



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TNF- α İNHİBİTÖRLERİ İLE TEDAVİ EDİLEN İNFLAMATUAR BAĞIRSAK
HASTALARININ LİPİD PROFİLLERİNDEKİ ETKİLENMENİN
ARAŞTIRILMASI – RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

Dr. Burcu BOZKURT BURGUCU

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2017



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TNF- α İNHİBİTÖRLERİ İLE TEDAVİ EDİLEN İNFLAMATUAR BAĞIRSAK
HASTALARININ LİPİD PROFİLLERİNDEKİ ETKİLENMENİN
ARAŞTIRILMASI – RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

Dr. Burcu BOZKURT BURGUCU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Enver DOLAR

BURSA – 2017

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	50
Bulgular.....	52
Tartışma ve Sonuç.....	60
Kaynaklar.....	66
Teşekkür.....	80
Özgeçmiş.....	81

ÖZET

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) klinik, endoskopik ve histopatolojik özelliklerine göre Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olarak iki grupta sınıflandırılmış non-enfeksiyöz, sistemik inflamatuvar bir hastalık grubudur. Kronik inflamatuvar hastalıklarda görülen sistemik inflamasyonun ateroskleroz gelişmesinde önemli rol oynadığını gösteren çok sayıda kanıt vardır ve ayrıca sistemik inflamatuvar hastalıklarda hastaların genel popülasyona göre kardiyovasküler mortalite riskinde artış görülmektedir. İBH'si olan hastalarda, subklinik erken ateroskleroz gelişme riski daha yüksektir. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) İBH'de inflamasyonun patogeneğinde merkezi bir role sahiptir. Ayrıca, anti-TNF- α inflamatuvar koşullarda lipid profilinde bozulmaya neden olabilmektedir.

Biz bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği'ne 2009-2016 yılları arasında başvuran, 18-65 yaş arasında, klinik, radyolojik, endoskopik ve histolojik kriterlere uygun olarak inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı almış ve anti-TNF tedavi (İnfliksımab veya Adalimumab) başlanması uygun görülmüş 52 (25 tanesi ülseratif kolit tanılı; 21 tanesi İnfliksımab tedavisi altında; 28'i kadın) hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL-C), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-C), trigliserid (TG) ve atherojenik indeks (AI) düzeylerini retrospektif olarak taradık. Hasta seçimi az üç doz İnfliksımab (0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg) veya üç doz Adalimumab (0. haftada 160 mg, 2. haftada 80 mg, 4. haftada 40 mg/2 hafta) almış hastalardan yapıldı. Çalışma sonucunda anti-TNF tedavinin (İnfliksımab veya Adalimumab) total kolesterol, trigliserid, HDL-C, LDL-C ve aterosklerotik indeksi etkilemediği görüldü.

Yapılan pek çok çalışmada TNF inhibitörlerinin kan lipid seviyelerine ve erken bir aterosklerotik prediktif belirteç olan atherojenik indeks (total kolesterol/HDL oranına) etkileri arasında tutarlı sonuçlar bulunamamıştır. Tüm bu verilerin ışığında, uzun vadeli bir takip periyodunda anti-TNF ile

tedavi edilen hastalardaki kardiyovasküler olayların prospektif büyük kohortlarda değeriendirilmesi uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Crohn hastalığı, Ülseratif kolit, İnfliksimab, Adalimumab, Kolesterol, Trigliserid.



SUMMARY

EVALUATION OF LIPID PROFILES IN PATIENTS TREATED WITH TNF- α INHIBITORS ON INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: RETROSPECTIVE STUDY

Inflammatory bowel disease (IBD) is a non-infectious, systemic inflammatory disease group classified into two groups according to the clinical, endoscopic and histopathological features; Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). There is a great deal of evidence that systemic inflammation in chronic inflammatory diseases plays an important role in the development of atherogenesis and systemic inflammatory disease has an increased risk of cardiovascular mortality compared to the general population. In patients with IBD, the risk of developing subclinical early atherosclerosis is higher. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) has a central role in the pathogenesis of inflammation in IBD. In addition, anti-TNF- α may cause deterioration of lipid profile in inflammatory conditions.

In this study, we diagnosed inflammatory bowel disease according to clinical, radiological, endoscopic and histological criteria between the ages of 18 and 65, who applied to Uludag University Medical Faculty Hospital Gastroenterology Science Department Policlinic between 2009-2016 and was treated with anti-TNF treatment (Infliximab or Adalimumab), we retrospectively analyzed total cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglyceride and atherogenic index levels before and after treatment in 52 (25 of them were ulcerative colitis; 31 of them were treated with Adalimumab; 28 of them were women) eligible patients. Patient selection was made from patients who received at least three doses of Infliximab (5 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks) or three doses of Adalimumab (160 mg/week followed by 80 mg/2 weeks and then 40 mg/2 weeks). As a result of this study, anti-TNF treatment (Infliximab or Adalimumab) did not affect total cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C and atherogenic index.

In many studies, there were no consistent results between the effects of TNF inhibitors on blood lipid levels and atherogenic index (the ratio of total cholesterol / HDL) which is an early atherosclerotic predictive marker. In the light of all these data, it may be appropriate to evaluate cardiovascular events in patients treated with anti-TNF in a long-term follow-up period in prospective large cohorts.

Key words: Crohn's disease, Ulcerative colitis, Infliximab, Adalimumab, Cholesterol, Triglyceride.



GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları; gastrointestinal kanalın etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen, alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden, bağırsak dışı tutulum da gösterebilen kronik bir hastalık grubudur. Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı olarak klinik seyir ve aynı tedavi yöntemlerine cevap vermeleri açısından benzerlik gösteren iki klinik tablodan oluşmaktadır. Hastaların %10-15'inde ÜK ve CH arasında ayırım yapılamayıp bu durum indetermine kolit (mikst tip İBH) olarak adlandırılmaktadır (1,2).

İBH genellikle ilk pikini 2.-3. dekatta yapmakta ve erişkinleri yaşamlarının en verimli oldukları döneminde etkilemekte, ülke ekonomisine, sağlık giderleri, iş gücü kaybı gibi ağır maliyetler yüklemektedir. İkinci pikini ise 5.- 6. dekatta yapmakta ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir komorbidite nedeni olarak ortaya çıkmaktadır (3-5).

Etyopatogenez net olarak halen ortaya konamamış olmasına rağmen; çevresel, immünolojik, genetik, mikrobiyolojik ve psikolojik faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir. Her iki hastalığın da genetik olarak duyarlı bir kişide, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı oluşan, aşırı ve düzensiz bir immun yanıt sonucunda geliştiğine inanılmaktadır. İBH'nin karakteristik patolojisinin oluşmasında proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulması önemli bir etkidir. Başta makrofaj kökenli IL-1 ve TNF- α olmak üzere, IL-6, IFN- γ , IL-13, IL-5 gibi birçok proinflamatuvar sitokin inflamasyonun organize bir şekilde ilerlemesini sağlamaktadır. TNF- α 'nın patogeneizde önemli rol oynaması göz önünde bulundurularak hastalığın tedavisinde de TNF- α inhibitörlerinin kullanımı günümüzde giderek yaygınlaşan bir tedavi modalitesi olarak karşımıza çıkmaktadır (6).

ÜK kolon mukozasının hastalığı olup, her zaman rektumdan başlar ve iyi tedavi edilmez ise proksimal kolona doğru yayılım gösterir. Başlıca klinik bulgusu kanlı mukuslu dışkılamadır. CH ise ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal kanalı atlamalı olarak tutabilir, en sık yerleşim bölgesi

ileokolonik bölgedir. Klinik bulgu olarak son derece heterojen olup, temelinde yatan patolojik davranışa göre (örneğin; inflamatuvar, striktüran, fistülizan) değişiklikler gösterir. Ancak ana klinik bulgular karın ağrısı, ateş, kanlı diyare ve fistüllerdir (7).

İBH tanısı konmadan önce ayırıcı tanı geniş kapsamlı olarak yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda, enfeksiyöz nedenler öncelikle akılda tutulmalıdır. Çünkü verilecek İBH tedavisi ile altta yatan enfeksiyöz tablo ölümcül boyutlara ulaşabilmektedir. Enfeksiyöz ajanlar olarak; campylobacter, shigella, salmonella, mikobakterium, sitomegalovirus, parazitler için kültür ve gaita incelemeleri yapılmalı; serolojik testler çalışılmalıdır. Tüberküloz; özellikle Crohn hastalığını ile ayırıcı tanısı yapılması gereken önemli bir hastalıktır. Bunun dışında radyasyon koliti, iskemik kolit, kollajenöz kolit, divertiküler kolit, ilaçla bağlı kolit (özellikle NSAİİ, retinoik asit, ipilimumab, mikofenolat mofetil), çölyak hastalığı, irritabl bağırsak sendromu, graft versus host hastalığı, soliter rektal ülser sendromu, laktoz intoleransı ayırıcı tanıda göz önüne alınmalıdır. Ayırıcı tanıda öncelikle hastanın anamnezi ve fizik muayenesi değerlidir. İBH tanısında, altın standart bir yöntem olmaması nedeniyle, klinik belirti ve bulgular, görüntüleme yöntemleri birlikte değerlendirilmelidir.

Hastalık tanısı konduktan sonra klinik olarak sınıflandırma yapılarak sınıflandırmaya göre tedavi seçenekleri planlanmalıdır. En sık kullanılan sınıflandırma yöntemleri Crohn hastalığı için Crohn Disease Activity Indeks (CDAI), Ülseratif Kolit için Mayo kliniğin ülseratif kolit aktivite skorlamasıdır (8).

Hastalığın tedavisinde kullanılan ajanlar; 5-aminosalisilat (5-ASA), antibiyotikler, kortikosteroidler, immünomodülatörler (6-merkaptopürin, Azatiopürin) ve biyolojik ajanlar (İnfliksımab, Adalimumab, Certolizumab pegol, Golimumab, Vedolizumab ve Natalizumab) olarak kategorilere yer alır. Seçilen spesifik medikal tedavi hastalığın yerleşimine, özelliklerine (penetran, darlıklar seyreden ve fistülize edici hastalıklar) ve hastalığın ciddiyetine göre olmalıdır. Destekleyici medikal terapide antidiaretik ve antispazmodik ilaçlar kullanılabilir. Bu hastalıkların etyopatogenezi aydınlatıldıkça tedavi

seçeneklerimiz giderek artmış, tedavimizin başarısı yükselmiştir. Daha önceleri tedavi amaçları hastanın klinik yakınmalarını azaltmak/ortadan kaldırmak ve remisyonda tutmak iken biyolojik ajanların tedavide kullanılmasıyla birlikte günümüzde İBH tedavisindeki amacımız steroidsiz remisyon, endoskopik düzelme, barsak hasarının azaltılması ve komplikasyonların (striktür, fistül, abse vb) engellenmesi olarak değişmektedir (9).

İBH hastalarında vücut kütle indeksi, lipidemi, diyabet, obezite ve hipertansiyon gibi klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin yaygınlığı genel popülasyondan nispeten daha düşüktür (10,11). Ancak, İBH hastalarında kalp hastalığı riski daha yüksektir (12,13). İBH patogenezinde rol oynayan hücreler ve sitokinler aterosklerozun gelişimini ve ilerlemesini artırmaktadır. Düşük hastalık aktivitesinin sağlanması KV olay riskini azaltmak için önemlidir. Tüm İBH'li hastalarda risk belirlemesi yapılmalı ve tedavi değişikliğinde bu riskler yeniden gözden geçirilmelidir. Hastalık aktivitesinin sıkı kontrolü ile birlikte, farmakolojik ve non-farmakolojik tedavilerle KV risk faktörleri azaltılmalıdır (14).

İBH tedavisinde kullanılan TNF- α inhibitörleri ile ilgili çalışmalarda TNF- α inhibitörlerinin lipid düzeyine etkileri çelişkili iken atherojenik indeksi (Total kolesterol/HDL-C) değıştirmediği görölmüştür. Biz bu çalışmamızda 2009-2016 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği'nde takipli inflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı, ülseratif kolit) tanıılı hastalardan TNF- α inhibitörü (İnflksimab, Adalimumab) tedavisi kullanan hastaların tedavi sonrasında serum lipid düzeylerini ve atherojenik indekslerini retrospektif olarak değeriendirmeyi amaçladık.

1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

1.1. Tanım

İnflamatuvar barsak hastalıkları; gastrointestinal kanalın çeşitli bölge ve katmanlarını tutabilen; alevlenme ve remisyonlarla seyreden; kronik, non-

enfeksiyöz, inflamatuvar hastalıklarıdır. Klinik prezentasyon, endoskopik görünüm ve histopatolojik özelliklerine göre Crohn hastalığı ve ülseratif kolit olarak iki ana gruba ayrılır. %10-15 oranında net olarak ayıramayıp indetermine kolit olarak tanımlanır.

Crohn hastalığı ilk kez 1623 yılında Alman cerrah Wilhelm Fabry tarafından görülmesine rağmen, daha sonra Amerikalı araştırmacı Burril B. Crohn tarafından tanımlanıp isimlendirilmiştir (1,2). Ülseratif koliti ise 1859 yılında İngiliz araştırmacı Sir Samuel Wilks tanımlamıştır (15).

1.2. Epidemiyoloji

İnflamatuvar barsak hastalığı sıklığı coğrafi bölgelere, etnik gruplara, yaşa ve gelişmişlik düzeyine göre farklı dağılımlar göstermektedir. CH ve ÜK'nin küresel dağılımı benzerdir. Her ikisi de Kuzey Amerika, Birleşik Krallık ve İskandinavya'da Güney Avrupa, Asya ve Afrika'dan daha sık görülür.

Kuzey bölgelerinde, hatta ülkeler bazında değerlendirildiğinde bile hem CH hem de ÜK insidans oranlarında kuzeyden güneye doğru gidildikçe azalma görülmektedir. (16-18). Yalnız, bu yüksek insidans oranları son on yıllarda plato yapmaya başlamışken, düşük insidansa sahip Güney Avrupa, Asya ve birçok gelişmekte olan ülkelerde oranlar yükselmeye devam etmektedir.

Dünyada Crohn hastalığı insidansı 4-7/100000, prevalansı 100-200/100000 olarak bildirilmektedir. Ülseratif kolitin insidansı 7-15/100000, prevalansı ise 150-250/100000 olarak bildirilmektedir (19). Türkiye'de İBH Derneği veri tabanına göre, CH prevalansı 47/1000, ÜK prevalansı 79/1000 olarak bildirilmiştir (20).

İBH etnik köken olarak Yahudilerde daha fazla görülmektedir. Ayrıca siyahi ve hispanik popülasyonlarında İBH görülme sıklığı beyazlardan daha düşüktür (21).

Sosyoekonomik olarak gelişmiş toplumlarda insidansta hafif bir artış olduğu göze çarpmaktadır. Özellikle kentsel alanlarda, kırsal alanlara göre insidansta belirgin artış görülmektedir. Bu farkın, gelişmişlikle paralel olarak yaşam tarzının batılılaşması ve sanitasyon koşullarında düzelme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

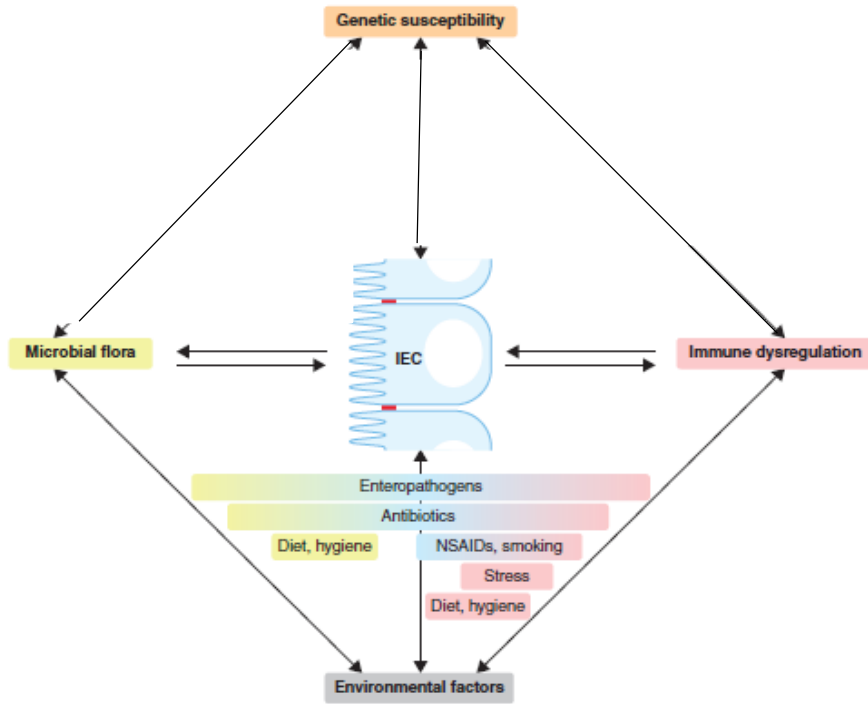
İBH görölme sıklığı, 20-29 yaş arasında pik yapar. 60-80 yaş arasında ikinci kez pik görülebilmekle birlikte ileri yaşta ortaya çıkan hastalık daha hafif seyredebilmektedir. Erkek ve kadın oranı CH ve ÜK için benzer olmakla birlikte bazı verilere göre CH kadınlarda, ÜK ise erkeklerde daha sıktır (3-5).

1.3. Etyopatogeneze

Günümüzde hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığı için patogeneze neyin suçlu olduğu net olarak ortaya konmuş değildir ve bu konuda birçok hipotez mevcuttur. Patogeneze çevresel, immünolojik, genetik, mikrobiyolojik ve psikolojik faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir. Bu iki hastalık da patogenezinde ortak yollara sahiptir ve genetik olarak duyarlı bir konakta bağırsakta bulunan normal komensal mikrobiyotaya ait antijenik komponentlere karşı düzensiz bir mukozal immün yanıtın türemiştir. Konağın genetik kompozisyonu, mukozal immün yanıt (epitel bariyeri ile ilişkili olanlar dâhil) ve komensal mikrobiyota arasındaki bu üçlü ilişki ve etkileşim; muhtemelen inflamatuvar bağırsak hastalığı yaşam boyu gelişme riskini belirleyen belirli çevresel faktörler tarafından etkilendiğinde hastalık ortaya çıkmaktadır (22).

Epidemiyolojik veriler göz önünde bulundurularak, İBH etyopatogenezinde çevresel faktörlerin ve genetik yatkınlığın önemli bir yeri olduğu söylenebilir (23).

Önceleri hastalığın etyopatogenezinde başlıca, listeria monositogeneze, klamidya, mikobakteriumlar, retrovirüsler gibi çeşitli mikroorganizmaların rol oynadığı düşünülmüştür. Ancak kanıtlanamamıştır. Son zamanlarda en kabul gören görüş, hastalığın mukozal bariyer sistemindeki bozulma sonucu, normal flora ile immün sistemin sürekli ve uygunsuz bir şekilde uyarılmasıdır. Hem mukozal immün sistem cevabındaki bozulma hem de mukozanın koruyucu bariyer fonksiyonunun hasarlanması uygunsuz cevaba neden olmaktadır. Uygunsuz immün cevap, hastalığın aktivasyonunda ve devamlılığında rol oynamaktadır (24).



Şekil-1: inflamatuvar bağırsak hastalıklarının etyopatogenezi. IEC;intestinal epitel hücreleri, NSAID; non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar.

1.3.1. Genetik Faktörler

İBH epidemiyolojisi hastalığın etyopatogeneziinde genetik faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir. Örneğin; farklı toplumlarda İBH görülme sıklığının farklı olması genetik yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir. İnflamatuvar barsak hastalığında gösterilmiş en önemli risk faktörleri pozitif aile hikâyesidir (25). Birinci derece akrabalarında İBH olan kişilerde, İBH riski normal popülasyondan 3-20 kat daha yüksektir. Bir ebeveynde İBH varsa, risk %10'dur. Eğer her iki ebeveynde İBH varsa 28 yaşına kadar hastalık oluşma riski %36'dır. İBH tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine oranla daha sık görülmektedir. CH'da eş hastalanma oranı tek yumurta ikizlerinde %30-67 iken, çift yumurta ikizlerinde %4'tür. ÜK'te tek yumurta ikizlerinde eş hastalanma oranı %13, çift yumurta ikizlerinde oran %2'dir (26). Pozitif aile hikâyesi olan İBH'lı hastalarda hastalık başlangıç yaşı daha erken olduğu gibi ayrıca tutulum yeri, klinik seyir, tedaviye yanıtı gibi klinik özellikler bakımından da benzerlikler gösterir (27). Bir çalışmada; CH'li ebeveynlerden doğan CH'li 57 çocuğun 48'inde gelişen semptomların ebeveynlerindeki hastalık başlangıcından 16 yıl daha önce geliştiği görülmüştür (28).

Spesifik genler; fareler deneylerinde yapılan genetik değişikliğin İBH benzeri klinik tabloya yol açmasına rağmen insanlardaki 160 ayrı lokustaki genetik değişikliğin sadece ılımlı bir İBH benzeri tabloya yol açtığı, hastalık tablosu oluşturmadiğı görölmüştür. Bu da İBH fenotipine birçok lokustaki toplam etkilenmenin yol açtığını desteklemektedir (29,30). Genom tarama çalışmaları- ki GWAS (genome-wide association studies) bunlar arasında en dikkate değer olanıdır- hem ÜK hem de CH ile ilişkili olan 160'ın üzerinde lokus saptamıştır. Bu lokuslar aynı zamanda %70'in üzerinde bir oranla ankilozan spondilit, psöriazis, çölyak hastalığı gibi otoimmün kökenli diğer hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur. (31,32). Çocuklarda yapılan benzer çalışmalarda da yetişkinlerdeki İBH riski ile ilişkili olan genlerin benzer şekilde çocuklarda da görüldüğü tespit edilmiştir. (33).

Sitoplazmadaki mikrobiyal ürünleri tanımlayan intraselüler doğal bağışıklık yolakları: 16. Kromozom üzerindeki IBD1 geni NOD2 (nucleotid oligomerisation domain 2 / CARD15) proteinini kodlamaktadır. NOD2 proteini makrofajların üzerinde eksprese olmaktadır. Bakteriyel lipopolisakkaridler için sitozolik bir taşıyıcı reseptör gibi davranmakta; hücre içi endotoksinlere bağlanarak mikrobiyal antijenlere olan immün yanıtı belirlemekte ve nükleer faktör kappa beta aktivasyonuna yol açmaktadır. Nükleer faktör kappa beta aktivasyonu da makrofajların apoptozisini arttırmakta ve inflamatuvar sitokinleri artmasına neden olmaktadır. IBD1 geni üzerinde meydana gelen mutasyonlar doğal immunitiyi bozarak daha çok mikrobiyal ajanın subepitelyal alana geçmesine ve edinsel bağışıklık sisteminin kontrolsüz aktivasyonu yoluyla immün aracılıklı hasarın ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Bu mutasyon klinik olarak erken başlangıçlı hastalık, ileal Crohn hastalığı ve striktir gelişimi açısından suçlanmaktadır. 186 çocuk üzerinde yapılan prospektif kohort çalışmada erken başlangıçlı Crohn hastalığı ile başvuran hastalarda NOD2 mutasyon oranı %42 olarak saptanmıştır. Yine NOD2 geninin her iki kromozmunda allelik varyantlar bulunan hastalar bulunmayanlara oranla 40 kat daha fazla CH'ye yakalanma riski ortaya konmuştur (34-36). NOD2/CARD15 proteini geni (IBD1 geni) %100 gen ekspresyonu olan bir gen değildir. Gen penetransının %1'in altında olması,

hastalığın gelişiminde çevresel faktörlerin çok önemli rolü olduğunu göstergesidir (37).

