Kurugoglu S, et al. Enteroclysis findings of intestinal Behcet disease: a comparative study with Crohn disease. *Abdom Imaging* 2003; 28: 308-12.
52. Fresko I, Ugurlu S, Ozbakir F, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 67-70.
53. Ahmad T, Zhang L, Gogus F, et al. CARD15 polymorphisms in Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 233-237.
54. Koksall AS, Ertugrul I, Disibeyaz S, et al. Crohn's and Behcet's disease association presenting with superior vena cava thrombosis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1698-1701.
55. Gastrointestinal pathology. ECCO consensus on diagnosis and therapy of Crohn's disease. Geboes K, Warren B (chairpersons). Business meeting. 20th European Congress of Pathology 2005; September 3-8: Paris-France.
56. Harsch IA, Wiest GH, Hahn EG, Nusko G. Ileocecal manifestation of Schoenlein-Henoch purpura as a rare differential Crohn disease diagnosis. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 905-908.
57. Saulsbury FT, Hart MH. Crohn's disease presenting with Henoch-Schonlein purpura. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 173-175.
58. Codish S, Abu-Shakra M, Depsames R, Sion-Vardy N, Benharroch D, Sukenik S. Wegener's granulomatosis in a patient with Crohn's disease. *Isr Med Assoc J* 2000; 2: 630.
59. Levitsky J, Harrison JD, Cohen RD. Crohn's Disease and Takayasu's Arteritis *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 454-456.
60. Reny JL, Paul JF, Lefebvre C, et al. Association of Takayasu's arteritis and Crohn's disease. Results of a study on 44 Takayasu patients and review of the literature. *Ann Med Interne* 2003; 154: 85-90.
61. Maksimowicz-Mckinnon K, Hoffman GS. Crohn's disease plus Takayasu's arteritis: more than coincidence? *Ann Med Intern* 2003; 154: 75-76
62. Tuvlin JA, Raza SS, Bracamonte S, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: Trends in familial and sporadic Cohorts, *Inflamm Bowel Dis* 2007.
63. Lois E, Michel V, Hugot JP, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 2003; 52: 552-557
64. Sonnenberg A. Geographic and temporal variations of sugar and margarine consumption in relation to Crohn's disease. *Digestion* 1988; 41: 161-171.

65. Rellecke P, Strauer BE. Chronic inflammatory bowel disease and cardiovascular complications. *Med Klin* 2006; 101: 56-60.
66. Lavu K, Minocha A. Mesenteric inflammatory veno-occlusive disorder: a rare entity mimicking inflammatory bowel disorder. *Gastroenterology* 2003; 125: 236-239.
67. Tempia-Caliera AA, Renzulli P, Z'graggen K, Lehmann T, Ruchti C, Buchler MW. Mesenteric inflammatory veno-occlusive disease: a rare cause of intestinal ischemia. The first description of recurrent disease. *Digestion* 2002; 66: 262-264.
68. Cho YP, Kwon YM, Kwon TW, Kim GE. Mesenteric Buerger's disease. *Ann Vasc Surg* 2003; 17: 221-223.
69. Magalhaes Ede P, Trevisan M, Mochizuki M, Sachetto Z, Samara AM, Fernandes SR. Intestinal ischemia as a single manifestation of thromboangiitis obliterans-a case report. *Angiology* 2005; 56: 789-792.
70. Cormier F, Cormier JM. Thirty-eight cases of dysplasia of the superior mesenteric artery. *J Mal Vasc* 2005; 30: 150-161.
71. Meacham PW, Brantley B. Familial fibromuscular dysplasia of the mesenteric arteries. *South Med J* 1987; 80: 1311-1316.
72. Togao O, Mihara F, Yoshiura T, et al. Prevalence of Stenoocclusive Lesions in the Renal and Abdominal Arteries in Moyamoya Disease: *AJR* 2004; 183: 119-122.
73. Dvorak AM, Onderdonk AB, McLeod RS, et al. Axonal necrosis of enteric autonomic nerves in continent ileal pouches. Possible implications for pathogenesis of Crohn's disease. *Ann Surg* 1993; 217: 260-271.
74. Cornet A, Savidge TC, Cabarrocas J, et al. Enterocolitis induced by autoimmune targeting of enteric glial cells: a possible mechanism in Crohn's disease? *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13306-13311.
75. von Boyen GB, Steinkamp M, Geerling I, et al. Proinflammatory cytokines induce neurotrophic factor expression in enteric glia: a key to the regulation of epithelial apoptosis in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 346-354.
76. Wang XY, Zarate N, Soderholm JD, Bourgeois JM, Liu LW, Huizinga JD. Ultrastructural injury to interstitial cells of Cajal and communication with mast cells in Crohn's disease. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 349-364.
77. Ohlsson B, Veress B, Lindgren S, Sundkvist G. Enteric ganglioneuritis and abnormal interstitial cells of Cajal: Features of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 721-726.
78. Phillip J. Morbus Crohn (enteritis regionalis). *Fortschr Med* 1975; 93: 1114-1117.
79. Sibartie V, Kirwan WO, O'mahony S, Stack W, Shanahan F. Intestinal tuberculosis mimicking Crohn's disease: lessons relearned in a new era. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 347-349.
80. Mahadeva U, Martin JP, Patel NK, Price AB. Granulomatous ulcerative colitis: a re-appraisal of the mucosal granuloma in the distinction of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Histopathology* 2002; 41: 50-55.
81. Odze R. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. *Mod Pathol* 2003; 16: 347-58.
82. Jess T, Jess P. Acute terminal ileitis, yersiniosis, and Crohn's disease: a long-term follow-up study of the relationships. *Eur J Intern Med* 2001; 12: 98-100.
83. Homewood R, Gibbons CP, Richards D, Lewis A, Duane PD, Griffiths AP. Ileitis due to *Yersinia pseudotuberculosis* in Crohn's disease. *J Infect* 2003; 47: 328-332.
84. Mufti A, Al Kaabi NA, Rubin SZ, Suh KN. Intestinal obstruction complicating *Yersinia enterocolitica* serotype O:21 infection in an infant. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 1120-1121.
85. Sojo Aguirre A, Alvarez Pitti J, Morteruel Arizkuren E, et al. Terminal ileitis due to *Yersinia enterocolitica* in infants. *An Pediatr* 2005; 63: 555-557.
86. Saebo A, Vik E, Lange OJ, Matuszkiewicz L. Inflammatory bowel disease associated with *Yersinia enterocolitica* O:3 infection. *Eur J Intern Med* 2005; 16: 176-182.
87. Zippi M, Colaiacomo MC, Marcheggiano A, et al. Mesenteric adenitis caused by *Yersinia pseudotuber-*

- colosis in a patient subsequently diagnosed with Crohn's disease of the terminal ileum. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3933-3935.
88. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 8-15.
89. Leiss O, Borner N. Vienna classification of Crohn's disease: helpful or dispensable? A critical view. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 265-272.
90. Cortot A, Gower-Rousseau C, Marti R, Colombel JF. Homogeneous groups of patients in Crohn's disease: reality or imagination? *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22: 591-593.