

# **DiĞER KOLİT ÇEŞİTLERİ: MİKROSKOPİK KOLİT (KOLLAJENÖZ VE LENFOSİTİK KOLİT), DİVERSİYON KOLİTİ, RADYASYON KOLİTİ VE SOLİTER REKTAL ÜLSER SENDROMU**

**Prof.Dr.Ahmet Dobrucalı**

## **MİKROSKOPİK KOLİT (KOLLAJENÖZ VE LENFOSİTİK KOLİT)**

Mikroskopik kolit, kronik sulu ishal ve normal veya normale yakın endoskopik bulguların varlığında, histopatolojik incelemede mukozada inflamasyon bulgularının saptanması ile karakterize bir hastalık gurubuna verilen addır. Mikroskopik kolitin kollajenöz kolit ve lenfositik kolit olmak üzere iki formu bulunur. Her iki hastalıkta da kolon epitelinde lenfositik infiltrasyon belirginken kollajenöz kolitte ilave olarak epitel altında kollajen birikimi görülür. Ayrı hastalıklar olarak kabul edilmekle birlikte bazı yazarlar lenfositik kolitin kollajenöz kolitin öncü lezyonu olduğunu ileri sürerler.

Hastalık genellikle 5. ve 6. dekalarda ortaya çıkar. Kollajenöz kolit kadınlarda erkeklere göre 10 kat daha sık görülürken lenfositik kolit erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta görülür.

### **Etyoloji ve Patofizyoloji**

Hastalığın etyolojisi bilinmemekle birlikte otoimmunité veya bilinmeyen bir etkene bağılı (infeksiyöz, toksik, ilaçlar vb.) mukozal hasarlanmanın sorumlu olabileceğı düşünölmektedir. Uzun süre nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAEİ) kullanan bazı hastalarda mikroskopik kolite benzer bir tablo gelişebilmektedir. NSAEİ ların kolon epitelinin geçirgenliğini artırarak barsak lümenindeki antijenik yapıların lamina propriaya girişini kolaylaştırdığı düşünölmektedir. Kollajenöz kolitli hastaların yarısına yakınında hastalığın ortaya çıkmasını tetikleyen bir faktör olarak NSAEİ kullanımı öyküsü bulunur. Kollajenöz ve lenfositik kolitte ishal sekretuar ishal karakteri gösterir. Dışkıda elektrolit kaybı artmıştır. Bazı hastalarda dışkıda çıkarılan yağ miktarı da artmış olabilir. Kollajenöz kolitte kolon mukozasından protein kaybı ileri derecede olabilir (protein kaybettirici enteropati) ve hastada ishalle birlikte belirgin hipoalbuminemi ve ödem bulunabilir.

### **Klinik bulgular ve Teşhis**

Mikroskopik kolitte hastalığın tipik belirtisi kronik sulu ishaldir. Hasta günde 4-30 kez arasında değışen sıklıkta ve bol miktarda dışkı çıkardığını ifade eder. Noktürnal ishal bulunabilir. İshal aralıklı olabilir, arada tamamen normal veya kabızlıkla giden dönemler görölebilir. Hastaların bir kısmı daha önce irritabl barsak hastalığı tanısı ile uzun süre tedavi görmüş ve birçok kez radyolojik ve endoskopik incelemelere tabi tutulmuş olabilirler. Karın ağrısı belirgin değıldir ancak bazı hastalarda kramp tarzında karın ağrıları bulunabilir. Karında şişkinlik, bulantı, kilo kaybı ve ödem görölebilir. Laboratuvar testleri genelde normaldir. Eritrosit sedimantasyon hızı artmış, kanda CRP seviyesi yükselmiş olabilir. Dışkı incelemesinde lökosit kümeleri görölebilir. Mikroskopik kolit protein kaybı ile giden bir enteropati şeklinde seyredebilir ve bazı hastalarda hipoalbuminemi ve ödem belirgin olabilir.

Mikroskopik kolitte hastaların %20 kadarında birlikte gastrointestinal sisteme veya diğer organ sistemlerine ait başka kronik inflamatuvar hastalıklar bulunabilir. Bu hastalıklar arasında romatoid artrit, gluten enteropatisi, atrofik gastrit ve pernisiyöz anemi, primer biliyer siroz, seronegatif poliartrit, otoimmün tiroidit, idiyopatik trombositopenik purpura, Sjögren sendromu ve diabetes mellitus sayılabilir. Mikroskopik kolit saptanan ishalleri bir hastada çölyak hastalığı yönünden serolojik testlerin mutlaka yapılması gerekir.