Otofaji yolağı: CH gelişimi ile ilişkili birçok gen (ATG16L1, IRGM, ve LRRK), hücre içi organellerin geri dönüşümü ile ilişkili doğal bir homeostaz mekanizması olan otofaji yolağını düzenler. Bu yolak aynı zamanda hücre içi mikroorganizmaların temizlenmesine de katkıda bulunmaktadır. Ayrıca NOD2 proteini de otofaji yolağının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Tüm bunlar göz önünde bulundurularak bazı Crohn hastalarında otofaji yolağının defektif olduğunu düşünülmektedir (38).

Kazanılmış bağışıklığı düzenleyen yolaklar: IL-17 ve IL-23 reseptör yolaklarını regüle eden kazanılmış bağışıklık genleri (örneğin; IL23R, IL12B, STAT3, JAK2, TNFSF15 ve TYK2) İBH riski ile ilişkilidir. Bu risk hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığı için geçerlidir. IL-23 reseptörü aktive miyeloid ve T lenfosit hücreleri üzerinde eksprese edilir ve Th17 cevabının sürdürülmesinde gereklidir. Th17'nin anahtar sitokini olan IL17 hem inflamatuvar bağırsak hastalıklarında, hem de deneysel T hücre aracılığıyla oluşturulan kolit modellerinde yüksek miktarlarda bulunmuştur. Bu bulgu, IL-23'ün IFN gama ve IL-17 sitokinleri aracılığıyla mukozal inflamasyonun gelişmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Mukozadaki inflamatuvar dengede yol oynayan sitokin yolaklarının bulunması tedavi stratejilerinde önemli hedeflerin belirlenmesine yol açması bakımından öneme sahiptir. Hastalık oluşumunda sorumlu tutulan genlerden bazıları (örneğin; IL-10, STAT3, JAK2, and TYK2) aynı zamanda Crohn ve ülseratif kolit ile bağlantısı olan IL-10 immunoregülatuar yolağında da rol oynamaktadır.

Epitelyal fonksiyonları düzenleyen yolaklar: Epitelyal bariyerleri düzenleyen birçok genin (örneğin; OCTN2, ECM1, CDH1, HNF4A, LAMB1, and GNA12) İBH ile bağlantılı olarak bulunmuştur. Bunlar daha çok Crohn hastalığı ile karşılaştırdığında ülseratif kolit gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca Paneth hücre biyolojisini ya da endoplazmik retikulum gelişimini düzenleyen genlerin (örneğin; Xbp-1; Nod2, ATG16L1) Crohn hastalığı ile ilişkisi saptanmıştır (39-43).

Majör histokompatibilite kompleksi (MHC): İBH ile MHC lokusu arasındaki muhtemel ilişki birçok çalışma ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan ortaya çıkan ortak fikir HLA-DR2'nin daha çok ülseratif kolit ile bağlantılı olduğudur ve Japon hastalarda daha sıklıkla görüldüğüdür. Japon hastalarda Crohn hastalığının ekstraintestinal bulgularının HLA-A2, HLA-DR1 ve DQw5 pozitif hastalarda daha sık ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. GWAS'ta Japonlarda HLA-Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 haplotipinde olmanın Ülseratif kolit riskini arttırdığı fakat Crohn riskini azalttığı saptanmıştır (44). Son yapılan çalışmalarda Avrupa kökenli hastalarda HLA-DRB1'in İBH gelişiminde temel rol oynadığı saptanmıştır (45).

1.3.2. İmmünolojik Faktörler

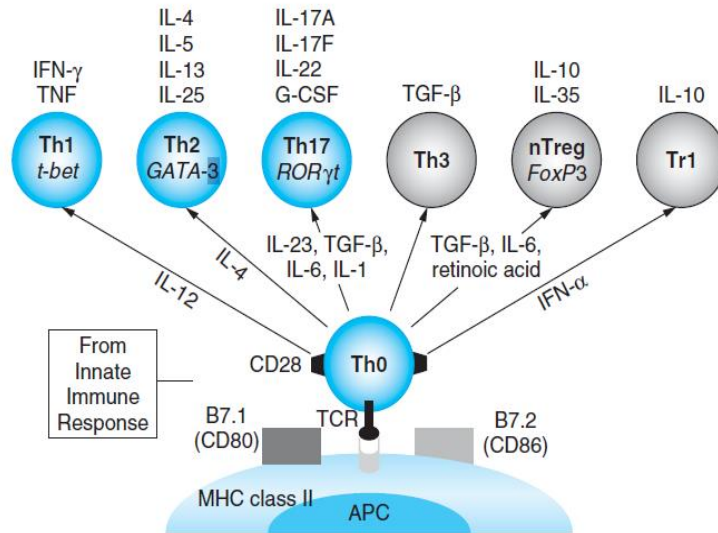
Gerekli besin maddelerinin emilimini gerçekleştirme sürecinde, insan bağırsaklarının zararsız gıda antijenleri ile bulaşıcı veya toksik ajanlar arasında ayırım yapması gerekmektedir. Konağın toksik ajanlardan korunması için, bağırsak etkili bir bariyere, doğuştan gelen ve kazanılmış bir bağışıklık sistemine ihtiyacı vardır. Etkili bariyer goblet hücreleri tarafından salgılanan üst yüzey mukusuyla, normal peristaltizmle ve çeşitli koruyucu faktörlerin (örneğin, antimikrobiyal proteinler, büyüme faktörleri) salgılanmasıyla birlikte sağlam bir bağırsak epiteline bağlıdır. Çalışmalar, goblet hücrelerinin mukus üretimindeki rollerine ilaveten, intestinal lümenin lamina propriadaki hücrelere antijenler gönderilmesinde de aktif olarak rol aldıklarını göstermektedir.

Sindirim sisteminin immün sistemi (Gut Associated Lymphoid Tissue -GALT) patojenleri ayırt ederek normal koşullarda organizmaya zarar veren patolojik düzeyde immün yanıt oluşturmamaktadır. Bu durum oral (mukozal) tolerans olarak isimlendirilir (46). Gastrointestinal kanalda Peyer plaklarının olduğu bölgede enterositlerden değişim göstermiş M hücreleri bulunmaktadır. M hücrelerinin bazolateral bölgesinde CD4+CD45RO lenfositler ve B lenfositleri vardır. Bu hücreler antijenlerin subepitelyal dokuya taşınmasında rol oynarlar. Lamina propriada ise T ve B lenfosit hücreleri, dentritik hücreler bulunmaktadır. Bu bölgedeki B lenfositlerinden salgılanan Ig A miktarı Ig

G'den çok daha fazladır. Salgısal Ig A'nın çeşitli mikroorganizmalarla ve moleküllerle etkileşime girerek onları nötralize ettiği bilinmektedir (47,48).

Mukozal immün sistemde efektör (proinflamatuvar) (Th1/Th2/Treg hücreleri) ve düzenleyici (antiinflamatuvar) hücreler arasındaki denge mukozal homeostazisi sağlamaktadır. Bu dengenin Th1/Th2 bozulması mukozal inflamasyona neden olur. Eğer farklılaşma Threg yönüne olursa immün yanıt azalarak söner (49).

Mukozal bariyeri geçen antijen öncelikle makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler tarafından karşılanır. Antijenik determinantlar, antijen sunan hücreler tarafından MHC ile T hücrelere sunulur. İBH etyopatogenezinde esas olarak rol oynayan hücreler, CD4+ T hücreleridir.



Şekil-2: T lenfosit hücrelerinin farklılaşması. IL, interlökin; TNF, tümör nekrozis faktör; IFN, interferon; Th, T helper; Tr, T regülatuar; G-CSF, granülosit koloni stimülan faktör; APC, antijen sunucu hücre.

CH'de esas baskın hücre tipi Tip 1 helper (yardımcı) T (Th1) hücreleridir. Th1 hücrelerinden salınan IFN-γ ile makrofajlar uyarılır. Uyarılmış makrofajlardan proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6 ve TNF-α salgılanması sonucunda ise inflamasyonun şiddeti artar. Sitokinlerin salgılanması ve inflamasyonun şiddetlenmesi ile nitrik oksit, prostoglandinler, prostosiklinler, lökotrienler ve serbest oksijen radikallerinde artış ortaya çıkar. TNF-α, ayrıca granülom oluşumunda rol oynayan bir sitokindir. Makrofajlardan salgılanan IL-12, IL-18, MIF (makrofaj migrasyon inhibitör

faktör) gibi sitokinler de Th1 hücrelerini yeniden uyararak kendi kendini uyaran (otokrin) inflamatuvar bir döngüyü başlatmış olurlar. Böylece inflamasyon ve doku hasarı giderek artar. Tüm bunlar sonucunda Th1 hücreleri; transmural granülatöz bir inflamasyonu tetiklemiş olurlar.

ÜK ise, atipik Tip 2 helper (yardımcı) T (Th2) yanıtında artış mevcuttur. ÜK patofizyolojisinde hem humoral hem de hücrel immünite rol oynar. Artan Th2 yanıtı; IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 yapımını uyarır. Th2 hücreleri ayrıca yüzeysel mukozal inflamasyonu uyarır. ÜK'te, atipik Th2 yanıtı nedeniyle, esas Th2 sitokini olan IL-4 yapımı azalırken, immünglobülin sentezinde artışa yol açan IL-5 yapımı artar. IgG seviyelerinde artış olur. Oluşan IgG, komplemanı ve fagositleri aktive eder. Bu artış nedeniyle, ÜK seyrinde daha çok otoantikor ilişkili immün yanıt gözlenir. Bu otoantikordardan biri olan p-ANCA (Antinötrofil sitoplazma antikor) ÜK'de %60-85 oranında pozitif bulunmaktadır (6).

NOD2 proteinini kodlayan IBH1 geninde ortaya çıkan mutasyonlar da antijen sunan hücrelerin uyarılması; Th1 ve Th2 farklılaşmasında fonksiyon kaybına yol açabilmektedir (50).

GALT sindirim kanalını antijenik uyarılara karşı korur. Antijenik uyarı ile lenfoid foliküllerdeki B lenfositlerden immünglobülin sentezlenmekte, interfolliküler mesafedeki T hücreler de antijen sunan hücreler tarafından sunulan antijenleri tanımakta, böylece primer immün yanıt sağlanmaktadır (51). Fakat GALT'ta immün yanıtta bozukluk olursa, kronik inflamasyon tetiklenmekte; kronik inflamasyonun tetiklenmesiyle de IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler artmaktadır (52). GALT'ta düzenlenme bozukluğu sonucu IBH ortaya çıkabilmektedir (53).

1.3.3. Mikrobiyal Flora

Gastrointestinal sistem insan vücudunun en büyük kommensal bakteri içeren alanıdır. Endojen kommensal mikrobiyata IBH patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır.

İnsanlar steril doğarlar. İlk kommensal mikrobiotalarını doğum esnasında doğum kanalından geçerken annelerinden alırlar ve sonrasında çevresel kaynaklarla floralarını geliştirmektedirler. Doğumdan sonraki ilk bir

yıl flora devamlı değişmektedir. Bakteri konsantrasyonları midede $<10^2$ cfu/ml, kolonda $>10^{12}$ cfu/ml'dir (54). Mikrobiota 3 yaşına kadar dışkı içerisinde 1000'den fazla tür barındıran 10^{12} cfu/g bir biyokütleye ulaşabilmektedir. Bu istikrarlı yapılanma yetişkin hayata kadar devam etmektedir ve kişiden kişiye değişim gösteren farklı türlerin kombinasyonu ile bireye özgün bir yapıya dönüşmektedir. Buna ek olarak, bağırsaklar arkealar, virüsler ve protistler de dahil olmak üzere diğer mikrobik canlıları da içermektedir. Mikrobiota organizmanın kritik ve sürdürülebilir bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. Bağırsak mikrobiotasının bileşiminin ve fonksiyonunun oluşturulması ve korunması konakçı (örn., Bağışıklık ve epitelyal hücreleri), çevresel (örn; Diyet ve antibiyotikler) ve genetik (örn; NOD2) faktörlerin kontrolü altındadır. Buna karşılık, mikrobiyotanın da, yapısal bileşenleri ve metabolik aktivitesi ile, epigenetik etkiler yoluyla konakçının epitelyal ve bağışıklık fonksiyonu üzerinde büyük etkileri mevcuttur. Erken yaşlarda mikrobiota oluşturulurken konak üzerindeki bu etkiler sonraki yaşlarda IBH riskinin belirlenmesinde özellikle önemli olabilmektedir. Mikrobiyota özgü bileşenler hastalığı teşvik edebilir veya hastalıktan koruyabilir. Hem ÜK hem de CH'ye sahip hastalardaki komensal bakteriler hastalık göstermeyen etkilenmemiş bireylerden belirgin biçimde farklıdır. Örneğin; enteroinvaziv ya da enteroadherent *Escherichia coli* varlığı hastalık oluşturabilmektedir. Ya da immün cevabı belirleyen ve/veya inflamasyonu engelleyen *Faecalibacterium prausnitzii* gibi mikro-organizmaların kaybedilmesi IBH riskini arttırmaktadır. Komensal mikrobiatadaki değişiklikler iltihaplanmanın bir sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedirler. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasını değiştiren ajanlar, örneğin metronidazol, siprofloksasin veya elementer diyetler, CH'yi iyileştirebilmektedirler. CH fekal transplantasyona cevap verebilir. Bu da lümen içeriğinin hastalığı etkileyebileceğini gösteren bir bulgu olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak, normal enterik florada dengenin bozulmasıyla birlikte, komensal veya patojen mikroorganizmalar, genetik olarak duyarlı kişilerde immün sistem tarafından anormal olarak

algılanmaktadır. Sonrasında, bu mikroorganizmalara karşı immüntoleransın kaybolması sonucu, artmış immün yanıt oluşmaktadır (55).

1.3.4. Çevresel Faktörler

İBH patogeneğinde çok çeşitli çevresel risk faktörleri rol oynamaktadır. Nonsteroid antiinflatuar ilaç kullanımı, oral kontraseptifler, sigara, diyet, anne sütü ile yeterince beslenememe, meslek, prenatal olaylar, hijyen, bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonlar, çocukluk çağı enfeksiyonları, psikolojik faktörler ve diğer çevresel faktörler İBH' nin ortaya çıkmasına veya alevlenmesine yol açabilmektedir (56).

İlaçlar; Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİ) ve oral kontraseptifler ile İBH arasında ilişki bulunduğı ileri sürülmüştür (57). NSAİ'ler mukozal geçirgenliğı arttırarak, koruyucu prostaglandinleri inhibe ederek, güçlü bir lökosit kemotraktanı olan lökotrien B4 düzeyini arttırarak kolonik inflamasyonun şiddetlenmesine neden olur (58). Oral kontraseptiflerin Crohn hastalığının rölatif riskini kontrol grubuna göre iki kat arttırdığı gözlenmiştir. Bununla birlikte etyolojik ilişki net değildir. Düşük doz oral kontraseptiflerin hastalığın aktivitesi üzerine olumsuz etkileri olmamakla birlikte Crohn hastalığında mevcut olan tromboemboli riskini artırabileceğı gösterilmiştir (59).

Sigara; İBH'nin sigara ile ilişkisi araştırılmış ve yapılan çalışmalar sonucunda sigara içimi ile Crohn hastalığı arasında pozitif bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca bu ilişkinin doza bağımlı olduğu gösterilmiştir. Sigara kullanan CH olgularının tedaviye yanıtı daha kötüdür ve cerrahi müdahale gereksimini artar. Sigaraya devam edilmesi hastalık sürecini uzatır. Ülseratif kolit için ise uzun süreli içicilik İBH riskini azaltmakta, mevcut sigara içiciliğı ise ülseratif kolite karşı koruyucu olmaktadır. Ülseratif kolit başlangıcı veya alevlenmeleri bazen sigarayı bırakma ile ortaya çıkmaktadır. Nikotin bantlarının kullanımı ile ülseratif kolitte sınırlı bir başarı sağlanmıştır. Nikotinin vasküler prostasiklin yapımını baskılayarak etki ettiği düşünülmektedir (60-62).

Sigara içme hem sistemik hem de mukozal bağıışıklığı etkilemekte hem doğal hem de adaptasyon sonucu oluşan bağıışıklık fonksiyonlarını

değiştirmektedir (2). T-helper (Th), T- supresör oranını T- supresör lehine çevirir, apopitozisi değiştirir, serum ve mukozal immunglobulin seviyelerini düşürür. ÜK olgularında sigara kullanımı mukozal mukus üretimini artırır, mukus yapısını düzelterek olumlu etki gösterir. CH olgularında ise intestinal kanalda Crohn hastalığında en erken görülen lezyon olan mikrotrombüs oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (63).

Diyet; Beslenme şeklinin İBH patogenezinde yer aldığı bilinmektedir. Analiz edilmiş diyetel risk faktörleri arasında, rafine şeker tüketiminin CH için bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (64). Taze meyve, sebze ve lif tüketimi, İBH riskini düşürüyor gözükürken, yağ alımının ÜK ile pozitif bir şekilde ilişkilendirildiği rapor edilmiştir (65). Bazı çalışmalarda temel besin değerlerine dayalı tedavi yaklaşımı, steroid ya da 5-aminosalisilatlarla göre daha az etkiliyken; CH için hem öncül hem adjuvan terapi olarak elementer diyetlerin faydalarını destekleyen deliller vardır (66). Ancak bu etki sadece izole ince barsak lokalizasyonlu, inflamatuvar karakterli ve çocukluk çağı CH'da daha belirgindir. ÜK olgularında aktif dönemde relatif bir laktaz yetersizliği ortaya çıkabilir; süt ve süt ürünlerine intolerans, diyarede artış görülebilir. İBH' lı hastalarda çeşitli nedenlerle ortaya çıkan malnütrisyon, özellikle Crohn hastalığını daha komplike bir hale getirmektedir (67,68). Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tanısı alanların bebeklik çağında anne sütü ile daha az beslendikleri tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada özellikle Crohn hastalığı saptananlarda çocukluk döneminde inek sütü alerjisinin daha yüksek olduğu (%8,5'e karşı %2,8) gösterilmiştir (69).

Coğrafi, sosyal, ekonomik, eğitim ve mesleki konum; Son yarım yüzyılda İBH'deki artma endüstrileşme ile yakından ilişkilidir. İBH insidansı Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha fazladır. En son gözlemler göstermiştir ki İBH'nın frekansındaki değişiklik kuzey, güney arasında daralmakta, güney bölgelerde artışa karşılık kuzey bölgelerde hasta sayısında stabilleşme oluşmaktadır (70). Geleneksel olarak İBH yüksek sosyoekonomik gruplar, beyaz yakalı çalışanlar, kapalı ortamlarda çalışanlarda daha fazla görülmektedir. Çocukluk döneminde yüksek sosyoekonomik şartlara sahip olan bireylerde enfeksiyonlardan korunma daha mümkün olmakta ve immun

sistem yeterince antijen ile karşılaşmamaktadır. Bu kişiler erişkin yaşa geldiklerinde kronik intestinal enflamasyonlara daha yatkın hale gelmektedirler. Ayrıca sedanter çalışanlarda İBH gelişme riski daha fazladır. İBH'nın 10-30, 50-70 yaşlarında arttığı saptanmıştır. İlk artış genetik yatkınlık, ikinci artış ise kronik maruziyet ve çevresel faktörlerle ilişkilidir. İBH eğitim düzeyi yüksek gruplarda daha fazla görülmektedir.

Stres; Stresin başlatma faktörü olmaktan çok İBH ataklarını tetikleyeceği düşünülmektedir. Uzun dönem stres klinik hastalık aktivitesinin şiddetlenmesi ile ilişkilendirilmiş fakat kısa dönem stresle hastalık aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. (71). Stres sonucu hastalık oluşumundaki spesifik mekanizma bilinmese de nöral, endokrin ve immun faktörlerin kompleks etkileşimine bağlı olduğu düşünülmektedir (72).

Apendektomi; Kohort çalışmaları ve meta analizlerde erken yaşta doğru tanıli apandisit için yapılan apendektomilerin ÜK başlamasında ve daha sonraki klinik seyrin hafif gidişinde etkili bulunmuştur. Hastalık başladıktan sonra yapılan apendektominin hastalığın klinik seyrine etkisi bilinmemektedir (73,74).

2. Ülseratif Kolit

2.1. Tanım

Ülseratif kolit, kolonun mukozal tabakası ile sınırlı inflamasyon ile karakterize; esas olarak rektumu tutan ve proksimale doğru ilerleyerek total kolite yol açabilen inflamatuvar bir bağırsak hastalığıdır. Arada sağlam alanların olmadığı tekrarlayıcı tutulum göstermektedir (7).

Ülseratif kolitte isimlendirme kolonun tutulum lokalizasyonuna göre yapılmaktadır. Rektuma sınırlı tutulumla proktit, orta sigmoid kolonun dâhil olduğu tutulumla distal kolit veya proktosigmoidit, splenik fleksuraya kadar olan kolonun tutulumuna sol taraflı ülseratif kolit, tüm kolonun tutulumuna ise pankolit denilmektedir. Pankolitte hastaların yaklaşık %10-20'sinde backwash ileit olarak adlandırılan terminal ileumun 1-2 cm'lik kısmının tutulumu görülebilmektedir.

Ülseratif kolit dört tip klinik ile karşımıza çıkar; 1) İlk ataktan sonra asemptomatik seyreden klinik tablo 2) Kronik intermittan tip: Remisyon ve alevlenmelerle seyreder. 3) Kronik devamlı tip: Devamlı hafif aktivasyon bulguları ile karakterizedir. 4) Akut fulminan tip: Şiddetli tek bir atak ile karakterizedir.

Ülseratif kolitte öncelikli semptom rektal kanama ile birlikte kanlı ve mukuslu diyaredir. Rektal kanama mukozal inflamasyon sonucunda dilate olmuş kapiller damarların hasarı sonucu oluşmaktadır.

Derin ileal ülserler, geniş ileal tutulum veya striktür ülseratif kolitte görmeye alışkın olduğumuz lezyonlar değildir. Rektum tutulumu ülseratif kolitte kural olmakla birlikte, medikal tedavide olan, özellikle topikal tedavi kullanan hastalarda atlamalı lezyonlar veya rektum korunmuş olarak görülebilmektedir. Bu Crohn hastalığının bir bulgusu değil, bir tedavi etkisi olarak kabul edilmelidir.

Crohn hastalığının aksine, ülseratif kolit sıklıkla akut veya subakut olarak görülür. Crohn hastalığı gibi ülseratif kolit de; devam eden klinik seyir, göreceli (veya tamamen) duraklama evreleri semptomatik hastalığın tekrar eden bölümlerindendir.

2.2. Semptom ve Bulgular

Ülseratif kolitte ortaya çıkan semptom ve bulgular hastalığın yaygınlığı ve inflamasyonun ciddiyetine göre değişkenlik göstermektedir. Aşkar rektal kanama ve tenesmus hemen hemen tüm hastalarda görülmektedir ve proktit hastalarında görülen tek semptom olabilirler. Proksimal kolon tutulumu olduğunda, hastalar sıklıkla ishal ve karın ağrısından şikâyet etmektedirler. Mide bulantısı ve kilo kaybı daha ağır hastalığı işaret eder. Şiddetli karın ağrısı veya ateş, şiddetli kolit veya toksik megakolonu düşündürmektedir (75).

