

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI'NDA HEPATOBİLİYER TUTULUM

DR. FİDAN NASRULLAYEVA

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2018

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI'NDA HEPATOBİLİYER TUTULUM

DR. FİDAN NASRULLAYEVA

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Hale Akpınar

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	
TABLO DİZİNİ.....	
ŞEKİL DİZİNİ.....	

KISALTMALAR.....	
TEŞEKKÜR.....	

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	
2. GENEL BİLGİLER.....	
2.1. TANIM	
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	
2.3. EĞİLİM	
2.4. RİSK FAKTÖRLERİ	
2.4.1. YAŞ VE CİNSİYET	
2.4.2. İRK VE ETNİK KÖKEN	
2.4.3. GENETİK DUYARLILIK	
2.4.4. SİGARA İÇMEK	
2.4.5. DİYET	
2.4.6. OBEZİTE	
2.4.7. ENFEKSİYONLAR	
2.4.8. EMZİRME VE DİĞER PERİNATAL OLAYLAR	
2.4.9. İLAÇLAR	
2.4.9.1 ANTİBİYOTİKLER	
2.4.9.2 NSAİİ'LER	
2.4.9.3 ORAL KONTRASEPTİFLER VE HORMON REPLESMAN	
TEDAVİSİ	
2.5. APENDEKTOMİ	
2.6. PSİKOSOSYAL FAKTÖRLER VE UYKU SÜRESİ	
2.7. ETİYOLOJİ	
2.8. PATOFİZYOLOJİ	
2.8.1. GENETİK FAKTÖRLER	
2.8.2. MİKROBİYOTA	
2.8.3. İMMÜNOPATOGENEZ	
2.8.3.1. DOĞAL İMMUN YANIT	
2.8.3.2. ADAPTİF İMMUN YANIT	
2.8.3.3. EPİGENETİKLER	
2.9. CROHN HASTALIĞI	
2.9.1. KLİNİK	
2.9.2. EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR	
2.9.3. AYIRICI TANI	
2.9.4. LABARATUVAR	
2.9.5. ENDOSKOPİK TANI YÖNTEMLERİ	
2.9.6. RADYOLOJİK TANI YÖNTEMLERİ	
2.9.7. HASTALIK AKTİVİTESİ	

2.10. ÜLSERATİF KOLİT

- 2.10.1. KLİNİK
- 2.10.2. AKUT KOMPLİKASYONLAR
- 2.10.3. EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR
- 2.10.4. AYIRICI TANI
- 2.10.5. LABARATUVAR
- 2.10.6. ENDOSKOPİK BULGULAR
- 2.10.7. RADYOLOJİK TANI YÖNTEMLERİ
- 2.10.8. HASTALIK AKTİVİTESİ

2.11. İBH'DA SEROLOJİK BELİRTEÇLER

2.12. DIŞKI BELİRTEÇLERİ.

2.13. CROHN TEDAVİSİ

2.14. ÜLSERATİF KOLİT TEDAVİSİ

2.15. İBH'DA HEPATOBİLİYER SİSTEM TUTULUMU

- 2.15.1. PRİMER SKLEROZAN KOLANJİT
 - 2.15.1.1. EPİDEMİYOLOJİ
 - 2.15.1.2. ETİYOLOJİ
 - 2.15.1.3. TANI
 - 2.15.1.4. PATOGENEZ
 - 2.15.1.5. PSK İLE İLİŞKİLİ İBH
- 2.15.2. KÜÇÜK KANAL PSK
- 2.15.3. PSK-OİH OVERLAP SENDROM
- 2.15.4. İGG4 İLİŞKİLİ KOLANJİOPATİ
- 2.15.5. NAYKH
- 2.15.6. KOLELİTİAZİS
- 2.15.7. PRİMER BİLİYER KOLANJİT
- 2.15.8. GRANÜLAMATÖZ HEPATİT
- 2.15.9. KARACİĞER AMİLOİDOZU
- 2.15.10. PİYOJENİK KARACİĞER APSESİ
- 2.15.11. PORTOMEZENTERİK VEN TROMBOZU VE BUDD –CHİARİ SENDROMU
- 2.15.12. İBH TEDAVİSİ İLE İLİŞKİLİ HH
- 2.15.13. VİRAL HEPATİT REAKTİVASYONU

- 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....
- 4. BULGULAR.....
- 5. TARTIŞMA.....
- 6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....
- 7. KAYNAKLAR.....

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAİ)

Tablo 2: Ülseratif kolitin şiddetini belirlemede Mayo Skorlama Sistemi

Tablo 3: İBH’da Hepatobiliyer Sistem Tutulumu

Tablo 4: İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Klinik ve Demografik Özellikler

Tablo 5: Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Ortalama Değeri

Tablo 6: İBH Hastalarında Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Normal ve Anormal Olarak Dağılımı

Tablo 7: İBH hastalarında normal ve anormal karaciğer fonksiyon testi sayısına göre dağılımı.

Tablo 8: İnflamatuvar Bağırsak hastalarında Karaciğer Fonksiyon Testleri değerlerinin dağılımı

Tablo 9: İnflamatuvar Bağırsak Hastalarına Ait Hepatit Göstergeleri.

Tablo 10: İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında HBV DNA

Tablo 11: İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında İmmünolojik Göstergeler

Tablo 12: Abdominal Görüntülemesi Yapılan İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Karaciğer Hastalığı prevalansı

Tablo 13: İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Hepatomegali, Hepatosplenomegali, Hepatosteatoz ve Karaciğer Sirozunun Sıklığı

Tablo 14: İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Safra Yolu Hastalıkları.

Tablo 15: İBH hastalarında Normal ve Yüksek CRP değerleri ile Normal ve Anormal Karaciğer fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

Tablo 16: İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında İlaçlarla Normal ve Anormal Karaciğer fonksiyon testlerinin karşılaştırılması.

Tablo 17: İBH hastalarında Karaciğer hastalığı ile Normal ve Anormal Karaciğer Fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: İBH hastalarında bağırsak mikrobiyotası ve immün yanıt

Şekil 2: İBH’da genetik ve epigenetikler

Şekil 3: Endoskopik görüntü:Aftöz ülserler

Şekil 4: Endoskopik görüntü:Kaldırım taşı

Şekil 5: Endoskopik görüntü: Atlamalı lezyonlar

Şekil 6: Ülseratif kolitde kolonoskopik bulgular

Şekil 7: PSK’da MRCP ve ERCP bulguları

Şekil 8: PSK ve ÜK aktivitesi arasındaki ters ilişki

Şekil 9: İBH hastalarında anormal karaciğer testlerinin yönetimi için önerilen algoritma



KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltma

Açıklama

İBH	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
ÜK	Ülseratif Kolit
CH	Crohn Hastalığı
İBS	İrritabl Bağırsak Sendrom
Th	T helper
TGF-β	Transforming Growth Factor beta
İFN	İnterferon
IL	İnterlökin
NK	Natural killer
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör alfa
NOD	Nucleotide Binding Oligomerization Domain
TLR	Toll Like Receptor
GWAS	Genome Wide Association Study
ATG16L1	Autophagy-Related Protein-1
IRGM	Immunity-Related Gtpase Family M
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP	C Reaktif Protein
ASCA	Anti Saccharomyces Cerevisiae Antibody
Anti-OmpCs	Anti Outer Membrane Porin C
ANCA	Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody
ANA	Antinükleer Antikor
p-ANCA	Perinükleer-Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikorlar
AMA	Anti Mitokondrial Antikor
ASMA	Anti-smooth muscle Antibody
LKMA	Liver kidney microsome Antibody
Anti-TG	Anti Doku Transglütaminaz Antikoru
AST	Aspartat aminotransferaz
ALT	Alanin aminotransferaz
GGT	Gama glütamil transpeptidaz
ALP	Alkalen fosfataz
T.B	Total Bilurubin
PT	Protrombin zamanı
INR	İnternational normalized ratio
NSAİİ	Nonsteroid Anti İnflamatuvar İlaç
5-ASA	5- Asetil Salisilik Asit
AZA	Azatiyopurin
MTX	Metotreksat
IFX	İnfliksimab
ADA	Adalimumab
İİKH	İlaçla İndüklenen Karaciğer Hasarı
PSK	Primer sklerozan Kolanjit
OİH	Otoimmün hepatit
PBK	Primer Biliyer Kolanjit
NAYKH	Non- Alkolik Yağlı Karaciğer hastalığı
HM	Hepatomegali

HSM	Hepatosplenomegali
KRS	Karaciğer sirozu
İHSYD	İntrahepatik safra yolu darlığı
EHSYD	Ekstrahepatik safra yolu darlığı
İHSYDİL	İntrahepatik safra yolu dilatasyonu
EKSİYDİL	Ekstrahepatik safra yolu dilatasyonu
HH	Hepatobiliyer Hastalık
CBC	Tam Kan Sayımı
FK	Fekal Kalprotektin
MMP	Matriks metalloproteinaz
DC	Dendritic cell
CDH1	Cadherin 1
MDR 1	Multidrug resistance 1



TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları asistanlık sürecimde, tıbbi açıdan olduğu kadar sosyal açıdan da desteğini her zaman hissettiğim, bilgi, beceri ve deneyimlerinden her daim faydalandığım danışman hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Hale Akpınar'a

Uzmanlık eğitimimde bana yol gösteren ve beni hep kollayan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatoş Önen, Prof. Dr Fırat Bayraktar başta olmak üzere bütün değerli İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine;

Tezin hazırlanması sürecinde destekleri için Dr. Gülnar Aliyeva, Dr. Ümmügülsüm Keskin, Dr. Neyran Özcan'a;

İç Hastalıkları eğitimi sürecinde, ilk günden son güne kadar birlikte yol aldığım ve her konuda yanımda olan eş kıdemim ve kardeşim kadar sevdiğim Dr. Nübar Rasulova'ya

İstatistik analiz konusunda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Hülya Ellidokuz, Asım Leblebici'ye

Sabır, emek ve fedakarlıklarıyla beni yetiştiren ve yol gösteren annem Selime Nasrullayeva ve babam Arif Nasrullayev'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Fidan Nasrullayeva.

29.11.2018

ÖZET

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI'NDA HEPATOBİLİYER TUTULUM

Giriş ve Amaç: İnflamatuvar bağırsak hastalarında HH taraması önemlidir, çünkü yetişkinlerin yaklaşık % 5'inde ileride karaciğer hastalığı gelişmektedir. HH hastalığın doğal seyrinde her an ortaya çıkabilir. İBH'deki hepatobiliyer hastalıkların geniş spektrumundan dolayı, literatürde bildirilen anormal karaciğer fonksiyon testleri prevalansı büyük ölçüde değişmektedir. Aslında karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselmelerde dikkate alındığında, prevalans % 3'ten % 50' ye kadar yükselmektedir. İBH'da oluşan HH hastaların sağ kalımını etkilediği için hastaların erken tanı ve tedavisi önem arz etmektedir.

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde İBH tanısı alan hastalarda hepatobiliyer sistem tutulumunu araştırmak, elde edilen verileri literatürdeki verilerle karşılaştırmayı amaçlıyoruz.

Metod: Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinde Ocak 2015-Aralık 2017 tarihleri arasında, İBH tanısıyla takip edilen 18 yaş ve üstü 465 hasta (260 E, 210 K, ort. yaş: 44.45± 12.71, 264 CH, 201 ÜK) verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik, klinik, laboratuvar veriler ve görüntülemeler Hastane Bilgi Yönetimi Sistemi Probel üzerinden kayıt edildi. Anormal karaciğer fonksiyon testleri AST, ALT, ALP, GGT ve TB'de artış olarak değerlendirildi.

Karaciğer fonksiyon testlerinden sadece birinde artış olan hastalar normal karaciğer fonksiyon testleri grubuna dahil edildi. CRP seviyesinin 5 mg/dL'den yüksek olması aktif İBH olarak kabul edildi.

Bulgular: KCFT'si incelenen 458 hastadan 80 (%17.5)'inde anormal karaciğer fonksiyon testleri saptandı. Anormal KCFT prevalansı açısından her iki İBH (ÜK; %13.6, CH; %20.4, p=0.060) tipi arasında farklılık bulunmadı. Çalışmamızda anormal karaciğer fonksiyon testleri olan hastaların %75.3'ünde normal karaciğer fonksiyon testleri olan hastaların ise % 57.9'unda karaciğer hastalığı mevcuttu. 465 İBH hastasından batin görüntülemesi olan 369 hastanın 225'inde (%61) hepatobiliyer sisteme ait bir bulgu ve/veya hastalık saptandı. HH Crohn hastalarında (% 65.9); ÜK hastalarından (%52.6) daha yüksek saptandı (p=0.011).

Çalışmamızda normal ve yüksek CRP değerleri ile normal ve yüksek KCFT değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.000). Çalışmamızda Anormal KCFT prevalansı aktif İBH hastalarında remisyonda olan İBH hastalarına kıyasla daha yüksek saptandı (%24.4 vs %10.8, p=0.000). Anormal KCFT prevalansı 5-ASA bileşenleri ve MTX kullanan hastalarda (%16.4 vs %10) kullanmayan hastalara (%27 vs %17.8) kıyasla daha az saptandı. Kortikosteroidler, immunosupresif, antibiyotik ve TNF-antagonistleri gibi ilaçları kullanan hastalarda normal ve anormal karaciğer fonksiyon testleri prevalansında farklılık saptanmadı. İncelediğimiz İBH'lı hastalarda literatürden farklı olarak Kolelitiazis açısından CH ve ÜK arasında farklılık saptanmadı (%10.8 vs % 8.8, p=0,539). Genel popülasyonda hepatosteatoz görülme sıklığı %14-30 arasıdır. Çalışmamızda Hepatosteatoz İBH hastalarının %38'inde saptandı ve CH ve ÜK arasında hepatostetoz açısından anlamlı farklılık bulunmadı (%38.5 vs %38.5, p=0.845). HM açısından CH ve ÜK arasında farklılık bulunmadı (%32.2 vs %30.1). 5 hastada (3 ÜK, 2 CH) PSK saptandı. CH tanılı bir hastada ise OİH saptandı.

Sonuç: Verilerimiz semptomların yokluğında bile, anormal karaciğer fonksiyon testlerinin yüksek insidansı göz önüne alındığında, İBH hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinin takip edilmesi gereğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Hepatobiliyer hastalık; inflamatuvar bağırsak hastalığı; anormal karaciğer fonksiyon testleri.



ABSTRACT

Hepatobiliary involvement in inflammatory bowel disease

Background and aims: Hepatobiliary disease screening is important in patients with inflammatory bowel disease, because approximately 5% of adults develop liver disease in the future. Hepatobiliary disease can occur at any moment in the natural course of the disease. Due to the wide spectrum of hepatobiliary diseases in IBD, the prevalence of abnormal liver function tests reported in the literature varies widely. Actually, when the transient elevations in liver function tests are considered, the prevalence increases from 3% to 50%. Early diagnosis and treatment of patients are important since Hepatobiliary disease in IBD affects patients' survival. In this study, we aimed to investigate the hepatobiliary involvement of patients diagnosed with IBD in Dokuz Eylul University Medical Faculty Hospital and to compare the data with the data in the literature.

Methods: In this study, between January 2015 and December 2017 in Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Hospital Gastroenterology Clinic, 465 patients aged 18 years and older followed for diagnosis of IBD (260 males, 210 females, mean age: 44.45 ± 12.71 , 264 CH, 201 UC) data were evaluated retrospectively.

Results: Abnormal liver function tests were detected in 80 (17.5%) of 458 patients whose LFT's were examined. There was no difference between the two types of IBD (UC; 13.6%, CH; 20.4%, $p = 0.060$) for the prevalence of abnormal LFT. In our study, 75.3% of patients with abnormal liver function tests and 57.9% of patients with normal liver function tests had liver disease. Of the 369 patients with abdominal imaging from 465 IBD patients, 225 (61%) had a finding and / or disease of the hepatobiliary system. Hepatobiliary involvement was higher in Crohn's patients (65.9%) than UC patients (52.6%) ($p = 0.011$). In our study, there was a significant difference between normal and high CRP values and normal and high LFT values ($p = 0.000$). In our study, the prevalence of abnormal LFT was higher in active IBD patients compared to IBD patients with remission (24.4% vs 10.8%, $p = 0.000$). The prevalence of abnormal LFT was less in patients with 5-ASA components and MTX users (16.4% vs 10%) compared to non-user patients (27% vs 17.8%). There was no difference in the prevalence of normal and abnormal liver function tests in patients using drugs such as corticosteroids, immunosuppressive, antibiotics and TNF-antagonists. Unlike the literature in patients with IBD, we found no difference between CH and UC in terms of cholelithiasis (10.8% vs 8.8%, $p = 0.539$). The incidence of hepatosteatosi in the general population is 14-30%. Hepatosteatosi was detected in 38% of IBD patients and no significant difference was found between CH and UC in terms of hepatostetosis (38.5% vs 38.5%, $p = 0.845$). There was no significant difference between CH and UC in terms of HM (32.2% vs 30.1%). PSC was detected in 5 patients (3 UC, 2 CH). In one patient with CH, OIH was detected.

Conclusions: Our data suggest that liver function tests should be followed in patients with IBD, given the high incidence of abnormal liver function tests, even in the absence of symptoms.

Key Words: Hepatobiliary disease; inflammatory bowel disease; abnormal liver function te

1. GİRİŞ VE AMAC

İBH gastrointestinal sistemin kronik, tekrarlayan immün aracılı inflamasyon ve genellikle çoklu organı etkileyen ekstraintestinal bulgularla karakterize hastalığıdır (Navaneethan & Shen, 2010).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı başlıca CH ve ÜK kolit olmak üzere iki klinik formdan oluşur (Kane, 2018b). Diğer üçüncü İBH klinik formu indetermine kolittir. Klasik CH yada ÜK bulgularının saptanmadığı İBH sınıflandırılmayan veya indetermine kolit olarak adlandırılmıştır.

İBH'da %21-47 oranında ekstraintestinal bulgular görülmektedir (Bernstein, Blanchard, Rawsthorne, & Yu, 2001). Bazı ekstraintestinal bulgular CH'da ÜK'den daha sık görülürken, bazıları ise CH ve ÜK'de eşit oranda görülür. Ekstraintestinal bulguların çoğunun patogenezi iyi anlaşılamamıştır (Navaneethan & Shen, 2010).

Cilt, göz, eklem tutulumu gibi ekstraintestinal bulgular genellikle hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Ancak hepatobiliyer ve solunum sistemini içeren ekstraintestinal bulgular intestinal inflamasyondan bağımsız olarak oluşmaktadır.

İnflamatuvar bağırsak hastalarının %30'unda karaciğer biyokimyasal testlerinde anormallik mevcuttur. İBH'nın en sık hepatobiliyer sistem tutulumu PSK'tır (Rojas-Feria, Castro, Suárez, Ampuero, & Romero-Gómez, 2013). ÜK hastalarının yaklaşık %5'inde PSK izlenirken, PSK'te ÜK prevalansı %90'a kadar ulaşmaktadır (Rojas-Feria et al., 2013). PSK gençleri ve orta yaşlı kişileri etkileyen kolestatik hepatobiliyer bir hastalıktır. Çoğunlukla altta yatan İBH mevcut olan hastalarda sık görülür. İBH'da PSK her iki hastalığın seyrini etkilemektedir (Navaneethan, 2014). Daha az görülen hastalıklar arasında otoimmün hepatit / PSK overlap sendromu, IgG4 ilişkili kolanjit, primer biliyer kolanjit, hepatik amiloidoz, granülomatöz hepatit, kolelitiazis, portal ven trombozu, karaciğer apsesi ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığı sayılabilir (Rojas-Feria et al., 2013).

İBH'da oluşan hepatobiliyer tutulum hastaların sağ kalımını etkilediği için bu hastaların erken tanı ve tedavisi önem arz etmektedir.

Bu çalışmanın amacı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde İBH tanısı alan hastalarda hepatobiliyer sistem tutulumunu araştırmak, elde edilen verileri literatürdeki verilerle karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

İBH gastrointestinal sistemin kronik, tekrarlayan immün aracılı inflamasyon ve genellikle çok sayıda organı etkileyen ekstraintestinal bulgularla karakterize hastalığıdır (Navaneethan & Shen, 2010). İBH başlıca CH ve ÜK olmak üzere iki klinik formdan oluşur. ÜK ve CH'nın farklı patolojik ve klinik özellikleri vardır, ancak patogenezi yeterince anlaşılamamıştır.

ÜK kolonun mukozal tabakasıyla sınırlı kronik bir inflamatuvar hastalıktır. ÜK genellikle rektumu tutar ve proksimale doğru süreklilik göstererek kolonun diğer kısımlarını tutabilir (Kane, 2018b).

CH transmural inflamasyon ve atlamalı lezyonlarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. CH'nın transmural inflamatuvar doğası fibrozis, striktür ve ÜK' te tipik olarak görülmeyen obstrüktif klinik tablolara yol açar. Transmural inflamasyon aynı zamanda mikroperforasyon ve fistüllere yol açabilir. CH gastrointestinal sistemin ağızdan perianal bölgeye kadar herhangi bir bölümünü etkileyebilir. En çok etkilenen bölge terminal ileum ve proksimal kolondur (Kane, 2018b).

İBH olan bireylerin %10-25'inin birinci derece akrabalarında CH veya ÜK mevcuttur (Orholm et al., 1991).

Her iki hastalık klinik prezentasyonları, hastalık şiddeti (hafif, orta, şiddetli), fenotip (CH: inflamatuvar, striktüran, penetran), lokalizasyon ve tutulumlarının yayılımı temelinde alt sınıflara ayrılmıştır.

İBH'da %21-47 oranında ekstraintestinal bulgular görülmektedir (Bernstein et al., 2001). Bazı ekstraintestinal bulgular CH'da ÜK'den daha sık görülür, fakat diğer ekstraintestinal bulgular ise CH ve ÜK' de eşit olarak görülebilir.

Ekstraintestinal bulguların çoğunun patogenezi iyi anlaşılamamıştır (Navaneethan & Shen, 2010). Cilt, göz, eklem tutulumu gibi ekstraintestinal bulgular genellikle hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Ancak hepatobilier ve solunum sistemini içeren ekstraintestinal bulgular intestinal inflamasyondan bağımsız olarak oluşmaktadır (Bernstein et al., 2001). Hepatopankreatobiliyer tutulum ekstraintestinal bulguların çoğunu oluşturmaktadır (Navaneethan & Shen, 2010).

2.2. Epidemiyoloji

Kuzey Amerika'da İBH insidans oranları ÜK için 2.2-19.2/100.000, CH'da 3.1-20.2/100.000 arasındadır (Ricart et al., 2004). Dokuz milyon sağlık sigortası iddialarına dayanan en büyük çalışmalardan birinde ABD'de erişkinlerde ÜK prevalansı 238/100.000 ve CH'da 201/100.000'di (Kappelman et al., 2007). CH ve ÜK'in insidans ve prevalansı Asya ve Orta Doğu'da daha düşük görünmektedir. Ancak Afrika, Asya ve Güney Amerika'daki bazı yeni sanayileşmiş ülkelerde İBH insidansı artmaktadır (Kane, 2018b).

Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda CH'nın insidansı 1.4/100.000 iken, ÜK'in insidansı 2.6/100.000 civarında saptanmıştır (Tahir BURAN 2017;10(1):15-7).

2.3. Eğilim

İBH insidansındaki eğilimler cinsiyet, yaş, coğrafi ve mevsimsel değişimlere göre rapor edilmiştir. Rochester Epidemiyoloji Projesinden elde edilen verilerin kullanıldığı bir çalışmada, erkek cinsiyet ÜK ile (8.8 vakaya karşı 12.8 / 100.000) ve daha genç yaş CH ile ilişkili bulunmuştur (Shivashankar, Tremaine, Harmsen, & Loftus, 2017).

İBH insidansında coğrafi varyasyon da gözlenmiştir (Khalili, Huang, et al., 2012). Bazı Avrupa ülkelerinde İBH insidansı, kuzey enlemleri ile karşılaştırıldığında güneyde daha düşük oranda bulunmuştur (Ng et al., 2013) (Moum et al., 1996).

İBH alevlenmelerinde mevsimsel değişim (ilkbaharda alevlenme) bazı raporlarda bildirilmiştir. Bununla birlikte mevsimsel ilişki varsa bile zayıftır ve uyumsuz veriler de yayınlanmıştır (Lewis et al., 2004) (Ekbom, Helmick, Zack, & Adami, 1991).

2.4. Risk faktörleri

İBH'nın patogenezi belirsiz olmasına rağmen, bir takım risk faktörleri tanımlanmıştır.