Kronik ishalleri gelen ve dışkı incelemesinde belirgin bir patolojik bulgu saptanmayan bir hastada endoskopik incelemede kolon mukozası normal görülse bile doku örneği alınmalıdır. Kolonda tutulum yama tarzında olabileceğinden inen kolon ve sigmoid kolonun değişik seviyelerinden örnek alınır. İnflamatuvar barsak hastalıklarının aksine mikroskopik kolitte kript apseleri, kript distorsiyonu ve granülom oluşumu görülmez.

Kollajenöz kolitte lamina propria diffüz veya yama tarzında eozinofilik karaktarda madde birikimi görülür (Şekil-1). Biriken bu maddenin genellikle inflamasyonu takiben biriken tip III kollajen ve fibronektinden oluştuğu gösterilmiştir. Normalde lamina propria 5-10 mikron arasında değişen kalınlıkta ve daha çok tip IV kollajenden oluşan bir kollajen bandı bulunur. Kollajenöz kolitte bu kalınlık 100 mikrona kadar çıkabilir. Kollajen birikimi dışında lamina propria lenfosit ve eozinofillerden zengin bir iltihabi hücre infiltrasyonu belirgindir. Lenfositik kolitte ise lamina propria lenfositik hücre infiltrasyonu ve intraepitelyal lenfositlerde artış başlıca histolojik bulgulardır (Tablo-1).



Şekil-1: Kollajenöz kolitte mukozada epitel altında kollajen birikimi

## Tedavi ve prognoz

Mikroskopik kolitte ishal kronik ve tekrarlayıcı özelliktedir ve hastaların çoğunda benign bir klinik gidiş söz konusudur. NSAİİ kullanımı varsa mümkünse sonlandırılmalıdır. Loperamide dışkılama sayısını azaltabilir. Buna rağmen semptomları devam eden, yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenmeye başlayan veya hipoalbuminemi ve belirgin ödem ortaya çıkan hastalarda antiinflamatuvar tedavinin başlanması gerekir. Bu amaçla 800-1200mg/ gün bizmut subsalisilat veya 1-4g/ gün mesalamin (5-ASA) kullanılabilir. Yanıt alınan vakalarda tedavinin en az 3 ay sürdürülmesi tavsiye edilir. Daha sonra ilaç dozu azaltılarak asgari dozda sürdürülür. Bu tedavilerle yeterli cevap alınamayan vakalarda kortikosteroidlerin kullanılması gerekir. Bu amaçla 40mg/ gün prednison veya 6-9mg/ gün

budesonide kullanılabilir. Dirençli vakalarda azathiopurine (Imuran) tedavisi denenebilir. Bu ilaçlar tek başlarına veya birlikte kullanılabilirler. Tedavinin kesilmesi ile hastaların büyük bir kısmında semptomlar tekrarladığından mikroskopik kolitte genellikle uzun süreli bir tedaviye ihtiyaç duyulur. Bazı hastalarda tedavi yapılmadan da yıllar içinde spontan rezolüsyon görülebilir. Tedavi ile hastaların %60-70 kadarında semptomatik cevap elde edilir. Lenfositik kolit vakalarında, özellikle tedaviye yeterli cevap alınamayan hastalarda birlikte bir gluten enteropatisi olup olmadığı araştırılmalıdır. Ülseratif kolit veya Crohn hastalığı gibi inflamatuvar barsak hastalıklarının aksine mikroskopik kolitte kolonda artmış bir malignite riski söz konusu değildir. Literatürde inflamatuvar barsak hastalığına dönüşüm gösteren birkaç vaka bildirilmiştir. Cerrahi tedavi (kolektomi) ancak tıbbi tedaviye dirençli veya tıbbi tedaviyi tolere edemeyen vakalarda düşünülmelidir.