Kolit- Ülseratif kolitli hastalar genellikle kanlı diare ile presente olmaktadır. Bağırsak hareketleri rektal inflamasyon sonucu sıklaşmıştır ve dışkı hacimce küçüktür. Eşlik eden semptomlar kolik karın ağrısı, urgency, tenezmus ve idrar kaçırma şeklindedir. Özellikle distal tutulumu olan hastalarda sıklıkla kan ve mukus atıncaya kadar kabızlık görülebilmektedir

(76). Belirtilerin başlangıcı ve semptomlar birkaç hafta içinde genellikle progresif olarak artar. Semptomların öncesinde rektal kanamanın haftalar veya aylar önce meydana geldiği kendini sınırlayan bir dönem olabilir.

Ciddi kanamalar- Kanama ülseratif kolitli hastaların %10'unda görülür. Masif kanamalar %3 oranında görülmekle birlikte acil kolektomi gerektirebilmektedirler (77).

Fulminan kolit ve toksik megakolon- Ülseratif kolitli hastalarda, günde 10'dan fazla dışkılamamanın olduğu; durdurulamayan rektal kanama, karın ağrısı, distansiyon, ateş ve anoreksi de dahil olmak üzere akut şiddetli toksik semptomların görüldüğü fulminan kolit gelişebilir. Fulminan kolitli hastalarda enflamatuvar sürecin mukozanın ötesine geçerek kolonun kas tabakalarını içine almasıyla toksik megakolon gelişme riski yüksektir. Toksik megakolon kolon çapı ≥ 6 cm veya çekum çapı > 9 cm ve sistemik toksisite varlığı ile karakterize bir tablodur (78,79).

Perforasyon- Perforasyon çoğunlukla toksik megakolonun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte, kronik ülseratif kolitli hastalarda daha önceki ataklara bağlı olarak oluşan skar oluşumu nedeniyle toksik megakolon yokluğunda da ortaya çıkabilir. Ülseratif kolitli hastalarda gelişen peritonit nedeni ile perforasyon sonucu mortalite %50 ye ulaşmaktadır (80).

Ülseratif kolitte semptomların ciddiyeti; kanlı ya da kansız günde dört ya da daha az dışkılama ile seyreden hafif hastalıktan şiddetli kramplar ve sürekli kanama ile seyreden günde 10'dan fazla dışkılamamanın görüldüğü şiddetli hastalığa kadar değişebilir.

Hastalık semptomlarına ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar eşlik edebilirler. Kan kaybı, kronik hastalık anemisi veya otoimmün hemolitik anemi nedeniyle demir eksikliğine bağlı anemi ve buna bağlı dispne ve çarpıntı olabilir.

Fiziki muayene genellikle hafif hastalıklı hastalarda normaldir. Orta ila şiddetli ülseratif kolitli hastalarda ateş, hipotansiyon, taşikardi ve solgunluk, abdominal hassasiyet olabilir. Rektal muayenede hematokezya görülebilir. Uzun süre diyare semptomu olan hastalarda; kas kaybı, subkutan yağ

dokusu kaybı ve kilo kaybı; ayrıca malnütrisyonu (hipoalbuminemiye) bağlı periferik ödem bulguları olabilir.

2.3. Sınıflama

Ülseratif kolitli hastalarda hastalığın ciddiyeti, tedavi yönetimi ve uzun vadeli sonuçların önceden tahmin edebilmesi açısından önemlidir. Hastalık aktivitesinin ciddiyeti, bir klinik hastalık aktivite endeksi kullanılarak objektif olarak ölçülebilir. Montreal sınıflamasında ülseratif kolit şiddeti; diyarenin sıklığı, sistemik semptomların ve laboratuvar anormalliklerinin varlığı gibi endekslere dayanarak ülseratif kolit şiddetini hafif, orta ve şiddetli olarak ayrılmaktadır;

Hafif - Hafif klinik hastalığı olan hastalar, kanlı veya kansız günde dört veya daha az dışkıları. Sistemik toksisite işaretleri yoktur ve normal bir eritrosit sedimentasyon hızına (ESR) sahiptirler. Hafif kramp tarzında karın ağrısı, tenezzus ve kabızlık dönemleri de yaygındır.

Orta - Orta derecede klinik hastalığı olan hastalarda cıvık ve kanlı dışkılar (günde 4'ten fazla). Kan transfüzyonuna gerek olmayan hafif bir anemi ve şiddetli olmayan karın ağrısı bulunur. Hastalarda düşük dereceli ateş de dâhil olmak üzere en az sistemik toksisite belirtileri görülür. Yeterli beslenme genellikle korunur ve kilo kaybı orta dereceli klinik hastalıkta görme beklediğimiz bir bulgu değildir.

Şiddetli - Şiddetli klinik bulguları olan hastalar sık, cıvık ve kanlı dışkılar (günde ≥ 6). Dışkılamaya şiddetli kramplar eşlik etmektedir. Ateş (sıcaklık $\geq 37,5$ ° C), taşikardi (HR ≥ 90 atım/dakika), anemi (hemoglobin $<10,5$ g/dL) veya yüksek ESR (≥ 30 mm/saat) gibi sistemik toksisite bulguları klinik tabloya hâkimdir. Hastaların hızlı kilo vermesi mümkündür (81).

Ülseratif kolitte atak esnasından başvuran hastaların çoğunda hafif derecede hastalık şiddeti vardır; hastaların yaklaşık %27'sinde orta şiddette hastalık vardır ve %1'inde başvuru sırasında ağır hastalık görülür (82-83).

Mayo puanlama sistemi hastalığın ciddiyetini değerlendirmek ve tedavi sırasında hastaları izlemek için de kullanılabilir (Tablo-1). Skorlar 0 ile 12 arasında değişirken yüksek puanlar daha ağır hastalığa işaret eder (8).

2.4. Değerlendirme

Ülseratif kolitten şüphelenilen bir hastanın değerlendirilmesi, diğer kolit nedenlerini dışlanması ile ülseratif kolit tanısını koymaya ve hastalığın yaygınlığını ve şiddetini belirlemeye yarar.

Tablo-1: Mayo Klinik Ülseratif Kolit Aktivite Skorlaması

Defekasyon sıklığı	
Normal sayıda dışkılama	0 puan
Normalden 1-2 daha fazla dışkılama	1 puan
Normalden 3-4 daha fazla dışkılama	2 puan
Normalden 5'ten daha fazla dışkılama	3 puan
Rektal Kanama	
Yok	0 puan
İnce çizgilenme şeklinde	1 puan
Çoğunlukla kan	2 puan
Tamamen kanlı dışkı	3 puan
Endoskopik Görünüm	
Normal ya da inaktif kolit görünümü	0 puan
Hafif aktivite (Eritem, azalmış vasküler patern, hafif frajilite)	1 puan
Orta aktivite (Belirgin eritem, vasküler paternin kaybı,	2 puan
Ağır aktivite (Spontan kanama, ülserasyonlar)	3 puan
Doktor Değerlendirmesi	
Normal	0 puan
Hafif	1 puan
Orta	2 puan
Şiddetli	3 puan

Tanı: Ülseratif kolit tanısı; dört haftadan uzun süren kronik ishal varlığı, endoskopik olarak aktif inflamasyonun gösterilmesi ve biyopside kronik değişiklikleri görülmesinden temel alır. Bu özelliklerin Ülseratif kolit için

spesifik olmaması sebebiyle tanı anamnez, laboratuvar tetkikleri ve kolonoskopi ile alınan biyopsi sonuçlarına göre diğer kolit nedenleri dışlanarak koyulabilmektedir.

Anamnez: Anamnezde diğer kolitleri için risk faktörleri öyküsü alınmalıdır. Paraziter enfeksiyonlar için endemik bölgelere yakın zamanlı seyahat öyküsü olan hastalar özellikle amebiasis açısından; yakın zamanlı antibiyotik kullanımı olan hastalar Clostridium difficile açısından; cinsel yolla bulaşan hastalıklar için riskli grupta olan hastalar Neisseria gonorrhoeae ve Herpes Simpleks'in neden olduğu proktit açısından akılda tutulmalıdır. Aterosklerotik hastalığı veya önceden geçirilmiş iskemik atakları olan hastalarda kronik kolonik iskemi görülebilmektedir. Karın/pelvik alana radyasyon öyküsü olan veya NSAİİ gibi ilaç kullanan hastalarda kolit oluşabileceği akla gelmelidir. Ayrıca bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu ülseratif koliti taklit edebilir.

Laboratuvar tetkikleri: Aktif hastalığı olan hastalarda genellikle kansızlık ve demir eksikliği görülmektedir. Hipoalbuminemi, kolonik protein kayıpları nedeniyle oluşmaktadır. Lökositoz, trombositoz, ESR ve CRP yüksekliği sistemik inflamasyonun spesifik olmayan belirteçleridir. Hastalık şiddetini değerlendirmek için kullanılmaktadırlar. ESR ve CRP'deki yükselmeler, ülseratif kolitte Crohn hastalığından daha az görülür.

Dışkı incelemeleri tipik bakteriyel patojenler, Clostridium difficile ve parazitler için yapılmalı ve negatif olduğu gösterilmelidir. Gaita incelemesinde lökosit görülmesi ülseratif kolitte yaygın görülen bir bulgudur. Yine bağırsaktaki enflamasyona bağlı olarak fekal calprotectin veya laktoferrin yükselebilir.

Ülseratif kolit ve primer sklerozan kolanjitli hastalarda serum alkalin fosfataz konsantrasyonunda yükselme görülmektedir.

P-ANCA, hastalık ile ilişkisi gösterilmiş en sık saptanan belirteçtir. Bununla birlikte, Crohn kolitinde de pozitif olabileceği için, bu durum iki hastalığın ayırıcı tanısında ayırt etme kabiliyetini sınırlar. Ancak p-ANCA hastalık aktivitesinin öngörülmesine yardımcı olabilmektedir. Çalışmalar, ileal kese anal anastomoz (IPAA) geçiren hastalarda P-ANCA ile ilişkili ülseratif

kolitin tıbbi açıdan refrakter olması, erken ameliyat gerektirmesi ve kronik kese bulgusu oluşturduğunu göstermiştir

Dışkı incelemeleri; C. difficile toksinini, rutin dışkı kültürlerini (Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia) ve Escherichia coli O157: H7 için spesifik testlerini içermelidir. Özellikle endemik alanlara seyahat öyküsü gibi risk faktörleri varsa, parazitler (üç numune) ve giardia dışkı antijen testi için mikroskopi yapılmalıdır. Buna ek olarak, C. trachomatis, N. gonorrhoeae, HSV ve Treponema pallidum da dahil olmak üzere cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların test edilmesi özellikle homoseksüel bireyler veya urgency ve tenesmus gibi şiddetli rektal semptomları olan hastalarda yapılmalıdır (84-87).

Görüntüleme Yöntemleri:

Düz karın grafileri ağırlıklı olarak şiddetli veya fulminan kolit semptomları olan hastalarda yararlıdır. Kolon duvarının sözde kalınlaşması ya da “başparmak belirtisi” bağırsak duvarı ödemi ile şiddetli koliti gösterir. Toksik megakolonda, bağırsaklar haustra kaybıyla birlikte dilate görünümündedir. Bağırsak pnömatozisi bağırsak iskemisi ve enfarktüsünü gösteren geç bulgusudur. Obstrüktif bulgular ülseratif kolitte Crohn hastalığından daha az görülür ve genellikle görüldüğünde malignite lehine yorumlanır.

Baryumlu grafiler, fleksible sigmoidoskopi ve kolonoskopi sonrası daha az kullanılmaktadır. Bununla birlikte, aktif ülseratif hastalık, polip veya kitlelerin tespiti için yararlı olabilmektedir. Ülseratif kolitte, kolon muhtemelen kronik iltihaplanma veya fibrozis sonucunda granüler ve kısalmış görünümündedir. IPAA uygulanan hastalarda pouchografi (kese kontrast çalışması); sızıntılar, kese iltihabı, fistüller veya darlıklar dahil olmak üzere operasyonla ilişkili hastalıkların değerlendirilmesine izin verir.

Karın BT ve MR görüntülemesi kolon duvar kalınlaşmasını gösterir fakat bu bulgu ülseratif kolit için tipik değildir. Ülseratif kolit tanısı konduktan sonra BT'nin görüntüleme yöntemi olarak sınırlı bir rolü vardır çünkü endoskopik muayene genellikle hastalığın değerlendirilmesinde yeterli olan bir tanı yöntemidir.

Kolonoskopi, hastalığın derecesinin ve tutulumun ciddiyetinin değerlendirmesinde en çok yol gösteren tanı yöntemidir. Ülseratif kolitte endoskopik muayenede görülen klasik bulgular; anal kanaldan proksimalde uzanan; mukozal eritem, ödem ve vaskülarite kaybıdır. Daha şiddetli hastalığa yakalanan hastalarda mukoza ülserasyon ve pürülan eksudasyon ile aşırı hemorajik hale gelir. Pankolitli hastalarda, terminal ileal eritem ile karakterize “backwash ileiti” denilen tablo görülebilir.

Pseudopolipler, sıklıkla uzun dönem hastalığı olan hastalarda görülür. Bunlar çevreleyen mukozanın atrofik kalmasıyla hipertrofik görülen dokunun polipoid olmayan nondisplastik kolon lezyonlarıdır. Kronik tekrarlayan enflamasyon ve iyileşmenin sekelleridirler ve malign potansiyel barındırmaz. Ülsere bağlı kolitli hastalarda displazi veya malign polip veya kitle lezyonları da daha yüksek oranlarda görülür.

Fleksible sigmoidoskopi, kolit ataklarının tanınmasında hastalık değerlendirmesi için yararlı bir araçtır. Tam bir kolonoskopi ağır kolitli hastalarda hastalar için zor olmakta ve perforasyon riski taşımaktadır. fleksible sigmoidoskopi, hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir; ayrıca infeksiyöz veya iskemik kolit gibi alternatif teşhislerin dışlanmasına yardımcı olabilir (88).

Biyopsi: Ülseratif kolitli hastalarda endoskopik bulgular nonspesifiktir. Endoskopide elde edilen kolon biyopsileri, inflamasyonun kronisitesini göstermek ve diğer kolit nedenlerini dışlamak için gereklidir.(89,90).

Ülseratif koliti düşündüren biyopsi özellikleri:

A.Yapısal özellikler: Kript düzensizliği, kriptte şekil bozukluğu, paralel olmayan kriptler, değişken çap ya da kistik dilatasyon gösteren kriptler, kriptte dallanma ve kriptte kısalma şeklinde olabilir. İkiden fazla dallara ayrılmış kript varlığı anormal kabul edilir (91).

B.Epitel özellikleri

1)Panet hücre metaplazisi: Paneth hücreleri normalde İBH olmayan hastalarda distal kolondan splenik fleksuraya %0,1-1,9 oranındadırlar ve

yaygın değildir. Distal kolonda paneth hücre varlığı metaplazi olarak isimlendirilir (92). Patogenezinde epitelyal rejenerasyon ve yenilenme mevcuttur.

2)Müsin azalması: Goblet hücre sayısında ve hücre içinde müsinde azalma.

C.İnflamatuvar özellikler

1)Bazal plazmasitozis: Supkriptal plazma hücreleride denilebilir ve mukoza tabanında yayılırlar veya plazma hücreleri kript tabanıyla müskülaris mukoza arasında birikirler. ÜK kolitin histolojik tanısında önemlidir (93).

2)Lamina propiadaki hücreler

3)Bazal lenfoid agregatlar

4)Stromal değişiklikler

5)Back-wash ileitis.

2.5. Kronik Komplikasyonlar

Ülseratif kolitin uzun süreli komplikasyonları darlıklar, displazi ve kolorektal kanseri içerir

Striktür - Benign darlıklar ülseratif kolit olguların yaklaşık %10'unda görülen; yinelenen inflamasyon ve kas hipertrofisi atakları nedeniyle oluşabilirler (94). Striktürler rektosigmoid kolonda en sık görülür ve tıkanıklık belirtilerine neden olabilir. Ülseratif kolitteki darlıklar, endoskopik biyopsi ile aksi kanıtlanıncaya kadar malign olarak düşünülmelidir. Cerrahi yaklaşım, tıkanıklık semptomlarına neden olan darlıklar için veya tam olarak malignite dışlanamayan darlıklar için endikedir.

Displazi ve kolorektal kanser (KRK) - Ülseratif kolitli hastalar KRK açısından yüksek risk altındadır. Kolitin şiddeti, yaygınlığı ve hastalığın süresi KRK için en önemli iki risk faktörüdür (95).

KRK riski, pankolitli hastalarda en yüksek oranda iken, proktit ve proktosigmoiditi olan hastalarda, hastalığın süresinden bağımsız olarak KRK riski yüksek değildir (96). Risk, pankoliti olan hastalarda semptomların başlamasından 8-10 yıl sonra başlar (97-99). Bir prospektif çalışmada, KRK'nin kümülatif insidansı, 20 yıl sonra %2,5, 30 yıllık bir hastalıktan sonra

%7,6 olarak bulunmuştur (100). Sol kolon tutulumu olan ülseratif kolitli hastaların pankolit ile KRK ve displazi riski neredeyse aynıdır. Fakat KRK riski 15-20 yıl sonra artar (101,102).

KRK riski ile ilişkili diğer faktörler, inflamasyonun endoskopik ve histolojik şiddeti, sporadik kolorektal kanserde aile hikayesi pozitifliği (iki kat artmış risk), post-inflamatuvar psödopolip (iki kat artmış risk) ve primer sklerozan kolanjit varlığıdır (risk dört kat artmıştır).

2.6. Mortalite

Ülseratif kolitli hastalar genel popülasyona kıyasla biraz daha yüksek bir mortaliteye sahiptir (103-105). Genel mortalite, ülseratif kolit tanısından sonraki ilk yılda en yüksek oranlardadır. ilerleyen dönemlerde etken spesifik mortalite (enfeksiyöz hastalık, ülseratif kolit haricindeki gastrointestinal bozukluklar ve kolorektal kanser) mortaliteyi arttırabilir. Bununla birlikte, mortalite oranları zaman içerisinde azalma eğilimindedir (104).

3. Crohn Hastalığı

3.1. Tanım

Crohn hastalığı, gastrointestinal sistemin transmural enflamasyonu ile karakterize, belirsiz etyolojiye sahip bir hastalıktır. CH, gastrointestinal sistemi tümüyle yani ağızdan perianal bölgeye kadar her yerini tutabilmektedir. Hastaların yaklaşık %80'inde genellikle distal ileum tutulumuyla giden ince bağırsak tutulumu, vardır, üçte bir hastada ileit hali görülür. Hastaların yaklaşık %50'sinde ileokolit görülmektedir. Yaklaşık %20'lik kısım kolonda sınırlıdır. Ülseratif kolitli hastalardaki rektum tutulumunun aksine, kolitli CH'li hastaların yarısında rektum korunmuştur. Hastaların yaklaşık üçte birinde perianal hastalık vardır. Yaklaşık %5-15 hastada ağız veya gastroduodenal alanın daha baskın tutulumu görülürken, daha az sayıda hastada özofagus ve proksimal ince bağırsak tutulumu görülmektedir (106).

Crohn hastalığının transmural tutulum yapması sıklıkla perforasyon ya da ilerleyici fibrozis ve daralmadan kaynaklanan komplikasyonlara yol

açar. Bu nedenle Crohn hastalığı üç farklı tipte karşımıza çıkabilir: enflamatuvar, striktürel veya perfore edici hastalık (apseler ve fistüllerler birlikte). Hastalık davranışı hastadan hastaya değişir; sabit değildir. Nitekim enflamatuvar hastalık sıklıkla penetran hastalığa; ardından fibroze ve tıkanmaya kadar ilerlemektedir.

Ülseratif kolitin aksine, Crohn hastalığı, sindirim kanalının herhangi bir bölümünü etkileyebilir ve bunu, devamlılık göstermeyen (atlama lezyonu olarak adlandırılan) paternde yapmaktadır.

3.2. Semptom ve Bulgular

Crohn hastalığının klinik bulguları ülseratif kolitten daha değişkendir. Semptomlar tipik olarak sinsi başlangıçlıdır, hastalar tanıdan önce yıllarca semptomlara sahip olabilirler. Sonraki klinik seyir oldukça değişkendir. Hastaların çoğunluğunda; semptomatik hastalığın nüksetme dönemleri ile serpiştirilmiş tekrar eden bölümleri ile karakterizedir. Karın ağrısı ve diyare en tipik semptomlardır. Ülseratif kolitin aksine, Crohn hastalığında görülen ishal çoğu kez rahatsızlık verici değildir. Ateş ve kilo kaybı yaygındır. Genel bir kural olarak, hastalığın yeri, karakteri (iltihaplı, daralan veya perforan) ve inflamasyonun şiddeti bir hastanın belirtilerini ve bulgularını belirler.

Karın ağrısı – Kramp tarzı karın ağrısı, hastalık dağılımı ne olursa olsun, CH'nin yaygın bir bulgusudur. İnflamatuvar sürecin transmural doğası fibrotik darlıklar ile sonuçlanır. Bu darlıklar çoğunlukla tekrar tekrar ince bağırsak ya da daha az kolonik tıkanıklık ataklarıyla sonuçlanır. Hastalığı distal ileum ile sınırlı bir hastada hastalık genellikle sağ alt kadranda ağrısı ile kendini gösterir. Lüminal daralmanın kabızlığa neden olması ve karın ağrısı ile erken obstrüksiyon bulguları ortaya çıkıncaya kadar, bazen, hastalarda herhangi bir klinik CH belirtisi görülmeyebilir.

İshal - İshal genellikle ilk belirti olarak görülmektedir, ancak sıklıkla uzun bir süre dalgalı seyir göstermektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığına işaret eden diğer özelliklerle (örn., Deri, göz veya eklem bulguları veya ailede İBH öyküsü) birlikte kanamasız uzun süren ishal hikayesi CH tanısını düşündürmelidir.

Ayrıca CH ile ilişkili ishal, aşağıdakileri içeren çok sayıda nedene bağlı olabilir:

- Aşırı sıvı salgısı ve iltihaplı ince veya kalın bağırsak tarafından sıvı emiliminde bozulma
- İltihaplı veya rezekte terminal ileumdan dolayı safra tuzu malabsorpsiyonu
- Safra tuzlarının kaybına bağlı steatorrhea
- İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma

Kanamama – Dışkı incelemesinde mikroskopik kan varlığını sık olarak görülmesine rağmen (örneğin; pozitif guaiak veya immünokimyasal test) büyük kanamalar ülseratif kolitten daha az sıklıkta görülür. Bunun bir istisnası kolonik Crohn tutulumu olan bazı hastalardır. Kolonik Crohn tutulumu olan hastalar şiddetli kanamalarla gelebilmektedirler.

Fistül - Transmural bağırsak iltihabı sinüs yolunun (sinüs track) oluşumuna neden olmaktadır. Serozaya doğru ilerleyen sinüs yolları fistüllere neden olabilir. Bağırsak duvarı penetrasyonu çoğunlukla sessiz bir süreçtir. Akut karın olarak karşımıza çıkmaz.

Fistüller, epitelle çevrili iki organı birbirine bağlayan kanallar veya bağlantılardır. Fistüller genellikle, bağırsak-mesane (enterovesikal), bağırsak-deri (enterokütanöz), bağırsak-bağırsak (enteroenterik) ve bağırsak-vajina (enterovajinal) arasında oluşmaktadır (107).