2.4.1. Yaş ve Cinsiyet

Çoğu ÜK ve CH'nın başlangıç yaşı 15 ile 40 yaş arasındadır. Bazı çalışmalar her iki hastalık için 50 ile 80 yaş arasında olası ikinci bir pik ile bimodal bir yaş dağılımını göstermektedir (Ekbom et al., 1991). Bu ikinci pik noktasının artmış yaşla hastalığa daha fazla yatkınlık, daha erken bir çevresel maruziyetin geç ifadesi veya İBH olarak iskemik kolitin yanlış teşhisi ile ilişkili olup olmadığı net değildir .

Cinsiyete göre İBH insidansında küçük farklılıklar var gibi görünmektedir. Genel olarak CH kadınlarda, ÜK ise erkeklerde daha sık olarak görülmektedir. Özellikle ergenlik ve erken yetişkinlik döneminde kadın cinsinde baskın olması hormonal faktörlerin hastalık ifadesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Buna karşılık ÜK de hafif bir erkek üstünlüğü olabilir (Munkholm, Langholz, Nielsen, Kreiner, & Binder, 1992).

2.4.2. Irk ve etnik köken

Hem ÜK hem de CH yahudilerde yahudi olmayanlardan daha yaygındır (Acheson, 1960). İBH insidansı siyah ve İspanyol asıllı popülasyonlarda beyazlara göre daha düşüktür (Sonnenberg, McCarty, & Jacobsen, 1991). Bununla birlikte, etnik ve ırksal farklılıklar çevresel ve yaşam tarzı faktörleri ile altta yatan genetik farklılıklar nedeniyle olabilir (Khalili, Huang, et al., 2012). Buna ek olarak, İBH oranı şehirleşmeyle birlikte beyaz olmayanlarda artmaktadır ve bazı durumlarda beyazlarınkine eşit veya daha fazla olabilir.

2.4.3. Genetik duyarlılık

İBH olan bireylerin %10-25'inin birinci derece akrabalarında CH veya ÜK mevcuttur (Orholm et al., 1991). Çalışmalar ayrıca özellikle Crohn hastalığı olan ailelerde hastalık tutulum yeri ve tipinin uyumlu olduğunu göstermiştir (Kane, 2018b).

2.4.4. Sigara içmek

Sigara içiminin ÜK ve CH üzerinde farklı etkileri vardır (Kane, 2018b). Bu farklılığın temeli henüz çözülmemesine rağmen, nikotin ve/veya sigara yan ürünleri, mukozal immün yanıt, düz kas tonusu, bağırsak geçirgenliği ve damar sistemini doğrudan etkileyebilir.

Sigara içmek, artmış Crohn hastalığı riski ile ilişkilidir (Higuchi et al., 2012). Bir yıldan uzun. Bir çalışmada bir yıldan uzun bir süre sigarayı bırakmanın hastalarda CH'nin alevlenme riskini azalttığı ileri sürülmüştür (Kane, 2018b).

Aksine, çalışmalar ÜK gelişiminde sigara içiminin bir risk faktörü olmadığını ve ÜK gelişiminde koruyucu olabileceğini düşündürmektedir (Mahid, Minor, Soto, Hornung, & Galandiuk, 2006). ÜK riski sigarayı bıraktıktan iki yıl sonra artmakta ve 20 yıldan uzun süre bu risk devam etmektedir.

2.4.5. Diyet

Gıda antijenlerinin, İBH gelişmesine yol açan immünolojik bir yanıtı tetiklediği düşünülmektedir. Bununla birlikte, spesifik patojenik antijenler tanımlanmamıştır.

Spesifik diyetlerin İBH gelişimi ile ilişkili çalışmalar tutarsız sonuçlar verirken, veriler "Batı" tarzı diyetin (işlenmiş, kızartılmış ve şekerli gıdalar) CH ve muhtemelen ÜK gelişme riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Bebeklikte inek sütü proteinine karşı aşırı duyarlılık, özellikle ÜK olmak üzere İBH'nın bir nedeni olarak kabul edilmiştir (Kane, 2018b).

Rafine şeker alımının, özellikle CH olmak üzere İBH'nın gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (Kane, 2018b)

Lifden zengin beslenmenin CH gelişme riskinde azalma ile ilişkili olduğu ancak ÜK ile ilişkili olmadığı ileri sürülmektedir (Kappelman et al., 2007)(Persson, Ahlbom, & Hellers, 2016) (Amre et al., 2007).

Hayvansal yağ, çoklu doymamış yağ asitleri ve süt proteinlerinin artmış alımı, ÜK ve CH'nin artmış insidansı ve ÜK'in relapsı ile koreledir (Amre et al., 2007) (Geerling et al., 2000).

Buna ek olarak, daha fazla omega-3 yağ asidi alımı ve daha az omega-6 yağ asidi alımı, daha az oranda CH gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir (Amre et al., 2007).

2.4.6 . Obezite

Obezitenin İBH gelişme riski ile ilişkili olup olmadığı belirsizdir (Chan et al., 2013). Ancak, intraabdominal yağ birikimi, mukozal inflamasyona katkıda bulunabilir ve böylece İBH hastalarında klinik seyri etkileyebilir (Desreumaux et al., 1999). Crohn hastalarında yapılan bir çalışmada, obez hastalarda obez olmayan hastalarla karşılaştırıldığında anoperineal komplikasyonların daha erken yaşta oluştuğu saptanmıştır (Braga, Gianotti, Gentilini, Liotta, & Di Carlo, 2002).

2.4.7. Enfeksiyonlar

Disbiyozis veya bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlik İBH gelişmesine katkıda bulunabilir. İBH'nın patogenezinde disbiyozisin rolü, spesifik mikroorganizmalar ve akut gastroenterit ile İBH arasındaki ilişkiye bağlıdır. Bir dizi çalışma, spesifik enfeksiyöz ajanların İBH patogenezindeki olası rolünü değerlendirmiştir. Örnek olarak, CH gelişme riski ve spesifik enfeksiyöz ajanlar (örn.Kızamık virüsü, Mycobacterium paratuberculosis, paramyxovirus) arasındaki bir ilişki olduğu öne sürülmüştür, ancak kanıtlanamamıştır (Thompson, Montgomery, Pounder, & Wakefield, 1995) (Thompson et al., 1995).

Normal intestinal mikrofloranın genetik olarak duyarlı bireylerde İBH 'nın gelişimine katkıda bulunabileceğini ileri sürmektedir.

2.4.8. Emzirme ve diğer perinatal olaylar

Emzirme bebeklerdeki gastrointestinal mukozanın gelişimini ve olgunlaşmasını uyarır ve onları bebeklik döneminde gastrointestinal enfeksiyonlardan koruyabilir (Davis, 2001). CH tanılı çocuklar ve onların etkilenmemiş kardeşleri ile yapılan bir çalışmada, CH olanların 3-4 kat daha az anne sütü ile beslendikleri bulunmuştur (Kane, 2018b).

2.4.9. İlaçlar

2.4.9.1 Antibiyotikler

Antibiyotik kullanımının mikrobiyotayı değiştirerek İBH için bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür. Antibiyotik kullanımı İBH ile ilişkili olsa da, bunun nedensel bir ilişki olup olmadığı belirsizdir (Card, 2004) (Virta, Auvinen, Helenius, Huovinen, & Kolho, 2012). İBH tanısı alan 7208 hastayı kapsayan 11 gözlemsel çalışmadan oluşan bir meta-analizde, antibiyotik maruziyeti artmış CH riskiyle ilişkiliydi ancak ÜK ile ilişkili değildi (Ungaro et al., 2014). Penisilinler dışındaki birkaç antibiyotik sınıfına maruz kalma, yeni başlangıçlı İBH riski ile ilişkili bulunmuştur. Risk en çok metronidazol veya florokinolon kullanımında dikkat çekiciydi. Bununla birlikte, meta-analize dahil edilen çalışmalarda dikkate değer heterojenite olup, çalışmaların çoğu retrospektifti.

2.4.9.2 Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar

Aspirin veya nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı ile ilişkili intestinal epitelyal bariyerin siklooksijenaz aracılı bozulması, bağırsakta mikrobiyota ve bağışıklık hücreleri arasındaki etkileşimi etkileyebilir. Ek olarak, NSAİİ'ler ve aspirin, İBH patogeneğinde önemli rolü olan trombosit agregasyonu, inflamatuvar mediatörlerin salınması ve strese mikrovasküler yanıtı değiştirir. Bazı raporlar NSAİİ'lerin İBH gelişme riskini artırdığını ileri sürerken, mutlak risk düşük gibi görünmektedir (Ananthakrishnan, Higuchi, Huang, & Khalili, 2012). İBH'lı hastalarda COX-2 seçici inhibitörleri ile deneyim sınırlıdır.

2.4.9.3 Oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisi

Oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi mikrovasküler yapı üzerindeki trombotik etkilerle İBH'nın gelişmesine zemin hazırlayabilir. Bununla birlikte, bu ilişkiyle ilgili çelişen veriler vardır ve eğer varsa risk düşük gibi görünmektedir (Garcia Rodriguez, Gonzalez-Perez, Johansson & Wallander, 2005). 2008 yılına ait 75.815 premenopozal kadın içeren bir meta-analizde, oral kontraseptif kullanan kadınlarda ÜK ve CH riski artmıştır (Cornish et al., 2008). Ancak oral kontraseptiflerin Crohn hastalarında hastalık aktivitesini etkilemediği görülmektedir. 108.844 postmenopozal kadın üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, hormon replasman tedavisinin artmış ÜK riski ile ilişkili olduğu ancak CH ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (Khalili, Higuchi, et al., 2012).

2.5. Apendektomi

Bir dizi çalışmada apendektominin ÜK gelişmesine karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür ancak koruyucu etkinin mekanizması bilinmemektedir (Okazaki et al., 2000). Bir hipotez, apandisite yol açan veya apendektomiden kaynaklanan mukozal immün yanıtındaki değişikliklerin ÜK'in patojenik mekanizmalarını olumsuz etkileyebileceği yönündedir. Aksine bazı çalışmalarda ise apendektomi sonrası Crohn hastalığı riskinin arttığı ileri sürülmüştür (Andersson, Olaison, Tysk, & Ekblom, 2003).

2.6 Psikososyal faktörler ve Uyku süresi

Psikolojik faktörler ile İBH gelişme riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sonuçları çelişkilidir (Kane, 2018b). Bununla birlikte stress muhtemelen enterik sinir sisteminin aktivasyonu ve proinflatuvar sitokinlerin salınımı yoluyla İBH'da semptomların alevlenmesinde rol oynayabilir (Singh, Graff, & Bernstein, 2009). Uyku yoksunluğu İBH hastalarında hastalık alevlenmeleri ile ilişkili bulunmuştur (Ananthakrishnan et al., 2014).

2.7. Etiyoloji

İBH gastrointestinal sistemin kronik, tekrarlayan immün aracılı inflamasyon ve genellikle çok sayıda organı etkileyen ekstraintestinal bulgularla karakterize hastalığıdır (Navaneethan & Shen, 2010).

Halen kesin etiyoloji bilinmemektedir. Fakat genetik olarak yatkın bireylerde, bazı çevresel faktörlerin etkisi ile immün sistemin disbiyozise disregüle yanıtı sonucu kronik intestinal inflamasyonun oluştuğuna inanılmaktadır. Son çalışmalar göstermiştir ki, bireyin genetik yatkınlığı, çevresel faktörler, intestinal mikrobiyota ve immün yanıtların hepsi, İBH patogeneze katkıda bulunmuş ve fonksiyonel olarak iç içe geçmiş durumdadır.

2.8. Patofizyoloji

2.8.1. Genetik faktörler

İBH'nın, bireyin genetik yatkınlığı tarafından yönlendirilen bağırsaktaki mikroplara karşı anormal ve sürekli bir bağışıklık cevabından kaynaklandığı düşünülmektedir.

İBH'nın etiyolojisi büyük ölçüde bilinmese de, genetik, çevresel veya mikrobiyal faktörler ve bağışıklık sistemi arasında karmaşık bir etkileşimi içerir. Bugüne kadar, GWAS tarafından 240 duyarlılık lokusu tanımlanmıştır; Bununla birlikte, hastalık riskinin ve kalıtımının sadece küçük bir kısmı tek başına genetik faktörler ile açıklanabilir (Marcin & Michael, 2018).

Çocukluk başlangıçlı ve erişkin başlangıçlı İBH'da örtüşen genler benzer genetik yatkınlıklara işaret etmektedir.

Bu arada , adaptif immün yanıtının İBH patogenezinde önemli rol oynadığı ve immünoloji ve genetikte yapılan yeni çalışmalar doğal immün yanıtın bağırsak iltihabının indüklenmesinde aynı önemi koruduğunu açıklığa kavuşturmuştur (Zhang & Li, 2014).

2.8.2. Mikrobiyota

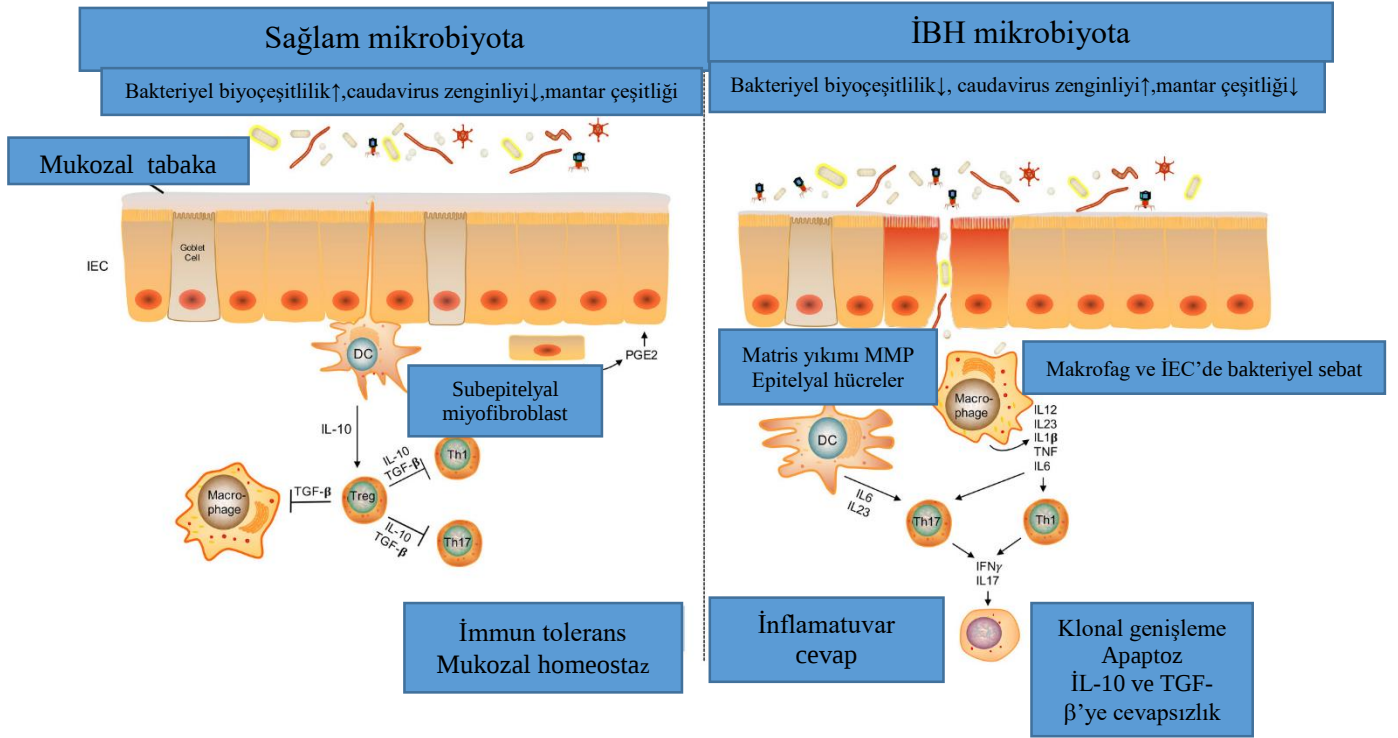
Tüm insan bağırsak mikrobiyomu, 1150 bakteri türünden oluşur ve her bir birey yaklaşık kabaca 160 türe sahiptir. Bağırsak mikrobiyomu yaşamın ilk iki haftasında oluşuyor ve daha sonra genellikle sabit kalır. Her ne kadar sadece bağırsak mikrobiyomunun % 20- 30'unun kültürünü yapmak mümkün olsa da, bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler ile İBH arasında ilişki olduğu saptanmıştır (Johansson et al., 2008). Genel olarak sağlıklı bağırsak mikrobiyotasında *phyla Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* ve *Verrucomicrobia* baskındır ve epitelyal metabolik substratların üretiminde katkıda bulunmaktadır.

Bir çok çalışmada CH ve ÜK'deki hem inflamasyonlu, hem de inflamasyon olmayan bağırsak segmentlerindeki bağırsak florası incelenmiş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında İBH hastalarında fekal mikrobiyomda önemli ölçüde azalmış biyoçeşitlilik olduğu bulunmuştur. İnsan çalışmaları, spesifik bakterilerin İBH'da azaldığını göstermiştir. *Enterobacteriaceae* bakterilerinin ise İBH hastalarında arttığı gösterilmiştir. Bu İBH'da mevcut inflamatuvar ortamın *Enterobacteriaceae* bakterilerinin büyümesine katkıda bulunduğunu göstermektedir. ÜK'li hastaların kolonik mukozasında adheren ve invazif *Fusobacterium* türleri, sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek oranda mevcuttur. İnsan *Fusobacterium* türlerinin invazif özelliğinin İBH'nın şiddeti ile korele olması, bu bakterinin İBH patogenezinde rol aldığını göstermektedir.

CH'nin mikrobiyotasında *Firmicutes* ve *Bacteroides*'in göreceli azaldığı, ÜK'de ise *Clostridium spp*'de azalma ve *Escherichia coli*'de bir artma olduğu bildirilmiştir (Zhang & Li, 2014). Crohn hastalığında granülomlarda mukoza ilişkili *E.coli*'nin saptanması CH'da *E.coli*'nin primer patogenetik rol aldığını göstermektedir. İBH'da koruyucu rol oynayan spesifik bakteri türleri mevcuttur. *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Faecalibacterium* IL-10, anti-inflamatuvar sitokinlerin uyarılması olmak üzere bir çok mekanizma yoluyla konağı mukozal inflamasyondan korumaktadır.

Bakteriler, virüsler, mantarlar dahil bağırsak mikropları ve bozulmuş immün yanıt, T reg, Th 1, Th 17 hücreleri İBH patogenezinde rol oynamaktadır. Homeostaz zamanı bağırsak mikropları konakta immün toleransı indüklerken, İBH gibi inflamatuvar durumlarda mikrobiyal antijenler Th1 ve Th17 hücrelerini aktive ederek bağırsakta doku hasarına , mukozal tabakanın azalmasına ve bağırsak mukozasına bakterilerin penetrasyonuna ve mukozada persiste etmesine sebep olmaktadır. Bu mukozal hasar, mikrobiyal antijenlerin, TLR ligandlarının ve canlı organizmaların daha fazla alınmasına neden olur . Resim 1 (Zuo & Ng, 2018).

Resim 1. İBH hastalarında bağırsak mikrobiyotası ve immün yanıt (Zuo & Ng, 2018).



2.8.3. İmmünopatogenez

İBH patogenezinin araştırılması, özellikle de T hücre yanıtı olmak üzere mukozal immünite çalışmaları ile uzun zamandan beri domine edilmiştir. Mevcut kanıtlar İBH hastalarında adaptif ve doğal immün yanıtındaki işlev bozukluğunun bağırsakta anormal inflamatuvar cevap oluşturduğunu göstermektedir. Son yirmi yılda yapılan çoğu çalışma, İBH'nın patogenezinde anormal adaptif immün yanıtın rolüne odaklanmıştır. Adaptif immün yanıtı odaklanma İBH'nın iki ana tipi olan CH ve ÜK'in bağırsak iltihabının farklı formlarını temsil ettiği kavramına yol açmıştır ve uzun süredir CH'nın TH 1 yanıtı, ÜK'nin ise non-konvansiyonel TH 2 yanıtı ile ilişkilendirildiği kabul edilmiştir. Yeni tanımlanmış TH 17 hücreleri İBH'da inflamatuvar yanıtta rol almaktadır (Zhang & Li, 2014).

2.8.3.1 Doğal immün yanıt

“Doğal immün bağışıklık” patojenlere karşı ilk savunma sistemini temsil eder. Doğal immün yanıtın oluşmasına epitelyal hücreler, dentritik hücreler, nötrofiller, monosit ve makrofajlar, Natural killer hücreler dahil çok çeşitli farklı hücre tipleri aracılık eder.

Bu bağışıklık sistemi hücre yüzeyindeki TLR ve sitoplazmadaki NOD benzeri patojenleri tanıyan resöptörlerin mikrobiyal antijenleri tanınmasıyla oluşmaktadır (Zhang & Li, 2014). Yakın zamandaki çalışmalar, doğal immün yanıtı aracılık eden hücrelerin, hem TLR'lerin hem de NOD proteinlerinin ekspresyon ve fonksiyonlarının, İBH'da önemli ölçüde değiştiğini bulmuştur. GWAS (genome-wide association studies) CH ile ilişkilendirilen NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domaincontaining 2) mutasyonlarının bağırsağın LPS (lipopolisakkarit)'ye yanıt verme yeteneğinin bozulmasına neden olduğunu ve bu defektin İBH'nın indüklenmesinde katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır. Diğer çalışmalar, NOD2'nin fonksiyon kaybının, TLR2 stimülasyonunun inhibisyonunun yokluğuna ve aşırı Th-1 yanıtı ve inflamatuvar aktivasyona yol açtığını göstermektedir. İL-23 hem doğal hem de adaptif immün yanıtta önemli sitokindir ve mikroplara karşı erken yanıt oluşmasında merkezi role sahiptir.

İL23R polimorfizmleri hem CH hem de ÜK ile ilişkilendirilmiştir, bu da İL-23'ün kronik bağırsak iltihabında ortak bir inflamatuvar molekülü temsil ettiğini düşündürmektedir. Son çalışmalar, İL-23'ün Th17 hücreleri üzerindeki aktivitesinin yanı sıra, doğal bağışıklık sisteminin hücreleri üzerinde de rol oynayabildiğini göstermiştir. CH otofajide yer alan ATG16L1 ve IRGM genleri ile ilişkilendirilmiştir. Otofaji, hücresel homeostazın korunmasına yönelik mekanizmalardan biridir ve hücre içi mikroorganizmalara karşı konak savunması için çok önemli olduğu kabul edilmektedir. Normalde, otofaji bakterisidal etkiler ve endojen antijenlerin sunulması ile tetiklenir ve bu süreçler NOD2 veya Atg16L1'deki mutasyonlara sahip hastalarda bozulmaktadır. Ayrıca, İBH'de defektif epitelyal bariyer ve artmış bağırsak geçirgenliğinin olduğu gözlenmiştir (Zhang & Li, 2014).

