



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI TANILI HASTALARDA
MESELAZİN KULLANIMINA BAĞLI NEFROTOKSİSİTE GELİŞİMİ**

Dr. Fuat ALBAYRAM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TOKAT-2021



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI TANILI HASTALARDA
MESELAZİN KULLANIMINA BAĞLI NEFROTOKSİSİTE GELİŞİMİ**

Dr. Fuat ALBAYRAM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Abdurahman ŞAHİN

TOKAT-2021

TEŞEKKÜR

‘Beni Türk hekimlerine emanet ediniz’ diyerek Türk hekimlerine duyduğu güven ve saygısından ve ‘Hayatta en hakiki mürşit ilimdir’ diyerek aklın, bilimin ve aydınlanmanın önünü açtığından, ülkemizin kurucusu ve büyük devlet adamı Mustafa Kemal ATATÜRK’ e,

Bu tezin fikir aşamasından vücut bulmuş son anına kadar her zaman yanımda olan kıymetli hocam, büyüğüm, Gastroenterolojinin altın eli Doç. Dr. Abdurrahman ŞAHİN’ e,

Uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan Dahiliye ABD.’ deki tüm saygıdeğer hocalarıma,

Hocalığı, arkadaşlığı ve hoş sohbetiyle hekimlik sanatında usta çırak ilişkisine pozitif katkıları olan değerli hocalarım Doç. Dr. Şafak ŞAHİN ve Dr. Öğr. Üyesi Merve ÇATAK’ a,

Dahiliye ABD.’ deki beraber çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan Babaanneme ve rahmetli Dedem’ e,

Her koşulda ve her zaman yanımda olan, sevgili Annem, Babam, Kardeşlerim ve tüm Aileme,

Adını yazmadığım ama ekmeğimi ve derdimi paylaştığım tüm dost ve kardeşlerime,

Vera Kitap Kafe ve Tadım Döner’ in tüm emekçilerine,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fuat ALBAYRAM

BEYAN

‘İnflamatuvar Barsak Hastalığı tanılı hastalarda Meselazin kullanımına bağı nefrotoksisite gelişimi’ başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışının olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



ÖZET

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI TANILI HASTALARDA MESELAZİN KULLANIMINA BAĞLI NEFROTOKSİSİTE GELİŞİMİ

İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH); genetik olarak duyarlı bir kişide, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı abartılı bir immün yanıt ile meydana gelen, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, iyilik ve aktivasyon periodları olan, karın ağrısı, ishal (kanlı veya kansız), kilo kaybı, gelişme geriliği semptomları olan; Ülseratif Kolit ve Crohn hastalığı alt tipleri olan hastalık grubudur.

Ülseratif Kolit: Ülseratif kolit (ÜK) kolonun mukoza tabakasına sınırlı bölümlerinin tekrarlayan inflamasyonu ile karakterizedir. En sık rektumda görülür, kolonun diğer bölümlerine süreklilik arz ederek yayılır. Ülseratif kolitte genellikle sık tekrarlayan kanlı ishal şikayetleri mevcuttur. ÜK tanısı klinik, endoskopi ve anamnezle konulur. ÜK hastalığı temel olarak rektumun hastalığıdır.

Crohn Hastalığı: Crohn hastalığı (CH) sindirim sisteminin fokal, asimetrik, transmural tutulumla seyreden ağızdan anüse kadar her yerde olabilen inflamatuvar hastalığıdır. ÜK'te görülen diffüz devamlılık gösteren yüzeyel mukozal tutulum yerine, CH'nda fokal transmural tutulum söz konusudur. CH'nın belirleyici histolojik bulgusu non kazeifiye granülomlardır ancak hastaların sadece %30'unda bulunur ve tanı için şart değildir. CH çoğunlukla terminal ileum ve çekumu tutar.

İbh Tedavisinde Kullanılan İlaçların Renal Yan Etkileri: Aminosalisilatlar 5-Aminosalisilatlar İBH hastalarında temel tedavilerdendir. Hem sulfasalazin kombine formülasyonu hem de kaplı formları (mesalazin, oksalazin) renal toksisite ile ilişkilendirilmiştir. 5-ASA kullanmakta olan her yüz hastadan birisinde renal bozukluk saptanabilirken, klinik olarak önemli hasar 500 hastadan birisinde görülür. 5-ASA'ya bağlı renal hasar farklı kliniklerde görülebilir; glomerülonefrit, nefrotik sendromla birlikte minimal değişiklik nefropatisi ve nefrojenik diyabetes insipidus ilişkili interstisyel nefrit. Mesalazin akut ya da kronik interstisyel nefrit gelişimini tetikleyebilir. 5-ASA kullanımına bağlı TİN gelişimi bir semptom olmaksızın olabileceği gibi halsizlik, yorgunluk, ateş ve eozinofili ile birlikte de olabilir.

Tek merkezli retrospektif tanımlayıcı çalışmamızda Ocak 2012 tarihinden Aralık 2020 tarihine kadar düzenli ölçümleri olan, hastanemizde tanı almış, 18 yaş üstü, Ülseratif Kolit veya Crohn hastalığı tanı 161 hastanın Meselazin tedavisi başlanmasını takiben 1.ayda, 6.ayda, 12. ayda ve son poliklinik başvurusundaki kreatinin değerlerine ulaşı ıp GFR (GFH) hesaplandı.

GFR' ye olan etkisi bakımından hastanın tanı yaşı, hastalık süresi, cinsiyeti, ek hastalıkları, kullandığı nefrotoksik ilaçlar, hastalığın tutulum yeri, ekstraintestinal tutulumu olup olmadığı, atak geçirip geçirmediği, ataklar sırasında steroid kullanımı, takipleri sırasında immunmodülatör tedavinin ve moleküler ajanların eklenmesi, hastalığın aktif ya da remisyonda olup olmadığı, bu takipler sırasında tam kan (wbc, neu, lenf, eos, hgb, plt), Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) ve biyokimya değerlerinden Crp, Bun, Kreatinin, Gfr, Sodyum, Potasyum, Klor, Kalsiyum, Ast, Alt, Alp, Ggt, Total Protein, Albumin düzeyleri tedavi başlangıcında, 1.ayda, 6.ayda, 12.ayda ve son poliklinik başvurusundaki değerleri kaydedildi.

Sonuç olarak; tüm hasta grubu değerlendirildiğinde ilk 1 aylık süreçte BUN değerlerinde artış anlamlı bulunmuşken zamanla bu anlamlılığın kaybolduğu görüldü. Benzer şekilde ÜK hastalarının da tedavi sonrası 1. ay BUN değerleri, tanı anındaki BUN değerlerinden yüksekti. Crohn hastalığı olanlarda benzer bir değişim görülmeydi. Bir yıllık takip süresince ÜK ve CH hasta grupları ile tüm hastaları içeren grupta kreatinin ve GFH yönünden anlamlı değişim saptanmadı. Hastalarda her iki grupta da meselazine bağı lı ilaç ilişkili TİN gelişimi gözlenmedi. 72 aylık tedavi sürecinde de BUN, kreatinin ve GFH değerleri yönünde tedavi sonrası 1. yıl değerlerine göre istatistiksel anlamlı değişim gözlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı, Meselazin, Nefrotoksisite

ABSTRACT

THE DEVELOPMENT OF NEPHROTOXICITY DUE TO THE USE OF MESELAZINE IN PATIENTS WITH A DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Inflammatory Bowel Disease (IBD); Abdominal pain, diarrhea (with or without blood), weight loss, growth retardation, with chronic course, with periods of well-being and activation, caused by an exaggerated immune response to various antigens or environmental factors in a genetically susceptible person with symptoms; is a group of diseases with subtypes of Ulcerative Colitis and Crohn's disease.

Ulcerative Colitis (UC) is characterized by recurrent inflammation of parts of the colon that are limited by the mucous layer. It occurs most often in the rectum and constantly spreads to other parts of the colon. In ulcerative colitis, there are often complaints of recurrent bloody diarrhea. The diagnosis of UC is made clinically by endoscopy and anamnesis. UC is basically a disease of the rectum.

Crohn's Disease: Crohn's disease (CH) is an inflammatory disease of the digestive tract that can occur anywhere from the mouth to the anus, accompanied by focal, asymmetric, transmural involvement. Instead of the superficial mucosal involvement with diffuse continuity seen in UC, there is focal transmural involvement in CH. The decisive histological finding of CH is non-caseated granulomas, but they are found only in 30% of patients and are not essential for diagnosis. CH mainly holds the terminal ileum and cecum.

Renal Side Effects of Drugs Used to Treat IBD: Aminosalicylates 5 - Aminosalicylates are one of the main treatments for IBD patients. Both the combined formulation of sulfasalazine and its coated forms (mesalazine, oxalazine) have been associated with renal toxicity. Renal impairment can be detected in one out of every hundred patients using ASA, while clinically significant damage is observed in one out of 500 patients. Renal damage due to ASA can be observed in different clinics; glomerulonephritis, minimal change nephropathy with nephrotic syndrome, and interstitial nephritis associated with nephrogenic diabetes insipidus. Mesalazine can provoke the development of acute or chronic interstitial nephritis. The development of TÎN due to the use of 5-ASA can be without symptoms, as well as with weakness, fatigue, fever and eosinophilia.

In our single-center retrospective descriptive study, 161 patients with regular measurements from January 2012 to December 2020, diagnosed in our hospital, over the age of 18, diagnosed with Ulcerative Colitis and Crohn's patients, were treated at the 1st month, 6th month, 12th month and the last clinic application creatinine values were reached and GFR (GFH) was calculated.

In terms of its effect on GFR, the patient's age at diagnosis, gender, comorbidities, kidney toxic drugs used, location of the disease, whether there is extraintestinal involvement, whether had an attack, steroid use during attacks, addition of immunomodulatory treatment and molecular agents during follow-up, smoking, active disease or in remission, Sedimentation, Crp, Bun, Creatinine, Gfr, Sodium, Potassium, Chlorine, Calcium, Ast, Alt, Alp, Ggt, Total Protein, Albumin levels from whole blood and biochemistry values during these follow-ups. First month, 6th month, 12th month and the last application values were recorded.

As a result; When the whole patient group was evaluated, an increase in BUN values was found to be significant in the first month, but this significance disappeared over time. Similarly, BUN values of UC patients at 1 month after treatment were higher than BUN values at the time of diagnosis. No similar change was seen in those with Crohn's disease. During the one-year follow-up, no significant change was detected in creatinine and GFR in the UC and CD patient groups and in the group including all patients. No development of drug-related TIN due to examplezine was observed in either group of patients. There was no statistically significant change in BUN, creatinine and GFR values during the 72-month treatment period compared to the 1st year values after treatment.

Keywords: Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, Mesalazine, Nephrotoxicity

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

TEŞEKKÜR	iv
ÖZGEÇMİŞ.....	v
BEYAN	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	xi
KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR

İBH: İnflamatuvar Barsak Hastalığı

ÜK / UK: Ülseratif Kolit

CH: Crohn Hastalığı

RA: Romatoid Artrit

AS: Ankilozan spondilit

CRP: C-Reaktif Protein

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

5-ASA: 5-Aminosalisilik asit

IFX: İnfliksımab

MTX: Metotreksat

AZA: Azatiopürin

6-MP: 6 Merkaptopürin

CDAI: Crohn Hastalık Aktivite İndeksi

HBI: Harvey-Bradshaw İndeksi

GİS: Gastrointestinal Sistem

NSAİİ: Non-steroid Antiinflamatuvar İlaç

KRK: Kolorektal kanser

Anti-TNF: Anti-Tümör Nekrozis Faktör

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

ALP: Alkalen fosfataz

GGT : Gama glutamil transferaz

ECCO: Amerikan Gastroenteroloji Koleji ve Avrupa Crohn & Kolit Organizasyonu

HLA: Human Leukocyte Antigens

EİB: Ekstraintestinal belirtiler

ER: endoplazmik retikulum

ERK1-2 : ekstraselüler sinyal regüle edici kinaz 1 ve 2

İK: İndetermine Kolit

GFR / GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği (Kronik Böbrek Hasarı)

TİN: Tubulointerstisyel Nefrit

WBC: Beyaz Kan Hücresi

NEU: Nötrofil

EOS: Eosinofil

HGB: Hemoglobin

PLT: Trombosit

ATG16L1: Autophagy-related 16-like 1

CARD15: Caspase recruitment domain-containing protein 15

CCR6: Chemokine (CC motif) receptor type 6

ICOSLG: İnducible T-cell costimulator ligand

IRGM: İmmunityrelated GTPase family M protein, JAK-2: janus kinase-2

NLRP3: NOD-like receptor family pyrin domain containing 3

NOD2: nucleotide-binding oligomerization domain 2

AİN: Akut İnterstisyel Nefrit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: İBH' da İnflamatuvar Hücrelerin Rolü

Şekil 2: İBH Hastalarının Tanı Anında, Tedavi Sonrası 1.Yıl Ve Son Kontrolde Bakılan BUN, Kreatinin Ve GFR Değerleri

Şekil 3: İBH, ÜK Ve CH Gruplarının 1 Yıllık Süreçteki BUN Değişimleri

Şekil 4: İBH, ÜK Ve CH Gruplarının 1 Yıllık Süreçteki Kreatinin Değişimleri

Şekil 5: İBH, ÜK Ve CH Gruplarının 1 Yıllık Süreçteki GFH Değişimleri



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: İbh' da Genetik

Tablo 2: Truelove – Witts (TW) Hastalık Aktivite Sınıflaması

Tablo 3: Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi

Tablo 4: Mayo Skorlama Sistemi

Tablo 5: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI)

Tablo 6: Harvey – Bradshaw Aktivite İndeksi

Tablo 7: İbh' da Ayırıcı Tanı

Tablo 8: Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit Ayırıcı Tanısı

Tablo 9: Sistemik Glukokortikoidlerin Yan Etkileri

Tablo 10: İBH Hastalarının Demografik, Klinik ve Tedavi Özellikleri

Tablo 11: İBH Hastalarının Tanı Anında, Tedavinin 1. Yılında ve Son Kontrollerindeki Laboratuvar Değerleri

Tablo 12: İBH Hastalarının Demografik, Klinik ve Tedavi Özellikleri 2

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH); genetik olarak duyarlı bir kişide, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı abartılı bir immün yanıt ile meydana gelen, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, iyilik ve aktivasyon periodları olan, karın ağrısı, ishal (kanlı veya kansız), kilo kaybı, gelişme geriliği semptomları olan; Ülseratif Kolit ve Crohn hastalığı alt tipleri olan hastalık grubudur.

Ülseratif Kolit: Ülseratif kolit (ÜK) kolonun mukoza tabakasına sınırlı bölümlerinin tekrarlayan inflamasyonu ile karakterizedir. En sık rektumda görülür, kolonun diğer bölümlerine süreklilik arz ederek yayılır. Ülseratif kolitte genellikle sık tekrarlayan kanlı ishal şikayetleri mevcuttur. Belirtileri çoğunlukla sinsidir. ÜK tanısı klinik, endoskopi ve anamnezle konulur. ÜK genellikle adolesan dönem ve 3. dekatlar arasında belirti gösterir. 40 yaşının altında ishal dışında rektal kanama şikâyeti olan hastaların ÜK hastalığı olması çok olasıdır. Çoğunlukla belirtiler subakut veya kroniktir, zaman zaman aralıklı ve ilerleyici de olabilir. ÜK hastalığı temel olarak rektumun hastalığıdır.

Crohn Hastalığı: Crohn hastalığı (CH) sindirim sisteminin fokal, asimetrik, transmural tutulumla seyreden ağızdan anüse kadar her yerde olabilen inflamatuvar hastalığıdır. ÜK'te görülen diffüz devamlılık gösteren yüzeysel mukozal tutulum yerine, CH'ında fokal transmural tutulum söz konusudur. CH'nın belirleyici histolojik bulgusu non kazeifiye granülomlardır ancak hastaların sadece %30'unda bulunur ve tanı için şart değildir. CH gastrointestinal sistemin herhangi bir yerini tutabileceğinden semptomlar ÜK'te görülenden çok farklı ve çeşitli olabilir. Bu hastalıktaki transmural tutulum striktür ve fistül gibi barsak komplikasyonlarına eğilim yaratır. CH'ındaki inflamasyon şekli ÜK'teki gibi yüzeysel lezyonlar şeklinde olabileceği gibi, barsak duvarını penetre eden fibröz-striktürel oluşumlara, mezenterik inflamatuvar kitlere ya da barsakları çepeçevre saran apselerin eşlik ettiği fistüllere neden olabilir. CH çoğunlukla terminal ileum ve çekumu tutar.

ÜK ve CH primer olarak barsakları tutmalarına rağmen, her ikisi de diğer organ tutulumları ile ilişkilidir. Ekstraintestinal belirtiler iki gruba ayrılır; Klinik aktivitesi barsak hastalığının aktivitesi ile ilişkili olanlar ve klinik aktivitesi barsak hastalığının aktivitesi ile ilişkisiz olanlar. Çoğu ekstraintestinal belirti ince barsağı tutan CH'dan çok, ÜK ve CH koliti ile ilişkilidir.

İbh Tedavisinde Kullanılan İlaçların Renal Yan Etkileri: Aminosalisilatlar 5-Aminosalisilatlar İBH hastalarında temel tedavilerdendir. 5-ASA preparatları proksimal ince

barsakta emilmeye başlanırlar. Hem sulfasalazin kombine formülasyonu hem de kaplı formları (mesalazin, oksalazin) renal toksisite ile ilişkilendirilmiştir. 5-ASA kullanmakta olan her yüz hastadan birisinde renal bozukluk saptanabilirken, klinik olarak önemli hasar 500 hastadan birisinde görülür. 5-ASA'ya bağlı renal hasar farklı kliniklerde görülebilir; glomerülonefrit, nefrotik sendromla birlikte minimal değişiklik nefropatisi ve nefrojenik diyabetes insipidus ilişkili interstisyel nefrit. Fakat çoğu olguda oluşan bu netice ekstraintestinal bir manifestasyon mu yoksa bir ilaç yan etkisi mi diye ayırmak mümkün olmayabilir. İBH hastalarında, 5-ASA ilişkili interstisyel nefrit gelişebilir ve ilacın kesilmesi ile kısmen de olsa geri dönüş olabilir. Diğer taraftan mesalazin ile ilişkili çok sayıda olgu nefrit gelişimi ile ilgili olarak rapor edilmiştir. Mesalazin akut ya da kronik interstisyel nefrit gelişimini tetikleyebilir. 5-ASA kullanımına bağlı TİN gelişimi bir semptom olmaksızın olabileceği gibi halsizlik, yorgunluk, ateş ve eoizinoфиli ile birlikte de olabilir. Eğer mesalazin kullanımı esnasında TİN gelişirse, idiosinkratik ya da nefrotoksik etkisi fark etmeksizin hemen ilaç kesilmelidir. Hasar genel olarak geri dönüşümlü olmakla beraber eğer geç kalınırsa kalıcı da olabilmektedir. Bu noktada kortikostereoid veya immünsüpresif tedavi faydalı olup renal işlev bozukluğunu düzeltebilir.

GFR' ye olan etkisi bakımından hastanın tanı yaşı, hastalık süresi, cinsiyeti, ek hastalıkları, kullandığı nefrotoksik ilaçlar, hastalığın tutulum yeri, ekstraintestinal tutulumu olup olmadığı, atak geçirip geçirmediği, ataklar sırasında steroid kullanımı, takipleri sırasında immunomodülatör tedavinin ve moleküler ajanların eklenmesi, hastalığın aktif ya da remisyonda olup olmadığı, bu takipler sırasında tam kan (wbc, neu, lenf, eos, hgb, plt), Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) ve biyokimya değerlerinden Crp, Bun, Kreatinin, Gfr, Sodyum, Potasyum, Klor, Kalsiyum, Ast, Alt, Alp, Ggt, Total Protein, Albumin düzeyleri tedavi başlangıcında, 1.ayda, 6.ayda, 12.ayda ve son poliklinik başvurusundaki değerleri kaydedildi.

Sonuç olarak; tüm hasta grubu değerlendirildiğinde ilk 1 aylık süreçte BUN değerlerinde artış anlamlı bulunmuşken zamanla bu anlamlılığın kaybolduğu görüldü. Benzer şekilde ÜK hastalarının da tedavi sonrası 1. ay BUN değerleri, tanı anındaki BUN değerlerinden yüksekti. Crohn hastalığı olanlarda benzer bir değişim görülmedi. Bir yıllık takip süresince ÜK ve CH hasta grupları ile tüm hastaları içeren grupta kreatinin ve GFH yönünden anlamlı değişim saptanmadı. Hastalarda her iki grupta da meselazine bağlı ilaç ilişkili TİN gelişimi gözlenmedi. 72 aylık tedavi sürecinde de BUN, kreatinin ve GFH değerleri yönünde tedavi sonrası 1. yıl değerlerine göre istatistiksel anlamlı değişim gözlenmedi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

2.1.1 Tanım

İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH) gastrointestinal sistemin idiyopatik, kronik, inflamatuvar bozukluğudur. Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki major tipi vardır.

ÜK, kolonda sınırlı iken; CH, ağızdan anüse kadar sindirim sisteminin herhangi bir bölgesini atlamalı ve transmural şekilde tutabilmektedir. İBH etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, araştırmalar; bireyin genetik duyarlılığı, çevresel etmenler, barsak mikrobiyal florası ve anormal immun yanıtların hepsinin İnflamatuvar barsak hastalığının patogenezinde yer aldığını göstermiştir (1). Fizyolojik koşullarda, normal olarak barsakların iç kısmını tutan epitel hücreleri (barsak epitel hücreleri), komensal mikrobiyota, dokulardaki bağışıklık hücreleri arasında bir denge bulunur. Genel kanı, süperorganizma olarak birlikte işlev gören bu üç ana konakçı bölümünün her biri spesifik çevresel (örneğin, sigara içme, antibiyotikler, enteropatojenler) ve genetik faktörlerden etkilenir, duyarlı bir konakçıda bu durum kümülatif ve etkileşimli olarak dengeyi bozar, bunun sonucunda kronik, düzensiz bir inflamasyon meydana gelir (2).

ÜK ile CH ayırıcı tanısı klinik, radyolojik, endoskopik, histopatolojik incelemelerle yapılmasına rağmen bazen bu kriterler iki durumu ayırt etmede yeterli olmayabilir. Bu durumda “İndetermine kolit (İK)” tanımı kullanılır (3).

İnflamatuvar Barsak Hastalığı en sık olarak yaşamın üçüncü ve dördüncü dekatları arasında teşhis edilir. Erkekler ve kadınlar arasında sıklık açısından fark yoktur. İBH'lı tüm hastaların yaklaşık % 20' sinde çocukluk döneminde, yaklaşık % 5' inde ise 10 yaşından önce belirtiler başlayabilmektedir. Etkilenen bireylerin yaklaşık % 25'inde ailede İBH öyküsü bulunmaktadır. Ülseratif kolit ve CH barsak tutulumunun yanısıra ekstraintestinal tutulumlarla da ilişkilidir.

İnflamatuvar barsak hastalığı tedavisinde, aminosalisilatlar (5-ASA deriveleri), steroidler, immünomodülatörler (6- merkaptopürin, metotreksat veya azatiyoprin gibi) ve/veya biyolojik ilaçlar (infliksimab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab veya

natalizumab dahil) kullanılmaktadır. Tedavideki amaç komplikasyon oluşumunu engellemek ve remisyon sağlamaktır.

2.1.2 Epidemiyoloji

İnflamatuvar barsak hastalığı insidansı ve prevalansı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Rochester Epidemiyoloji Projesi verilerinin kullanıldığı bir çalışmada, hem ÜK hem de CH prevalansı 2000 ve 2011 yılları arasında artmış bulunmuştur. Bu çalışmada, ÜK için %34, Crohn için ise %41 artış bildirilmiştir. Bu duruma, ortalama yaşam süresinin uzamasının da katkıda bulunduğu düşünülmektedir (4,5).

İnflamatuvar barsak hastalığı, kırsal alanlara göre kentlerde yaşayanlarda ve sosyo-ekonomik seviyesi yüksek toplumlarda daha sık görülmektedir; bunun nedeni olarak yaşam tarzındaki değişiklikler gösterilmiştir. En sık Yahudilerde görülmektedir. Tüm dünyada ÜK insidansı, 0,5-24/100 000 kişi/yıl, CH insidansı ise 0,1-16/100 000 kişi/yıl olarak bildirilmiştir. Bir çalışmada, Amerika'da yaklaşık 1,4 milyon, Avrupa'da ise 2,2 milyon insanın bu hastalıktan etkilendiği bildirilmiştir. (6) Crohn hastalığında kadın, erkek oranı 1,2/1 dir. Hastalığın en sık görüldüğü yaş dönemi 2- 3. dekattır. İkinci pik ise 6- 7. dekatta olmaktadır. Bazı çalışmalarda yaşlı hastaların büyük kısmında kolonik ve distal hastalık görülürken genç hastalarda ise ileal hastalık baskın bulunmuştur (12).