CH'li hastaların bir çalışmada 10 ve 20 yıl sonra fistül gelişimi için kümülatif risk oranı sırasıyla %33 ve %50 olarak bulunmuştur (108). Hastaların %45 kadarında CD tanısı konmadan önce fistül geliştiği gözlenmiştir (109).

Fistülün klinik bulgusu hastalıklı bağırsak segmentine komşu bölgeye göre değişkenlik göstermektedir.

Enteroenterik fistüller asemptomatik olabilir veya palpe edilebilir bir kitle olarak farkedilebilirler. Enterik vesikal fistüller sıklıkla çoklu organizmalara bağlı yineleyen idrar yolu enfeksiyonlarına ve pnömatüriye yol açar. Retroperitone fistüller hidronefroza, psoas apselerine veya üreteral tıkanıklığa neden olabilir. Enterovajinal fistüller vajinada gaz veya dışkı

pasajının görölmesine neden olabilir. Enterokütanöz fistüller bağırsak içeriğinin cildin yüzeyine boşalmasına neden olabilir.

Flegmon/apse, tüm sinüs yolları fistüllere yol açmaz. Sinüs yolları flegmon, yani bakteriyel enfeksiyon bulunmayan ve fizik muayenede palpe edilebilen duvarlı bir inflamatuvar kitle olarak ortaya çıkabilir. Crohn hastalığının ileal tutulumu sağ alt kadrandaki bir kitleyle kendini gösterebilir.

Bazı sinüs yolları apse oluşumuna ve ateş, karın ağrısı, hassasiyet ile bulgu veren peritonite neden olabilir. Apse perforasyonuna bağlı yaygın peritonit, CH'nin nadir görülen ancak akılda tutulması gereken bir komplikasyondur.

Perianal hastalık; perianal komplikasyonlar, hastalığın seyri boyunca hastaların yaklaşık %35-45'inde görölmektedir. Crohn hastalığında fissür, fistül, apse ve stenoz tek başına veya kombinasyonlar halinde görölebilmektedir. Semptomlar, anal ağrı ve pürülan akıntıdan kanama ve idrar kaçırmaya kadar değişebilen belirgin morbidite ve moratlite ile ilişkili olabilmektedirler. Yaş, ırk ve hastalık tutulum yeri, Crohn hastalığında perianal komplikasyonlar ile ilişkili faktörlerdir. Cinsiyet perianal komplikasyonlar açısından kesinleşmiş bir faktörü değildir. Kırk yaşın altında olan hastalar perianal hastalık için daha büyük risk altındadır. Kafkasyalı olmayanlar ve Sefarad Yahudilerinde perianal hastalık daha sık görölmektedirler (110-112). Kolonik (özellikle rektal) veya ileokolonik tutulumu olan hastalarda perianal bölgenin tutulumu, hastalığın ince bağırsakla sınırlı olduğu durumlara kıyasla daha yaygındır (113).

Malabsorbsiyon; safra asitleri sağlıklı bir bireyde distal ileumdaki spesifik reseptörler tarafından emilir. Terminal ileumun 50-60 cm'den daha fazlası tutulduğunda veya rezeke edildiğinde safra tuzu malabsorpsiyonu ortaya çıkar. Emilmeyen safra tuzları kolona girerek bir sekretuar veya "safra tuzu" ishali ile sonuçlanır.

Artan sentez safra tuzlarının kaybını kısmen telafi eder. Ancak, terminal ileumun 100 cm'den fazla hastalık tutulumu veya rezeksiyonu ile sentez yetersiz kalır ve bu da safra tuzu havuzunun tükenmesine ve yağ malabsorpsiyonunun yol açar. Böylece:

- Safra asitlerinin su ve elektrolit emilimindeki etkileri nedeniyle sulu bir diyare olabilir.

- Daha ciddi bir safra asidi malabsorpsiyonunda yağ emilimi de etkilendiği için steatoe de görülebilmektedir.

- Steatore ayrıca ince barsaktaki striktür, enterokolonik fistül ve geniş jejunal hastalıktan kaynaklanan bakteriyel aşırı çoğalma nedeniyle de oluşabilir.

Steatore; ciddi malnütrisyona, pıhtılaşma anormalliklerine, osteomalaziye ve hipokalsemiye neden olabilir.

Diğer gastrointestinal tutulum; CH'deki diğer gastrointestinal tutulum yerlerinin klinik bulguları değişken ve seyrek. Oral tutulum aftöz ülserler veya ağız ve diş etlerinde ağrı ile kendini gösterebilmektedir. Odinofaji ve disfaji ile özefageal tutulum ortaya çıkabilir. Hastaların %15'inde görülen gastroduodenal CH, üst karın ağrısı ve gastrik çıkış yolu obstrüksiyonu ile ortaya çıkabilir (114). Safra kesesinde safra taşları oluşabilir. Bunun sebebi; safranin içindeki kolesterol oranındaki azalma safrayı daha litojenik yapıp pigment taşlarına yatkınlık oluşturabilmektedir (115).

Sistemik semptomlar; yorulma, CH'de sıkça görülen bir semptomdur. Bağırsak tıkanıklığı olan hastalar yemek yemediğinde kendilerini daha iyi hissedecekleri için kilo kaybı oral alımın azalmasına bağlıdır. Ayrıca kilo kaybı malabsorbsiyon ile de ilişkilendirilebilir.

Ateş daha az sıklıkla görülür ve inflamatuvar sürecinin kendisinden de kaynaklanabileceği gibi bağırsak enfeksiyonu ya da perforasyon gibi bir komplikasyonun sonucu olabilir.

3.3. Sınıflama

CH klinik şiddetine göre üçe ayrılır.

Hafif-orta hastalık; dehidratasyon bulguları, toksisite (yüksek ateş, titreme, halsizlik), abdominal hassasiyet, ağrılı kitle, obstrüksiyon görülmeyen, oral beslenmeyi tolere edebilen ayaktaki hastalar için kullanılır.

Orta-ciddi hastalık; hafif-orta hastalık için uygulanan tedaviye yanıt vermeyen, ateş, %10'dan fazla kilo kaybı, karın ağrısı ya da hassasiyet,

bulantı ya da kusma (obstrüksiyon bulguları olmadan), belirgin anemi gibi semptomları bulunan hastaları kapsar.

Ciddi-fulminan hastalık; steroid başlanmasına rağmen semptomları düzelmeyen, hastanede yatan; ya da yüksek ateş, inatçı kusma, intestinal obstrüksiyon, kaşeksi bulguları olan, rebound hassasiyet veya abse saptanan hastaları kapsar.

Medikal veya cerrahi tedavi sonrası hastalığı kalmamış hastalar remisyonda kabul edilir. Bu hastalar asemptomatik ya da inflamatuvar bir belirtisi olmayan hastalardır. Remisyonun sürdürülmesi için steroid kullanılması gerekiyorsa, steroid bağımlılığı olarak tanımlanır ve bu durumdaki hastalar remisyonda kabul edilmez.

Klinik çalışmalarda standardizasyon sağlanması açısından Crohn Disease Activity Index (CDAI) olarak tanımlanmış olan bir sistem ile hastalığın aktivite indeksi belirlenmektedir (Tablo-2).

CDAI toplamının 150 puanın altında olması hastalığın remisyon dönemini, 150-220 puan arasında olması hafif aktiviteyi, 220-450 puan arasında olması orta aktiviteyi, 450 puanın üzerinde olması ise ağır aktiviteyi ve ciddi hastalık varlığını göstermektedir. Takipler esnasında CDAI değerinde 70 puandan fazla düşüş olması tedaviye yanıt kriteri olarak kabul edilmiştir (116,117). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda 100 puan ve üstü düşüşün daha anlamlı olduğu bildirilmiştir (118,119).

3.4. Değerlendirme

Tanı: Crohn hastalığında tanı yöntemleri, hastalığın yaygınlığını, aktivitesini ve spesifik komplikasyonlarını belirlemek için kullanılmaktadır. İyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra gaita tetkiki, biyokimyasal testler, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi, arkasından da histopatolojik değerlendirme ile tanı konulmalıdır. Gerektiğinde radyolojik incelemeler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme de yapılabilir. Bu tetkikler arasında İBH tanısı için en değerli tanı aracı kolonoskopi ve işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesidir.

Tablo-2: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi

Klinik ve laboratuvar verileri	Ağırlık faktörü
Sıvı veya yumuşak kıvamda dışkılama sayısı (7 günlük dışkılama sayısı toplamı)	x2
Karın ağrısı (0=yok, 1=hafif, 2=orta 3=ciddi (7 günlük skor toplamı)	x5
Genel durum (0=iyi, 1=ortalamanın altında, 2=kötü, 3=çok kötü, 4= çok çok kötü) (7 günlük skor toplamı)	x7
Komplikasyon varlığı ve sayısı (Artrit, artralji, üveit, Eritema Nodosum, PG, stomatit, anal fissür, apse, ateş>37,8C)	x20
Antidiyareik kullanımı (lopermid, diphenoxylate vb.)	x30
Karında kitle (0=yok, 2=şüpheli, 5=kesin)	x10
Htc değerinde azalma (E:47-Htc, K:42-Htc)	x6
Standart ağırlıktan sapma oranı (1-ağırlık/standart ağırlık)x100	x1
<150: Remisyon, 150-250: Aktif hastalık, 250-450: Orta şiddette hastalık, >450: Ağır hastalık (Tedaviye cevap ≥ 70 puan azalma)	

Laboratuvar Tetkikleri: Crohn hastalığı için tek bir laboratuvar testi tanısal ya da spesifik değildir. Hastalar genellikle demir eksikliğine bağlı hafif derecede anemiktir. Lökositöz ve trombositöz yaygındır ve tipik olarak sistemik inflamasyonu yansıtır. Serum albumin, protein kaybettiren enterokolit veya malnütrisyon durumunda düşük olabilir. İnflamasyon, bakteriyel aşırı büyüme veya cerrahi rezeksiyona bağlı malabsorpsiyon, çeşitli minerallerin (serum kalsiyum, magnezyum) ve vitaminlerin (B12, D ve folat) azaltılmasına neden olabilir. C-reaktif protein (CRP) ve daha az oranda eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), Crohn hastalığında sıklıkla yükselen nonspesifik inflamasyon belirteçleridir. Gaita incelemesi, malabsorpsiyonu

gösteren aşırı yağı veya bağırsak iltihabına işaret eden dışkı lökositlerini ortaya çıkarabilir.

Fekal laktoferrin, hastalık aktivitesini erken dönemde gösteren bir belirteçtir. Gaita incelemeleri, standart bakteriyel patojenler, Clostridium difficile ve parazitler gibi bulaşıcı patojenler için negatif olmalıdır. Saccharomyces cerevisiae antikoru (ASCA), Omp-C ve I2 gibi bakteriyel proteinleri ve pankreasa karşı antikorlar (PAB) da dahil olmak üzere Crohn hastalığında çeşitli serolojik belirteçler gösterilmiştir. Antinötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA/Özellikle p-ANCA) hem ülseratif kolit hem de Crohn koliti ile ilişkili olarak bulunmuştur. Hasta bazında bakıldığında, bu belirteçlerin tanısal güvenilirliği sınırlıdır, ancak belirli durumlarda Crohn hastalığını diğer inflamatuvar durumlardan ayırmada yardımcı olabilir (120).

Görüntüleme Yöntemleri: Standart abdominal düz filmler obstrüktif hastalık ve megakolonun saptanmasında yararlıdır, ancak Crohn hastalığının görüntülenmesinde sınırlı bir rol oynamaktadır.

İnce bağırsak serileri, darlıklar, ülserasyonlar ve fistüller de dahil olmak üzere ince bağırsak mukoza hastalığının görüntülenmesi için yararlıdır. Enteroklizis, daha hassas olmasına rağmen, hasta rahatsızlığı, artan radyasyona maruz kalma ve bunun teknik olarak zorlayıcı doğası nedeniyle sınırlıdır. Baryumlu lavman, kolonik hastalığın görüntülenmesi, özellikle de obstrüktif ya da fistüllü hastalığı tanımlamaya yardımcı olmak için bir seçenek olarak düşünülebilir. Karın ve pelvisin bilgisayarlı tomografisi (BT), Crohn hastalığının görüntüsünde bağırsak duvarının görüntülenmesinin yanı sıra apseler veya enflamatuvar kitleler gibi ekstraluminal hastalığı göstermede de yararlıdır. Üç Boyutlu BT ise komplike transmural hastalığın görüntülenmesine izin verir. BT kolonografi teknolojik bir gelişmedir ancak Crohn hastalığındaki rolü kolonoskopi ile karşılaştırıldığında sınırlı kalmaktadır. Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) BT'ye göre başlıca avantajları pelvisin görüntülenmesinde daha üstün olması ve iyonize radyasyon verilmemesidir. Endoskopik ultrasonografi ve anestezi altında muayene ile birlikte, MRG perianal hastalıkların görüntülenmesi için tercih edilen yöntem olmaya devam etmektedir.

Kolonoskopi, bağırsak mukozasının doğrudan görselleştirilmesine ve dokunun örneklenmesine izin verdiği için Crohn hastalığının değerlendirilmesinde altın standart olmaya devam etmektedir. Başlıca bulguları arasında ülserasyonlar, eritem, granülasyon ve darlıklar bulunur. Psödopolipler mevcut olabilir. İleal ülserasyon ve skip lezyonları Crohn hastalığında ülseratif kolitten ayırma yapmaya yardımcı olur. Rektum sıklıkla korunmuştur. Fistüllerin genellikle endoskopik olarak lokalize edilmesi zordur ve en iyi kontrastli çalışmalar veya MRG ile görülür. Endoskopik ultrason perianal hastalığın tanımlanmasında yararlıdır. Enteroskopi bazen proksimal ince bağırsak lezyonlarının görüntülenmesine izin verir. Kapsül endoskopi, Crohn hastalığında ince bağırsağın doğrudan görüntülenmesine izin vermek açısından devrim yaratmıştır. En yaygın bulgu, sığ aft tipinden derin "zımba deliği" lezyonlara kadar değişen ülserasyondur. Bazen darlıklar kapsülün takılmasına ve tıkanmaya neden olabilmektedir (121).

3.5. Komplikasyonlar

Çalışmalar uzun süredir devam eden Crohn kolitli hastalarda kolon kanseri riskiyle ilgili olarak çatışmaktadır (122-125).

Crohn hastalığında anüs ve derinin skuamöz hücreli karsinomlarında, duodenal neoplazi, testiküler kanser, lösemi ve çeşitli diğer kanserlerde insidansındaki artış bildirilmiştir (126). İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan ve önceki kanser öyküsü olmayan 3348 hastayı içeren retrospektif kohort araştırmasında hem genel kanser riski hem de kolon kanseri riskinin artmadığı gösterilmiştir (127). Bununla birlikte, İBH'si olan hastalarda hematolojik maligniteler daha yüksek bulunmuştur.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı için tiyopürinler alan hastalarda lenfoproliferatif hastalık gelişme riski artar (128). Tümör nekroz faktör-alfa'ya yönelik biyolojik ajan alan hastalarda lenfoma riskinin analizi, bu hastaların çoğunda immünsüpresif ajanlar birlikte kullanıldığında karıştırılır. Hem immüno-modülatör hem de anti-TNF ajana maruz bırakmanın, tek başına immünomodülatörlerle tedavi edilenlere kıyasla non-Hodgkin lenfoma riskini artırıp artırmadığı açık değildir (129,130). Bununla birlikte, hepatosplenik T

hücre lenfoması olan bir tip lenfoma, çoğunlukla anti-TNF ve Azatioprin kombinasyonu alan genç erkek hastalarda görülmektedir.

3.6. Mortalite

CH'li hastalarda mortalite üzerine yapılan çalışmalar, hastalığın heterojenliğini, spesifik çalışma popülasyonlarının genelleştirilememesi ve değişken takip sürelerini neden olduğu yanlgı nedeniyle güvenilirliğini kaybetmiştir.

Yapılmış birçok çalışma riskin artmamış bulunmasından yaklaşık beş kat artmış ölüm riskine kadar farklı popülasyonlarda değişken spektrum göstermiştir. Bu verilerin yorumlanması sonucunda, CH'nin genel yaşam beklentisinde sadece ufak bir düşüş olduğu sonucuna varılmıştır (131-140).

4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Görülen Ekstraintestinal Bulgular

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı öncelikli olarak bağırsakları tutmaktadır; buna karşın diğer organ sistemlerinde görülen belirtilerle de ilişkili olabilmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların %10'dan daha azında hastalık başlangıcında ekstraintestinal bir bulguya rastlanmakla birlikte, ekstraintestinal bulguların bir hastada yaşam boyu görülme oranı %25'tir. Primer sklerozan kolanjit ve ankilozan spondilit hariç diğer ekstraintestinal tutulumlar kolit ile paralellik gösterme eğilimindedir (141).

4.1. Artrit

İBH'de en sık görülen ekstarintestinal bulgudur. Hastaların yaklaşık %20'sinde görülür. Sakroiliit veya ankilozan spondilit gibi aksiyel artrit de ortaya çıkabilir (142). Radyolojik olarak tespit edilen asemptomatik sakroiliit, bir çalışmada İBH'li hastaların %4-18'inde saptanmıştır (143).

HLA-B27, İBH'ye bağlı aksiyel artritli hastaların %50-75'inde bulunmaktadır (144).

4.2. Göz bulguları

Hastaların yaklaşık %5'inde görülen göz bulguları, üveit, irit ve episklerittir. Üveit kadınlarda erkeklere oranla 4 kat daha sık olarak görülmektedir (145).

4.3. Deri bulguları

Hastaların yaklaşık %10'unda görülür ve eritema nodozum ve piyoderma gangrenozumu içerir (146,147). Eritema nodozum, İBH'de %4-15 görülen en yaygın dermatolojik belirtidir (148).

Pyoderma gangrenozum; İBH'nin ikinci en yaygın dermatolojik bulgusudur (149). Fakat İBH'de hastaların sadece %0,75'inde pyoderma gangrenozum tespit edilmiştir (148).

4.4. Primer sklerozan kolanjit (PSK)

PSK İBH'li hastaların yaklaşık %5'inde görülmektedir. Hastalarda genellikle halsizlik ve kaşıntı şikâyetleri vardır (150).

4.5. Sekonder amiloidoz

Sekonder amiloz tanısı alan hastaların %2-5'inde etyolojik faktör İBH olarak bulunmuştur (151-153).

4.6. Venöz ve arteryal tromboembolizm

Yapılan çalışmalar İBH'de artmış venöz tromboemboli ve pulmoner emboli riski olduğunu ortaya koymaktadır. Hospitalize hastalarda emboli görülme sıklığı %1-2 oranındadır (154-155).

4.7. Böbrek Taşları

Kalsiyum oksalat ve ürat taşları steatore ve diyare kaynaklı olabilir. İBH'de nefrolitiasis prevalansı %7-10'dır (156).

4.8. Kemik kaybı ve Osteoporoz

Osteoporoz (T skoru <-2,5), İBH gelişen hastaların yaklaşık %18-42'sinde görülmektedir (157,158). Osteopeninin prevalansı (-1 ve -2,5 arasındaki T skoru) % 22-77 arasındadır (159).

4.9. Hipogonadizm

Crohn tanısında muhtemelen hastalık ve kortikosteroid tedavisinin pitüiter-gonadal fonksiyon üzerindeki inhibisyon etkileri nedeniyle %5-13 oranında görülmektedir (160,161).

4.10. Vitamin B12 Eksikliği

İBH'de vitamin B12 eksikliği görülme oranı %2,8-15'dir. Pernisyöz aneminin klinik ve laboratuvar bulguları Crohn hastalığının şiddetli ileal tutulumuna bağlı olabilir (162).

4.11. Pulmoner tutulum

İBH'nin pulmoner komplikasyonları nadir olarak görülmekte olup havayolu inflamasyonu, parankimal akciğer hastalığı, serozit, tromboembolik hastalık ve ilaç ilişkili akciğer toksisitesini içerir (130).

5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları - Ayırıcı Tanı:

1-İrritabl bağırsak sendromu (İBS)

2-Laktoz intoleransı

3-Enfeksiyöz kolit

a-Clostridium difficile

b-Sitomegalovirüs (CMV)

c-Yersinia enterokolitika

d-Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (Neisseria gonorrhoeae ve Chlamydia trachomatis dahil)

e-Bağırsak amebiazi (Entamoeba histolytica)

f-Tüberküloz enteriti (Tablo-3)

Tablo-3: Crohn Hastalığı ve İntestinal Tüberkülozun Ayırıcı Tanısı

	Crohn Hastalığı	İntestinal Tüberküloz
<i>Klinik bulgular</i>	*Perianal hastalık	*Karın içi apsenin bulunmadığı yüksek salınımlı ateş (>38,5 °C) *Akciğer grafisinde pulmoner tüberküloz bulguları
<i>Radyografik bulgular (BT / MR)</i>	*Bağırsak duvarında Simetrik kalınlaştırma *Mezenterik yağ dokusu artışı *Mezenterik vasküler konjesyon (tarak işareti) *Küçük homojen periçekal lenf nodları	*Bağırsak duvarında asimetrik kalınlaşma *Çekum çevresinde inflamatuvar kitle ve terminal ileumun çevrelenmesi *Nekrotik merkezli büyük mezenterik lenf nodları *Assit
<i>Endoskopik bulgular</i>	*Longitudinal ülserler *Aftöz ülserler *Arnavut kaldırımlı mukoza *İleoçekal valvin korunması *Birden fazla atlamalı lezyon *Anorektal lezyonlar	*Transvers ülserler *Hipertrofik mukoza *Skar/lifli bantlar/inflamatuvar polipler *İleoçekal valvin tutulumu *Hiperemik nodüller
<i>Histopatolojik bulgular</i>	*Tek granülomlar *Granülomatöz inflamasyondan uzak yerlerde distorsiyon	*Kazefikiye granülom varlığı veya pozitif asit-fast boyanma *Bitişik (≥5/biyopsi) ve geniş (çap>200 mikrometre) granülomlar; Submukozal granülomlar *Epitelyoid histiyositlerle bağlantılı ülserler *Orantısız submukozal inflamasyon

6. İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Tedavi

İBH'de tedavideki amaç inflamasyonu azaltarak semptomları ortadan kaldırmak, klinik olarak hastalığı remisyonda tutmak, uzun süreli steroid kullanım ihtiyacını azaltmak, olası komplikasyonları önlemek ve hastanın sosyal yaşamında normale dönmesini sağlayarak yaşam kalitesini arttırmak olmalıdır. Bu amaçla medikal, nütisyonel ve gereklilik halinde cerrahi tedaviler uygulanabilir. Her hasta için standart bir tedavi yöntemi olmayıp hastanın yakınmalarına, hastalığın dağılımına ve şiddetine göre tedavi şeması değişmektedir (9)

İnflamatuar bağırsak hastalığını tedavi etmek için kullanılan ilaçlar, 5-aminosalisilat (5-ASA), antibiyotikler, kortikosteroidler, immünomodülatörler ve biyolojik ajanlar (İnfliksımab, Adalimumab, Certolizumab pegol, Golimumab, Vedolizumab ve Natalizumab) olarak kategorize edilir. Seçilen spesifik medikal tedavi hastalığın yerleşimine, özelliklerine (penetran, darlıklar seyreden ve fistüle edici hastalıklar) ve hastalığın ciddiyetine göre olmalıdır. Destekleyici medikal tedavide antidiaretik ve antispazmodik ilaçlar kullanılabilir.