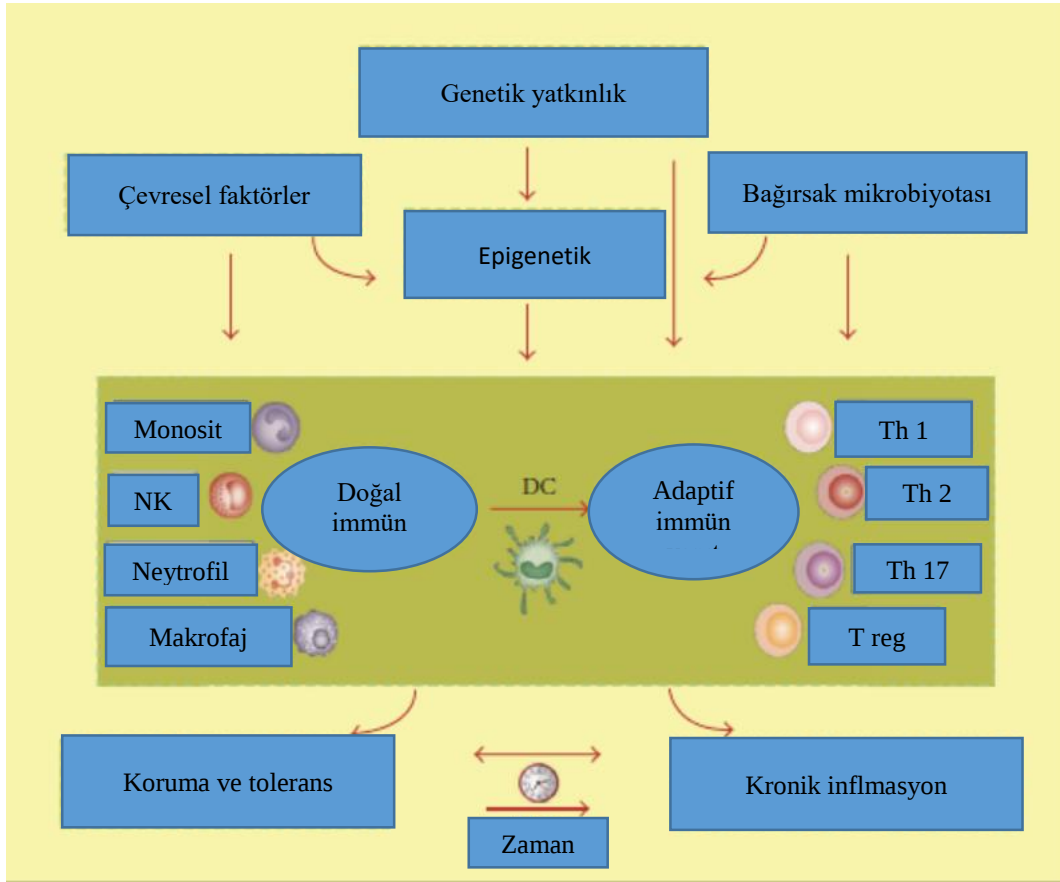
2.8.3.2 Adaptif immün yanıt

Doğal immün yanıtın aksine, adaptif immün yanıt oldukça spesifiktir, genellikle birkaç gün sürer ve T hücrelerinin türü ve sayısına bağlıdır. İL-12 tarafından indüklenen Th1 hücreleri, yüksek miktarda İFN gama üretir, buna karşın Th2 hücreleri, İL-4, İL-5 ve İL-13'ü salgılar (Zhang & Li, 2014). Anormal Th1 immün yanıtının CH 'da bağırsak inflamasyonuna neden olduğu ve Crohn hastalarındaki mukozal T hücrelerinin ÜK veya kontrol grubu hastaları T hücrelerinden daha yüksek miktarda İL-2 ve İFN gama salgıladığı gözlenmiştir. Ayrıca, ÜK 'de atipik NK T hücrelerinin kontrol grubu veya Crohn hastalığına göre daha yüksek miktarlarda Th 2 sitokin İL-13'ü saldıgı gösterilmiştir (Heller et al., 2005). Bu nedenle CH'nın bir Th1 immün yanıtı , ÜK hastalığının ise bir Th 2 aracılı yanıtı bağlı hastalık olduğu kabul edilmektedir (Zhang & Li, 2014). Crohn ve kontrol grubu hastaları ile karşılaştırıldığında ÜK hastalarının kolonik mukozasında az miktarda İL-13 düzeyi bulunmuştur. Deneysel kolit ile ilgili son çalışmalar İL -13'ün bağırsakta bir antiinflamatuvar etkinliğe sahip olduğunu öne sürmüştür (Kadivar et al., 2004). İBH mukozası kültüründe, in vitro olarak kontrol grubundan daha yüksek düzeyde İL17A üretildiği gözlemlenmiştir (Zhang & Li, 2014).

2.8.3.3 Epigenetikler: Genetik ve Çevresel faktörleri bağlayan köprü

Kanıtlar genetik faktörlerin İBH patogenezinin küçük bir kısmında rol oynadığını ireli sürsede, genom ve çevresel faktörlerin aracıları gibi hareket eden epigenetik faktörler İBH patogenezinde önemli rol oynayabilir. Bu nedenle, yeni ortaya çıkan bir alan olarak, Epigenetik çalışmalar, İBH patogenezi üzerine yeni bir bakış açısı sağlamaktadır. Bir çalışma İBH hastalarında bir çok gende (örneğin: CDH1, p16 ve MDR1) hipermetilasyon olduğunu ireli sürmektedir. Bir İBH epigenom-metilasyon ilişkilendirme çalışmasında İBH tanılı ve kontrol grup hastaların DNA'sı kullanılarak 51 farklı metile gen tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra, bir çok kanıt histonların posttranskripsiyonel modifikasyonları, özellikle asetilasyonun inflamasyonun regülasyonunda rol oynadığını göstermektedir. Crohn tanılı hastalarda histonların asetilasyonu belirgin şekilde artmıştır. Butirat intestinal bariyerin korunmasında ve epitelyal hücreler tarafından İL-8 üretiminin azalmasında katkıda bulunan bir histon deasetilaz inhibitörüdür. Butirat, histon asetilasyonunu teşvik ederek NOD2'nin ekspresyonunu artırabilir. Bağırsak homeostazının sağlanmasında önemli rolü olan TLR 4'de histon deasetilasyonu tarafından regüle edilebilir. Bütün bu sonuçlar histon asetilasyonu ile inflamasyon arasında ilişki olduğunu kanıtlıyor ve İBH tedavisi için yeni bir terapötik hedef sağlayabilir (Zhou et al., 2017). Genetik, epigenetik, bağırsak mikrobiyotası ve immün sistem arasındaki karmaşık ağ resim 2'de özetlenmiştir .

Resim 2. İBH’da genetik ve epigenetiklerin rolü (Zhou et al., 2017).



2.9. Crohn Hastalığı

2.9.1. Klinik

CH transmural inflamasyon ve atlamalı lezyonlarla karakterize kronik inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. CH gastrointestinal sistemin ağızdan perianal bölgeye kadar herhangi bir bölümünü etkileyebilir. En çok etkilenen bölge terminal ileum ve proksimal kolondur (Kane, 2018b). CH'nın klinik bulguları ÜK'den daha değişkendir (Silverberg et al., 2005) (Molodecky et al., 2012). CH'nın transmural inflamatuvar doğası fibrozis, striktür ve ÜK de tipik olarak görülmeyen obstrüktif klinik tablolara yol açar. Transmural inflamasyon aynı zamanda mikroporasyon ve fistüllere yol açabilir (Kane, 2018b).

Halsizlik, karın ağrısı, kilo kaybı, ateş, kanamalı ve kanamasız uzun süreli diyare CH'nın ayırt edici özellikleridir (Shivashankar et al., 2017).

- **Perianal hastalık**

Perianal hastalık ile ilgili semptom ve bulgular, CH'nın üçte birinden fazlasında görülür ve klinik tabloya hakim olabilir. Bunlara perianal ağrı, perirektal abse, anorektal fistül, skin tag'dan akıntı dahildir (Kane, 2018b).

- **Malabsorbsiyon**

Terminal ileum tutulumunda veya 50- 60 cm'den fazla terminal ileum rezeke edildiğinde safra tuzu malabsorpsiyonu ortaya çıkar. Emilmeyen safra tuzları, kolona geçerek sekretuar veya "safra tuzu" ishaline sebep olmaktadır (Kane, 2018b).

- **Sistemik semptomlar**

Halsizlik, CH'nın yaygın bir özelliğidir. Diğer sistemik semptomlara kilo kaybı ve ateş dahildir (Kane, 2018b).

2.9.2. Ekstraintestinal bulgular

CH ve ÜK hastalık aktivitesine bağlı çeşitli ekstraintestinal bulgulara sahiptir. Kolonik tutulumda daha sık olma eğilimi gösteren bu bulgular şunlardır (Kane, 2018b);

- **Artrit veya artropati**
- **Göz tutulumu**
- **Deri tutulumu**
- **Primer sklerozan kolanjit**
- **İkincil amiloidoz**
- **Venöz ve arteriyel tromboembolizm**
- **Renal taşlar**
- **Kemik kaybı ve osteoporoz**
- **Vitamin B12 eksikliği**
- **Pulmoner tutulum**

2.9.3. Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanı, CH'nın tutulum yerine ve klinik tablonun kronikleşmesine göre değişir. Ayırıcı tanıya irritabl bağırsak sendromu (İBS), laktoz intoleransı, enfeksiyöz kolit ve ÜK girer (Kane, 2018b).

2.9.4. Labaratuvar

İBH'da laboratuvar bulguları, non-invaziv bir yolla hastalığın tanımlanmasında, hastalık aktivite derecesinin belirlenmesinde, hastalık seyrinin tahmin edilmesi ve tedaviye yanıtın takibinde yardımcı olmaktadır. CH'nı düşündürecek anamnez ve fizik muayene bulgularına sahip hastalarda ilk olarak bakılması gereken kan tetkikleri şunları içermelidir (Kane, 2018b);

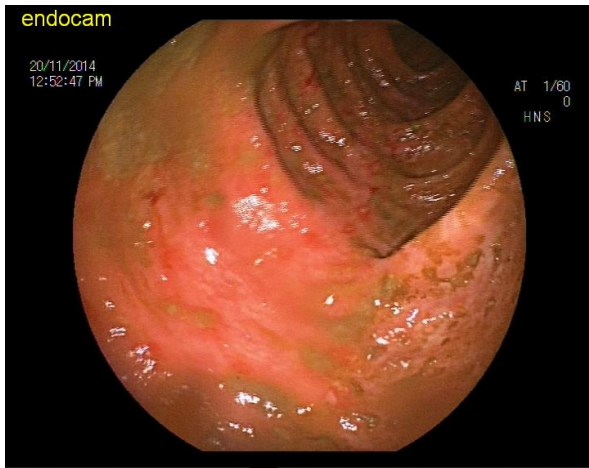
- CBC
- ESH
- CRP
- Serum D vitamini, Fe ve B₁₂ düzeyleri
- Elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri ve kan şekeri dahil olmak üzere kan biyokimyası

2.9.5. Endoskopik Tanı Yöntemleri

İBH'nda endoskopik incelemeler tanı, ayırıcı tanı, hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi, displazi ve kanser gelişiminin saptanmasında kullanılmaktadır. İBH'nda ilk yapılacak endoskopik inceleme ileokolonoskopidir. Ayrıca endoskopik inceleme polipektomi ve striktürlerin dilatasyonu gibi tedavi amacıyla da kullanılmaktadır.

CH'nin tanısına özgü olan ve ÜK'den ayırt edilmesine yardımcı olan üç ana endoskopik bulgusu vardır: (Kane, 2018b).

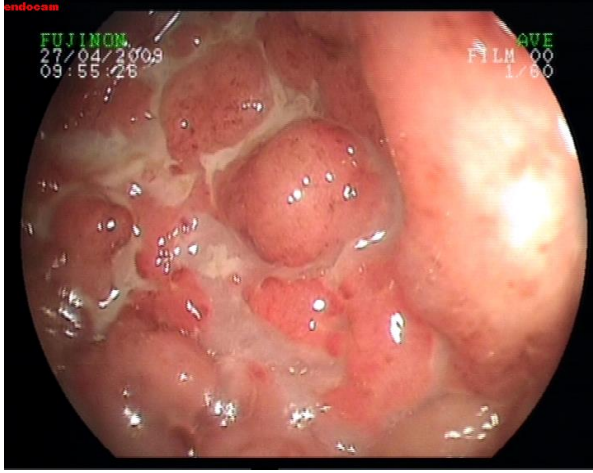
1- Aftöz ülserler (Resim 3)



Resim 3. Endoskopik görüntü: Aftöz ülserler

Kaynak: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Atlası. Akpınar H, Avcu A, Engin U, Hakim GD. Bölüm 10. Crohn Hastalığında Endoskopik Bulgular ve Endoskopik Aktivite İndeksleri. Eds: Akpınar H, Yaşa MH. Sigma Publishing 2017.

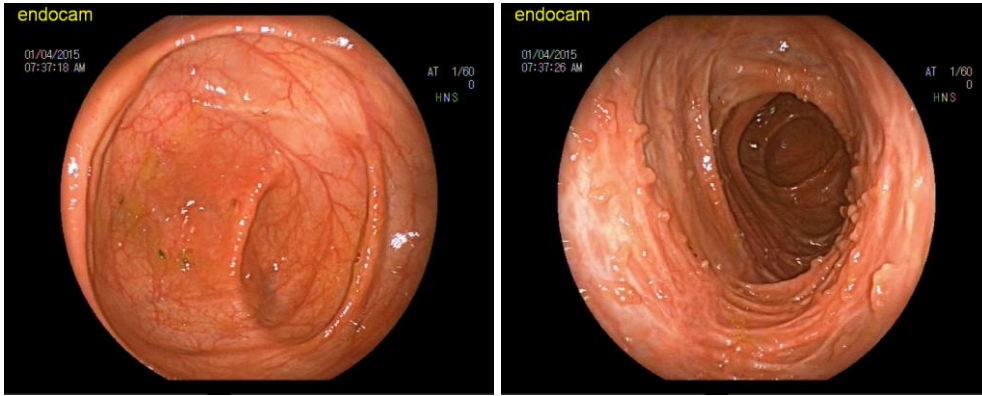
2-Kaldırım taşı: Bağırsak eksenine paralel olarak yerleşen lineer ve serpiginöz ülserler, normal mukoza adacıklarını sararak kaldırım taşı görünümünü oluşturmaktadır (**Resim 4**).



Resim 4. Endoskopik görüntü: Kaldırım taşı.

Kaynak: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Atlası. Akpınar H, Avcu A, Engin U, Hakim GD. Bölüm 10. Crohn Hastalığında Endoskopik Bulgular ve Endoskopik Aktivite İndeksleri. Eds: Akpınar H, Yaşa MH. Sigma Publishing 2017.

3-Atlamalı lezyonlar: Crohn hastalığı lezyonları tipik olarak aralıklıdır. Lezyonlar normal dokuya komşu olabilirler ve "atlama alanları"("skip areas") gösterirler (**Resim 5**).



Resim 5. Endoskopik görüntü: Atlamalı lezyonlar

Kaynak: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Atlası. Akpınar H, Avcu A, Engin U, Hakim GD. Bölüm 10. Crohn Hastalığında Endoskopik Bulgular ve Endoskopik Aktivite İndeksleri. Eds: Akpınar H, Yaşa MH. Sigma Publishing 2017.

Video kapsül endoskopi: Konvansiyonel endoskopik yöntemlerle değerlendirilemeyen ince bağırsak bölümlerinin incelenmesinde invaziv olmayan ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Ancak biyopsi almak ve terapötik endoskopik işlem yapmak olası değildir.

Enteroskopi (Çift balon, tek balon, spiral): Hem anal hem de oral yol ile tüm ince bağırsağın endoskopik olarak görüntülenmesi, biyopsi alınması ve terapötik işlemlerin yapılmasına olanak sağlar.

CH'nin endoskopik olarak değerlendirilmesinde "Crohn Hastalığı Endoskopik İndeks Skoru" (CDEIS) ile "CH'nin Basit Endoskopik Skoru" (SES-CD) kullanılmaktadır.

2.9.6. Radyolojik Tanı Yöntemleri

CH'da ince bağırsaktaki erken radyolojik bulgular kalınlaşmış pililer ve aftöz ülserlerdir. Boyuna ve enine oluşan ülserler nedeniyle oluşan 'kaldırım taşı' görünümü en sık ince bağırsak tutulumunda görülmektedir. Daha ileri evrede; striktürler, fistüller, inflamatuvar kitleler ve apseler ortaya çıkabilir. Kolonik tutulumlu CH'nın en erken makroskopik bulgusu aftöz ülserlerdir. Hastalık ilerledikçe aftöz ülserler genişler, derinleşir ve bazen bir diğeri ile birleşerek longitudinal yıldız şeklinde, yaygın ve lineer ülserleri oluştururlar.

CH'nın transmural inflamasyonu lümen çapını daraltır. Radyografide görülen 'ip işareti' çepeçevre uzun inflamasyon ve fibrozis alanlarını gösterir ve lümenal daralmaya neden olur.

Bağırsak duvarı dışında CH bulgularının saptanmasında BT son derece özellikle BT enterografi yardımcıdır. CH'nın fistül ve apse gibi ekstraintestinal komplikasyonlarının ortaya çıkarılmasında kullanılan rutin BT'den farklı olarak BT enterografi mural aşırı genişleme, tabakalaşma ve kalınlaşma, vasa rektaların dolgunluğu ve perienterik inflamatuvar değişiklikleri göstererek CH ile ilişkili ince bağırsak inflamasyonunu açıkça tanımlar. BT enterografi, kuşkulu CH ve onun komplikasyonlarının değerlendirilmesinde birinci basamak test olmaktadır. MRG, perirektal abseler gibi pelvik lezyonların gösterilmesinde üstünlük sağlayabilir

2.9.7. Hastalık Aktivitesi

CH'da tedavi etkinliğini değerlendirmek, tedavi öncesi hastalık ciddiyetini ve tedavi sonrası düzelme oranlarının değerlendirilip yorumlanabilmesi için "Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi" (CDAI) oluşturulmuştur. Elde edilen rakam 150 ve altında ise remisyon, 150-220 arasındaysa hafif şiddette hastalık, 220-450 arasındaysa orta şiddette, 450'den büyükse ağır hastalık varlığı düşünülmektedir (Freeman, 2008).

Tablo 1. Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI)

Klinik veya Labaratuvar değişkenleri	Faktör Ağırlık Katsayısı
Yedi gün boyunca her bir gün sulu veya yumuşak dışkılama sayısı	x2
Yedi gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arası)	x5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0-iyi, 4-çok kötü)	x7

Komplikasyon varlığı: Artralji veya artrit Üveit, irit Eritema nodosum, piyoderma gangrenosum, ülser Anal fissür, fistül veya abse Diğer intestinal fistüller Ateş	x20
İshal nedeni ile loperamid veya opiat kullanımı	x30
Abdominal kitle varlığı (0-yok, 2- şüpheli, 5-kesin)	x10
Hemotokrit (Erkek için <%47, kadın için <%42)	x6
Hasta kilosunda standart sapma	x1

2.10. Ülseratif Kolit

2.10.1. Klinik

ÜK kolonun mukozal tabakasıyla sınırlı olan kronik inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. ÜK genellikle rektumu tutar ve proksimale doğru süreklilik göstererek kolonun diğer kısımlarına yayılabilir. Hastalar genellikle kanlı diyare ile başvururlar.

Bağırsak hareketleri rektal inflamasyonun sonucu olarak sık ve dışkılama hacmi küçüktür. ÜK ile ilişkili semptomlar kolik karın ağrısı, aciliyet, tenesmus ve inkontinans içerir. Distal tutulumu olan hastalarda sık sık kan ve mukus kaybının eşlik ettiği kabızlık yakınması olabilir. Semptomlar genellikle kademeli başlar ve birkaç hafta içinde ilerler (Kane, 2018b).

2.10.1.1. Hastalık Şiddeti

ÜK hastalarında hastalığın şiddeti klinik tedaviye rehberlik etmede önemlidir ve uzun dönem sonuçlar öngörülebilir. Hastalık aktivitesinin ciddiyeti, çeşitli klinik hastalık aktivite indeksi kullanılarak objektif olarak ölçülebilmektedir. ÜK şiddeti; diyarenin sıklığı, şiddeti, sistemik semptomların ve laboratuvar anormalliklerinin varlığına bağlı olarak Montreal sınıflamasına göre hafif, orta ve şiddetli olarak belirlenir (Kane, 2018b).

●Hafif

Hafif klinik hastalığı olan hastalar, kanlı veya kan olmaksızın günde dört veya daha az dışkılama sayısına sahiptir, sistemik toksisite bulgusu yoktur ve normal eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) vardır (Kane, 2018b).

● Orta

Orta derecede klinik hastalığı olan hastalarda günde >4 üzeri cıvık, kanlı dışkılama, kan transfüzyonu gerektirmeyen hafif anemi ve şiddetli olmayan karın ağrısı yakınması vardır.

- **Şiddetli**

Şiddetli klinik tablosu olan hastalarda tipik olarak ateş (sıcaklık ≥ 37.5 °C), taşikardi (Nabız ≥ 90 /dk)'nin eşlik ettiği ağır kramplar ve sistemik toksisite bulguları ile kan kaybı (günde ≥ 6 dışkılama), anemi (hemoglobin < 10.5 g/dL) veya yüksek bir ESH (≥ 30 mm/h) mevcut olabilir (Kane, 2018b).

2.10.2. Akut komplikasyonlar:

- Ağır kanama
- Fulminan kolit ve toksik megakolon
- Perforasyon'dur

2.10.3. Ekstraintestinal bulgular.

ÜK öncelikli olarak bağırsakları etkilemekle birlikte diğer organ ve sistemleride etkilemektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalarının %10'dan daha azında başlangıçta ekstraintestinal bir bulgu olmakla birlikte, yaşam boyu hastaların %25'inde oluşabilmektedir (Moum et al., 1996). Eritema nodozum, üveit, episklerit, perikardit, ankilozan spondilit, sakroileit, artrit, aftöz stomatit, kolelitiazis, primer sklerozan kolanjit, tromboembolizm, cilt vaskülit ve bronşiolit sık görülen ekstraintestinal bulgulardır (Kane, 2018b).

2.10.4. Ayırıcı tanı.

- Enfeksiyöz kolit
- Rasyasyon ilişkili kolit
- Soliter rektal ülser sendromu
- Divertiküler kolit

2.10.5. Laboratuvar – CH'da olduğu gibi ÜK hastalığını düşündürecek anamnez ve fizik muayene bulgularına sahip hastalarda da ilk olarak bakılması gereken kan tetkikleri (Kane, 2018b);

- CBC
- ESH
- CRP
- Elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri ve kan şekeri dahil olmak üzere kan biyokimyası'dır.

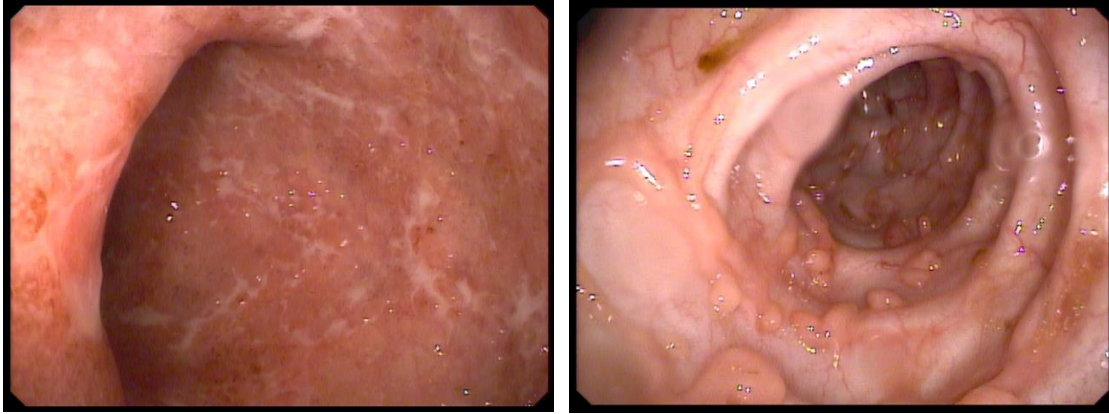
2.10.6. Endoskopik bulgular

ÜK te kolonoskopide saptanan tipik bulgular: (Kane, 2018b).

- Eritem
- Ödem/vasküler patern kaybı
- Granüler mukoza
- Friabilite / spontan kanama
- Psödopolipler
- Erozyonlar
- Ülserler'dir (Resim 6).

ÜK'deki endoskopik bulgular anal sınırda başlar ve proksimale doğru uzanır. ÜK'de tutulum hemen daima aralıksızdır ve çevreseldir. Lezyonlar inflamasyon noktasından başlayarak normal mukozaya geçişe kadar devam eder.

Resim 6. Ülseratif kolitte kolonoskopik bulgular



Kaynak: İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Atlası. Çekiç C, Yüksel ES. Bölüm 4. Ülseratif Kolitin Endoskopik Özellikleri. Eds: Akpınar H, Yaşa MH. Sigma Publishing 2017.

2.10.7. Radyolojik Tanı Yöntemleri

ÜK'li hastalarda baryumlu kolon grafileri kolonoskopinin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından sonra güncelliğini yitirmiştir. BT'de kolonda hafif duvar kalınlığı (<1.5 cm), ince bağırsakta duvar kalınlaşmasının olmaması, perirektal ve presakral yağ artışı, rektumda hedef görünümü tipik bulgulardır.

2.10.8. Hastalık Aktivitesi

Hastalık aktivitesini değerlendirmek hem tedaviyi yönlendirmek hem de prognozu belirlemek açısından önemlidir. Hastalık aktivitesini değerlendirmekte kullanılan birçok aktivite indeksleri mevcuttur. Mayo skoru hastalık aktivitesinin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Mayo skorlamasında 10 ve üzeri değerler şiddetli hastalığı yansıtır ve bazale göre 3 puan ve üzerinde düşme olması tedaviye yanıt olduğunun göstergesidir.