	<b>Kollajenöz kolit</b>	<b>Lenfositik kolit</b>
<b><u>Benzer özellikler</u></b>		
Sulu ishal	%100	%100
Görülme yaşı	59+16	53+17
Normal kolonoskopik bulgular	%100	%100
İntraepitelyal lenfosit artışı	%75	%100
<b><u>Farklı özellikler</u></b>		
Kadın / Erkek oranı	20 / 1	1,3 / 1
HLA antijeni	-	(+)A1,(-)A3
Subepitelyal kollajen artışı	%100	%6
Otoantikörler	%9	%50

**Tablo-1:** Kollajenöz ve lenfositik kolitin benzer ve farklı özellikleri

## DİVERSİYON KOLİTİ

Diversiyon koliti (Bypass colitis, exclusion colitis, disuse colitis) herhangi bir sebeple kolonun dışkı ile temasdan yoksun bırakılması sonucunda oluşur. İleostomi veya kolostomi sonrasında dışkı ile temas edemeyen kolon segmentinde ortaya çıkar.

Kolon epiteli hücreleri (kolonosit) yaşamlarını idame ettirmek için mukozal kan akımı yanında barsak lümenindeki bazı maddelere de ihtiyaç duyarlar. Absorbe edilemeyen karbonhidratların kolondaki bakteriler tarafından parçalanması sonucunda oluşan kısa zincirli yağ asitleri kolon epitel hücreleri için yaşamsal öneme sahiptir (SCFAs – Short chain fatty acids),(Butirik, palmitik ve linoleik asit). Normalde kolona ulaşan günlük SCFAs miktarı 100-200mmol/L civarındadır. Bypass uygulanarak dışkı ile temastan yoksun bırakılan kolonda bu miktar genellikle 10mmol/L nin altına düşer. Kolon epitelinin SCFAs den yoksun kalması zamanla mukozanın hasarlanmasına ve diversiyon koliti olarak adlandırılan bir tablonun ortaya çıkmasına yol açar.

Diversiyon koliti cerrahi girişimden sonraki 1. ayda görülebileceği gibi 3 yıla varabilen uzun bir süre sonra da ortaya çıkabilir. En sık görülen belirtileri mukuslu ve kanlı ishaldir. Karın ağrısı, ateş, anal irritasyon bulguları görülebilir. Hastaların bir kısmında endoskopik incelemede kolit bulguları olduğu halde herhangi bir semptom oluşmayabilir. Endoskopide mukozada ödem, hiperemi, erezyon ve ülserasyonlar görülür. Endoskopik bulgular kolonun distal kısımlarında daha belirgindir.

Diversiyon kolitinin etkin tedavisi reanastomoz yapılarak kolit gelişen kolon segmentinin yeniden dışkı ile temasının sağlanmasıdır. Cerrahi reaanastomoz yapılamayacak hastalarda SCFAs içeren lavmanların 6-8 hafta kadar uygulaması ile belirgin klinik ve endoskopik düzelme elde edilebilir. Kortikosteroid veya 5ASA ile yapılan lavmanların faydası yoktur. Bu amaçla kullanılacak bir formül 60mM sodyum asetat + 30mM sodyum propionat + 40mM sodyum butirat + 20mM sodyum klorid (pH 7.0) şeklinde hazırlanabilir. Başlangıçta günde iki kez 60-100ml sıklıkta uygulanıp 4 hafta sonra doz azaltılır. İdame tedavisi günde bir kez ile haftada 2 kez arasında değişebilen bir sıklıkta uygulanır. Tedavinin kesilmesi hastalığın 4-5 hafta içinde nüks etmesi ile sonuçlanır, bu nedenle idame tedavisinin sürdürülmesi gerekir.