6.1. 5-Aminosalisilat

Bağırsak lümeninde topikal bir anti-enflamatuar olarak işlev gören 5-ASA, hafif-orta düzeyde ülseratif kolit tedavisinde ve remisyonda hastalara korunma terapisi olarak kullanılır (163). Sülfasalazine; bir sülfapiridin ile 5-ASA kombinasyonudur. 5-ASA bu ilacın anti-inflamatuar özelliğinden sorumlu iken, sülfapiridin 5-ASA'nın kolonda salınımına izin veren bir taşıyıcıdır. 5-ASA'nın diğer oral formülasyonları, farklı mekanizmalarla bağırsaklara salınımını sağlar. Mesalamin, pH modeline dayanarak bağırsakta salınırken, sülfasalazin, olsalazin ve balsalazid, 5-ASA ve bir ön ilaç arasında kovalent bir bağın bakteriler tarafından parçalanmasıyla bağırsakta salınır. Rektal ve sigmoid hastalıklar için, 5-ASA fitil ve lavman preparatları ülseratif kolitli hastalarda remisyonun başlatılması ve sürdürülmesi için de etkilidir (164,165). 5-ASA'larla ilişkili advers olaylar nadirdir. Mide bulantısı, dispepsi, saç dökülmesi, baş ağrısı, ishal ve aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir.

6.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler öncelikle ülseratif kolit ve Crohn hastalığının alevlenmelerini tedavi etmek için kullanılır. Sistemik kortikosteroidler, orta ila şiddetli hastalıklarda kullanılırken, hafif ila orta dereceli hastalıklarda oral formülasyonlar kullanılabilir. Enterik kaplı Budesonid, pH'a bağlı ileal salınımlı, yüksek topikal aktivite ve düşük sistemik biyoyararlanımı olan bir oral kortikosteroittir (%10). Enterik kaplı Budesonid, hafif ile orta derecedeki ileoçekal Crohn hastalığının tedavisinde endikedir. Budesonide MMX, kolonda salınımlı ve hafif ile orta derecede aktif ülseratif kolit tedavisinde kullanılabilen bir Budesonid formülasyondur. Prednizon ve Metilprednizolon gibi oral kortikosteroidler, 40-60 mg/gün arasında değişen dozlardan başlanarak orta ila ağır hastalığa uygundur. Ağır hastalık için intravenöz Metilprednizolon kullanılır, doz 40-60 mg/gün arasında değişir. Sistemik kortikosteroidlerle yapılan idame tedavi önemli yan etkileri nedeniyle tavsiye edilmez.

6.3. Immün Modölatör Tedavi

5-ASA tedavisine rağmen semptomatik olan veya orta ila şiddetli Crohn hastalığı veya ülseratif kolit olan hastalarda tiyopürin analogları (6-mercaptopurin ve Azatioprin) kullanılabilir (166). Metotreksat orta ila şiddetli Crohn hastalığında da kullanılabilir (167). 6-merkaptopurinin ön ilacı olan Azatioprin, tipik olarak 2-3 mg/kg/gün dozunda reçete edilir; 6-merkaptopurinin eşdeğer dozu 1,5 mg/kg/gün'dür. Tiyopürin analoglarının bir dezavantajı, 12 hafta süreyle belirgin olmayabilecek olan yavaş klinik yanıtıdır. Yan etkileri arasında allerjik reaksiyonlar, pankreatit, mielosüpresyon, bulantı, enfeksiyonlar, hepatotoksisite ve malignite (özellikle lenfoma) sayılabilir. Lökosit sayısı ve karaciğer biyokimyasal incelemeleri rutin olarak izlenmelidir. Bir folik asit antagonisti olan Metotreksat, aktif Crohn hastalığı için haftada bir kez 25 mg intramüsküler (IM) veya subkutanöz (SC), remisyonu sürdürmek için ise 15-25 mg IM veya SC olarak haftada bir kez verilir.

6.4. Antibiyotikler

İnflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisinde geniş spektrumlu antibiyotiklerin yararlı etkilerinin kesin mekanizması net olarak bilinmemektedir. Potansiyel mekanizmalar, bakteriyel aşırı çoğalmayı ortadan kaldırmayı, bakteriyel bir antijenik tetikleyiciyi ortadan kaldırmayı ve potansiyel immünsupresör (örn., Metronidazol) etkileri içerir (168). Metronidazol (4-8 hafta boyunca 10-20 mg / kg / gün), Siprofloksasin (500 mg; 4-8 hafta boyunca günde iki kez oral yolla) veya her ikisi de Crohn hastalığında görülen perianal fistüller ve fissür tedavisinin başlangıç tedavisinde kullanılır. Metronidazol, ayrıca kolonik Crohn hastalığının tedavisinde yardımcı tedavi olabilir ve Crohn hastalığında postoperatif rekürrensi de önleyebilir. Buna ek olarak, yeni bir enterik form olan Rifaksimmin hafif-orta Crohn hastalığında fayda sağlayabilir.

6.5. Biyolojik Ajanlar

Anti-Tümör Nekroz Faktörü- α Ajanları

Tümör nekroz faktörü- α 'ya karşı yönlendirilen monoklonal antikor tedavilerinden İnfliksimab, orta ile şiddetli Crohn hastalığının, fistülizan Crohn hastalığının, konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen orta ve şiddetli ülseratif kolit hastalığının tedavisinde onaylanan bir kimerik fare-insan IgG1 monoklonal antikorudur. Adalimumab ve Certolizumab pegol, konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen orta ile şiddetli Crohn hastalığının tedavisi için onaylanmıştır. Adalimumab ve Golimumab ise, konvansiyonel tedaviye cevap veremeyen orta ile şiddetli ülseratif kolit tedavisinde onaylanmış bir tedavidir. Adalimumab ve Golimumab, subkutanöz olarak kendi kendine tatbik edilen tamamen insan IgG1 antikorlarıdır. TNF- α 'ya kimerik pegilasyonlu bir Fab parçası olan Certolizumab pegol de subkutan olarak verilir. Anti-TNF tedavisi düşünülmenden önce, enfeksiyon ve malignite için taramalar yapılmalı, her bir bireyde fayda-zarar oranı değerlendirilmelidir.

Anti-Adhezyon Moleküller

Bir hümanize IgG4 monoklonal antikor olan Natalizumab, nötrofiller dışındaki tüm lökositlerde $\alpha 4\beta 1$ ve $\alpha 4\beta 7$ integrinlerin $\alpha 4$ alt birimine bağlanır. Natalizumab, gastrointestinal sistemdeki vasküler endotel hücrelerinde

lökositler ve adhezyon molekülleri yüzeyindeki $\alpha 4$ integrinleri arasındaki etkileşimleri inhibe eder ve böylece lökositlerin yapışmasını önler. Natalizumab, diğer terapilere dirençli olan orta ile şiddetli Crohn hastalığının tedavisi için onaylanmıştır, ancak ilerleyici multifokal lökoensefalopati ile ilişkili riski nedeniyle Natalizumab'ın reçetelenmesi için katı kurallar (İmmünsüprese, aktif kanseri olan, radyoterapi alan, melanoma öyküsü olan, aktif viral hepatit ve sarılık öyküsü olan, özgeçmişinde fırsatçı enfeksiyon olan hastalara tedavi önerilmemektedir. Daha önceden kemoterapi veya immunsupresif ajanlar kullanmış olan hastalarda da verilmemesi daha uygun görülmektedir.) vardır. Bir diğer küçük adezyon molekülü olan Vedolizumab ise bir veya daha fazla standart terapi (kortikosteroidler, immünomodülatörler veya TNF bloker ilaçlar) yeterli bir yanıt vermediğinde orta veya şiddetli ülseratif kolitli hastalar ve orta ile şiddetli Crohn hastalı erişkin hastalar için onaylanmıştır. Bu madde bağırsak selektif olduğundan ve merkezi sinir sistemi immün düzenlemesinde bozulmayı daha az yaptığı için progresif multifokal lökoensefalopati bu molekülde çok düşük oranda gözükmemektedir.

Crohn Hastalığı Tıbbi Tedavisi

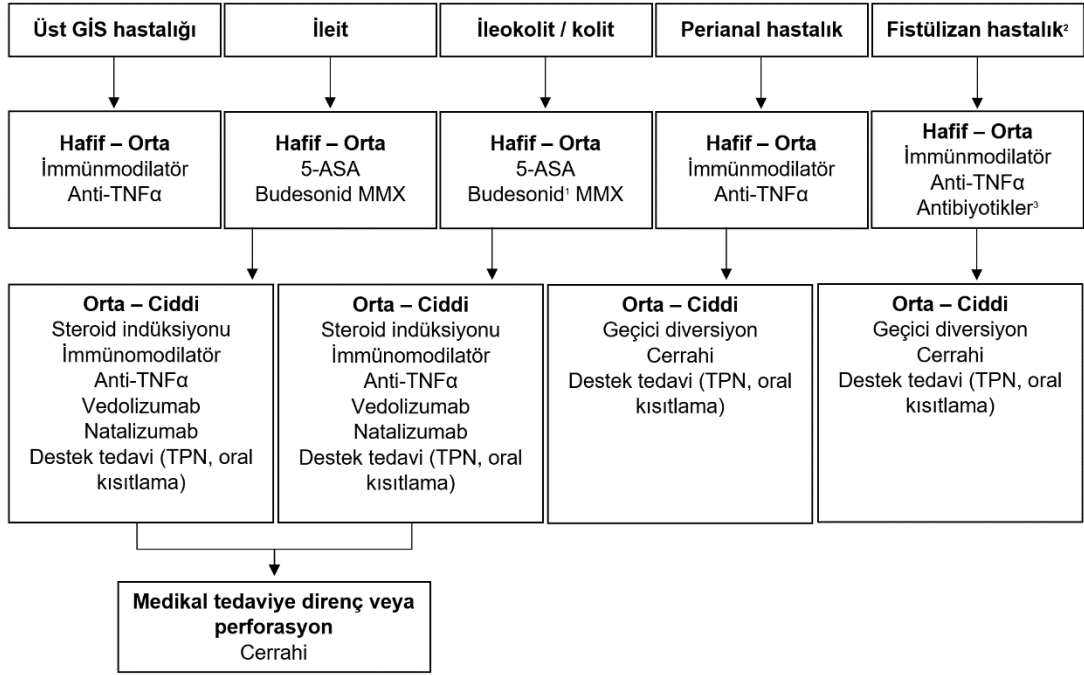
Hafif ile Orta Crohn Hastalığı

Sülfasalazin (3-6 g/gün), aktif iliokolonik Crohn hastalığının tedavisinde plaseboya göre daha üstün olup, hafif ile orta şiddette hastalığa karşı yanıt oranları %45-55 arasında değişmektedir. Ancak tek başına ince barsak hastalığı için açık şekilde etkili olmamaktadır. Mesalamin, hafif-orta şiddette hastalığa karşı plaseboya kıyasla fayda sağlayabilir. Bununla birlikte, 5-ASA'lar Crohn hastalığında idame tedavide etkili değildir. Randomize kontrollü bir çalışmada 12 hafta süreyle günde iki kez 800 mg genişletilmiş bağırsak salınımı rifaksimin orta derecede aktif Crohn hastalığı olan hastaların %63'ünde remisyon sağladığı gösterilmiştir. Budesonid (9 mg/gün) distal ince bağırsak veya proksimal kolon tutulumu olan hafif-orta Crohn hastalığında, 8 hafta sonra yaklaşık %70 yanıt oranı sağlamaktadır ve distal ileal ve sağ kolon için Mesalamin'den (4 g/gün) anlamlı derecede daha etkili olmaktadır (169). 3 veya 6 mg'lık dozlarda idame tedavide Budesonidin etkileri 1 yıl içinde azalır ve kaybolur. Üst gastrointestinal Crohn hastalığı

(jejunal, duodenal, gastrik ve özofageal) nadirdir ve bu bölge için tedavileri değerlendirmek için çok az sayıda klinik çalışma mevcuttur. Bu bölgelerde 5-ASA ve Budesonid gibi lokal tedavilerin bu bölgelerde salınımı olmadığından, sistemik immünsüpresif ajanlar (Azatioprin, Merkaptopürin, İnfliksimab, Adalimumab ve Certolizumab pegol) tedavinin temel dayanak noktasıdır.

Orta-Ciddi Crohn Hastalığı Tedavisi

Orta-ciddi hastalığa sahip hastalar başlangıçta sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilmelidir. Ancak kortikosteroidler idame tedavisi olarak kullanılmamalıdır. Bir remisyonu başlatmak veya steroid kaynaklı bir remisyon sürdürmek için seçenekler arasında 6-merkaptopürin, Azatioprin, Metotreksat, İnfliksimab, Adalimumab ve Certolizumab bulunur. Yalnızca İnfliksimab (0, 2 ve 6. haftada 5 mg/kg ve daha sonra her 8 haftada bir) veya Azatioprinle (2,5 mg/kg/gün) kombinasyon tedavisi, Azatioprinin tek başına tedavisinden etkili bulunmuştur (170). Kombinasyon tedavileri (kortikosteroidler, günlük Azatioprin ve İnfliksimab) sadece kortikosteroid-Azatioprin kombinasyonuna yanıt vermeyen veya agresif hastalığı olan hastalar için saklanmalıdır. İnfliksimab tedavisi ayrıca hospitalizasyon ve cerrahi ihtiyacını azaltmaktadır (171). İnfliksimab ve bir antimetabolit ajan ile en az 1 yıl tedavi edilen Crohn hastalarında yaklaşık %50'si İnfliksimabın bırakılmasından sonraki 1 yıl içinde bir nüks görülür. Bir anti-TNF ajanının da dahil olduğu konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen hastalar için Natalizumab tedavisi düşünülebilir. Ağır Crohn hastalığı için; hastalar hastaneye yatırılmalı, ağızdan hiçbir şey verilmemeli, intravenöz sıvılarla rehidrate edilmeli ve parenteral kortikosteroidler kullanılmalıdır. Parenteral kortikosteroidlere cevap veren hastalar, prednizon dozu yavaş yavaş azaltılarak yüksek doz oral kortikosteroidlere (prednizon 40-60 mg/gün) geçirilmelidir. Ağır Crohn hastalığı olan ve bir hafta içinde parenteral kortikosteroidlere cevap vermeyen hastalarda ya İnfliksimab tedavisi veya cerrahi düşünülmelidir. Total parenteral beslenme yardımcı tedavi olarak yararlı olabilir.



¹ Proksimal kolon tutulumlu hastalık

² Medikal tedaviden önce abse varlığı dışlanmalı

³ Perianal bölge

Şekil-3: Crohn hastalığı tedavi algoritması. GIS, gastrointestinal sistem; anti-TNF, anti-tümör nekrotizan faktör; 5-ASA, 5-aminosalisilat; TPN, total parenteral nutrisyon; Budesonid MMX, budesonid multi matriks.

Ülseratif Kolitin Tıbbi Tedavisi

Ülseratif kolit anatomik dağılım tedavinin şeklini belirlemektedir. Tedavi seçenekleri arasında fitiller, lavmanlar, topikal köpük, oral terapi ve parenteral terapi bulunmaktadır. Fitiller, kalın bağırsağın 20 cm distalindeki proktit tedavisinde etkilidir. Topikal köpük ve enema, distal ve sol taraflı kolit için etkilidir. Oral terapi ve parenteral terapi, tüm hastalık yerlerinde etkilidir.

Proktit

Aktif ülseratif proktit için, topikal 5-ASA (lavman ve fitil) oral tedavi ile kombine olarak tek başına oral tedaviden daha üstündür. Topikal 5-ASA, aktif ülseratif proktit tedavisinde topikal kortikosteroidlere göre daha üstündür; rektal 5-ASA tedavisi, oral 5-ASA ile verildiğinde daha hızlı tepki vermektedir. 5-ASA başarısız olursa, kortikosteroid enema, fitil veya köpük de kullanılabilir. 5-ASA veya kortikosteroid lağmanları, splenik fleksüre (yani,

rektum, sigmoid kolon ve inen kolon) kadar aktif hastalık için kullanılabilir. Proktit veya distal kolit için bir başka yaklaşım, oral bir aminosalisilat; ancak, yanıt 3-4 hafta boyunca belirgin olmayabilir. Ek olarak, günde bir kez uzun süreli salınımlı Budesonid (Budesonide MMX) hafif-orta derecede aktif ülseratif proktosigmoidit için etkili olup, konvansiyonel kortikosteroidlere göre daha az steroid ile ilgili yan etkiye sahiptir (172).

Yaygın Kolit

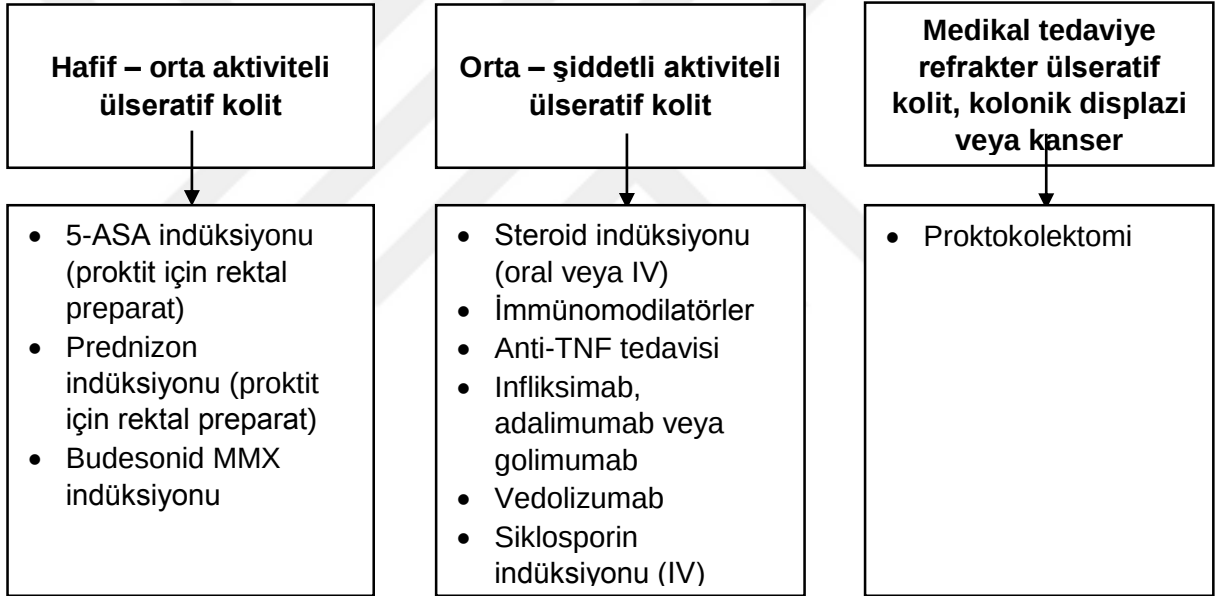
Ülseratif kolitte hafif-orta derecede aktivasyon ve splenik fleksuraya kadar tutulumu olan hastalarda, ilk tercih edilen ilaç oral 5-ASA'dır; doz arttıkça etkinlik artar. Daha kapsamlı hastalıklarda bile, oral 5-ASA'nın 5-ASA enema ya da fitillerle kombinasyonu, rektal tutulumdan kaynaklanan urgency semptomlarını azaltmaya yardımcı olabilir. Günde beş veya altıdan fazla dışkılaması olan daha hızlı yanıt istenen hastalarda veya 3-4 hafta 5-ASA'ya cevap vermeyen hastalarda, oral prednizon tercih edilir. Şiddetli ishal, sistemik semptomlar veya dışkıda önemli miktarda kan bulunan hastalara 40 mg/gün başlanmalıdır. Çoğu hasta oral kortikosteroidlere birkaç gün içinde yanıt verir. Semptomlar kontrol edildikten sonra, prednizon, 1-2 haftada bir 5 mg kadar azaltılmalıdır. Oral prednizona cevap veren ve steroid tedavisi tamamen kesilebilen hastalar 5-ASA ile idame edilmelidir.

5 gün içinde 60 mg IV Metilprednizolon (veya eşdeğer dozlarda kortikosteroidlere) cevap vermeyen veya 7-10 gün içinde tama yakın yanıt alınamayan şiddetli ülseratif kolitli hastalarda tedavi seçenekleri arasında kolektomi, İnfliksımab veya Siklosporin sayılabilir. Faz 2 çalışmasında, Tofasitinib (Janus kinazların oral inhibitörü- 8 hafta boyunca günde iki defa 0.5-15 mg arasında değişen dozlarda), orta-şiddetli aktif ülseratif kolitli hastalarda semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir. Kortikosteroid kesildiğinde veya kortikosteroid dozu düşüldüğünde alevlenme gösteren hastalarda yüksek doz kortikosteroid tedavisinin devamı yapılan en yaygın hatadır. Steroid dozu azaltıldığında alevlenen hastalarda, immüno-modülatör (Azatioprin veya 6-merkaptopürin), İnfliksımab, Adalimumab, Golimumab veya Vedolizumab denenmelidir. Hastanın 6 aydan daha uzun süre steroide (>15 mg/gün prednizon) ihtiyaç duyması durumunda, immüno-modülatör

tedavi İnfliksimab, Adalimumab, Golumumab veya Vedolizumab denemesinin remisyonun devam ettirilmesinde steroid dozunu azaltmak için düşünülecek tedavi yöntemidir (173).

İdame Tedavisi

Aminosalisilatlar ülseratif kolitli hastalarda rekürrensi azaltır ve esas olarak tüm hastalar 5-ASA preparatları ile idame tedavisi almalıdır. Kortikosteroidler idame tedavisi olarak etkili değildir ve kullanılmamalıdır. Azatioprin, 6-merkaptopürin, İnfliksimab, Adalimumab (0 haftada 160 mg, 2. haftada 80 mg ve daha sonra haftada 40 mg) ve Golimumab, ülseratif kolitte 5-ASA ile kontrol altına alınmayan hastalarda idame tedavisinde etkilidir (174-176).



Tablo-4: Ülseratif kolit tedavi algoritması. 5-ASA, 5-aminosalisilat; anti-TNF, anti-tümör nekrotizan faktör; IV, intravenöz.

Anti - Tümör Nekroz Faktör Alfa Tedavi

Tümör nekroz faktör alfa özellikle CH gelişiminde anahtar bir sitokin olup, İBH immünopatogenezinde merkezi bir role sahiptir. TNF- α birçok gram negatif ve pozitif bakteri, lipopolisakaridler, IL-2 gibi uyarımlarla büyük ölçüde makrofajlarca üretilir. Bunun yanında T ve B lenfositler, naturel killer hücreleri, mast hücreleri ve intestinal epitel hücrelerince de üretilebilirler

(177). TNF- α , reseptöre bağlanarak etki gösteren bir sitokindir. Bu reseptörler 2 adet olup TNFR-1 (p55) birçok hücre yüzeyinde, TNFR-2 ise özellikle lökosit ve endotel hücreleri üzerinde eksprese olurlar (177,178). TNF- α çok yönlü aktif bir biyolojik molekül olup, immün yanıtta önemli roller üstlenir. Örneğin; hücre içi transkriptör faktörlerin aktivasyonu (NF κ B) proinflamatuvar sitokin salınımını artırır. Adhezyon moleküllerinin “upregulation”u inflamatuvar hücrelerin toplanması (ör. Nötrofiller vb) ve hücre trafiğinde artışa yol açar. TNFR-1 üzerinden apoptosisi kolaylaştırır. Granülom oluşumuna neden olur. “Fibroblast growth factor”ü uyarır, Matriks metalloproteinazlarında (MMPs) artışa neden olur. “Ceratinocyt growth factor”ü uyarır (179). Genel olarak TNF- α Th1 aracılıklı immün yanıtta kofaktör olarak rol oynar (180). İBH’da kullanılan anti-TNF- α ajanları ile hem solubl hem de hücreye bağlanmış TNF- α bloke edilir. Sonuç olarak; bakteriler yoluyla uyarılan TNF- α ve diğer inflamatuvar sitokinlerin üretimi ve etkileri azaltılır, nötrofil birikimi azalır, membranlarına TNF- α bağlı hücreler lizise uğrattılır, T lenfosit apoptosisi indüklenir, adhezyon moleküllerinin sayısını azaltır, MMPs’lerinde azalmaya neden olarak fistül kapanmasına ve iyileşmeye yardım eder, intestinal epitel hücrelerinin güçlendirerek bariyer fonksiyonlarını artırır (177,181,182). İBH tedavisinde kullanılan anti-TNF ajanlar genetik mühendislik yöntemiyle üretilen TNF’ye yönelik monoklonal antikordur. Şu anda İBH tedavisinde kullanılan 4 adet anti-TNF ajan mevcuttur. Bunlarda İnfliksimab, Adalimumab, Certolizumab, Golimumabtır.