- 4 farklı değişkende 0-12 puan arasında hesaplanmaktadır.
 - Dışkılama sıklığı (0-3 puan)
 - Rektal kanama (0-3 puan)
 - Endoskopi bulguları (0-3 puan)
 - Hekimin genel değerlendirmesi (0-3 puan)
- Vizitden önceki 3 gün içerisinde değerlendirilme yapılır.
- Klinik yanıt ve remisyon Mayo skoruna göre tam veya parsiyel olarak değerlendirilir.

Tablo 2. Ülseratif kolitin şiddetini belirlemede Mayo Skorlama Sistemi (Lichtenstein, Aberra, & Ellenber, 2009).

Skor	Kriter
Dışkılama sıklığı	
0	Normal
1	Normalden 1-2/gün fazla
2	Normalden 3-4/gün fazla
3	Normalden ≥ 5/gün fazla
Rektal kanama	
0	Kan yok
1	Yarıdan az zamanda dışkı üzerinde çizgi şeklinde
2	Dışkı ile beraber zamanın çoğunda belirgin kan görülmesi
3	Sadece kan gelmesi
Endoskopi bulguları	
0	Normal veya inaktif hastalık
1	Hafif hastalık (eritem, azalmış vasküler patern, hafif frajilite)
2	Orta aktiviteli hastalık (belirgin eritem, vasküler paternin kaybı, erozyonlar)
3	Ağır aktiviteli hastalık (spontan kanama, ülserler)
Genel değerlendirme	
0	Normal
1	Hafif aktiviteli hastalık
2	Orta aktiviteli hastalık
3	Ağır aktiviteli hastalık

Subskor:0-3 puan

Puanlama: 0-12 arasında değişir.

2.11. İBH’da Serolojik Belirteçler.

İBH hastalarında bir takım otoantikorlar tespit edilmiştir. Antikor testleri, CH'nın ülseratif kolitten ayırt edilmesinde ve bazı raporlarda İBH'nın hastalık seyrini tahmin etmede ümit vericidir.

P-ANCA (Perinükleer-Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikorlar) ve ASCA (Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antikorlar)

P-ANCA- İBH’da P-ANCA’ya karşılık gelen antijenin histon 1 olduğu, buna karşılık vaskulitte ise proteinaz 3 ve miyeloperoksidaz olduğu düşünülmektedir. P-ANCA bağırsak bakteriyel antijenleri ile çapraz reaksiyon ile indüklenen bir otoantikor olarak kabul edilir. Bu otoantikor ÜK hastalarının % 60-70’inde, Crohn hastalarının % 10-15’inde ve İBH dışı kolit hastalarının ise % 5’inden azında saptanır (Mitsuyama et al., 2016).

ASCA- Saccharomyces cerevisiae’nin hücre duvarı yüzeyindeki mannan’a karşı oluşan bir antikordur. ASCA’nın CH’nın patogeneğinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Crohn tanılı hastalarda IgG ve IgA ASCA’da artış olduğu bildirilmiştir ve IgA ASCA’nın yüksek özgüllüğe sahip olmasına rağmen, duyarlılığı o kadar yüksek değildir; bunun yerine, IgG ASCA genellikle bir biyomarker olarak kullanılır. IgG ASCA, Crohn tanılı hastaların % 60-70’inde, ÜK’li hastaların % 10-15’inde ve İBH dışı kolitli hastaların ise % 5’ten azında pozitif saptanır (Mitsuyama et al., 2016).

Anti-OMP C (Antibody to Outer Membrane Protein)

OmpC, P-ANCA monoklonal antikorlarına immünoreaktif olan bir dış membran porin E. coli proteindir. Crohn hastalarının %55’inde pozitif bulunur (Landers et al., 2002). ASCA negatif Crohn hastalarının tanısında yol gösterebilir .

2.12. Dışkı belirteçleri.

Fekal Kalprotektin- İnflamatuvar barsak hastalıklarını fonksiyonel bozukluklardan ayırt etmede en hassas non-invazif belirteçlerden biridir. Bununla birlikte, birkaç faktör, kolonik temizleme, yaş, diyet, egzersiz ve dışkıda mukus veya kan miktarı FK düzeylerini etkileyebilir. Başka bir sınırlama FK’nın, CH’nın ÜK’ten, aktif İBH’ı İBH dışı bağırsak hastalıklarından (enfeksiyonlar, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ile ilişkili hasar, kanser, divertikülit) ayırt edilmesinde düşük özgüllüğe sahip olmasıdır.

FK aynı zamanda inflamatuvar barsak hastalıklarının klinik yönetimi için en yararlı araçlardan biridir. Bağırsak semptomları olan hastalarda, normal bir FK düzeyi, güvenilir bir şekilde aktif İBH’ı dışlar. İBH hastalarında FK ile hem mukozal iyileşme hem de histolojik bulgular arasında korelasyon olduğu bulunmuştur ve FK düzeyinin değerlendirilmesinin hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıtı izlemenin yanı sıra nüksü, post-operatif rekürrens veya poşiti öngörmede yardımcı olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Sonuç olarak, FK ölçümü ucuz, güvenli ve güvenilir bir testtir (Mumolo et al., 2018).

Fekal S100AI2: Fekal S100AI2 düzeylerinin inflamatuvar barsak hastalıklarını İBS gibi non-organik hastalıklardan ayırt etmede %86 duyarlılık, %96 özgüllük gösterdiği bildirilmiştir (Kaiser et al., 2007).

2.13. Crohn hastalığı Tedavisi

2.13.1. Medikal tedavi

Crohn hastalığı için kullanılan tıbbi tedaviler; (Kane, 2018b).

- Oral 5-Aminosalisilatlar (sulfasalazin, meselamin)
- Kortikosteroidler (prednizon, budesonid)
- İmmünomodülatörler (azatiyopurin, metotreksat, 6-merkaptopurin)
- Antibiyotikler
- Biyolojik ajanlar
- Anti-TNF ajanlar (infliksimab, adalimumab, sertolizumab pegol)
- Anti-integrin ajanlar (vedolizumab)'dır.

Tedavi seçimi: Hastalığın lokalizasyonu, şiddetine ve tedavi amacının remisyonu sağlamak mı yoksa remisyonu korumak mı olduğuna bağlı olarak tedavi seçimi değişmektedir.

Tedavi hedefi: Crohn hastaları için tedavi hedefi tam mukozal iyileşmeyi sağlayarak remisyon (klinik, laboratuvar ve endoskopik remisyon) elde etmektir.

Tedavi hedefleri;

- Aktif hastalığı remisyona sokmak
- Remisyonu sürdürmek
- Nutrisyonel desteği sağlayıp sürdürmek
- Cerrahiden kaçınmak
- Komplikasyonlardan kaçınmak
 - Hastalık ilişkili
 - Tedavi ilişkili
- Yaşam kalitesini artırmak'tır.

Crohn hastalığının tedavisinde temel yaklaşım: CH ile ilgili kötü prognostik faktörleri belirleyerek akselere step-up yaklaşımdır (Peyrin-biroulet et al., 2016).

CH için kötü prognostik faktörler;

- Erken tanı yaşı (<40)
- Perianal tutulum
- Endoskopide şiddetli derin ülserler
- Bağırsakta multipl alan tutulumu
- Aktif sigara tüketimi
- Diğerleri
 - Önceden rezeksiyon öyküsü
 - Striktüran veya penetran hastalık
 - Erken steroid tedavi'dir.

• **Step-up tedavisi-** Genellikle daha az yan etkisi olan daha az potent ilaçlarla tedaviye başlanır. Bu tedavi düşük riskli hafif Crohn hastalarını tedavi ederken uygulanmaktadır.

• **Top-down tedavisi-** Hastalara glukokortikoid bağımlı hale gelmeden ve muhtemelen glukokortikoid tedaviye başlamadan önce hastalığın seyrinde nispeten erken olan biyolojik

tedavi ve/veya immünomodülatör tedavi gibi daha güçlü tedaviler başlanır. Bu tedavi orta ve ileri derecede CH olan yüksek riskli hastalarda uygulanmaktadır.

2.13.2. Cerrahi tedavi - Obstrüksiyon, abse, fistül ve perforasyon gibi komplikasyonlarda, tüm tıbbi tedavilere yanıtız hastalarda semptomları kontrol etmek amacıyla cerrahi tedaviye başvurulur.

2.14 Ülseratif Kolit Tedavisi

2.14.1. Medikal tedavi

Tedavi hedefi: ÜKte medikal tedavinin amacı kısa sürede remisyonu sağlamak, yaşam kalitesini iyileştirmek, uzun süreli steroid kullanım ihtiyacını azaltmak, hastalığın komplikasyonlarını önlemektir. Tedavide basitten kompleks tedaviye doğru giderek artan tedavi yaklaşımı mevcuttur. Tedavide kullanılan ilaçlardan 5-ASA temel tedavi ajanı olarak kabul edilirken, steroidler ve immünomodulatorler ileri tedavi seçenekleri olarak ve infliksimab, kalsinörin inhibitörleri (siklosporin A, takrolimus) veya cerrahi kurtarıcı tedavi olarak kullanılmaktadır (Kornbluth & Sachar, 2010).

Tedavi seçimi: Tedavinin seçimi hastalık aktivitesi, yaygınlığı (proktit, sol kolon tutulumu, veya pankolit), hastalığın seyrine, nükslerin sıklığına, ekstraintestinal bulgulara, daha önce alınan ilaçlara, ilaçların yan etkisine ve hastanın tercihinine göre yapılmaktadır.

Proktit/Distal Kolitte tedavi: Rektuma sınırlı olan hafif ve orta şiddetli hastalara başlangıçta sadece topikal preparatlarla tedavi uygulanmaktadır (Gionchetti, Amadini, Rizzello, Venturi, & Campieri, 2002).

Topikal preparatlara fitil veya lavman şeklinde 5-ASA preparatları, lavman şeklinde topikal steroidler (budesonide) dahildir. Topikal tedavi ile fayda sağlanamadığı durumda topikal meselamin ve/veya topikal steroidle beraber oral meselamin (2-6 g/gün) kombinasyonları ikinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (Kornbluth & Sachar, 2010).

Sol Kolon Tutulumlu Kolitte Tedavi: Hafif ve orta şiddetteki sol kolon tutulumlu ÜK hastaları başlangıçta topikal ve oral 5-ASA (>3 g/gün) ile tedavi edilirler (Kornbluth & Sachar, 2010). Gerekirse oral 5-ASA dozu 4 g/gün'e çıkılabilir ve tedavide topikal steroid lavmana geçilebilir. Kombine tedaviye 2-3 hafta devam edilmesine rağmen yakınmalar devam ederse, tedaviye sistemik steroid (prednisolon 40-60 mg/gün, tek doz) eklenmelidir (Kornbluth & Sachar, 2010).

Pankolitte tedavi: Klinik olarak hafif-orta pankolit hastalığı olanlar ilk tedavi seçeneği olarak oral ve topikal meselamin ile tedavi edilmelidir (Kornbluth & Sachar, 2010). Oral ve topikal 5-ASA tedavisine 2-3 hafta içinde cevap vermeyen veya şiddetli semptomu olan hastalarda tedaviye oral steroid eklenmelidir.

Steroid bağımlı veya steroida refrakter olan hastalarda remisyona indüksiyonu ve remisyona idamesi için tedaviye azatiyopurin (2-2.5 mg/kg/gün) veya 6-merkaptopurin (1.5 mg/kg/gün) eklenmelidir (Kornbluth & Sachar, 2010). Steroida refrakter, yeterince tiopurin aldığı halde

steroidle bağımlı olan hastalarda veya tiopurin tedavisini tolere edemeyen hastalarda biyolojik ajanlar (anti-TNF olarak infliksimab) veya siklosporin kullanılmaktadır.

2.14.2. Cerrahi tedavi: ÜK'de acil olarak toksik megakolon ve perforasyon durumlarında ve elektif olarak da tıbbi tedaviye yanıt vermeyen veya yüksek doz kortikosteroid tedavi gerektiren hastalarda uygulanır (Kornbluth & Sachar, 2010).

2.15. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Hepatobiliyer Sistem Tutulumu

İBH olan hastaların %30'unda anormal karaciğer biyokimyasal testleri mevcuttur ve bu nedenle tanısal bir sorun oluşmaktadır (Rojas-Feria et al., 2013). HH hem ÜK hem de CH'da bildirilmiştir, ancak daha çok ÜK ile ilişkilidir (Gizard, Ford, Bronowicki, & Peyrin-Biroulet, 2014). HH hastalığın doğal seyrinde her an ortaya çıkabilir (Restellini, Chazouillères, & Frossard, 2017). İnflamatuvar bağırsak hastalarında HH taraması önemlidir. Çünkü yetişkinlerin yaklaşık %5'inde ileride HH gelişmektedir. Diğer taraftan kronik karaciğer hastalığı normal karaciğer biyokimyasal testleri olan İBH hastalarında izlenebilir (Mendes et al., 2007). İBH'da hepatobiliyer hastalıkların geniş spektrumundan dolayı, literatürde bildirilen anormal karaciğer fonksiyon testleri prevalansı büyük ölçüde değişmektedir. Aslında karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselme de dikkate alındığında, prevalans % 3'ten % 50'ye kadar yükselmektedir (Restellini et al., 2017).

İsviçre'de 1274 hastayı içeren bir kohort çalışmada hastaların %11'inde (n = 134) en az 2 ay arayla doğrulanan ALP veya transaminazlarda normal değerini iki katından daha fazla bir artış görülmüştür (Broomé et al., 1994). Bu çalışmada anormal karaciğer testlerinde artışın geçici olduğu ve genellikle uzun dönem prognozu etkilemeden İBH'nın aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Aksin 544 inflamatuvar bağırsak hastasının dahil olduğu başka bir kohort çalışmada İBH aktivitesi ile anormal karaciğer fonksiyon testleri prevalansı arasında korelasyon saptanamamıştır (Mendes et al., 2007).

Non alkolik yağlı karaciğer, İBH 'da en sık görülen hepatobiliyer tutulum olarak kabul edilirken, PSK en ilişkili hepatobiliyer tutulumdur ve ÜK'de daha yaygındır (Fousekis, Theopistos, Katsanos, Tsianos, & Christodoulou, 2018).

Daha az görülen hastalıklar arasında;

- Otoimmün hepatit/PSK overlap sendromu
- IgG₄ ilişkili kolanjit
- Primer biliyer kolanjit
- Hepatik amiloidoz
- Granülomatöz hepatit
- Kolelitiazis
- Portal ven trombozu
- Karaciğer apsesi sayılabilir (Restellini et al., 2017).

Hepatobiliyer tutulum spektrumu, İBH tipine göre değişmektedir. Granülomlar, hepatik apse, amiloidoz ve safra kesesi taşı geleneksel olarak CH'da gözlenirken, PSK ve otoimmün hepatit genellikle ÜK'de gözlenmektedir (Restellini et al., 2017). İBH'da karaciğer hasarının patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. İBH patogenezinde katkıda bulunan genetik, immünolojik ve çevresel faktörler, hepatobiliyer sistem tutulumunda da katkıda bulunabilir (Navaneethan & Shen, 2010). Son olarak, İBH 'da kullanılan ilaçların çoğu potansiyel olarak hepatotoksiktir, ancak ciddi komplikasyonların insidansı düşüktür. İmmünsüpresif tedavi sırasında gelişen Hepatit B reaktivasyonu da önemli bir sorundur.

Hepatopankreatobiliyer tutulum değişik mekanizmalarla oluşabilir (Navaneethan & Shen, 2010):

1. Muhtemel aynı patogenetik mekanizma ile oluşan:

- Primer sklerozan kolanjit
- Küçük kanal PSK
- Kolanjiyokarsinom
- Otoimmün hepatit/PSK overlap sendrom
- IgG₄ ilişkili kolanjit
- İdiyopatik pankreatit (akut ve kronik)

2. İnflamatuvar bağırsak hastalığı patofizyolojisi ile paralel oluşan:

- Kolelitiazis
- Portal ven trombozu
- Karaciğer apsesi

3. İnflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlarla oluşan:

- İlaçla indüklenen hepatit ve pankreatit (azotiopurin, 6-merkaptopurin, metotreksat, siklosporin, infliksimab)
- Hepatosplenik T-hücreli lenfoma
- Hepatit B reaktivasyonu

4. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile muhtemel ilişkili olduğu düşünülen:

- Otoimmün pankreatit
- Yağlı karaciğer
- Hepatik amiloidoz
- Granüloamatöz hepatit
- Primer biliyer siroz

Tablo 3’de İBH’da hepatobiliyer sistem tutulumu görölmektedir.

Tablo 3. İBH’da Hepatobiliyer Sistem Tutulumu (Fousekis et al., 2018).

Hepatobiliyer tutulum	Crohn hastalığı	Ülseratif kolit
Primer sklerozan kolanjit	+	++
Yağlı karaciğer	+	+
Karaciğer absesi	++	+
Granülomatöz hepatit	+	+
IgG4 ilişkili kolanjit	-	+
Kolelitiazis	+	-
Hepatik amiloidoz	++	+
Primer biliyer kolanjit	+	++
Portal ven trombozu	+	+
Hepatit B reaktivasyonu	+	+
İlaçla indüklenen hepatotoksisite	+	+

(-): İlişki yok; (+): ilişki var ; (++) : diğer tip İBH'den daha sık

2.15.1. Primer Sklerozan Kolanjit

2.15.1.1. Epidemiyoloji

PSK intra ve/veya ekstrahepatik safra yollarının hasarına neden olan kronik inflamasyon ile karakterize ve fibrotik darlıklar ve sakküler dilatasyonlara neden olan progresif otoimmün bir hastalıktır (Restellini et al., 2017). İBH’nın en sık hepatobiliyer tutulumu primer sklerozan kolanjitdir. Primer sklerozan kolanjit hastalarının %70-80’inde ÜK ve geri kalanında Crohn koliti ve ileokoliti mevcuttur (Navaneethan & Shen, 2010).

PSK’nın klasik formu çoğunlukla orta yaşlı erkekleri etkiler (Wiesner et al., 1989). Batı ülkelerinde tahmini PSK insidansı 0.77/100.000’dir ve prevalans 8.5-13.6/100.000’dir. Beyaz popülasyonda ÜK’li hastaların yaklaşık %4’ünde PSK gelişebileceği ve PSK’lı hastaların dörtte üçünde ÜK olduğu tahmin edilmektedir (Olsson et al., 1991) (Wiesner et al., 1989). PSK’da CH prevalansı %1-17 arasında değişmektedir (Restellini et al., 2017).

2.15.1.2. Etiyoloji

PSK gelişiminde çeşitli hipotezler ortaya koyulmuştur: kronik portal bakteriyemi, safra asitlerinin bağırsak mikrobiyotası ile anormal metabolizması, mikrobiyota tarafından toksinlerin doğrudan üretimi, bilinmeyen kronik viral enfeksiyonlar, safra yollarının iskemisi ve son olarak immünoregülasyon veya safra asitlerinin transportunda oluşan genetik anormalliklerdir (Restellini et al., 2017).

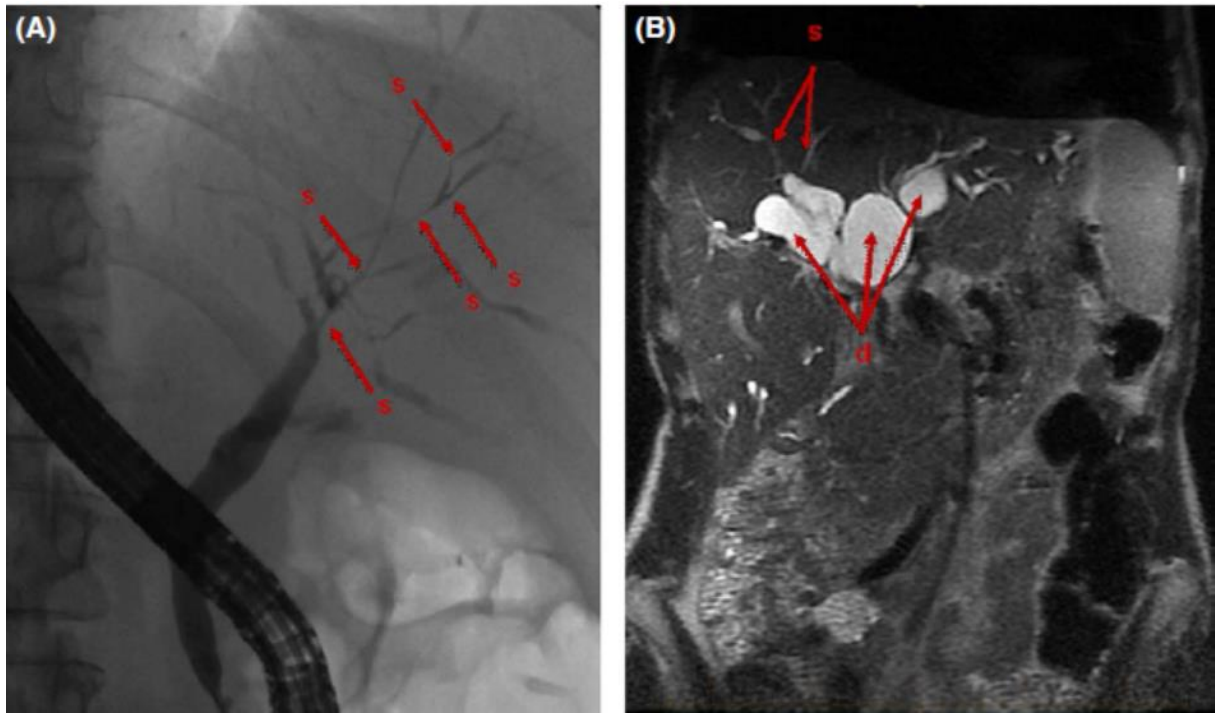
PSK etiyojisinde HLA-B8, HLADRB1*0301(DR3), HLADRB3*0101(DRw52a) ve HLA-DRB1*0401 (DR4) gibi birden fazla genetik duyarlılık faktörü bildirilmiştir. Ek olarak üç ÜK duyarlılık lokusu PSK ile ilişkilendirilmiştir. Bu lokuslar REL, IL2 ve CARD9.15’i içerir (Janse et al., 2011). Veriler İBH ile komorbiditeden bağımsız olarak PSK’nın gelişiminde bağırsak mikrobiyotasının potansiyel olarak önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (Tabibian, O’Hara, & Lindor, 2014).

2. 15.1.3. Tanı

PSK tanısı alan İBH hastalarının büyük çoğunluğu başlangıçta asemptomatiktir. Kolestatik karaciğer testlerinde anormallik saptanır (Restellini et al., 2017). Tanı dört tip parametrenin kombinasyonuna dayanır (biyokimyasal, radyolojik, histolojik ve İBH ile ilişki). “Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği” (EASL) önerilerine göre, aşağıdaki bulgularla klasik form PSK tanısı konulabilir:

- Başka bir etyolojiye bağlanamayan kronik kolestaz
- Tipik MRCP bulguları
- İkincil sklerozan kolanjit için neden olmaması (European Association for the Study of the Liver, 2009)

ANA PSK hastalarının % 24-53, ASMA %13- 20 ve p-ANCA hastaların % 65-88'inde pozitif bulunur. PSK hastalığını düşündüren radyolojik tablo intra ve ekstrahepatik safra kanallarında diffüz, multifokal striktür ve dilatasyon varlığıdır.



Resim 7. PSK'nın tipik MRCP ve ERCP bulguları: (Restellini et al., 2017).

A- multipl intrahepatik stenoz (s) ve dilatasyon saptanan ERCP

B-multipl intrahepatik stenoz (s) ve dilatasyon (d) saptanan MRCP

PSK'da en spesifik histolojik bulgu, “soğan zarı” (onion skin) paterninde periduktal konsantrik fibrozis ile birlikte küçük safra kanallarının fibröz obliterasyonudur. Ancak karaciğerdeki lezyonların heterojen dağılımı nedeniyle olguların 2/3'den fazlasında bu bulgular mevcut değildir.