## **RADYASYON KOLİTİ**

Kanser hastalarının hemen yarısında tedavide radyoterapiye ihtiyaç duyulur. Radyoterapi gören kanser hastalarının yaklaşık %15-10 unda kolonda radyasyona bağlı hasarlanma (kolopati) görülür. Mesane, serviks, endometrium, prostat ve rektum tümörlerinin tedavisinde kullanılan radyoterapi sonrasında pelviste yerleşmiş ve hareketsiz olması nedeniyle rektum ve terminal ileum radyasyondan özellikle etkilenir. İnce barsaklar radyasyona daha hassas olmakla birlikte hareketli olduklarından dolayı ciddi bir hasarlanma görülmez. Karın içinde daha önce geçirilmiş cerrahi girişime bağlı yapışıklıklar bulunan, aterosklerotik damar hastalığı olan ve radyoterapi ile birlikte veya daha önce kemoterapi görmüş olan hastalarda radyoterapiden zarar görme riski artar. Radyasyon kolitinin ortaya çıkması total radyoterapi dozuna, verilme hızına ve uygulanan enerji tipine bağlıdır. Radyoterapi sonucunda hücre DNA sının hasarlanması hücre ölümüne veya bölünme / yenilenme kabiliyetinin azalmasına sebep olur. Radyoterapinin erken döneminde kolon epitelindeki kript hücreleri etkilenir, geç dönemde ise vasküler endotelde hasarlanma, trombüs oluşumu, konnektif doku artışı ve fibrozis belirgindir. 60-80 Gy lık dozlarda uygulanan bir radyoterapi sonrasında hastaların yarısında kolon ve rekumda radyasyona bağlı hasarlanma oluşur.

Radyasyon kolitinde erken belirtiler rektum epitelinin hasarlanmasına bağlı olarak ortaya çıkan tenezzus, bazen kanlı olabilen ishal ve daha nadiren olabilen rektal kanamadır. Bu belirtiler genellikle 2. haftada başlar ve radyoterapinin sonlanmasından sonra kendiliğinden geçebilir. Radyoterapiye bağlı kronik kolopati genellikle radyoterapinin bitiminden sonraki 1. yılda görülürse de bu süre 4 yıla kadar uzayabilir. Literatürde radyoterapiden 30 yıl sonra ortaya çıkan radyasyon koliti vakalarının olduğu bildirilmiştir. Tenezzus, rektal kanama ve kanlı ishal kronik radyasyon kolitinin başlıca klinik semptomlardır. Kanama zamanla demir eksikliği anemisine yol açabilir. Karın ağrısı bulunabilir. Endoskopide barsak mukozası ödemli, hiperemik, ülserli ve frajil olabilir ve ülseratif kolite benzer bir görünüm saptanabilir. Daha geç dönemde ise mukozada telanjiektazik yapıda ince vasküler oluşumların görülmesi tipiktir Bu yeni damarlar, radyoterapi nedeniyle oluşan vasküler endotel hasarı ve mikrotombüslerden dolayı beslenemeyen mukozada kan akımının tekrar sağlanması amacıyla oluşurlar (neovaskülarizasyon) ve kolayca kanamaları nedeniyle rektal kanamaya sebep olurlar. Histopatolojik incelemede erken dönemde mukozada hücrelerinde hasarlanma ve azalma, eozinofilik kript apseleri, vasküler endotelde şişme ve lamina propriada akut inflamatuvar infiltrasyon görülürken geç dönemde iskemik koliti düşündürülen değişiklikler, neovaskülarizasyon ve fibrozis belirgindir.

Hastalığın geç döneminde görülebilecek diğer ciddi komplikasyonlar fibrozis nedeniyle barsak lümeninde oluşan daralma ve fistül oluşumudur. Rektal striktür genellikle anal

kanalın 10cm kadar proksimalinde oluşur. Komşu organlara fistülizasyon kronik radyasyon koliti olan hastaların %25 inde görülür.

Tenesmus, ishal ve rektal kanama olan vakalarda 5ASA (Mesalamin) ve/veya steroidli lavman ve supposituarlar yararlı olabilir. Kanama devam eden hastalarda endoskopik yöntemle uygulanacak argon plazma koagülasyonu yöntemi kullanılarak mukozadaki neovaskülarizasyon alanlarının koterizasyonu ile genellikle iyi sonuç alınır. Darlık gelişen vakalarda dilatasyon uygulanabilir ancak perforasyon olasılığı yüksektir. Bu tedavilere rağmen kanaması devam eden veya yeterli dilatasyon sağlanamayan vakalarda cerrahi rezeksiyon uygulanır. Cerrahi girişim sonrasında da anastomoz kaçağı, lokal infeksiyon, striktür ve fistül oluşma olasılığı başka sebeplerle uygulanan rezeksiyonlara göre daha yüksektir.