Türkiye'de İBH derneğinin 2007 yılındaki verilerine göre İBH prevalansı, 100.000 kişide 36 (26 ÜK, 8 CH) olarak bildirilmiştir. Ülkemizde; Tözün ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada ise CH insidansı 2.2/100.000 kişi/yıl; ÜK insidansı 4.4/100.000 kişi/yıl olarak gösterilmiştir (7). Türkiye'de İBH insidansı Asya ile Avrupa değerlerinin arasında olup Asya'dan yüksek; Batı ve Kuzey Avrupa'dan düşüktür. Çalışmalarda CH tanısı olanların %78'i ve ÜK hastalarının %51'inde en yüksek insidansın 20-29 yaş aralığında olduğu bildirmiştir. İnsidanstaki ikinci pik, 50-80 yaş aralığında ortaya çıkmaktadır ancak bu pik daha siliktir. Yaklaşık %10 olgu tanı anında 18 yaşın altındadır (8).

2.1.3 Etyoloji

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı etyopatogenezi, yapılan çalışmalara rağmen henüz tam olarak bilinmemektedir. Predispozan olarak genetik yatkınlığı olan bireylerde ekzojen ve endojen tetikleyiciler ve değiştirici faktörlerin etkileşmesiyle oluşan immün düzensizliğe enterik floranın da katılımıyla hastalığı başlattığı öne sürülmektedir (9).

2.1.3a Genetik Faktörler

İnflamatuvar barsak hastalığı etiyolojisinde genetik yatkınlık çok önemli bir risk faktörü olup özellikle Crohn hastalığında bu risk Ülseratif kolite göre daha fazladır. Yaklaşık beş Crohn hastasının birinde en az bir yakınında hastalık mevcuttur. Aşkenazi Yahudilerinde aynı bölgedeki Yahudi olmayanlara göre İBH riski iki kat fazladır. 1.ve 2. derece akrabalarında İBH tanısı olan bir kişide hastalığın görülme riski %6-32'dir. Ebeveynlerin her ikisinde de İBH varsa bu hastalığın çocukta görülme olasılığı %35'in üzerine çıkar. Crohn hastalığının monozigotik ikizlerde konkordansı %37 iken dizigotik ikizlerde %7 olarak saptanmıştır. Ülseratif kolitte ise monozigot ikizlerde konkordans %10 iken dizigotik ikizlerde %3 olarak bulunmuştur (10,11). Ülseratif kolitte bu oran Crohn hastalığına göre daha az görülmesine rağmen etiyolojide genetik faktörlerin rolü göz ardı edilemez ve Ülseratif kolitte de genetik en önemli risk faktörüdür.

İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili spesifik genler saptanmıştır. 16. kromozom üzerinde İBH 1 lokus genleri Crohn hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (13). İki ayrı grup tarafından İBH 1 lokusu NOD2(nucleotide binding oligomerization domain 2) ve CARD15 (caspase recruitment domain 15) olarak tanımlanmıştır(14,15). Bu allel varyantını her iki kromozomda taşıyan kişilerde Crohn hastalığı gelişme riski NOD2/CARD15 varyant gen bulunmayanlara göre rölaf risk 40 kat daha fazladır. Heterozigot bireylerde ise Crohn hastalığı gelişme riski 7 kat fazladır. Çalışmalar göstermiştir ki NOD2/CARD15 polimorfizmi genç yaşta başlangıç, ileal tutulum ve artmış sitriktür formasyonu ile ilişkilidir (16,17). Crohn hastalarının %20- 30'unda anormal NOD/CARD15 bulunmuştur. Çok sayıda insanda hastalık ile ilişkili allelik variant bulunmasına rağmen hastalık gelişmez. NOD2/CARD15 penetransı %1 den azdır. (18) Bu durum çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında rol oynadığını düşündürmektedir. Bu genin intraselüler bir proteini kodladığı bulunmuştur. (19) Bu protein başlıca makrofajların üzerinde eksprese olmakta ve bakteriyel lipopolisakkaridler için sitozolik bir taşıyıcı reseptör gibi davranmaktadır. Hücre içi endotoksinlere bağlanarak nükleer faktör kappa-B'nin aktivasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca makrofajların apoptozisini arttırmakta ve inflamatuvar sitokinlerin üretilmesine yol açmaktadır (20,21).

Kromozom 12 üzerindeki İBH 2 lokusu Ülseratif kolitli ailelerde yaygın olarak bulunmuştur (22). İnsan multi drug resistance 1 (MDR1) geninde bulunan C3435T polimorfizminin ÜK ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (23). Hayvanlarda MDR 1 gen

eksikliğinde ÜK benzeri kolit gelişmiştir (24). C3435T tek gen mutasyonu olan bireylerde ÜK gelişme riski artmıştır (25). Hastalığı etkileyen diğer genler arasında human leukocyte antigen (HLA) alleli saptanmıştır. Japonlarda ve Yahudi toplumunda HLA DR2 (DRB1*1502) alleli hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Birkaç merkez tarafından HLA DR1 alleli şiddetli hastalıkla ilişkili bulunmuştur. HLA DR3, DQ2 haplotipi özellikle kadınlarda ekstensif kolit ile ilişkili bulunmuştur.

Genetik analizler, İnflamatuvar barsak hastalığında immün yanıtlarda otofajinin vazgeçilmez bir rolü olduğunu göstermiştir. ATG16L1 ve IRGM olarak adlandırılan iki otofaji ilişkili gen bildirilmiştir (27). Otofaji, hücre içi homeostazda rol oynar, sitozolik içeriğin ve organellerin degradasyonuna ve geri dönüşümüne, ayrıca enfeksiyona karşı direnç ve hücre içi mikropların uzaklaştırılmasına katkıda bulunur (28). ATG16L1, tüm otofaji türleri için gereklidir ve kodlama mutasyonu T300A, artmış CH riski ile ilişkilidir. IRGM, p47 bağışıklığı ile ilişkili GTPaz ailesine aittir. IRGM'de CH ile ilişkili polimorfizmler azaltılmış protein sentezine yol açar. ATG16L1 ve NOD2 varyantlarını içeren epitel hücreleri ve dendritik hücreler antibakteriyel otofajide defektler gösterir (29).

Tablo 1; İBH' da Genetik

Gen	İBH'a neden olduğu kabul edilen etkisi	İlişkili olduğu hastalık
NOD2/CARD15	Patojen tanıma ve defensin- α sekresyon bozukluğu	CH
NLRP3	İL-1 β sentezinde etkilenim	CH
ATG16L1	Otofagozom oluşumunda bozulma	CH ve ÜK
IRGM	Otofaji sürecinin bozulması	CH ve ÜK
PTPN2	İEH'da otofaji sürecinin bozulması	CH ve ÜK
FUT2	Kan grubu antijenlerinin sekresyonunda bozulma ve barsak mikrobiyotasında değişiklik	CH
JAK-2/STAT3	T hücre aktivasyonunda değişiklik	CH
ICOSLG	T hücre aktivasyonunda değişiklik	CH
CCR6	Lökosit göçüne etki ve inflamasyonun aktifleşmesi	CH

(ATG16L1: autophagy-related 16-like 1, CARD15: caspase recruitment domain-containing protein 15, CCR6: chemokine (CC motif) receptor type 6, CH: Crohn hastalığı, FUT2: fucosyltransferase 2, ICOSLG: inducible T-cell costimulator ligand, İEH: intestinal epitel hücreleri, IRGM: immunityrelated GTPase family M protein, JAK-2: janus kinase-2, NLRP3: NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NOD2: nucleotide-binding oligomerization domain 2, PTPN2: protein tyrosine phosphate non-receptor type 2, STAT3: signal transducer and activator of transcription 3, ÜK: ülseratif kolit.)

2.1.3b Çevresel Faktörler

İnflamatuvar barsak hastalığı oluşumunda çevresel faktörler hastalığın ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir. Yaş, cinsiyet, etnik köken, diyet, sigara kullanımı, obezite, çocukluk çağı enfeksiyonları, anne sütü ve prenatal öykü, non steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), antibiyotikler, hormon replasman tedavisi, appendektomi, meslek, hijyen bunlar arasında sayılabilir.

Çevresel faktörler içinde özellikle sigara kullanımı, CH gelişim riski ile doğrudan ilişkilidir. Sigara öyküsü olan kişilerde CH gelişme ihtimali, hiç sigara içmemiş olanlara göre fazladır ve tanıdan sonra sigara içmeye devam eden hastalarda CH'nın rekkürrensi daha sık görülmektedir (30,31). Ülseratif kolitin ise sigara içmeyenlerde içenlere göre daha sık olduğu görülmüştür (30). Ayrıca sigara kullananlar ÜK nedeniyle hastaneye daha az sıklıkta yatmakta olup, kolektomi sonrası poşit gelişim oranları da bu hastalarda azalmıştır (32).

“Hijyen hipotezi” ne göre, özellikle yaşamın ilk yıllarında mikrobiyal maruziyetin az olması ve bu nedenle antijen oluşumunun kişide az olması, daha savunmasız bir bağışıklık sistemine yol açacaktır. Anormal immun yanıtı neden olan bu durum otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklarda ilerleyen yaşlarda artışa sebep olmaktadır (33).

D vitamininin immünolojik rolünü tespit etmek üzerine çalışmalar son zamanlarda artmıştır (34). D vitamininin rolünün çok yönlü olduğunu ve İBH da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğunu düşündüren bulgular mevcuttur. Leslie ve ark. (35) İBH tanısı alan hastalarda D vitamini eksikliğinin yaygın olduğunu ve düşük D vitamini düzeylerinin İBH riskinin artmasına katkıda bulunduğunu belirttiler. Fare modellerinde D vitamini eksikliğinin, dekstran sodyum sülfatla indüklenen kolite karşı artan bir duyarlılık ile ilişkili olduğu ve D vitamini takviyesinin, barsak iltihabının şiddetini azalttığı saptanmıştır (36).

Appendektominin erken yaşlarda yapılmış olması Ülseratif kolit sıklığını azaltmakla birlikte, Crohn hastalığı gelişiminde önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır (37).

İnflamatuvar barsak hastalığının ortaya çıkmasındaki etmenlerden biri de fiziksel inaktivite olarak gösterilmiştir. Fiziksel inaktivitenin hastalık seyrini kötüleştirdiği ve mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır (38).

Son zamanlardaki ekolojik ve epidemiyolojik veriler, hava kirliliğinin CH ve ÜK riskine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde artan CH ve ÜK insidansı, sanayileşmenin gelişmesine paralel artış göstermektedir (39). Hava kirliliğinin

fazlalığı, dolaşan polimorfonükleer lökositlerde ve plazma sitokinlerinde artış ile ilişkilidir (40).

2.1.3c İmmünolojik Faktörler

İnflamatuvar barsak hastalığı, kronik nüks eden intestinal inflamasyon ile karakterizedir. Bireyin genetik yatkınlığının tetiklediği, barsaktaki mikroplara karşı anormal ve devam eden bir bağışıklık tepkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (41). Barsakta normalde enterik bakteriler ve bunların ürünleri gibi çevresel uyaranlara karşı sürekli düşük dereceli inflamasyon mevcuttur. Mukozal bağışıklık sistemindeki bozulma kronik, kontrolsüz mukozal inflamasyona yol açarak İBH gelişimine neden olabilir. Son yirmi yılda yapılan çalışmaların çoğu, İnflamatuvar barsak hastalığının patogeneğinde anormal adaptif immün yanıtların rolüne odaklanmıştır.

İnflamatuvar barsak hastalığının iki alt tipinde barsak iltihabının iki ayrı immün yanıtla ortaya çıktığı tespit edilmiştir: CH; Th1 yanıtı ile ÜK ise alışlagelmemiş biçimde Th2 cevabı ile ilişkilendirilmiştir (42,43). Daha sonraları tanımlanan Th17 hücreleri de İnflamatuvar barsak hastalığında barsak inflamatuvar yanıtında rol oynar (44). Proinflamatuvar CD4⁺ T hücreleri salgıladıkları sitokinlere göre üç alt gruba ayrılırlar; T helper 1 (Th1), T helper 2 (Th2) ve T helper 17 (Th17). Artmış Th1 hücre yanıtı; interferon gamma (IFN- γ), TNF- α , interlökin-1 beta (IL-1 β), IL-2, IL-6 yapımı ile karakterizedir ve hücrel immün yanıtı oluşturur. Artmış Th2 yanıtı ise; IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 yapımının artışına neden olur ve humoral immün yanıtı oluşturur (45). Yapılan çalışmalarda CH'da artmış Th1, ÜK'te ise artmış Th2 yanıtı mevcuttur (46). Th17 hücreleri, IL-6 ve TGF- β tarafından aktive edilip, IL-23 tarafından proliferasyonları artırılır. IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 üretirler (46). IL-17A'nın inflame CH ve ÜK mukozasında normal kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (47). Randomize kontrollü bir çalışmada anti-IL17A monoklonal antikörünün (sekukinumab) CH'da etkinliği gösterilememiş olup, farklı bir hayvan modelinde Th17 hücrelerinin fonksiyonuna göre İBH için patojenik veya koruyucu özellikler gösterdiği ortaya konulmuştur (48,49).

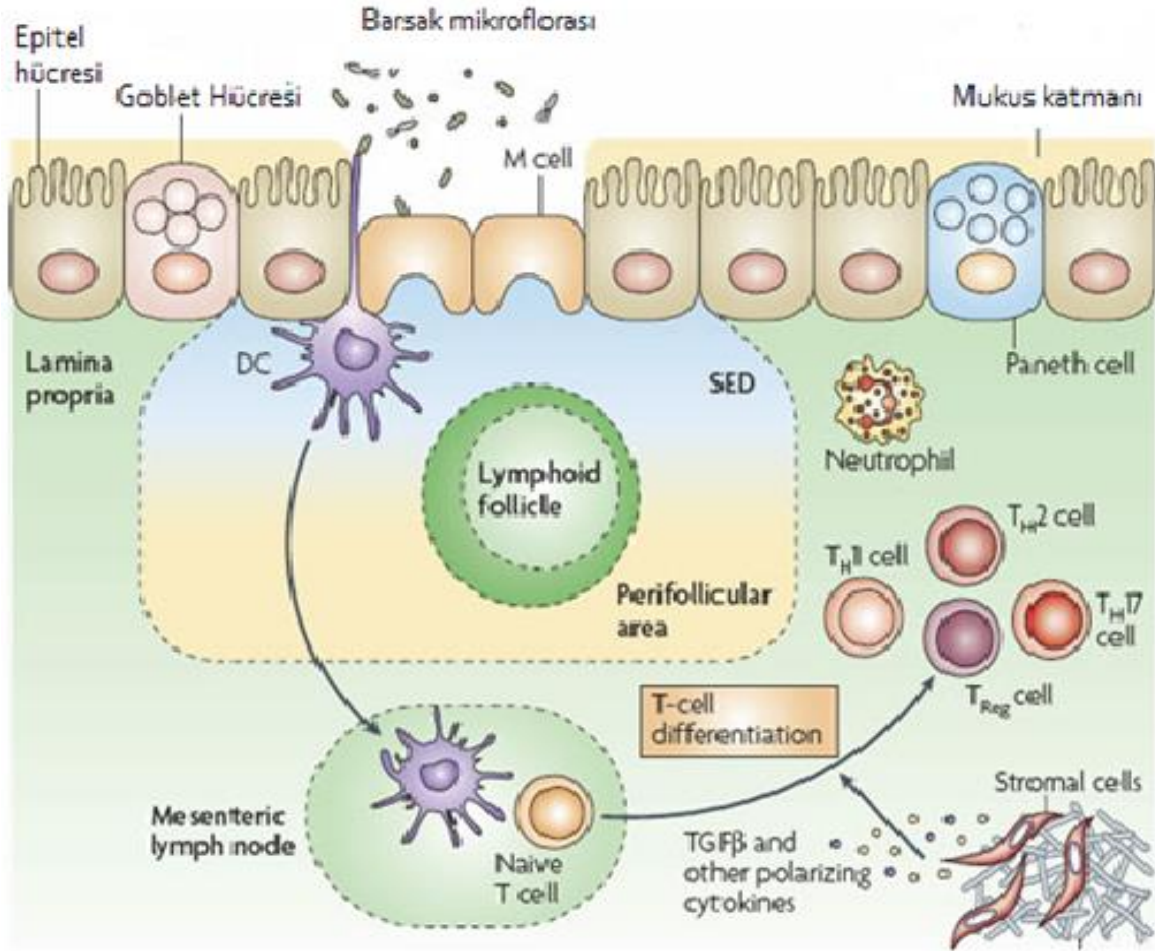
Ülseratif kolitte makrofajlar, lenfositler ve kolonik epitel hücrelerinin aktivasyonu çeşitli sitokin ve mediatör salınmasına neden olarak immün sistemi tetikler, inflamatuvar yanıt ve sonucunda gelişen doku hasarına neden olur. Th1 hücreleri interlökin 2 (IL-2) ve interferon gama (IFN γ) salgılayarak hücrel immün yanıtı neden olur. Th2 hücreleri ise IL-4, IL-5, IL-10 salgılayarak humoral immün yanıtı neden olur (50). Düzenleyici T helper (Th3)

hücrelerinden salgılanan IL-10 ve transforming growth factor beta (TGF β) antiinflamatuvar etki gösterir (51). Makrofajlar inflame kolon mukozasında IL1 β , TNF, IL-6 sentezler. Sentezlenen sitokinler ÜK' daki epitelyal hücre permeabilitesini arttırarak, kollagen sentezi ve endotelde lokal iskemiye neden olarak patogeneze rol oynar. Ülseratif kolit hastalarında lökotrienler, tromboxan, platelet aktive edici faktör, nitrik oksit, reaktif oksijen moleküllerinin mukozal konsantrasyonları artmıştır (52). Bu mediatörler çoğunlukla aktive makrofaj ve nötrofillerden salgılanarak mukozal inflamasyon ve hasara neden olur.

Crohn hastalığının patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte immun yanıt üzerinde durulmaktadır. Burada bilinmeyen bir patojene karşı uygun immun yanıt veya zararsız bir uyarana karşı aşırı cevap nedeniyle geliştiği düşünülmüştür. Yıllar içinde Klamidya, Listeria monositogenesis, pseudomonas, reovirus, paramxovirus, M. paratuberkülozis gibi birçok infeksiyöz patojen suçlanmıştır (53,54). Deneysel hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda neden olabilecek klasik bir patojen saptanamamış nonpatojen kommensal enterik floranın kronik inflamatuvar yanıtı tetiklediğine dair kanıtlar bulunmuştur (55). Potansiyel zararlı ajanlara karşı sağlıklı intestinal mukozada düşük derecede fizyolojik inflamasyon yanıtı vardır. Bu inflamatuvar reaksiyonun ağır ve aşırı olmasını engelleyen immun toleransı CD4 + T helper hücrelerinin alt kolu olan T regulatuar veya Th3 adı verilen hücreler sağlar (56). Patogeneze rol oynayan diğer bir neden intestinal bariyer fonksiyon zayıflığı nedeniyle lamina propriadaki lenfositlerin devamlı olarak lümendeki antijenik uyarılara maruz kalmasıdır. Tekrarlayan uyarılar programlanmış aşırı inflamatuvar yanıtı neden olur. Patogeneze sorumlu tutulan diğer bir teori de Crohn hastalarında mukozal T hücrelerinin defektif apoptozisidir. Normalde immun yanıtın azaltılmasının bir mekanizması da lenfositlerin programlanmış hücre ölümü ile yok edilmesidir (57). Crohn hastalığı patogenezinde makrofajlar ile T hücreleri arasındaki ilişki kritik rol oynar. Bu iki hücre CH lezyonlarının erken dönemde birlikte görülür. Makrofajlar ile antijen sunan T hücrelerin karşılaşması sonucu salınan sitokinler makrofajların aktive olmasına ve T hücrelerinin Th1, Th2 ve Th3 (T regulatuar) şeklinde farklılaşmasına yol açar. Th1 hücrelerinden salgılanan IFN γ makrofajları uyararak IL-12, tümör nekrozis faktör α (TNF α) ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. TNF α ise nötrofil aktivasyonuna neden olur. IL-12 ise T hücrelerin Th1 hücrelerine dönüşümüne neden olur. IL-4 ise aktive T hücrelerinin Th2 dönüşümüne neden olur. Th2 ve Th3 hücrelerden salınan IL-10 ve TGF β inflamasyonun azaltılmasında rol oynar. Mast hücrelerinden salınan histamin ve nöronlardan salınan substance P vasküler permeabilityi arttırarak granülosit ve mononükleer hücrelerin geçişine

neden olur. Bu hücreler prostaglandinler, reaktif oksijen metabolitleri, nitrik oksit, lökotrienler ve proteazlar gibi proinflamatuar maddeler salgılayarak doku hasarına ve inflamasyona neden olurlar. Fibroblastlar ise IL-11 ve diğer reglatur sitokinleri salgılar. Bu hasarın düzeltilmesinde ve tamirinde ise IL-11, trefoil peptidler, epidermal growth faktör, keratinosit growth faktör gibi büyüme faktörleri rol alır (58).

Şekil 1; İBH' da İnflamatuvar Hücrelerin Rolü



(Nature Immunology'den alınmıştır.)

2.1.4. Patoloji

2.1.4a Ülseratif Kolit

Ülseratif kolitte (ÜK) başlangıç prezentasyonu %45 hastada rektosigmoid tutulumlu, %35'i ekstensif tutulumlu ve %20 hastada ise pankolonik tutulum görülür. Hastalıkta tutulum tipik olarak distalde daha şiddetli ve proksimale gittikçe azalan şiddettedir. Crohn hastalığından farklı olarak devamlı ve simetrik tutulum vardır. Barsağın tutulan kısmı tutulmayan kısmıyla keskin bir sınırla ayrılır. Sol kolon tutulumlu ÜK hastaların %75'inde apendikste inflamasyon veya yama tarzında çekumda inflamasyon görülebilir ve bazen CH ile karışabilir (59).

Makroskopik olarak ÜK hastalarında hafif hastalıkta mukoza hiperemik, ödemli ve granüler görünümündedir. Hastalığın ilerlemesi ile mukozada hemoraji ile birlikte punktat ülserler gelişir. Ülserler genişleyebilir ve lamina propriaya uzanabilir. Rekürren ataklar sonrası epitelyal rejenerasyona bağlı olarak psödopolip formasyonu gelişir. Psödopolip uzun süren hastalığın göstergesidir ancak akut hastalık sırasında da gelişebilir. Uzun süren hastalığın diğer bir karakteristik bulgusu mukozadaki uzun dönem atrofiye bağlı kolonun kısalıp daralmasıdır. Bu görünüm kurşun boru manzarası olarak adlandırılır. Ağır hastalık seyrinde kolonda akut dilatasyon ve perforasyon gelişebilir.

Mikroskopik olarak erken evrede lamina propriada belirgin ödem, kapiller ve venüllerde konjesyon görülür. Takiben nötrofil, lenfosit ve plazma hücresi ve makrofaj gibi akut inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu görülür. Kolonik kriptlerde nötrofilik infiltrasyona bağlı kriptit ve kript abseleri gelişir. Ülseratif kolitteki inflamasyon karakteristik olarak mukozada sınırlıdır. İnflamatuvar değişiklikler tipik olarak muskularis mukozada biter. İlerleyen inflamasyonla gelişen derin ülserler ve vasküler konjesyon ile birlikte muskularis mukozaya yayılım olabilir. Derin tutulum durumunda CH ile karışabilir ancak CH' de transmural inflamasyonla birlikte fissür paterni görülür. İnflamatuvar sürecin iyileşme döneminde epitelyal rejenerasyon sırasında hücre çekirdeklerinde küboidal eksantrik şekil, geniş ve belirgin nükleol gibi değişiklikler görülür. Bu değişiklikler displazi ile karışabilir. Akut inflamasyon sırasında displazi tanısında dikkatli olunmalıdır. Klasik histolojik görünümde kronik dönemde kript distorsiyonu, glandlarda azalma, glandlarda ikiye ayrılma ve dallanma gibi yapısal değişiklikler görülebilir. Diğer bir karakteristik bulgu da kronik dönemde hepatik fleksuranın ilerisinde paneth hücre metaplazisidir. Diğer kronik nonspesifik değişiklikler arasında nöronal hipertrofi ve muskularis mukozanın fibromusküler hiperplazi görülebilir (60). İnflamasyonun histolojik

şiddeti ile hastalığın klinik aktivitesi ve semptomlar korele olmayabilir. Semptomu olmayan bir hastada belirgin inflamasyonu içeren histolojik bulgular görülebilir.