2.15.1.4. Patogenez

Karaciğer-bağırsak etkileşimi (Liver-gut crosstalk)

PSK patogenezinin portal yollardaki inflamasyon ve İBH ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu “sızdıran bağırsak” (leaky gut) bağırsak mikrobiyotası ile ilişkili olabilir ve PSK'nın patogeneze katkıda bulunabilir (Chapman & Cullen, 2008). Yakın zamanda çalışılan genlerden biri olan FUT2, PSK ve İBH 'da bağırsak mikrobiyotası üzerinde genlerin etkisini göstermektedir (McGovern et al., 2010). Kupfer hücrelerin aktivasyonu ile kronik inflamasyonlu bağırsaktan portal sirkülasyona bakteriyel translokasyon ve endotoksinlerin absorpsiyonu PSK patogeneze katkıda bulunabilir (Fausa, Schrumpf, & Elgjo, 1991) (Aoki, Bowlus, & Gershwin, 2005).

PSK ve ÜK patogenezinde olası bir başka karaciğer-bağırsak etkileşiminin lenfositlerin enterohepatik dolaşımı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Adams & Eksteen, 2006). Bağırsaklara göç eden efektör T hücreleri, endotelial adezyon molekülü MAdCAM-1 ve CCL25 kemokine bağlanan $\alpha 4\beta 7$ integrin ve CCR9 kemokin reseptörünü eksprese eder (Berlin et al., 1993) (Zabeletal., 1999).

İnsan PSK karaciğerinde bağırsak-spesifik moleküller MAdCAM-1 ve CCL25'in anormal bir ekspresyonu olduğu ve $\alpha 4\beta 7$ + CCR9 + efektör hafıza T-hücrelerinin PSK hastalarında karaciğeri infiltre eden lenfositlerin yaklaşık % 20'sini oluşturduğu bildirilmiştir (Eksteen et al., 2004). Bu bulgular bağırsak kaynaklı hafıza T hücrelerinin karaciğere göç ettiği ve antijenin tanınması üzerine inflamasyonu genişletip teşvik ettiği hipotezine yol açmıştır (Adams & Eksteen, 2006). Farelerdeki çalışmalar, bağırsak ilişkili lenfoid dokuda olan T-hücrelerinin karaciğere göç ettiğini ve safra kanallarında aynı antijeni tanıdıklarında kolanjite neden olduğunu göstermektedir (Seidel et al., 2014). İnsanda PSK'da şimdiye kadar bağırsak ve karaciğeri infiltre eden T-hücrelerinin klonal olarak ilişkili olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır.

2.15.1.5. PSK ile ilişkili İBH

PSK'nın klinik seyri İBH'nın aktivitesi ile ilişkili değildir ve tam tersi de geçerlidir.

CH ile ilişkili PSK da neredeyse tamamen kolonik tutulum izlenir. Kolonik CH'da PSK prevalansı %9'a ulaşabilir (Restellini et al., 2017).

PSK hastalarında ÜK hastalığının izlenmesi ve davranışı ayırt edicidir (Navaneethan, 2014). PSK'nın eşlik ettiği ÜK hastalarında rektal korunma, “backwash” ileit, pankolit, kolorektal neoplazi daha sık olup, eş zamanlı PSK olmayan hastalara göre genel sağkalım oranı daha kötüdür.

PSK'nın karaciğer transplantasyonu ve kolektomi öncesi ÜK hastalığının davranışı ve seyri üzerine etkisi

PSK tanısı olan ÜK hastalarında kolonda daha düşük dereceli histolojik inflamasyon olduğu ve tek başına ÜK hastalarına kıyasla daha uzun süreli subklinik bir aktivite olduğu bildirilmiştir (Joo et al., 2009) (Henriksen et al., 2017) (Lundqvist & Broomé, 1997). Bu subklinik aktivite ortotopik karaciğer transplantasyonu (OKT) gerektiren ilerleyici PSK'sı olan hastalarda görülür. Bunun karaciğer sirozu sonucu azalmış T hücre fonksiyonu ile ilişkili olabileceği ve bu nedenle zayıflatılmış T hücre aracılı bağırsak inflamasyonuna neden olduğu varsayılmaktadır. PSK'nın varlığı ÜK hastalığına bağlı artmış displazi riski ile ilişkilidir, fakat PSK'nın şiddetinin ÜK hastalarında kanser riskini değiştirmediği görülmüştür (Navaneethan, 2014)

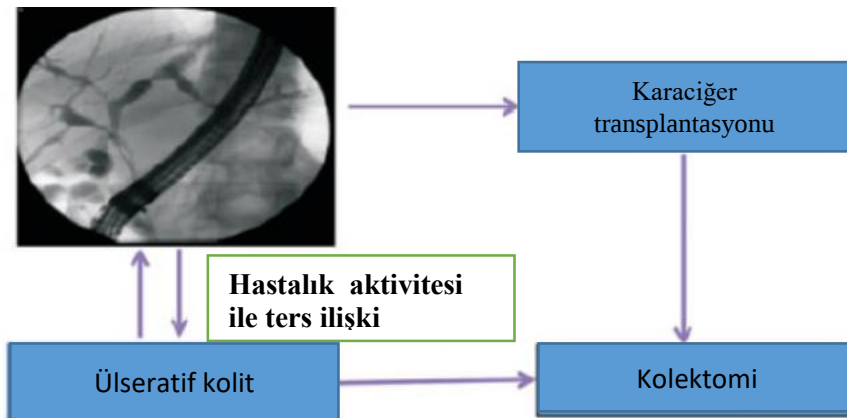
PSK'nın karaciğer transplantasyonu sonrası ve kolektomi öncesi ÜK hastalığının davranışı ve seyri üzerine etkisi

PSK nedenli OKT (ortotopik karaciğer transplantasyonu) uygulanan hastalarda T hücre fonksiyonunun restorasyonu sonucu teorik olarak kolon inflamasyonunun daha kötüleşmesi beklenebilir. Bununla birlikte OKT'yi takiben immünsüpresif ilaçların kullanımı kolon inflamasyonunun azalmasına katkıda bulunacaktır. Dolayısıyla OKT sonrası İBH hastalarında hastalık aktivitesi şimdiye kadar yayınlanmış çalışmalarda çok değişkenlik göstermektedir. Bazı çalışmalar OKT sonrası çoğu hastada İBH aktivitesinin düşük oranda kötüleşme ile sessiz kaldığını, buna rağmen diğer çalışmalar OKT'yi takiben hastaların %50'sine yakınında İBH'nın kötüleştiğini göstermiştir (Navaneethan, 2014).

PSK'nın kolektomi sonrası ÜK hastalığının davranışı ve seyri üzerine etkisi

PSK'nın eşlik ettiği ÜK hastaları restoratif proktokolektomi sonrası artmış poşit riski altındadır. Öte yandan PSK'nın şiddeti poşit gelişimi için risk oluşturmamaktadır (Navaneethan, 2014)

Resim 8. PSK ve ÜK aktivitesi arasındaki ters ilişki.



2.15.2. Küçük Kanal PSK

K-PSK klasik PSK'nın laboratuvar anormallikleri (kolestatik paternde) ve histolojik bulguları, fakat normal MRCP bulguları ile tanımlanmaktadır. K-PSK klasik PSK'nın başlangıç aşamasını temsil edebilir ve PSK'ya ilerlemesi, vakaların %12-23'ünde görülür. Uzun dönem prognoz klasik PSK'dan daha iyidir ve bildiğimiz kadarıyla klasik PSK gelişmeden hiçbir kolanjiokarsinom vakası bildirilmemiştir. İBH'ya eşlik eden K-PSK'nın hastalığın prognozunu değiştirmediği görülmüştür. K-PSK klasik PSK'dan farklı olarak CH'na daha sık eşlik etmektedir (Restellini et al., 2017).

2.15.3. PSK-Otoimmün Hepatit (OİH) Overlap Sendromu

PSK/OİH overlap sendromu PSK ve OİH'nın klinik, biyokimyasal, serolojik ve/veya histolojik overlap bulguları olan nadir bir alt tiptir. PSK/OİH overlap sendromu özellikle ÜK'li hastalarda bildirilmiştir (Fousekis et al., 2018).

2.15.4. IgG4-İlişkili Kolanjiyopati

IgG4 –ilişkili kolanjit birçok organ sistemini etkileyen, multisistem fibroinflamatuvar bir hastalıktır. En sık görülen semptomu safra kanalı tıkanıklığı ve sarılıktır (Fousekis et al., 2018). IgG4 ilişkili kolanjit PSK'yı taklit eden özel bir kolanjit şeklidir. PSK'li hastaların %9'unda artmış IgG4 düzeyi gözlenmiştir (Perrillo, Gish, & Falck-Ytter, 2015). Eşzamanlı ÜK ve ya Crohn tanılı hastalarda bu hastalık bildirilmiştir (Dastis, Latinne, Sempoux, & Geubel, 2009) (Navaneethan et al., 2011).

2.15.5. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)

Genel popülasyonda görülme sıklığı ise %14-30 civarındadır.

NAYKH yetişkinlerde artmış karaciğer enzimlerinin önde gelen nedenidir ve son dönem komplikasyonları ortaya çıkana kadar büyük ölçüde asemptomatik kalır. NAYKH'nın İBH ile birlikteliği son zamanlarda artarak, prevalansı %6.2-40 arasında değişmektedir (Restellini et al., 2017).

Yakın zamanda yapılan bir çalışma “hepatik steatoz indeksi” ni kullanarak altta yatan karaciğer hastalığı bulunmayan inflamatuvar bağırsak hastalarında NAYKH'nın daha yüksek insidans oranına sahip olduğunu bildirmiştir. NAYKH ile İBH birlikteliğini etkileyen patogeneze tam anlaşılamamıştır. Ancak metabolik sendrom, disbiyozis, immün aktivasyon, ilaçlar, parenteral beslenme, hastalık aktivitesi, süresi ve İBH'ya bağlı operasyon gibi faktörleri içermektedir (Bessissow et al., 2016).

İnflamatuvar bağırsak hastalarında klasik metabolik risk faktörleri olmasa bile NAYKH geliştiği için, metabolik sendromun etkisi tartışmalıdır. İBH hastalarında metabolik sendromu olan hastaların prevalansının genel ABD popülasyonuna göre düşük olması, bu iki hastalık arasındaki ilişkiyi açıklayan patogenezin daha karmaşık olduğunu vurgulamaktadır (Sourianarayanan et al., 2013). Bağırsak mikrobiyotası hem NAYKH hemde İBH'nın patogenezinde anahtar rol oynamaktadır ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklik hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (Navaneethan et al., 2011).

İBH tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar NAYKH gelişimine sebep olabilir. Aksine anti-TNF ajanların NAYKH'a karşı koruma sağladığı varsayılmaktadır. Yüksek yağa maruz kalan kemirgenlerde infliksimabın steatozu azalttığı ve insülin sinyal iletisini artırdığı gösterilmiştir (Barbuio, Milanski, Bertolo, Saad, & Velloso, 2007). Benzer etkiler adalimumab kullanımı ile de gösterilmiştir.

2.15.6. Kolelitiazis

Kolelitiazis prevalansı toplumlara, beslenme alışkanlıklarına ve risk faktörlerine göre değişkenlik göstermektedir ve çeşitli kaynaklarda safra taşı prevalansı ile ilgili farklı veriler mevcuttur. %4 ile %64 gibi çok geniş bir aralıkta prevalans gösteren safra taşları varlığı değişik toplumlardaki çeşitli faktörlerine göre farklılık göstermektedir. Batı toplumlarında sıklığı genellikle %10'un üzerinde olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde ise kolelitiazis prevalansına dair çalışmalar sınırlıdır. Yıldırım ve ark. Tokat ilinde sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmalarında safra taşı prevalansı %7.5, Edirne'de 2016'da yapılan bir çalışmada %6 olarak bulunmuştur.

İBH ve safra kesesi taşı arasındaki ilişki öncelikle CH'da tanımlanmıştır. Ancak veriler küçük hastane bazlı kohort çalışmalara dayanmaktadır. Safra kesesi taşı ileit veya ileal rezeksiyonu olan hastaların %13-34'ünde görülür (Restellini et al., 2017). Hastalık tutulum yeri, cerrahi, ileal rezeksiyonun genişliği, klinik, total parenteral beslenme, yatış süresi ve sıklığının safra kesesi taşı oluşumu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Parente et al., 2007). CH'da risk açıkça artmıştır ancak ÜK ile ilişkisi tartışılmaktadır. CH'nın baskın olarak terminal ileumu etkilemesi, safra asitlerinin reabsorbsiyonu ve enterohepatik dolaşımda azalmaya neden olması kolesterol supersatüre safra oluşumunu açıklayabilir. Ayrıca CH'da azalmış safra kesesi motilitesi de kolelitiazis gelişiminde katkıda bulunmaktadır (Restellini et al., 2017).

2.15.7. Primer Biliyer Kolanjit

İBH ile ilişkili PBK nadirdir ve çoğunlukla ÜK ile ilişkilidir. Literatürde yaklaşık 20 sporadik olguda PBK ve ÜK birlikteliği bildirilmiştir. PBK ve CH birlikteliği ise sadece birkaç vaka raporunda tarif edilmiştir (Jang et al., 2005).

2.15.8. Granülamatöz Hepatit

Granülamatöz hepatit başlıca CH'nı etkileyen İBH'nın diğer nadir bir komplikasyonudur. İBH hastalarında prevalansı %1'den azdır. Hastalık genellikle asemptomatiktir fakat ateş veya hepatosplenomegali izlenebilir. Aynı zamanda meselazin ve sulfasalazin tedavisi ile indüklenebilir (Restellini et al., 2017).

2.15.9. Karaciğer Amiloidozu

Özellikle enfeksiyöz komplikasyonlar ve/veya barsak rezeksiyonu olan Crohn hastalarında hepatik amiloidoz gözlenebilir (Wester, Vatn, & Fausa, 2001). İkincil (reaktif veya AA) amiloidoz Crohn hastalarının %0.9'unda ve ÜK'li hastaların ise %0.07'sinde görülür. İBH ile ilişkili karaciğer amiloidozunda erkek cinsiyet ve kalın bağırsak tutulumu daha sıktır (Restellini et al., 2017).

2.15.10. Piyojenik Karaciğer Apsesi

Karaciğer apsesi özellikle CH'da oluşabilir. İBH hastalarında gelişen piyojenik apsenin bağımsız risk faktörleri arasında diyabet ve endoskopik olarak biliyer stentin yerleştirilmesi yer almaktadır (Lin et al., 2016). Apseler genellikle çok sayıdadır ve daha çok sağ hepatik lobda yerleşmektedir. Diğer hastalıklarda oluşan karaciğer apselerinin aksine, genellikle mono-

mikrobiyaldır ve *Streptococcus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis* veya *Staphylococcus aureus* gibi bakteriler apse gelişiminde rol almaktadır (Restellini et al., 2017).

2.15.11. Portomezenterik Ven Trombozu ve Budd-Chiari Sendromu

İnflamatuvar bağırsak hastaları inflamatuvar hiperkoagulabilitenin sonucu olarak venöz tromboz gelişimi için risk altındadır (Grainge, West, & Card, 2010). Venöz tromboz için bağımsız risk faktörleri; inflamasyon, immobilizasyon, kolon hastalığının şiddeti, cerrahi, santral kateterler, kortikosteroidler ve sigara içimi gibi kazanılmış protrombotik faktörlerdir. Ayrıca hastalarda artmış trombosit sayısı, fibrinojen, faktör V ve VIII düzeyleri ve eş zamanlı azalmış antitrombin III düzeyleri mevcuttur (Irving, Pasi, & Rampton, 2005). Portal ven İBH'da sık görülen bir tromboz bölgesidir. Tromboz en sık postoperatif görülür ve restoratif proktokolektomi sonrası ÜK'li hastalarda bildirilmiştir (Baker et al., 2003). İnflamatuvar bağırsak hastalarında özellikle ÜK'de Budd-Chiari sendromu olgu sunumları yayınlanmıştır.

2.15.12. İBH Tedavisi İle İlişkili Oluşan Hepatobiliyer Tutulumlar

İBH tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu hepatotoksiktir fakat ciddi komplikasyonların gelişme insidansı düşüktür. Akut veya kronik karaciğer hasarı, tüberküloz reaktivasyonu gibi komplikasyonlar immünosupresif tedavi sırasında oluşabilir (Restellini et al., 2017).

- **Aminosalisilik Asit Türevleri**

Bu gruba dahil olan ilaçlar hipersensitivite reaksiyonları ile karaciğer hasarı oluşturmaktadır (Larrey, 2002). Sülfasalazin vakaların yaklaşık %10'unda kolestatik karaciğer hastalığına neden olabilir. Genellikle tedavi başlangıcından sonraki ilk iki ayda oluşmaktadır.

Sülfasalazinle tedavi sırasında oluşan granülamatöz hepatit ve nadir fulminan hepatit vakaları da bildirilmiştir. İmmünoallerjik hepatit nadiren mesalazin ve olsalazin ile ilişkilendirilmiştir (Restellini et al., 2017).

- **Kortikosteroidler**

İndüksiyon tedavisi için kullanılan kısa süreli uygulamada karaciğer üzerindeki etkileri ihmal edilebilir. Tedavi sırasında yüksek doz kortikosteroid kullanımı makroveziküler yağlanma ve hepatomegaliye neden olabilir (Restellini et al., 2017).

- **Metotreksat**

Metotreksatın neden olduğu karaciğer hasarı makroveziküler yağlanmadan karaciğer fibrozu ve hatta siroza kadar değişebilir (Fournier, Klein, Minuk, & Bernstein, 2010). Crohn hastalarında transaminazlarda %19-30 arasında orta derecede artış olabilir. Metotreksat hepatotoksisite mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, ancak veriler karaciğer yıldız hücrelerinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Hepatotoksisitede aynı zamanda genetik faktörler ve folat eksikliğinin rol oynadığı gösterilmiştir (Restellini et al., 2017).

- **Tiyopurinler**

AZA ve başlıca metaboliti 6-MP asemptomatik karaciğer enzim yükselmeleri, hepatoselüler nekroz, kolestaz ve ilaçla indüklenen karaciğer hasarına (İİKH) neden olabilen immünomodülatörlerdir (Gisbert, González-Lama, & Maté, 2007). Tiyopürinlerin neden olduğu hepatotoksistide karaciğer histolojisinde sinüzoidal dilatasyon, peliosis, nodüler rejeneratif hiperplazi (NRH) ve sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) saptanabilir. Prospektif çalışmalarda hepatotoksistite yıllık insidansı %13'e çıkabilir. Karaciğer hasarı genellikle tedavi başlangıcından altı ay sonra oluşmaktadır.

Takip sırasında ilaç kesilmesini gerektiren anormal karaciğer testleri nadirdir (<% 4) ve kendiliğinden düzelebilir (Gisbert, Luna, et al., 2007). Bununla birlikte çoğu karaciğer toksisitesi 6 -metil merkaptopurin tarafından oluşmaktadır. Tiyopürine bağlı İİKH, tiyopürin (S)-metiltransferaz enzim aktivitesinin aracı olduğu tiyopürin metabolitlerinin konsantrasyonu ile kısmen açıklanabilir (Gardiner, Gearry, Burt, Ding, & Barclay, 2008). Tiyopürine bağlı vasküler lezyonların, tedavinin başlangıcından sonraki 3 ay içinde veya hatta bazı vakalarda 4 yıl sonra ortaya çıktığı ve sirotik olmayan portal hipertansiyona neden olabileceği gösterilmiştir (Morris et al., 2010).

- **Anti-TNF Ajanlar**

Anti-TNF ajanlar en az üç mekanizma ile karaciğer toksisitesine katkıda bulunabilirler; “de novo otoimmün hepatit” presipitasyonu, kolestaz ve doğrudan hepatoselüler nekroz (Miehsler et al., 2010). Bazı raporlarda tedavi sırasında infliksimab ilişkili hepatit geliştiği yayınlanmıştır. Son olarak hepatosplenik T-hücreli lenfoma çoğunlukla genç erkeklerde anti-TNF ve diğer immünsüpresif tedavi kombinasyonları ile oluşabilen çok nadir fakat ölümcül bir tıbbi durumdur (Thai & Prindiville, 2010).

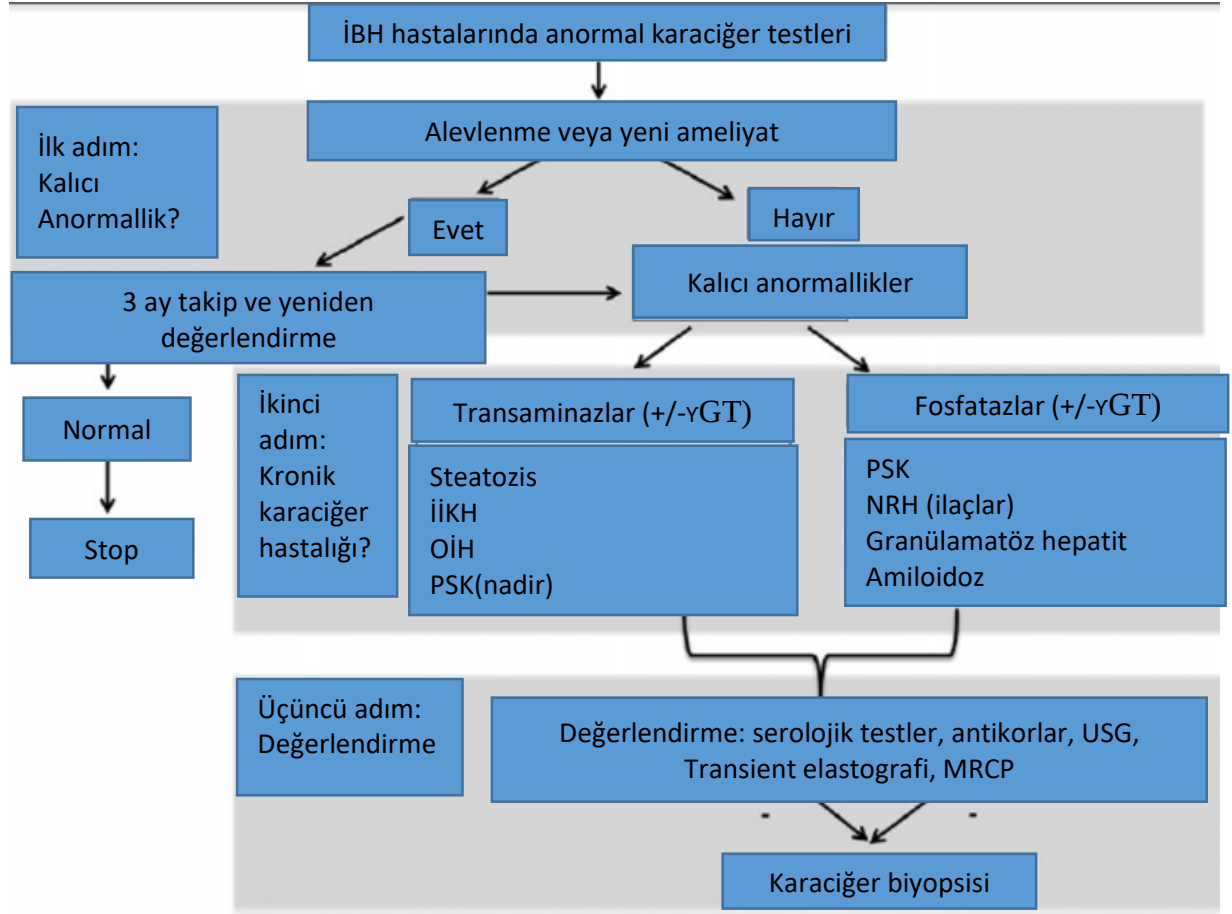
- **Anti-integrinler**

Kontrollü çalışmalarda, plasebo koluna benzer olarak vedolizumab kullanan hastaların <% 2'sinde 5 kat üzerinde ALT yükselmeleri bildirilmiştir. Literatürde vedolizumab'a bağlı önemli vaka bildirimleri yoktur (Restellini et al., 2017).

2.15.13. Viral Hepatit Reaktivasyonu

İBH'da hepatit B ve hepatit C prevalansı genel popülasyondakine benzerdir (Chevaux et al., 2009). İmmünosüpresif tedavi alan İBH tanılı hastada HBV reaktivasyonu önemli bir sorundur. İmmünosüpresif ajanlar arasında yüksek doz steroidler, anti-TNF ve anti-integrinler önemli bir endişe kaynağıdır (Restellini et al., 2017)

Resim 9. İBH hastalarında anormal karaciğer testlerinin yönetimi için önerilen algoritma (Restellini et al., 2017)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

“İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı’nda Hepatobilyer Tutulum” çalışması kesitsel türde bir çalışmadır.

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı İBH polikliniğinde ya da servisinde Ocak 2015-Aralık 2017 tarihleri arasında, İBH tanısıyla takip edilen 18 yaş ve üstü 465 hasta (260 E, 210 K, ort. yaş: 44.45± 12.71, 264 CH, 201 ÜK) verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

İBH tanısı “European Crohn’s and Colitis Organisation” (ECCO) kılavuzunda belirtildiği gibi standart klinik, endoskopik, histolojik ve radyolojik tanı kriterlerine göre konulmuştur (Van Assche et al., 2010). Demografik ve klinik verileri elde etmek için her hasta için cinsiyet, yaş, İBH tipi, hastalık tutulumu ve süresi, İBH için almış oldukları tedaviler, cerrahi öyküsü, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), koroner Arter Hastalığı (KAH) gibi komorbid hastalıklar Hastane Bilgi Yönetimi Sistemi Probel üzerinden kayıt edilmiştir.

İBH tanısı olan hastaları Hepatobiliyer sistem tutulumu açısından değerlendirmek için Merkez Laboratuvarı'nda çalışılan;

- Albümin, ALT, AST, GGT, ALP, total bilirubin, direk bilirubin
- PT, INR
- CRP
- Ferritin, transferrin saturasyonu (demir, demir bağlama kapasitesi)
- HbA1c
- TG, LDL, HDL
- HBsAg, AntiHBs, AntiHbc Total, HBeAg, AntiHbe, HBVDNA
- Anti-HCV, HCV RNA
- ANA, AMA, ASMA, LKMA, p-ANCA
- Anti doku transglütaminaz Ig A antikor, IgA
- Seruloplazmin düzeyi ve 24 saatlik idrarda bakır düzeyleri

probel sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi.

Aynı zamanda hastaların Hepatobiliyer sistem tutulumu açısından mevcut olan batin görüntülemeleri (USG, BT, MRG, MRCP), ERCP ve karaciğer biyopsi histopatolojik bulguları incelendi.

Hem CH hem de ÜK'li hastalarda anormal karaciğer fonksiyon testleri AST, ALT, ALP, GGT ve total bilirubinde (TB);

- 1-2 kat üzeri
- > 2 kat artış olarak tanımlandı.

Karaciğer fonksiyon testlerinden sadece birinde artış olan hastalar normal karaciğer fonksiyon testleri grubuna dahil edildi.

CRP seviyesinin 5 mg/dL'den yüksek olması aktif İBH olarak kabul edildi.

Karaciğer'e ait bulgu ve hastalıklar;

- HM
- HSM
- Hepatosteatoz
- KRS
- Otoimmün hepatit

Safra kesesi ve safra yollarına ait bulgu ve hastalıklar;

- Kolelitiazis
- Koledokolitiazis
- İHSYD
- EHSYD
- İHSYDİL
- EHSYDİL
- Safra kesesi tümörü
- Safra yolu tümörü
- Primer Sklerozan Kolanjit

- OİH+PSK overlap sendromu
- PBK

Venöz sisteme ait bulgular;

- PHT
- PVT
- PVT+PHT

Çalışmaya alınmama kriterleri;

- 18 yaş altındaki hastalar
- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İBH poliklinik ve Gastroenteroloji servisine en son başvurusu 2015'den önce olan hastalar.

Bu çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi “İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu” undan 17 Mayıs 2018 tarihi ve 2018/12-22 karar numarası ile onay alınmıştır. Hasta bilgileri saklı tutulmakla birlikte çalışma Helsinki deklarasyonuna göre yürütülmüştür.

İstatistiksel analizler:

Elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 paket programında değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler için frekans ve yüzde, ortalama değer, standart sapma, median, en yüksek ve en düşük değerler kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna bakmak için Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov testleri, sayımla belirtilen değişkenlerin analizinde Ki Kare, gerektiğinde Fisher ve Monte Carlo Kesin Testleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 İnflamatuvar Bağırsak Hastalarının Demografik Verileri

Ocak 2015-Aralık 2017 tarihleri arasında İBH tanısıyla takip edilen 18 yaş ve üstü 465 hasta, 264 (%56.8) CH, 201 (%43.2) ÜK verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 260 tanesi (%55.3) kadın olup, 210 tanesi (% 44.7)'si erkekti (p=0,578).

Ortalama yaş Crohn hastalarında (44.8 ± 12.21), ÜK hastalarında (44.01 ± 12.21) olup (p=0,46), hastalık süreleri arasında da anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,08).

CH tanısı olanlarda;

- İleokolonik tutulum n=140 (%53)
- İleal tutulum n=63 (%23.9)
- Kolonik tutulum n=58 (%22)
- İnce bağırsak proksimal tutulum n=2 (%0.8)
- Gastroduodenoileal tutulum n=1 (%0.4) mevcuttur.

ÜK tanılı hastalarda;

- Proktit n=16 (%8)
- Distal kolit n=35 (%17.4)
- Sol kolit n=70 (%34.8)
- Ekstensif kolit n=33 (%16.4)
- Pankolit n=47 (%23.4)'inde izlenmiştir.

Crohn hastalarının 74'ü (%28), ÜK'li hastaların 11 (%5.5)'inde operasyon öyküsü vardı. Operasyon öyküsü açısından her iki hastalık arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,000). Tedavide kullanılan ilaçlara bakıldığında Crohn hastalarında ÜK'li hastalara göre 5-ASA, antibiyotikler, immünomodülatör (azatiyoprin, metotreksat), anti-TNF ajanların (infliksimab, adalimumab, sertolizumab) kullanımı daha sık orandadır.

Komorbid hastalıklar açısından incelendiğinde her iki İBH'da anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4.İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Klinik ve Demografik Özellikler.

DEĞİŞKENLER n (%)	CH n=264 (56.8)	ÜK n=201 (43.2)	P DEĞERİ
CİNSİYET	0.578		
Kadın	114 (43.2)	92 (45.8)	
Erkek	150 (56.8)	109 (%54.2)	
Ortalama yaş, il ± standart sapma	44.8±12.21	44.01±12.21	0.463
HASTALIK SÜRESİ (YIL)	0.08		
0-1 yıl	12 (4.5)	9 (%4.5)	
1-5 yıl	102 (38.6)	56 (27.9)	
5-10 yıl	77 (34.8)	92 (38.3)	
10 yıl ve üzeri	58 (22)	59 (29.4)	
TUTULUM YERİ	İleal:63 (23.9) İleokolonik:140 (53) İB.Proksimal:2 (0.8) Kolonik:58 (22) Gastroduodenoileal:1 (0.4)	Proktit:16 (8) Distal kolit:35 (17.4) Sol kolit:70 (%34.8) Ekstensif kolit:33 (%16.4) Pankolit:47 (23.4)	
OPERASYON ÖYKÜSÜ			
OPERE OLAN	74 (28)	11 (5.5)	
OPERE OLMAYAN	190 (72)	190 (94.5)	
TEDAVİ			
5-ASA bileşikleri	232 (87.9)	196 (97.5)	<0.001
Antibiyotik	135 (51.1)	80 (39.8)	0.015
Kortikosteroid	127 (48.1)	96 (47.8)	0.941

Budesonid	65 (24.6)	27 (13.4)	0.003
Azatiyopurin	211 (79.9)	68 (33.8)	0.000
Siklosporin	1 (0.4)	1 (0.5)	-
Metotreksat	24 (9.1)	5 (%2.5)	0.004
İnfliksımab	55 (20.8)	13 (%6.5)	0.000
Adalimumab	75 (28.4)	14 (%7.0)	0.000
Sertolizumab	10 (3.8)	0 (0.0)	0.006
DİABETES MELLİTUS	29 (11.0)	24 (11.9)	0.748
HİPERTANSİYON	29 (11.0)	16 (8.0)	0.274
KORONER ARTER HASTALIĞI	5 (1.9)	9 (4.5)	0.106

4.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda KCFT'si incelenen 458 hastada karaciğer fonksiyon testlerinin (ALT, AST, ALP, GGT, TB) ortalama değeri normal saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Ortalama Değeri.

Karaciğer Fonksiyon Testleri (U/L)	Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Ortalama Değeri ± Standart Sapma
ALT (0-35 U/L)	27.09 ± 23.45
AST (0-35 U/L)	25.08 ± 18.11
ALP (30-120 U/L)	92.44 ± 48.97
GGT (0-38 U/L)	39.41 ± 62.87
Total Bilurubin (0.3-1.2 mg/dL)	0.76 ± 0.80

KCFT'si incelenen hastaların (n=458);

- %82.5 (n=378, 207 CH, 171 ÜK)'inde normal
- %17.5 (n=80, 53 CH, 27 ÜK)'inde anormal değerler saptanmıştır (P=0,060) (Tablo 6).

Tablo 6. İBH Hastalarında Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Normal ve Anormal Olarak Dağılımı (P=0.060).

KCFT		GRUP		Total
		ÜK	CH	
Normal	n	171	207	378
	%	45.2	54.8	100
	Tüm grup %	86.4	79.6	82.5
Anormal	n	27	53	80
	%	33.8	66.3	100
	Tüm grup %	13.6	20.4	17.5
Total	n	198	260	458
	%	43.2	56.8	100

İnflamatuvar bağırsak hastalarının 79’unda (%17.2) KCFT’den sadece bir tanesinde, 52’sinde (%11.4) 2 tanesinde, 28’inde (% 6.1) ≥ 3 tanesinde yükseklik bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. İBH hastalarında normal ve anormal karaciğer fonksiyon testi sayısına göre dağılım.

Anormal KCFT Sayısı		GRUP		Total
		ÜK	CH	
0	n	135	164	299
	Grupta %	68.2	63.1	65.3
1	n	36	43	79
	Grupta %	18.2	16.5	17.2
2	n	17	35	52
	Grupta %	8.6	13.5	11.4
3	n	8	9	17
	Grupta %	4.0	3.5	3.7
4	n	1	8	9
	Grupta %	0.5	3.1	2.0
5	n	1	1	2
	Grupta %	0.5	0.4	0.4
Total n		198	260	458

0-Normal KCFT, 1-KCFT’ den bir tanesi yüksek olanlar, 2- KCFT’den iki tanesi yüksek olanlar, 3- KCFT’ den üç tanesi yüksek olanlar, 4- KCFT’ den dört tanesi yüksek olanlar
5- KCFT’ den beş tanesi yüksek olanlar

4.3 İnflamatuvar Bağırsak hastalarında Karaciğer Fonksiyon Testleri değerleri.

ÜK tanılı hastaların %6.5’inde, Crohn tanılı hastaların ise %14.8’inde KCFT normal değerlerin iki kat üzerinde saptanmıştır. Ayrıntılı Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. İnflamatuvar Bağırsak hastalarında Karaciğer Fonksiyon Testleri değerlerinin dağılımı

KCFT	ÜK n (%)	CH n (%)	Total n
AST (0-35 U/l) Normal değerler 1-2 kat üzeri 2 kat üzeri	194 (96.5) 6 (%3) 1 (0.5)	246 (93.6) 13 (5) 3 (1.1)	440 19 4
ALT (0-35 U/l) Normal değerler 1-2 kat üzeri 2 kat üzeri	179 (89.1) 18 (9) 4 (2)	233 (88.9) 24 (9.2) 5 (1.9)	412 42 9
ALP (30-120 U/l) Normal değerler 1-2 kat üzeri 2 kat üzeri	166 (82.6) 35 (17.4) 0	213 (81) 43 (16.3) 7 (2.7)	379 78 7
GGT (0-38 U/l) Normal değerler 1-2 kat üzeri 2 kat üzeri	173 (86.1) 22 (10.9) 6 (3)	195 (74.1) 49 (18.6) 19 (7.2)	368 71 25
T.B (0.3-1.2 mg/dl) Normal değerler 1-2 kat üzeri 2 kat üzeri	185 (93.4) 11 (5.6) 2 (1)	244 (93.5) 12 (4.6) 5 (1.9)	429 23 7

4.4 İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Hepatit Göstergelerinin Değerlendirilmesi

4.4.1 Hepatit B göstergeleri

HBsAg bakılan 229 hastanın 9'unda (%3.9) HBsAg pozitif saptanmıştır. Crohn hastalarının 6'sında (%4.1), ÜK'li hastaların ise 3'ünde (%3.6) pozitifdir ($X_F^2=P=1.000$).

AntiHBs bakılan 221 hastanın 92'sinde (%41.6) pozitif saptanmıştır;

Crohn hastalarının 54'ünde (%39.1) , ÜK hastalarının 38'inde (%45.8) ($p=0,331$).

HBeAg bakılan 34 İBH tanılı hastanın tümünde HBeAg negatif saptanmıştır.

Anti-HBe bakılan 26 hastanın 9'unda (%34.6) Anti-HBe pozitif saptanmıştır. Crohn hastalarının 4'ünde (%23.5), ÜK hastalarının 5'inde (%55.6) anti-HBe pozitifdir ($X_F^2=P=0,194$).

Anti-HBc total bakılan 182 hastanın 38'inde (%20.9) Anti-HBc total pozitif bulunmuştur;

Crohn hastalarının 26'sında (%22.4) , ÜK hastalarının ise 12'sinde (%18.2) ($p= 0,499$).

İnflamatuvar bağırsak hastalarına ait hepatit gösterge sonuçları Tablo 9'da izlenmektedir.

Tablo 9. İnflamatuvar Bağırsak Hastalarına Ait Hepatit Göstergeleri.

Hepatit göstergesi	İncelenen Toplam ÜK CH	Pozitif Toplam ÜK CH	% Toplam ÜK CH	P değeri
HBsAg	229 84 145	9 3 6	3.9 3.6 4.1	1.00
Anti-HBs	221 83 138	92 38 54	41.6 45.7 39.1	0.33
HBeAg	34 11 23	0 0 0	0 0 0	- - -
AntiHBe	26 9	9 5	34.6 55.6	0.194

	17	4	23.5	
Anti-HBc	182	38	20.9	0.499
Total	66	12	18.2	
	116	26	22.4	

HBV DNA

düzeyi 11 inflamatuvar bağırsak hastasında bakılmıştır. Bu hastaların 3'ünde (%27.3) HBV DNA düzeyi <2000 IU/mL, 2'sinde (%18.2) 2000-20000 IU/mL arası, 1'inde (%12.5) >20000 IU/mL olarak saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10.İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında HBV DNA

HBV DNA	Negatif	<2000IU/mL	2000-20000 IU/mL	>20000 IU/mL
ÜK	1	1	1	0
CH	4	2	1	1
Toplam	5	3	2	1

4.4.2 Hepatit C

İnflamatuvar bağırsak hastalarının (n=465) 216'sında (%45.9, 81 ÜK, 135 CH) anti-HCV bakılmış ve hepsinde negatif saptanmıştır.

4.5 İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında İmmünolojik Testlerin Değerlendirilmesi

Anti nükleer antikor bakılan 110 hastanın 79'unda (%71.8) negatif saptanmıştır. ANA titre pozitifliğinin dağılımına bakıldığında; hastaların 12'sinde (%10.9) 1/80-1/160 titrede, 9'unda (%82) 1/160-1/320 titrede, 10'unda (%9.1) 1/320 ve üzeri titrede pozitif saptanmıştır.

Anti-mitokondriyal antikor bakılan 88 hastanın 85'inde (%96.6) negatif bulunmuştur. AMA pozitiflik dağılımına bakıldığında hastaların 1'inde (%1.1) 1 pozitif, 2'sinde (%2.3) 3 pozitif saptanmıştır.

Anti-düz kas antikor bakılan 87 hastanın 86 (%98.9)'unda negatif saptanmıştır. Hastaların 1 (%1,1)'inde ASMA 1 pozitifdir (p=1.00).

Diğer immünolojik gösterge olan LKMA bakılan 87 hastanın tümünde negatif, P-ANCA bakılan 82 hastanın 59'unda (%72) negatif saptanmıştır. ÜK hastalarında (n=17, %53.2) P-ANCA pozitifliği Crohn hastalarına göre (n= 6, %12) daha sık saptanmıştır.

P-ANCA pozitiflik dağılımına bakıldığında hastaların 9'unda (%11) 1 pozitif, 9'unda (%11) 2 pozitif, 5'inde (%6.1) 3 pozitif olarak saptanmıştır.

İnflamatuvar bağırsak hastalarında bakılan immünolojik göstergeler toplu olarak Tablo 11'de yer almaktadır.

Tablo 11. İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında İmmünolojik Göstergeler

İmmünolojik test	ÜK	CH	Total	%
ANA				
Negatif	29	50	79	71.8
1/80-1/160 +	7	5	12	10.9
1/160-1/320 +	2	7	9	8.2
1/320 ve üstü +	3	7	10	9.1
Total	41	69	110	100
AMA				
Negatif	34	51	85	96.6
1+	0	1	1	1.1
3+	1	1	2	2.3
Total	35	53	88	100
ASMA				
Negatif	34	52	86	98.9
Pozitif	0	1	1	1.1
Total	34	53	87	100
LKMA				
Negatif	34	53	87	100
Total	34	53	87	100
p-ANCA				
Negatif	15	44	59	71
1+	7	2	9	11
2+	7	2	9	11
3+	3	2	5	6.1
Total	32	50	82	100

4.5.1 Çölyak antikoru

Anti-doku transglütaminaz Ig A antikor (anti-TgA) testi bakılan 55 hastanın 54'ünde (%98.2) anti-TgA negatif, 1 Crohn hastasında ise pozitif olarak saptanmıştır.

4.6 İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Hepatobiliyer Tutulumun Değerlendirilmesi.

İnflamatuvar bağırsak hastalarında hepatobiliyer sistem tutulumunu değerlendirmek amacıyla hastanenin elektronik kayıt sistemi (Probel) üzerinde kayıtlı olan laboratuvar bulguları, radyolojik görüntülemeleri (abdominal USG, BT, MRG, MRCP), ERCP ve karaciğer biyopsi bulguları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalarda saptanan bulgu ve hastalıklar;

- HM
- HSM
- Hepatosteatoz
- KRS
- Kolelitiazis
- Koledokolitiazis
- İHSYD
- EHSYD
- İHSYDİL
- EHSYDİL
- Primer Sklerozan Kolanjit
- Otoimmün Hepatit
- PBK
- PHT
- PVT
- PHT+PVT birlikteliği açısından incelendi.

Hepatobiliyer sistem tutulumu incelenen toplam 465 inflamatuvar bağırsak hastasının 369 (%78.5)'unda abdominal görüntüleme yapılmış, bu hastaların 225'inde (%61) hepatobiliyer sisteme ait bir bulgu ve/veya hastalık saptanmıştır; ÜK hastalarının 72'sinde (%52.6), Crohn hastalarının ise 153'ünde (%65.9). İki tip İBH arasında hepatobiliyer tutulum açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.011$) (Tablo 9).

Herhangi bir hastaya ERCP uygulanmamıştır.

İncelenen 465 İBH tanılı hastadan 12'sine karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Bu hastalarda;

- NAYKH (n=6)
- Kronik hepatit B (n=3)
- OİH (n=1)
- Siderozis (n=1)
- Normal (n=1)

Tablo 12. Abdominal Görüntülemesi Yapılan İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Karaciğer Hastalığı prevalansı n=369 (p=0.011)

KARACİĞER HASTALIĞI	GRUP		Total
	ÜK	CH	
Yok	65	79	144
%	45.1	54.9	100
Tüm grup %	47.4	34.1	39
Var	72	153	225
%	32.0	68	100
Tüm grup %	52.6	65.9	61
Total	137	232	369
%	37.1	62.9	100
Tüm grup %	100	100	100

4.6.1 İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Hepatomegali, Hepatosplenomegali, Hepatosteatoz ve Karaciğer Sirozunun Değerlendirilmesi.

Çalışmamızda batin görüntülemesi incelenen 369 hastadan 116'sında (%31.4) HM mevcuttur; ÜK'li hastaların 41'inde (%30.1), CH'nın 75'inde (%32.2) (p=0.684).

Hastalardan 41 (%11.3)'inde HSM mevcuttur. Crohn hastalarında ÜK'li hastalara göre daha fazla HSM bulunmuştur (%14.4 vs %5.9, p=0.013).

Batin görüntülemesi incelen hastalardan 140 (%38.1)'inde hepatosteatoz saptanmıştır;

ÜK'li hastaların 51 (%37.5)'inde, Crohn hastalarının ise 89 (%38.5)'inde.

Hepatosteatoz açısından her iki İBH alt tipi arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.845). 367 hastadan 4'ünde (%1.1) ise KRS saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 13. İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Hepatomegali, Hepatosplenomegali, Hepatosteatoz ve Karaciğer Sirozunun Sıklığı

Karaciğer hastalığı	ÜK n (%)	CH n (%)	Total n (%)	P değeri
Hepatomegali				
Var	41 (30.1)	75 (32.2)	116 (31.4)	
Yok	95 (69.9)	158 (67.8)	253 (68.6)	0.684
Toplam	136	233	369	
Hepatosplenomegali				
Var	8 (5.9)	33 (14.4)	41 (11.3)	
Yok	127 (94.1)	196 (85.6)	323 (88.7)	0.013
Toplam	135	229	364	

Hepatosteatoz				
Var	51 (37.5)	89 (38.5)	140 (38.1)	0.845
Yok	85 (62.5)	142 (61.5)	227 (61.9)	
Toplam	136	231	362	
Karaciğer Sirozu				
Var	1 (0.7)	3 (1.3)	4 (1.1)	-
Yok	135 (99.3)	228 (98.7)	363 (98.9)	
Toplam	136	231	367	

4.6.2 İBH hastalarında Safra Yolu Hastalıklarının prevalansının değerlendirilmesi.

367 hastadan 37 (%10.1)'inde Kolelitiazis, 1'inde (%0.3) Koledokolitiazis saptanmıştır. Koledokolitiazis saptanan hastaya ERCP yapılmamış.

Kolelitiazis ÜK'li hastaların 12 (%8.8)'inde, Crohn hastalarının ise 25 (10.8)'inde saptanmıştır. Kolelitiazis açısından her iki İBH tipi arasında anlamlı fark yoktur (p=0.539).

367 hastadan 3'ünde (%0.8) İHSYD, 3'ünde EHSYD, 4'ünde (%1.1) EHSYDİL saptanmıştır. 364 hastadan 15'inde (%4.1) İHSYDİL saptanmıştır;

ÜK'li hastaların 3 (%2.2)'sinde, Crohn hastalarının ise 12 (%5.2)'sinde (p=0.168). (Tablo 14). İHSYD saptanan 3 hastanın 2'sinde PSK bulunmuş ve 1 hastada ise neden bulunamamıştır. EHSYD saptanan 3 hastanın 1'inde PSK, 1 hastada kolesistektomi operasyonuna ikincil EHSYD olduğu düşünülmüş ve 1 hastada ise neden bulunamamıştır. EHSYDİL saptanan 4 hastanın 2'sinde PSK bulunmuş, 2 hastada ise neden bulunamamıştır.

İHSYDİL saptanan 15 hastanın 2'sinde PSK bulunmuş, 2'sinde kolesistektomi operasyonuna ikincil İHSYDİL olduğu düşünülmüş, geri kalan 11 hastada ise neden bulunamamıştır.

Tablo 14. İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Safra kesesi ve Safra Yolu Hastalıkları.

Safra Yolu Hastalığı	ÜK n (%)	CH n (%)	Total n (%)	P değeri
Kolelitiazis				
Var	12 (8.8)	25 (10.8)	37 (10.1)	0.539
Yok	124 (91.2)	206 (89.2)	330 (89.9)	
Toplam	136	231	367	
Koledokolitiazis				
Var	0	1 (0.4)	1 (0.3)	-
Yok	136	230 (99.6)	366 (99.7)	
Toplam	136	231	367	
İntrahepatik safra yolu darlığı				
Var	1 (0.7)	2 (0.9)	3 (0.8)	-
Yok	135 (99.3)	228 (99.1)	363 (99.2)	
Toplam	136	230	366	

Ekstrahepatik safra yolu darlığı Var Yok Toplam	1 (0.7) 135 (99.3) 136	2 (0.9) 229 (99.1) 231	3 (0.8) 364 (99.2) 367	-
İntrahepatik safra yolu dilatasyonu Var Yok Toplam	3 (2.2) 131 (97.8) 134	12 (5.2) 218 (94.8) 230	15 (4.1) 349 (95.9) 364	0.168
Ekstrahepatik safra yolu dilatasyonu Var Yok Toplam	2 (1.5) 134 (98.5) 136	2 (0.9) 229 (99.1) 231	4 (1.1) 363 (98.9) 367	-

4.6.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Primer Sklerozan Kolanjit, Otoimmün Hepatit, Primer Biliyer Kolanjit, Portal Hipertansiyon ve Portal Ven Trombozunun Değerlendirilmesi.