## **SOLİTER REKTAL ÜLSER SENDROMU (SRUS)**

SRUS karın ağrısı, rektal kanama, kronik konstipasyon ve rektal prolapsus ile karakterize bir hastalıktır. Kadınlarda ve 20-35 yaş aralığında daha sık görülür. Rektal prolapsus SRUS lu hastaların %90 ında bulunur. Hastaların büyük çoğunluğu güçlükle dışkıladıklarını ve rektumda biriken dışkıyı parmak yardımı ile çıkardıklarını ifade ederler (dijital evakuasyon). Anorektal manometride pelvik kaslarda fonksiyon bozukluğu bulunur. Puborektal kasın defekasyon sırasında uygunsuz kontraksiyonu, internal ve eksternal sfinkterdeki hiperaktivite ve anorektal açının aşırı artışı defekasyonu güçleştirir (Bkz. Kronik kaonstipasyon, dissinerjik konstipasyon). Anorektal dissinerji nedeniyle dışkılama sırasında aşırı ıkınma, rektum duvarındaki aşırı gerilme, sertleşmiş dışkının basısı ve mukozal prolapsus nedeniyle rektumun ön duvarında ortaya çıkan iskemik hasarlanma zamanla mukozada ülser oluşmasına neden olur. Bazı hastalarda birlikte otoimmün hastalıklar, sakroileit ve reküran stomatit bulunabilir.

SRUS da belirtiler ülserin lokalizasyonuna bağlıdır. Proksimalde yerleşimli ülserler karın ağrısına neden olurken distaldeki ülserlerde rektal kanama görülür. Endoskopik incelemede 5mm den 5cm' e kadar değişebilen genişlikte, genellikle anal kanalın 3-12cm proksimalinde ve rektum ön duvarında yerleşimli bir veya bir kaç adet ülser görülür. Rektum tümörü ile karışabilir. Histopatolojik incelemede ülser tabanından alınan doku örneklerinde lamina propriada aşırı kollajen birikimi ve müsküler hipertrofinin görülmesi ve bu birikimin daha derin tabakalara doğru ilerlemesi tipiktir. Rektal prolapsus muayene sırasında görülebilir veya defekografi ile anlaşılabilir (Defekografi, bkz. Kronik kabızlık). Defekografi, anorektal disfonksiyon veya invajinasyon varlığının gösterilmesinde de yardımcıdır. Rektum kanseri, Crohn hastalığı, infeksiyöz kolitler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara bağlı kolon ülserleri ve sterkoral ülserler(\*) ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır.

Tedavide dışkının yumuşatılması, konstipasyonun giderilmesi, 5ASA li lavman veya supposituarlar (Mesalamin) ve sucralfat lavmanları kullanılır. Rektal prolapsus olan hastalarda cerrahi tedavi uygulanır. Rektum proksimalinde yerleşmiş ülseri olan ve tıbbi tedaviye cevap vermeyen vakalarda da cerrahi tedavi düşünülebilir.

(\*) Sterkoral ülserler kolon veya rektumda sertleşmiş dışkının barsak mukozasına bası yaparak oluşturduğu ve bazen derin olabilen bir çeşit dekubitus ülserleridir. Karın ağrısı, kanama ve perforasyona neden olabilirler.

## KAYNAKLAR

- 1- Tremaine WJ. Collagenous colitis and lymphocytic colitis. Clinical practice of gastroenterology. Ed: Brandt LJ.Churchill-Livingstone, Philadelphia, 1999,Vol:1,pp:702-710.
- 2- Thota PN,Lashner BA. Miscellaneous diseases of the colon. Current diagnosis and treatment in gastroenterology. Eds: Friedman SL,MbQuaid KR, Grendell JH. McGraw-Hill, London,1999, pp: 480-488.
- 3- Fernando FB, Salas A, Esteve M, Espino's J, Forne'M,Maria VJ.Collagenous and Lymphocytic Colitis: Evaluation of Clinical and Histological Features, Response to Treatment, and Long-Term Follow-Up. Am J Gastroenterol.2003;98:340-347.
- 4- Nyhlin N, Bohr J,Eriksson S,Tysk C. Systematic review: microscopic colitis. Aliment Pharmacol Ther 2006;23; 1525-1534.
- 5- Rosen CM, Kaner JB,Barkin JS. Miscellaneous colitides: Radiation, chemical and drug induced colitis and diversion colitis. Clinical practice of gastroenterology. Ed: Brandt LJ.Churchill-Livingstone, Philadelphia, 1999,Vol:1,pp:711-717.