İnfliksimab (IFX): Anti-TNF-alfa monoklonal antikordur. Kimerik (%25 fare, %75 insan) bir ajandır. TNF- α molekülüne bağlanır; IL-1, IL- 6 ve lökosit aktivasyonunda önemli olan adezyon moleküllerinin üretimini azaltır. Crohn hastalığında kolon duvarında inflamatuvar hücreleri azalttığı gösterilmiştir. İV infüzyon olarak uygulanır. Sadece vasküler kompartmanda dağılır. Yarı ömrü 8-9,5 gün arasındadır. Crohn hastalığı, ÜK, romatoid artrit, ankilozan spondilit, spondilartropati tedavide kullanıldığı hastalıklar arasındadır. 1998’de Crohn hastalığında ve 2005’te ülseratif kolit tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Metotreksat ile kombine kullanımda anti-kimerik antikör yapımı baskılanır. 6 hafta ara ile 5mg/kg İV infüzyon

şeklinde uygulanmaktadır. Başağrısı, diyare, döküntü, ateş, öksürük gibi yan etkileri vardır. Nadiren antinükleer antikor oluşturarak reversible lupus benzeri sendrom oluşturabilir. Gebelik kategorisi B'dir (183,184).

Adalimumab: Rekombinant insan IgG1 monoklonal antikorudur. TNF- α 'nın solübl ve transmembran formlarına yüksek affiniteye bağlanarak yüzeydeki p55 ve p75 reseptörlerine bağlanmasını engeller ve bu sitokinin biyolojik aktivitesi inhibe edilmiş olur. Optimal doz iki haftada bir 40 mg sc olarak uygulanır, düşük klirensa sahiptir ve vasküler kompartmanda dağılır. Eliminasyon yarı ömrü doğal IgG1'inkine benzerdir ve 10-13,6 gün arasındadır. Enfeksiyonlara yatkınlık en önemli yan etkisidir (185).

Sertolizumab: Sertolizumab Pegol, 40-kD'lik bir PEG kısmına kaynaklı humanize anti-TNF monoklonal antikor olan bir rekombinantın Fab parçacığdır. Escherichia Coli tarafından üretilen tek TNF- α antagonistidir; bundan dolayı maliyeti diğer TNF- α inhibitörlerinden daha düşüktür (186). Sertolizumab'ın, apoptozis ya da degranülasyon seviyelerindeki artış ve granülositlerin in vitro nekrozu tarafından aktive olmuş lenfosit ve monositleri öldürmeyen tek TNF- α inhibitörü olduğu gösterilmiştir (187). Fab parçacığı 214 aminoasitlik bir hafif zincir ve 229 aminoasitlik bir ağır zincirden oluşmuştur. Bu yapı göz önüne alındığında, sertolizumab, bütüne bağımlı veya antikora bağımlı hücre vasıtalı toksisite veya apoptoz gibi Fc parçaları taşıyan tam monoklonal antikor ve yapılarının aracılık ettiği Fc vasıtalı faaliyetlere etki edemez. Yarılanma ömrü yaklaşık 14 gündür. Sertolizumab pegol için tavsiye edilen doz 0,2 ve 4. haftalarda 400 mg ve takip eden her iki haftada bir 200 mg'dır.

Uygulama kalça ve batından farklı bölgelere 200'er mg'lık derialtı enjeksiyonlarıyla yapılır (188). Bunlara ilaveten pegile edilebilir olması Sertolizumab'ı diğer TNF- α inhibitörlerinden farklı kılar ve pegilasyonu renal klirensini azaltarak Sertolizumab'ın eliminasyonunu geciktirir.

Golimumab: İnsan TNF- α 'sına has bir insan IgG1k monoklonal antikorudur. İnsan TNF'si ile immünize edilmiş genetiğı değiştirilmiş fareler kullanılarak oluşturulmuştur; insandan elde edilen antikorla bir antikorun içinde değişken ve sabit bölgeler meydana getirir. Golimumab 50 mg her dört

haftada bir derialtından tatbik edildiğinde, serum konsantrasyonlarının onikinci hafta itibarıyla kararlı denge haline ulaşmış olduğu görülmüştür.

7. Lipidler

Trigliserid

En çok bulunan kompleks lipidlerdir ve yağ asitlerinin depolanmış şeklidir. Trigliserid adiposidlerin içinde veya lipoprotein partikülü üzerinde hidrolize edildiği zaman enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere serbest yağ asidleri açığa çıkar. Trigliserid bir gliserol molekülüne esterleşmiş yağ asidi molekülünden oluşmaktadır. Karaciğer endojen trigliserit sentezinin başlıca yeridir. Sentezlenen trigliseritler VLDL ile plazmada yağ depolarına doğru taşınırlar.

Kolesterol

Kolesterol sekiz karbonlu bir yan zincire sahip dört halkalı bir hidrokarbondur. Hücre membranlarının ana ögesi ve steroid hormonların yapı taşı olarak kritik bir rol oynamaktadır. Ayrıca kolesterol karaciğerde yapılan, safrada salgılanan ve yağın bağırsaklarda emilimine katkıda bulunan safra asitlerinin yapıtaşdır. Kolesterol diyet ile alındığı gibi vücutta sentez edilmektedir. Diyet kaynaklı kolesterolün tamamı hayvansaldır. Kolestrol karaciğer, adrenal korteks, yumurtalıklar, testisler ve bağırsak epitel hücrelerinde sentez edilir.

Çok Düşük Dantiseli Lipoproteinler (VLDL-C)

VLDL; %55 trigiserit, %20 kolesterol, %15'i fosfolipid ve %10-15'i proteinden oluşmaktadır. VLDL trigliseridleri lipoprotein lipazın ve daha az ölçüde hepatik lipazın etkinliği ile hidrolize edilirler. VLDL sürekli olarak kolestrol açısından giderek zenginleşen küçük partiküllere çevrilir. Endojen trigliseridleri karaciğerden dokulara, daha az olarak da ince bağırsaktan dokulara taşır.

Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL-C)

LDL; plazmadaki başlıca kolesterol taşıyıcı lipoproteindir. Plazmadaki kolesterolün yaklaşık %70'i LDL'de bulunmaktadır. LDL yaklaşık %75 lipid ve

%25 proteinden oluşmaktadır. Orta dansiteli lipoproteinler (IDL)“den trigliserid ve apoprotein ayrılması ile oluşur.

Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL-C)

Proteinden zengin, kolesterol ve trigliserid miktarı düşüktür. Daha küçük partiküllerdir. Yaklaşık %50 lipid ve %50 protein içerir. HDL“nin başlıca apolipoproteinleri apo-AI (%65), apo-AII (%25) ve daha küçük miktarda apo-C ve apo-E'dir. Kolesterolü perifer hücrelerden karaciğere taşır.

Lipit Paradoks

Geleneksel risk faktörlerinin inflamatuvar hastalıklara uyarlanamamasının önemli bir nedeni serum lipid seviyeleridir. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatolojik hastalıklar, postoperatif dönem, sepsis gibi inflamatuvar durumlarda kan lipid seviyeleri azalır. Hücre bölünmesi, hücre ölümü, protein sentezi ile beraber hasar ve doku tamirinin de arttığı bu durumlarda, yüksek bir talep oluşur ve lipid yıkımı artar. Özellikle proinflamatuvar sitokinler de lipid metabolizmasına direk etki ederek, LDL'nin oksidatif LDL'ye dönüşümünü hızlandırırlar ve makrofajların köpük hücrelerine farklılaşmasını sağlarlar. Akut faz reaktanlarındaki artma da karaciğer'de kolesterol trafiğini bozabilir ve normal kolesterol üretimi azalır (189-192). Düşük LDL düzeyleri normal popülasyonda KV olaylardan koruyucu bir rol oynarken, inflamatuvar hastalıklarda bu değerler yanıltıcıdır. Lipid seviyelerindeki düşmeye rağmen KV olay riski artar, bu durum lipit paradoks olarak adlandırılır (191-196). HDL kolesterol, antioksidan, antitrombotik ve antienflamatuvar rolleri yanında endotel fonksiyonlarını düzenleyici ve kolesterolü dolaşımdan karaciğere taşımak suretiyle ateroskleroza koruyucu role sahiptir (195). ApolipoproteinA1 (ApoA1) HDL yapısındaki en önemli proteindir, antienflamatuvar ve antioksidan rolü vardır. İnflamasyon durumunda ApoA1 azalır. Bu durumda HDL lipid oksidasyonunu azaltır. Sonuç olarak esasta antienflamatuvar koruyucu olan HDL, inflamatuvar hastalıklarda proinflamatuvar, aterojenik bir karakter kazanır (193,194,197).

Atherojenik İndeks

Ateroskleroz, dünya çapında ana morbidite ve mortalite nedenidir. Yaşamın başlangıcında başlar, yavaş yavaş ve asemptomatik olarak ilerleyerek aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler olaylar ve ölümlerle sonuçlanır. Klinik pek çok çalışma birçok immün ve inflamatuvar nedenin aterosklerotik vaskülopatiyi başlattığını ve devam ettirdiğini ortaya koymaktadır. Lipid metabolizması bozuklukları da ateroskleroz için ana risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.

Ateroskleroza öngörmek için büyük epidemiyolojik ve kohort çalışmaları sonucunda çok çeşitli algoritmalar oluşturulmuştur. Son yıllarda atherojenik indeks, aterosklerozun bir göstergesi olarak önem kazanmaya başlamıştır. Kronik inflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivitesine bağlı olarak görülen lipid dalgalanmaları nedeniyle atherojenik indeksin, geniş zaman periyotları boyunca hastalık aktivitesi değişimine daha az duyarlı olduğu düşünülmektedir. Bu da lipid konsantrasyonlarına kıyasla atherojenik indeksi KV hastalık risk tahmininde kullanılmak üzere daha çekici hale getirmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya katılan olgular Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği'ne 2009-2016 yılları arasında başvuran, 18-65 yaş arasında, klinik, radyolojik, endoskopik ve histolojik kriterlere uygun olarak inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı almış ve anti-TNF tedavi başlanması uygun görülmüş hastalardır. Hasta seçimi başlangıç tedavisi olarak en az üç doz İnfliksimab (0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg) veya üç doz Adalimumab (0. haftada 160 mg, 2. haftada 80 mg, 4. haftada 40 mg) almış hastalardan yapıldı. Hastalar idame tedavisini İnfliksimab için 5 mg/kg/2 ay iv infüzyon ve adalimumab için 40 mg/2hafta sc enjeksiyon olarak aldı.

Çalışmaya, yüksek tansiyon, koroner kalp hastalığı, endokrinolojik hastalığı (çoğunlukla şeker hastalığı, hipotiroidizm, hipertiroidizm, adrenal yetmezlik) ve alkol alımının (alkol başına günde 20 g'dan fazla) olduğu bilinen kardiyovasküler risk faktörlerine sahip hastalar dâhil edilmedi.

Toplam 135 hasta tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak total kolesterol, trigliserid, HDL-C, LDL-C düzeylerini içeren serum lipid profili açısından tarandı. Çalışma için gerekli olan tedavi öncesindeki ve yeterli doz alımı sonrasındaki lipid profili olan toplam 52 hasta çalışmaya dâhil edildi.

Aterojenik indeks, toplam kolesterolü HDL-C'ye bölmek suretiyle hesaplandı.

Hastaların lipid profili (total kolesterol, LDL-C, HDL-C ve TG) sonuçları tedavi öncesi değerler; tedavi sonrası ilk 6 ay, 6-12 ay, 12-18 ay, 18-24 ay, 24-30 ay, 30-36 ay ve 36. aydan sonrası olarak değerlendirildi. Ayrıca ilk 6 ay, 6-12 ay, 12-18 ay, 18-24 ay, 24-30 ay, 30-36 ay ve 36. aydan sonrası değerler arasında İnfliksimab veya Adalimumab tedavisi altındaki hastalarda fark olup olmadığı da belirtilen her ay aralığı için ayrı ayrı değerlendirildi.

Hastaların atherojenik indeks değerleri tedavi başlangıç öncesi değerler; tedavi sonrası ilk 1 yıl, 1-2 yıl ve 2. yıldan sonrası olarak

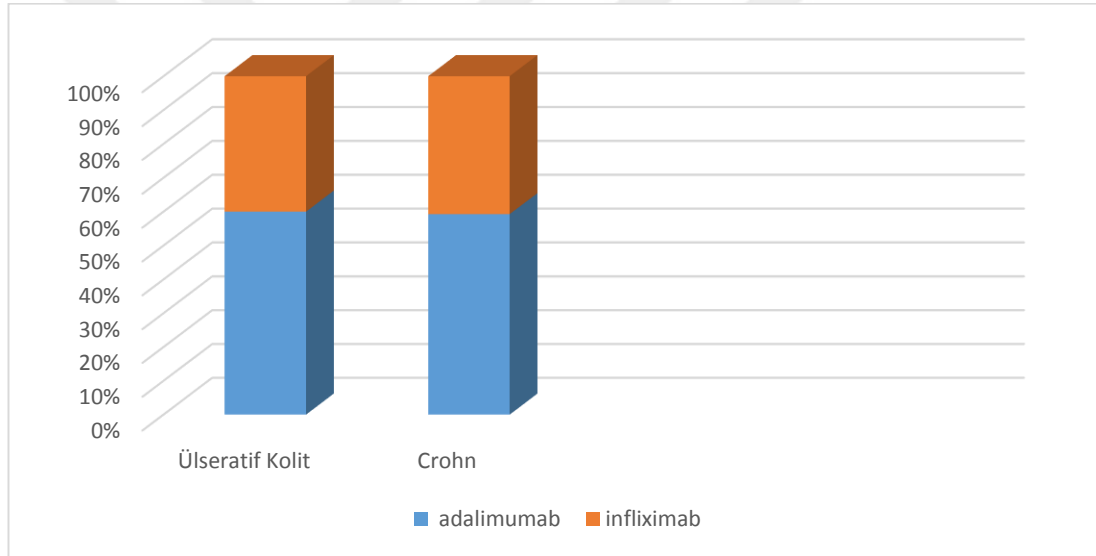
değerlendirildi. Yine atherojenik indeks değerlerinde tedavi sonrası adaimumab veya İnfliksimab tedavisi arasında anlamlı fark olup olmadığı belirtilen her yıl aralığı için ayrı ayrı değerlendirildi.

Sonuçlar parametrik ise ortalama $\pm$ SS olarak, non-parametrik ise medyan (minimum-maksimum) ve yüzdeler olarak ifade edildi. Sonuçlara göre parametrik veya non-parametrik testler tercih edildi. Dağılım normal ise parametrik; normal dağılmıyorsa non-parametrik testler kullanıldı. Parametrik testlerden T testi; non-parametriklerden Mann-Whitney ve Wilcoxon testi kullanıldı. Değerler medyan (aralık) olarak ifade edildi ve nominal değişkenler n ve yüzde (%) olarak gösterildi. P <0.05 değeri anlamlı kabul edildi. Verilerin istatistiksel analizi Windows için IBM SPSS 22,0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Bu araştırma, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28 Kasım 2016 tarihli ve 2016-19/17 no'lu karar ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 52 olgunun 25 tanesi ülseratif kolit, 27'si Crohn hastalığı teşhisi almıştır. Yirmisekiz tanesinin cinsiyeti kadın, 24 tanesinin erkektir. Hastaların 21 tanesinin İnfliksımab, 31 tanesinin Adalimumab kullanmakta olduğu görülmüştür. İnfliksımab kullanan 21 hastanın 10 tanesi ülseratif kolit, 11 tanesi Crohn; Adalimumab kullanan 31 hastanın 15 tanesi ülseratif kolit, 16 tanesi Crohn hastasıdır. Crohn tanılı hastaların yaş ortalaması $42,93 \pm 11,74$; ülseratif kolit tanılı hastaların yaş ortalaması $42,24 \pm 12,08$ olarak bulunmuştur.



Şekil-4: Hastalık Alt Tipine Göre Adalimumab/İnfliksımab Kullanımı

Çalışmaya dâhil edilen Crohn hastalarının tedavi öncesindeki total kolesterol ortalaması $147 \pm 32,65$; LDL-C ortalaması $88 \pm 23,14$; HDL-C ortalaması $44 \pm 10,22$; trigliserid ortalaması $116 \pm 51,4$ ve atherojenik indeks ortalaması $3,61 \pm 0,78$ olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama takip süresi 23,9 (3-65) ay bulunmuştur. Ülseratif kolit tanılı hastaların tedavi öncesindeki değerleri ise; total kolesterol ortalaması $154,4 \pm 49,14$; LDL-C ortalaması 69 (41,183); HDL-C ortalaması 33 (18,66); trigliserid ortalaması 92 (47,609) ve atherojenik indeks ortalaması $3,48 \pm 1,37$ olarak bulunmuştur (Tablo-5).

Tablo-5: İBH hastalık tipine göre demografik bilgileri ve tedavi öncesi lipid değerleri

	Crohn Hastalığı	Ülseratif Kolit
N	27	25
Cinsiyet n (%)		
Kadın	14 (%51,9)	14 (%56)
Erkek	13 (%48,1)	11 (%44)
Yaş	42,93 ± 11,74	42,24 ± 12,08
Ortalama Takip süresi (ay)	23,37 ± 14,79	27,48 ± 17,85
Lipid profili (mg/dl)		
Total kolesterol	147 ± 32,65	154,4 ± 49,14
LDL-C	88 ± 23,14	69 (41-183)
HDL-C	44 ± 10,22	33 (18-66)
TG	116 ± 51,4	92 (47-609)
Atherojenik indeks	3,61 ± 0,78	3,48 ± 1,37

Total kolesterol sonuçları tedavi öncesi değerler; tedavi sonrası ilk 6 ay, 6-12 ay, 12-18 ay, 18-24 ay, 24-30 ay, 30-36 ay ve 36. aydan sonrası değerler ile karşılaştırıldığında tedavi sonrasında total kolesterol değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (Tablo-6).

Tablo-6: Total kolesterolün tedavi öncesine göre değişimi

	Total kolesterol (mg/dl)	p değeri
Tedavi öncesi	147,00	
İlk 6 ay	161,21	0,629
6-12. ay	167,56	1,000
12-18. ay	157,50	0,501
18-24. ay	170,55	0,856
24-30. ay	141,25	0,484
30-36. ay	167,87	0,813
36. ay sonrası	162,70	0,878

Ayrıca İnfliksimab ve Adalimumab tedavisi total kolesterolü etkileme açısından karşılaştırıldığında tedavi sonrasında ilk 6 ay, 6-12 ay, 12-18 ay, 18-24 ay, 24-30 ay, 30-36 ay ve 36. aydan sonrası değerler açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo-7).

Tablo-7: TNF- α inhibitörü türüne göre total kolesterolün değişimi (mg/dl)

	İnfliksimab	Adalimumab	p değeri
Tedavi öncesi	142,7 $\pm$ 42,98	155,9 $\pm$ 39,69	
İlk 6 ay	160,8 $\pm$ 35,12	161,4 $\pm$ 37,49	0,139
6-12. ay	158,2 $\pm$ 43,43	157,5 (128-271)	0,108
12-18. ay	122,0 $\pm$ 22,36	181,1 $\pm$ 50,66	0,086
18-24. ay	179,1 $\pm$ 63,11	166,0 $\pm$ 50,34	0,669
24-30. ay	144,2 $\pm$ 65,51	138,3 $\pm$ 3,21	0,929
30-36. ay	165,0 $\pm$ 19,92	170,2 $\pm$ 38,11	0,299
36. ay sonrası	131,6 $\pm$ 21,08	176,0 $\pm$ 46,01	0,796

LDL-C sonuçları tedavi öncesi değerler; tedavi sonrası ilk 6 ay, 6-12 ay, 12-18 ay, 18-24 ay, 24-30 ay, 30-36 ay ve 36. aydan sonrası değerler ile karşılaştırıldığında tedavinin 30-36. ayında bazal değere göre LDL-C'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır (p=0,028). Fakat diğer tedavi sonrası dönemlerde tedavi öncesindeki değerle karşılaştırıldığında fark görülmemiştir (Tablo-8).

Tablo-8: LDL-C'nin tedavi öncesine göre değişimi

	LDL-C (mg/dl)	p değeri
Tedavi öncesi	88,00	
İlk 6 ay	66,83	0,080
6-12. ay	85,12	0,674
12-18. ay	81,50	0,722
18-24. ay	105,75	0,919
24-30. ay	65,00	1,000
30-36. ay	80,83	0,025
36. ay sonrası	97,63	0,866

Ayrıca İnfliksimab ve Adalimumab tedavisinin LDL-C'yi etkileme açısından 6-12. Ay, 12-18. Ay, 18-24. Ay ve 36. Aydan sonrasındaki değerler karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır (Tablo-9). Veri sayılarının çok az olması sebebiyle ilk 6 ay, 24-30. Ay ve 30-36. Ay bu iki tedavinin karşılaştırma testlerine dâhil edilememiştir.

Tablo-9: TNF- α inhibitörü türüne göre LDL-C'nin değişimi (mg/dl)

	<i>İnfliksimab</i>	<i>Adalimumab</i>	<i>p değeri</i>
<i>Tedavi öncesi</i>	83,94 $\pm$ 36,78	84,53 $\pm$ 27,35	
<i>6-12. ay</i>	101,33 $\pm$ 27,23	75,4 $\pm$ 16,79	0,822
<i>12-18. ay</i>	66,00 $\pm$ 15,97	114,83 $\pm$ 54,00	0,735
<i>18-24. ay</i>	114,8 $\pm$ 46,81	95,86 $\pm$ 32,76	0,669
<i>36.aydan sonrası</i>	73,33 $\pm$ 15,95	112,20 $\pm$ 39,69	0,582

HDL-C sonuçları tedavi öncesi değerler; tedavi sonrası ilk 6 ay, 6-12 ay, 12-18 ay, 18-24 ay, 24-30 ay, 30-36 ay ve 36. aydan sonrası değerler ile karşılaştırıldığında tedavinin 36. ay sonrasında bazal değere göre HDL-C de istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır (p=0,046). Fakat 36. Ay öncesi tedavi dönemlerinde HDL-C değişimi açısından tedavi öncesi döneme göre anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo-10).