Ülseratif kolit hastalarında kolorektal kanser prevalansı yapılan bir meta-analizde % 3,7 olarak saptanmıştır(61). Kronik inflamasyonla ilişkili olarak hastalık süresinin ve tutulan anatomik bölgenin uzunluğu kanser gelişimi riskini arttırmaktadır. 10 yıldan uzun bir hastalık seyri ile ve ekstensif tutulum veya pankolonik tutulumu olan hastalar daha yüksek risk altındadır (62). Bu nedenle özellikle sol kolondan ileri tutulumu olanlar sekiz yıldan sonra yıllık kolonoskopi taraması intraepitelyal neoplazi gelişiminin erken tesbiti için önerilmektedir. İBH hastalarında barsak mukozasının displastik değişiklikler düz veya kabarık mukoza lezyonları oluşabilir ve displazi ilişkili lezyon veya kitle (DALM) veya adenom benzeri kitle (ALM) olarak ifade edilir (63). Kolonoskopide her 10 cm’de dört kadrandan da biyopsi alınarak sigmoid kolonda 5 cm’de bir biyopsiler alınarak takipleri yapılmalıdır. Neoplazi saptanması durumunda ikinci bir patolog tarafından teyit edilmelidir. Displazi veya neoplazi durumunda kolektomi planlanmalıdır.

2.1.4b Crohn Hastalığı

Fokal intestinal inflamasyon CH’nın ayırt edici patolojik bulgusudur. Fokal kript inflamasyonu, fokal alanlarda belirgin kronik inflamasyon, aftöz ülserler ve segmenter tutulum mevcuttur. Gastrointestinal kanalın longitudinal aksı boyunca her yeri tutulabilir. İnflamasyonun yayılımı ve derinliği kronikleşme periyoduna göre değişir. CH’nın en erken karakteristik bulgusu aftöz ülserlerdir. Bu ülserlerin çevrelerinde halo şeklinde eritem vardır (68). İncebarsaktaki aftöz ülserler lenfoid agregatların üzerini örten M hücrelerinin harabiyeti ile ortaya çıkar. M hücreleri ve altında bulunan lenfoid agregatlar lümenal antijenle karşılaşan primer lokalizasyon olması nedeniyle aftöz ülserler burada gelişir (64). Aftöz ülserler ileostomi yapılarak barsaktaki fekal temasın kesilmesi sonucu iyileşir. Tekrar fekal temas olması durumunda aftöz ülserler yeniden ortaya çıkar (65). Granülom varlığı CH için oldukça karakteristik olmakla birlikte spesifik değildir. Granülomlar endoskopik serilerde %15’ ten başlayan cerrahi serilerde % 70’lere varan sıklıklarda bildirilmiştir (66). Alınan materyal sayısı ve bu materyallerin büyüklüğü granülom görme sıklığını etkilemektedir. Granülomlar gastrointestinal sistemin her yerinde ve mezenterik lenf nodlarında hatta nadir olarak cilt, göz ve karaciğerde ekstraintestinal granülom şeklinde görülebilir. Crohn hastalığındaki granülomlarda sarkoid benzeri epitelioid histiyositlerle birlikte lenfosit, eozinofil, dev hücreler gibi mikst inflamatuvar hücreler görülür. Granülomlar seyrek ve dağınık haldedir. Tüberküloz

granülomundan farklı olarak ortasında nekroz yoktur. Asit fast boyama ve mikobakteri kültürü negatiftir. TNF; granülom formasyonunun oluşumunda anahtar sitokindir. Bu önemi nedeniyle CH'da anti TNF tedaviler kullanılmaktadır.

Hastalık kronikleştikçe yüzeysel aftöz ülserler birbirleriyle birleşerek yıldız şeklinde daha büyük ülserler gelişir. Lineer veya serpingiöz ülserler longitudinal şekilde birleşme eğilimindedir. Derin longitudinal ve transvers ülserler mukozayı oyar. Ülserler arasındaki inflamasyonlu ve ödemli mukoza ise nodüler kabarıklıklar oluşturur. Lineer ve transvers ülserler birleşerek kaldırım taşı manzarasını oluşturur. Crohn hastalığındaki inflamasyon transmuraldır. Muskularis mukoza ve submukozanın altına uzanan inflamasyonda barsak duvarının derinliklerine kadar uzanan yarıklar ve çatlaklar (fissür oluşumu) gelişebilir. Bazen bu fissürler sinüs traktlarına veya fistüllere dönüşebilir. Fistüller kör sonlanabileceği gibi diğer barsak segmenti, cilt, mesane veya vaginaya uzanabilir. Sinüs traktları baryumlu görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilir. İnflamasyonun serozaya uzanması ile serozit gelişir. Serozite bağlı olarak ince barsak, kolon ve komşu organlarda adezyonlar gelişir. İnflamatuvar sürecin kronikleşmesiyle birlikte serbest duvar perforasyonu, intra-abdominal abse, fistül formasyonu gelişebilir. Fissürler, fistüller nötrofille kaplı olup çevresinde histiyositler ve mononükleer hücre infiltrasyonu ve parsiyel epitelizasyon görülür.

Fibrozis ise hastalığın diğer transmural tutulum göstergesidir ve striktürlere neden olur. Diğer bulgular arasında CH'nın en karakteristik bulgularından olan fat wrapping bulgusu mezenterik adipoz dokunun hipertrofisine bağlı olarak mezenterin kaba, yağlı görünümde olup barsağın serozal yüzeyine doğru uzanmasıdır. Crohn hastalığında salınan TNF ve diğer inflamatuvar medyatörlerin adipositlerde oluşturduğu inflamatuvar sürece bağlı olarak gelişir (67).

2.1.5 Klinik Bulgular

2.1.5a Ülseratif Kolit

Hastalar diyare, rektal kanama, mukuslu dışkılama, tenezm, acil dışkılama hissi, karın ağrısı gibi semptomlarla başvurur. Ağır vakalarda ateş, kilo kaybı görülür. Hastalığın tutulum bölgesi ve şiddetine göre semptomlar farklılık gösterir. Proktiti olan hastalarda sıklıkla lokal semptomlar olan tenezm, acil dışkılama hissi, mukus ve kanlı dışkılama görülürken yaygın tutulumlu kolitte daha ağır diyare, kilo kaybı, ateş, belirgin kanama ve karın ağrısı gibi semptomlar görülür. Hastalığın şiddeti ile semptomların ağırlığı korelerdir. Hastalığın başlangıcı tipik olarak yavaş ve sinsidir. Hastalığın başlaması ile ÜK tanısı konması arasındaki süre ortalama 9 aydır (69). Bazı hastalarda tablo akut başlayabilir ve infeksiyöz koliti düşündürebilir. *Salmonella* ve *C. Difficile* gibi infeksiyonlar sonrasında başlayan ÜK tanısı nadir değildir. Bu durum akla bu enfeksiyonların altta yatan sessiz hastalığı tetiklediği düşüncesini getirmektedir. Rektal kanama sık görülür. Hemoroid ile karışır. Proktiti olan hastalar acil defakasyon ihtiyacı, az miktarda ve sık dışkılama, feçes olmaksızın mukuslu dışkılamadan şikayetçi olurlar. Rektumdan ileri doğru olan tutulumlarda dışkı ile karışık kan ve bol dışkılama görülebilir. Hastalardaki diğer sık bulgu diyaredir ancak proktit ve proktosigmoiditi olan hastaların %30'u kabızlık ve sert dışkılamadan şikayetçi olabilir (70). Aktif dönemde hastaların çoğu ishal şeklinde sık dışkılama ve gece diyarelerinden yakınır. Özellikle rektumdaki inflamasyonun şiddeti ile korele olarak ani dışkılama hissi, tam boşalamama, fekal inkontinans görülür.

Ülseratif kolitteki diyarenin patofizyolojisinde çeşitli mekanizmalar vardır ancak en önemli faktör su ve tuz absorpsiyonunun olmamasıdır (71). İnflamasyon ile birlikte kolonik motilite etkilenmekte ve hızlanmaktadır. Sol kolon tutulumunda distal transit hızlı ancak proksimal transit zamanı yavaşlamaktadır (72). Hastalardaki diğer bir şikayet abdominal ağrıdır. Hastalar alt kadranda rahatsızlık, sol alt tarafta ağrı, özellikle defakasyon sonrası tekrarlayan karında kramp tarzında ağrıdan şikayet edebilirler. Hastalığın şiddetli ataklarında şiddetli ağrı ve kramplar görülür.

Hastalarda görülen diğer semptomlar iştahsızlık bulantı ve ağır ataklarda kusmalardır. İnflamasyon ve artmış katabolizmaya bağlı kilo kaybı ve hipoalbuminemi görülür. Nadiren akut artrit, episklerit, eritema nodosum gibi ekstraintestinal manifestasyonlar görülebilir. Bunlar hastalık aktivitesi ile ilişkilidir.

Ülseratif kolitin aktivite derecesinin belirlenmesi için “Truelove-Witts”, “Rachmilewitz Klinik ve Endoskopik İndeksi” ve Mayo Skorlama Sistemi’nden yararlanılmaktadır (Tablo 2-3-4) (73-74).

Tablo 2: Truelove – Witts (TW) Hastalık Aktivite Sınıflaması

Truelove – Witts (TW) Hastalık Aktivite Sınıflaması
Hafif: Diyare : Günde 4 kezden az ve çok az miktarda kan Ateş yok Taşikardi yok Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) < 30 mm/saat
Orta: Hafif ile şiddetli arası aktivite
Şiddetli: Diyare ≥ 6 kez, kanlı dışkılama Ateş > 37.5 C Taşikardi Nabız >90/dakika ESR > 30 mm/saat

Tablo 3: Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi

Rachmilewitz İndeksi
Endoskopik Bulgu
1.Granülasyon Yok: 0 Var: 2
2. Vasküler görünüm Normal: 0 Azalmış: 1 Kaybolmuş: 2
3. Frajilite Yok: 0 Dokunma ile kanama :2 Spontan kanama: 4
4. Mukozal hasar Yok: 0 Hafif: 2 Belirgin :4
4 puanın üzerinde olması aktif hastalık lehinedir.

Tablo 4: Mayo Skorlama Sistemi

		Puan
Dışkı paterni	Normal sayıda günlük dışkılama	0
	Normalden 1-2 fazla	1
	Normalden 3-4 fazla	2
	Normalden ≥ 5 fazla	3
Günlük rektal kanama	Yok	0
	Dışkılamanın yarısından azında kan izi	1
	Dışkılamanın yarısından çoğunda kan izi	2
	Bütünüyle kan gelmesi	3
Endoskopi bulguları	Normal veya inaktif kolit	0
	Hafif kolit: hafif frajilite, eritem, vaskülaritede Azalma	1
	Orta kolit: frajilite, vaskülarite kaybı, erozyon	2
	Ağır kolit: ülserasyon ve kendiliğinde kanamalar	3
Doktorun değerlendirmesi	Normal	0
	Hafif kolit	1
	Orta kolit	2
	Ağır kolit	3
Toplam puan:	En yüksek	12

*Puanlama 0-12 arasında değişmektedir.

(≤ 2 : inaktif hastalık, 3-5 : hafif şiddetli hastalık, 6-10 : orta şiddetli hastalık, ≥ 10 : ciddi şiddetli hastalık)

2.1.5b Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı daha çok distal ince barsak ve proksimal kolonu tutmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında ileum ile birlikte kolon tutulumu görülür. Hastaların üçte birinde yalnızca ince barsak ve %20-25 hastada ise yalnızca kolon tutulur. Kolonu ilgilendiren hastalık, olguların 1/3'ünde segmental, 1/3 ünde ise pankolit tarzında tutulum gösterir. Hastalık çekum ve çıkan kolonda en şiddetlidir. Bu üç ana dağılım dışında, Crohn hastalığı daha az sıklıkla gastrointestinal traktusun proksimal bölgelerini de tutabilir (75). Ülseratif kolitte gözlenmeyen üst gastrointestinal sistem tutulumu (ağız, özofagus, mide, duodenum tutulumu) nadir olup distal ince barsak veya kolon tutulumu ile birlikte görülür. Perirektal ve perianal lezyonlar 1/3 olguda mevcuttur. CH'da perianal anormallikler son derece sıktır. Rektumun tutulmaması ise Crohn hastalığının karakteristiğidir. Ülseratif kolitten ayırıcı tanıda bu özellik çok yardımcı olur. Hastalık gastrointestinal sistemin herhangi bir segmentini tutabilme potansiyeline sahiptir.

Hastalığın klinik bulguları tutulan bölgeye, inflamasyonun şiddetine, spesifik intestinal ve ekstraintestinal komplikasyonların olup olmamasına göre değişebilir. Hastalığın en önemli özelliği, tekrarlayan sağ alt kadranda ağrı ve ishal şikayetlerinden oluşan kronik bir hikayenin olmasıdır. Karın ağrısı; intermittan kolik tarzında olabileceği gibi inflamasyon, abse, obstrüksiyon ile ilişkili olarak devamlı ve şiddetli olabilir. İleal bölgenin hastalığı sıklıkla çekum tutulumu ile birlikte dir. Hastaların bir kısmında çiğ sebze, meyve gibi tam sindirilemeyen gıdaların ince barsakta obstrüksiyonuna bağlı bulgularla hastalık ortaya çıkabilir. Bu durum uzun yıllar süren subklinik inflamasyona bağlı gelişen fibrotik stenozlardan kaynaklanmaktadır. Hastalarda kolik tarzında ağrıya eşlik eden bulantı kusma mevcuttur. Bu ataklar sırasında fizik muayenede sağ hipogastrik bölgede dolgunluk ve ele gelen kitle olabilir. Aktif hastalık durumunda iştahsızlık, kilo kaybı, ishal, ateş, anemi ve malnütrisyon bulguları ortaya çıkabilir (86). Ateş, inflamatuvar sürece bağlı salınan IL-1, IL-6, TNF gibi sitokinler nedeniyle oluşur. Genellikle hafif bir ateş mevcuttur. Titreme ve terlemenin eşlik ettiğı, daha yüksek derecede ateş; abse gibi süpüratif komplikasyonların geliştiğinin bir göstergesidir. Remisyon döneminde ateş beklenen bir bulgu değildir. Genellikle sağ alt kadranda apandisiti taklit eden ağrı vardır. Kolonik tutulumda başlıca sağ kolon olmak üzere tüm kolon tutulabilir. Rektum genel olarak tutulmaz ancak tutulum olsa bile diğer kısımlara göre daha hafiftir. Abdominal ağrı ÜK'ye göre daha sık bir bulgudur. Kilo kaybı, halsizlik gibi sistemik bulgular daha belirgindir. Perianal hastalık CH'nin sık bir bulgusudur. Bir çalışmada perianal hastalığın hastaların %24'ünde intestinal bulgulardan ortalama 4 yıl önce ortaya çıktığı saptanmıştır (76). Ancak perianal hastalık çoğunlukla luminal hastalıkla birlikte veya sonra ortaya çıkmaktadır.

Perianal bulgular; cilt lezyonları, kanal lezyonları ve perianal fistüller olarak üç gruba ayrılır (77). Cilt lezyonları; maserasyon, yüzeysel ülser ve abselerdir. Anal kanal lezyonları ise fissür, ülser ve stenoza içerir. Fistüllere bağlı derin abseler görülebilir. Hastalık nadiren üst gastrointestinal sistemi tutar ve hastalar buna bağlı bulgularla gelebilir. Proksimal tutulumlu hastaların 1/3'ünde başlangıçta distal hastalık bulgusu yoktur ve zamanla gelişir (78). Proksimal tutulumlu hastalar daha gençtir ve abdominal ağrı ve halsizlik daha belirgindir. Gastroduodenal Crohn hastalığı *Helicobacter pylori* negatif peptik ülser hastalığı olarak ortaya çıkar. Öncelikli semptomlar epigastrik ağrı veya dispepsidir. Darlık gelişimine bağlı gastrik çıkış obstrüksiyonu bulguları bulantı, kusma, erken doyma, kilo kaybı görülebilir. Özofageal CH oldukça nadir olup %2'den az hastada görülür. Hastalar disfaji, odinofaji ve substernal göğüs ağrısı, yanmadan şikayetçi olurlar (79). İlerleyen dönemlerde kilo kaybı gelişebilir.

Crohn Hastalığı davranış şekline göre agresif fistülizan hastalık ve daha yavaş seyirli sikatrizan hastalığa bağlı fibrostenotik striktür gelişimi olarak ikiye ayrılır. Bazı hastalarda fistül ve striktür birlikte olabilir.

Fistüller ve Abseler: Fistüller transmural inflamasyonun bir göstergesidir ve serozaya kadar oyuklar açarak sinüs traktları oluşturur. İmmun aktivasyon sonucu salınan matriks metalloproteinazları ve çeşitli proteazlar direkt doku hasarı oluşturarak sinüs trakt formasyonu ve sonunda komşu dokuya penetrasyona neden olur (80). Bu sinüs traktları kör olarak sonlanabilir veya intraabdominal apseleri oluşturabilir. Hastaların dörtte birinde hayatlarının bir döneminde abdominal abse gelişebilir. Abse oluşumu ile birlikte karın ağrısında artma, yüksek ateş gelişir ve karında hassas bir kitle palpe edilir. Hastalarda glukokortikoid tedaviye bağlı inflamasyon belirtileri maskelenebilir. Perforasyon ve hayatı tehdit eden abseler gelişebilir. Perianal fistüller; fistüllerin en sık görülen formudur. Crohn hastalarının %15-35'inde görülür. Sinüs traktı ileumdan başlayarak posteriora doğru uzanarak retroperitoneal bölgeye ulaşabilir ve psoas apsesi gelişebilir. Retroperitoneal tutulumun sıklıkla karıştırılan klasik yakınmaları; kalçada, uyluklarda, dizde ağrıdır. Retroperitoneal tutulumda kalçanın ekstansiyonu ile ağrı oluşur. Bu sinüs traktları bazen komşu barsak duvarlarını penetre eder ve enteroenterik fistüller gelişir. Bu fistüllerden en sık gelişenler; ileoileal, ileoçekal, ileosigmoid fistüllerdir. Enteroenterik fistüller genellikle semptom oluşturmazlar ve baryumlu grafilerde veya cerrahide rastlantısal saptanırlar. Daha az sıklıkla gelişen ama daha ciddi sonuçlara yol açan fistüller kolon ile mide ve duodenum arasında gelişir. Bu fistüller kologastik veya koloduodenal fistüller olarak adlandırılırlar. Kötü kokulu geçirme ve fekal materyal içeren kusmalar gelişir. Kolondan ince barsakların proksimaline veya orta kesimlerine gelişen

fistüllerde bakteriyel aşırı çoğalma ve incebarsakların bypass edilmesi sonucu malabsorpsiyon gelişebilir. Barsaklardan başlayan fistüller bazen komşu pelvik organlara penetre olurlar. Pelvik organlardan sıklıkla mesane, daha nadiren de vajina etkilenir. Enterovezikal fistüllerde tipik olarak dizüri, tekrarlayan üriner enfeksiyonlar daha nadiren de hava (pnömotüri) veya fekal materyal (fekalüri) içeren idrar yapma şikayetleri gelişebilir. Uzun süren olgularda üriner enfeksiyonlar sonucu kronik renal yetmezlik gelişebilir. Enterovajinal fistüllerde ise fekal materyel içeren veya kötü kokulu, sıklıkla ağrılı vajinal akıntı şikayeti gelişir. Bunlar sıklıkla rektovajinal fistüllerdir. Fistüllerin en ilerlemiş şekli ileum veya kolondan başlayarak deriyi penetre eden fistüllerdir (Enterokutanöz fistüller) (85). Genellikle abdominal cerrahi skarların üzerinden gelişirler. Enterokutanöz fistüller göbekten, kasıklardan veya karının üst yanlarından oluşabilirler. Ayrıca altta yatan hasta barsak segmenti rezeke edilmeden abselerin boşaltılmasından sonra insizyon yerinde gelişebilirler. Kendiliğinden iyileşme çok nadirdir. Bu tür iyileşmeyen fistüller altta yatan Crohn hastalığını düşündürmelidir (81,82).

Striktür: Striktür gelişimi Crohn hastalığının diğer karakteristik komplikasyonudur. Hastalığın erken dönemlerinde barsak duvarının ödemi, spazmı, aralıklarla obstrüktif bulgular oluşmasına yol açar. Uzun dönem inflamasyona bağlı gelişen fibrozis sonucunda stenoz ve striktür gelişimine neden olur. Hastalarda kolik tarzında postprandial ağrı, şişkinlik ve tam tıkanma durumunda şiddetli ağrı ortaya çıkar. Barsak obstrüksiyonları inflamasyonda alevlenmeler ve spazm nedeni ile daralmış barsak segmentini, sindirilmemiş gıdaların tıkamaları sonucu oluşabilir. Tüm obstrüksiyonların nedeni fibrotik striktüler değildir. Klasik radyolojik bulgu olan ‘string sign’ kolon segmentindeki belirgin daralmayı gösterir. Bu daralma fibrostenozdan çok aktif inflamasyona bağlı ödem ve spazma bağlıdır ve glukagon enjeksiyonu sonrası düz kaslar gevşer ve bu bulgu kaybolur. Klinisyen için fibrotik striktür ile inflamatuvar striktür ayrımı oldukça zordur. Tüm striktür gelişimlerinin arkasında malign durum olabileceği akılda bulundurulmalıdır. İlerlemiş gastroduodenal Crohn hastalığında kronik mide çıkış yolu obstrüksiyonu gelişebilir (83,84).

Crohn hastalığının aktivite derecesinin belirlenmesi için “Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi” ve “Harvey-Bradshaw İndeksi” nden yararlanılmaktadır (Tablo 5-6) (87, 88) .

Tablo 5: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI)

Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI)	
Kriter	Skor
Son bir hafta içersindeki ishal şeklindeki dışkılama sayısı	X2
Son bir hafta içersinde karın ağrısı şiddeti 0 = yok 1=hafif 2=orta 3=şiddetli	X5
Son bir haftadır genel iyilik hali	
Crohn hastalığı ile birlikte olan komplikasyonların sayısı. - artrit yada artralji - irit yada üveit - eritema nodosum yada p. gangrenosum yada aftöz stomatit - fissür,apse yada fistül - makat dışı fistül varlığı -Son bir hafta içinde 37 C den fazla ateş	X20
Son bir hafta içinde İshal kesici ilaç kullanıldı mı? 0=hayır 1=evet	X30
Karında ele gelen kitle 0=hayır 2=şüpheli 5=evet	X10
Hematokrit erkekte (47- Hasta Hct) Kadında (42-Hct)	X6
100 X (Standart kilo - Mevcut kilo) / standart kilo	X1
Toplam skor < 150 ise remisyon 150-450 orta şiddette hastalık >450 ise Ağır hastalık	

Tablo 6: Harvey - Bradshaw Aktivite İndeksi

Crohn Hastalığında Harvey – Bradshaw İndeksi
Genel Durum
Çok iyi 0
Hafif rahatsız 1
Kötü 2
Çok kötü 3
Berbat 4
Karın ağrısı
Yok 0
Hafif 1
Orta 2
Ciddi 3
Günlük sıvı dışkılama sayısı Her sıvı dışkı 1 puan
Abdominal kitle
Yok 0
Şüpheli 1
Belirgin 2
Belirgin ve ağrılı 3
Komplikasyonlar Her biri 1 puan
(Artralji, Üveit, E.Nodosum,aftöz ülserler,P.Gangrenosum, Anal fistül, fissür, abse
>5 puan aktif,<5 puan remisyon olarak kabul edilir.

2.1.6. Ekstraintestinal Bulgular

Crohn hastalarının dörtte birinde ekstraintestinal belirtiler (EİB) görülür (89). Bu bulgular hastalıktan önce gelişebilir veya hastalığa eşlik edebilir. Kas-iskelet, cilt, göz, hepatobiliyer sistem gibi tüm vücutta ortaya çıkan İBH ile ilişkili komplikasyonlara ekstraintestinal belirtiler (EİB) adı verilir. Bu bulgular hastalığın klinik aktivitesi ile ilişkili olabileceği gibi, aktiviteden bağımsız olabilir. Ülseratif kolitte kolektomi ile hastalıklı bölgenin ortadan kaldırılması ile aktiviteden bağımsız ekstraintestinal bulguları (EİB) etkilenmez. Hastalığın aktivitesi ile ilişkili olan EİB'ler ise hastalığın remisyona girmesi ile düzelir. Aktivite ile ilişkisi olan EİB'ler; periferik artropati, pyoderma gangrenosum, eritema nodosum, anterior üveit, episklerit, aftöz stomatit, yağlı karaciğerdir. Aktivite ile ilişkisiz EİB'ler ise Sakroileit, Perikardit, Ankilozan Spondilit, Sweet's Sendromu, Primer Sklerozan Kolanjit'dir.

Kas - İskelet Sistemi Bulguları: Crohn hastalığında en sık ekstraintestinal belirtiler kas iskelet sistemi tutulumlarıdır ve ÜK'ye göre CH'de daha sıklıdır. Periferik artropati, CH' nin %16-20' sinde görülür (90). Periferik artropati ve aksiyal artropati olmak üzere iki formda bulunur. Periferik artropati kolonik tutulum ile yakından ilişkilidir. Genellikle büyük eklemlerin asimetrik, gezici artriti şeklindedir. En sık diz, dirsek, ayak bileği, kalça tutulur. Genellikle genç erişkinlerde görülür. Hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Genellikle sekel bırakmadan iyileşir ve sıklıkla cilt tutumu ve göz tutulumu ile birlikte dir. Periferik artrit, iritis ve eritema nodosum triadı (üçlüsü) özellikle çocuklarda saptanır. Aksiyal artropati ve spondilit %3-6 oranında görülmekte ve spondilitli hastaların %75'inde HLA B27 pozitif dir. Erkeklerde daha fazla görülür. Yavaş seyirli dir ve hastalık aktivitesinden bağımsızdır. İBH' dan yıllar önce ortaya çıkabilir. Sırt ağrısı, sabah tutukluğu, hareket kısıtlılığı ve özel vücut postürü klinik bulgulardır. Clubbing (çomak parmak) ağrısız, el ve ayak parmaklarının uç bölgelerinde çomaklaşmadır. Clubbing CH'da daha sık görülen bir ekstraintestinal bulgudur. Genellikle baş parmakdan başlar ve simetrik dir. İnflamatuvar barsak hastalığında hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Daha nadir romatolojik komplikasyonlar granülo-matoz vaskülit, periostit, amiloidozdur (91). Metabolik kemik hastalığına bağılı osteopeni sık görülür (92). Kalsiyum ve D vitamini malabsorbsiyonu, sigara ve proinflamatuvar sitokinlere bağılı osteoklast aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır.

Mukokutanöz Bulgular: İnflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkili görülen en sık cilt lezyonları eritema nodosum ve pyoderma gangrenosumdur. Pyoderma gangrenosum Ülseratif kolitte CH'a göre çok daha sık görülür. Ancak hiç bir cilt bulgusu hastalığa spesifik değildir

(93). Pyoderma gangrenosum saptanan olguların çoğunda barsak hastalığı aktif olmasına rağmen, aktivite ile tam bir ilişki ortaya konamamıştır. Pyoderma gangrenosum genellikle uzun süreli barsak hastalığı olan olgularda saptanmaktadır. Travmaya açık bölgelerde daha sık gelişmektedir. Daha sık olarak alt ekstremiteler veya ağızda olmak üzere tüm vücutta görülebilir. Papül, pustül veya nodül şeklinde başlar ve ülserleşir. Daha sonra ülser genişler, derinleşir. Ülser kenarları ilerler ve ortası nekrotikleşerek infekte olur. Tedavide, topikal yada sistemik steroidler, immunsupresan ilaçlar kullanılabilir. Eritema nodosum kadınlarda daha sık görülür. Pyoderma gangrenosum gibi bir çok hastalık ile ilişkilidir. Streptokok, yersinia infeksiyonları, tüberküloz, lepra, fungal infeksiyonlar, Behçet Hastalığı, Sarkoidozda da görülebilir. Çocuklarda en sık görülen ekstraintestinal bulgudur. Hastalığın aktivitesi ile ilişkisi vardır, ancak hastalığın şiddeti ile ilişkisizdir. Bazen aktiviteden hemen önce saptanabilir. Genellikle periferik artropati ile birliktelik gösterir. Karakteristik olarak pretibial bölgede ciltten kabarık, kırmızı renkte, birkaç cm boyutunda, günler içinde rengi solan, kahverengiye dönerek kaybolan cilt lezyonudur. Histolojik olarak vaskülit şeklindedir. İnflamatuvar barsak hastalığının tedavisi ile ortadan kalkar ve skar gelişmez. Özel bir tedavi gerektirmez. Mümkünse biyopsi alınmamalıdır çünkü biyopsi bölgesinde skar gelişir. Oral lezyonlardan aftöz stomatit en sık rastlanan EİB' dandır (94). Dilde, yumuşak damakta, yanak mukozasında görülür. CH'da daha sık olup, hastalığın aktivitesi ile paralellik gösterir. Hastalık remisyona girdiğinde düzelirler. Bazen kortikosteroidli topikal ajanlar tedavide kullanılır. CH olguların çok az bir bölümünde oral mukozanın granümatöz tutulumu olabilir. Ancak çok nadirdir. CH olanların %8'inde angüler chelitis görülür (94). Nadir bir cilt bulgusu da metastatik Crohn hastalığıdır (95). Ciltte nonkazeifiye granülomlar görülebilir. Bu lezyonlar eritematöz nodüller, plaklar ya da ülserler şeklinde görülebilir. Lezyonlar; yüzde kulak arkasında, kollar, alt ekstremiteler, vulvada yerleşebilir. Tedavisinde sistemik steroidlerden yararlanılır.

Göz Bulguları: İnflamatuvar barsak hastalıklarında göz bulguları yaklaşık hastaların %6'sında tesbit edilmektedir (96). Episiklerit CH'da ÜK'e göre daha sık görülmektedir. Semptomlar genellikle hafif olup, gözde yanma, duyarlılık ve kaşıntı hissi ile birliktedir. Hastalığın aktivitesi ile ilişkili olup, topikal steroidlere iyi yanıt verir. Sklerit gözün daha derin tabakalarının tutulmasıdır ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Üveit ise çok daha ciddi bir belirtidir. Hastalar baş ağrısı, gözde ağrı, göz yaşarması, görmede bulanıklaşma ile başvurur. Kolonik hastalığa öncülük edebilir. Ankilozan spondilit ile ilişkilidir ve HLA-B27 genellikle pozitifdir. Muayenede ön kamarada inflamatuvar değişiklikler görülür. Tedavisinde altta yatan hastalığın tedavisi, topikal steroidler ve sikloplejikler kullanılır. CH'da spesifik keratopati

görülebılır. Ayrıca yağda eriyen vitaminlerden A vitamininin malabsorbsiyonuna bağılı olarak gece körlüğü, göz yaşı eksikliği, kronik steroid kullanımına bağılı katarakt ve glokom saptanabilir (97).

Hepatobiliyer Sistem Bulguları: Kolestatik karaciğer hastalığı, İBH'lı hastalarda hepatik tutulumun en sık bulgusudur. Hastaların %5' inde olur ve hastalık aktivitesiyle ilişkili değildir. Primer Sklerozan Kolanjit (PSK) ÜK'li hastaların %1-5 inde, Crohn koliti olanlarda da nadiren olmaktadır. PSK'nin klinik seyri, hastalık seyrinden bağımsızdır. ÜK'nin tansından önce ortaya çıkabileceğı gibi, ÜK için yapılan kolektomiden yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Tam ve etkin bir tedavisi yoktur. Ursodeoksikolik asit hastalığın progresyonunu yavaşlatabilir ancak ilerleyen hastalıkta tek çare karaciğer transplantasyonudur. Hastalığın son dönemlerinde PSK, kolanjiokarsinoma ile komplike olabilir (97-98).

Bronkopulmoner Bulgular: İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili pulmoner patolojiler son derece seyrektr. Ülseratif kolit olgularında CH'a göre daha sık saptanmıştır. Fibrozing alveolitis daha çok 5-ASA kullanımı ile ilişkilidir. Diğer pulmoner tutulumlar arasında bronşiyolitis, pulmoner vaskülit ve pulmoner fibrozis sayılabilir (99). Pulmoner bulgular ile hastalığın aktivitesi arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir.

Vasküler Bulgular: İnflamatuvar barsak hastalığı olgularında hem arteriyal hem de venöz trombus riski artmıştır. Genellikle derin venöz trombozu ya da pulmoner tromboembolizm bildirilmiştir. Genellikle CH'da ve aktif hastalık ile birliktedir. Serebrovasküler, koroner, mesenterik, periferik arteriyel ve venöz trombus saptanabilir. İnflamatuvar barsak hastalığında tromboembolik olaylara eğilimi arttıran faktörler, dehidratasyon, uzun süreli hareketsizlik yanında vaskülitik değişiklikler ve İnflamatuvar barsak hastalığının kendi doğasından gelen değişikliklerdir. İnflamatuvar barsak hastalığında aktif dönemde trombositoz gelişmektedir. İnflamatuvar sürece bağılı olarak fibrinojen, fibrinopetid A, faktör V, VII ve VIII aktivitesi artmakta, Antitrombin III, protein S gibi doğal antikoagülanlar azalmaktadır. Bazı olgularda antifosfolipid antikorları pozitifleşmektedir. İnflamatuvar barsak hastalığında normal popülasyona göre metilen tetrahidrofolat redüktaz ektivitesi azalmış ve bu durum tromboza neden olmaktadır (100).

Ürogenital Bulgular: İnflamatuvar barsak hastalığında en sık eşlik eden genitoüriner sistem bulguları, üriner sistem taşları, retroperitoneal abse, fibrozise bağılı üreteral obstrüksiyon, amiloidoz ve fistül oluşumudur. Crohn hastalığında en sık görülen genitoüriner sistem bulgusu; %6-18 oranda nefrolitiazis olup özellikle ileal tutulumlu ya da ileal bölge

rezeksiyonu olan olgularda görülmektedir. İnflamatuvar barsak hastalığının kronikleşmesine bağlı olarak ve uzun süreli 5- ASA kullanımı sonucunda renal amiloidozis ve kronik interstisyel hastalıklar da ortaya çıkabilir. Özellikle Crohn hastalığında görülen obstrüktif ve inflamatuvar olaylar retroperitoneal bölgeyi etkileyerek hidronefroza ve hidroüretre neden olabilmektedir. Mesane ve genital komplikasyonlar Crohn hastalığında daha sık görülmekte olup hastalıklı barsak bölgesinde direkt fistülleşme sonucunda ortaya çıkabilir. Mesane fistülü daha çok erkeklerde görülmeye rağmen, hastalığın ilerleyen dönemlerinde fekal materyalin idrarla veya vaginadan boşalması, pnömotüri, idrar sıklığında artma ve idrar yanması da görülebilmektedir (97).

Diğer Ekstraintestinal Bulgular: Belirgin malnütrisyonu olan hastalarda nütrisyonel eksikliklere bağlı kardiyomiyopati gelişebilir. Plöroperikardit, miyokardit ve endokardit nadiren görülebilir. Akut pankreatit, granümatöz pankreatit ve pankreatik yetmezlik bildirilmiştir (101,102,103).

2.1.7. Laboratuvar

İnflamatuvar barsak hastalığında remisyon döneminde laboratuvar bulguları normal olabileceği gibi hastalarda anemi, hipoaalbüminemi görülebilir. Anemi; kronik kan kaybı, barsak rezeksiyonu, ileokolonik hastalık nedeniyle gelişen malabsorbsiyona bağlı demir, B12 vitamini veya folik asit eksikliği nedeniyle gelişebilir (104). Tedavide kullanılan ilaçlar kemik iliği süpresyonuna neden olabilir. Lökosit sayısındaki yükseklik piyojenik komplikasyonları akla getirmelidir. Ağır, şiddetli hastalıkta inflamasyon ve malabsorbsiyona bağlı hipoaalbüminemi, hipergammaglobulinemi ve hipokalemi görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızında (ESR) artma, trombositoz, lökositoz, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve ferritin gibi akut faz reaktanlarında artış, hastalığın aktivite derecesini göstermede önemli laboratuvar bulgularıdır. Karaciğer enzimlerinin uzun süre yüksek kaldığı hastalarda Primer sklerozan kolanjit akla gelmelidir. Anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA), Crohn hastalığında % 41-76, Ülseratif kolitte % 5-15 oranında, p-ANCA ise Ülseratif kolitte % 40-80, Crohn hastalığında ise % 15-20 oranında pozitif saptanmaktadır (105,106). ÜK ile CH arasındaki ayırıcı tanıda bu iki serolojik marker birlikte kullanılmaktadır. ASCA pozitif CH'da hastalığın lokalizasyonu ve sigara içiminden bağımsız olarak cerrahi gereksinimi daha fazla olmakta ve hastalığın daha erken döneminde cerrahi gerekmektedir (107,108). Hipokolesterolemi malnütrüsyonun bir göstergesidir ve siklosporin kullanan olgularda nörotoksisite riski artar. Gayta örneğinin mikroskopisinde eozinofiller, eritrositler ve inflamatuvar hücreler görülebilir. Özellikle

alevlenen hastalıkta amip enfeksiyonu araştırılmalıdır. Gayta kültürü yapılmalıdır. Ayrıca gaytada Clostridium difficile toksini toksin-A, fekal kalprotektin ve fekal elastaz çalışılmalıdır.

2.1.8. Tanı

İnflamatuvar barsak hastalığında tanı yöntemleri, hastalığın yaygınlığını, aktivitesini ve spesifik komplikasyonlarını belirlemek için kullanılır. İBH tanısını tek başına koyduran bir semptom, bulgu ya da tanısal test yoktur. Tanı için iyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra basit laboratuvar testleri istenmelidir. Daha sonra da kesin tanıya yönelik tetkik olarak da gastrointestinal sistemin radyolojik, endoskopik ve histopatolojik değerlendirmesine geçilmelidir. Anamnez ile hastalığın süresi, semptomların şiddeti, yakın zamanda seyahat öyküsü, kullandığı antibiyotik ve ilaçlar, diyet ve seksüel aktivite sorgulanır. Özgeçmişinde aile öyküsünün varlığı İBH şüphesini arttırır. Sistemlerin sorgulanması ile ekstraintestinal bulgular saptanır. İyi bir fizik muayene ile karında obstrüksiyona bağlı kitle, hassasiyet saptanabilir. Rektal muayenede perineal bölgede fistül, perianal hastalık ve abse yönünden dikkatle incelenmelidir. Laboratuvar testlerinden hemogram, sedimentasyon hızı, CRP, gayta incelemesi ve kültürü, gereğinde amip serolojik incelemesi, yapılmalıdır. İBH tanısı için en önemli tanı aracı kolonoskopi ve işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesidir (109).

2.1.9. Radyolojik Yöntemler

a) Ayakta Direkt Batın Grafisi: Aktivitesi yüksek İBH’da ortaya çıkabilecek iki önemli komplikasyon olan toksik megakolon ve ileus tanısı açısından ayakta direkt batın grafisi mutlaka istenmelidir. Ayakta direkt batın grafisinde transvers kolon çapı ölçülmeli ve 6 cm”den fazla olduğunda toksik megakolon düşünülmelidir. Diafragma altında serbest sıvı varlığında ise perforasyon akla gelirken barsak anslarında hava-sıvı seviyesinin olması durumunda ileus akla gelmelidir (110).

b) Baryumlu Görüntüleme Yöntemleri: Baryumlu çalışmalar hastalığın tutulum bölgesinin ve aktif inflamasyon bulgularının saptanmasına yardımcı olur. İnce barsak görüntülenmesinde primer modalitede olmakla birlikte kapsül endoskopi ve MR enteroklizis bu yöntemin yerini almaya başlamıştır. Ülseratif kolitte tutulan segmentte, daralma, kısalma ve lümende tübüler oluşumlar görülebilir. Kolonun normal torsiyöz görüntüsü düzleşmiştir. Mukozadaki erozyon ve ülserler görülebilir. Hava ve kontrast verilerek yapılan baryumlu incelemede hafif mukozal granüler görünüm saptanır. Daha ağır şiddetteki hastalıkta granüler

görünüm daha kabadır ve nodüler hale gelir. Ülserler mukozaya doğru penetre olur ve kolon lümeninin arkasında ‘yaka düğmesi’ görünümü şeklinde baryum birikintileri görülebilir. Psödopoliplere bağlı nodüler dolma defektleri görülebilir. Uzun süreli hastalıkta fleksura ve haustrasyon kaybolur. Giderek kolonda kısalma ve daralma olur ve kurşun boru görünümü ortaya çıkar (111).

Crohn hastalığında en erken görülen lezyon aftöz ülserlerdir. Aftöz ülserler baryumlu grafide, etrafında radyolüsen haleler ile çevrili küçük ayrı baryum birikintileri şeklinde görülür. Bu aftöz ülserler genellikle birden fazladır ve arada kalan mukoza normaldir. Crohn hastalığı ilerleyince aftöz ülserler genişler, derinleşir ve birbirleriyle birleşerek lümende lineer ülserleri oluştururlar. Arada kalan mukoza grafide nodüler bir görünüm oluşturur. Buna kaldırım taşı manzarası adı verilir. Crohn hastalığında, ülserlerin derinliğinin artması sonucu abse formasyonu veya fistüller oluşabilir. Fistülleri tespit etmekte kontrastlı baryum grafisi endoskopik yöntemden daha iyidir. Crohn hastalığındaki striktürler de kontrastlı baryum grafisi ile daha iyi tespit edilirler. Crohn hastalığında ince barsakların görüntülenmesi önemlidir. Erken belirtiler aftöz ülserler, kabalaşmış mukozal patern, pililerin kalınlaşması, barsak konturunun ve pililerin düzensizliğidir. Sonrasında lümende darlık olur ve inflame poliplerin oluşturduğu küçük dolma defektleri görülür. Tutulan segmentlerin arasında, normal atlama segmentleri görülür. Bu atlama segmentlerine skip area adı verilir. Submukozanın kalınlaşması, fibrozis ve spazm nedeniyle ileri derecede stenoz ve bunun proksimalinde dilatasyon görülür. Terminal ileum ileri derecede daralır, buna grafide ip belirtisi “string sign” denir.

Ağır olgularda, çift kontrastlı baryum grafisinin hazırlık dönemi ve işlemin kendisine bağlı olarak toksik megakolon ve perforasyon gelişme riski mevcut olduğu için yapılması önerilmez (112).

c) Diğer Radyolojik Görüntülemeler: Bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MR) ve ultrasonografi (USG) mukozal durum hakkında pek fazla bilgi vermez ve hastalığın başlangıcında genelde normaldir. Ancak ekstralüminal bulguların saptanmasında fistül, abse ve diğer sıvı koleksiyonlarının tespit edilmesinde ve barsak duvarının kalınlığının değerlendirilmesinde faydalıdır. İnflamatuvar barsak hastalığında Tc 99 lökosit sintigrafisi inflamasyonun ve barsak tutulumunun gösterilmesinde oldukça duyarlıdır (113). MR inceleme kompleks perianal fistülleri göstermede pelvik BT’den üstündür (114). USG veya BT eşliğinde intraabdominal abse drenajı cerrahi drenaja göre daha emniyetli ve efektif bir yöntemdir (115) MR kolanjiografi primer sklerozan kolanjit tanısında kullanılabilir.

d) Endoskopi: İnflamatuvar barsak hastalığında endoskopik incelemeler; tanısal ve tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Hastalığın tanısı, ayırıcı tanısı, hastalığın aktivitesi, yaygınlığı ve tutulum yeri ile displazi ve kanser gelişimi değerlendirilebileceği gibi işlem sırasında striktürlerin dilatasyonu ve biyopsiye gönderilmek üzere polipektomi işlemi de uygulanabilir. Ülseratif kolitte görülen en erken endoskopik bulgu; normal rektal mukozada görülen vasküler paternin kaybı ve diffüz eritemdir. İnflamasyon varlığı ile mukoza üzerinde sarımsı bir eksüda varlığı saptanır. Mukoza ödemli ve frajil bir yapıda olup kolaylıkla kanar. Şiddetli olgularda ise mukoza kendiliğinden kanayıp yüzeysel veya derin ülserasyonların oluşumuna ve haustralarda kayıplara yol açabilmektedir. Kronik hastalıklarda ise mukozada iyileşme görülürken psödopolip oluşumuna rastlanmaktadır. Ülseratif kolitte tutulum rektumdan başlayarak proksimale doğru yayılır ve hastalık tutulumu olan bölgede mukoza inflame görünümdeyken proksimalinde bütün mukoza normaldir (116).

Crohn hastalığında en erken görülen endoskopik bulgu; birkaç milimetre çapında ve birden fazla olabilen aftöz ülserlerdir. Bu ülserler barsak eksenine paralel ve dik yerleşerek normal mukoza adacıklarını sararak “kaldırım taşı görünüm” oluşturular. Daha şiddetli olgularda görülen geniş ve derin ülserler gastroduodenal bölgede de karşımıza çıkabilir (117). Bu nedenle, özellikle üst gastrointestinal sistem semptomları olan olgularda üst sistem endoskopisi de yapılmalıdır. Crohn hastalığının en önemli endoskopik bulguları; rektumun korunması, arada sağlam mukozanın varlığı ve fistül ile striktürlerin erken dönemde tanınmasıdır. Crohn hastalığında, yapılan endoskopi ile barsakta tutulum alanları saptanıp kitle gibi oluşumlardan biyopsi alınarak tanı konulmasına yardımcı olmaktadır. Aynı zamanda endoskopi; ileum ve kolonda görülen striktürlerin balon ile dilatasyon imkanı sağlayarak hastalıkta tedavi amacıyla da kullanılmaktadır (118).

2.1.10. Ayırıcı Tanı

İnflamatuvar barsak hastalığının ayırıcı tanısında akla öncelikli olarak enfeksiyöz kolitler gelmelidir. Salmonella, Shigella, Esherichia coli O157:H7, Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica, Entamoeba histolytica, Clostridium Difficile gibi enfeksiyöz sebeplere bağlı gelişen enfeksiyonlarda kanlı ishal ve ÜK ile benzer endoskopik bulgular vardır. Amip dışındaki bu enfeksiyöz kolitlerde, kanlı ishal günler veya haftalar içinde düzelir. İnflamatuvar barsak hastalığındaki diyare ise tipik olarak daha uzun sürelidir. Amebiasiste ileoçekal bölgede ameboma görülebilir ve Crohn hastalığı ile karışabilir. Kolonoskopi ile multipl biyopsiler ile Crohn hastalığı ekarte edilmelidir. Amebiasis tanısı, gaytada trofozoitlerin görülmesi ve tanıda

daha spesifik olan serolojik olarak gaytada amip antijenlerinin ELISA yöntemi ile saptanması ile konur. İnflamatuvar barsak hastalığının enfeksiyöz diyareden ayırımında, bakteriyel patojenler için spesifik gayta kültürlerinin önemli bir yeri vardır. Uzamış diyaresi olan hastalarda başta giardiasis olmak üzere protozoal hastalıklar da akla gelmelidir. İnflamatuvar barsak hastalığının akut alevlenmesinde eğer bir antibiyotik kullanımı varsa psödomembranöz enterokolit akla gelmeli ve gaytada Clostridium difficile toksin-A bakılmalıdır (119).

İskemik kolit, inflamatuvar barsak hastalığının ayırıcı tanısında önemlidir. İskemik kolit yaşlı, iskemik hastalık öyküsü olan ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olan hastalarda düşünülmesi gereken tanılardandır. İskemik kolitte en sık tutulan bölge splenik fleksuradır. Kronik hastalıkta endoskopik muayenenin ülseratif kolitten ayırt edilmesi mümkün olmayabilir. İnflamatuvar barsak hastalığı, rektal kanama bulguları ile seyreden hemoroid ve anal fissürler ile karışabilir. İyi bir rektal muayene ve sigmoidoskopi ülseratif kolit ile hemoroid ve anal fissür ayırımına yardımcı olur.

İnflamatuvar barsak hastalığı ile karışabilen bir diğer hastalık kollajenöz kolittir. Kollajenöz kolit patolojik olarak, kolon mukozasının subepitelyal katmanında kollajen birikimi ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Klinik olarak genelde orta yaşlı kadınlarda kronik sulu diyare görülür. Tanı histopatolojik inceleme ile konur.

İntestinal lenfoma İBH ayırıcı tanısında yer alan hastalıklardandır. İntestinal lenfomada ince barsak grafisinde, barsak duvarında kitleler görülebilir ve diffüz tutulum görülebilir.

Barsak tüberkülozu İBH ve özellikle CH ile karışır ve ayrımı oldukça zordur. İnflamatuvar barsak hastalığında steroid tedavisi kullanılan hastalarda da barsak tüberkülozu gelişebilir.

Primer veya sekonder amiloidoz da İBH'yı taklit edebilir, tanı biyopsi ile konulur. Radyasyon koliti ve diversiyon kolitide İBH'yı taklit eden sebeplerdendir.

İlaçlar özellikle nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar, kemoterapi ilaçları, penisilamin ve altın İBH'yı taklit eder. Sağ alt kadranda ağrı ve hassasiyete neden olarak ileiti taklit edebilen hastalıklar arasında yer alan çekal divertikülit, akut apandisit, tuba-ovaryan hastalıklar, pelvik inflamatuvar hastalık ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Mide, pankreas, meme, malign melanom gibi malign hastalıkların barsak tutulumu Crohn hastalığını taklit edebilir.

Eozinofilik gastroenterit daha çok Crohn hastalığını taklit eder. Crohn hastalığında mide her zaman tutulmayabilir ancak Eozinofilik gastroenteritte midenin tutulumu kuraldır. Ayrıca Eozinofilik gastroenteritte periferik eozinofili tanıda yardımcıdır. Yaygın immün yetmezlik

sendromlu (AIDS) hastalarda görülen *Mycobacterium avium intracellulare* ve sitomegalovirus infeksiyonları da ileite neden olabilir (Tablo 7). Kesin tanı biyopside organizmanın gösterilmesidir.

Tablo 7 ; İBH’ da Ayırıcı Tanı

Enfeksiyonlar <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>E.coli 0157:H7</i> <i>Shigella spp</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Aeromonas hydrophilia</i> <i>Plesiomonas shigelloides</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Entamoeba histolitica</i> , <i>Paracoccidiomycosis</i>	Fiziksel ajanlar Soliter Rektal Ülser Sendromu Radyasyon İlaç ilişkili <i>NSAİİ</i> <i>Ampisilin</i> <i>Allopurinol</i> <i>5-Fluorouracil</i> <i>Laksatifler</i> <i>Isoretinoin</i> <i>Altın</i> Endoskopik temizleme solüsyonları
İmmünolojik nedenler Graft versus host hastalığı Alerjik proktit, Eozinofilik kolit İmmun yetmezlik sendromları	Sistemik Hastalıklarla ilişkili olanlar Vaskülitler Behçet Hastalığı Sarkoidoz
İskemi Mezenterik iskemi veya tromboz İlacın tetiklediği kolit (oral kontraseptif ajanlar, kokain) Mekanik tıkanıklığın proksimali	Diğer Diversiyon koliti Kollajenöz kolit Mikroskopik kolit Kolon kanseri Divertiküler Kolit , İBS

Ülseratif Kolit ile Crohn hastalığı ayırımında tutulan bölge lezyonun dağılım şekli, komplikasyonlar, histopatolojik bulgular ve serolojik testler ile ayırım yapılır, ancak bu ayırım her zaman net olarak yapılamayabilir (Tablo 8) (119).

Tablo 8; Crohn Hastalığı ile Ülseratif Kolit Ayırıcı Tanısı

	Crohn Hastalığı	Ülseratif Kolit
Mukozal lezyonlar	Erken dönemde aftöz ülserler sık Lineer veya serpiginöz ülserler Kaldırım taşı görünümü	Mikroülserler ve Psödopolip oluşumu daha sık
Dağılım	Asimetrik, devamlı değil, atlamalı şekilde segmental tutulum	Simetrik, diffüz ve devamlı
Rektum tutulumu	Yok, nadiren daha hafif tutulum	Rektum tipik tutulum bölgesidir. Proksimale yayılım devam edebilir
Ileum tutulumu	Sıklıkla tutulur (%75 Crohn Hastasında)	Tutulmaz , nadiren pankolit ile birlikte backwash ileit olabilir
Inflamasyonun derinliği	Transmural	Mukozal
Perianal komplikasyonlar	Sıklıkla belirgin, derin fissür, perianal fistül	Belirgin değil
Striktür	Sıklıkla görülür	Nadirdir. Adenokarsinomlu akla getirir
Fistül	Perianal, enterokutanöz, enteroenterik, rektovaginal, enteroveziküler, diğer görülür.	Görülmez, Nadiren rektovaginal fistül görülür
Granülom	%15- 60 hastada görülür (biyopsi derinliği ve büyüklüğü ile ilişkili)	Görülmez
Seroloji	p- ANCA %20-25 pozitif ASCA % 41-76 pozitif	p- ANCA %60-65 pozitif ASCA % 5 pozitif

2.1.11 TEDAVİ

İnflamatuvar barsak hastalığında tedavinin amacı; inflamasyonu azaltarak remisyonun sağlanması, remisyonun devam edebilmesi, beslenmeyi düzelterek semptomatik iyileşmenin sağlanması ve yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. Tedaviyi planlarken hastalığın aktivitesi, hastalık süresi, hastalığın anatomik lokalizasyonu ve hastaların tedaviyi tolere edebilmesi ve daha önceden uygulanmış tedavilere verilen yanıt göz önüne alınmalıdır. İnflamatuvar barsak hastalığı tedavisi planlanırken diyet, ilaçlar ve gerekirse cerrahi tedaviler arasında denge oluşturulmalıdır. Tedavide kullanılan ilaçlar arasında; antiinflamatuvarlar, immünosupresifler, immunomodülatörler, antibiyotikler, nutrisyonel ve destekleyici ajanlar yer almaktadır. İnflamatuvar barsak hastalığının temel ilacı; bir antiinflamatuvar olan aminosalisilatlardır (5-ASA ve sulfasalazin) (120, 121).

2.1.11a ÜLSERATİF KOLİTTE TEDAVİ

Oral Aminosalisilatlar: Sülfosalazin, sülfopiridin ve 5-amiosalisilat (5-ASA) içeren ajanlar inflamatuvar barsak hastalığında ilk kullanılan ilaçtır. İlacın etkin kısmı 5-ASA kısmıdır ve yan etkilerden sülfopiridin kısmı sorumludur. Sülfosalazinin %90'ı emilmeden kolona ulaşır ve kolonda azoredüktaz enzimi ile parçalanarak aktif metaboliti 5-ASA açığa çıkar. 5-ASA'nın çok az miktarı kolondan emilir büyük kısmı direct feçes ile atılır. Sülfosalazin ve 5-ASA, interlökin 1, TNF α , IL-2, IL-8 ve NF κ B gibi proinflamatuvar sitokinlerin biyoloji etkilerini inhibe ederek anti inflamatuvar etki gösterir. Sülfosalazin kullanan hastaların %90'dan fazlası ilacı yan etkileri nedeniyle tolere edemez. 5-ASA preperatları sülfosalazine göre daha iyi tolere edilir (122). En sık görülen yan etkileri bulantı, baş ağrısı ve ateştir. Yan etkiler doz bağımlıdır. Kemik iliği supresyonu meydana gelebilir. Sülfosalazin folat absorpsiyonunu inhibe ederek anemiye neden olabilir. Daha az görülen yan etkiler; hemoliz, epidermolizis, pankreatit, akciğer fibrozisi, perikardit, nefrotik sendrom, intersitisyel nefrit, akut veya kronik böbrek yetmezliği ve sperm hareketlerinde bozulmadır. En ciddi ve nadir yan etki agranülositozdur. 5-ASA deriveleri ve mesalamin hafif-orta şiddetteki ÜK hastalarında pleseboya göre üstünlüğü kanıtlanmıştır (123). Tedavide kullanılan günlük doz 2,4 g – 4,8 g'dır.

Topikal Aminosalisilatlar: Topikal Aminosalisilatlar 5-ASA enema, 5-ASA suppozituar, 5-ASA köpük formlarıdır. Enema formu hastaların %95'inde splenik fleksuraya ulaştığı gösterilmiştir. Suppozituarlar ise anal bölgeden yukarıya doğru 15-20 cm alanda etkilidir. Topikal mesalamin deriveleri sol kolon tutulumlu hastalarda oral tedaviye alternatif veya birlikte kullanılmaktadır. Topikal mesalaminler sol kolon tutulumlu veya proktitli hastalarda

remisyonun idamesinde etkili olduğu gösterilmiştir (124). Remisyon idamesinde tek oral tedavi verilenlerle topikal ve oral tedavinin birlikte verildiği hastalardaki remisyon oranları sırayla %69 ve %39 saptanmıştır (125).

GLUKOKORTİKOİDLER

Sistemik Glukokortikoidler: Orta veya şiddetli ÜK atağında günlük 40- 60 mg prednizolon eşdeğeri glukokortikoid verilmesi yeterlidir. Bu dozun üstünde verilmesinin tedavide yararı olmayacağı gibi yan etkiler artmaktadır. Glukokortikoidlerin idame tedavide yeri yoktur. Remisyon indüksiyonu sonrası kesilmelidir. Steroid kesilmesi ile relaps olan veya yılda iki kez steroid tedavi ihtiyacı, intravenöz steroid gereksinimi olan hastalarda immunomodülatör tedavi planlanmalıdır. Steroidler tüm sistemleri etkileyen yan etkileri nedeniyle gerekmedikçe kullanılmamalı veya steroid maruziyeti en aza indirilmedir (Tablo 9).

Tablo 9: Sistemik Glukokortikoidlerin Yan Etkileri

Sistemler	Yan etkiler
Metabolik	Eletrolit imbalansı, hipokalemi Hipertansiyon, Hiperglisemi Sekonder Diyabet, Hiperlipidemi Vücut yağ dağılımında değişiklikler
Kas, İskelet sistemi	Osteoporoz, Osteonekroz, Miyopati
Endokrin	Adrenal Yetmezlik Cushing Sendromu
Gastrointestinal	Dispepsi Candida Özofajiti
Nöropsikiyatrik	Depresyon, Psikoz Sinirlilik ve Duygu Durum Değişiklikleri
Oküler	Katarakt, Glokom
Cilt	Akne, Stria Peteşi, purpura, ekimoz Yara iyileşmesinde gecikme
Pediyatrik	Büyüme geriliği
İnfeksiyöz	Çeşitli patojenlerle infeksiyon

Topikal Glukokortikoidler: Topikal Glukokortikoidlerin likit ve köpük formları splenik fleksuraya kadar tutulu aktif ÜK hastaların kısa dönem tedavilerinde etkilidir. Topikal mesalaminle kombine edilen topikal steroidlerin kısa süreli kullanımı distal ÜK tedavisinde tek mesalamin kullanımına üstün olduğu gösterilmiştir (126). Sistemik kullanıma göre topikal steroidlerin yan etkileri oldukça az olmasına rağmen uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır.

İMMUNOMODÜLATÖRLER

Azatioprin ve 6- Merkaptopürin: Azatioprin ve 6- Merkaptopürin (6-MP) pürin analogu olup hücre proliferasyonunu bloke eder ve lenfositler üzerine sitotoksik etki gösterir. Her iki ilaç da ön ilaç olup asıl etkiyi metabolitleri gösterir. Azatioprin nonenzimatik olarak 6-MP'e dönüşür ve 6-MP metabolize edilerek 6- tioguanin nükleotidleri (6-TGN) ve 6- metilmerkaptopürine (6-MMP) dönüşür. 6-TGN immünomodülatör etkiden sorumlu iken 6-MMP ise kemik iliği süpresyonu ve hepatotoksiteden sorumludur. Pürin analogları ile başlıca yan etki kemik iliği süpresyonudur. Genetik olarak tioprin metil transferaz enzim (TPMT) mutasyonu nedeniyle ilk 1-2 hafta içinde gelişir. Hastaların % 10-15'inde ilk bir kaç hafta içinde bulantı kusma, karın ağrısı gelişebilir. Pankreatit idiosinkratik ve doz bağımlı yan etkidir. Genellikle tedavinin ilk ayında ortaya çıkar ve ilacın bırakılması ile düzelir (127). Sekonder infeksiyonlar ve lenfoma diğer yan etkiler arasındadır (128,129). Kontrollü çalışmalarda aktif ÜK hastalarında azatioprin'in etkinliği gösterilmiştir (130). Tedavi dozu 6-MP için 1-1.5 mg/kg Azatioprin için 2-2.5 mg /kg/gündür. Bu doz heterozigot TPMT mutasyonu olanlar için yarıya düşürülmeli ve homozigot mutasyonu olanlarda alternatif tedaviler düşünülmelidir.

Siklosporin: Siklosporin hücresel aracılı immunitenin potent bir inhibitörüdür. Steroide dirençli ve şiddetli ÜK tedavisinde kullanılmaktadır. Siklosporin aktif hastalığın kontrol altına alınmasında köprü tedavi olarak kullanılmakta elektif cerrahi veya AZT, 6-MP etkisi başlamasına kadar zaman kazandırmak amacıyla kullanılmaktadır. Kullanım dozu 2mg /kg ile başlanması plazma seviyesi 200- 400 ng/ml olacak şekilde takip edilmelidir. Tedaviye başlamadan önce serum kreatinin elektrolit, kolesterol, karaciğer enzimleri bakılmalıdır. Kreatinin klirensi bozuk hastalarda ciddi nefrotoksisite riski yüzünden kullanılmamalıdır. Serum kolesterol seviyesi 120 mg /dl altındaki hastalarda epileptik nöbet riskini arttığından tedaviye başlamadan nütisyonel destek sağlanmalıdır. Yan etkileri parestezi, tremor, hipertrikoz, gingival hiperplazi, hipertansiyon, epileptik nöbet, karaciğer enzim yükseklikleri, nefrotoksisite, fırsatçı infeksiyonlardır.

Metotreksat: Metotreksat bir folik asit antagonistidir. Antimetabolit ve antiinflamatuvar özelliği vardır. Ülseratif kolitin standart tedavisinde etkinliğini destekleyen çalışma olmaması nedeniyle kullanılmamaktadır.

Antibiyotikler: Antibiyotikler ÜK tedavisinde sınırlı role sahiptir. Çoğunlukla metronidazol ve siprofloksasin kullanılmaktadır. Aktif hastalıkta mesalamin ve steroid ek olarak siprofloksasin kullanımının yararı gösterilmiştir (131). Antibiyotik tedavisinin öncelikli amacı süpüratif komplikasyonların tedavisidir.

Sonuç olarak; Ülseratif kolitte tedavi seçiminde hastalığın tutulum bölgesi ve şiddeti dikkate alınmalıdır. Aktif ülseratif proktitli ve sol kolon tutulumlu hastalarda tedavi 5-ASA lavman, köpük veya suppozituar verilebilir. Tedavide kortikosteroid lavmanlar da kullanılabilir. 5-ASA veya kortikosteroid lavmanlar splenik fleksuraya kadar tutulan hastalıkta faydalıdır. Her ikisi birlikte kullanılabilir. Tedavide bir diğer yaklaşım da topikal tedavi ile birlikte oral 5-ASA preparatlarının (2,4 – 4,8 gram/gün) kullanılmasıdır. Hafif veya orta şiddette yaygın tutulumu olan hastalarda tedaviye oral 5-ASA preparatlar 4 gram/gün veya sülfasalazin 3-6 gram/gün ile başlanabilir. Bu tedaviye 3-4 hafta içinde istenen yanıt alınamadığı zaman oral kortikosteroid 40-60 mg/gün prednizolon veya eşdeğeri başlanmalıdır. Çoğu hasta oral prednizolon birkaç gün içinde yanıt verir. Semptomlar kontrol altına alındıktan sonra, prednizolon kademeli olarak 20 mg'ye kadar haftada 5 mg, 20 mg'dan sonra 2.5 mg/hafta azaltılarak kesilmelidir. Kesilen hastalarda tedaviye oral 5-ASA ile devam edilmelidir. Eğer steroidlere yanıt alınamazsa veya steroid kesildikten sonra hastalıkta tekrar alevlenme görülürse tedaviye bir immünomodülatör ajan azatioprin 1,5-2,5 mg/kg/gün veya 6-merkaptopürin 1-1.5 mg/kg/gün eklenmelidir. İmmünomodülatör ajanlara da yanıt alınamazsa kolektomi düşünülmelidir. Ağır veya fulminan pankolitli hastalar hastanede yatırılarak tedavi edilmelidirler. Bu hastalara intravenöz kortikosteroid hidrokortizon 300 mg/gün, metilprednizon 40-60 mg/gün veya prednizolon 60-80 mg/gün tedavisi başlanmalıdır. Eğer malnütrisyon varsa total parenteral nütrisyon desteği gerekebilir. Tedaviye 7-10 gün içinde yanıt alınamayan hastalarda intravenöz siklosporin 2-4 mg/kg/gün başlanmalıdır. Bir hafta içinde yanıt alınamazsa kolektomi planlanmalıdır. Ağır aktif Ülseratif koliti olan hastalarda toksik megakolon olabileceği akılda tutulmalıdır. Antikolinerjik ve antidiyareik ilaçlar toksik megakolon geliştirme riskinden dolayı ağır ÜK'li hastalarda kontrendikedir.

Aktif ÜK olan bir hastada akut alevlenme, hastalığın seyri dışında amebiazis, *Clostridium difficile* koliti veya CMV koliti gibi bir nedene de bağlı olabilir. Özellikle amebiazis İBH

hastalarında yüksek oranda görülmektedir. Amip enfeksiyonu ÜK hastalarında daha fazla görülür. Hastaların yaklaşık yarısında amip enfeksiyonu ilk başvuruda saptanmaktadır. Bu nedenle steroid tedavisi öncesinde gaytada amip antijen testi ve *Clostridium difficile* toksin A bakılmalıdır. Günümüzde, amebiazis tedavisinde ilk seçenek olarak metronidazol kullanılmaktadır.

Ülseratif kolitin remisyon indüksiyonu sonrasında idame tedaviye devam edilmelidir. Lokalizasyona göre oral 5-ASA ve sülfasalazin ve topikal 5-ASA ile idame tedavi ÜK hastalarında nüks insidansını azaltır. Kortikosteroidlerin idame tedavide yeri yoktur. İdame tedaviye rağmen yılda iki veya daha fazla atak geçiren hastalarda, uzun etkili immünomodülatör ilaçlardan (azatioprin, 6-merkaptopürin ve metotreksat) biri tedaviye eklenmelidir.



2.1.11b CROHN HASTALIĞINDA TEDAVİ

Crohn hastalığında tedavinin öncelikli amacı remisyonun sağlanması ve devam ettirilmesidir. Verilecek tedaviyi hastalığın tutulum bölgesi, tipi (obstrüktif, fistülizan) ve şiddeti belirler. Ayrıca daha önceki tedaviler, ilaç allerjileri ve intoleransı, ekstraintestinal hastalıklar, komplikasyonlar, nutrisyonel durum tedaviyi yönlendirir. Aynı zamanda hastalığa abse, fistül, striktür ve perforasyon gibi komplikasyonların eşlik etmesi tedaviyi zorlaştırmaktadır. Crohn hastalığında semptomların şiddeti ile endoskopik ve radyolojik bulguların değerlendirilerek saptanan aktivasyon arasında belirgin farklılıkların olması tedavideki diğer bir sorunu teşkil etmektedir.

İnflamatuvar tip Crohn hastalığında tedavi; antiinflamatuvar ilaç grubundan biri (oral 5-ASA, sulfasalazin, olsalazin ve meselamin) ile antibiyotik ilaç grubundan biri (metronidazol, siprofloksasin ve klaritromisin) kombine edilerek ya da tek başına kullanılabilir. Yüksek ateş, abdominal ağrı ve lökositoz görülmesi durumunda abseyi ekarte etmeden kortikosteroid başlanmamak gerekir. Kortikosteroidler ile remisyon sağlanamıyorsa siklosporin gibi akut etkili immünsupresiflere geçmek gerekir. Kortikosteroidler ile remisyon sağlanmasına rağmen doz azaltılması sürecinde reaktivasyon görülmesi durumunda ya da yüksek doz kortikosteroidlere rağmen kısmi aktivite devam ediyorsa 6-merkaptopürin ve azatiopürin gibi uzun etkili immünomodülatörler tedaviye eklenmelidir (132). Crohn hastalığında yan etkileri daha az olan yeni steroidler (flutikazon, budesonid) de tercih edilmektedir. Bu tedavi seçimlerine rağmen remisyona girmeyen olgularda infliksimab tedavisi veya cerrahi girişim düşünülmelidir (133).

Oral kortikosteroidlere rağmen klinik semptomları devam eden şiddetli-fulminan hastalıkta, yüksek ateşte, reband hassasiyet varlığında, kaşeksi, obstrüksiyon veya abse varlığında hospitalizasyon ve intravenöz kortikosteroid tedavisi başlamak gerekir. Sistemik bulguların şiddetine göre parenteral beslenmeye geçilmelidir. Obstrüksiyon ve abse varlığında intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalı ve cerrahi girişim planlanmalıdır. Adhezyonlara bağlı barsak obstrüksiyonu geliştiğinde oral alım kesilerek barsak istirahati sağlanır ve kortikosteroid başlanmadan konservatif olarak tedavi edilmektedir. Striktür gelişen inflamatuvar tip Crohn hastalarında intravenöz geniş spektrumlu antibiyotik ve intravenöz steroid tedavisi başlanır. Tedaviye bir hafta içinde yanıt alınamayan olgularda infliximab, takrolimus ve siklosporin tedavisine geçilebilir (134).

Fistülizan tip Crohn hastalığı tedavisinde; antibiyotikler, immünomodülatörler ve infliksimab kullanılır. Fistüllerin tedavisinde steroidlerin yeri olmamakla birlikte azatioprin ve

6-merkaptopürin'in uzun süreli kullanımı tedavi başarısını arttırmaktadır. Fistüllerin kapatılmasında intravenöz siklosporin kullanımının da etkili olabileceği belirtilmektedir. Fistül gelişen olgularda tedavi hastaneye yatırılarak yapılar ve parenteral nütrisyon desteği ile barsak istirahati önerilir. Total parenteral ve enteral beslenme rejimleri, aktif Crohn hastalarında remisyona gelişimine destek olmasının yanı sıra malabsorpsiyon, fistül ve darlık gibi komplikasyonların gelişmesi halinde uygulanması gerekir.

Crohn hastalığında safra asit ishalinin meydana gelmesi halinde tedaviye kolestiramin eklenmelidir (120). İnfliksımab ile fistül tedavisinde önemli aşamalar katedilmiş olup hastaların çoğunda histolojik ve endoskopik mukozal iyileşme sağlanmıştır. İnfliksımab infüzyonunu takiben 4 hafta sonra yaklaşık %70-80 oranında tedaviye yanıt ve %25-30 oranında klinik remisyona elde edilir. Ancak tedavi sonrası nüksler sıklıkla görüldüğü için 5 mg/kg dozundaki tedaviyi sekiz hafta aralar ile tekrarlamak gerekir (135). Siklosporin tedavisinin ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlı olup tedavide; antibiyotik, immünomodülatör ve İnfliksımab almasına rağmen remisyona girmeyen durumlarda uygulanır. Bunun yanı sıra siklosporin kullanımına cevap vermeyen olgularda oral takrolimus tedavisinin fistülleri ortadan kaldırmasında etkili olduğu belirtilmiştir.

Fistülizan Crohn hastalığında remisyona girdikten sonra uzun süreli idame tedavisi için oral siklosporin (6-8 mg/kg/gün), azatioprin (2,5 mg/kg/gün) veya 6- merkaptopürin (1,5 mg/kg/gün) kullanılmaktadır. Fibrostenotik tip Crohn hastalığında mekanik obstrüksiyon meydana geldiği için tedavi cerrahidir (120). İdame tedavide meselamin ve sulfasalazin etkisi sınırlıyken azatioprin ve 6-merkaptopürin daha etkilidir (135). Crohn hastalığında cerrahi tedavi; medikal tedavinin yetersiz kaldığı durumlar ile masif kanama, fistül, striktür, abse ve perforasyon oluşumunu takiben planlanır. Cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda rekkürens gelişimini önlemek amacıyla postoperatif ilaç tedavisi gerekmektedir (120).

Biyolojik Ajanlar: Antiinflamatuvar sitokinlerin uygulanması ve hücre ölümünün indüklenmesi, ayrıca T hücrelerinin aktivasyonunun ve proliferasyonunun önlenmesine katkıda bulunurlar (136). Genellikle çok etkili tedaviler olmalarına rağmen, bu terapötik yaklaşım İBH tedavisinin maliyetini artırır ve hekimlerce bu durum gözönüne alınmalıdır. Tümör nekrozis faktör, İnflamatuar barsak hastalığının yanı sıra; romatoid artrit, ankilozan spondilit ve psöriazis gibi diğer immünolojik hastalıkların da patogeneğinde önemli bir rol oynayan bir sitokindir (137).

TNF'ye özgü monoklonal antikörler yeni bir tedavi alternatifi olarak geliştirildi ve daha önce bahsedilen diğer tedavilere yanıtızsızlık veya kontrendikasyon durumunda kullanılmalılardır (138). Bu terapötik yaklaşım, CH'da indüksiyon ve idame tedavisi olarak orta-şiddetli hastalığın tedavisi için oldukça etkilidir (139). İnfliksimab, Adalimumab, Certolizumab pegol ve Golimumab gibi bir dizi farklı anti-TNF ajanları mevcuttur. İnfliksimab, spesifik olarak TNF'ye yönelik bir kimerik fare-insan monoklonal antikördür (139). İmmün aracı hastalıklar için terapötik bir ajan olarak geliştirilmiştir ve İnflamatuvar barsak hastalığında özellikle CH'nın ve bazen ÜK'in tedavisinde kullanılmaktadır. İnfliksimab, CH'da fistüllerin iyileşmesinde de yararlı etkilere sahiptir (140). Etkili bir tedavi olmakla birlikte, İnfliksimab ile tedavi edilen CH hastalarında yanıtızsızlık % 36'lardadır (141). Bu tedavi yanıtızsızlığı durumunun, hasta tarafından anti-infliksimab (IFX) antikörlerinin sentezi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (142). İnfüzyon reaksiyonları gelişebilir. Tipik olarak ilaç uygulamasında (ör. ; akut hipersensitivite ve gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonları) ortaya çıkar ve anti-IFX pozitif hastalarda daha sık görülür ve bu nedenle bu hastaların dikkatli izlenmesi gerekir (143).

Adalimumab, tam insan moleküler bileşime sahip bir anti-TNF monoklonal antikördür. Moleküler yapısında hiçbir murin dizisi olmadığından İnfliksimab'a tolerans göstermeyen hastalarda kullanılabilir (140). Adalimumab subkutan olarak uygulanır. Adalimumab tedavisine yanıt veren CH'li hastalarda, çok iyi sonuçlar alınmakta, derin remisyon sağlanabilmekte, yaşam kalitesi artmaktadır (144).

Certolizumab pegol ve Golimumab, diğer anti-TNF tedavilerine yanıt vermeyen CH hastaları için kullanılabilir (145, 146). Certolizumab pegol tam bir antikör değildir, Fab kısmından pegilasyonlu insanlaştırılmış monoklonal antikördür; fakat Fc kısmından yoksundur ve farmakokinetik açıdan kararlıdır. Deri altı enjeksiyon ile uygulanır (147). Golimumab; bir insan monoklonal antikördür ve subkutan olarak uygulanır.

İnflamatuvar hastalıklar için geliştirilen bir başka önemli biyolojik terapi, lökositlerden $\alpha 4$ -integrine karşı yönlendirilen rekombinant insanlaştırılmış bir monoklonal antikör olan Natalizumab'dır (148). Natalizumab, inflamatuvar bölgelere T hücre göçünün önlenmesini sağlar. Konvansiyonel tedavilere dirençli CH hastalarında yapılan bir çalışma, Natalizumab tedavisinin güvenli olduğunu ve İnflamatuvar barsak hastalığının alternatif tedavisi olarak umut vadeden sonuçlara yol açtığını göstermiştir (149).

Mevcut biyolojik tedavilerin çoğu sadece bir sitokinin etkisini önlemeye yönelik olduğundan, sitokin salınımı şemasında ortak yolların inhibisyonunun tedavide cazip bir yaklaşım olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle, ortak gama zincirini (2, 4, 7, 9, 15 ve 21 dahil olmak üzere interlökinler) içeren bir dizi sitokin reseptörü ve Janus kinaz (JAK) sinyal dönüştürücü yolunun düzenlenmesine yönelik tedaviler de ümit verici bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir (150). Bu bağlamda; oral yolla uygulanan, JAK1 ve JAK3 dahil olmak üzere JAK ailesinin selektif inhibitörü olan Tofacitinib, özellikle ÜK tedavisi için umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Orta ve şiddetli ÜK aktivitesi olan 194 hasta ile yapılan bir faz II çalışmasında, 8 haftalık tedaviden sonra plaseboya göre daha yüksek klinik yanıt ve remisyon oranları gözlenmiştir. Ayrıca, CRP seviyelerinde ve İBH aktivite markerı olan fekal kalprotektinde bir azalma görülmüştür (151).

Vedolizumab, B ve T hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen $\alpha 4\beta 7$ integrinine karşı IgG1 insan monoklonal antikorudur ve bu lenfositlerin, öncelikle bağırsak vasküler endotelyumunda eksprese edilen MAdCAM-1'e bağlanmasını önler. Bu ilaç anti-TNF tedavisine yanıtız veya glukokortikoid dirençli / steroid bağımlı ÜK ve CH 'de endikedir (161).

Ustekinumab, tamamen insan IgG1 monoklonal antikorudur, IL-12 ve IL23'ün ortak p40 subünitini bloke ederek, bu sitokinlerin T hücre, natural killer hücreler ve antijen sunan hücreler üzerindeki reseptörleri ile etkileşimlerini inhibe ederek etki göstermektedir (162).

2.2. İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞINDA AMINOSALİSİLAT KULLANIMINA BAĞLI RENAL YAN ETKİLER

Aminosalisilatlar; İBH hastalarında temel tedavilerdendir. 5-ASA preparatları proksimal ince barsakta emilmeye başlanırlar. Hem sulfasalazin kombine formülasyonu hem de kaplı formları (mesalazin, oksalazin) renal toksisite ile ilişkilendirilmiştir. 5-ASA kullanmakta olan her yüz hastadan birisinde renal bozukluk saptanabilirken, klinik olarak önemli hasar 500 hastadan birisinde görülür. 5-ASA'ya bağlı renal hasar farklı kliniklerde görülebilir; glomerülonefrit, nefrotik sendromla birlikte minimal değişiklik nefropatisi ve nefrojenik diyabetes insipidus ilişkili interstisyel nefrit (152). Fakat çoğu olguda oluşan bu netice ekstraintestinal bir manifestasyon mu yoksa bir ilaç yan etkisi mi diye ayırmak mümkün olmayabilir. İnflamatuvar barsak hastalığında hastalarında, 5-ASA ilişkili interstisyel nefrit gelişebilir ve ilacın kesilmesi ile kısmen de olsa geri dönüş olabilir. Diğer taraftan mesalazin ile ilişkili çok sayıda olgu nefrit gelişimi ile ilgili olarak rapor edilmiştir. Mesalazin akut ya da kronik interstisyel nefrit gelişimini tetikleyebilir (153). Mesalazin ile nefrotoksite geliştiren hastaların çoğunluğu erkek cinsiyet ağırlığı göstermektedir. Birkaç çalışmada İBH hastalarında mesalazin kullanımı ile gelişmekte olan TİN'in kullanılan doz ve süre ilişkisiz olduğu dolayısıyla da kümülatif dozun bir önemi olmadığı belirtilmiştir. 5-ASA kullanımına bağlı TİN gelişimi bir semptom olmaksızın olabileceği gibi halsizlik, yorgunluk, ateş ve eoizinoz ile birlikte de olabilir. Eğer mesalazin kullanımı esnasında TİN gelişirse, idiosinkratik ya da nefrotoksik etkisi fark etmeksizin hemen ilaç kesilmelidir. Hasar genel olarak geri dönüşümlü olmakla beraber eğer geç kalınırsa kalıcı da olabilmektedir. Bu noktada kortikosteroid veya immünsüpresif tedavi faydalı olup renal işlev bozukluğunu düzeltebilir (154). Hali hazırda mesalazinin renal hasarının takibi için ne aralıkta kontrol gerektiği tam olarak bilinmese de, önerilen ilaç tedavisinin başladığı ilk üç ayda her 4 haftada bir böbrek fonksiyonlarının takip edilmesi, sonrasında ise ilk bir yıl için her üç ayda bir ve sonrasında da yıllık olarak takip edilmesi gerekliliğidir. Kortikosteroid tedavisi altta olabilecek renal hasarı kamufle edebileceğinden, bu hastalarda daha sıklıkla renal fonksiyon takibi yapmak akıllıca olacaktır.

Konuyla ilgili olarak literatür verilerinde Domenico Corica, Claudio Romano' nun 2016 Şubat ayında Journal of Crohn's and Colitis dergisinde yayınlanan makalesindeki veriler şu şekildedir; 5-ASA kullanımı İBH hastalarında ilk terapötik yaklaşımdır. 5-ASA alan İBH hastalarında nefrotoksisite insidansı net olarak belirlenmemiştir ancak 5-ASA ile tedavi edilen 100 hastadan 1'inde böbrek yetmezliğinin ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür ancak klinik olarak önemli hasar 500'da sadece 1'de meydana gelir (155). Bununla birlikte, 5-ASA tedavisi

ile böbrek yetmezliği potansiyeli ile ilgili veriler çelişkilidir; bazı çalışmalar >% 1'lik bir interstisyel nefrit insidansı bildirdi, ancak diğerleri 5-ASA tedavisinin böbrek fonksiyonu üzerinde hiçbir etkisi olmadığını öne sürdü. Gisbert ve ark., 6 literatürü gözden geçirdikten sonra, 5-ASA ile tedavi edilen İBH hastalarında nefrotoksisite insidansını yaklaşık% 0.5'in altında değerlendirdi (156). Bununla birlikte, bu veriler nispeten düşük hasta sayılarına, özellikle de sınırlı takip ile vaka raporlarına dayanmaktadır. 5-ASA toksisitesine atfedilen ana klinik görünüm TİN'dir. Halsizlik, ateş ve deri döküntüsü gibi belirtiler genellikle spesifik değildir ve bazen kan analizinde eozinofili tespit edilebilir. TİN indüksiyonunun kesin mekanizmaları bilinmemektedir. Bazı vaka raporları, siklooksijenazların inhibisyonundan veya aşırı duyarlılık reaksiyonundan kaynaklanan, doza bağlı "analjezik nefropati" olarak böbrek yetmezliği, özellikle TİN bildirmiştir (157) Ayrıca, 5-ASA tedavisinin nefrotoksik etkisi, ilacın kesilmesinden sonra kısmen düzelen kreatinin ve azotemi düzeylerinin değişmesiyle desteklenir (158). Birkaç klinik çalışma, mesalazin tedavisi sırasında İBH hastalarında TİN'in, dozaj veya maruz kalma süresiyle ilgisi olmayan kendine özgü bir reaksiyonla ilişkili olduğunu göstermiştir, bu da kümülatif maruz kalmanın TİN gelişimi için önemli bir faktör olmadığını düşündürmektedir. Potansiyel 5-ASA'nın neden olduğu böbrek hasarının başlangıç zamanı en sık tedavinin ilk 12 ayında bildirilir, ancak birkaç yıllık tedaviden sonra da gözlenmiştir (157,158). 5-ASA'nın kesilmesinden sonra böbrek fonksiyonunun kısmen iyileşmesine veya hatta tamamen iyileşmesine steroid tedavisinin başlanmasının yardımcı olduğu da bildirilmiştir. Steroid tedavisi ile ilişkili 5-ASA'nın kesilmesi, tedavinin başlamasından itibaren 10 ay içinde teşhis edilen vakaların% 40-85'inde böbrek fonksiyonunun restorasyonuna yol açıyor gibi görünmektedir. Tanı, tedavinin başlangıcından itibaren 18 aydan fazla geciktiğinde, vakaların sadece üçte biri böbrek fonksiyonunun düzeldiğini gösterir ve bu genellikle sadece kısmi bir durumdur.(159) Çoğu vaka raporu, ilacın kesilmesinden sonra geri dönüşlü olduğunu göstermesine rağmen, bazı durumlarda kalıcı klinik böbrek disfonksiyonu gözlenmiştir. 5-ASA nefrotoksisitesi olan hastaların yaklaşık % 10'unun son dönem böbrek hastalığı geliştireceği hesaplanmıştır. 5-ASA ile tedavinin başlangıcında özellikle ilk yıl içinde aralıklı olarak böbrek fonksiyonu izlenmelidir (159, 160).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı

Çalışma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18.03.2021 tarih ve 21- KAEK- 079 nolu sayı ile onay alındı ve çalışma sırasında Helsinki Deklarasyonundaki ilkelere uyuldu.

Çalışmaya Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi Hastanesi İç Hastalıkları ABD. Gastroenteroloji Kliniğinde Ocak 2012 ile Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran, endoskopik, patolojik veya radyolojik olarak CH ve ÜK tanıları konulmuş 700 hasta tarandı ve çalışmaya İBH tanısı ile en az bir yıl düzenli takibi olan, 18 yaş ve üzeri, her iki cinsiyetten 161 hasta alındı. Bu hastalarda Meselazin tedavisi başlanmasını takiben 1.ay, 6.ay ve 12. ay ve son poliklinik başvurusundaki kreatinin değerlerine ulaşıp GFR hesaplandı.

GFR' ye olan etkisi bakımından hastanın tanısı (ÜK veya CH), yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, tanı anındaki ek hastalıkları (HT,DM,KY), tanı anında kullandığı nefrotoksik ilaçlar (NSAİİ,Oral Antidiyabetikler,vs.), hastalığın tutulum yeri (ÜK için: pankolit, sol tip, proktit; CH için: ileokolit, ileit, kolit), ekstraintestinal tutulumu olup olmadığı (Deri,Göz,Kas-İskelet,Hepatobiliyer,vs.), atak geçirip geçirmediği, ataklar sırasında steroid kullanımı, takipleri sırasında immunmodülatör tedavinin (Azatiopurin) ve/veya moleküler ajanların (İnfliksimab,Adalimumab,Vedolizumab,vs.) tedaviye eklenmesi, hastaların çalışmaya alındığında aktif ya da remisyonda olup olmadığı kaydedildi.

Bu takipler sırasındaki tam kan (wbc,neu,lenf,eos,hgb,plt), ESH ve biyokimya parametrelerinden; Crp, Bun, Kreatinin, Sodyum, Potasyum, Klor, Kalsiyum, Ast, Alt, Alp, Ggt, Total Protein, Albuminin tedavi başlangıcı, 1.ay, 6.ay ve 12.ay ve son poliklinik başvurusundaki değerlerine ulaşıp kaydedildi.

Hastaların GFR (MDRD hesabı) değeri; o anki kreatinin değeri, yaş, cinsiyet, ırka göre belirlendi.

18 yaş altı hastalar, gebeler, yeterli klinik bilgiye ulaşılamayan hastalar, indetermine kolit tanılı hastalar, radyasyon kolitli hastalar, soliter rektal ülser nedeniyle meselazin kullanan hastalar, görüntüleme ve laboratuvar bilgilerinde eksiklik olan hastalar, düzenli takipleri olmayan hastalar, e-nabız ve hastane veri sisteminde yeterli verisi olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak IBM SPSS Statistics 20 paket programı ile analizleri yapıldı. Çalışmadaki demografik verilerin sunumunda kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama standart sapma kullanıldı. Verilerin analizinde Ki-Kare testi, Student t testi ve tekrarlı ölçümlerde Wilcoxon işaret testi ve Anova testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi. Tanımlayıcı istatistik (sayı ve yüzde olarak) üç veya daha fazla tekrarlı ölçümlerde küresellik varsayımı Mauchly testi kullanılarak test edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya, Ocak 2012 ile Aralık 2020 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde İBH tanısıyla mesalazin tedavisi başlanan ve 1 yıl süreyle düzenli mesalazin tedavisi almış olan toplam 161 hasta alındı. Hastaların 119'u (%74) Ülseratif Kolit, 42'si (%26) Crohn Hastalığı tanısı ile tedavi edilmişti. Çalışmaya alınan hastaların 102'si (%63) erkek ve 59'u (%37) kadındı. Çalışma grubunun yaş ortalaması $48,3 \pm 17,1$ yıldır. Ortalama tanı yaşı $42,1 \pm 16,8$ yıl olup, medyan takip süresi 72 ay (42 ay – 108 ay) olarak bulundu. Hastaların demografik, klinik özellikleri, almış olduğu tedaviler ve mesalazin tedavisi başlangıcında eşlik eden nefrotoksisite potansiyeli olan ilaç kullanımı Tablo 10' da verilmiştir.

Tablo 10. İBH Hastalarının Demografik, Klinik Ve Tedavi Özellikleri

	n (%)
Hastalık, ÜK/Crohn	119 (74) / 42 (26)
Cinsiyet, Erkek/Kadın	102 (63) / 59 (37)
Yaş, yıl, ort $\pm$ SS	$48,3 \pm 17,1$
Tanı yaşı, yıl, ort $\pm$ SS	$42,1 \pm 16,8$
Hastalık süresi, ay, medyan (%25-%75)	72 (42 – 108)
Aktivite, aktif / remisyon	32 (20) / 129 (80)
Eşlik eden hastalık	
Diyabet	28 (17)
Hipertansiyon	41 (25)
Kronik Böbrek Hastalığı	4 (2)
Kalp Yetmezliği	3 (2)
Ekstraintestinal organ tutulumu	
Kas-iskelet sistemi	24 (15)
Cilt	16 (10)
Göz	2 (1)
Hepatobiliyer	1 (1)
Tedavi	
Mesalazin	161 (100)
Kortikosteroid	94 (58)
İmmünomodülatör	90 (56)
Biyolojik ajan	30 (19)
Eşlik eden nefrotoksik ilaç kullanımı	69 (43)

Hastaların tanı anındaki laboratuvar parametreleri ile tedavi sonrası 1. yılda bakılan laboratuvar parametreleri arasında tanı anındaki inflamasyona bağlı ortaya çıkan farklar mevcutken, tedavinin 1. yılı ile ve son kontrollerindeki laboratuvar değerleri arasında, lökosit sayısı hariç anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 11). Kreatinin, BUN ve GFH'daki değişim Şekil 2'de verilmiştir.

Tablo 11. İBH Hastalarının Tanı Anında, Tedavinin 1. Yılında Ve Son Kontrollerindeki Laboratuvar Değerleri

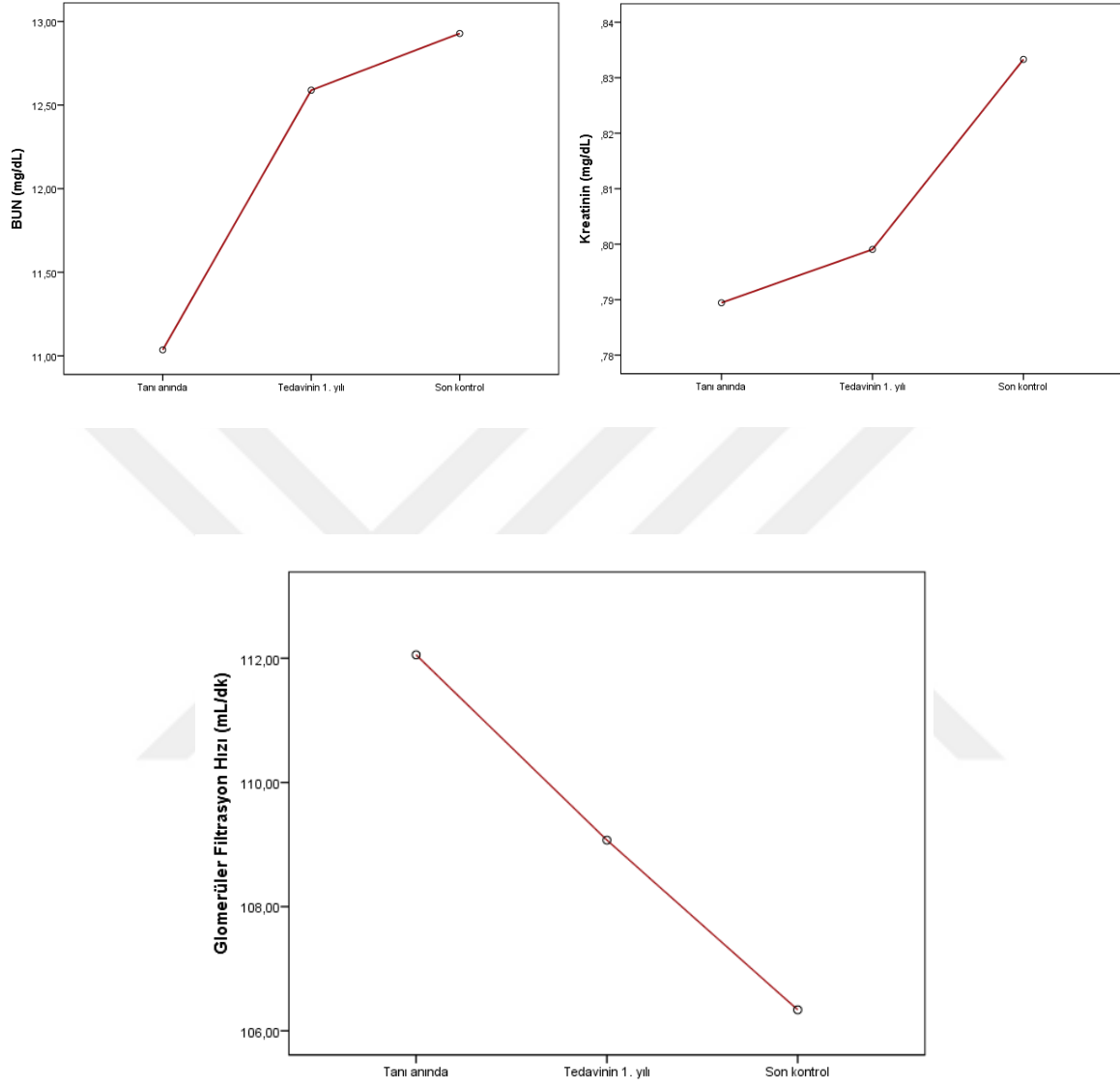
	Tanı	Tedavi 1. yıl	Son kontrol	p ¹	p ²
Lökosit *	8610 (6670-10610)	7720 (6030-9520)	7500 (5700-9130)	< 0,01	0,03
Nötrofil *	5230 (4015-7010)	4600 (3560-6000)	4500 (3480-5830)	< 0,01	0,22
Lenfosit *	2015 (1580-2660)	2080(1600-2670)	1800 (1500-2400)	0,13	0,07
Hemoglobin *	12,5 (10,8 - 13,9)	13,7 (11,9 - 14,8)	13,6 (11,7 - 15,0)	< 0,01	0,62
Platlet * (10 ³ /mm ³)	305 (242 - 395)	286 (239 - 347)	267 (233 - 344)	< 0,01	0,90
ESH *	23 (10 - 41)	14,5 (8 - 30)	14 (7 - 28)	< 0,01	0,79
CRP *	6 (3 - 17,5)	3 (1,5 - 10)	3 (1 - 8)	< 0,01	0,17
BUN	11,1±4,8	12,6±4,7	12,8±5,5	< 0,01	0,86
Kreatinin	0,80±0,28	0,80±0,22	0,84±0,54	0,83	0,37
Sodyum	139,0±2,8	139,7±3,1	140±2,2	0,02	0,39
Potasyum	4,34±0,23	4,45±0,43	4,43±0,42	0,06	0,65
Kalsiyum	9,18±0,45	9,19±0,39	9,19±0,22	0,95	0,73
ALT *	13 (10 - 19)	14 (11 - 21)	14 (10 - 20)	0,05	0,63
AST *	16 (13 - 20)	17 (14 - 21)	17 (14 - 20,5)	0,22	0,25
GGT *	17 (12 - 28)	19 (13 - 27)	20 (13 - 28)	0,51	0,82
ALP *	79±23	80±28	83±26	0,44	0,06
T. protein	6,8±0,9	7,1±0,8	7,3±0,6	0,04	0,43
Albümin	4,0±0,8	4,3±0,6	4,4±0,5	< 0,01	0,49
GFH	111,3±28,3	109,0±26,4	106,1±26,2	0,07	0,08

(*) medyan (%25 - %75)

p¹, tanı ile tedavinin 1. yılı arasındaki p değeri; p², 1. yıl ile son kontrol arasındaki p değeri

(CRP, C-reaktif protein; ESH, Eritrosit sedimantasyon hızı; GFH, glomerüler filtrasyon hızı)

Şekil 2. İBH Hastalarının Tanı Anında, Tedavi sonrası 1. Yıl Ve Son Kontrolde Bakılan BUN, Kreatinin Ve GFR Değerleri



Ülseratif kolit ile Crohn hasta gruplarının karşılaştırılmasında, ÜK hastalarının yaşları ve tanı yaşları CH olanlara göre daha büyüktü (sırasıyla, 50,1±17,5 yıla karşı 42,9±14,7 yıl, p=0,02 ve 43,9±17,2 yıla karşı 36,9±14,5 yıl, p=0,02). İstatiksel anlamlılığa ulaşmasa da CH olanlarda kadın oranı daha yüksek bulundu (%47'ye karşı %33, p=0,39). Her iki grubunda medyan takip süreleri 72 ay olup istatistiksel anlamlı fark yoktu. Ekstraintestinal bulguların CH olanlarda ÜK hastalarına göre daha sık bulunduğu görüldü (%57'ye karşı %17, p < 0,01). Biyolojik ajan kullanımı da CH olanlarda daha sıklıkla (%33'e karşı %13, p=0,04). İki grubun karşılaştırılması Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 12. İBH Hastalarının Demografik, Klinik Ve Tedavi Özellikleri 2

	Ülseratif Kolit (n=119)	Crohn Hastalığı (n=42)	p
Cinsiyet, Erkek/Kadın, n (%)	80 (67) / 39 (33)	22 (53) / 20 (47)	0,09
Yaş, yıl, ort±SS	50,1±17,5	42,9±14,7	0,02
Tanı yaşı,yıl, ort±SS	43,9±17,2	36,9±14,5	0,02
Hastalık süresi, ay, medyan (%25-%75)	72 (36 – 108)	72 (48 – 84)	0,39
Aktivite, aktif hastalık, n (%)	24 (20)	7 (17)	0,60
Eşlik eden hastalık, n(%)			
Diyabet	23 (17)	12 (29)	0,92
Hipertansiyon	29 (25)	5 (12)	
Kronik Böbrek Hastalığı	3 (2)	1 (2)	
Kalp Yetmezliği	2 (2)	1 (2)	
Ülseratif kolit tutulumu, n(%)			
Proktit	53 (44)		
Sol kolon tut.	35 (30)		
Pankolit	31 (26)		
Crohn Hastalığı tutulumu, n(%)			
İleal		23 (55)	
İleokolonik		7 (17)	
Kolonik		12 (29)	
Ekstraintestinal tutulum, n(%)	20 (17)	24 (57)	<0,01
Kas-iskelet sistemi	13 (11)	11 (26)	
Cilt	5 (4)	11 (26)	
Göz	1 (1)	1 (2)	
Hepatobiliyer	1 (1)	0 (0)	
Tedavi , n(%)			
Mesalazin	119 (100)	42 (100)	1,00
Kortikosteroid	66 (56)	28 (67)	0,20
İmmünmodülatör	63 (53)	27 (64)	0,20
Biyolojik ajan	16 (13)	14 (33)	0,04
Nefrotoksik potansiyeli olan ilaç kullanımı, n(%)	47 (39)	22 (52)	0,15

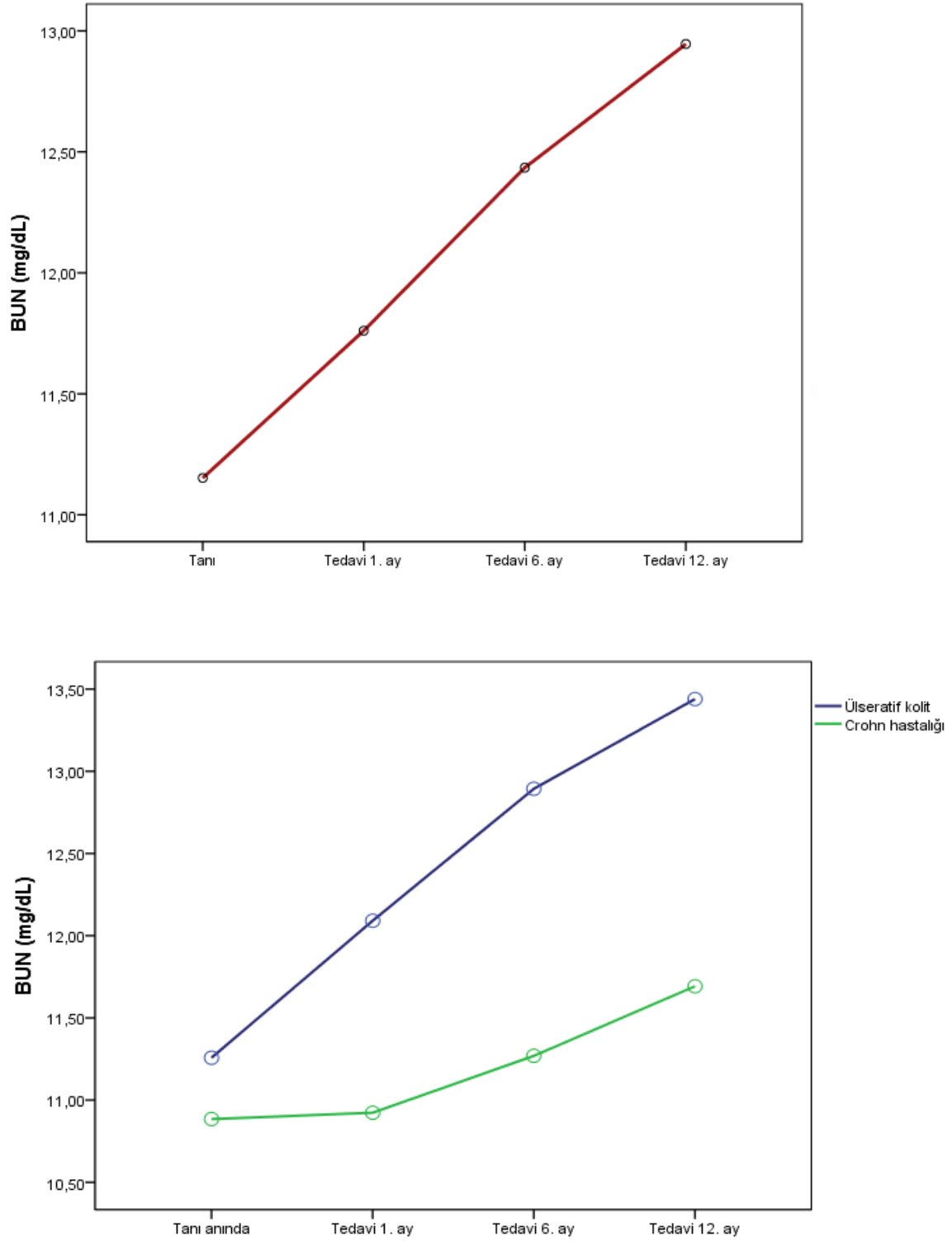
Tüm hasta grubu değerlendirildiğinde ilk 1 aylık süreçte BUN değerlerinde artış anlamlı bulunmuşken zamanla bu anlamlılığın kaybolduğu görüldü ($11,1\pm4,8$ 'e karşı $11,9\pm4,9$, $p=0,02$). Benzer şekilde ÜK hastalarının da tedavi sonrası 1. ay BUN değerleri, tanı anındaki BUN değerlerinden yüksekti ($11,3\pm4,8$ 'e karşı $12,3\pm5,1$, $p=0,02$). Crohn hastalığı olanlarda benzer bir değişim görülmedi. Bir yıllık takip süresince ÜK ve CH hasta grupları ile tüm hastaları içeren grupta kreatinin ve GFH yönünden anlamlı değişim saptanmadı. Medyan 72 aylık tedavi sürecinde de BUN, kreatinin ve GFH değerleri yönünde tedavi sonrası 1. yıl değerlerine göre istatistiksel anlamlı değişim gözlenmedi. Tüm hastaların, ÜK ve Crohn gruplarının 1. yıllık süreçte yapılan ölçümlere bağlı BUN'da ortaya çıkan değişim Şekil 3'de, kreatinindeki değişim şekil 4'te ve GFH'daki değişim Şekil 5'de verilmiştir.

	Tam	1. ay	6. ay	1. yıl	Son kontrol	p ¹	p ²	p ³	p ⁴
Tüm İBH hastaları									
BUN	11,1±4,8	11,9±4,9	12,3±5,0	12,6±4,7	12,8±5,5	0,02	0,15	0,08	0,86
Kreatinin	0,80±0,28	0,78±0,25	0,80±0,22	0,80±0,22	0,84±0,54	0,15	0,08	0,91	0,37
GFH	111,3±28,3	112,9±27,9	109,9±26,9	109,0±29,4	106,1±26,2	0,54	0,08	0,71	0,08
Ülseratif kolit									
BUN	11,3±4,8	12,3±5,1	12,6±5,3	13,2±6,3	12,6±4,4	0,03	0,08	0,32	0,91
Kreatinin	0,81±0,27	0,79±0,25	0,80±0,20	0,82±0,21	0,80±0,20	0,10	0,43	0,86	0,72
GFH	108,7±26,6	110,8±27,8	107,8±25,1	106,3±26,3	104,8±24,5	0,27	0,06	0,94	0,16
Crohn Hastalığı									
BUN	10,6±4,8	11,1±4,2	11,7±4,6	12,5±5,2	13,1±7,7	0,72	0,69	0,21	0,86
Kreatinin	0,75±0,31	0,75±0,26	0,76±0,24	0,77±0,25	0,89±0,56	0,62	0,71	0,58	0,68
GFH	119,3±32,6	117,6±28,8	115,9±31,9	113,2±27,0	109,2±29,9	0,54	0,67	0,97	0,26

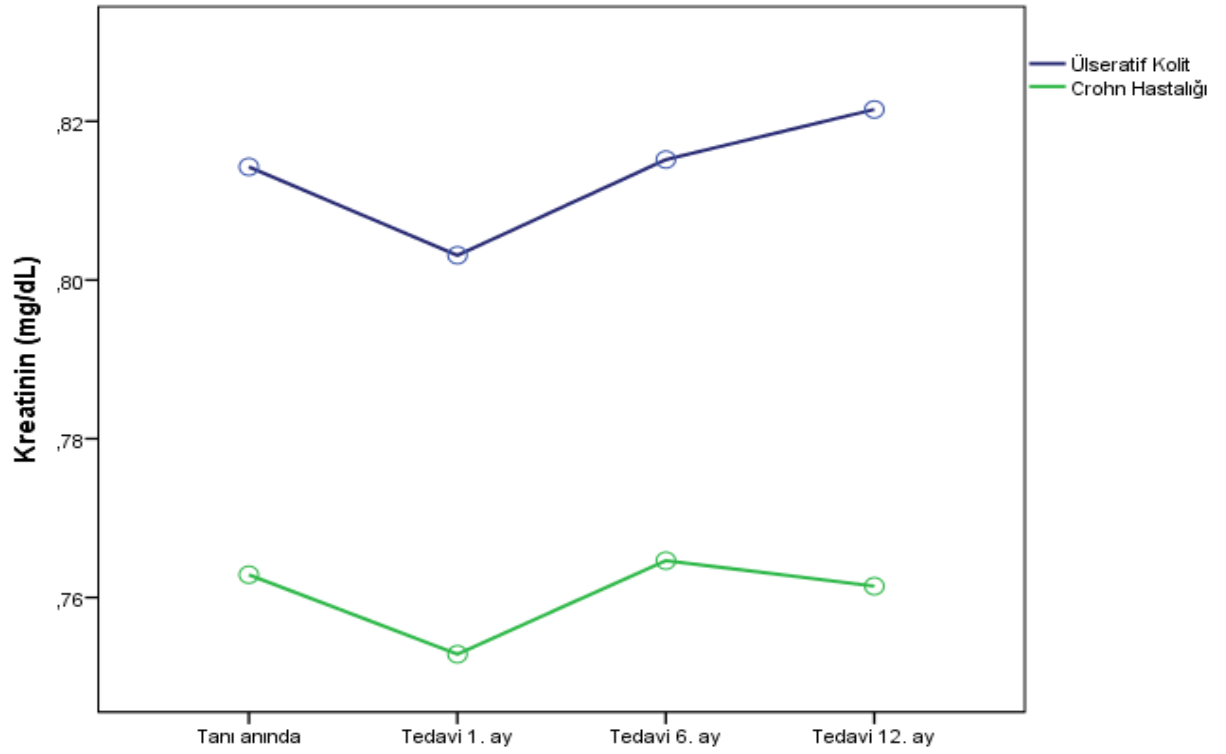
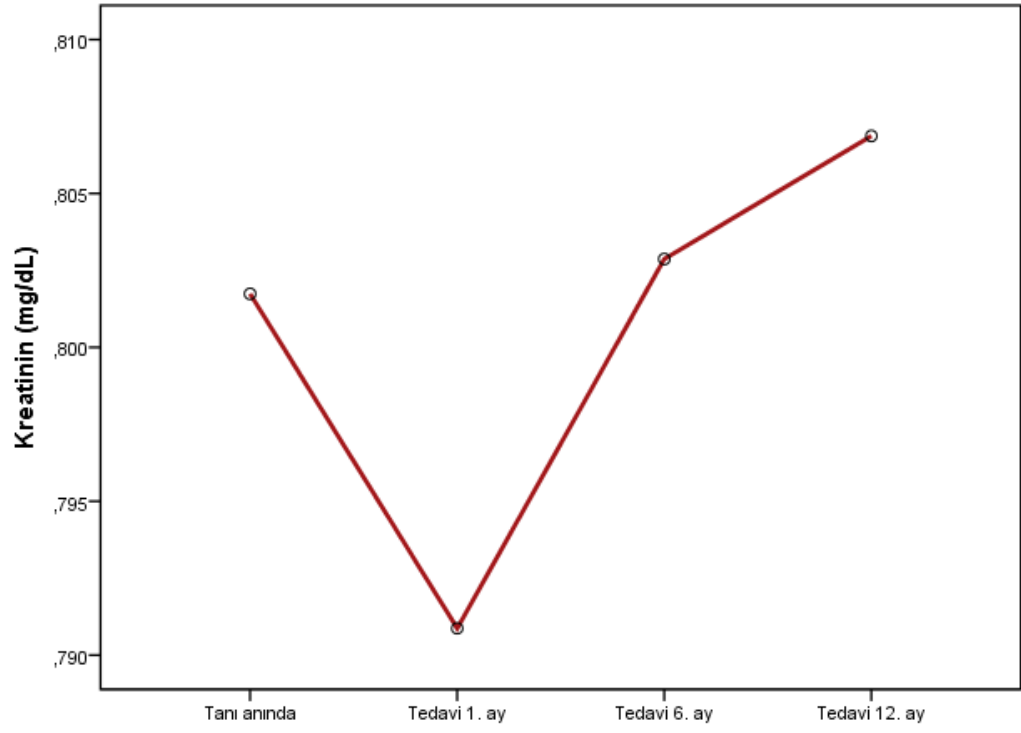
p¹, tanı ile tedavinin 1. ayı arasındaki p değeri; p², tedavi sonrası 1. ay ile 6. ay arasındaki p değeri; p³, tedavi sonrası 6. ay ile 12. ay arasındaki p değeri; p⁴, tedavi sonrası 12. ay ile son kontrol arasındaki p değeri

(BUN, kan üre azotu; GFH, glomerüler filtrasyon hızı)

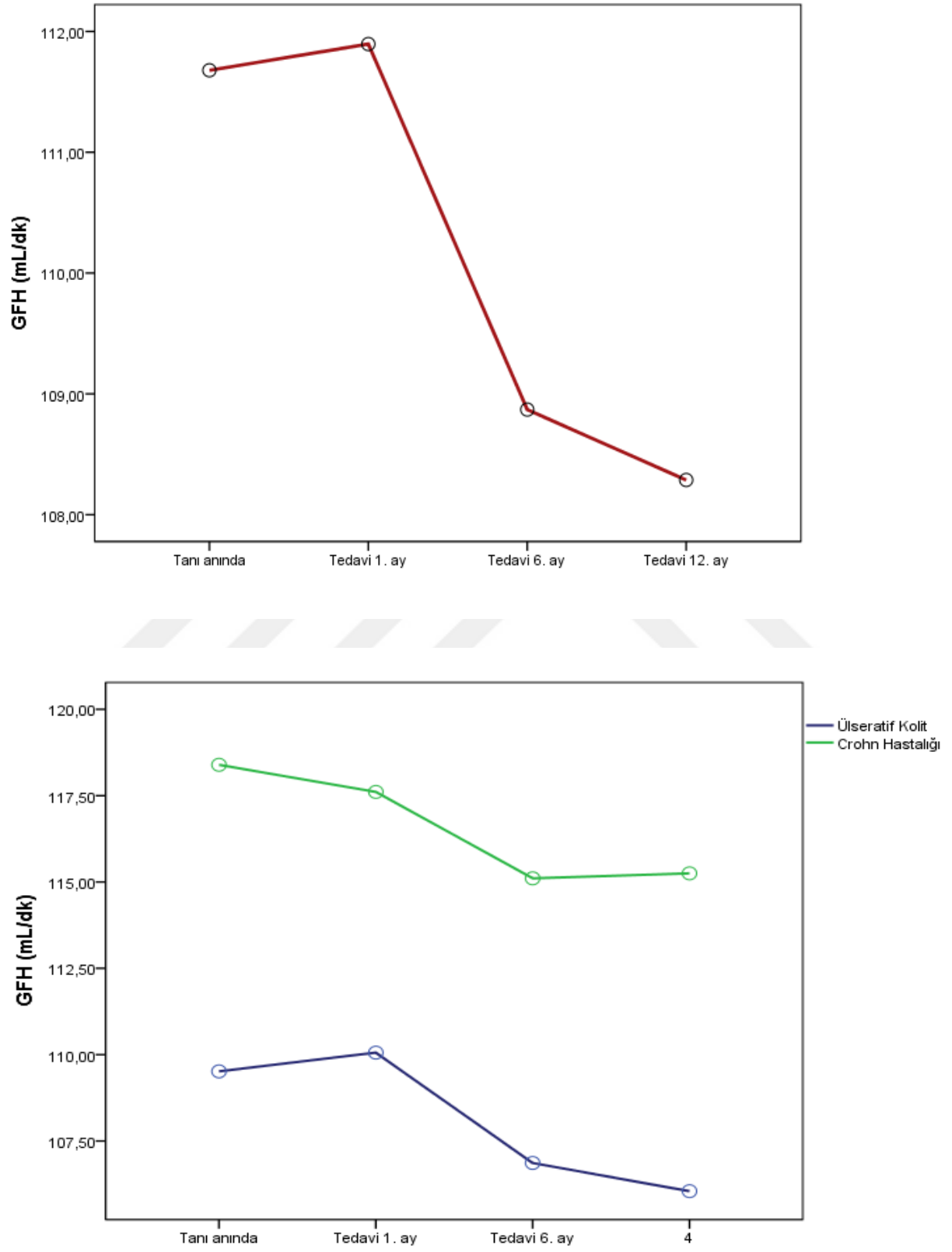
Şekil 3. İBH, ÜK ve CH Gruplarının 1 Yıllık Süreçteki BUN Değişimleri



Şekil 4. İBH, ÜK ve CH Gruplarının 1 Yıllık Süreçteki Kreatinin Değişimleri



Şekil 5. İBH, ÜK ve CH Gruplarının 1 Yıllık Süreçteki GFH Değişimleri



5. TARTIŞMA

İBH; genetik olarak duyarlı bir kişide, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı abartılı bir immün yanıt ile meydana gelen, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, iyilik ve aktivasyon periodları olan, karın ağrısı, ishal (kanlı veya kansız), kilo kaybı, gelişme geriliği semptomları olan, Ülseratif Kolit ve Crohn hastalığı alt tipleri bulunan hastalık grubudur.

Aminosalisilatlar; İBH hastalarında temel tedavilerdendir. İBH' ya bağlı böbrek tutulumu bir ekstraintestinal bulgu olarak kabul edilmiştir ve hem CH' de hem de ÜK' da tanımlanmıştır. İBH hastalarında en sık görülen böbrek hastalıkları; Nefrolitiazis, Glomerulonefrit, TİN, Renal Amiloidosis ve İlaç İlişkili Nefrotoksisitedir. 5-ASA alan İBH hastalarında nefrotoksisite insidansı net olarak belirlenmemiştir, ancak klinik olarak önemli hasar 500'de sadece 1'de ortaya çıkmasına rağmen, 5-ASA ile tedavi edilenlerde 100 hastada 1'e kadar varan sıklıkta böbrek yetmezliği meydana gelebileceği öne sürülmüştür (152). 5-ASA toksisitesine atfedilen ana klinik belirti TİN' dir (155).

1998 yılında Popoola J Muller ve arkadaşlarının bildirdiği vaka raporu geç başlangıçlı iki TİN olgusu belirtmiştir. Vakalardan ilki Meselazin kullanımından bir yıl sonra diğeri ise beş yıl sonra TİN tanısı almıştır. Bu bağlamda Meselazin kullanan hastalarda böbrek fonksiyonlarının rutin izlenmesi gerektiğini savunmuşlardır (167). Bizim çalışmamızda hastaların başlangıçtan son kontrollerine kadar geçen sürede TİN gelişimi gözlenmemiş olup literatür ile uyumlu değildir.

5-ASA tedavisinin potansiyel böbrek yetmezliğine ilişkin veriler çelişkilidir; bazı çalışmalarda >%1'lik bir interstisyel nefrit insidansı bildirilmiştir ancak 2007 yılında Gispert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5-ASA tedavisinin böbrek fonksiyonu üzerinde hiçbir etkisi olmadığını öne sürmüştür ve potansiyel 5-ASA kaynaklı böbrek hasarının başlama zamanı, en sık tedavinin ilk 12 ayı içinde bildirmiştir. Literatürün gözden geçirilmesinden sonra, 5-ASA ile tedavi edilen İBH hastalarında nefrotoksisite insidansını yaklaşık % 0.5' ten az olarak değerlendirmiştir (156). Bizim çalışmamızda İBH tanısı ile Meselazin tedavisi başlanan hastaların ÜK kolunda tedavi başlangıcının 1. ayında kreatinin düşüşüne bağlı GFR düzeyinde artma yani hiperfiltrasyon, ancak daha sonraki takiplerinde GFR düzeylerinin tedavi başlangıcındaki düzeylerine inip, GFR düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan değişiklik saptandı. Hastalarımızda Meselazin kullanımına bağlı Glomerulonefrit, TİN, Renal Amiloidosis, İlaç İlişkili Nefrotoksisite saptanmadı. Demografik verilerden olan cinsiyet, tanı yaşı, hastalık süresinin nefrotoksisite gelişimi ile ilişkisi saptanmadı. Nefrotoksisite gelişimi açısından risk faktörü olarak hastaların ek hastalıkları (Hipertansiyon, Diyabetes Mellitus,

Konjestif Kalp Yetmezliği) da göz önünde bulunduruldu ancak hastalarda Meselazin kullanımı ve ek hastalıklarına rağmen nefrotoksisite gelişimi gözlenmedi. Tanı anında nefrotoksik ajan kullanımı olan hastalarda (ör; NSAİİ, Oral Antidiyabetikler, vs.) TİN gelişimi ve/veya GFR' de düşüş saptanmadı. ÜK ve CH' de tutulum yerlerinin farklılığına göre nefrotoksisite gelişimi açısından anlamlı farklılık yaratmadı. Ekstraintestinal tutulumu (iskelet, deri, göz, hepatobiliyer) olan hastalarda nefrotoksisite gelişim riski olmadığı, riskin aynı olduğu saptandı. Bu bulgular; literatürdeki bazı veriler uyumlu bulunmuştur (156).

2004 yılında Arend LJ ve arkadaşlarının bildirdiği vaka raporu ve literatür taramasında ÜK tanılı 18 yaşında bir erkekte biyopsi ile doğrulanmış mesalazin kaynaklı interstisyel nefritten bahsettiler. İlaç kesilmesi ve kortikosteroid tedavisi ile böbrek fonksiyonu düzeldiğini ve bir İngiliz literatür taramasıyla birlikte ele alındığında, erkeklerde daha sık görüldüğünü, idrar tahlilinde spesifik semptom veya bulguların olmadığını, %61' inde kalıcı kronik böbrek yetmezliği geliştiği ve bu hastaların da %13' ünde son dönem böbrek hastalığı geliştiğini ve erken tanıyla steroid tedavisine belirgin bir olumlu yanıt verdiğini belirttiler. Çalışmalarının sonucunda bu yaygın olmayan ancak potansiyel olarak ciddi advers ilaç reaksiyonunu önlemek için 5-Aminosalisilat alan hastaların serum kreatinin ölçümleriyle rutin olarak izlenmesi gerektiği sonucuna vardılar (168). Buna benzer bir olguyu 2005 yılında Hırvatistan'dan Mario Tadić ve arkadaşları 41 yaşında ÜK tanılı bir hastada Mesalazine bağlı Akut İnterstisyel Nefrit (AIN) olarak bildirmiştir. Ateş ve artralji gibi klinik semptomlar, eozinofili ve böbrek yetmezliği gibi laboratuvar bulguları olan ve biyopsi ile doğrulanan AİN' yi belirtti. Mesalazin kesilmesi ve ardından intravenöz metil prednizolon tedavisiyle hastanın böbrek fonksiyonunun düzeldiğini, çoğu hastada mesalazinin erken kesilmesinin interstisyel nefritin iyileşmesi ile ilişkili olduğunu, bu nedenle mesalazin alan hastaların böbrek fonksiyonunun rutin olarak izlenmesi gerektiğini, gecikmiş tanının kalıcı böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabileceğini belirttiler (169). Bizim çalışmamızda hastalarda 5-ASA kullanımına bağlı nefrotoksisite gelişimi ve son dönem böbrek hasarı geliştiği gözlenmedi ancak bazı hastalarda ataklar sırasında steroid kullanımı olması nedeniyle bu konuda literatür ile uyumlu bulunmamış olabilir.

2010 yılında Hollanda'dan Heidt J ve arkadaşlarının bildirdiği vakalarda ÜK tanılı 27 yaşında bir kadında, mesalazine bağlı TİN nedeniyle son dönem böbrek yetmezliği geliştiğini, böbrek nakli yapılmadan önce iki yıl hemodiyaliz tedavisi gördüğünü ve CH tanılı 36 yaşında, erkek, başka bir hastada, stabil orta derecede böbrek fonksiyonu olan yaygın granümatöz nefrit geliştiğini, diğer olası nedenleri dışladıktan sonra, Crohn hastalığının ekstraintestinal

tutulumu olduğunu belirtti. İBH hastalarında böbrek fonksiyonunun izlenmesine ilişkin resmi bir kılavuz ve literatürde fikir birliği olmadığını, 5-Aminosalisilatlarla üç aylık tedaviden sonra böbrek fonksiyonlarını izlemeyi ve ardından her yıl izlemeyi önerdiler (170). Bizim çalışmamızda hastalar ilk yıl tedavi başlangıcından bir ay sonra ve daha sonra da üçer arayla izlendi. Hastaların takiplerinde nefrotoksisite gelişimi ya da TİN gözlenmedi, bu yüzden literatür ile uyumlu değildir.

2005 yılında Muller ve arkadaşlarının yaptığı çalışma IBH hastalarında mesalazin tedavisi sırasında TİN' in, doz veya maruz kalma süresi ile ilgili olmayan, idiyosenkratik bir reaksiyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir; bu, kümülatif maruziyeğin TIN gelişimi için önemli bir faktör olmadığını düşündürmektedir (163). Bizim çalışmamızda; hastalarda idiosenkratik veya kümülatif etkiye bağlı olarak TİN gelişimi gözlenmemiş olup literatür ile uyumlu değildir.

Ransford ve Langman; 5-ASA ile ilişkili nefrotoksisitenin mesalazin ile tedavi edilen hastalarda sülfasalazin ile tedavi edilen hastalara göre daha sık görüldüğünü bildirmiştir. Logan ve Van Staa, yaklaşık 40000 hastayı içeren büyük bir epidemiyolojik çalışmada, mesalazin ve sülfasalazin alan hastalarda böbrek toksisitesi riskinin benzer olduğunu göstermiştir (sırasıyla 1000 kişi/yıl başına 1.2 ve 1.7). Bu sonuç, önceki retrospektif ve vaka kontrol çalışmaları ile uyumludur. Van Staa ve ark., mesalazin ve sülfasalazin ile tedavi edilen büyük bir yetişkin İBH hasta popülasyonunda karşılaştırılabilir nefrotoksisite riskleri bildirmiştir (sırasıyla 100 kişi/yıl başına 0.17 ve 0.29 vaka). Mevcut literatür verilerine dayanarak, İBH hastalarında nefrotoksisite riski mesalazin ve sülfasalazin tedavisi için benzer görünmektedir ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bizim çalışmamızdaki hastalar sadece mesalazin aldığından sülfasalazin ile karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak mesalazine bağlı nefrotoksisite gelişimi anlamlı bulunmamıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda İnflamatuvar Barsak Hastalığı'nın iki majör tipi olan Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit hasta gruplarında; İBH tanısıyla mesalazin tedavisi başlanan ve 1 yıl süreyle düzenli mesalazin tedavisi almış, 119 ÜK tanılı ve 42 CH tanılı toplam 161 hastada meselazine bağlı nefrotoksisite gelişimi açısından inceledik.

Tüm hasta grubu değerlendirildiğinde ilk 1 aylık süreçte BUN değerlerinde artış anlamlı bulunmuşken zamanla bu anlamlılığın kaybolduğu görüldü. Benzer şekilde ÜK hastalarının da tedavi sonrası 1. ay BUN değerleri, tanı anındaki BUN değerlerinden yüksekti. Crohn hastalığı olanlarda benzer bir değişim görülmedi. Bir yıllık takip süresince ÜK ve CH hasta grupları ile tüm hastaları içeren grupta kreatinin ve GFH yönünden anlamlı değişim saptanmadı. Hastalarda her iki grupta da meselazine bağlı ilaç ilişkili TİN gelişimi gözlenmedi. 72 aylık tedavi sürecinde de BUN, kreatinin ve GFH değerleri yönünde tedavi sonrası 1. yıl değerlerine göre istatistiksel anlamlı değişim gözlenmedi.

Çalışmamızın güçlü yanı gerçek hayat verileri olup gerçek hayatı, günlük klinik pratiği yansıtmasıdır. Bu çalışmadan çıkaracağımız sonuç mesalazin tedavisi uygun hasta gruplarında birinci basamak tedavide ve remisyonun devam ettirilmesinde etkin olarak kullanılabileceğidir.

Çalışmamızın yetersiz olduğu yanları, birincisi; tek merkez ve retrospektif olması, ikincisi hasta sayısının az olmasıdır (özellikle CH tanılı hasta sayısının azlığı). Ancak ilaca bağlı etkileri değerlendirmede retrospektif çalışmaların, klinik kohortların kazancı olduğu görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterology* 2006; 12: 4807–4812.
2. Cosnes, J., C. Gower-Rousseau, P. Seksik and A. Cortot. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-94.
3. Riegler G, Arimoli A, Esposito P. Clinical evolution in an outpatient series with indeterminate colitis. *Dis Colon Rectum* 1997;40:437-439.
4. Loftus, C. G., E. V. Loftus, Jr., W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister, W. J. Tremaine, L. J. Melton, 3rd and W. J. Sandborn. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(3):254-61.
5. Shivashankar, R., W. J. Tremaine, W. S. Harmsen and E. V. Loftus, Jr. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(6):857-63.
6. Lakatos L, Lakatos PL. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J* 2006;82(967):332-7.
7. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey, *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(1):51-7.
8. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991; 100:350
9. Griffiths AM, Buller HB. *Inflammatory Bowel Disease In: Walker, Durie, Hamilton (Eds). Pediatric Gastrointestinal Disease 3rd edition Ontario: BC Decker Inc; 2000:613-52.*
10. Büller H. *Inflammatory Bowel Disease and Genetics. The 36th Annual Meeting of Esphgan. Post-Graduate Course Book. Prag; 2003; 39-48.*
11. Duerr RH. The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol. Clin. North Am* 2002;31(1): 63- 76.
12. Polito, J.M., 2nd, et al., Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology*, 1996. 111(3): p. 580-6.
13. Hugot, J.P., et al., Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature*, 1996. 379(6568): p. 821-3.
14. Ogura, Y., et al., A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001. 411(6837): p. 603-6.
15. Hugot, J.P., et al., Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001. 411(6837): p. 599-603.
16. Hampe, J., et al., Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet*, 2002. 359 (9318): p. 1661-5.
17. Miceli-Richard, C., et al., CARD15/NOD2 analyses in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*, 2002. 46(5): p. 1405-6.

18. Zhou, Z., et al., Variation at NOD2/CARD15 in familial and sporadic cases of Crohn's disease in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Gastroenterol*, 2002. 97(12): p. 3095-101.
19. Inohara, N., et al., Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem*, 2003. 278(8): p. 5509-12.
20. Girardin, S.E., et al., Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem*, 2003. 278(11): p. 8869-72.
21. Lala, S., et al., Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells. *Gastroenterology*, 2003. 125(1): p. 47-57.
22. Parkes, M., et al., The IBD2 locus shows linkage heterogeneity between ulcerative colitis and Crohn disease. *Am J Hum Genet*, 2000. 67(6): p. 1605-10.
23. Schwab, M., et al., Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2003. 124(1): p. 26-33.
24. Fisher, S.A., et al., Genetic determinants of ulcerative colitis include the ECM1 locus and five loci implicated in Crohn's disease. *Nat Genet*, 2008. 40(6): p. 710-2.
25. Duerr, R.H., et al., A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*, 2006. 314(5804): p. 1461-3.
26. Basso PJ, Fonseca MTC, Bonfá G, Alves VBF, Sales-Campos H, Nardini V, Cardoso CRB. Association among genetic predisposition, gut microbiota, and host immune response in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease: *Braz J Med Biol Res* 2014; 47(9): 727–737.
27. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 2007; 39: 596–604.
28. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474: 307–317.
29. Kuballa P, Huett A, Rioux JD, Daly MJ, Xavier RJ. Impaired autophagy of an intracellular pathogen induced by a Crohn's disease associated ATG16L1 variant. *PLoS One* 2008; 3: e3391.
30. Higuchi, L.M., et al., A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *The American journal of gastroenterology*, 2012. 107(9): p. 1399.
31. Sutherland, L.R., et al., Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1990. 98(5): p. 1123-1128.
32. Merrett, M., et al., Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut*, 1996. 38(3): p. 362-364.
33. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347: 911–920.
34. Garg M, Lubel JS, Sparrow MP, Holt SG, Gibson PR. Review article: vitamin D and inflammatory bowel disease established concepts and future directions. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 324–344.
35. Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1451–1459.
36. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000; 130: 2648–2652

37. Koutrobakis IE, Ulachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis; results of a meta-analysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol* 2000;95(1):171-76.
38. Hlavaty T, Toth J, Koller T, Krajcovicova A, Oravcova S, Zelinkova Z, Huorka M. Smoking, breastfeeding, physical inactivity, contact with animals, and size of the family influence the risk of inflammatory bowel disease: A Slovak case-control study. *United European Gastroenterology Journal* 2013;1(2):109-19.
39. Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3167-3182.
40. Van Eeden SF, Tan WC, Suwa T, Mukae H, Terashima T, Fujii T, et al. Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM(10)) *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 826-830.
41. Yi-Zhen Zhang ve Yong-Yu Li. İnflammatory bowel disease: Pathogenesis *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 7 ; 20 (1) : 91-99 . doi : 10.3748 / wjg.v20.i1.91
42. Cobrin GM, Abreu MT. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunol Rev* 2005; 206: 277-295.
43. Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunol Rev* 2005; 206: 296-305.
44. Geremia A, Jewell DP. The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 223-237.
45. Hendrickson, B.A., R. Gokhale, and J.H. Cho, Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clinical microbiology reviews*, 2002. 15(1): p. 79-94.
46. Wallace, K.L., et al., Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2014. 20(1): p. 6.
47. Van Driel, I.R. and D.K. Ang, Role of regulatory T cells in gastrointestinal inflammatory disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2008. 23(2): p. 171-177.
48. Sun, X., et al., A critical role of CD30 ligand/CD30 in controlling inflammatory bowel diseases in mice. *Gastroenterology*, 2008. 134(2): p. 447-458. e3.
49. Hueber, W., et al., Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, doubleblind placebo-controlled trial. *Gut*, 2012. 61(12): p. 1693-1700.
50. Powrie, F. and R.L. Coffman, Cytokine regulation of T-cell function: potential for therapeutic intervention. *Immunol Today*, 1993. 14(6): p. 270-4.
51. Smith, K.M., et al., Oral tolerance. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 162(4 Pt 2): p. S175-8.
52. Papadakis, K.A. and S.R. Targan, Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med*, 2000. 51: p. 289-98.
53. Wakefield, A.J., et al., Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease. *J Med Virol*, 1993. 39(4): p. 345-53.

54. Davis, R.L., et al., Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control study from the Vaccine Safety Datalink project. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001. 155(3): p. 354-9.
55. Fiocchi, C., Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*, 1998. 115(1): p. 182-205.
56. MacDonald, T.T., Effector and regulatory lymphoid cells and cytokines in mucosal sites. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1999. 236: p. 113-35.
57. Sturm, A. and C. Fiocchi, Life and death in the gut: more killing, less Crohn's. *Gut*, 2002. 50(2): p. 148-9.
58. Von Lampe, B., et al., Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in colon mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 2000. 47(1): p. 63-73.
59. D'Haens, G., et al., Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol*, 1997. 92(8): p. 1275-9.
60. Allison, M.C., et al., The value of rectal biopsy in distinguishing self-limited colitis from early inflammatory bowel disease. *Q J Med*, 1987. 65(248): p. 985-95.
61. Eaden, J.A., K.R. Abrams, and J.F. Mayberry, The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*, 2001. 48(4): p. 526-35.
62. Ullman, T., R. Odze, and F.A. Farraye, Diagnosis and management of dysplasia in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Inflamm Bowel Dis*, 2009. 15(4): p. 630-8.
63. Odze, R.D., Adenomas and adenoma-like DALMs in chronic ulcerative colitis: a clinical, pathological, and molecular review. *Am J Gastroenterol*, 1999. 94(7): p. 1746-50.
64. Desreumaux, P., et al., Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1999. 117(1): p. 73-81.
65. D'Haens, G., et al., Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol*, 1997. 92(8): p. 1275-9.
66. Allison, M.C., et al., The value of rectal biopsy in distinguishing self-limited colitis from early inflammatory bowel disease. *Q J Med*, 1987. 65(248): p. 985-95.
67. Eaden, J.A., K.R. Abrams, and J.F. Mayberry, The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*, 2001. 48(4): p. 526-35.
68. Rickert, R.R. and H.W. Carter, The "early" ulcerative lesion of Crohn's disease: correlative light- and scanning electron-microscopic studies. *J Clin Gastroenterol*, 1980. 2(1): p. 11-9.
69. Pimentel, M., et al., Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 2000. 95(12): p. 3458-62.

70. Rao, S.S., C.D. Holdsworth, and N.W. Read, Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut*, 1988. 29(3): p. 342-5.
71. Sandle, G.I., et al., Cellular basis for defective electrolyte transport in inflamed human colon. *Gastroenterology*, 1990. 99(1): p. 97-105.
72. Rao, S.S., et al., Studies on the mechanism of bowel disturbance in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1987. 93(5): p. 934-40.
73. Rachmilewitz, D., Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ*, 1989. 298(6666): p. 82-6.
74. Seo, M., et al., Evaluation of disease activity in patients with moderately active ulcerative colitis: comparisons between a new activity index and Truelove and Witts' classification. *Am J Gastroenterol*, 1995. 90(10): p. 1759-63.
75. Munkholm, P., Crohn's disease--occurrence, course and prognosis. An epidemiologic cohort-study. *Dan Med Bull*, 1997. 44(3): p. 287-302.
76. Baker, W.N. and G.J. Milton-Thompson, The anal lesion as the sole presenting symptom of intestinal Crohn's disease. *Gut*, 1971. 12(10): p. 865.
77. Buchmann, P. and J. Alexander-Williams, Classification of perianal Crohn's disease. *Clin Gastroenterol*, 1980. 9(2): p. 323-30.
78. Wagtmans, M.J., et al., Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 1997. 92(9): p. 1467-71.
79. D'Haens, G., et al., The natural history of esophageal Crohn's disease: three patterns of evolution. *Gastrointest Endosc*, 1994. 40(3): p. 296-300.4
80. Heuschkel, R.B., et al., Imbalance of stromelysin-1 and TIMP-1 in the mucosal lesions of children with inflammatory bowel disease. *Gut*, 2000. 47(1): p. 57-62.
81. Stephen B, Hanauer MD, Sandborn W. Management of Crohn's Disease in Adults. *The Amerikan Journal of Gastroenterology* 2001;96(3):635-64.
82. Demir N, Erzin YZ. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Klinik Belirtiler. *Güncel Gastroenteroloji*. 2014;18(4).
83. Sands BE. From symptom to diagnosis: Clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1518-32.
84. Vadlamudi N, Alkhouri N, Mahajan L, Lopez R, Shen B. Ileoscopy via stoma after diverting ileostomy: A safe and effective tool to evaluate for crohn's recurrence of neoterminal ileum. *Dig Dis Sci*. 2011;56(3):866-70.
85. Schwartz, D.A., et al., The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*, 2002. 122(4): p. 875-880

86. Schreiber, S., et al., Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, 1996. 334(10): p. 619-23.
87. Harvey, R.F. and J.M. Bradshaw, A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*, 1980. 1(8167): p. 514.
88. Gasche, C., et al., A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*, 2000. 6(1): p. 8-15.
89. Veloso, F.T., J. Carvalho, and F. Magro, Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*, 1996. 23(1): p. 29-34.
90. Gravallese, E.M. and F.G. Kantrowitz, Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 1988. 83(7): p. 703-9.
91. Wakefield, A.J., et al., Granulomatous vasculitis in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 1991. 100(5 Pt 1): p. 1279-87.
92. Ghosh, S., et al., Low bone mineral density in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis, at diagnosis. *Gastroenterology*, 1994. 107(4): p. 1031-9.
93. Lebowitz, M. and O. Lebowitz, Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 1998. 4(2): p. 142-8.
94. Lisciani, D., et al., Prevalence of oral lesions in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 1996. 91(1): p. 7-10.
95. Hackzell-Bradley, M., M.A. Hedblad, and E.A. Stephansson, Metastatic Crohn's disease. Report of 3 cases with special reference to histopathologic findings. *Arch Dermatol*, 1996. 132(8): p. 928-32.
96. Hopkins, D.J., et al., Ocular disorders in a series of 332 patients with Crohn's disease. *Br J Ophthalmol*, 1974. 58(8): p. 732-7.
97. İnflamatuvar barsak hastalıklarında ekstraintestinal bulgular. Türkiye İnflamatuvar barsak hastalıkları derneği (Erişim tarihi 30.04.2017). (www.ibhd.org.tr/sub/pdf/eks.pdf)
98. By James K. Stoller - The Cleveland Clinic Intensive Review of Internal Medicine: 5th (fifth) Edition, part 56, page: 691- 692
99. McKee, A.L., et al., Severe interstitial pulmonary fibrosis in a patient with chronic ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 1983. 78(2): p. 86-9.
100. Mahmud, N., et al., Increased prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase C677T variant in patients with inflammatory bowel disease, and its clinical implications. *Gut*, 1999. 45(3): p. 389-94.
101. Weber, P., F. Seibold, and H. Jenss, Acute pancreatitis in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*, 1993. 17(4): p. 286-91.

102. Barthelet, M., et al., Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease: true or coincidental association? *Am J Gastroenterol*, 1999. 94(8): p. 2141-8.
103. Hegnhoj, J., et al., Pancreatic function in Crohn's disease. *Gut*, 1990. 31(9): p. 1076-9.
104. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F. Smoking cessation and the course of Crohn's disease; an intervention study. *Gastroenterology* 2001;120:1093-99.
105. Quinton, J.F., et al., Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut*, 1998. 42(6): p. 788-91.
106. Sutton, C.L., et al., Familial expression of anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies in affected and unaffected relatives of patients with Crohn's disease. *Gut*, 2000. 46(1): p. 58-63.
107. Vasilaiuskas, E.A., et al., Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. *Gut*, 2000. 47(4): p. 487-96.
108. Forcione, D.G., et al., Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody (ASCA) positivity is associated with increased risk for early surgery in Crohn's disease. *Gut*, 2004. 53(8): p. 1117-22.
109. Odes HS, Fich A, Reif S. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1717-21.
110. Tözün N, Atuş Ö. İltihabi Barsak Hastalıkları. In: Memik F, Ed. Klinik Gastroenteroloji. Bursa: Nobel ve Güneş Kitabevi, 2004:448-61.
111. Podolsky, D.K., Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, 2002. 347(6): p. 417-29.
112. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. Cerrahpaşa İç Hastalıkları, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005:819-27.
113. Charron, M., C. Di Lorenzo, and S. Kocoshis, Are 99mTc leukocyte scintigraphy and SBFT studies useful in children suspected of having inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol*, 2000. 95(5): p. 1208-12.
114. Hussain, S.M., et al., Clinical and MR imaging features of cryptoglandular and Crohn's fistulas and abscesses. *Abdom Imaging*, 2000. 25(1): p. 67-74.
115. Sahai, A., et al., Percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: short and long-term outcome. *Am J Gastroenterol*, 1997. 92(2): p. 275-8.
116. Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet* 2002;359:62-9.
117. Çavuşoğlu H. İnflamatuvar Barsak Hastalığı. In: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S, Eds. Temel İç Hastalıkları. 2. baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:1577-91.
118. Braunwald E, Kasper D, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Çeviri Prof Dr Y. Sağlıker), Nobel Tıp Kitabevi, 2004;2:1679-92.
119. Differential diagnosis of UC and CD, Harrison's Principles of Internal Medicine 20th Edition.

120. ÖKTEN A. Gastroenterohepatoloji, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001:189-211.
121. Lee JC. Predicting the course of IBD: light at the end of the tunnel? *Dig Dis* 2012; 30: 95–99.
122. Loftus, E.V., Jr., S.V. Kane, and D. Bjorkman, Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004. **19**(2): p. 179-89.
123. Sutherland, L. and J.K. MacDonald, Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(3): p. CD000543.
124. Cohen, R.D., et al., A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol*, 2000. 95(5): p. 1263-76.
125. d'Albasio, G., et al., Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol*, 1997. 92(7): p. 1143-7.
126. Mulder, C.J., et al., Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1996. 8(6): p. 549-53.
127. Present, D.H., et al., 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med*, 1989. 111(8): p. 641-9.
128. Connell, W.R., et al., Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut*, 1993. 34(8): p. 1081-5.
129. Su, C.G., et al., Azathioprine or 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease: do risks outweigh benefits? *Dig Liver Dis*, 2000. 32(6): p. 518-31.
130. Kirk, A.P. and J.E. Lennard-Jones, Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982. 284(6325): p. 1291-2.
131. Turunen, U.M., et al., Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*, 1998. 115(5): p. 1072-8.
132. Munkholm P. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35(3):360-2.
133. O'Donnell S, O'Morain CA. Therapeutic benefits of budesonide in gastroenterology. *Ther Adv Crohnic Dis*. 2010;1(4):177-86.
134. Sands BE. Therapy of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2000;118:68-82.
135. Tezel A. İnflamatuvar barsak hastalıklarında anti-TNF tedavilerin yeri ve uygulamada dikkat edilecek noktalar. *Güncel Gastroenteroloji* 2010; 14(4):193-7.
136. Valatas V, Vakas M, Kolios G. The value of experimental models of colitis in predicting efficacy of biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: 763–785.
137. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1947–1955.

138. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571–607.
139. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029–1035.
140. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 28–62.
141. Molnar T, Farkas K, Nyari T, Szepes Z, Nagy F, Wittmann T. Frequency and predictors of loss of response to infliximab or adalimumab in Crohn's disease after one-year treatment period - a single center experience. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 265–269
142. Steenholdt C, Al-Khalaf M, Brynskov J, Bendtzen K, Thomsen OO, Ainsworth MA. Clinical implications of variations in anti-infliximab antibody levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2209–2217.
143. Lee LY, Sanderson JD, Irving PM. Anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence, infusion reactions, immunosuppression and response, a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1078–1085.
144. Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, Yang M, Camez A, Pollack PF, et al. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 414–422.
145. Feagan BG, Coteur G, Tan S, Keininger DL, Schreiber S. Clinically meaningful improvement in health-related quality of life in a randomized controlled trial of certolizumab pegol maintenance therapy for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1976–1983.
146. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 85–95.
147. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1323–1332.
148. Leger OJ, Yednock TA, Tanner L, Horner HC, Hines DK, Keen S, et al. Humanization of a mouse antibody against human alpha-4 integrin: a potential therapeutic for the treatment of multiple sclerosis. *Hum Antibodies* 1997; 8: 3–16.
149. Juillerat P, Wasan SK, Fowler SA, Friedman S, Pabby VK, Coukas JA, et al. Efficacy and safety of natalizumab in Crohn's disease patients treated at 6 Boston academic hospitals. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2457–2463.
150. Flanagan ME, Blumenkopf TA, Brissette WH, Brown MF, Casavant JM, Shang-Poa C, et al. Discovery of CP-690, 550: a potent and selective Janus kinase (JAK) inhibitor for the treatment of autoimmune diseases and organ transplant rejection. *J Med Chem* 2010; 53: 8468–8484.
151. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 616–624.
152. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, McCarthy JT. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 504–514.
153. Poulou AC, Goumas KE, Dandakis DC, et al. Microproteinuria in patients with inflammatory bowel disease: is it associated with the disease activity or the treatment with 5-aminosalicylic acid? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 739–746.

154. Takemura T, Okada M, Yagi K, et al. An adolescent with IgA nephropathy and Crohn disease: pathogenetic implications. *Pediatr Nephrol* 2002;17:863-6.
155. Journal of Crohn's and Colitis, Volume 10, Issue 2, February 2016, Pages 226–235, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv138>
156. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:629-38.
157. Forshaw MJ, Guirguis O, Hennigan TW. IgA nephropathy in association with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2005;20:463-5.
158. World MJ, Stevens PE, Ashton MA, et al. Mesalazine-associated interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:614-21.
159. Bennett WM, DeMattos A, Meyer MM, et al. Chronic cyclosporine nephropathy: the Achilles' heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int* 1996;50:1089-100.
160. Chin G, Luxton G, Harvey J. Infliximab and nephritic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2824-6.
161. Columbel JF et al: The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 66:839, 2017.
162. Sandborn WJ: Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 367:12, 2012.
163. Muller AF Stevens PE McIntyre AS Ellison H Logan RF . Experience of 5-aminosalicylate nephrotoxicity in the United Kingdom . *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; 21 : 1217 – 24 .
164. Yoo YJ Chung SY Gu DH . A case of late onset acute tubulo-interstitial nephritis with infliximab and mesalazine treatment in a patient with Crohn's disease . *Korean J Gastroenterol* 2014 ; 63 : 308 – 12 .
165. Meys E Devogelaer JP Geubel A Rahier J Nagant de Deuxchaisnes C . Fever, hepatitis and acute interstitial nephritis in a patient with rheumatoid arthritis. Concurrent manifestations of azathioprine hypersensitivity . *J Rheumatol* 1992 ; 19 : 807 – 9 .
166. Bir K Herzenberg AM Carette S . Azathioprine induced acute interstitial nephritis as the cause of rapidly progressive renal failure in a patient with Wegener's granulomatosis . *J Rheumatol* 2006 ; 33 : 185 – 7 .
167. Popoola J Muller AF Pollock L O'Donnell P Carmichael P Stevens P . Late onset interstitial nephritis associated with mesalazine treatment . *BMJ* 1998 ; 317 : 795 – 7 .
168. Arend LJ Springate JE . Interstitial nephritis from mesalazine: case report and literature review . *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 550 – 3 .
169. Mario Tadic , Ivica Grgurevic, Mira Scukanec-Spoljar, Borka Bozic, Srecko Marusic, Ivica Horvatic, Kresimir Galesic; Acute interstitial nephritis due to mesalazine; [10.1111/j.1440-1797.2005.00376.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2005.00376.x)
170. Jeroen Heidt 1, Engelbert C M Ooms, Sjoerd D J van der Werf, J H Marc Groeneveld; Tubulo-interstitial nephritis in inflammatory bowel disease: extra-intestinal manifestation or drug toxicity? PMID: 20699041