İncelenen 5 hastada MRCP ile PSK saptanmıştır. Bu 5 hastadan 2'si pankolit tutulumlu ÜK, 1'i sol kolon tutulumlu ÜK, 2'si ileokolonik tutulumlu Crohn hastasıdır. Pankolit tutulumlu ÜK hastasından 1'inde P-ANCA 3 pozitif, ileokolonik tutulumlu Crohn hastasından 1'inde p-ANCA 2 pozitif saptanmıştır.

Kolonik tutulumlu iki Crohn hastasından birinde OİH, diğer hastada ise AMA 3 pozitif PBK saptanmıştır.

Tüm hastalardan 2 hastada PHT, 1 hastada PVT, 3 hastada PHT+PVT birlikteliği bulunmuştur.

4.7 İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Normal ve Yüksek CRP değerleri ile Normal ve Anormal Karaciğer fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

Çalışmamızda 462 hastadan 241'inde CRP değeri normal sınırlarda saptanmıştır. Bu hastalardan 215'inde (%89) KCFT normal, 26'sında (%10.8) KCFT yüksek bulunmuştur.

462 hastadan 221'inde CRP değeri yüksek saptanmıştır. Bu hastalardan 167'sinde (%75.6) KCFT normal, 54'ünde (%24.4) KCFT yüksek saptanmıştır. Normal ve yüksek CRP değerleri ile normal ve yüksek KCFT değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,000) (Tablo 15).

Tablo 15. İBH hastalarında Normal ve Yüksek CRP değerleri ile Normal ve Anormal Karaciğer fonksiyon testlerinin karşılaştırılması (p=0,000)

CRP		KCFT		Total
		Normal	Anormal	
Normal	n	215	26	241
	%	89,2	10,8	100
	KCFT içinde %	56.3	32.5	52.2
Yüksek	n	167	54	221
	%	75.6	24.4	100
	KCFT içinde %	43.7	67.5	47.8
Total	n	382	80	462
	%	82.7	17.3	100
	KCFT içinde %	100	100	100

4.8 İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında tedavide kullanılan ilaçlarla Normal ve Anormal Karaciğer Fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

463 inflamatuvar bağırsak hastasının 426'sı 5-ASA kullanmakta (n=356, %83.6 KCFT normal, n=70, %16.4 KCFT yüksek, p=0.102), 37'si ise (n=27, %73 KCFT normal, n=10, %27 KCFT yüksek) kullanmamaktadır.

463 inflamatuvar bağırsak hastasının 217'si Antibiyotik kullanmakta (n=180, %82.9 KCFT normal, n=37, %17.1 KCFT yüksek, p=0.903), 246'sı ise (n=203, %82.5 KCFT normal, n=43, %17.5 KCFT yüksek) kullanmamaktadır.

463 inflamatuvar bağırsak hastasının 278'i AZA kullanmakta (n=228, %82.0 KCFT normal, n=50, %18 KCFT yüksek, p=0.622), 185'i ise (n=155, %83.5 KCFT normal, n=30, %16.2 KCFT yüksek) kullanmamaktadır.

463 inflamatuvar bağırsak hastasının 255'i Kortikosteroid kullanmakta (n=184, %81.8 KCFT normal, n=41, %18.2 KCFT yüksek, p=0.602), 238'i ise (n=199, %83.6 KCFT normal, n=39, %16.4 KCFT yüksek) kullanmamaktadır.

463 inflamatuvar bağırsak hastasının 92'si Budesonid kullanmakta (n=75, %81.5 KCFT normal, n=17, %18.5 KCFT yüksek, p=0.734), 371'i ise (n=308, %83.0 KCFT normal, n=63, %17 KCFT yüksek) kullanmamaktadır.

463 inflamatuvar bağırsak hastasının 30'u MTX kullanmakta (n=27, %90 KCFT normal, n=3, %3.8 KCFT yüksek, p=0.276), 433'ü ise (n=356, %82.2 KCFT normal, n=47, %17.8 KCFT yüksek) kullanmamaktadır.

463 inflamatuvar bağırsak hastasının 67'si İFX kullanmakta (n=56, %83.6 KCFT normal, n=11, %16.4 KCFT yüksek, p=0.840), 396'sı ise (n=327, %82.6 KCFT normal, n=69, %17.4 KCFT yüksek) kullanmamaktadır.

463 inflamatuvar bağırsak hastasının 89'u ADA kullanmakta (n=73, %82 KCFT normal, n=16, %18 KCFT yüksek, p=0.896), 374'ü ise (n=310, %82.9 KCFT normal, n=64, %17 KCFT yüksek) kullanmamaktadır (Tablo 16).

Tablo 16. İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında İlaçlarla Normal ve Anormal Karaciğer fonksiyon testlerinin karşılaştırılması.

İlaçlar	Normal KCFT n (%)	Anormal KCFT n (%)	P değeri
5-ASA bileşenleri + -	356 (83.6) 27 (73)	70 (16.4) 10 (27)	0.102
Antibiyotikler + -	180 (82.9) 203 (82.5)	37 (17.1) 43 (17.5)	0.903
Azotiyopurin + -	228 (82) 155 (83.8)	50 (18) 30 (16.2)	0.622
Kortikosteroid + -	184 (81.8) 199(83.6)	41 (18.2) 39 (16.4)	0.602
Budesonid + -	75 (81.5) 308 (83)	17(18.5) 63 (17)	0.734
Metotreksat + -	27 (90) 356 (82.2)	3 (10) 77 (17.8)	0.276
İnfliksımab + -	56 (83.6) 327 (82.6)	11 (16.4) 69 (17.4)	0.840
Adalimumab + -	73 (82) 310 (82.9)	16 (18) 64 (17)	0.896

+ Kullanıyor, -Kullanmıyor

4.9 İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Karaciğer hastalığı ile Normal ve Anormal Karaciğer Fonksiyon testlerinin karşılaştırılması.

370 hastadan 227 hastada karaciğer hastalığı mevcuttu. Karaciğer hastalığı olan 227 hastadan 172'sinde (%75.8) KCFT normal, 55'inde (%24.2) KCFT yüksek saptanmıştır. Karaciğer hastalığı olmayan 143 hastadan 125'inde (%87.4) KCFT normal, 18 (%12.6) hastada KCFT yüksek saptanmıştır (p=0.006) (Tablo 17).

Tablo 17. İBH hastalarında Karaciğer hastalığı ile Normal ve Anormal Karaciğer Fonksiyon testlerinin karşılaştırılması: P=0,006

KARACİĞER HASTALIĞI		KCFT		Total
		Normal	Anormal	
Var	n	172	55	227
	%	75.8	24.2	100
	KCFT içinde %	57.9	75.3	61.4
Yok	n	125	18	143
	%	87.4	12.6	100
	KCFT içinde %	42.1	24.7	38.6
Total	n	297	73	370
	%	80.3	19.7	100
	KCFT içinde %	100	100	100

5. TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların %30'unda anormal karaciğer fonksiyon testleri mevcut olup, bu durum tanısız bir sorun haline gelmektedir (Rojas-Feria et al., 2013). HH hem ÜK hem de CH'da bildirilmiştir, ancak daha çok ÜK ile ilişkilidir (Gizard et al., 2014). Hastalığın doğal seyrinde her an ortaya çıkabilir. İnflamatuvar bağırsak hastalarında HH taraması önemlidir, çünkü yetişkinlerin yaklaşık % 5'inde ileride karaciğer hastalığı gelişebilir. Diğer taraftan kronik karaciğer hastalığı olanlarda normal karaciğer fonksiyon testleri görülebilir.

İBH'da hepatobiliyer hastalıkların geniş spektrumundan dolayı, literatürde bildirilen anormal karaciğer fonksiyon testleri prevalansı büyük ölçüde değişmektedir. Aslında karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselmelerde dikkate alındığında, prevalans % 3'ten % 50'ye kadar yükselmektedir (Restellini et al., 2017). Çalışmamızda KCFT'si incelenen 458 hastadan 378'inde (%82.5) KCFT normal saptanmıştır; ÜK hastalarının (%86.4)'ünde , Crohn tanılı hastaların ise (%54.8.)'inde.

458 hastadan 80 (%17.5)'inde anormal karaciğer fonksiyon testleri saptanmıştır; ÜK hastalarının 27'sinde (%13.6), Crohn tanılı hastaların ise 53'ünde (%20.4). Her iki İBH tipi

arasında KCFT prevalansı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.060$). Anormal karaciğer fonksiyon testleri saptanan 80 hastadan 52'sinde (%21.3) KCFT iki kat üzerinde saptanmıştır. Bizim hasta popülasyonumuzda saptanan anormal karaciğer fonksiyon testleri oranı literatürdekine benzerdir. Maria Capello ve arkadaşlarının İtalya'da yaptığı retrospektif bir çalışmada 335 İBH hastasından (194 CH, 141 ÜK) 70'inde (%20.9) anormal karaciğer fonksiyon testleri saptanmıştır ve bu oran CH ve ÜK arasında eşit olarak (% 21.6 vs %19.9) dağılmıştır. Aynı çalışmada 70 hastadan 26'sında (%37.1) iki kat üzerinde KCFT saptanmıştır (Rojas-Feria et al., 2013). Flavia ve arkadaşlarının yayınladığı bir diğer retrospektif Amerikan çalışmasında bizim çalışmamıza kıyasla daha yüksek oranda; 544 hastadan %29'unda anormal karaciğer fonksiyon testleri saptanmıştır (Mendes et al., 2007). Aynı çalışmada Crohn ve ÜK'li hastalarda anormal karaciğer fonksiyon testleri prevalansı benzer bulunmuştur. Schrumpf ve arkadaşları tarafından İBH hastalarının % 3-15'inde kalıcı anormal KCFT rapor edilmiştir (Balistreri, 1998). Gisbert ve arkadaşları yürüttükleri beş yıllık çalışma süresi boyunca İBH hastalarının %15'inde geçici karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler gözlemlemişlerdir (Gisbert, Luna, et al., 2007) Stokholm'de yürütülen ve 15 yıl boyunca takip edilen 1000'den fazla ÜK hastasının dahil olduğu epidemiyolojik bir çalışmada hastaların % 11'inde anormal karaciğer fonksiyon testleri saptanmıştır (Broomé et al., 1994). İskandinavya'da V.Wewer ve arkadaşlarının yayınladığı kesitsel bir çalışmada 396 ÜK tanılı hastadan 69 (%17)'unda anormal KCFT saptanmıştır (Wewer, Gluud, Schlichting, Burcharth, & Binder, 1991). İngilizlerin yürüttüğü 300 hastanın dahil olduğu bir diğer çalışmada ÜK tanılı hastalarda yaklaşık bizim çalışmamıza benzer oranda (%15) anormal karaciğer fonksiyon testleri saptanmıştır (Perret AD et.,1971). Fakat İngiltere'de 600 hastanın dahil edildiği çalışmada ÜK tanılı hastaların sadece %3'ünde anormal KCFT değerleri rapor edilmiştir (Shepherd et al., 1983). Bizim çalışmamızda anormal KCFT saptanan 27 ÜK hastasında serum total bilirubin %6.6, AST %3.5, ALT %11, ALP %17.4 ve GGT %13.9 oranda artmıştır. Daha önce söz edilen İskandinavya'da V.Wewer ve arkadaşlarının yayınladığı kesitsel bir çalışmada 396 ÜK hastasında serum total bilirubin %5, AST %4, ALT %8, ALP %8 oranında artmıştır. Daha önce bahs ettiğimiz V.Wewer ve arkadaşlarının yürüttüğü kesitsel çalışmada 125 Crohn tanılı hastadan 38 (%30)'inde anormal KCFT saptanmıştır (Wewer et al., 1991). 100 İngiliz hastasının dahil olduğu diğer bir çalışmada ise Crohn tanılı hastaların %26'sında anormal karaciğer fonksiyon testleri saptanmıştır (Q J Med. 1971 Perrett AD). Fakat 214 hastanın dahil edildiği Norveç'de yayınlanan bir çalışmada ise Crohn hastalarında bizim çalışmamıza kıyasla daha az oranda (%8.4)'ünde anormal KCFT rapor edilmiştir (Lind et al.,1985).

Çalışmamızda anormal KCFT saptanan 53 Crohn hastasında serum total bilirubin %6.5, AST %6.1, ALT %11, ALP %19 ve GGT %25.8 oranında artmıştır. V.Wewer ve arkadaşlarının yayınladığı kesitsel bir çalışmada da bazı karaciğer fonksiyon testlerinde bizim çalışmamıza benzer oranlarda (serum T.B %2, AST %3, ALT %10, ALP %18) artış saptanmıştır . Aynı çalışmada bizim hasta popülasyonumuzdan farklı olarak İBH tanılı hastaların sadece %2'sinde KCFT 2 kat üzerinde saptanmıştır (Wewer et al., 1991).

Anormal karaciğer fonksiyon testlerinin genellikle İBH aktivitesi ile ilişkili olduğu ve hastaların uzun dönem prognozu üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Hastalık aktivitesini CRP düzeyinin 5 mg/dL'den yüksek olması olarak kabul ettiğimizde, bizim çalışmamızda normal ve yüksek CRP değerleri ile normal ve yüksek KCFT değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.000$). Çalışmamızda aktif İBH hastalarında anormal karaciğer fonksiyon testleri prevalansı %24.4, remisyonda olan İBH hastalarında

ise %10.8 saptanmıştır. İsviçre’de 1274 hastayı içeren kesitsel bir çalışmada hastaların % 11’inde (n=134) en az 2 ay arayla doğrulanmış ALP aktivitesinde veya transaminazlarda normal değerin iki katından daha fazla bir artış görülmüştür. Bu çalışmada anormal karaciğer testleri en sık geçici olarak kabul edilmiş ve genellikle uzun dönem prognozu etkilemeden İBH’nın aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (Restellini et al., 2017). Aksine 544 İBH hastasının dahil olduğu başka bir kohort çalışmada İBH aktivitesi ile anormal karaciğer fonksiyon testleri arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada aktif İBH hastalarında anormal karaciğer fonksiyon testleri prevalansı % 27, remisyonda olan İBH hastalarında ise prevalans % 36 saptanmıştır (Mendes et al., 2007).

Çalışmamızda 5-ASA bileşenleri kullananların % 16.4’ünde, kullanmayanların ise %27’sinde anormal karaciğer fonksiyon testleri saptanmıştır. Bizim çalışmamıza benzer olarak diğer iki retrospektif çalışmada da 5-ASA bileşenleri kullanan hastalarda anormal karaciğer fonksiyon testleri prevalansı daha az saptanmıştır (Mendes et al., 2007) (Rojas-Feria et al., 2013). Diğer taraftan diğer çalışmalarda 5-ASA bileşenleri kullananlarda hepatotoksisite olduğu rapor edilmiştir (Rojas-Feria et al., 2013). Maria Capello ve Flavia’nın yürüttüğü retrospektif çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak kortikosteroidler, immunosupresif, antibiyotik ve TNF-antagonistleri gibi ilaçları kullanan hastalarda normal ve anormal karaciğer fonksiyon testleri prevalansında farklılık saptanmamış (Rojas-Feria et al., 2013) (Mendes et al., 2007). Fakat çalışmamızda metotreksat kullanan hastalarda 5-ASA bileşenlerine benzer şekilde anormal karaciğer fonksiyon testleri oranı (%10 vs %17.8, p=0.276) kullanmayanlara kıyasla daha az saptanmıştır.

Bizim hasta popülasyonumuzda Crohn hastalarında (%65.9) ÜK hastalarına (%52.6) kıyasla karaciğer hastalığı prevalansı daha yüksek bulunmuştur (p=0.01). Fakat Flavia ve arkadaşlarının yürüttüğü retrospektif bir çalışmada ÜK hastalarında Crohn hastalarına göre karaciğer hastalığı prevalansı daha yüksek saptanmıştır (72% vs 16%, p = 0.0008) (Mendes et al., 2007).

Çalışmamızda anormal karaciğer fonksiyon testleri olan hastaların %75.3’ünde, normal karaciğer fonksiyon testleri olan hastaların ise %57.9’unda karaciğer hastalığı mevcuttur (p=0.006). Bizim çalışmamızda olduğu gibi Flavia ve arkadaşlarının yürüttüğü retrospektif çalışmada da anormal karaciğer fonksiyon testleri olan hastalarda normal karaciğer fonksiyon testlerine kıyasla karaciğer hastalığı prevalansı daha yüksek saptanmıştır (%19 vs %0.5) (Mendes et al., 2007).

Genel popülasyonda NAYKH’nın görülme sıklığı ise %14-30 civarındadır. NAYKH’nın İBH ile birlikteliği son zamanlarda artarak, prevalansı %6.2-40 arasında değişmektedir (Restellini et al., 2017).

Takibimizdeki İBH hastalarının %38’inde hepatosteatoz saptanmıştır ve CH ve ÜK arasında hepatosteatoz açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (%38.5 vs %37.5, p=0.845). Diğer çalışmalarda kontrol gruplarına göre daha fazla İBH hastasının karaciğer steatozuna sahip olduğu ve prevalansın %13-100 arasında değiştiği rapor edilmiştir (de Fazio et al., 1992). 511 İBH hastasının (311 CH, 200 ÜK) dahil edildiği tek merkezli Bargiggia ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada da CH ve ÜK arasında hepatosteatoz açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (%39.5 vs %35.5). Bu çalışmada aynı zamanda İBH hastalarında hepatosteatoz ile hastalığın tutulum yeri, süresi ve aktivitesi arasında ilişki olup-olmadığı

araştırılmış, fakat her hangi ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda HM açısından CH ve ÜK arasında farklılık saptanmamıştır (%32.2 vs %30.1). Daha önce bahs ettiğimiz Bargiggia ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada da CH ve ÜK arasında HM açısından farklılık bulunmamıştır. (% 25.7 vs %25.5) (Bargiggia et al., 2003).

İncelediğimiz İBH'lı hastalarda literatürden farklı olarak Kolelitiazis açısından CH ve ÜK arasında farklılık saptanmamıştır (%10.8 vs % 8.8, $p=0,539$). Fakat 511 İBH hastasının (311 CH, 200 ÜK) dahil edildiği tek merkezli Bargiggia ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada ÜK'li (%7.5) ve kontrol (%5.5) grup hastalara kıyasla Crohn (%11) tanılı hastalarda kolelitiazis prevalansı daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada Crohn tanılı hastalardaki artmış kolelitiazis prevalansı genç yaş (<40 yaş), kadın cinsiyet ve daha önceki ameliyatlara (kolesistektomi) ile ilişkili bulunmuştur ve hastalığın tutulum yeri ve aktivitesi ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (Bargiggia et al., 2003). 131 Crohn (75 kadın, 56 erkek) hastasının dahil edildiği Lapidus ve arkadaşlarının yürüttüğü retrospektif çalışmada Crohn tanısından önce kolesistektomi yapılan hastaları dışladıktan sonra kontrol (%15) gruba kıyasla Crohn (%26.4) hastalarında kolelitiazis prevalansı yüksek saptanmıştır. Bu bahs edilen çalışmada Crohn hastalarında yaş, cinsiyet ve hastalığın tutulum yeri ile kolelitiazis gelişimi açısından ilişki olup-olmadığı araştırılmış, fakat her hangi ilişki saptanmamıştır ve önceki bağırsak rezeksiyonlarının sayısı kolelitiazis için tek önemli risk faktörü olmuştur. (Lapidus, Bångstad, Aström, & Muhrbeck, 1999). Lorusso ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada ise ÜK'li hastalarda kolelitiazis prevalansı Crohn hastalarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Lorusso, Leo, Mossa, Misciagna, & Guerra, 1990).

Çalışmamızda 5 hastada (3 ÜK, 2 CH) PSK saptanmıştır. V.Wewer ve arkadaşlarının yürüttüğü kesitsel çalışmada 521 hastadan (396 ÜK, 125 CH) 3'ünde PSK saptanmıştır (Wewer et al., 1991). Balasubramaniam ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada ise 12 hastada PSK saptanmıştır (Balasubramaniam, Wiesner, & LaRusso, 1988). U Broome ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada ise 1274 ÜK'li hastadan 29 (%2.3)'unda PSK saptanmıştır (Broomé et al., 1994). İsviçre'de primer sklerozan kolanjit hastalığının prevalansının araştırıldığı 2744 İBH (1188 ÜK, 1556 CH) hastasının dahil edildiği retrospektif bir çalışmada ÜK tanılı hastalarda, Crohn hastalarına kıyasla daha yüksek oranda PSK saptanmıştır (%4.04 vs %0.58, $p<0.001$). Aynı çalışmada erkek cinsiyet, pankolit, apandektomi öyküsü ve sigara kullanmayan hastalarla PSK gelişimi açısından anlamlı ilişki saptanmıştır (Fraga et al., 2017). Bizim çalışmamızda 5 PSK hastasından 2'sinde pankolit saptanmıştır.

Hastalarımızdan Crohn tanılı 1 hastada OİH saptanmıştır. U Broome ve arkadaşlarının yaptığı 1274 ÜK'li hastanın dahil olduğu bir çalışmada ise 3 hastada OİH saptanmıştır (Broomé et al., 1994).

6. Sonuç ve Öneri

Verilerimiz semptomların yokluğunda bile, anormal karaciğer fonksiyon testlerinin yüksek insidansı göz önüne alındığında, İBH hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinin takip edilmesi gereğini ortaya koymaktadır. Aynı zamanda İBH hastalarında anormal karaciğer fonksiyon testlerinin çoğu, hastaların %60'ında hafif ve kendiliğinden normale dönmektedir. Bu verilerin daha büyük prospektif çalışmalarda araştırılması gerekmektedir.

Çalışmamızın zayıf yönleri;

- Retrospektif olması
- Hastalık klinik aktivite indekslerine ulaşamadık
- Hastaların boy kilosu ölçülemedi (Hepatosteatoz ilişkisi açısından)

Hastaların klinik aktivite indekslerine ulaşamadığı ya da doğruluklarından emin olunamadığı için CRP değerleri baz alınarak hastalık aktivitesi hakkında yorum yapılmıştır.

7. KAYNAKLAR.

- 1) ACHESON, E. D. (1960). The distribution of ulcerative colitis and regional enteritis in United States veterans with particular reference to the Jewish religion. *Gut*, 1, 291–293. <https://doi.org/10.1136/gut.1.4.2912>
- 2) Adams, D. H., & Eksteen, B. (2006). Aberrant homing of mucosal T cells and extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*, 6(3), 244–251. <https://doi.org/10.1038/nri1784>
- 3) Amre, D. K., D'Souza, S., Morgan, K., Seidman, G., Lambrette, P., Grimard, G., ... Seidman, E. G. (2007). Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for crohn's disease in children. *American Journal of Gastroenterology*, 102(9), 2016–2025. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01411.x>
- 4) Ananthakrishnan, A. N., Higuchi, L. M., Huang, E. S., & Khalili, H. (2012). Aspirin , Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use , and Risk for Crohn. *Annals of Internal Medicine*, 156, 350–359.
- 5) Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Konijeti, G. G., Higuchi, L. M., de Silva, P., Fuchs, C. S., ... Chan, A. T. (2014). Sleep Duration Affects Risk for Ulcerative Colitis: A Prospective Cohort Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(11), 1879–1886. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.021>
- 6) Andersson, R. E., Olaison, G., Tysk, C., & Ekbom, A. (2003). Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 124(1), 40–46. <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50021>
- 7) Aoki, C. A., Bowlus, C. L., & Gershwin, M. E. (2005). The immunobiology of primary sclerosing cholangitis. *Autoimmunity Reviews*, 4(3), 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2004.09.003>
- 8) Baker, M. E., Remzi, F., Einstein, D., Oncel, M., Herts, B., Remer, E., & Fazio, V. (2003). CT depiction of portal vein thrombi after creation of ileal pouch-anal anastomosis. *Radiology*, 227(1), 73–79. <https://doi.org/10.1148/radiol.2271020032>
- 9) Balasubramaniam, K., Wiesner, R. H., & LaRusso, N. F. (1988). Primary sclerosing cholangitis with normal serum alkaline phosphatase activity. *Gastroenterology*, 95(5), 1395–1398. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(88\)90378-2](https://doi.org/10.1016/0016-5085(88)90378-2)
- 10) Balistreri, W. F. (1998). Hepatobiliary complications of inflammatory bowel disease: overview of the issues. *Inflamm Bowel Dis*, 4(3), 220–224. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L362890144%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1007/s11894-011-0213-9%5Cnhttp://elvis.ubvu.vu.nl:9003/vulink?sid=EMBASE&issn=15228037&id=doi:10.1007/s11894-011-0213-9&atitle=Hepatobiliary+compli>
- 11) Barbuio, R., Milanski, M., Bertolo, M. B., Saad, M. J., & Velloso, L. A. (2007). Infliximab reverses steatosis and improves insulin signal transduction in liver of rats fed a high-fat diet. *Journal of Endocrinology*, 194(3), 539–550. <https://doi.org/10.1677/JOE-07-0234>
- 12) Bargiggia, S., Maconi, G., Elli, M., Molteni, P., Ardizzone, S., Parente, F., ... Porro, G. B. (2003). Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in

- patients with inflammatory bowel disease: Study of 511 subjects at a single center. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 36(5), 417–420.
<https://doi.org/10.1097/00004836-200305000-00012>
- 13) Berlin, C., Berg, E. L., Briskin, M. J., Andrew, D. P., Kilshaw, P. J., Holzmann, B., ... Butcher, E. C. (1993). $\alpha 4\beta 7$ integrin mediates lymphocyte binding to the mucosal vascular addressin MAdCAM-1. *Cell*, 74(1), 185–195. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90305-A](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90305-A)
 - 14) Bernstein, C. N., Blanchard, J. F., Rawsthorne, P., & Yu, N. (2001). The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(4), 1116–1122.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x>
 - 15) Bessissow, T., Le, N. H., Rollet, K., Afif, W., Bitton, A., & Sebastiani, G. (2016). Incidence and Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Serum Biomarkers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(8), 1937–1944. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000832>
 - 16) Braga, M., Gianotti, L., Gentilini, O., Liotta, S., & Di Carlo, V. (2002). Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clinical Nutrition*, 21(1), 51–57.
<https://doi.org/10.1054/clnu.2001.0503>
 - 17) Broomé, U., Glaumann, H., Hellers, G., Nilsson, B., Sörstad, J., & Hultcrantz, R. (1994). Liver disease in ulcerative colitis: An epidemiological and follow up study in the county of Stockholm. *Gut*, 35(1), 84–89. <https://doi.org/10.1136/gut.35.1.84>
 - 18) Card, T. (2004). Antibiotic use and the development of Crohn's disease. *Gut*, 53(2), 246–250. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.025239>
 - 19) Chan, S. S. M., Luben, R., Olsen, A., Tjønneland, A., Kaaks, R., Teucher, B., ... Hart, A. R. (2013). Body Mass Index and the Risk for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Data From a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study). *The American Journal of Gastroenterology*, 108(4), 575–582.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2012.453>
 - 20) Chapman, R., & Cullen, S. (2008). Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*, 14(21), 3350–3359. Retrieved from
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18528932
 - 21) Chevaux, J. B., Bigard, M. A., Bensenane, M., Oussalah, A., Jarlot, S., Belle, A., ... Peyrin-Biroulet, L. (2009). Inflammatory bowel disease and hepatitis B and C. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, 33(12), 1082–1093.
<https://doi.org/10.1016/j.gcb.2009.03.021>
 - 22) Cornish, J. A., Tan, E., Simillis, C., Clark, S. K., Teare, J., & Tekkis, P. P. (2008). The Risk of Oral Contraceptives in the Etiology of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 103(9), 2394–2400.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02064.x>
 - 23) Dastis, S. N., Latinne, D., Sempoux, C., & Geubel, A. P. (2009). Ulcerative colitis associated with IgG4 cholangitis: Similar features in two HLA identical siblings. *Journal of Hepatology*, 51(3), 601–605. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.05.032>
 - 24) Davis, M. K. (2001). Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence.

- Pediatric Clinics of North America*, 48(1), 125–141. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(05\)70289-3](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(05)70289-3)
- 25) de Fazio, C., Torgano, G., de Franchis, R., Meucci, G., Arrigoni, M., & Vecchi, M. (1992). Detection of liver involvement in inflammatory bowel disease by abdominal ultrasound scan. *International Journal of Clinical & Laboratory Research*, 21(4), 314–317. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1591385>
 - 26) Desreumaux, P., Ernst, O., Geboes, K., Gambiez, L., Berrebi, D., Muller-Alouf, H., ... Colombel, J. F. (1999). Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 117(1), 73–81. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70552-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70552-4)
 - 27) Ekbohm, A., Helmick, C., Zack, M., & Adami, H. O. (1991). The epidemiology of inflammatory bowel disease: A large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology*, 100(2), 350–358. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90202-V](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90202-V)
 - 28) Eksteen, B., Grant, A. J., Miles, A., Curbishley, S. M., Lalor, P. F., Hübscher, S. G., ... Adams, D. H. (2004). Hepatic Endothelial CCL25 Mediates the Recruitment of CCR9⁺ Gut-homing Lymphocytes to the Liver in Primary Sclerosing Cholangitis. *The Journal of Experimental Medicine*, 200(11), 1511–1517. <https://doi.org/10.1084/jem.20041035>
 - 29) European Association for the Study of the Liver. (2009). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 51(2), 237–267. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.009>
 - 30) Fausa, O., Schrumpf, E., & Elgjo, K. (1991). Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Seminars in Liver Disease*, 11(1), 31–39. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1040420>
 - 31) Fournier, M. R., Klein, J., Minuk, G. Y., & Bernstein, C. N. (2010). Changes in liver biochemistry during methotrexate use for inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology*, 105(7), 1620–1626. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.21>
 - 32) Fousekis, F. S., Theopistos, V. I., Katsanos, K. H., Tsianos, E. V., & Christodoulou, D. K. (2018). Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Gastroenterology Research*, 11(2), 83–94. <https://doi.org/10.14740/gr990w>
 - 33) Fraga, M., Fournier, N., Safroneeva, E., Pittet, V., Godat, S., Straumann, A., ... Schoepfer, A. M. (2017). Primary sclerosing cholangitis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 29(1), 91–97. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000747>
 - 34) Freeman, H. J. (2008). Use of the Crohn's disease activity index in clinical trials of biological agents. *World Journal of Gastroenterology*, 14(26), 4127–4130. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.4127>
 - 35) GARCIA RODRIGUEZ, L. A., GONZALEZ-PEREZ, A., JOHANSSON, S., & WALLANDER, M.-A. (2005). Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 22(4), 309–315. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02564.x>
 - 36) Gardiner, S. J., Gearry, R. B., Burt, M. J., Ding, S. L., & Barclay, M. L. (2008). Severe hepatotoxicity with high 6-methylmercaptapurine nucleotide concentrations

- after thiopurine dose escalation due to low 6-thioguanine nucleotides. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 20(12), 1238–1242.
<https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3282ffda37>
- 37) Geerling, B. J., Dagnelie, P. C., Badart-Smook, A., Russel, M. G., Stockbrügger, R. W., & Brummer, R.-J. . (2000). Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 95(4), 1008–1013.
[https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9270\(00\)00734-6](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9270(00)00734-6)
 - 38) Gionchetti, P., Amadini, C., Rizzello, F., Venturi, a, & Campieri, M. (2002). Review article: treatment of mild to moderate ulcerative colitis and pouchitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 16 Suppl 4, 13–19. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12047254>
 - 39) Gisbert, J. P., González-Lama, Y., & Maté, J. (2007). Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review. *American Journal of Gastroenterology*, 102(7), 1518–1527. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01187.x>
 - 40) Gisbert, J. P., Luna, M., González-Lama, Y., Pousa, I. D., Velasco, M., Moreno-Otero, R., & Maté, J. (2007). Liver injury in inflammatory bowel disease: Long-term follow-up study of 786 patients. *Inflammatory Bowel Diseases*, 13(9), 1106–1114.
<https://doi.org/10.1002/ibd.20160>
 - 41) Gizard, E., Ford, A. C., Bronowicki, J.-P., & Peyrin-Biroulet, L. (2014). Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 40(1), 3–15.
<https://doi.org/10.1111/apt.12794>
 - 42) Grainge, M. J., West, J., & Card, T. R. (2010). Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *The Lancet*, 375(9715), 657–663. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61963-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61963-2)
 - 43) Heller, F., Florian, P., Bojarski, C., Richter, J., Christ, M., Hillenbrand, B., ... Schulzke, J. D. (2005). Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology*, 129(2), 550–564. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2005.05.002>
 - 44) Henriksen, E. K. K., Jørgensen, K. K., Kaveh, F., Holm, K., Hamm, D., Olweus, J., ... Liaskou, E. (2017). Gut and liver T-cells of common clonal origin in primary sclerosing cholangitis-inflammatory bowel disease. *Journal of Hepatology*, 66(1), 116–122. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.002>
 - 45) Higuchi, L. M., Khalili, H., Chan, A. T., Richter, J. M., Bousvaros, A., & Fuchs, C. S. (2012). A Prospective Study of Cigarette Smoking and the Risk of Inflammatory Bowel Disease in Women. *The American Journal of Gastroenterology*, 107(9), 1399–1406. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.196>
 - 46) Irving, P. M., Pasi, K. J., & Rampton, D. S. (2005). Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 3(7), 617–628.
[https://doi.org/10.1053/s1542-3565\(05\)00154-0](https://doi.org/10.1053/s1542-3565(05)00154-0)
 - 47) Jang, H. J., Kim, G. S., Eun, C. S., Kae, S. H., Jang, W. Y., & Lee, J. (2005). Development of primary biliary cirrhosis in a patient with Crohn's disease: a case

- report and review of the literature. *Digestive Diseases and Sciences*, 50(12), 2335–2337. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-3057-z>
- 48) Janse, M., Lamberts, L. E., Franke, L., Raychaudhuri, S., Ellinghaus, E., Muri Boberg, K., ... Weersma, R. K. (2011). Three ulcerative colitis susceptibility loci are associated with primary sclerosing cholangitis and indicate a role for IL2, REL, and CARD9. *Hepatology*, 53(6), 1977–1985. <https://doi.org/10.1002/hep.24307>
 - 49) Johansson, M. E. V, Phillipson, M., Petersson, J., Velcich, A., Holm, L., Hansson, G. C., ... Vos, W. M. de. (2008). The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Pnas*, 105(39), 15064–15069. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803124105>
 - 50) Joo, M., Abreu-e-Lima, P., Farraye, F., Smith, T., Swaroop, P., Gardner, L., ... Odze, R. D. (2009). Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *The American Journal of Surgical Pathology*, 33(6), 854–862. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318196d018>
 - 51) Kadivar, K., Ruchelli, E. D., Markowitz, J. E., DeFelice, M. L., Strogatz, M. L., Kanzaria, M. M., ... Brown, K. A. (2004). Intestinal interleukin-13 in pediatric inflammatory bowel disease patients, 10((Kadivar, Markowitz, DeFelice, Strogatz, Kanzaria, Reddy, Baldassano, Brown) Div. of Gastroenterology/Nutrition, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, United States), 593–598. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed6&NEWS=N&AN=2004409332>
 - 52) Kaiser, T., Langhorst, J., Wittkowski, H., Becker, K., Friedrich, A. W., Rueffer, A., ... Foell, D. (2007). Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut*, 56(12), 1706–1713. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.113431>
 - 53) Kane, S. V. (2018a). Official reprint from UpToDate ® www.uptodate.com ©2018 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults, 1–33
 - 54) Kane, S. V. (2018b). Official reprint from UpToDate ® www.uptodate.com ©2018 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved. Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults, (cl), 1–45.
 - 55) Kappelman, M. D., Rifas-Shiman, S. L., Kleinman, K., Ollendorf, D., Bousvaros, A., Grand, R. J., & Finkelstein, J. A. (2007). The Prevalence and Geographic Distribution of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(12), 1424–1429. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.07.012>
 - 56) Karamanolis, D. G., Delis, K. C., Papatheodoridis, G. V., Kalafatis, E., Paspatis, G., & Xourgias, V. C. (1997). Seasonal variation in exacerbations of ulcerative colitis. *Hepato-Gastroenterology*, 44(17), 1334–1338. <https://doi.org/10.3109/00365529309096052>
 - 57) Khalili, H., Higuchi, L. M., Ananthakrishnan, A. N., Manson, J. E., Feskanich, D., Richter, J. M., ... Chan, A. T. (2012). Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology*, 143(5), 1199–1206. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.07.096>

- 58) Khalili, H., Huang, E. S., Ananthakrishnan, A. N., Higuchi, L., Richter, J. M., Fuchs, C. S., & Chan, A. T. (2012). Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women. *Gut*, 61(12), 1686–1692.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301574>
- 59) Kornbluth, A., & Sachar, D. B. (2010). Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee. *American Journal of Gastroenterology*, 105(3), 501–523. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.727>
- 60) Landers, C. J., Cohavy, O., Misra, R., Yang, H., Lin, Y. C., Braun, J., & Targan, S. R. (2002). Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology*, 123(3), 689–699.
<https://doi.org/10.1053/gast.2002.3537>
- 61) Lapidus, A., Bångstad, M., Aström, M., & Muhrbeck, O. (1999). The prevalence of gallstone disease in a defined cohort of patients with Crohn's disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 94(5), 1261–1266. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01076.x>
- 62) Larrey, D. (2002). Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Seminars in Liver Disease*, 22(2), 145–155.
<https://doi.org/10.1055/s-2002-30101>
- 63) Lewis, J. D., Aberra, F. N., Lichtenstein, G. R., Bilker, W. B., Brensinger, C., & Strom, B. L. (2004). Seasonal Variation in Flares of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 126(3), 665–673. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.12.003>
- 64) Lichtenstein, G. R., Aberra, F. N., & Ellenberg, J. H. (2009). NIH Public Access, 14(12), 1660–1666. <https://doi.org/10.1002/ibd.20520>. Use
- 65) Lin, J.-N., Lin, C.-L., Lin, M.-C., Lai, C.-H., Lin, H.-H., & Kao, C.-H. (2016). Pyogenic liver abscess in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study. *Liver International*, 36(1), 136–144. <https://doi.org/10.1111/liv.12875>
- 66) Lorusso, D., Leo, S., Mossa, A., Misciagna, G., & Guerra, V. (1990). Cholelithiasis in inflammatory bowel disease. A case-control study. *Diseases of the Colon and Rectum*, 33(9), 791–794. <https://doi.org/10.1007/BF02052328>
- 67) Lundqvist, K., & Broomé, U. (1997). Differences in colonic disease activity in patients with ulcerative colitis with and without primary sclerosing cholangitis: A case control study. *Dis Colon Rectum*, 40(4), 451–456. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L27172624%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1007/BF02258391%5Cnhttp://va8ef7lf8s.search.serialsolutions.com/?sid=EMBASE&issn=00123706&id=doi:10.1007%2FBF02258391&atitle=Differences+in+colonic>
- 68) Mahid, S. S., Minor, K. S., Soto, R. E., Hornung, C. A., & Galandiuk, S. (2006). Smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(11), 1462–1471. <https://doi.org/10.4065/81.11.1462>
- 69) Marcin, W., & Michael, S. (2018). Genetics and epigenetics of inflammatory bowel disease, (September), 1–7. <https://doi.org/10.4414/smw.2018.14671>
- 70) McGovern, D. P. B., Jones, M. R., Taylor, K. D., Marcianti, K., Yan, X., Dubinsky, M., ... Rotter, J. I. (2010). Fucosyltransferase 2 (FUT2) non-secretor status is associated with Crohn's disease. *Human Molecular Genetics*, 19(17), 3468–3476.

<https://doi.org/10.1093/hmg/ddq248>

- 71) Mendes, F. D., Levy, C., Enders, F. B., Loftus, E. V., Angulo, P., & Lindor, K. D. (2007). Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology*, 102(2), 344–350. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00947.x>
- 72) Miehsler, W., Novacek, G., Wenzl, H., Vogelsang, H., Knoflach, P., Kaser, A., ... Reinisch, W. (2010). A decade of infliximab: The Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4(3), 221–256. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.12.001>
- 73) Mitsuyama, K., Niwa, M., Takedatsu, H., Yamasaki, H., Kuwaki, K., & Yoshioka, S. (2016). Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease, 21(3), 1304–1310. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1304>
- 74) Molodecky, N. A., Soon, I. S., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Ferris, M., Chernoff, G., ... Kaplan, G. G. (2012). Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 142(1), 46–54.e42. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>
- 75) Morris, J. M., Oien, K. a, McMahon, M., Forrest, E. H., Morris, J., Stanley, A. J., & Campbell, S. (2010). Nodular regenerative hyperplasia of the liver: survival and associated features in a UK case series. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 22(8), 1001–1005. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283360021>
- 76) Moum, B., Vatn, M. H., Ekbom, A., Aadland, E., Lygren, I., & Sauar, J. (1996). Incidence of Ulcerative Colitis and Indeterminate Colitis in Four Counties of Southeastern Norway , 1990-93, (18).
- 77) Mumolo, M. G., Bertani, L., Ceccarelli, L., Laino, G., Fluri, G. Di, Albano, E., ... Tapete, G. (2018). From bench to bedside : f ecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting, 24(33), 3681–3694. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i33.3681>
- 78) Munkholm, P., Langholz, E., Nielsen, O. H., Kreiner, S., & Binder, V. (1992). Incidence and prevalence of crohn's disease in the county of copenhagen, 1962-87: A sixfold increase in incidence. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 27(7), 609–614. <https://doi.org/10.3109/00365529209000127>
- 79) Navaneethan, U. (2014). Hepatobiliary manifestations of ulcerative colitis: An example of gut-liver crosstalk. *Gastroenterology Report*, 2(3), 193–200. <https://doi.org/10.1093/gastro/gou036>
- 80) Navaneethan, U., Liu, X., Bennett, A. E., Walsh, R. M., Venkatesh, P. G. K., & Shen, B. (2011). IgG4-associated ampullitis and cholangiopathy in Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 5(5), 451–456. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.03.007>
- 81) Navaneethan, U., & Shen, B. (2010). Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(9), 1598–1619. <https://doi.org/10.1002/ibd.21219>
- 82) Ng, S. C., Tang, W., Ching, J. Y., Wong, M., Chow, C. M., Hui, A. J., ... Chan, F. K. L. (2013). Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology*, 145(1), 158–165. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.007>
- 83) Okazaki, K., Onodera, H., Watanabe, N., Nakase, H., Uose, S., Matsushita, M., ...

- Chiba, T. (2000). A patient with improvement of ulcerative colitis after appendectomy. *Gastroenterology*, 119(2), 502–506.
<https://doi.org/10.1053/gast.2000.9368>
- 84) Olsson, R., Danielsson, Å., Järnerot, G., Lindstrom, E., Lööf, L., Rolny, P., ... Wallerstedt, S. (1991). Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 100(5), 1319–1323. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90784-I](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90784-I)
- 85) Orholm, M., Munkholm, P., Langholz, E., Nielsen, O. H., Sørensen, T. I. A., & Binder, V. (1991). Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, 324(2), 84–88.
- 86) Parente, F., Pastore, L., Bargiggia, S., Cucino, C., Greco, S., Molteni, M., ... Gallus, S. (2007). Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: A large case-control study. *Hepatology*, 45(5), 1267–1274.
<https://doi.org/10.1002/hep.2153>
- 87) Perrillo, R. P., Gish, R., & Falck-Ytter, Y. T. (2015). American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis b virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*, 148(1), 221–244.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.038>
- 88) Persson, A. P., Ahlbom, A., & Hellers, G. (2016). Diet and Inflammatory Bowel Disease : A Case-Control Study Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/3702936>
 REFERENCES Linked references are available on JSTOR for this article : You may need to log in to JSTOR to access the linked references . Your use o, 3(1), 47–52.
- 89) Peyrin-biroulet, L., Panés, J., Sandborn, W. J., Vermeire, S., Danese, S., Feagan, B. G., ... Rycroft, B. (2016). Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases : Current and Future Directions. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(3), 348–354.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.06.001>
- 90) Restellini, S., Chazouillères, O., & Frossard, J. L. (2017). Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver International*, 37(4), 475–489.
<https://doi.org/10.1111/liv.13265>
- 91) Ricart, E., Panaccione, R., Loftus, E. V., Tremaine, W. J., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., & Sandborn, W. J. (2004). Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: A case-control study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 10(3), 207–214.
<https://doi.org/10.1097/00054725-200405000-00005>
- 92) Rojas-Feria, M., Castro, M., Suárez, E., Ampuero, J., & Romero-Gómez, M. (2013). Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver. *World Journal of Gastroenterology*, 19(42), 7327–7340.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7327>
- 93) Seidel, D., Eickmeier, I., Köhl, A. A., Hamann, A., Loddenkemper, C., & Schott, E. (2014). CD8 T cells primed in the gut-associated lymphoid tissue induce immune-mediated cholangitis in mice. *Hepatology*, 59(2), 601–611.
<https://doi.org/10.1002/hep.26702>
- 94) Shepherd, H. a, Selby, W. S., Chapman, R. W., Nolan, D., Barbatis, C., McGee, J. O., & Jewell, D. P. (1983). Ulcerative colitis and persistent liver dysfunction. *The*

- Quarterly Journal of Medicine*, 52(208), 503–513. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6657913>
- 95) Shivashankar, R., Tremaine, W. J., Harmsen, W. S., & Loftus, E. V. (2017). Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(6), 857–863. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.039>
 - 96) Silverberg, M. S., Satsangi, J., Ahmad, T., Arnott, I. D. R., Bernstein, C. N., Brant, S. R., ... Warren, B. F. (2005). Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien de Gastroenterologie*, 19 Suppl A(Suppl A), 5A–36A. <https://doi.org/10.1155/2005/269076>
 - 97) Singh, S., Graff, L. A., & Bernstein, C. N. (2009). Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD. *American Journal of Gastroenterology*, 104(5), 1298–1313. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.15>
 - 98) Sonnenberg, a, McCarty, D. J., & Jacobsen, S. J. (1991). Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology*, 100(1), 143–149. <https://doi.org/S0016508591000148> [pii]
 - 99) Sourianarayanan, A., Garg, G., Smith, T. H., Butt, M. I., McCullough, A. J., & Shen, B. (2013). Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 7(8), e279–e285. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.10.015>
 - 100) Tabibian, J. H., O'Hara, S. P., & Lindor, K. D. (2014). Primary sclerosing cholangitis and the microbiota: Current knowledge and perspectives on etiopathogenesis and emerging therapies. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 49(8), 901–908. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.913189>
 - 101) Thai, A., & Prindiville, T. (2010). Hepatosplenic T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4(5), 511–522. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2010.05.006>
 - 102) Thompson, N., Montgomery, S., Pounder, R., & Wakefield, a. (1995). Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet*, 345(8957), 1071–1074. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)90816-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90816-1)
 - 103) Ungaro, R., Bernstein, C. N., Garry, R., Hviid, A., Kolho, K. L., Kronman, M. P., ... Atreja, A. (2014). Antibiotics associated with increased risk of New-Onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: A meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 109(11), 1728–1738. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.246>
 - 104) Van Assche, G., Dignass, A., Panes, J., Beaugerie, L., Karagiannis, J., Allez, M., ... Stange, E. (2010). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4(1), 7–27. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.12.003>
 - 105) Virta, L., Auvinen, A., Helenius, H., Huovinen, P., & Kolho, K. L. (2012). Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric crohn's disease - A nationwide, register-based Finnish case-control study. *American Journal of Epidemiology*, 175(8), 775–784. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr400>

- 106) Wester, A. L., Vatn, M. H., & Fausa, O. (2001). Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis*, 7(4), 295–300.
- 107) Wewer, V., Gluud, C., Schlichting, P., Burcharth, F., & Binder, V. (1991). Prevalence of hepatobiliary dysfunction in a regional group of patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 26(1), 97–102. <https://doi.org/10.3109/00365529108996489>
- 108) Wiesner, R. H., Grambsch, M., Rolland, E., Hunter, B., Fleming, R., Fisher, D., ... Larusso, F. (1989). Primary Sclerosing Cholangitis: Natural History, Prognostic Factors and Survival Analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 10(4), 430–436.
- 109) Zabel, B. a, Agace, W. W., Campbell, J. J., Heath, H. M., Parent, D., Roberts, a I., ... Andrew, D. P. (1999). Human G protein-coupled receptor GPR-9-6/CC chemokine receptor 9 is selectively expressed on intestinal homing T lymphocytes, mucosal lymphocytes, and thymocytes and is required for thymus-expressed chemokine-mediated chemotaxis. *The Journal of Experimental Medicine*, 190(9), 1241–1256. <https://doi.org/10.1084/jem.190.9.1241>
- 110) Zhang, Y. Z., & Li, Y. Y. (2014). Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(1), 91–99. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91>
- 111) Zhou, M., He, J., Shen, Y., Zhang, C., Wang, J., & Chen, Y. (2017). New Frontiers in Genetics , Gut Microbiota , and Immunity : A Rosetta Stone for the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8201672>
- 112) Zuo, T., & Ng, S. C. (2018). The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease, 9(September), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02247>