Tablo-10: HDL-C'nin tedavi öncesine göre değişimi

	HDL-C (mg/dl)	p değeri
<i>Tedavi öncesi</i>	44,00	
<i>İlk 6 ay</i>	48,43	0,528
<i>6-12. ay</i>	52,14	0,080
<i>12-18. ay</i>	43,23	0,657
<i>18-24. ay</i>	51,46	0,074
<i>24-30. ay</i>	39,67	1,000
<i>30-36. ay</i>	36,50	0,686
<i>36. ay sonrası</i>	47,86	0,046

Tedavisi sonrasında 6-12. ay, 12-18. ay, 18-24. ay ve 36. aydan sonraki HDL-C değerleri arasında İnfliksımab ve Adalimumab tedavisi açısından fark var mı diye bakıldığında her iki tedavi arasında belirtilen ay aralıklarında anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo-11). Tedavi başlangıcından itibaren ilk 6 ay, 24-30. ay ve 30-36. ay değerleri veri sayıları yeterli olmadığı için karşılaştırma testlerine dâhil edilememiştir.

Tablo-11: TNF- α inhibitörü türüne göre HDL-C'nin değişimi (mg/dl)

	<i>İnfliksımab</i>	<i>Adalimumab</i>	<i>p değeri</i>
<i>Tedavi öncesi</i>	36,813 $\pm$ 12,13	46,412 $\pm$ 14,27	
<i>6-12. ay</i>	57 $\pm$ 14,73	48,5 $\pm$ 18,65	0,144
<i>12-18. ay</i>	62,37 $\pm$ 23,21	43,37 $\pm$ 15,05	0,442
<i>18-24. ay</i>	53,8 $\pm$ 19,92	49,5 $\pm$ 10,37	0,969
<i>36. aydan sonrası</i>	35,67 $\pm$ 4,73	57 $\pm$ 17,81	0,447

Tedavi öncesi TG değerleri; tedavi sonrası ilk 6 ay, 6-12 ay, 12-18 ay, 18-24 ay, 24-30 ay, 30-36 ay ve 36. aydan sonrası değerler ile karşılaştırıldığında tedavinin 30-36. ayında bazal değere göre TG'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır (p=0,033). Bununla birlikte tedavi sonrasındaki diğer sürelerde bu anlamlı artış görülmemiştir. (Tablo-12).

Tablo-12: Trigliseridin tedavi öncesine göre değişimi

	Trigliserid (mg/dl)	p değeri
<i>Tedavi öncesi</i>	116,0	
<i>İlk 6 ay</i>	103,5	0,559
<i>6-12. ay</i>	103,0	0,643
<i>12-18. ay</i>	92,0	0,639
<i>18-24. ay</i>	95,5	0,654
<i>24-30. ay</i>	130,5	0,161
<i>30-36. ay</i>	161,73	0,033
<i>36. ay sonrası</i>	108,89	0,859

İnfliksımab ve Adalimumab tedavisi alan gruplar tedavi sonrası TG'de yükselme açısından belirtilen tüm aylarda değerlendirildiğinde ilk 6 ay, 18-24 ay, 24-30 ay, 30-36 ay ve 36. aydan sonrası açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken; tedavi sonrası 6-12. ay ve 12-18. aylarda Adalimumab tedavisinin İnfliksıma göre TG'de istatistiksel açıdan anlamlı bir yüksekliğe yol açtığı görülmüştür (p=0,016 ve p= 0,010) (Tablo-13).

Tablo-13: TNF- α inhibitörü türüne göre trigliserid değişimi (mg/dl)

	<i>İnfliksımab</i>	<i>Adalimumab</i>	<i>p değeri</i>
<i>Tedavi öncesi</i>	93,52 $\pm$ 29,93	123(47-609)	
<i>İlk 6 ay</i>	87,00 $\pm$ 18,17	133,5(46-558)	0,210
<i>6-12. ay</i>	69,80 $\pm$ 13,5	120(68-642)	0,016
<i>12-18. ay</i>	62,37 $\pm$ 23,21	111(77-250)	0,010
<i>18-24. ay</i>	100,86 $\pm$ 44,99	105(32-792)	0,494
<i>24-30. ay</i>	134,00 $\pm$ 50,89	127 $\pm$ 53,56	0,715
<i>30-36. ay</i>	171,8 $\pm$ 100,18	153,33 $\pm$ 72,43	0,765
<i>36. ay sonrası</i>	113,00 $\pm$ 30,12	106,83 $\pm$ 39,08	0,345

Atherojenik indekste tedavi öncesi değer ile tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 2. yıldan sonrası karşılaştırıldığında anti-TNF tedavinin atherojenik indeksi değiştirmedığı görülmüştür (Tablo-14).

Tablo-14: Atherojenik indeksin tedavi öncesine göre değişimi

	Atherojenik İndeks	p değeri
<i>Tedavi öncesi</i>	3,52 $\pm$ 1,02	
<i>İlk 1 yıl</i>	3,26 (1,93-8,07)	0,51
<i>1-2. yıl</i>	3,51 $\pm$ 0,99	0,63
<i>2. yıldan sonrası</i>	3,45 $\pm$ 0,64	0,26

Çalışmamızda atherojenik indeksin Adalimumab veya İnfliksımab alan hastaların tedavi sonrası 1. yıl, 2. yıl ve 2. yıldan sonrası AI değerleri tedavi başlangıcındaki değer ile karşılaştırıldığında alınan anti-TNF tedavi türünün atherojenik indeksi değiştirmedeği görülmüştür (Tablo-15).

Tablo-15: TNF- α inhibitörü türüne göre Atherojenik indeksin değişimi

	<i>İnfliksımab</i>	<i>Adalimumab</i>	<i>p değeri</i>
Tedavi öncesi	3,9 $\pm$ 1,04	3,1 $\pm$ 0,85	
İlk 6 ay	3,26(1,93-8,07)	3,24(1,93-8,07)	0,27
30-36. ay	3,41 $\pm$ 0,94	3,61 $\pm$ 1,10	0,31
36. ay sonrası	3,75(2,59-4,41)	2,89(2,58-4,60)	0,37

Ayrıca total kolesterole göre yapılan subgrup analizlerinde tedavi öncesindeki total kolesterol değerleri normal olanlar (total kolesterol <200 mg/dl) ve yüksek olanlar ($\geq$ 200 mg/dl) kendi içinde karşılaştırılmışlardır.

Tedavi öncesinde total kolesterolü normal olan (total kolesterol <200 mg/dl) hastalar arasında tedavi sonrasındaki tüm aylarda total kolesterol, HDL-C, TG ve AI açısından tedavi öncesine göre anlamlı fark görülmemiştir. Fakat tedaviden sonraki 3. yılda LDL-C'de istatistiksel açıdan anlamlı bir artış görülmüştür (p=0,047).

Tedavi öncesinde total kolesterolü yüksek (total kolesterol $\geq$ 200 mg/dl) olan hastaların total kolesterolü tedaviden sonraki 24. ayla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir. Hasta sayısı yeterli olmaması nedeniyle total kolesterolü yüksek olan hastaların değerleri 24. ay dışındaki diğer aylarda karşılaştırma yapılamamıştır. Yine aynı sebeple LDL-C, HDL-C, TG ve AI'nin tedavi sonrasındaki değerleri ile karşılaştırma yapılamamıştır.

Trigliseride göre yapılan diğer bir subgrup analizinde TG seviyesi başlangıçta normal olanlar (TG<150 mg/dl) ile yüksek olanlar (TG $\geq$ 150 mg/dl) karşılaştırılmıştır.

Tedavi öncesinde TG değeri normal olan (TG<150 mg/dl) hastalar arasında tedavi sonrasındaki tüm aylarda total kolesterol, TG ve AI açısından

tedavi öncesine göre anlamlı fark görülmemiştir. Fakat tedaviden sonraki 3. yılda LDL-C'de istatistiksel açıdan anlamlı artış görülmüştür ($p=0,043$). Ayrıca HDL-C'de de 3 yıldan sonraki takiplerde istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptanmıştır ($p=0,034$).

Tedavi öncesinde TG değeri yüksek olan ($TG \geq 150$ mg/dl) hastalar arasında tedavi sonrasındaki aylarda total kolesterol ve TG değerlerinin tedavi sonrası 1. yılda değişimi açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Hasta sayısı yeterli olmaması nedeniyle total kolesterol ve TG değerleri 1. yıl dışındaki diğer aylarda karşılaştırma yapılamamıştır. Yine aynı sebeple LDL-C, HDL-C ve AI'de yeterli hasta sayısına ulaşamadığı için değerlendirme yapılamamıştır.

TARTIŞMA

Günümüzde inflamatuvar hastalıklar ile kardiyovasküler morbidite arasındaki ilişki iyi bilinmektedir, ancak anormal lipid profillerinin rolü de dâhil olmak üzere bu ilişkinin mekanizması halen tartışmalıdır.

Dislipidemi, birçok epidemiyolojik çalışmada hızlandırılmış ateroskleroz için önemli bir geleneksel risk faktörü olarak uzun süredir araştırılmaktadır. Dislipidemi ile ilişkili kardiyovasküler hastalığın önlenmesi birçok kılavuzun ilgi odağı olmuştur. Kılavuzlar, LDL-C değerleri ile tahmini kardiyovasküler hastalık riski kombinasyonuna dayanarak tedaviyi önermektedir (198).

İBH hastalarında vücut kütle indeksi, lipidemi, şeker hastalığı insidansı, obezite ve hipertansiyon gibi klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin sıklığı normal popülasyona göre azalmış olsa da artmış hastalık aktivitesinin hızlandırılmış ateroskleroz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (10,11). Bu yüzden uygun tedaviler ile düşük hastalık aktivitesinin sağlanması KV olay riskini azaltmak açısından önem kazanmaktadır.

Daha önce de belirtildiği gibi kronik inflamatuvar hastalıklar atherotrombotik olaylar için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Fakat Dorn ve arkadaşlarının 2007 yılında 4,532 Crohn ve 9,533 ülseratif kolit hastası ile 11 çalışmayı tarayarak yaptıkları sistematik derlemede İBH'nin artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (199). Aynı kapsamda, Kristensen ve arkadaşlarının 2013 yılında Danimarka çapında yaptıkları ulusal bir kohort çalışmada, İBH hastalarında sadece mortalite değil, aynı zamanda kardiyovasküler morbiditeninde arttığı gösterilmiş; bu hastalarda miyokard enfarktüsü ve stroke normal popülasyondan daha sık görüldüğü saptanmıştır. Aynı çalışmada İBH hastalarında atak esnasında kardiyovasküler ilişkili ölüm oranlarında artma olduğu gösterilmiştir. Benzer olarak 2015 yılında 300 hasta ile yapılan retrospektif çalışma ve 2014'te yapılan 9 çalışmayı içeren bir meta-analizde İBH'nin iskemik kalp hastalığı ve stroke ile ilişkili olduğu saptanmıştır (200,201).

Günümüzde inflamatuvar hastalıkların patofizyolojileri aydınlatıldıkça inflamatuvar bağırsak hastalığı da dahil olmak üzere pek çok immün aracılı inflamatuvar hastalığın tedavisinde biyolojik anti-TNF- α tedavisi kullanılmaya başlanmış; bununla birlikte özellikle uzun dönem güvenilirlik konuları klinisyenler için büyük bir merak ve endişe kaynağı olmuştur. Yan etki profili açısından yapılan çalışmalar enfeksiyon, allerji ve neoplazm üzerine yoğunlaşmış ancak kardiyovasküler veya metabolik komplikasyonlar hakkında bilgi kısıtlılığı mevcuttur. Çalışmalar daha çok anti-TNF kullanan romatolojik hastalarda yapılmakta olup inflamatuvar bağırsak hastalarında yapılan çalışma sayısı çok az sayıda kalmıştır (202).

Ayrıca çalışmaların homojen olarak yapılmaması da ortaya çelişkili sonuçlar çıkmasına yol açmaktadır. Örneğin; Popa C. ve arkadaşlarının 2005 yılında yapmış olduğu bir randomize kontrollü çalışmada romatoid artrit tanılı hastalardan 33 tanesine anti-TNF (Adalimumab) ve 13 hastaya placebo verilerek hastalar 2 hafta süreyle lipid profilindeki değişim açısından izlenmiştir. Anti-TNF kolunda placeboya göre HDL-C'de anlamlı bir artış görülmüştür (203). Fakat yine Popa C. ve arkadaşlarının 2007'de yayınladıkları çalışmada 55 İnfliksimab alan RA hasta 1 yıl kadar izlendiğinde total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Son yapılan çalışmada HDL-C'de anlamlı bir fark gösterilememiştir (204). İlk yapılan çalışmada anti-TNF ajanların lipid profili üzerine olumlu bir etkisi olduğunu gösterirken sonraki çalışma uzun vadede tedavinin lipid profilini olumsuz etkilediğini destekler nitelikte olmuştur. Bizim çalışmamızda hastalarımız anti-TNF tedavi açısından tedavi başlangıcından itibaren ilk 6 ay, 6-12 ay, 12-18 ay, 18-24 ay, 24-30 ay, 30-36 ay ve 36. aydan sonrası kullanımı açısından karşılaştırılmıştır. İlk 6 ay, 6-12 ay, 12-18 ay, 18-24 ay, 24-30 ay yani 30. aya kadar lipid profilinde tedavi öncesindeki değerlere göre herhangi bir farklılık saptanmaz iken analizler HDL-C ve TG için 30-36. ayda; LDL-C için 36. aydan sonra başlangıçtaki değere göre artış olduğu saptamıştır. HDL-C ve TG'deki değişimin 36. aydan sonra saptanmaması ilaç dışı etkilerin de bu sonuçta etkili olabileceğini akla getirmektedir.

Ioannis E. ve arkadaşları 2009 yılında yapmış oldukları bir çalışmada 22 İBH hastasını prospektif olarak 14 hafta boyunca izlenerek bazal ve 14. haftadaki kan lipid seviyeleri açısından karşılaştırmıştır. Çalışma sonucunda hastaların total kolesterol ve HDL-C değerlerinde bazal seviyeye göre anlamlı bir artış gözlenmiştir (205). Bizim çalışmamızda ise 14. haftayı da kapsayan ilk 6 ay verilerinde total kolesterol ve HDL-C'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmamasına karşın başlangıçta ortalama total kolestreol değeri 144 mg/dl iken 6. ayın sonunda total kolesterol ortalaması 144 mg/dl'ten 161 mg/dl'ye; 24. ayın sonunda ise 170 mg/dl'ye kadar yükselmiştir. Bu sayısal artışı LDL-C, HDL-C ve TG için söylemek çalışma verilerimize bakarak pek de mümkün gözükmemektedir.

Kalkan Ç. ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada 56 İBH hastasının retrospektif olarak bazal lipid değerleri ile tedavi sonrası 1. ve 3. yıl değerleri karşılaştırılmıştır. 3 yıl sonunda total kolesterol ve LDL-C seviyelerinde anlamlı bir artış görülmüştür (206). Yine KV hastalık açısından erken bir prognostik belirteç olan atherojenik indeks (AI)'te de 3 yıl sonunda artış saptanmıştır. Buna karşın Antinio C ve arkadaşlarının 2012'de 58 romatolojik hastalığı (48'ü romatoid artırt, 12'si spondilit tanılı) olup anti-TNF başlanan hastalarda yaptığı bir çalışmada ortalama anti-TNF tedavi süresi 16 ay olan 58 hasta retrospektif olarak taranmıştır. Çalışma sonunda total kolesterol, LDL-C, HDL-C ve AI'de anlamlı bir artış olmazken TG değerinde belirgin bir artış görülmüştür (207). Bizim çalışmamızda da 30. Aya kadar herhangi bir değişim görülmeyen TG değerinde 30-36. aylar arasında bir artış söz konusu iken 36. ayın sonunda bu artış ortadan kalkmaktadır. Ayrıca çalışmamızda AI değerinde tedavi öncesindeki değerlerde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

2009 yılından Pollono ve arkadaşlarının yaptığı 24 çalışmayı içine alan bir sistematik derlemede total kolesterol 24 çalışmadan 11'inde TNF- α antagonistleri kullanımıyla birlikte istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olarak görülmüştür. Derlemedeki diğer 7 çalışmada ise total kolesterol başlangıç değerinin %2 ile %7 aralığında arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Çalışmada; total kolesteroldeki artışın

HDL-C'deki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. TG'nin çalışmaların yaklaşık üçte birinde anti-TNF ajanları kullanımıyla birlikte anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. Bunun dışında kalan 5 tane çalışmada ise TG'nin %2,8 ile %12,5 arasında arttığı, ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Derlemede LDL-C'de anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (208).

Bautista M. ve arkadaşlarının 2014 yılında 128 IBH hastası ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada anti-TNF alan hastaların tedavi sonrası 1. ve 3. yıl lipid profil değerleri geriye dönük taranmış ve karşılaştırılmıştır. Çalışmada tüm hasta genelinde bakıldığında lipid profili açısından istatistiksel açıdan anlamlı veri sapanmazken; subgrup analizlerinde tedavi öncesinde total kolesterolü normal değer aralığında (<200 mg/dl) olan hastaların total kolesterol değerleri tedavi sonrasında 1. ve 3. yıllarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde artış göstermiştir. LDL-C seviyesi 1. yıl artış göstermezken 3. yılın sonunda artış göstermiştir. HDL-C'de anlamlı bir artış yok saptanmamıştır. Al değeri 1. yılın sonunda artış göstermemişken 3. yılın sonunda artış göstermiştir. Yine trigliserid için; basal (tedavi öncesi) TG seviyesi normal (<150 mg/dl) olan hastaların subgrup analizlerinde tedavi sonrasında 1. ve 3. yıllarda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Aynı çalışmada TNF- α inhibitörü kullanımı dışında yaş, cinsiyet, inflamatuvar bağırsak hastalığı türünün de lipid profilindeki değişime ek katkısı olmadığı gösterilmiştir (203). Bizim çalışmamızda yapmış olduğumuz subgrup analizlerinde ise TG seviyesi başlangıçta normal olan hastaların HDL-C'de 3. yıldan sonra anlamlı bir artış görülmüştür.

Yukarıda bahsi geçen Bautista ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya karşıt olarak Parmentier-Decrucq E ve arkadaşlarının 2009'da yaptıkları 111 Crohn hastasının 41 hafta takip ederek yaptıkları prospektif çalışmada hastaların 41 haftalık TNF- α inhibitörü tedavisi sonrasında total kolesterol ve HDL-c düzeylerinde yükselme olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte LDL-C ve TG düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (209). Bizim çalışmamızda 41 haftalık zaman dilimine denk gelen aralık olan 6-12.

aylarda total kolesterol, LDL-C, HDL-C ve trigliserit açısından tedavi öncesindeki döneme göre anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hassan Ş ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları bir analitik kohort çalışmasında 2001-2011 yılları arasında en az 270 gün anti-TNF tedavi alan 311 romatolojik hastalığı olan hastanın 0- 6 ay, 6-12 ay, 12-18 ay, 18-24 ay lipid değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda TNF- α inhibitörü ile tedavinin total kolesterol, trigliserit düzeyi ve atherojenik indeksi arttırdığı gösterilmiştir. Mathieu ve arkadaşlarının 2009 da yaptığı 34 ankilozan spondilit tanılı hasta prospektif olarak 14 hafta boyunca takip edilmiş ve 14 hafta sonundaki lipid profili tedavi öncesindeki değerle karşılaştırılmıştır. Total kolesterol ve HDL-C'de istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptanmasına karşın bu değişim Al'i etkilememiş ve Al'da anlamlı bir değişim gösterilememiştir. Ayrıca bu prospektif çalışmada LDL-C ve TG değerlerinde de herhangi bir değişim saptanmamıştır (210).

Garcês ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada etanersept ve İnfliksımab'ın RA, psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit tanılı hastaların lipid profili üzerine etkilerini ve bu iki ilaç arasında gözlenen farkları incelemişlerdir; bunlardan etanerseptin tedavi sonrasındaki dönemde total kolesterol ve LDL-C değerini, İnfliksımab'ın ise HDL-C düzeyleri artmış olduğu görülmüştür (211). Antonio C. ve arkadaşlarının 2012 yılında yapmış oldukları ve TNF- α inhibitörlerinin TG düzeyi yükselttiğini gösteren çalışmada ise TNF- α inhibisyonunun farklı biçimlerinin arasında hiçbir farklılık gösterilememiştir (207). Bizim çalışmamızda da lipid profiline etkileri açısından Adalimumab ve İnfliksımab tedavisi karşılaştırılmış ve çalışma sonucunda total kolesterol, LDL-C, HDL-C açısından iki tedavi grubu açısından anlamlı fark bulunmazken; tedavinin 6-12. ayı ve 12-18. aylarında TG düzeylerinde Adalimumab ve İnfliksımab tedavisi açısından Adalimumabın TG düzeyini daha fazla yükselttiği yönünde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür. Fakat bu farklılık TG değeri açısından tedavinin diğer aylarında gösterilememiştir.

TNF- α 'nın bilinen etkileri arasında, dislipoproteinemi ve insülin direnci yapması yönünde bilgiler vardır (212-217). Bu nedenle, anti-TNF- α

tedavisinden sonra LDL-kolesterolde bir düşüş, HDL-kolesterolde bir artış ve trigliserid konsantrasyonlarında bir düşüş beklenmektedir. Fakat çalışmalar bu durumla uyumlu sonuçlar göstermemektedir. Bu da bize lipoprotein metabolizmasının halen aydınlatılma ihtiyacı olan kompleks bir mekanizma olduğunu göstermektedir. Allanore ve arkadaşlarının 2006 da yapmış oldukları bir çalışmada anti-TNF tedavi sonrasında tüm kolesterol düzeyleri (total kolesterol, LDL-C, HDL-C) artmıştır. Yazarlar bu artışı CRP'deki düşüş ile anlamlı şekilde korele olarak değerlendirmişlerdir. Aynı çalışmada atherojenik indekste tedavi sonucunda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (218).

İBH'li hastalarda artmış KV mortalite ve morbidite riski nedeniyle hasta bazında risk değerlendirilmesi yapılmalı ve tedavi değişikliğinde bu riskler yeniden gözden geçirilmelidir. Hastalık aktivitesinin sıkı kontrolünün yanında diğer bilinen klasik risk faktörleri açısından da hastalar değerlendirilmeli ve gereken önlemler alınmalıdır. Hastalar diyet, sigara alışkanlığı, kilo alımı, tansiyon kontrolü konusunda uyarılmalı ve eğer bu risk faktörleri var ise tam olarak bilgilendirilmiş hasta ile birlikte bu faktörlerin ortadan kaldırılması sağlanmalıdır.

Çalışmalar ve meta-analiz sonuçlarına bakıldığında anti-TNF tedavinin lipid profili üzerine etkileri çelişkilidir. Bizim çalışmamızda dahil olmak üzere anti-TNF tedavinin birçok çalışmada lipid profili üzerine olumsuz etkileri gösterilememişken, yine bir çalışmada yüksek oranda lipid profilinde etkilenme gözlenmektedir (203-206). Fakat lipid profili üzerindeki etkilenmenin hangi kolesterol üzerine etkili olduğu yine yapılan çalışmalar sonucunda tutarlılık göstermemektedir. İBH tedavisinde güçlü bir etkiye ve vazgeçilmez bir yere sahip olan TNF- α inhibitörleri ile tedavi edilen hastaların bu yönden daha sağlıklı ve kanıta dayalı takip edilebilmeleri açısından bu konuda daha geniş kapsamlı, kısa/uzun vadeli, randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyim.

Çalışmamızın zayıf yönleri, çalışmanın retrospektif olması, olgu sayısının yetersiz olması ve kontrol grubunun olmamasıdır.

KAYNAKLAR

1. Vagianos K, Bector S, McConnell J, Bernstein CN. Nutrition assesment of patients with inflammatory bowel disease. *J. Parenter Enteral Nutr* 2007;31: 311-319.
2. Crohn B, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathological and clinical entity. *JAMA* 1984;251:73-9.
3. Rubin G, Hungin A, Kelly P, et al. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;15:553-9.
4. Ulker A, Parlak E, Daglı U et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol.* 1999;10:55-9.
5. Tezel A, Dokmeci G, Eskiocak M, et al. Epidemiological Features of Ulcerative Colitis in Trakya, Turkey. *J. Int. Med. Res.* 2003;31:141-8.
6. Shanahan F. Neutrophil autoantibodies in inflammatory bowel disease: Are they important? *Gastroenterology* 1994;107:586-91.
7. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, et al. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 223:223-4.
8. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N. Engl. J. Med.* 1987;317:1623-5.
9. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and Infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:940-87.
10. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrügger RW, et al. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54:514-21.
11. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, et al. Body composition in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1556-62
12. Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:741-7.
13. Haapamäki J, Roine RP, Turunen U, et al. Increased risk for coronary heart disease, asthma, and connective tissue diseases in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011;5:41-7.
14. Singh S, Kullo IJ, Pardi DS, et al. Jr Epidemiology, risk factors and management of cardiovascular diseases in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:26-35.
15. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *London Medical Times & Gazette* 1859;2:260-4.
16. Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:254-61

17. Mendeloff AI, Calkins BM. The epidemiology of idiopathic inflammatory bowel disease. In: Kirsner JB, Shorter RG (Eds). *Inflammatory Bowel Disease*. 2nd editions. Lea & Febiger: Philadelphia; 1988;99-100.
18. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ; *Gastroenterology* 1991;100:140-3
19. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD).; *Gut* 1996;39:690-5.
20. Dağlı U. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının epidemiyolojisi. İnflamatuvar Bağırsak Hast. Derneği El Kitabı 2006;204:10-2.
21. Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, et al. Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease.; *Dig Dis Sci*. 1984;29:910-3.
22. Dotan I, Mayer L. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2002;18:416-27,.
23. Nazlıgül Y. Epidemiyoloji. Türkiye Klin. İnflamatuvar Bağırsak Hast. Özel Sayısı 2005;1:1-3.
24. Podolsky D. Inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med*. 2002;347:417-29.
25. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory Bowel Disease. In: Kasper DL, Hauser SL, Fauci AS (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th Edition. United states; McGraw-Hill Companies: 2015. 1947-49.
26. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins: A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988;29:990-60.
27. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, et al. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;21:3668-72.
28. Grandbastien B, Peeters M, Franchimont D, et al. Anticipation in familial Crohn's disease. *Gut* 1998;42:170-2.
29. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2066-8.
30. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:573-621.
- 31 Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491:119-21.
- 32.Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 2008;40:955-7.
33. Kugathasan S, Baldassano RN, Bradfield JP, et al. Loci on 20q13 and 21q22 are associated with pediatric-onset inflammatory bowel disease. *Nat. Genet*. 2008; 40:1211-3.
34. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-5.

35. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:867-9.
36. Vermeire S, Wild G, Kocher K, et al. CARD15 genetic variation in a Quebec population: prevalence, genotype-phenotype relationship, and haplotype structure. *Am. J. Hum. Genet.* 2002;71:74-7.
37. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, et al. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet* 2002;359:1661-3.
38. McCarroll SA, Huett A, Kuballa P, et al. Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease. *Nat. Genet.* 2008;40:1107-8.
39. Forcione DG, Sands B, Isselbacher KJ, et al. An increased risk of Crohn's disease in individuals who inherit the HLA class II DRB3*0301 allele. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996;93:5094-5.
40. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat. Genet.* 2007;39:207-8.
41. Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat. Genet.* 2007;39:830-1.
42. Noble CL, Nimmo ER, Drummond H, et al. The contribution of OCTN1/2 variants within the IBD5 locus to disease susceptibility and severity in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;129:1854-5.
43. Franke A, Balschun T, Sina C, et al. Genome-wide association study for ulcerative colitis identifies risk loci at 7q22 and 22q13 (IL17REL). *Nat Genet* 2010;42:292-3.
44. Okada Y, Yamazaki K, Umeno J, et al. HLA-Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 haplotype increases risk for ulcerative colitis but reduces risk for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011;141:864-5.
45. Asano K, Matsushita T, Umeno J, et al. A genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for ulcerative colitis in the Japanese population. *Nat. Genet.* 2009;41:1325.
46. Brandzaeg P. Mucosal Immunity. *Vaccine* 2003;24:3382.
47. Brandzaeg P. Mucosal Immunity: Induction, dissemination and effector functions. *Scan J. Immunol.* 2009;70:505-6.
48. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis CD. *Gut* 2009;58:1152-67.
49. Sanchez MF, Dominguez LA, Yamamoto, et al. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *WJG* 2008;14:4280-8.
50. Neurath MF, Fuss I, Kelsall BL, et al. Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice. *J. Exp. Med.* 1995;182:1281-90.
51. Bing X, Crusius J. Inflammatory bowel disease: definition, epidemiology, etiologic aspects, and immunogenetic studies. *WJG.* 1998;4:446-58

52. Monteleone I, Vavassori P, Biancone L, et al. Immunoregulation in the gut: success and failures in human disease. *Gut* 2002;50:60–4.
53. Nayar M. Management of inflammatory bowel disease. *Postgrad. Med. J.* 2004;80:206–13.
54. Khor B, Gadret A, Xavier R. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011;47:307-17.
55. Shanahan F. Probiotics and inflammatory bowel disease: is there a scientific rationale?, *Inflamm. Bowel Dis.* 2000;6:107-15.
56. Kirsner JB. Overview of etiology, pathogenesis, and epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Berk JE, Haubrich WS, Kalser MH, Roth JLA, Schaffner F, eds. *Bockus Gastroenterology*. 5th ed. Vol. 2. Philadelphia: J.B.Lippincott; 1994. 1293-1318.
57. Wakefield AJ, Sawyer AM, Hudson M. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.* 1991;36:1147-50.
58. Berg DJ, Zhang J, Weinstock JV, et al. Rapid development of colitis in NSAID-treated IL-10-deficient mice. *Gastroenterology* 2002;123:1527-42.
59. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev.* 2004;3:394-400.
60. Wakefield AJ, Sawyerr AM, Hudson M, Dhillon AP, Pounder RE. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 1991;36:1147-50.
61. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F. Smoking cessation and the course of Crohn's disease; an intervention study. *Gastroenterology* 2001;120:1093-9.
62. 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.
63. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2002;2:372-7.
64. Sonnenberg A. Geographic and temporal variations of sugar and margarine consumption in relation to Crohn's disease. *Digest* 1988;41:161-71.
65. Reif S, Klein I, Lubin F, et al. Preillness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:754-60.
66. Lochs H, Steinhardt HJ, Klaus-Wentz B, et al. Comparison of enteral nutrition and drug treatment in active Crohn's disease. Results of the European Cooperative Crohn's Disease Study: IV. *Gastroenterology* 1991;101:881-8.
67. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979;77:898-906.
68. Hodges P, Gee M, Grace M. Protein-energy intake and malnutrition in Crohn's disease. *J. Am. Diet Assoc.* 1984;84:1460-4.
69. Glassman MS, Newman LJ, Berezin S, Gryboski JD. Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol.* 1990;85:838-40.
70. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev.* 2004;3:394-400.

71. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am. J. Gastroenterol* 2000;95:1213-20.
72. Hart A, Kamm MA. Review article: Mechanisms of initiation and perpetuation of gut inflammation by stress. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:2017-28.
73. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, et al. Effects of appendicectomy on the course of ulcerative colitis. 2008;105:30-1.
74. Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, et al. Protective role of appendicectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2002;51:808-13.
75. Blumberg RS. Inflammatory bowel disease: Immunologic considerations. In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH (eds). *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. First edition. United States: McGraw-Hill Company; 2009. 15-16.
76. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can. J. Gastroenterol.* 2005;19:5-6.
77. Becker JM. Surgical management of ulcerative colitis. In: MacDermott RP, Stenson WF (Eds). *Inflammatory Bowel Disease*. Second edition. New York: Elsevier; 1992. 596-99.
78. Greenstein AJ, Sachar DB, Gibas A, et al. Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 1985;7:137-8.
79. Jalan KN, Sircus W, Card WI, et al. An experience of ulcerative colitis. I. Toxic dilation in 55 cases. *Gastroenterology* 1969;57:68-9.
80. Danovitch SH. Fulminant colitis and toxic megacolon. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1989;18:73-4.
81. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-51.
82. Stenson WF, Hanauer SB, Cohen RD. Inflammatory bowel disease. In: Podolsky DK, Camilleri M (eds). *Yamada's Textbook of Gastroenterology*. 6th editions. Texas: Wiley-Blackwell; 2015. 1347-50.
83. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. *Scand. J. Gastroenterol.* 1991;26:1247-50.
84. Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, et al. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut* 2007;56:1394-7.
85. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, et al. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;115:822-5.
86. Sandborn WJ, Loftus EV, Colombel JF. Utility of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (PANCA), anti-saccharomyces cerevisiae (ASCA), and anti-pancreatic antibodies (APA) as serologic markers in a

population based cohort of patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). *Gastroenterology* 2000;118:106-8.

87. Boon N, Hanauer SB, Kiseil J. The clinical significance of pANCA and ASCA in indeterminate colitis. *Gastroenterology* 1999;116:671-2.

88. Blumberg RS. Inflammatory bowel disease: Immunologic considerations. In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH (eds). *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. First edition. United States: McGraw-Hill Company; 2009. 25-7.

89. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012;61:535-7.

90. Samuel S, Bruining DH, Loftus EV Jr, et al. Validation of the ulcerative colitis colonoscopic index of severity and its correlation with disease activity measures. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;11:49-50.

91. Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SGM, et al. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut* 1991;32:1514-20.

92. Theodossi A, Spiegelhalter DJ, Jass J, et al. Observer variation and discriminatory value of biopsy features in inflammatory bowel disease. *Gut* 1994;35:961-8.

93. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. *Scand J. Gastroenterol.* 1994;29:318-32.

94. De Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, Goligher JC. Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolyposis, and carcinoma of colon and rectum. *Br. Med. J.* 1966;1:1442-3.

95. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013;19:789-90.

96. Levin B. Inflammatory bowel disease and colon cancer. *Cancer* 1992;70:1313-4.

97. Gyde SN, Prior P, Allan RN, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut* 1988;29:206-7.

98. Lennard-Jones JE. Cancer risk in ulcerative colitis: surveillance or surgery. *Br. J. Surg.* 1985;72:84-5.

99. Collins RH Jr, Feldman M, Fordtran JS. Colon cancer, dysplasia, and surveillance in patients with ulcerative colitis. A critical review. *N. Engl. J. Med.* 1987;316:1654-58.

100. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030-33.

101. Nugent FW, Haggitt RC, Gilpin PA. Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991;100:1241-43.

102. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, et al. Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors determining risk. *Gastroenterology* 1979;77:290-1.
103. Jess T, Gamborg M, Munkholm P, Sørensen TI. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am. J. Gastroenterol.* 2007;102:609-11.
104. Jess T, Frisch M, Simonsen J. Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;11:43-4.
105. Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013;19:599-601.
106. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975;68:627-30.
107. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, et al. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979;77:898-9.
108. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875-7.
109. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am. J. Gastroenterol.* 2009;104:465-6.
110. Tang LY, Rawsthorne P, Bernstein CN. Are perineal and luminal fistulas associated in Crohn's disease? A population-based study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006;4:1130-1.
111. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmström B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980;21:525-6.
112. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2002;8:244-5.
113. van Dongen LM, Lubbers EJ. Perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Arch. Surg.* 1986;121:1187-8.
114. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57:1618-9.
115. Hutchinson R, Tyrrell PN, Kumar D, et al. Pathogenesis of gall stones in Crohn's disease: an alternative explanation. *Gut* 1994;35:94-6.
116. Best WR, Beckett JM, Singleton JW. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439-44.
117. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR. Maintenance Infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
118. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (Infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761-9.

119. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J. Crohns Colitis* 2010;4:63-101.
120. Targan SR, Karp LC. Serology and laboratory markers of disease activity. In: Sartor RB, Sandborn WJ (eds). *Inflammatory Bowel Diseases*. First edition. New York: Saunders; 2004. 442–50.
121. Blumberg RS. Inflammatory bowel disease: Immunologic considerations. In: Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH (eds). *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. First edition. United States: McGraw-Hill Company; 2009. 24-27.
122. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990;336:357-8.
123. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 1994;35:950-3.
124. Kvist N, Jacobsen O, Nørgaard P, et al. Malignancy in Crohn's disease. *Scand J. Gastroenterol.* 1986;21:82-3.
125. Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006;130:1039-40.
126. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Cancer risks in Crohn disease patients. *Ann. Oncol.* 2009;20:574-5.
127. Wang LH, Yang YJ, Cheng WC, et al. Higher Risk for Hematological Malignancies in Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Population-based Study in Taiwan. *Am. J. Gastroenterol.* 2016;111:1313-4.
128. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617-8.
129. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;9:36-7.
130. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-2.
131. Weedon DD, Shorter RG, Ilstrup DM, et al. Crohn's disease and cancer. *N. Engl. J. Med.* 1973;289:1099-100.
132. Prior P, Gyde S, Cooke WT, et al. Mortality in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1981;80:307-308.
133. Weterman IT, Biemond I, Peña AS. Mortality and causes of death in Crohn's disease. Review of 50 years' experience in Leiden University Hospital. *Gut* 1990;31:1387-88.
134. Persson PG, Bernell O, Leijonmarck CE, et al. Survival and cause-specific mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 1996;110:1339-40.

135. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology* 1998;114:1161-2.
136. Palli D, Trallori G, Saieva C, et al. General and cancer specific mortality of a population based cohort of patients with inflammatory bowel disease: the Florence Study. *Gut* 1998;42:175-6.
137. Ekbom A, Helmick CG, Zack M, et al. Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;103:954-5.
138. Probert CS, Jayanthi V, Wicks AC, Mayberry JF. Mortality from Crohn's disease in Leicestershire, 1972-1989: an epidemiological community based study. *Gut* 1992;33:1226-7.
139. Jess T, Winther KV, Munkholm P, et al. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology* 2002;122:1808-9.
140. Card T, Hubbard R, Logan RF. Mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2003;125:1583-4.
141. Monsén U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am. J. Gastroenterol.* 1990;85:711-2.
142. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122:875-7.
143. Gravallesse EM, Kantrowitz FG. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1988;83:703-5.
144. Weiner SR, Clarke J, Taggart N, Utsinger PD. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *Semin. Arthritis Rheum.* 1991;20:353-4.
145. Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. *Arch. Ophthalmol.* 1997;115:61-2.
146. Foo WC, Papalas JA, Robboy SJ, Selim MA. Vulvar manifestations of Crohn's disease. *Am. J. Dermatopathol.* 2011;33:588-9.
147. Li SL, Li C. Vulvar swelling, plaques, and nodules in a young adult woman. *JAMA* 2013;309:2596-98.
148. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:281-83.
149. Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q. J. Med.* 1985;55:173-4.
150. Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB, et al. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997;32:604-5.
151. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001;358:24-5.

152. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 2007;356:2361-4.
153. Hunter J, McGregor L. Do inflammatory rheumatic diseases still cause as much harm through amyloidosis? *Amyloid* 2011;1:208-9.
154. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. IBD Section. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;5:1-2.
155. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381-3.
156. Obialo CI, Clayman RV, Matts JP, et al. Pathogenesis of nephrolithiasis post-partial ileal bypass surgery: case-control study. *Kidney Int.* 1991;39:1249-50.
157. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;124:795-6.
158. Van Hogezaand RA, Hamdy NA. Skeletal morbidity in inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 2006;87:59-60.
159. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am. J. Med.* 2009;122:599-600.
160. Quint AR, Kaiser FE. Gonadotropin determinations and thyrotropin-releasing hormone and luteinizing hormone-releasing hormone testing in critically ill postmenopausal women with hypothyroxinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985;60:464-5.
161. Odell WD. Testosterone treatment of men treated with glucocorticoids. *Arch. Intern. Med.* 1996;156:1133-4.
162. Headstrom PD, Rulyak SJ, Lee SD. Prevalence of and risk factors for vitamin B12 deficiency in patients with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008;14:217-8.
163. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;10:544-5.
164. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;11:4118-9.
165. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;1:4115-6.
166. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;4:545-6.
167. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, et al. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;8:3459-60.
168. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2011;106:661-73.
169. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2011;106:590-9.

170. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2010;362:1383-95.
171. Costa J, Magro F, Caldeira D, et al. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013;19:2098-110.
172. Travis SP, Danese S, Kupcinskas L, et al. Once-daily Budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut* 2014;63:433-41.
173. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2014;160:704-11.
174. Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;9:478-9.
175. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Long-term Infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012;18:201-11.
176. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:96-109.
177. Danese S. Mechanisms of action of Infliximab in inflammatory bowel disease: an anti-inflammatory multitasker. *Dig. Liv. Dis.* 2008;40:225-8.
178. Watts TH. TNF/TNFR family members in costimulation of T cell responses. *Annu Rev Immun* 2005; 23: 23-68
179. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease – seven years on. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006;23:451-63.
180. Kozuch PL, Hanauer SB. General principles and pharmacology of biologics in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2006;35:757-73.
181. Gibson PR. Increased gut permeability in Crohn's disease: is TNF the link? *Gut* 2004;53:1724-5.
182. Suenae P, Bulteel V, Lemmens L, et al. Anti-tumor necrosis factor treatment restores the gut barrier in Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2002;97:2000-4
183. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
184. Arnott ID, McDonald D, Williams A, Ghosh S. Clinical use of Infliximab in Crohn's disease: the Edinburgh experience. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001;15:1639-46
185. Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. Romatolojik hastalıklarında tedavi. In: Arasil T. (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology (Kelley Romatoloji)*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006. 117-123.

186. Barnes T, Moots R. Targeting nanomedicines in the treatment of rheumatoid arthritis: focus on certolizumab pegol. *Int. J. Nanomedicine* 2007;2:3-7.
187. Fossati G, Nesbitt A. Mechanism of Action of Certolizumab Pegol (CDP870): In Vitro Comparison with Other Anti-tumor Necrosis Factor Agents. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007;13:1323-32.
188. Tütüncü Z, Kavanaugh A. Anticytokine Therapies. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th Edition. New York: Expert Consult Premium; 2012. 957.
189. Everett BM, Pradhan AD, Solomon DH, et al. Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. *Am. Heart J.* 2013;166:199–207.
190. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999;100:2124–6.
191. Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J. Autoimmun.* 2007;28:69–75.
192. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associate with rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.* 2008;121:21–31.
193. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2013;9:513–23.
194. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:2143–54.
195. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70:482–7.
196. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitis GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015;11:693–704.
197. Watanabe J, Charles-Schoeman C, Miao Y, et al. Proteomic profiling following immunoaffinity capture of high-density lipoprotein: association of acute-phase proteins and complement factors with proinflammatory high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1828–37.
198. Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, et al. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002. *JAMA* 2005;294:1773–81.
199. Dorn SD, Sandler RS. Inflammatory bowel disease is not a risk factor for cardiovascular disease mortality: results from a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2007;102:662–7.
200. Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, et al. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. *J. Crohns Colitis* 2014;8:469–79.
201. Singh S, Singh H, Loftus EV Jr, Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with in-

inflammatory bowel disease: a systematic review and metaanalysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;12:382–93.

202. Miranda-Bautista J, de Gracia-Fernandez C, Lopez-Ibanez M, et al. Lipid profile in inflammatory bowel disease patients on anti-TNF therapy. *Dig. Dis. Sci.* 2015;60:2130-5.

203. Popa C, Netea MG, Radstake T, et al. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64:303-5.

204. Popa C, van den Hoogen FH, Radstake TR, et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66:1503–7.

205. Koutroubakis IE, Oustamanolakis P, Malliaraki N, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha inhibition with Infliximab on lipid levels and insulin resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009;21:283-8.

206. Kalkan Ç, Karakaya F, Törüner M, et al. Anti-TNF- α agents and serum lipids in inflammatory bowel diseases. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2016;40: 46-7.

207. Antoniou C, Dessinioti C. Tumour necrosis factor-alpha therapy in a patient with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 2007;156:1090-1.

208. Pollono EN, Lopez-Olivo MA, Lopez JAM, et al. A systematic review of the effect of TNF- α antagonists on lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2010;20:947-55.

209. Parmentier-Decrucq E, Duhamel A, Ernst O, et al. Effects of Infliximab therapy on abdominal fat and metabolic profile in patients with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009;15:1476-84.

210. Sylvain Mathieu, Jean-Jacques Dubost, Anne Tournadre, et al. Effects of 14 weeks of TNF alpha blockade treatment on lipid profile in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2010;77:50-2.

211. Garcês SP, Santos MJP, Vinagre FMR, Roque RM, da Silva JAC. Anti-tumour necrosis factor agents and lipid profile: a class effect? *Ann. Rheum. Dis.* 2008;67:895-6.

212. Memon RA, Grunfeld C, Moser AH, Feingold KR. Tumor necrosis factor mediates the effect of endotoxin on cholesterol and triglyceride metabolism in mice. *Endocrinology* 1993;132:2246-53.

213. Lawler Jr JF, Yin M, Diehl AM, Roberts E, Chatterjee S. Tumor necrosis factor-alpha stimulates the maturation of sterol regulatory element binding protein-1 in human hepatocytes through the action of neural shingomyelinase. *J. Biol. Chem.* 1998;273:5053-9.

214. Fernandez-Real JM, Gutierrez C, Ricart W, et al. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptors 1 and 2 are independent determinants of plasma cholesterol and LDL-cholesterol concentrations in healthy subjects. *Atherosclerosis* 1999;146:321-7.

215. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1999;107:119-25.

216. Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related

decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4:5-6.

217. Grunfeld C, Feingold KR. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes* 1992;41:97-101.

218. Yannick Allanore, Andre´ Kahan, Jeremie Sellam, et al. Effects of repeated Infliximab therapy on serum lipid profile in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Clinica. Chimica. Acta.* 2006;365:143-8.



TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecimde desteğini benden esirgemeyen çok değerli tez danışmanım, Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Enver DOLAR'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime destek olan, şahsıma hekimlik sanatını sevdiren, mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli bölüm hocalarıma,

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Kardiyoloji ABD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD ve Radyoloji ABD öğretim üyelerine,

Asistanlığım süresince bana hep destek olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum dostlarım Dr. Firdevs ULUTAŞ, Dr. Halime SOYAK, Dr. Safiye ORHAN ve diğer tüm doktor arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında daima yanımda olan, varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim ve bugünlere gelmemdeki büyük emeklerini unutmayacağım babam Vural BOZKURT, annem Günay BOZKURT, kardeşim Buket BOZKURT'a

Hayatımı paylaştığım ve en büyük desteğim olan hayat arkadaşım eşim Fatih BURGUCU'ya

Sonsuz Teşekkür Ederim.

ÖZGEÇMİŞ

11/07/1987 yılında Ankara’da doğdum. İlkokulu ve ortaokulu Bilecik Edebalı İlköğretim Okulu’nda okudum. 2005 yılında Bilecik Refik Arslan Öztürk Fen Lisesi’nden mezun oldum. 2005 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde başladığım tıp eğitimini 2012 yılında tamamladım. 2012 yılında tıpta uzmanlık sınavını kazanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen aynı bölümde görevime devam etmekteyim.

Araş. Gör. Dr. Burcu BOZKURT BURGUCU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı