

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA BÖBREK TUTULUMU

DR. MEVLÜT TAMER DİNCER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MEHMET RIZA ALTIPARMAK

İSTANBUL-2016

TEŞEKKÜR

*Tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam
Prof. Dr. Mehmet Rıza ALTIPARMAK' a,*

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fuat Hulusi DEMİRELLİ' ye

*Tezimin yapım aşamasında değerli fikirleri ile yardımcı olan
Prof. Dr. Aykut Ferhat ÇELİK' e*

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

*Emekleri ile bugünlere gelmemi sağlayan aileme ve manevi desteği ile her zaman
yanımda olan eşim Dr. Zeynep TOKER DİNCER' e*

Teşekkür ederim.

Dr. M. Tamer DİNCER

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1. İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI	1
1.1.1. Tanım	1
1.1.2. Epidemiyoloji.....	1
1.1.3. Etyopatogenez.....	2
1.1.3.1. Genetik Faktörler	2
1.1.3.2. Çevresel Faktörler	2
1.1.3.3. İmmünolojik Faktörler.....	3
1.1.4. Patoloji.....	4
1.1.5. Klinik	5
1.1.6. Laboratuvar	5
1.1.7. Tanı	6
1.1.8. Komplikasyonlar.....	7
1.1.9. Tedavi	7
1.1.9.1. Aminosalisilatlar.....	8
1.1.9.2. Kortikosteroidler.....	8
1.1.9.3. İmmünsüpresif ilaçlar	8
1.1.9.4. Antibiyotikler	9
1.1.9.5. Biyolojik ajanlar	9
1.1.10. İnflamatuvar barsak hastalığında ekstraintestinal bulgular	10
2. AMAÇ.....	13

3. HASTALAR VE YÖNTEM	14
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA.....	43
6. ÖZET	49
7. ABSTRACT	50
8. KAYNAKLAR.....	51



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Crohn hastalığı tanıli böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve ek hastalıkları.	20
Tablo 2. Crohn hastalığı tanıli böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun başlangıç semptomları	21
Tablo 3. Crohn hastalığı tanıli böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları.....	22
Tablo 4. Crohn hastalığı tanıli böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun izlem ve gastrointestinal sistem tutulumu özellikleri.	23
Tablo 5. Crohn hastalığı tanıli böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun tedavi özellikleri.	24
Tablo 6. Crohn hastalığında saptanan renal bulgular ve böbrek tutulumunun sınıflandırması.	25
Tablo 7. Crohn hastalığı tanıli renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve ek hastalıkları.	27
Tablo 8. Crohn hastalığı tanıli renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun başlangıç semptomları.	28
Tablo 9. Crohn hastalığı tanıli renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları.....	29
Tablo 10. Crohn hastalığı tanıli renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun izlem ve gastrointestinal sistem tutulumu özellikleri.	30
Tablo 11. Crohn hastalığı tanıli renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun tedavi özellikleri.	31
Tablo 12. Ülseratif kolit tanıli böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve ek hastalıkları.	32
Tablo 13. Ülseratif kolit tanıli böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun başlangıç semptomları.	33
Tablo 14. Ülseratif kolit tanıli böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları.....	34

Tablo 15. Ülseratif kolit tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun izlem ve gastrointestinal sistem tutulumu özellikleri.	35
Tablo 16. Ülseratif kolit tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun tedavi özellikleri	36
Tablo 17. Ülseratif kolitte saptanan renal bulgular ve böbrek tutulumunun sınıflandırması.	37
Tablo 18. Ülseratif kolit tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve ek hastalıkları.	38
Tablo 19. Ülseratif kolit tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun başlangıç semptomları.	39
Tablo 20. Ülseratif kolit tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları.....	40
Tablo 21. Ülseratif kolit tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun izlem ve gastrointestinal sistem tutulumu özellikleri.	41
Tablo 22. Ülseratif kolit tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun tedavi özellikleri	42

KISALTMALAR

5-ASA	: 5-Aminosalisilik asit
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalıkları
CH	: Crohn hastalığı
ÜK	: Ülseratif kolit
CDAİ	: Crohn hastalığı aktivite indeksi
CRP	: C-reaktif protein
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
AZA	: Azatiopürin
6-MP	: 6-Merkaptopürin
NSAİİ	: Nonsteroidal anti- inflamatuvar ilaçlar
TNF	: Tümör nekroz faktör
ALP	: Alkalen fosfataz
γ -GT	: Gamma-glutamil transferaz
PSK	: Primer sklerozan kolanjit

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1. İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI

1.1.1. Tanım

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal kanalın çeşitli bölge ve katmanlarını tutabilen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Klasik olarak ülseratif kolit (ÜK), Crohn hastalığı (CH) ve her ikisinin arasında yer alan indetermine kolit (İK) bu grupta yer alır [1, 2]. Bu hastalıklar karakteristik klinik, endoskopik ve histopatolojik özelliklerin birleşimi ile teşhis edilirler ancak hiçbir bulgu tek başına kesin tanı koydurmaz.

CH segmental transmural granülomatöz inflamasyon ile karakterize olup, sıklıkla ileum ve kolon olmak üzere gastrointestinal kanalın herhangi bir yerini tutabilir. ÜK rektumdan başlayan ve kolona sınırlı olan, devamlı tipte ülserasyon ile karakterize bir hastalıktır [2-4].

CH veya ÜK tanılı hastaların % 6 ile % 47' sinde ekstraintestinal komplikasyonlar görülmektedir [5]. En sık görülen ekstraintestinal komplikasyonlar eklem, cilt, göz, karaciğer ve safra yolları ile ilişkilidir. Böbrek tutulumu da ekstraintestinal komplikasyon olarak kabul edilir ve tüm İBH tanılı vakaların % 4 ile % 23 kadarında görülmektedir [5, 6].

1.1.2. Epidemiyoloji

İBH'nın insidansı ve prevalansı coğrafik bölgeler arasında büyük farklılıklar gösterir. İBH'nın görülme sıklığı endüstrileşmiş olan ülkelerde (Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika) olmayanlara kıyasla daha fazladır. Avrupa' da ÜK insidansı 0,9-24/100,000 ve CH insidansı 0.0-11.5/100,000 olarak bildirilmiştir [7].

ÜK tanısı sıklıkla 30'lu ve 40'lı yaşlarda koyulmakla birlikte CH için bu aralık 5-10 yıl daha erkendir, sıklıkla 20'li ve 30'lu yaşlarda tanı koyulur. Bazı çalışmalar 6. ve 7. dekatta, özellikle de ÜK'de ikinci bir pik olduğunu ortaya koymuştur. ÜK için görülme sıklığı bakımından her iki cinsiyet arasında belirgin fark görülmemekle birlikte CH'nın kadınlarda erkeklere göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir [7, 8].

Türkiye' de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada da ÜK ve CH insidansları sırasıyla 2,6/100,000 ve 1,4/100,000 olarak bildirilmiştir [9].

1.1.3. Etyopatogenezi

ÜK ve CH etyopatogenezi, yıllardır yapılan yoğun çalışmalara rağmen tam olarak belirlenememiştir. Etiyolojide çevresel-genetik faktörler ve kontrolsüz immünolojik yanıtların rol aldığı tahmin edilmektedir [10, 11]. Mukozal hasara bağlı epitelyel bariyerin bozulması ve barsak duvarından bakterilerin girişi sonucunda inflamatuvar sürecin hızlandığı düşünülmektedir [11, 12].

1.1.3.1. Genetik Faktörler

Klinik çalışmalarda bir takım genetik faktörlerin İBH gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir. İBH için pozitif aile hikâyesi en önemli risk faktörüdür. Toplum temelli çalışmalarda İBH riskinin ÜK ve CH tanılı olguların birinci ve ikinci derece akrabalarında 8-10 kat, ikiz çalışmalarında da CH'nda 26 kat, ÜK'de ise 9 kat artmış olduğu gösterilmiştir.

2001 yılında 16. kromozomun perisentromik bölgesinde İBH ile ilişkili olan NOD2 (Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2) geni tanımlanmıştır. Bu genin kodladığı proteinin intracelüler reseptör görevi görerek nükleer faktör kappa-B' nin (NFkB) aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir [10]. Geniş kapsamlı bir metaanalizde İBH'nda enfeksiyona karşı konak savunması ile ilişkili olabilecek birtakım genler saptanmıştır. Bu genler hücre içi bakterilere yetersiz yanıt oluşması, bozulmuş epitelyal bariyer fonksiyonu, antijen sunumunda yetersizlik ve inflamatuvar mediyatör üretiminde bozulmadan sorumlu tutulmaktadır [11].

1.1.3.2. Çevresel Faktörler

Çevresel faktörlerin İBH gelişimindeki etkileri açık olmamakla birlikte, genetik yatkınlığı olan bireylerde hastalığın ortaya çıkmasını hızlandırdıkları düşünülmektedir. İBH'nin coğrafik dağılımındaki ve CH ile ÜK' nin insidans oranları arasındaki farklılıkların bulunması, çevresel faktörlerin İBH etiyolojisi üzerindeki etkisini düşündürmektedir [13]. Prenatal olaylar, anne sütü ile beslenme, çocukluk çağı enfeksiyonları, sigara içimi, oral kontraseptif kullanımı, diyet, hijyen şartlarının iyi olması, psikolojik faktörler, yaygın antibiyotik kullanımı, bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonların hastalığın ortaya çıkmasında etkili oldukları düşünülmektedir. Nonsteroidal anti- inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanımı ile İBH arasında güçlü bir

ilişki bulunduğu ve remisyonda olan İBH hastalarında NSAİİ kullandıkları takdirde yüksek relaps riski olduğu gösterilmiştir.

Sigara içimi CH için önemli bir risk faktörüdür, hastalığın tekrarlanma sıklığı ve cerrahi gereksiniminde ki artıştan sorumlu tutulmaktadır. Sigaranın bırakılmasının CH alevlenmelerini azalttığı gösterilmiştir. ÜK için tam tersi bir durum söz konusudur; sigara içenlerde ÜK daha az oranda görülmektedir. Bu durum karbon monoksitin bakteriyel klirensi arttırması, makrofaj aktivasyonunu baskılaması ve intestinal motiliteyi arttırması ile açıklanmaktadır. Sigaranın bırakılmasının ÜK gelişme riskini ve hastalık alevlenmesini arttırdığı gösterilmiştir. Benzer şekilde appendektominin ÜK ve CH üzerinde farklı etkiler gösterdiği kabul edilmektedir. Birçok çalışmada appendektominin ÜK’de hastalık seyri üzerine olumlu etkisi ve kolektomi ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Appendektomi sonrası bir yıl içerisinde CH gelişme riskinin artmış olduğu gösterilmiştir, buna karşılık beş yıl sonrasında bu riskin önemsiz olduğu kabul edilmektedir [13-15].

1.1.3.3. İmmünolojik Faktörler

İntestinal lamina propria, lüminal mikrobiyatanın ve patojenlerin kontrolsüz geçişini önleme ve immün tolerans arasında denge sağlayan immün sistem hücrelerinden oluşan kompleks bir yapı içermektedir. Lüminal toksinler ve enfeksiyöz ajanlar genetik olarak hassas kişilerde mukozal bariyeri geçerek inflamasyonu başlatırlar. İBH’nda temel patofizyolojik mekanizmanın, Th1 ve Th2 hücreleri aktivasyonunda bir bozukluk ya da proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-alfa, INF- γ , TxA2, LTB4) ile anti inflamatuvar sitokinler (IL-1ra, TNF bağlayan proteinler, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, PGE2) arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Aktif İBH’nda doğal bağışıklık hücreleri (nötrofiller, makrofajlar, dentritik hücreler ve natural killer T hücreleri) ve edinsel bağışıklık hücrelerinin (B ve T hücreleri) lamina propriada belirgin infiltrasyon yapması karakteristiktir [12, 16].

Son yıllarda yapılan çalışmalar anormal edinsel immün cevabın İBH patogenezindeki rolü üzerine odaklanmıştır. Edinsel immün cevabın temel olarak iki farklı tipte barsak inflamasyonuna yol açtığı, CH’nın Th1 yanıtına bağlı geliştiği ve ÜK’in normalden farklı bir Th2 yanıtı (artmış IL-5 ve IL-13, düşük IL-4) ile birlikte olduğu belirtilmiştir [16, 17]. Th1 hücreleri IL-12 uyarısı ile fazla miktarda IFN- γ üretir,

buna karşılık Th2 hücrelerinden IL-4, IL-5 ve IL-13 salınır. Yeni olarak tanımlanan Th17 hücrelerinin de IL-17A, IL-17F, IL-21 ve IL-22 üreterek barsak inflamasyonunda ve İBH gelişiminde rol aldığı tanımlanmıştır. İnflamatuvar hücrelerin aktif hale gelmesi ile bu hücrelerden salınan sitokinler, araşidonik asit ürünleri, proteazlar, nitrik oksit ve serbest oksijen radikalleri inflamatuvar olayın yayılmasına neden olur. Sonuç olarak İBH’nda anormal artmış inflamatuvar yanıt ile bu yanıtı kontrol eden ve sınırlayan mekanizmalarda ki bozukluk yaygın doku hasarına yol açmaktadır [18, 19].

1.1.4. Patoloji

Klinik pratikte İBH’nın en sık görülen iki formu olan ÜK ve CH’nda, barsak duvarının akut ve kronik inflamatuvar hücreler ile infiltrasyonu mevcuttur. Çoğu durumda klasik histolojik bulgular bu iki farklı formu birbirinden ayırt etmede yardımcıdır. Ancak bazı hastalarda ÜK ve CH’ nın örtüşen patolojik özelliklerinden dolayı iki grup arasında net ayrım yapılamamaktadır. Bu vakalar İK olarak kabul edilmektedirler.

ÜK genellikle rektumu tutan ve proksimale doğru yayılarak kolonun tümünü veya bir kısmını tutan mukozal bir hastalıktır. Hastalık vakaların yaklaşık % 40-50’sinde rektum ve rektosigmoidde sınırlıdır. % 30-40’ında hastalık sigmoidin ilerisine yayılır ve % 20’sinde total kolit mevcuttur. Tüm kolon tutulduğunda hastaların % 10-20’ sinde inflamasyon terminal ileuma yayılabilir, bu durum backwash ileit olarak adlandırılır. Hafif ÜK’de mukoza granüler, hiperemik ve ödematöz görünümündedir. Hastalık şiddeti arttıkça mukozada ülserler görülür ve bu ülserler lamina propriaya kadar uzanabilir. Histopatolojik olarak epitelyal nekroz, lamina propriada inflamatuvar hücre infiltrasyonu, kriptit ve kript apsesi karakteristiktir. Uzun süren hastalıkta epitelyal rejenerasyonun sonucu olarak psödopolipler bulunabilir [20-22].

CH ağızdan anüse kadar gastrointestinal traktüsün herhangi bir parçasını tutabilir. Hastaların % 30-40’ında yalnızca ince barsak, % 40-55’inde ince barsak ve kolon, % 15-25’inde yalnızca kolon tutulumu mevcuttur. İnce barsak tutulumu olan hastaların %90’ında terminal ileum tutulmuştur. ÜK aksine CH’nda transmural ve segmenter inflamasyon mevcuttur. Endoskopik olarak aftöz ülserasyonlar hafif hastalığın özelliğidir, hastalık ilerledikçe ülserler derinleşir ve serpijinöz patern gösterir. Kaldırım taşı görüntüsü CH için karakteristiktir. Kronik hastalığa bağlı fibrotik darlık ve hastaların yaklaşık % 30’unda fistül gelişebilir. Histopatolojik olarak lamina

propriada inflamatuvar hücre infiltrasyonu, kriptit ve kript apsesi erken dönemde izlenir. İlerleyen hastalık sürecinde lenfositik infiltrasyon ve kript distorsiyonu gelişir. Granülom varlığı CH için patognomonik bir özellik olsa da biyopsilerin ancak % 15 kadarında saptanır [20-22].

1.1.5. Klinik

ÜK sinsi başlangıçlıdır, sıklıkla semptomlar ilk vizitten haftalar veya aylar öncesine kadar mevcuttur. Kanlı ishal ülseratif kolitin temel semptomudur ve vakaların yaklaşık % 90'ında görülür. Eşlik eden mukuslu dışkılama, kolik tipte karın ağrısı ve tenesmus bulunabilir. Proktit veya proktosigmoidit olduğu durumlarda temel semptom zorlu dışkılama ve kabızlıktır. Hastalık remisyon ve alevlenmeler ile giden intermittan tip, devamlı hafif aktivasyon bulguları ile karakterize kronik devamlı tip veya şiddetli tek bir atak şeklinde prezente olan akut fulminan tipte olabilir. Yaygın ve şiddetli kolonik tutulumu olan hastalarda kilo kaybı ve ateş görülebilir. Pankoliti olan hastaların yaklaşık % 20-30'unda kolektomi gerekmektedir [2, 21-23].

Kronik ishal CH'ndaki en sık başlangıç semptomudur. Karın ağrısı, kilo kaybı, kanlı ve/veya mukuslu dışkılama sıklıkla eşlik eden diğer semptomlardır. Kırgınlık, anoreksi ve ateş ÜK'e kıyasla daha sık izlenir. Üst gastrointestinal sistem tutulumu CH tanılı hastaların sadece % 5'inde görülür. Bu hastalarda disfaji, odinofaji, göğüs ağrısı veya retrosternal ağrı başlangıç semptomu olabilir. Akut başlangıçlı karın ağrısı şeklinde prezante olabilen terminal ileum tutulumlu vakalar akut appendisit ile karışabilir. CH striktüre bağlı intestinal obstrüksiyon, fistül (sıklıkla perianal) veya abseye neden olabilir. Fistül CH tanılı hastaların yaklaşık % 35'inde görülür. % 20 hastada ise perianal fistül mevcuttur. CH'da cerrahi küratif değildir, hastalığın etkilerini en aza indirmek amacıyla yapılabilir. Yaşam boyu yaklaşık olarak % 70-80 hastada cerrahi müdahale gerekebilir [2, 3, 22, 24].

1.1.6. Laboratuvar

C- reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları ile birlikte lökosit ve trombosit sayısında artış, yaygın ve aktif intestinal inflamasyonun göstergelerindendir. Laboratuvar testlerinde inflamasyon bulguları yeni tanı almış CH olanların yaklaşık % 95'inde görülürken, sol tutulumlu ÜK hastalarında bu bulgular hiç saptanmayabilir. Uzun süreli inflamasyona bağlı olarak İBH hastalarında sıklıkla anemi görülebilir. Kan

kaybı, barsak rezeksiyonu veya ileokolonik hastalığı olanlarda gelişen malabsorbsiyon da İBH'nda ki aneminin diğer nedenleridir. Düşük serum protein ve albümini ciddi protein kaybı veya malabsorbsiyona işaret eder [25].

Serolojik belirteçler destekleyici olmakla birlikte İBH tanısında tek başlarına kullanılması önerilmemektedir. Anti-Saccharomyces cerevisiae antikorları (ASCA) CH tanılı hastaların % 35 ile % 50'inde saptanırken ÜK tanılı hastalarda % 1'in altında bulunur. ASCA İgA ve İgG titresinin birlikte artışı CH için oldukça spesifiktir (% 95-100). Perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor (pANCA) CH'de özellikle de kolon-baskın tipinde %20 saptanırken, ÜK tanılı hastaların % 55'inde saptanır. İBH hastalarının serumlarında anti-I2, anti-Cbir1 ve anti-OmpC gibi yeni antikorlar da saptanmıştır [25, 26].

1.1.7. Tanı

İBH tanısı detaylı klinik değerlendirmenin yanında biyokimyasal, endoskopik, radyolojik ve histolojik bulgulara dayanarak doğrulanır. İshalin baskın semptom olduğu durumlarda başlangıç değerlendirme medikal öykü ile birlikte hipertiroidizm ve hipokalsemi gibi endokrin-metabolik hastalıklar açısından tarama ve enfeksiyöz kolit açısından testleri içermelidir [2, 25].

İBH semptomları olan ve bu semptomları açıklayabilecek enfeksiyöz patoloji bulunmayan hastalarda endoskopik inceleme esastır. Başlangıç endoskopik inceleme, terminal ileum entübasyonu ve her anatomik segmentten biyopsiyi içermelidir. Üst gastrointestinal sistem tutulumu düşündürecek bulgular olmadıkça gastroskopi rutin değerlendirmede önerilmemektedir [24, 25].

Radyolojik görüntüleme, CH başta olmak üzere İBH tanısı düşünülen tüm vakalarda yapılmalıdır. Düz abdomen grafisi perforasyon, ince barsak veya kolonik dilatasyon, sakroileit şüphesi olan hastalarda kullanılabilir. Üst gastrointestinal sistem serileri, ince barsak pasaj grafisi veya baryum enema gibi baryumlu çalışmalar CH'nda fistül veya striktürlerin saptanması amacıyla kullanılmaktadır. CT enterografi veya MR enterografi CH düşünülen hastalarda planlanmalıdır. CT enterografi abdominal apselerin, MR da perianal apselerin ve striktürlerin değerlendirilmesinde tercih edilir. CH şüphesinin yüksek olduğu fakat ileokolonoskopi ve radyolojik incelemelerin tanısal olmadığı durumlarda kapsül endoskopi kullanılabilir [2, 22, 25, 27].

Fekal kalprotektin nötrofil ilişkili intestinal inflamasyonun göstergelerindendir. İBH ile irritabl barsak sendromunun ayırıcı tanısında kullanılır. Ayrıca İBH hastalarında yüksek fekal kalprotektin seviyeleri nüksü öngörmede yardımcı olur [25, 28].

1.1.8. Komplikasyonlar

ÜK'in en şiddetli komplikasyonu toksik megakolondur. Toksik megakolon kolon çapının 5,5cm'nin üzerinde olduğu, sistemik toksisitenin eşlik ettiği, non-obstrüktif dilatasyonudur. Şiddetli kolitin erken tanısı, daha yoğun tedavi edilmesi ve erken cerrahi toksik megakolonun insidansı ve mortalitesini azaltmaktadır. Perforasyon lokal komplikasyonların en tehlikelisidir ve mortalite oranı yüksektir (% 50). Masif hemoraji ÜK atakları ile birlikte görülebilir ve hastalığın tedavisi ile genellikle kanama durur. Darlıklar hastaların %5-10'unda oluşur ve altta yatan neoplazi olasılığı nedeniyle önemlidir [21, 29]. Uzun hastalık süresi, kolitin yaygınlığı, ailede kolorektal kanser varlığı ve eşlik eden primer sklerozan kolanjit varlığı kolorektal kanser gelişme riskini artıran faktörlerdir. Pankolitli hastalarda kanser riski hastalığın 8-10 yılından sonra artmaktadır [30].

CH'nin non-striktürel/non-penetrant (sadece inflamasyonla giden), striktürlü ve penetrant olmak üzere üç değişik fenotipi mevcuttur. Hastalığın ilk yıllarında inflamatuvar tip baskınken yıllar içerisinde çoğu hastada penetrant veya striktürlü hastalık gelişmektedir [31]. İntestinal obstrüksiyon CH'nda en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Barsak duvarındaki inflamasyon, skar dokusu gelişmesi lümende daralmaya yol açarak pasajı engeller. Tedaviye rağmen obstrüksiyon düzelmez ise cerrahi tedavi gerekir. Hastalığın transmural tutulumu sonucunda oluşan serozal yapışıklıklar fistül oluşumuna neden olur, hastaların yaklaşık % 30'unda görülür. Fistüller entero-kütanöz, entero-vezikal, rektovajinal veya entero-enterik gelişebilir. CH'de nutrisyonel komplikasyonlar da görülebilir, protein, kalori veya vitamin eksiklikleri gelişebilir. İntraabdominal ve pelvik apseler hastaların % 10-30'unda hastalığın herhangi bir zamanında meydana gelir. Apselerin görüntüleme eşliğinde peruktan drenajı standart tedavidir [2, 21, 31, 32].

1.1.9. Tedavi

İBH'de tedavi hedefleri hastalığın hızlıca steroid bağımsız olacak şekilde remisyona sokulması, remisyonun idamesi ve hastalığın kendisine veya tedaviye bağlı

oluşabilecek komplikasyonların önlenmesidir. İBH tedavisinde başlıca ilaçlar; anti-inflamatuvarlar, immunsüpresifler, immunmodülatörler, antibiyotikler, nütrisyonel ve destekleyici ajanlardır.

1.1.9.1. Aminosalisilatlar

5-ASA barsak lümeninde topikal anti-inflamatuvar etkinlik gösterir, hafif-orta aktiviteli ÜK hastalarının tedavisi ve remisyonun idamesinde kullanılır. Oral, suppozituvar ve lavman formları, meselamin, olsalazin, sülfasalazin gibi farklı formülasyonları mevcuttur. Sülfasalazin 5-ASA ve sülfapiridin kombinasyonundan oluşur; sülfapiridin ilacın ince barsaktan absorpsiyonunu önleyen taşıyıcı kısım olup anti-inflamatuvar etkiden 5-ASA sorumludur. ÜK'de 3gr/gün üzerindeki dozlarda önemli klinik iyileşme sağladığı gösterilmiştir. 5-ASA'nın CH tedavisindeki yeri tartışmalıdır [2, 4, 33].

5-ASA kullanımına bağlı yan etkiler nadirdir. En sık doza bağlı bulantı, dispepsi, saç dökülmesi ve baş ağrısı görülür. Ciddi idiyosinkratik reaksiyonlar (Stevens Johnson, pankreatit, agranülositoz ve alveolit) oldukça nadirdir [33].

1.1.9.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler potent anti-inflamatuvar ilaçlardır, ÜK ve CH'nda atakların tedavisinde kullanılırlar. Her iki hastalık için de idame tedavisinde steroidlerin rolü yoktur. Budenosid karaciğerden ilk geçiş etkisine uğradığından sistemik yan etkileri prednolon ve eşdeğerlerine kıyasla azdır, ileoçekal tutulumlu CH veya ÜK tedavisinde kullanılırlar. Oral steroid tedavisinin hafif-orta aktiviteli hastalıkta başlangıç dozu 40-60 mg/gündür. Şiddetli aktif hastalıkta intravenöz metilprednizolon 40-60 mg/gün dozunda başlanır. Başlangıç tedavisine yanıt alındıktan sonra sistemik yan etkilerden kaçınmak amacıyla doz azaltılmalıdır [2, 22].

1.1.9.3. İmmünsüpresif ilaçlar

6-merkaptopürin (6-MP) ve azatiopürin (AZA) tiopürin analoglarıdır. AZA 2-3 mg/kg/gün, 6-MP 1,5 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Yılda iki veya daha fazla kortikosteroid tedavisi gerektiren atak varlığı, steroid dozu 15 mg/gün altında iken nüks gelişmesi, steroid tedavisi kesilmesini takip eden altı hafta içinde nüks olması veya komplike CH'nda (fistülize veya ekstansif hastalık) post-operatif profilaksi gereken durumlarda tiopürin tedavisi düşünülmelidir [2, 34]. Thiopürin tedavisi ile klinik cevap

12. hafta civarında görülebilir. Yan etki olarak allerjik reaksiyonlar, pankreatit, myelosüpresyon, bulantı ve hepatotoksisite izlenir.

Metotreksat CH'nda remisyon indüksiyonunda veya hastalığın nüksünü önlemede etkilidir. Etkin dozu 15-25 mg/haftadır. 6-MP ve AZA tedavisine dirençli veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda alternatif olarak kullanılabilir. Yan etki olarak myelosüpresyon, bulantı-kusma ve stomatit görülebilir [2, 22, 34].

1.1.9.4. Antibiyotikler

Antibiyotik tedavisi bakteriyel aşırı çoğalmayı ve bakteriler yoluyla oluşan antijenik uyarıyı engellemesi ve potansiyel immünsüpresif özellikleri (metronidazol gibi) nedeniyle İBH'nda kullanılmaktadır. Perianal fistüllü CH'nda metronidazol ve siprofloksasin tedavisinin 4-8 hafta kullanılması önerilmektedir [34]. ÜK'de ilk atakta veya cerrahi öncesinde antibiyotik kullanılabilir. Yapılan çalışmalar ÜK'de metronidazol, tobramisin, siprofloksasin veya vankomisin tedavisin konvansiyonel tedaviye kıyasla fayda sağlamadığını göstermiştir [29].

1.1.9.5. Biyolojik ajanlar

Biyolojik tedaviler kronik inflamatuvar sürecin patogenezinde rol alan spesifik hedeflere yönelik oluşturulmuş tedavilerdir. İnfliximab, TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş kimerik İgG1 monoklonal antikorudur. Adalimumab %100 insan monoklonal anti-TNF antikorudur. Certolizumab ise %95 (humanize) insan monoklonal anti-TNF antikorudur. Orta-ağır aktiviteli, fistülizan CH'nda ve konvansiyonel tedaviye yanıtız orta-ağır ÜK'de anti-TNF tedavilerin kullanımı onaylanmıştır. Yan etki olarak infliximab infüzyonu sırasında veya kısa süre sonrasında ürtiker, kaşıntı, nefes darlığı, takipne ve bronkospasm gibi infüzyon reaksiyonarı görülebilir. Bu reaksiyonlar infüzyon hızının azaltılması, antihistaminikler, parasetamol ve kortikosteroidler ile kolayca tedavi edilebilir. Subkütan olarak uygulanan adalimumab ve certolizumab kullanımında uygulama bölgesinde lokal eritem, ürtiker, kaşıntı ve disestezi görülebilir [2, 35, 36].

Biyolojik ajanların kullanımı sırasında enfeksiyonlar ve sepsisemi olasılığı en çok dikkat edilmesi gereken durumlardır. Anti-TNF tedavi ile mikobakteriyel enfeksiyonlar, listeriyoz, nokardiyoz, invaziv aspergilloz gibi fırsatçı enfeksiyonlara rastlanır [37]. Ülkemiz gibi tüberküloz prevalansının yüksek olduğu topluluklarda tedavi öncesi bir dizi araştırma tüm hastalara yapılmalıdır [35]. Aktif enfeksiyonu,

intraabdominal absesi olan olgularda anti-TNF tedavilerin kullanımı kontraendikedir. Abse drenaj ve infeksiyon düzeldikten sonra tedavi uygulanabilir [35, 37]

1.1.10. İnflamatuvar barsak hastalığında ekstraintestinal bulgular

Ekstraintestinal bulgular ÜK veya CH tanılı hastaların % 6 ile % 47'sinde görülmektedir. Gastrointestinal sistem dışında sıklıkla cilt, göz, eklem, biliyer sistem ve böbrekler etkilenir [5].

Eklem tutulumu İBH'de en sık görülen ekstraintestinal bulgudur, hastaların yaklaşık olarak % 20 ile % 30'unda izlenir. Periferik veya aksiyal artropati, osteoporoz görülebilir. Ekstansif ÜK ve kolonik tutulumlu CH olan hastalarda eklem tutulumu daha sık görülür. Osteoporoz İBH'de yaklaşık %15 sıklıkta görülür, steroid tedavisi majör risk faktörüdür. Sakroileit ve ankilozan spondiliti de içeren aksiyal artropatiler sıklıkla hastalık aktivitesinden bağımsızdır [38].

Mukokütanöz manifestasyonlar arasında en sık eritema nodosum, pyoderma gangrenosum ve oral ülser görülür. Sıklıkla İBH aktivitesi ile ilişkili bulgulardır. Pyoderma gangrenosum en ağır cilt bulgusudur, agresif ve erken tedavi gerektirir. Daha nadir olarak Sweet sendromu, lökositoklastik vaskülit, psöriyazis ve epidermolizis bülloza gelişebilir [5, 39].

İBH'de oküler tutulum olarak episklerit, sklerit, anterior üveit, korneal ülser, retinal vasküler hastalıklar ve konjonktivit izlenir. Akut üveit atağın iris atrofi ve sineşiye bağlı gözde kalıcı hasar bırakabilir. Malabsorbsiyona bağlı olarak gelişen A vitamini eksikliğinde keratopati ve gece körlüğü görülebilir [40].

Hepatobiliyer sistemde primer sklerozan kolanjit (PSK), kronik hepatit, kriptojenik siroz, kolanjiokarsinom ve kolelitiazis görülebilir. PSK en sık görülen hepatobiliyer sistem komplikasyonudur. ÜK tanılı hastaların yaklaşık olarak % 5'inde PSK gelişirken; PSK tanılı hastaların %90'ında ÜK'nin eşlik ettiği tahmin edilmektedir. ÜK'e eşlik eden PSK varlığında sadece ÜK tanılı hastalara kıyasla kolorektal neoplazi gelişme riski oldukça artmıştır. CH'nda ileum tutulumuna bağlı gelişen safra asidi malabsorbsiyonu nedeniyle safra kesesi taşı görülme sıklığı artmıştır [41].

Böbrek ve üriner sistem tutulumu;

Böbrek ve üriner sistem tutulumu İBH'de nadir değildir. İBH tanılı hastaların yaklaşık olarak % 4 ile % 23'ünde izlenir. En sık nefrolitiazis, tübülointerstisiyel nefrit,

glomerülonefrit ve sekonder (AA) amiloidoz görülmektedir. İBH tedavisinde kullanılan 5-ASA, siklosporin ve anti-TNF tedavilerine bağlı olarak da renal komplikasyonlar gelişebilir.

Nefrolitiazis en sık görülen üriner sistem komplikasyonudur. CH’nda ÜK’a kıyasla daha sık görülür. Renal kalkül ileal veya kolonik tutulumla kıyasla en sık ileokolonik tutulumu olan hastalarda görülmektedir. İBH’de sıklıkla ürik asit veya kalsiyum oksalat taşları görülür.

Gaita ile alkali kaybı, ishal yüzünden idrar pH’sının azalması ve kolon cerrahisi geçirenlerde idrar miktarının azalması ürik asit taşlarının oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Yağ malabsorbsiyonuna bağlı olarak lümenal kalsiyumun serbest yağ asitlerine bağlanması ve serbest kalsiyum miktarı azalmasına bağlı olarak artan intestinal oksalat emilimi böbrekte oksalat taşı gelişmesine neden olur [42].

Glomerülonefritler (GN) İBH’nin nadir görülen komplikasyonlarından birisidir. Literatüre bakıldığında vakaların çoğunluğunda GN gelişimi hastalığın başlangıcında veya relaps esnasında saptanmıştır. Bu olgular değişik GN’ler şeklindedir. İgA nefropatisi, İgM nefropatisi, minimal değişiklik hastalığı, membranöz GN, membranoproliferatif GN, mezangiokapiller GN, kresentrik GN ve fokal segmental glomerüloskleroz İBH birlikteliği bildirilmiştir. Genel olarak İBH hastalarında remisyon dönemlerinde renal işlevlerde düzelme rapor edilmiştir. Bu düzelme konusunda açıklamalar tartışmalıdır. İntestinal inflamasyonun azalması ile birlikte kronik antijen stimülasyonun da azaldığı ve bunun da GN seyrinde düzelme sağladığı düşünülmektedir [6, 43].

Son dönemde yapılan çalışmalarda İBH aktivitesinin tübüler proteinüri ile ilişkili olduğu ve gastrointestinal hastalık ile belirgin bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bundan dolayı İBH hastalarında tübüointerstisiyel nefritin (TİN) bir ekstraintestinal manifestasyon olduğu kabul edilmiştir. Bazı çalışmalarda İBH hastalarında, proksimal tübüler işlev bozukluğunun yaygın bir özellik olduğu ve proteinüri olarak kendini gösterdiği tespit edilmiştir. İBH hastalarında sıklıkla karşılaşılan hiperoksalüri, renal amiloidoz ve hipokalemi (kronik diyare nedenli) de diğer TİN nedenleridir.

İBH tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı renal fonksiyon bozukluğu önemli komplikasyonlardan biridir. Aminosalisilatlar, siklosporin ve anti-TNF tedavilerinin böbrekleri etkileyerek renal fonksiyonlarda bozulma yaptığı rapor edilmiştir.

İBH hastalarında 5-ASA ilişkili TİN gelişebilir ve ilacın kesilmesi ile düzelme sağlanabilir. İlacın kesilmesi ile düzelme görülmeyen olgularda kortikosteroid ile tedavi renal işlev bozukluğunu düzeltebilir. Yüksek doz siklosporin (oral >5 mg/kg/gün) kullanımında renal işlevlerde bozukluk rapor edilmiştir. Siklosporinin afferent arteriyolde vazokonstriksiyon oluşturması nedeniyle bu etkiyi gösterdiği düşünülmektedir. Anti-TNF tedavilerin kullanımı ile buna karşı oluşan antikorların glomerüler bazal membran üzerinde birikerek hasar oluşturduğu düşünülmektedir. Yatkın kişilerde anti-TNF ilaç kullanımında ANA, anti-ds DNA ve ANCA indüksiyonuna bağlı olarak gelişen lupus benzeri immün kompleks GN veya ANCA ilişkili nekrotizan ve kresentrik GN oluşabilir [6, 37, 44].

İBH' nda nadiren kronik inflamasyona bağlı olarak renal amiloidoz gelişebilir. CH'nda ÜK'a kıyasla daha sık görülür.

Ayrıca CH'nda enteroüreteral veya enterovezikal fistül gelişimine bağlı olarak sık üriner sistem enfeksiyonu ve pyelonefrit gelişebilir [6, 42, 43].

2. AMAÇ

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 2000-2016 yılları arasında inflamatuvar barsak hastalığı (Crohn hastalığı ve Ülseratif kolit) tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalardaki böbrek tutulumu (sıklığı, demografik, klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguları) ve bunları etkileyen faktörleri incelemeyi amaçladık.



3. HASTALAR VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 2000-2016 yılları arasında İBH tanısı ile takip ve tedavi edilen hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak aynı araştırmacı tarafından incelendi. Çalışmaya klinik, endoskopik ve histopatolojik olarak İBH tanısı alan, 18 yaş ve üzeri hastalar dâhil edildi. Dosyalarında yeterli veri bulunamayanlar çalışma dışı bırakıldı.

İBH tanısı ile takip edilen hastalar CH ve ÜK olarak iki gruba ayrılarak incelendi.

Her iki gruptaki hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, yakınmaları, fizik muayene, laboratuvar, endoskopi ve biyopsi bulguları, hastalık aktiviteleri ve tedavileri, böbrek tutulumu ve böbrek tutulumu ile ilişkili olabilecek faktörler hasta dosyalarından kaydedildi.

Demografik özellikler ve semptomlar:

Demografik özellikler olarak yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, öğrenim durumu ve ailede İBH öyküsü hasta dosyalarından öğrenildi. Ayrıca kullanılan ilaçlar ve sistemik ek hastalıklar (diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, gut, kronik karaciğer hastalığı, romatizmal hastalıklar ve maliniteler) kaydedildi.

Hastaların başvuru semptomları, semptomların başladığı tarih ve İBH tanısı aldıkları tarih öğrenildi. İBH ait yakınmalar olarak diyare, kanlı ve mukuslu dışkılama, karın ağrısı, tenezm, ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı ve kusma, perianal akıntı ve konstipasyon kaydedildi.

Fizik muayene ve laboratuvar bulguları:

Hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri hasta dosyalarından kaydedildi. Eighth joint national committee (JNC 8) kriterlerinde belirtildiği üzere, ev ve poliklinik ölçüm ortalamalarına göre sistolik kan basıncının > 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının > 90 mmHg olması ya da antihipertansif ilaç kullanılması hipertansiyon varlığı olarak kabul edildi.

Laboratuvar verileri olarak;

- Serum üre, kreatinin, ürik asit, sodyum potasyum, kalsiyum ve fosfor
- ALT, AST
- Serum albümin ve açlık glukoz düzeyleri
- Hemogram
- Sedimentasyon (mm/saat) ve CRP düzeyleri
- Serum LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri
- HbsAg, anti-HCV ve anti-HIV
- Anti- nükleer antikor, anti-nükleer sitoplazmik antikorlar kaydedildi.

İBH seyri ve hastalık aktivitesi:

Gastrointestinal sistemde tutulum yerleri endoskopik bulgulara dayanılarak yapıldı. İBH hastalarını gruplamada Montreal sınıflaması kullanıldı. Buna göre ÜK'de rektumla sınırlı olanlar proktit (E1), splenik fleksuranın distalinde sınırlı olanlar sol taraf koliti (E2), splenik fleksuranın proksimaline yayılanlar da ekstansif kolit (E3) olarak adlandırıldılar. CH'nda tutulum yerlerine göre ileal (L1), kolonik (L2) ve ileokolonik (L3); hastalık davranışına göre non-striktürel/non-penetran (B1), striktürel (B2) ve penetran (B3) olacak şekilde ayrıldılar.

İBH tanılı hastalarda hastalık aktivitesini hesaplamak için hastalık aktivite skorları ve yakın tarihli endoskopik incelemeler birlikte değerlendirildi. CH için Crohn's Disease Activity Index (CDAI) skoru kullanıldı. Buna göre hastalarda yumuşak/sulu dışkılama sayısı, karın ağrısı varlığı, hastanın genel durumu, komplikasyon varlığı (artrit/artralji, üveit, eritema nodozum, pyoderma gangrenozum, aftöz stomatit, anal fissür, fistül, apse), anti- diyareik ilaç kullanımı, karında kitle varlığı, hematokrit düzeyleri ve vücut ağırlığı parametreleri kullanılarak elde edilen skorlar kaydedildi. ÜK için SEO skoru kullanıldı. Hastalarda kanlı dışkılama varlığı, dışkılama sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat), hemoglobin (g/dl), albumin (g/dl) değerleri kullanılarak elde edilen skorlar kaydedildi.

Tedavi:

Hastaların izlem süreleri, ilaç tedavileri ve yapılan cerrahi girişimler kaydedildi.

Kullanılan ilaçlar:

- Kortikosteroidler (metilprednizolon, prednizolon, budesonid)
- Aminosalisilatlar (meselazin, sülfasalazin)
- İmmünoşüpresifler (azatiyopürin, metotreksat)
- Antibiyotikler (metronidazol, siprofloksasin, rifaksimın)
- Monoklonal antikorlar (infliksimab, adalimumab), olarak gruplandı.

Hastaların cerrahi girişimleri (rezeksiyon, fistül ameliyatı), operasyon tarihleri ve rezeksiyon bölgeleri kaydedildi.

Böbrek tutulumu:

İBH tanısından sonra aşağıda belirtilenlerden herhangi birinin saptanması böbrek tutulumu olarak değerlendirildi ;

1- Hematüri

İdrar sedimentinin mikroskopik incelemesinde büyük büyütmede 3 ve üzerinde eritrosit bulunması

2- Proteinüri

24 saatlik idrarda 300 mg/gün üzerinde protein varlığı

3- Böbrek yetmezliği

Glomerüler filtrasyon değerinin (GFD) 60 ml/dak'nın altında olması veya serum kreatinin düzeyinin 1.3 mg/dl ve üzerinde olması

4- Üriner sistem taşı

Ultrasonografi (US) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile taş saptanması veya taş düşürme öyküsü.

Böbrek tutulumu yönünden kaydedilen veriler :

- Anamnez ve fizik muayene
 - Böbrek tutulumuna ait semptomlar, tanı tarihi, hipertansiyon varlığı
- Laboratuvar değerleri

- Tam idrar tahlili (proteinüri ve idrar sedimentinin mikroskopik incelemesi)
- 24 saatlik idrarda proteinüri düzeyi
- Serum üre ve kreatinin değerleri
- GFD (endojen kreatinin klirensi)
- Serum albümin düzeyi
- Serum LDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri
- Hepatit B,C ve HIV serolojileri (HBsAg, anti- HBs, anti- HBc IgG, anti- HCV, anti-HIV)
- Anti nükleer antikor, antinükleer sitoplazmik antikorlar
- Görüntüleme
 - Üriner sistem US veya BT
- Histopatolojik incelemeler
 - Böbrek biyopsisi (ışık, immünfloresan ve elektron mikroskopisi bulguları)
 - Barsak biyopsisi (AA amiloidoz yönünden)

Böbrek tutulumu sınıflandırması :

Anamnez ve fizik muayene, laboratuvar, görüntüleme ve histopatolojik verilere dayanılarak aşağıda belirtilen İBH' nda böbrek tutulumu sınıflandırması yapılmıştır ;

- 1- Kronik glomerülonefritler (GN)
- 2- Akut tübülointerisyel nefritler (TİN)
- 3- Renal (AA) amiloidoz
- 4- Taş
- 5- Kronik böbrek yetmezliği

Kontrol grubu:

Renal tutulumu olan CH ve ÜK tanılı hastaların poliklinik dosya numaralarından bir önceki dosyalar seçilerek, herhangi bir zamanda renal hastalık öyküsü ve/veya renal tutulumu olmayan hastalardan kontrol grubu oluşturuldu.

İBH' nda böbrek tutulumunu etkileyen faktörler:

Böbrek tutulumu olan hastalar ile kontrol grubu demografik veriler, hastalık semptomları ve fizik muayene bulguları, takip süresi, tutulum yeri, hastalık aktivitesi, laboratuvar verileri, medikal tedavileri ve cerrahi tedavileri yönünden karşılaştırıldı.

Renal tutulumu olan grupta renal tanı anındaki hastalık aktivitesi ve her iki grupta son klinik vizitteki hastalık aktivitesi hesaplandı. CH için CDAİ'deki sekiz kritere göre skorlama yapıldı; 150'nin altındakiler remisyonda, 150'nin üstündekiler aktif hastalık olarak değerlendirildi. ÜK'li hastalarda SEO skorundaki beş kritere göre hesaplama yapıldı; 150'nin altındakiler remisyonda, 150'nin üstündekiler aktif hastalık olarak değerlendirildi. Renal tutulum tanı anında ve son klinik vizitte endoskopik görüntülemeleri mevcut olan hastalarda hastalık aktivitesi, endoskopik ve aktivite skorları birlikte değerlendirildi.

Ayrıca taş oluşumunu etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla üriner sistem taşı olanlar ile kontrol grubu yukarıdaki veriler yönünden karşılaştırıldı.

İstatistiksel yöntem:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanıldı. Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Etik kurul onayı:

Bu çalışmanın İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından yapılan değerlendirme sonucunda tıbbi etik açısından uygun bulunduğu, kurulun 08.10.2015 tarihli ve 83045809/604.01/02-313700 sayılı yazısında belirtilmiştir.

4. BULGULAR

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji polikliniğinde 2000-2016 yılları arasında İBH tanısı ile takip edilen 1874 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların 1 055' inde ÜK, 819' unda ise CH tanısı mevcuttu.

İBH olan 1 874 hastanın 105' inde (% 5,6) böbrek tutulumu saptandı. ÜK tanılı hastalarda böbrek tutulumu 50 olguda (% 4,7) bulundu. CH olan olguların ise 55' inde (% 6,7) böbrek tutulumu saptandı.

Crohn hastalığı ve böbrek tutulumu

Crohn hastalığında demografik özellikler ve semptomlar:

CH tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların ve bunların kontrol grubunun demografik özellikleri ve ek hastalıkları Tablo 1' de gösterilmiştir.

CH böbrek tutulumu gösteren grupta yaş ortalaması $49,3 \pm 12,9$ yıl, cinsiyet dağılımlarına göre 32'si erkek (% 58,2), 23'ü kadın (% 41,8) olarak saptandı. Kontrol grubunda ise yaş ortalaması $46,9 \pm 14,7$ yıl, cinsiyet dağılımlarına göre 27'si erkek (% 60), 18'i kadın (% 40) olarak saptandı.

Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sigara-alkol ve analjezik kullanımı, ailede İBH öyküsü, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve ek hastalıklar açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 1. Crohn hastalığı tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve ek hastalıkları

Crohn hastalığı		Böbrek tutulumu olanlar (n:55) n (%)	Kontrol grubu (n:45) n (%)	p
Yaş (ortalama)		49,3 ± 12,9	46,9 ± 14,7	NS
Cinsiyet	Erkek	32 (58,2)	27 (60,0)	NS
	Kadın	23 (41,8)	18 (40,0)	
Eğitim durumu	İlkokul	20 (36,4)	11 (24,5)	NS
	Orta	6 (10,9)	6 (13,3)	
	Lise	19 (34,6)	20 (44,4)	
	Yüksek	10 (18,1)	8 (17,8)	
Sigara kullanımı		32 (58,2)	33 (73,3)	NS
Alkol kullanımı		6 (10,9)	4 (8,9)	NS
Analjezik kullanımı		7 (12,7)	4 (8,9)	NS
Ailede İBH		13 (23,6)	9 (20,0)	NS
Diyabetes mellitus		1 (1,8)	1 (2,2)	NS
Hipertansiyon		4 (7,3)	2 (4,4)	NS
Diğer ek hastalıklar		10 (18,2)	5 (11,1)	NS
Ek hastalık türü	Romatolojik	5 (9,1)	3 (6,7)	NS
	Kronik hepatit	3 (5,5)	0 (0,0)	
	KAH	0 (0,0)	1 (2,2)	
	Malinite	2 (3,6)	1 (2,2)	

İBH: inflamatuvar barsak hastalığı, KAH: koroner arter hastalığı

CH böbrek tutulumu olan grupta kanlı dışkılamanın ve mukuslu dışkılamanın kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptandı. Diğer İBH başlangıç semptomları açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Crohn hastalığı tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun başlangıç semptomları

Crohn hastalığı	Böbrek tutulumu olanlar (n:55) n (%)	Kontrol grubu (n:45) n (%)	p
İshal	44 (80,0)	41 (91,1)	NS
Karın ağrısı	40 (72,7)	30 (66,7)	NS
Ateş	7 (12,7)	1 (2,2)	NS
Kilo kaybı	15 (27,3)	12 (26,7)	NS
Kanlı dışkılama	15 (27,3)	27 (60,0)	0,001
Mukuslu dışkılama	10 (18,2)	16 (35,6)	0,041
Tenezm	11 (20,0)	14 (31,1)	NS
Bulantı/kusma	11 (20,0)	7 (15,6)	NS
Perianal akıntı	5 (9,1)	2 (4,4)	NS
Gece dışkılama	9 (16,4)	12 (26,7)	NS
İştahsızlık	1 (1,8)	0 (0,0)	NS
Kabızlık	1 (1,8)	1 (2,2)	NS

Crohn hastalığında laboratuvar bulguları:

CH tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları Tablo 3' te gösterilmiştir.

CH böbrek tutulumu olan grupta olmayan gruba kıyasla serum kreatinin, CRP ve sedimentasyon düzeyleri yüksek saptandı. Böbrek tutulumu olan grupta olmayan gruba kıyasla kreatinin klirensi ve serum albümin düzeyi daha düşük saptandı. Diğer laboratuvar değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 3. Crohn hastalığı tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	Böbrek tutulumu olanlar (n:55)	Kontrol grubu (n:45)	p
	Ort±Ss	Ort±Ss	
Üre (mg/dl)	29,9 ± 16,1	30,0 ± 39,7	NS
Kreatinin (mg/dl)	0,9 ± 0,3	0,7 ± 0,1	0,028
Kreatinin klirensi (ml/dk)	64,9 ± 33,0	112,0 ± 22,3	0,013
Ürik Asit (mg/dl)	4,5 ± 1,4	4,2 ± 1,3	NS
Sodyum (mmol/L)	139,7 ± 2,4	140,5 ± 2,0	NS
Potasyum (mmol/L)	4,2 ± 0,7	4,3 ± 0,3	NS
Kalsiyum (mg/dl)	9,1 ± 0,6	9,1 ± 0,4	NS
Fosfor (mg/dl)	3,4 ± 0,6	3,5 ± 0,5	NS
Albümin (g/dl)	3,8 ± 0,7	4,1 ± 0,5	0,031
Sedimentasyon (mm/saat)	32,1 ± 24,0	22,3 ± 20,1	0,008
CRP (mg/L)	16,5 ± 20,5	7,8 ± 13,5	0,000
HDL-kolesterol (mg/dl)	45,4 ± 13,9	44,6 ± 19,9	NS
LDL-kolesterol (mg/dl)	87,7 ± 31,5	96,0 ± 37,9	NS
Trigliserid (mg/dl)	115,1 ± 68,2	105,8 ± 63,2	NS
Açlık glikoz (mg/dl)	88,8 ± 12,4	87,5 ± 11,4	NS
AST (IU/L)	17,8 ± 5,6	19,0 ± 7,2	NS
ALT (IU/L)	16,2 ± 8,1	7,2 ± 10,5	NS
Hemoglobin (g/dl)	13,0 ± 4,5	13,1 ± 1,7	NS
Lökosit (mm ³)	7713 ± 2801	7518 ± 2438	NS
Trombosit (mm ³)	309600 ± 108578	281888 ± 112127	NS
	n (%)	n (%)	p
HBsAg pozitifliği	2 (3,6)	0 (0,0)	NS
ANA pozitifliği	1 (1,8)	2 (4,4)	NS
p-ANCA pozitifliği	2 (3,6)	4 (8,9)	NS
c-ANCA pozitifliği	0 (0,0)	1 (2,2)	NS

ANA: Anti- nükleer antikor, ANCA: Anti- nötrofil sitoplazmik antikor

Crohn hastalığı seyri ve hastalık aktivitesi:

CH tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun izlem, gastrointestinal sistem tutulumu özellikleri Tablo 4' te gösterilmiştir

Tablo 4. Crohn hastalığı tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun izlem ve gastrointestinal sistem tutulumu özellikleri.

Crohn hastalığı		Böbrek tutulumu olanlar (n:55)	Kontrol grubu (n:45)	p
		Ort ± Ss	Ort ± Ss	
Tanı yaşı		35,0 ± 11,8	34,9 ± 12,1	NS
İzlem süresi (yıl)		10,6 ± 7,8	6,8 ± 4,6	0,021
		n (%)	n (%)	
Crohn hastalığı tutulumu	İleal	10 (18,2)	11 (24,4)	NS
	Kolonik	4 (7,3)	5 (11,1)	
	İleokolonik	41 (74,5)	27 (60,0)	
	Üst gastrointestinal sistem	0 (0,0)	2 (4,4)	
Crohn hastalığı davranışı	Non striktürel/non penetran	16 (29,1)	22 (48,9)	NS
	Striktürel	17 (30,9)	10 (22,2)	
	Penetran	22 (40,0)	13 (28,9)	
Aktivite (son vizitte)	Remisyon	28 (50,9)	33 (73,3)	0,018
	Aktif	27 (49,1)	12 (26,7)	

CH böbrek tutulumu olan grupta tanı yaş ortalaması 35,0 ± 11,8 yıl; izlem süreleri 10,6 ± 7,8 yıl olarak saptandı. CH böbrek tutulumu olmayan grupta tanı yaş ortalaması 34,9 ± 12,1 yıl; izlem süreleri 6,9 ± 4,6 yıl olarak saptandı. İBH izlem süresi böbrek tutulumu olan grupta anlamlı olarak daha uzun bulundu.

Böbrek tutulumu olan grupta son klinik vizite göre aktif İBH oranı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. CH tutulum yeri veya hastalık davranışı açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Crohn hastalığında medikal ve cerrahi tedavi özellikleri:

CH tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun tedavi özellikleri Tablo 5' te gösterilmiştir.

CH böbrek tutulumu olan grupta anti-TNF ve sülfasalazin kullanımı diğer gruba kıyasla daha fazla bulundu. Diğer medikal tedaviler açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 5. Crohn hastalığı tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun tedavi özellikleri

Crohn hastalığı	Böbrek tutulumu olanlar (n:55)	Kontrol grubu (n:45)	p
Medikal tedavi	n (%)	n (%)	
Meselazin	43 (78,2)	34 (75,6)	NS
Sistemik steroid	37 (67,3)	24 (53,3)	NS
Budesonid	15 (27,3)	11 (24,4)	NS
Antibiyotik	26 (47,3)	20 (44,4)	NS
Azatiyopürin	48 (87,3)	37 (82,2)	NS
Metotreksat	4 (7,3)	0 (0,0)	NS
Sülfasalazin	6 (10,9)	0 (0,0)	0,024
Anti-TNF	27 (49,1)	9 (20,0)	0,002
Cerrahi Tedavi	n (%)	n (%)	
Cerrahi girişim	32 (58,2)	16 (35,6)	0,020
İnce barsak rezeksiyonu	8 (14,5)	7 (15,6)	NS
İleoçekal rezeksiyon	19 (34,5)	9 (20,0)	NS
Kolon rezeksiyonu	20 (36,4)	5 (11,1)	0,041
Kalıcı ileostomi	3 (5,5)	1 (2,2)	NS
Perianal apse/fistüle girişim	10 (18,2)	4 (8,9)	NS

CH böbrek tutulumu olan grupta kontrol grubuna göre daha fazla cerrahi girişim yapıldığı saptandı. Böbrek tutulumu olan grupta olmayan gruba göre daha fazla kolon rezeksiyonu yapıldığı görüldü. Her iki grup arasında diğer rezeksiyon operasyonları açısından anlamlı fark saptanmadı.

Crohn hastalığında saptanan renal bulgular ve böbrek tutulumunun sınıflandırması:

CH tanılı böbrek tutulumu gösteren hastalarda saptanan renal bulgular ve böbrek tutulumunun sınıflandırması Tablo 6’ da gösterilmiştir.

CH tanılı hastalarda en sık saptanan renal bulgu olarak mikroskopik hematüri bulunmuştur. En sık saptanan tutulum şekli renal kalküldür.

Tablo 6. Crohn hastalığında saptanan renal bulgular ve böbrek tutulumunun sınıflandırması

Saptanan renal bulgular	Böbrek tutulumu olanlar (n:55) n (%)
Makroskopik hematüri	10 (18,2)
Mikroskopik hematüri	38 (69,1)
Proteinüri	11 (20,0)
Üre/kreatinin yüksekliği	4 (7,3)
Böbrek tutulum sınıflandırması	n=55
Glomerülonefrit	0
Akut tübülointerisyel nefrit	0
AA amiloidoz	6 (10,9)
Renal kalkül	45 (81,8)
Kronik böbrek yetmezliği	4 (7,2)

CH tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların 6’ sında (% 10,9) sekonder amiloidoz saptandı. Erkek/kadın oranı 2/4 olarak bulundu. 5 hastada ileokolonik, 1 hastada kolonik ve 1 hastada ileal tutulum mevcuttu. Crohn davranışına göre 3 hasta

penetran, 2 hasta striktürel, 1 hasta non-sitriktürel/non-penetran gruptaydı ve 2 hastada perianal hastalık mevcuttu. 1 hastada renal biyopsi, diğer vakalarda barsak biyopsisi ile tanı koyulduğu saptandı. 3 vakada ileoçekal rezeksiyon ve kolon rezeksiyonu (1 vakada ileostomi de mevcut) yapıldığı saptandı. Amiloidoz tanı anında vakaların 4' ünde hastalık aktivitesi yüksek olarak değerlendirilmişti.

CH tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların 4'ünde (% 7,2) kronik böbrek yetmezliği saptandı. Erkek/kadın oranı 3/1 bulundu. 3 hastada ileokolonik, 1 hastada ileal tutulum mevcuttu. Crohn davranışına göre tüm hastalar penetran gruptaydı ve 2 hastada perianal hastalık mevcuttu. Bir vakada cerrahi rezeksiyon sonrasında gelişen kısa barsak sendromuna bağlı akut renal yetersizlik ve takibinde kronik renal yetersizlik geliştiği saptandı.

Crohn hastalığı ve renal kalkül :

Böbrek tutulumu saptanan 55 hastanın 45' inde renal kalkül (% 81,8) varlığı saptandı. Bu hasta grubu, renal kalkül oluşumunu etkileyen faktörleri incelemek amacıyla ayrıca ele alındı.

CH tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve ek hastalıkları Tablo 7' de gösterilmiştir.

CH tanılı renal kalkül saptanan hastalarda yaş ortalaması $46,6 \pm 12,0$ yıl, cinsiyet dağılımlarına göre 27' si erkek (% 60), 18' i kadın (% 40) olarak saptandı.

Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sigara-alkol ve analjezik kullanımı, ailede İBH öyküsü, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve ek hastalıklar açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 7. Crohn hastalığı tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve ek hastalıkları

Crohn hastalığı		Renal kalkül saptananlar (n:45) n (%)	Kontrol grubu (n:45) n (%)	p
Yaş (ortalama)		46,6 ± 12,0	46,9 ± 14,7	NS
Cinsiyet	Erkek	27 (60,0)	27 (60,0)	NS
	Kadın	18 (40,0)	18 (40,0)	
Eğitim durumu	İlkokul	16 (35,6)	11 (24,5)	NS
	Orta	4 (8,9)	6 (13,3)	
	Lise	15 (33,3)	20 (44,4)	
	Yüksek	10 (22,2)	8 (17,8)	
Sigara kullanımı		27 (60,0)	33 (73,3)	NS
Alkol kullanımı		6 (13,3)	4 (8,9)	NS
Analjezik kullanımı		7 (15,6)	4 (8,9)	NS
Ailede İBH		12 (26,7)	9 (20,0)	NS
Diyabetes mellitus		1 (2,2)	1 (2,2)	NA
Hipertansiyon		2 (4,4)	2 (4,4)	NA
Diğer ek hastalıklar		9 (20,0)	5 (11,1)	NS
Ek hastalık türü	Romatolojik	5 (11,2)	3 (6,7)	NS
	Kronik hepatit	2 (4,4)	0 (0,0)	
	KAH	0 (0,0)	1 (2,2)	
	Malinite	2 (4,4)	1 (2,2)	

İBH: inflamatuvar barsak hastalığı, KAH: koroner arter hastalığı

CH tanılı renal kalkül olan grupta kanlı dışkılamanın ve mukuslu dışkılamanın kontrol grubuna göre daha düşük oranda görüldüğü saptandı. Diğer İBH başlangıç semptomları açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Crohn hastalığı tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun başlangıç semptomları

Crohn hastalığı	Renal kalkül saptananlar (n:45) n (%)	Kontrol grubu (n:45) n (%)	p
İshal	35 (77,8)	41 (91,1)	NS
Karın ağrısı	32 (71,1)	30 (66,7)	NS
Ateş	6 (13,3)	1 (2,2)	NS
Kilo kaybı	13 (28,9)	12 (26,7)	NS
Kanlı dışkılama	12 (26,7)	27 (60,0)	0,001
Mukuslu dışkılama	8 (17,8)	16 (35,6)	0,047
Tenezm	8 (17,8)	14 (31,1)	NS
Bulantı/kusma	10 (22,2)	7 (15,6)	NS
Perianal akıntı	4 (8,9)	2 (4,4)	NS
Gece dışkılama	5 (11,1)	12 (26,7)	NS
İştahsızlık	1 (2,2)	0 (0,0)	NS
Kabızlık	1 (2,2)	1 (2,2)	NS

CH tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları Tablo 9’ da gösterilmiştir.

CH tanılı renal kalkül saptanan hastalarda kontrol grubuna kıyasla CRP düzeyleri daha yüksek saptandı. Diğer laboratuvar değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 9. Crohn hastalığı tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	Renal kalkül saptananlar (n:45)	Kontrol grubu (n:45)	p
	Ort ± Ss	Ort ± Ss	
Üre (mg/dl)	26,3 ± 8,9	30,0 ± 39,7	NS
Kreatinin (mg/dl)	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,1	NS
Kreatinin klirensi (ml/dk)	79,4 ± 23,1	112,0 ± 22,3	NS
Ürik Asit (mg/dl)	4,3 ± 1,4	4,2 ± 1,3	NS
Sodyum (mmol/L)	139,9 ± 2,3	140,5 ± 2,0	NS
Potasyum (mmol/L)	4,1 ± 0,7	4,3 ± 0,3	NS
Kalsiyum (mg/dl)	9,2 ± 0,5	9,1 ± 0,4	NS
Fosfor (mg/dl)	3,4 ± 0,6	3,5 ± 0,5	NS
Albümin (g/dl)	3,9 ± 0,6	4,1 ± 0,5	NS
Sedimentasyon (mm/saat)	26,7 ± 19,6	22,3 ± 20,1	NS
CRP (mg/L)	12,1 ± 11,0	7,8 ± 13,5	0,000
HDL-kolesterol (mg/dl)	45,0 ± 14,0	44,6 ± 19,9	NS
LDL-kolesterol (mg/dl)	84,9 ± 27,7	96,0 ± 37,9	NS
Trigliserid (mg/dl)	107,9 ± 60,5	105,8 ± 63,2	NS
Açlık glikoz (mg/dl)	89,1 ± 12,9	87,5 ± 11,4	NS
AST (IU/L)	18,0 ± 5,7	19,0 ± 7,2	NS
ALT (IU/L)	16,2 ± 8,2	7,2 ± 10,5	NS
Hemoglobin (g/dl)	13,3 ± 4,9	13,1 ± 1,7	NS
Lökosit (mm ³)	7562 ± 2328	7518 ± 2438	NS
Trombosit (mm ³)	305488 ± 101430	281888 ± 112127	NS
	n (%)	n (%)	p
HBsAg pozitifliği	2 (4,4)	0 (0,0)	NS
ANA pozitifliği	1 (2,2)	2 (4,4)	NS
p-ANCA pozitifliği	2 (4,4)	4 (8,9)	NS
c-ANCA pozitifliği	0 (0,0)	1 (2,2)	NS

ANA: Anti- nükleer antikor, ANCA: Anti- nötrofil sitoplazmik antikor

CH tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun izlem, gastrointestinal sistem tutulumu özellikleri Tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo 10. Crohn hastalığı tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun izlem ve gastrointestinal sistem tutulumu özellikleri

Crohn hastalığı		Renal kalkül saptananlar (n:45)	Kontrol grubu (n:45)	p
		Ort ± Ss	Ort ± Ss	
Tanı yaşı		33,4 ± 10,4	34,9 ± 12,1	0,000
İzlem süresi (yıl)		10,0 ± 7,6	6,8 ± 4,6	NS
		n (%)	n (%)	
Crohn hastalığı tutulumu	İleal	9 (20,0)	11 (24,4)	NS
	Kolonik	3 (6,7)	5 (11,1)	
	İleokolonik	33 (73,3)	27 (60,0)	
	Üst gastrointestinal sistem	0 (0,0)	2 (4,4)	
Crohn hastalığı davranışı	Non striktürel/non penetran	15 (33,3)	22 (48,9)	NS
	Striktürel	15 (33,3)	10 (22,2)	
	Penetran	15 (33,3)	13 (28,9)	
Aktivite (son vizitte)	Remisyon	24 (53,3)	33 (73,3)	0,040
	Aktif	21 (46,7)	12 (26,7)	

CH renal kalkül saptanan grupta tanı yaş ortalaması 33,4 ± 10,4 yıl; izlem süreleri 10,0 ± 7,6 yıl olarak saptandı. Tanı yaşına göre her iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi.

Renal kalkül olan grupta son klinik vizite göre aktif İBH oranı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. İBH izlem süresi, CH tutulum yeri veya hastalık davranışı açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

CH tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun tedavi özellikleri Tablo 11' de gösterilmiştir.

CH renal kalkül saptanan grupta anti-TNF ve sülfasalazin kullanımı diğer gruba kıyasla daha fazla bulundu. Diğer medikal tedaviler açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 11. Crohn hastalığı tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun tedavi özellikleri

Crohn hastalığı	Renal kalkül saptananlar (n:45)	Kontrol grubu (n:45)	P
Medikal tedavi	n (%)	n (%)	
Meselazin	36 (80,0)	34 (75,6)	NS
Sistemik steroid	31 (68,9)	24 (53,3)	NS
Budesonid	14 (31,1)	11 (24,4)	NS
Antibiyotik	22 (48,9)	20 (44,4)	NS
Azatiyopürin	40 (88,9)	37 (82,2)	NS
Metotreksat	4 (8,9)	0 (0,0)	NS
Sülfasalazin	5 (11,1)	0 (0,0)	0,028
Anti-TNF	23 (51,1)	9 (20,0)	0,002
Cerrahi Tedavi	n (%)	n (%)	
Cerrahi girişim	26 (57,8)	16 (35,6)	0,028
İnce barsak rezeksiyonu	6 (13,3)	7 (15,6)	NS
İleoçekal rezeksiyon	16 (35,6)	9 (20,0)	NS
Kolon rezeksiyonu	16 (35,6)	5 (11,1)	NS
Kalıcı ileostomi	2 (4,4)	1 (2,2)	NS
Perianal apse/fistüle girişim	8 (17,8)	4 (8,9)	NS

CH renal kalkül saptanan grupta kontrol grubuna göre daha fazla cerrahi girişim yapıldığı saptandı. Her iki grup arasında rezeksiyon operasyonları açısından anlamlı fark saptanmadı.

Ülseratif kolit ve böbrek tutulumu

Ülseratif kolitte demografik özellikler ve semptomlar:

Ülseratif kolit tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve ek hastalıkları Tablo 12' de gösterilmiştir.

ÜK böbrek tutulumu gösteren grupta yaş ortalaması $55,5 \pm 16,0$ yıl, cinsiyet dağılımlarına göre 30' u erkek (% 60), 20' si kadın (% 40) olarak saptandı. Kontrol grubunda yaş ortalaması $52,7 \pm 12,6$ yıl, cinsiyet dağılımlarına göre 28' i erkek (% 46,7), 32' si kadın (% 53,3) olarak saptandı.

ÜK böbrek tutulumu olan grupta, kontrol grubuna kıyasla daha fazla analjezik kullanımı tespit edildi. ÜK böbrek tutulumu olan grupta diyabetes mellitus ve hipertansiyon sıklığının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görüldü. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sigara ve alkol kullanımı, ailede İBH öyküsü ve ek hastalıklar açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 12. Ülseratif kolit tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve ek hastalıkları

Ülseratif kolit		Böbrek tutulumu olanlar (n:50) n (%)	Kontrol grubu (n:60) n (%)	p
Yaş (ortalama)		55,5 $\pm$ 16,0	52,7 $\pm$ 12,6	NS
Cinsiyet	Erkek	30 (60,0)	28 (46,7)	NS
	Kadın	20 (40,0)	32 (53,3)	
Eğitim durumu	İlkokul	17 (34,0)	25 (41,7)	NS
	Orta	7 (14,0)	10 (16,7)	
	Lise	15 (30,0)	14 (23,3)	
	Yüksek	11 (22,0)	11 (18,3)	
Sigara kullanımı		23 (46,0)	24 (40,0)	NS
Alkol kullanımı		6 (12,0)	8 (13,3)	NS
Analjezik kullanımı		10 (20,0)	4 (6,7)	0,036
Ailede İBH		6 (12,0)	7 (11,7)	NS
Diyabetes mellitus		7 (14,0)	2 (3,3)	0,046
Hipertansiyon		14 (28,0)	4 (6,7)	0,003
Diğer ek hastalıklar		9 (18,0)	6 (10,0)	NS
Ek hastalık türü	Romatolojik	3 (6,0)	2 (3,3)	NS
	Kronik hepatit	1 (2,0)	1 (1,7)	
	KAH	4 (8,0)	3 (5,0)	
	Malinite	1 (2,0)	0 (0,0)	

İBH: inflamatuvar barsak hastalığı, KAH: koroner arter hastalığı

ÜK böbrek tutulumu olan grupta kanlı dışkılama varlığı, kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. ÜK böbrek tutulumu olan grupta karın ağrısı varlığı, böbrek tutulumu olmayan gruba göre daha düşük saptandı. Diğer İBH başlangıç semptomları açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanamadı (Tablo 13).

Tablo 13. Ülseratif kolit tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun başlangıç semptomları

Ülseratif kolit	Böbrek tutulumu olanlar (n:50) n (%)	Kontrol grubu (n:60) n (%)	p
İshal	39 (78,0)	46 (76,7)	NS
Karın ağrısı	19 (38,0)	34 (56,7)	0.039
Ateş	5 (10,0)	3 (5,0)	NS
Kilo kaybı	9 (18,0)	14 (23,3)	NS
Kanlı dışkılama	46 (92,0)	38 (63,3)	0,000
Mukuslu dışkılama	12 (24,0)	12 (20,0)	NS
Tenezm	20 (40,0)	16 (26,7)	NS
Bulantı/kusma	5 (10,0)	6 (10,0)	NA
Perianal akıntı	0 (0,0)	2 (3,3)	NS
Gece dışkılama	16 (32,0)	18 (30,0)	NS
İştahsızlık	2 (4,0)	1 (1,7)	NS
Kabızlık	0 (0,0)	1 (1,7)	NS

Ülseratif kolitte laboratuvar bulguları :

ÜK tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları Tablo 14' te gösterilmiştir.

ÜK böbrek tutulumu olan grupta olmayan gruba kıyasla serum kreatinin düzeyi daha yüksek saptandı. ÜK böbrek tutulumu olan grupta olmayan gruba kıyasla serum albümin ve potasyum düzeyleri daha düşük bulundu. Diğer laboratuvar değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 14. Ülseratif kolit tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	Böbrek tutulumu olanlar (n:50)	Kontrol grubu (n:60)	p
	Ort ± Ss	Ort ± Ss	
Üre (mg/dl)	29,3 ± 10,0	28,5 ± 8,6	NS
Kreatinin (mg/dl)	0,9 ± 0,4	0,7 ± 0,1	0,016
Ürik Asit (mg/dl)	4,6 ± 1,5	3,9 ± 1,4	NS
Sodyum (mmol/L)	140,5 ± 2,1	140,1 ± 2,2	NS
Potasyum (mmol/L)	4,1 ± 0,3	4,3 ± 0,3	0,014
Kalsiyum (mg/dl)	9,3 ± 0,3	9,3 ± 0,5	NS
Fosfor (mg/dl)	3,3 ± 0,4	3,4 ± 0,5	NS
Albümin (g/dl)	4,1 ± 0,4	4,3 ± 0,5	0,006
Sedimentasyon (mm/saat)	23,1 ± 20,5	20,8 ± 19,5	NS
CRP (mg/L)	6,5 ± 10,3	7,0 ± 12,7	NS
HDL-kolesterol (mg/dl)	49,7 ± 14,8	46,0 ± 14,2	NS
LDL-kolesterol (mg/dl)	121,2 ± 36,9	120,0 ± 38,4	NS
Trigliserid (mg/dl)	108,6 ± 66,5	109,5 ± 50,5	NS
Açlık glikoz (mg/dl)	102,2 ± 46,2	93,2 ± 14,0	NS
AST (IU/L)	21,6 ± 8,0	20,8 ± 5,9	NS
ALT (IU/L)	21,0 ± 9,9	18,5 ± 9,6	NS
Hemoglobin (g/dl)	13,0 ± 1,4	13,0 ± 1,6	NS
Lökosit (mm ³)	7313 ± 2102	7518 ± 2030	NS
Trombosit (mm ³)	281564 ± 82681	278833 ± 94627	NS
	n (%)	n (%)	p
HBsAg pozitifliği	2 (4,0)	2 (3,3)	NS
ANA pozitifliği	1 (2,0)	0 (0,0)	NS
p-ANCA pozitifliği	1 (2,0)	8 (13,3)	NS
c-ANCA pozitifliği	0 (0,0)	1 (1,67)	NS

ANA: Anti- nükleer antikor, ANCA: Anti- nötrofil sitoplazmik antikor

Ülseratif kolit seyri ve hastalık aktivitesi:

ÜK tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun izlem, gastrointestinal sistem tutulumu özellikleri Tablo 15' te gösterilmiştir.

Tablo 15. Ülseratif kolit tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun izlem ve gastrointestinal sistem tutulumu özellikleri

Ülseratif kolit		Böbrek tutulumu olanlar (n:50)	Kontrol grubu (n:60)	p
		Ort ± Ss	Ort ± Ss	
Tanı yaşı		41,8 ± 15,1	37,9 ± 12,2	NS
İzlem süresi (yıl)		9,7 ± 5,9	8,9 ± 5,9	NS
		n (%)	n (%)	
Ülseratif kolit tutulumu	Proktit	11 (22,0)	10 (16,7)	NS
	Sol tutulumlu kolit	19 (38,0)	23 (38,3)	
	Ekstansif kolit	20 (40,0)	27 (45,0)	
Aktivite (son vizitte)	Remisyon	38 (76,0)	47 (78,3)	NS
	Aktif	12 (24,0)	13 (21,7)	

ÜK böbrek tutulumu olan grupta tanı yaş ortalaması $41,8 \pm 15,1$ yıl; izlem süreleri $9,7 \pm 5,9$ yıl olarak saptandı. ÜK böbrek tutulumu olmayan grupta tanı yaş ortalaması $37,9 \pm 12,2$ yıl; izlem süreleri $8,9 \pm 5,9$ yıl olarak saptandı.

ÜK böbrek tutulumu olan ve olmayan grup arasında tanı yaşı, izlem süresi, tutulum yeri veya son klinik vizitteki hastalık aktivitesi açısından anlamlı fark saptanmadı.

Ülseratif kolitte medikal ve cerrahi tedavi özellikleri:

ÜK tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun tedavi özellikleri Tablo 16' da gösterilmiştir.

ÜK böbrek tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında meselazin kullanımı açısından anlamlı fark bulundu. Her iki grup arasında diğer medikal tedaviler, cerrahi girişim ve rezeksiyon bölgeleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 16. Ülseratif kolit tanılı böbrek tutulumu gösteren hastaların ve kontrol grubunun tedavi özellikleri

Ülseratif kolit	Böbrek tutulumu olanlar (n:50)	Kontrol grubu (n:60)	p
Medikal tedavi	n (%)	n (%)	
Meselazin	46 (92,0)	60 (100)	0,040
Sistemik steroid	26 (52,0)	27 (45,0)	NS
Budesonid	2 (4,0)	2 (3,3)	NS
Antibiyotik	5 (10,0)	3 (5,0)	NS
Azatiyopürin	14 (28,0)	15 (25,0)	NS
Metotreksat	4 (8,0)	2 (3,3)	NS
Sülfasalazin	10 (20,0)	12 (20,0)	NA
Anti-TNF	6 (12,0)	3 (5,0)	NS
Cerrahi Tedavi	n (%)	n (%)	
Cerrahi girişim	3 (6,0)	3 (5,0)	NS
İnce barsak rezeksiyonu	2 (4,0)	2 (3,3)	NS
İleoçekal rezeksiyon	0 (0,0)	2 (3,3)	NS
Kolon rezeksiyonu	3 (6,0)	3 (5,0)	NS

Ülseratif kolitte saptanan renal bulgular ve böbrek tutulumunun sınıflandırması:

ÜK tanılı böbrek tutulumu gösteren hastalarda saptanan renal bulgular ve böbrek tutulumunun sınıflandırması Tablo 17’ de gösterilmiştir.

ÜK tanılı böbrek tutulumu olan hastalarda en sık saptanan renal bulgu olarak mikroskopik hematüri bulunmuştur. Böbrek tutulumu tipi sıklık sırasına göre renal kalkül, glomerülonefrit, kronik böbrek yetmezliği ve akut tübülointerstisyel nefrit olarak tespit edildi. Glomerülonefrit olgularının tamamı İgA nefriti olarak saptandı.

Bir olguda 5-ASA kullanımı sonrasında üre/kreatinin yüksekliği gelişmiştir, bu hastada yapılan böbrek biyopsisi 5-ASA ilişkili akut TİN ile uyumlu saptanmıştır.

Tablo 17. Ülseratif kolitte saptanan renal bulgular ve böbrek tutulumunun sınıflandırması

Saptanan renal bulgular	Böbrek tutulumu olanlar (n:50) n (%)
Makroskopik hematüri	10 (20,0)
Mikroskopik hematüri	37 (74,0)
Proteinüri	4 (8,0)
Üre/kreatinin yüksekliği	3 (6,0)
Böbrek tutulumunun sınıflandırması	n=50
Glomerülonefrit	3 (6,0)
Akut tübülointerstisyel nefrit	1 (2,0)
Renal kalkül	45 (90,0)
Kronik böbrek yetmezliği	1 (2,0)

Ülseratif kolit ve renal kalkül:

Böbrek tutulumu saptanan 50 ÜK' li hastanın 45' inde renal kalkül (% 90) saptandı. Bu hasta grubu renal kalkül oluşumunu etkileyen faktörleri incelemek amacıyla ayrıca ele alındı.

ÜK tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve ek hastalıkları Tablo 18' de gösterilmiştir.

ÜK tanılı renal kalkül saptanan hastalarda yaş ortalaması $55,6 \pm 16,2$ yıl, cinsiyet dağılımlarına göre 26'sı erkek (% 57,8), 19'u kadın (% 42,2) olarak saptandı.

Hipertansiyon varlığının ÜK tanılı renal kalkül saptanan hastalarda saptanmayanlara kıyasla daha fazla olduğu tespit edildi. Her iki grup arasında yaş,

cinsiyet, eğitim durumu, sigara-alkol ve analjezik kullanımı, ailede İBH öyküsü, diyabetes mellitus ve ek hastalıklar açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 18. Ülseratif kolit tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve ek hastalıkları

Ülseratif kolit		Renal kalkül saptananlar (n:45) n (%)	Kontrol grubu (n:60) n (%)	p
Yaş (ortalama)		55,6 ± 16,2	52,7 ± 12,6	NS
Cinsiyet	Erkek	26 (57,8)	28 (46,7)	NS
	Kadın	19 (42,2)	32 (53,3)	
Eğitim durumu	İlkokul	16 (35,6)	25 (41,7)	NS
	Orta	6 (13,3)	10 (16,7)	
	Lise	12 (26,7)	14 (23,3)	
	Yüksek	11 (24,4)	11 (18,3)	
Sigara kullanımı		20 (44,4)	24 (40,0)	NS
Alkol kullanımı		5 (11,1)	8 (13,3)	NS
Analjezik kullanımı		9 (20,0)	4 (6,7)	NS
Ailede İBH		6 (13,3)	7 (11,7)	NS
Diyabetes mellitus		6 (13,3)	2 (3,3)	NS
Hipertansiyon		13 (28,9)	4 (6,7)	0,003
Diğer ek hastalıklar		8 (17,8)	6 (10,0)	NS
Ek hastalık türü	Romatolojik	3 (6,7)	2 (3,3)	NS
	Kronik hepatit	1 (2,2)	1 (1,7)	
	KAH	3 (6,7)	3 (5,0)	
	Malinite	1 (2,2)	0 (0,0)	

İBH: inflamatuvar barsak hastalığı, KAH: koroner arter hastalığı

ÜK tanılı renal kalkül saptanan grupta kanlı dışkılama, kontrol grubuna göre daha yüksek oranda saptandı. ÜK tanılı renal kalkül saptanan grupta karın ağrısı, kontrol grubuna göre daha düşük oranda saptandı. Diğer İBH başlangıç semptomları açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanamadı (Tablo 19).

Tablo 19. Ülseratif kolit tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun başlangıç semptomları

Ülseratif kolit	Renal kalkül saptananlar (n:45) n (%)	Kontrol grubu (n:60) n (%)	p
İshal	36 (80,0)	46 (76,7)	NS
Karın ağrısı	17 (37,8)	34 (56,7)	0.042
Ateş	3 (6,7)	3 (5,0)	NS
Kilo kaybı	8 (17,8)	14 (23,3)	NS
Kanlı dışkılama	42 (93,3)	38 (63,3)	0,000
Mukuslu dışkılama	11 (24,4)	12 (20,0)	NS
Tenezm	19 (42,2)	16 (26,7)	NS
Bulantı/kusma	4 (8,9)	6 (10,0)	NS
Perianal akıntı	0 (0,0)	2 (3,3)	NS
Gece dışkılama	15 (33,3)	18 (30,0)	NS
İştahsızlık	2 (4,4)	1 (1,7)	NS
Kabızlık	0 (0,0)	1 (1,7)	NS

Ülseratif kolit tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları Tablo 20' de gösterilmiştir.

ÜK tanılı renal kalkül saptanan grupta saptanmayan gruba kıyasla serum kreatinin düzeyi daha yüksek, serum albumin ve potasyum düzeyleri daha düşük saptandı. Diğer laboratuvar değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 20. Ülseratif kolit tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	Renal kalkül saptananlar (n:45)	Kontrol grubu (n:60)	p
	Ort ± Ss	Ort ± Ss	
Üre (mg/dl)	28,1 ± 8,5	28,5 ± 8,6	NS
Kreatinin (mg/dl)	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,1	0,049
Ürik Asit (mg/dl)	4,3 ± 1,3	3,9 ± 1,4	NS
Sodyum (mmol/L)	140,4 ± 2,1	140,1 ± 2,2	NS
Potasyum (mmol/L)	4,1 ± 0,3	4,3 ± 0,3	0,004
Kalsiyum (mg/dl)	9,3 ± 0,38	9,3 ± 0,5	NS
Fosfor (mg/dl)	3,3 ± 0,4	3,4 ± 0,5	NS
Albümin (g/dl)	4,1 ± 0,4	4,3 ± 0,5	0,007
Sedimentasyon (mm/saat)	20,6 ± 17,7	20,8 ± 19,5	NS
CRP (mg/L)	5,6 ± 8,4	7,0 ± 12,7	NS
HDL-kolesterol (mg/dl)	50,2 ± 15,2	46,0 ± 14,2	NS
LDL-kolesterol (mg/dl)	121,3 ± 32,5	120,0 ± 38,4	NS
Trigliserid (mg/dl)	108,5 ± 67,9	109,5 ± 50,5	NS
Açlık glikoz (mg/dl)	98,8 ± 40,4	93,2 ± 14,0	NS
AST (IU/L)	18,2 ± 8,2	17,8 ± 5,9	NS
ALT (IU/L)	21,0 ± 10,3	18,5 ± 9,6	NS
Hemoglobin (g/dl)	13,1 ± 1,3	13,0 ± 1,6	NS
Lökosit (mm ³)	7126 ± 1894	7518 ± 2030	NS
Trombosit (mm ³)	278737 ± 76638	278833 ± 94627	NS
	n (%)	n (%)	p
HBsAg pozitifliği	2 (4,4)	2 (3,3)	NS
ANA pozitifliği	1 (2,2)	0 (0,0)	NS
p-ANCA pozitifliği	1 (2,2)	8 (13,3)	NS
c-ANCA pozitifliği	0 (0,0)	1 (1,67)	NS

ANA: Anti- nükleer antikor, ANCA: Anti- nötrofil sitoplazmik antikor

ÜK tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun izlem ve gastrointestinal sistem tutulumu özellikleri Tablo 21' de gösterilmiştir.

Tablo 21. Ülseratif kolit tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun izlem ve gastrointestinal sistem tutulumu özellikleri

Ülseratif kolit		Renal kalkül saptananlar (n:45)	Kontrol grubu (n:60)	p
		Ort ± Ss	Ort ± Ss	
Tanı yaşı		41,6 ± 15,5	37,9 ± 12,2	NS
İzlem süresi (yıl)		9,6 ± 6,0	8,9 ± 5,9	NS
		n (%)	n (%)	
Ülseratif kolit tutulumu	Proktit	9 (20,0)	10 (16,7)	NS
	Sol tutulumlu kolit	18 (40,0)	23 (38,3)	
	Ekstansif kolit	18 (40,0)	27 (45,0)	
Aktivite (son vizitte)	Remisyon	33 (73,3)	47 (78,3)	NS
	Aktif	12 (26,7)	13 (21,7)	

ÜK tanılı renal kalkül saptanan grupta tanı yaş ortalaması 41,6 ± 15,5 yıl; izlem süreleri 9,6 ± 6,0 yıl olarak saptandı.

ÜK tanılı renal kalkül saptanan ve saptanmayan grup arasında tanı yaşı, izlem süresi, tutulum yeri veya son klinik vizitteki hastalık aktivitesi açısından anlamlı fark saptanmadı.

ÜK tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun tedavi özellikleri Tablo 22' de gösterilmiştir.

ÜK tanılı renal kalkül saptanan ve saptanmayan grup arasında meselazin kullanımı açısından anlamlı fark bulundu. Her iki grup arasında diğer medikal tedaviler, cerrahi girişim ve rezeksiyon bölgeleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 22. Ülseratif kolit tanılı renal kalkül saptanan hastaların ve kontrol grubunun tedavi özellikleri

Ülseratif kolit	Renal kalkül saptananlar (n:45)	Kontrol grubu (n:60)	p
Medikal tedavi	n (%)	n (%)	
Meselazin	41 (91,1)	60 (100)	0,031
Sistemik steroid	25 (55,6)	27 (45,0)	NS
Budesonid	1 (2,2)	2 (3,3)	NS
Antibiyotik	4 (8,9)	3 (5,0)	NS
Azatiyopürin	12 (26,7)	15 (25,0)	NS
Metotreksat	4 (8,9)	2 (3,3)	NS
Sülfasalazin	9 (20,0)	12 (20,0)	NS
Anti-TNF	6 (13,3)	3 (5,0)	NS
Cerrahi Tedavi	n (%)	n (%)	
Cerrahi girişim	2 (4,4)	3 (5,0)	NS
İnce barsak rezeksiyonu	1 (2,2)	2 (3,3)	NS
İleoçekal rezeksiyon	0 (0,0)	2 (3,3)	NS
Kolon rezeksiyonu	2 (4,4)	3 (5,0)	NS

5. TARTIŞMA

İBH' nda % 6 ile % 47 arasında değişen sıklıkta çeşitli ekstraintestinal komplikasyonlar görülmektedir. Böbrek tutulumu da ekstraintestinal komplikasyon olarak kabul edilir. Böbrek tutulumu olarak en sık nefrolitiazis, tübülointerstisiyel nefrit, glomerülonefrit ve sekonder (AA) amiloidoz görülmektedir [5, 6].

İBH' nda üriner sistem ve böbrek tutulumu, yapılan çalışmalarda % 4 ile % 23 arasında değişmektedir [6]. Çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı' nda İBH tanısı ile takip edilen 1874 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların 1055' inde ÜK, 819' unda ise CH tanısı mevcuttu. Hastaların 105' inde (% 5,6) böbrek tutulumu saptandı. ÜK tanılı hastalarda böbrek tutulumu 50 olguda (% 4,7) bulundu. CH olan olguların ise 55' inde (% 6,7) böbrek tutulumu saptandı. Böbrek tutulumu olarak CH tanılı hastalarda sıklık sırasına göre renal kalkül, AA amiloidoz ve kronik böbrek yetmezliği saptanırken, ÜK tanılı hastalarda sıklık sırasına göre renal kalkül, glomerülonefrit, kronik böbrek yetmezliği ve akut tübülointerstisiyel nefrit saptandı.

İBH' nda nefrolitiazis en sık görülen üriner sistem komplikasyonudur. İBH' nda renal kalkül prevalansı %12 ile %28 arasında değişmektedir. CH'nda ÜK'e kıyasla daha sık görülür. Renal kalkül, ileal veya kolonik tutulumla kıyasla en sık ileokolonik tutulumu olan hastalarda görülmektedir. Özellikle total kolektomi ve ileostomi, ince barsak rezeksiyonu veya intestinal bypass gibi cerrahi operasyon öyküsü olan vakalarda renal kalkül prevalansı önemli ölçüde artmıştır. Özellikle CH' nda abdominal ağrı sık görüldüğü için renal kolik semptomları gözden kaçabilmekte ve tanı gecikmektedir.

Gaita ile alkali kaybı, ishal yüzünden idrar pH'sının azalması ve kolon cerrahisi geçirenlerde idrar miktarının azalması ürik asit taşlarının oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Kalsiyum oksalat taşı gelişiminde artmış intestinal oksalat emilimine bağlı olarak üriner oksalat atılımındaki artış sorumlu tutulmaktadır; bu durum enterik hiperoksalüri (EHO) olarak adlandırılmıştır. EHO gelişiminde değişik mekanizmalar mevcuttur. Bu mekanizmalardan en önemlisi aktif ileal hastalık veya cerrahi ileal rezeksiyonu sonucunda gelişen safra asit malabsorbsiyonunun yol açtığı yağ malabsorbsiyonudur. Bu duruma bağlı olarak lüminal kalsiyumun serbest yağ asitlerine bağlanması ve serbest kalsiyum miktarı azalmasına bağlı olarak artan intestinal oksalat

emilimi böbrekte oksalat taşı gelişmesine neden olmaktadır. Diğer iki mekanizma kolonik epitelyal sıkı bağlantılarda gelişen değişikliklere bağlı olarak oksalata artmış kolonik geçirgenlik ve gastrointestinal sistemde oksalatı katabolize eden *Oxalobacter formigenes* kolonizasyonunun bozulması olarak belirtilmiştir [6, 45, 46].

Kim ve ark.'nın Kore' de 2011 – 2013 yılları arasında 387 CH tanılı hasta ile yaptığı bir çalışmada 18 hastada (% 4,7); Boussorra ve ark.'nın Tunus' da 2000– 2010 yılları arasında takip edilen 184 CH tanılı hasta ile yaptığı çalışmada 3 hastada (% 1,6) ve Uyanıkoğlu ve ark.'nın 1998 – 2008 yılları arasında 283 ÜK, 194 CH tanılı hasta ile yaptığı çalışmada ÜK'de 8 hastada (% 2,8) ve CH' nda 2 hastada (% 1) üriner sistemde kalkül varlığı saptanmıştır [47-49]. Öte yandan Cury ve ark.'nın Brezilya' da 2009– 2012 yılları arasında 168 İBH (93 CH, 75 ÜK) tanılı hasta ile yaptığı çalışmada kalkül prevalansı ÜK' de % 38 ve CH' nda %38 saptanmıştır [42]. Prevalanstaki farklılıklar çalışmaların yapıldığı bölgedeki genetik ve çevresel faktörlerin litogenez üzerindeki etkisi ile açıklanabilir. Çalışmamızda 1055 ÜK tanılı hastanın 45' inde (% 4,2), 819 CH tanılı hastanın 45' inde (% 5,5) renal kalkül saptanmıştır.

Cury ve ark. 'nın yaptığı çalışmada renal kalkül saptanan ÜK tanılı hastaların % 75' ini kadınların oluşturduğu belirtilmiştir. Kim ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise renal kalkül saptanan CH tanılı hastaların % 83' ünün erkek olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda renal kalkül saptanan CH tanılı hastaların 27' si erkek (% 60), 18' i kadın (% 40); ÜK tanılı hastaların 26' sı erkek (% 57,8), 19' u kadın (% 42,2) olarak saptanmıştır [42].

Çalışmamızda hem ÜK hem de CH' nda renal kalkül gelişimini etkileyen klinik ve laboratuvar parametleri incelendiğinde CH' nda hastalık aktivitesinin renal kalkül gelişimi ile yakın ilişkisi olduğu gözlenmektedir. Hastalık aktivasyonunu gösteren en önemli laboratuvar parametresi olan CRP düzeyinin renal kalkül saptanan CH tanılı grupta daha yüksek seyrettiği saptanmıştır. Yine CH kalkül saptanan grupta anti-TNF kullanımı anlamlı derecede yüksek saptandı, bu durum anti-TNF alan grubun daha yüksek hastalık aktivitesine sahip olması ile ilişkilendirildi. Benzer şekilde literatürde birçok çalışmada ÜK ve CH' nda hastalık aktivitesi ile renal kalkül gelişimi arasında sıkı ilişki bulunmuştur.

Cury ve ark.'nın yaptığı çalışmada CH' nda ileokolonik tutulumun renal kalkül gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda CH tanılı renal

kalkül olan gruptaki hastaların % 73,3' ünde ileokolonik tutulum olması ile birlikte kontrol grubu ile karşılaştırmada anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum CH' nda en sık ileokolonik tutulum olması ile açıklanabilir.

Yapılan birçok çalışma, barsak rezeksiyonu veya yaygın ince barsak inflamasyonunun renal taş gelişimi riskini artırdığını ortaya koymuştur [42, 46, 50, 51]. Buna paralel olarak çalışmamızda CH renal kalkül saptanan grupta cerrahi girişim sayısı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede fazla saptanmıştır. Renal kalkül saptanan CH grubunda 26 hastanın (% 57,8) cerrahi girişim varlığı tespit edilmiştir. Oysa ki ÜK renal kalkül saptanan grupta cerrah girişim açısından kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark saptanmamıştır.

Sekonder (AA) amiloidoz nadir fakat önemli bir İBH komplikasyonudur. Renal amiloidoz, İBH ilişkili amiloidozun, en sık ölümcül manifestasyonudur. İBH hastalarında renal amiloidoz tutulumu hızla son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemektedir. İBH' nda amiloidoz sıklıkla uzun süreli hastalık süresinde görülmekte ve tanı zamanı ile amiloidoz görülmesi arasında uzun yıllar geçmektedir. Buna karşın intestinal hastalığın tanısındaki gecikmeler göz önüne alındığında bazı vakalarda tanı anı ile eş zamanlı sekonder amiloidoz saptanabilmektedir. İBH hastalığının ciddiyeti ve amiloidoz gelişimi arasında ciddi bir korelasyon mevcuttur. Renal amiloidoz nefrotik sendrom ve/veya kronik böbrek yetmezliği olarak prezente olabilir. Tanı doku biyopsisinin kongo-kırmızısı boyası ile boyandığında karakteristik özellikler göstermesi ile koyulur [6, 45].

Greenstein ve ark.'nın A.B.D.' de yaptığı çalışmada CH tanılı 1709 hastanın 15' inde (% 0,9), ÜK tanılı 1341 hastanın 1' inde (% 0,07) amiloidoz saptanmıştır. Bu seride amiloidoz sıklığı ileokolit hastalarında % 1,6, kolit hastalarında % 0,6 ve ileit hastalarında % 0,3 olarak görülmektedir. Amiloidoz gelişen hastaların yaklaşık üçte ikisi fistülü ve absesi olan hastalardan oluşmaktadır. Cuquerella ve ark.'nın İspanya' da yaptığı çalışmada 1201 İBH tanılı hastanın 3' ü erkek olmak üzere 4' ünde (% 0.3) amiloidoz saptanmıştır. Amiloidozlu bu hastaların tümünde CH tanısı mevcuttur. Sattianayagam ve ark.'nın İngiltere'de 1989–2010 yılları arasında takip edilen 26 İBH ve amiloidoz hastasının 22' sinin CH (14 erkek, 8 kadın), 4' ünün ÜK (2 erkek, 2 kadın) hastası olduğu bildirilmiştir. CH tanılı hastaların 15 'inde intestinal rezeksiyon öyküsü olduğu, 10 hastada fistül/apse mevcut olduğu ifade edilmiştir. Bir çok çalışmada İBH

ilişkili amiloidoz gelişiminde belirgin bir erkek cinsiyet fazlalığı göze çarpmaktadır [52-54].

Çalışmamızda CH tanılı 6 hastada sekonder amiloidoz saptanmıştır. Literatürden farklı olarak çalışmamızda sekonder amiloidoz saptanan grupta kadın cinsiyet fazlalığı dikkati çekmiştir. Sekonder amiloidoz saptanan grupta ileokolonik tutulum ve Crohn davranışına göre fistülide hastalığın baskın olması ve tanı anında vakaların çoğunda hastalık aktivitesinin yüksek saptanması literatürle uyumlu bulundu.

Glomerülonefritler (GN) İBH' nın nadir görülen komplikasyonlarından birisidir. GN' in İBH ile rastlantısal birlikteliği de olabileceği için ekstraintestinal komplikasyon olarak kanıtlanması oldukça zordur. Literatüre bakıldığında vakaların çoğunluğunda GN gelişimi hastalığın başlangıcında veya relaps esnasında saptanmıştır. Bu olgular değişik GN'ler şeklindedir. İgA nefropatisi, İgM nefropatisi, minimal değişiklik hastalığı, membranöz GN, membranoproliferatif GN, mezangiokapiller GN, kresentrik GN ve fokal segmental glomerüloskleroz İBH birlikteliği bildirilmiştir. Genel olarak İBH hastalarında remisyon dönemlerinde renal işlevlerde düzelme rapor edilmiştir. Bu düzelme konusunda açıklamalar tartışmalıdır. İntestinal inflamasyonun azalması ile birlikte kronik antijen stimülasyonun da azaldığı ve bunun da GN seyrinde düzelme sağladığı düşünülmektedir [6, 43, 45].

Literatürde İBH ile İgA nefropatisi birlikteliğini gösteren vaka sunumları mevcuttur. İBH' nda mukozal inflamasyon, antijenlere karşı immün toleransın kaybı, kronik immün stimülasyon ve T hücre disfonksiyonu sonucunda kemik iliğinde IgA1 sentezinin artması olası mekanizmalar olarak kabul edilmektedir. Ambruz ve ark.'nın 2001 – 2013 yılları arasında 83 İBH (45 CH, 38 ÜK) tanılı hastanın böbrek biyopsilerini inceledikleri çalışmalarında en sık İgA nefropatisi (% 24) tanısı koydukları belirtilmiştir [55-58].

Çalışmamızda ÜK tanılı böbrek tutulumu saptanan 3 hastada glomerülonefrit saptanmıştır. Böbrek biyopsilerinin histopatolojik değerlendirmeleri sonucunda hastaların tamamında IgA nefropatisi bulunmuştur.

Son dönemde yapılan çalışmalarda İBH aktivitesinin tübüler proteinüri ile ilişkili olduğu ve gastrointestinal hastalık ile belirgin bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bundan dolayı İBH hastalarında tübüointerstisiyel nefritin (TİN) bir ekstraintestinal manifestasyon olduğu kabul edilmiştir. Bazı çalışmalarda İBH hastalarında, proksimal

tübüler işlev bozukluğunun yaygın bir özellik olduğu ve proteinüri olarak kendini gösterdiği tespit edilmiştir. İBH hastalarında sıklıkla karşılaşılan hiperoksalüri, renal amiloidoz ve hipokalemi (kronik diyare nedenli) de diğer TİN nedenleridir [43, 45].

İBH tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı renal fonksiyon bozukluğu önemli komplikasyonlardan biridir. Aminosalisilatlar, siklosporin ve anti-TNF tedavilerinin böbrekleri etkileyerek renal fonksiyonlarda bozulma yaptığı rapor edilmiştir.

İBH hastalarında 5-ASA ilişkili TİN gelişebilir ve ilacın kesilmesi ile düzelme sağlanabilir. İlacın kesilmesi ile düzelme görülmeyen olgularda kortikosteroid ile tedavi renal işlev bozukluğunu düzeltebilir. Yüksek doz siklosporin (oral >5 mg/kg/gün) kullanımında renal işlevlerde bozukluk rapor edilmiştir. Siklosporinin afferent arteriyolde vazokonstriksiyon oluşturması nedeniyle bu etkiyi gösterdiği düşünülmektedir. Anti-TNF tedavilerin kullanımı ile buna karşı oluşan antikorların glomerüler bazal membran üzerinde birikerek hasar oluşturduğu düşünülmektedir. Yatkın kişilerde anti-TNF ilaç kullanımında ANA, anti-ds DNA ve ANCA indüksiyonuna bağlı olarak gelişen lupus benzeri immün kompleks GN veya ANCA ilişkili nekrotizan ve kresentrik GN oluşabilir [6, 37, 44].

Literatürde 5-ASA kullanımı ile ilişkili TİN bildiren çok sayıda olgu sunumu mevcuttur. Arend ve ark.'nın biyopsi ile tanı konulmuş TİN vakalarını derledikleri çalışmalarında, TİN tanısı almış 23 hastanın 6' sında CH, 17' sinde ÜK tanısı olduğu ve hastaların % 78,2' sinin erkek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ÜK böbrek tutulumu olan gruptaki bir hastada 5-ASA ilişkili TİN saptanmıştır [59-61].

İBH' na bağlı gelişen nefrolitiaziste diğer komorbiditelerden bağımsız olarak kronik böbrek yetmezliği geliştiği gösterilmiştir. İBH' na bağlı renal manifestasyonlardaki böbrek tutulum şekli değişkenlik gösterse de hepsi akut veya kronik böbrek yetmezliği ile prezente olabilmektedir. Aktif İBH' nda aşırı volüm kaybına bağlı olarak prerenal akut böbrek hasarı gelişebilmektedir. Literatürde İBH' nda renal tutulum sıklığı bildirilmekle birlikte bu hastalıkların böbrek yetersizliği üzerine olan etkileri yönünden çok az çalışma mevcuttur.

Lewis ve ark' nın A.B.D' de 2009 –2010 yılları arasında 251 İBH tanılı (166 CH, 85 ÜK) yatan hastada yaptıkları çalışmada, hastaların 40' ında (% 15,9) böbrek yetersizliği saptanmıştır. Böbrek yetersizliği saptanan olguların 14' ünde akut böbrek yetmezliği, 26' sında kronik böbrek yetmezliği bulunmuştur [62]. Çalışmanın tersiyer

bir merkezde ve yatan hastalar üzerinde yapıldığı, bu hastaların normal popölasyona göre daha aktif hastalığa sahip olduğu göz önüne alındığında mevcut veriler tüm İBH tanıli hastaları temsil etmemektedir.

Çalışmamızda böbrek tutulumu olan 5 hastada (4 CH, 1ÜK) kronik böbrek yetmezliği saptanmıştır. CH tanıli bir vakada cerrahi rezeksiyon sonrasında gelişen kısa barsak sendromuna bağlı akut renal yetersizlik ve takibinde kronik renal yetersizlik gelişmiştir.



6. ÖZET

Amaç: İnflamatuvar barsak hastalığı (Crohn hastalığı ve ülseratif kolit) tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalardaki böbrek tutulumu (sıklığı, demografik, klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguları) ve bunları etkileyen faktörleri incelemeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 2000-2016 yılları arasında inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) tanısı ile takip ve tedavi edilen hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak aynı araştırmacı tarafından incelendi. Çalışmaya klinik, endoskopik ve histopatolojik olarak İBH tanısı alan, 18 yaş ve üzeri hastalar dâhil edildi. Hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, yakınmaları, fizik muayene, laboratuvar, endoskopi ve biyopsi bulguları, hastalık aktiviteleri ve tedavileri, böbrek tutulumu ve böbrek tutulumu ile ilişkili olabilecek faktörler hasta dosyalarından kaydedildi.

Bulgular: İBH tanısı ile takip edilen 1874 hastanın 1055' inde ülseratif kolit (ÜK), 819' unda ise Crohn Hastalığı (CH) tanısı mevcuttu. İBH olan 1874 hastanın 105' inde (% 5,6) böbrek tutulumu saptandı. ÜK tanılı hastalarda böbrek tutulumu 50 olguda (% 4,7) bulundu. CH olan olguların ise 55' inde (% 6,7) böbrek tutulumu saptandı. CH tanılı hastalarda sıklık sırasına göre renal kalkül (% 81,8), sekonder (AA) amiloidoz (% 10,9) ve kronik böbrek yetmezliği (% 7,2) saptandı. ÜK tanılı hastalarda sıklık sırasına göre renal kalkül (% 90), glomerülonefrit (% 6), kronik böbrek yetmezliği (% 2) ve akut tübülointerisyel nefrit (% 2) saptandı. CH' nda böbrek tutulumunun hastalık aktivitesi ve cerrahi rezeksiyon ile ilişkisi saptanırken aynı ilişki ÜK' de gözlenmedi.

Sonuç: İBH' nda nefrolitiazis en sık görülen böbrek tutulum şeklidir ve hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur.

7. ABSTRACT

Objectives: In this study, it is aimed to analyze the renal manifestations (with their prevalence, demographic, clinical, laboratory and histopathological findings) in patients who have been diagnosed as and followed up with Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease or Ulcerative Colitis).

Patients and Methodology: Patient files who have been diagnosed as and followed up with Inflammatory Bowel Diseases (IBD) in Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty Gastroenterology Department from 2000 to 2016 were retrospectively analyzed. Patients who have IBD diagnosis with clinical, endoscopic and histopathological findings and who are older than 18 years were enrolled. Demographic characteristics, co-morbidities, initial complaints, physical examination findings, laboratory, endoscopy and biopsy findings, disease activities and treatments, renal manifestations and factors that may be related with these manifestations were recorded from the patient files.

Findings: Among 1874 patients who had the diagnosis of IBD, there were 1055 Ulcerative Colitis (UC) and 819 Crohn's Disease (CD) patients. Renal manifestations were found in 105 patients (5,6%). 50 patients in the UC group (4,7%) and 55 patients in CD group (6,7%) showed renal manifestations. In CD patients; these manifestations were renal calculi (81,8 %), secondary (AA) amyloidosis (10,9 %) and chronic kidney disease (7,2 %) when ordered according to their frequency. These were renal calculi (90%), glomerulonephritis (6%), chronic kidney disease (2 %) and acute tubulointerstitial nephritis (2 %) in UC patients.

Renal manifestations were related to disease activity and surgical resection history in CD patients. However, such a relation was not found in UC patients.

Results: Nephrolithiasis is the most common renal manifestation in IBD and it is found to be related with the disease activity.

8. KAYNAKLAR

1. Matsui, T., et al., *Clinical features and pattern of indeterminate colitis: Crohn's disease with ulcerative colitis-like clinical presentation*. J Gastroenterol, 2003. **38**(7): p. 647-55.
2. Carter, M.J., et al., *Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults*. Gut, 2004. **53 Suppl 5**: p. V1-16.
3. Ha, F. and H. Khalil, *Crohn's disease: a clinical update*. Therap Adv Gastroenterol, 2015. **8**(6): p. 352-9.
4. Iskandar, H.N., T. Dhere, and F.A. Farraye, *Ulcerative Colitis: Update on Medical Management*. Curr Gastroenterol Rep, 2015. **17**(11): p. 44.
5. Rothfuss, K.S., E.F. Stange, and K.R. Herrlinger, *Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(30): p. 4819-31.
6. Oikonomou, K., et al., *Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis, 2011. **17**(4): p. 1034-45.
7. Burisch, J. and P. Munkholm, *The epidemiology of inflammatory bowel disease*. Scand J Gastroenterol, 2015. **50**(8): p. 942-51.
8. Loftus, E.V., Jr., *Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences*. Gastroenterology, 2004. **126**(6): p. 1504-17.
9. Göktürk, S. and Ç. Karaca, *İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Epidemiyolojisi*. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol, 2012. **5**(3): p. 11-6.
10. Loddo, I. and C. Romano, *Inflammatory Bowel Disease: Genetics, Epigenetics, and Pathogenesis*. Front Immunol, 2015. **6**: p. 551.
11. Babickova, J. and R. Gardlik, *Pathological and therapeutic interactions between bacteriophages, microbes and the host in inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(40): p. 11321-30.
12. Abraham, C. and J.H. Cho, *Inflammatory bowel disease*. N Engl J Med, 2009. **361**(21): p. 2066-78.

13. Moum, B., O. Hovde, and M.L. Hoivik, *What have we learnt about the role of the environment and natural course of IBD in the new millennium? 20-year follow-up of the IBSEN cohort*. Dig Dis, 2014. **32 Suppl 1**: p. 2-9.
14. Legaki, E. and M. Gazouli, *Influence of environmental factors in the development of inflammatory bowel diseases*. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2016. **7**(1): p. 112-25.
15. Kaplan, G.G., et al., *The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis*. Am J Gastroenterol, 2008. **103**(11): p. 2925-31.
16. Dave, M., K.A. Papadakis, and W.A. Faubion, Jr., *Immunology of inflammatory bowel disease and molecular targets for biologics*. Gastroenterol Clin North Am, 2014. **43**(3): p. 405-24.
17. Zhang, Y.Z. and Y.Y. Li, *Inflammatory bowel disease: pathogenesis*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(1): p. 91-9.
18. Fiocchi, C., *Inflammatory bowel disease pathogenesis: where are we?* J Gastroenterol Hepatol, 2015. **30 Suppl 1**: p. 12-8.
19. ZMY, K., U. S, and N. I, *İnflamatuvar barsak hastalıklarında etyopatogenez*. Güncel Gastroenteroloji, 2007. **11**(1): p. 34-39.
20. Yantiss, R.K. and R.D. Odze, *Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology*. Histopathology, 2006. **48**(2): p. 116-32.
21. Friedman S and B.R. S., *Inflammatory bowel disease*, in *Harrison's principles of internal medicine*, K.D. Fauci AS., Longo DL., Braunwald E., Hauser SL., Jameson JL., Loscalzo J., Editor. 2012, McGraw-Hill,: New York. p. 1886-1899.
22. R., L.G., *Inflammatory Bowel Disease*, in *Goldman's Cecil medicine*, L. Goldman and A.I. Schafer, Editors. 2016, Elsevier/Saunders. p. 935-943.
23. Dignass, A., et al., *Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis*. J Crohns Colitis, 2012. **6**(10): p. 965-90.

24. Van Assche, G., et al., *The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis*. J Crohns Colitis, 2010. **4**(1): p. 7-27.
25. S., N. and S. S., *Diagnostics of Inflammatory Bowel Disease*. Gastroenterology, 2007. **133**: p. 1670-1689.
26. N. Vermeulen, et al., *Serological markers in inflammatory bowel disease*. Immuno-analyse et biologie spécialisée, 2008. **23**: p. 358-367.
27. Maconi, G., et al., *Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: a prospective comparative study*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(7): p. 1545-55.
28. Costa, F., et al., *Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease*. Gut, 2005. **54**(3): p. 364-8.
29. Dignass, A., et al., *Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management*. J Crohns Colitis, 2012. **6**(10): p. 991-1030.
30. Kim, E.R. and D.K. Chang, *Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the risk, pathogenesis, prevention and diagnosis*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(29): p. 9872-81.
31. Baumgart, D.C. and W.J. Sandborn, *Crohn's disease*. Lancet, 2012. **380**(9853): p. 1590-605.
32. Cosnes, J., et al., *Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology, 2011. **140**(6): p. 1785-94.
33. Baumgart, D.C., *The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis*. Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(8): p. 123-33.
34. Dignass, A., et al., *The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management*. J Crohns Colitis, 2010. **4**(1): p. 28-62.

35. A., T., *İnflamatuvar barsak hastalıklarında anti-TNF tedavilerin yeri ve uygulamada dikkat edilecek noktalar*. Güncel Gastroenteroloji, 2010. **14**(4): p. 193-197.
36. Rutgeerts, P., S. Vermeire, and G. Van Assche, *Biological therapies for inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology, 2009. **136**(4): p. 1182-97.
37. D'Haens, G., *Risks and benefits of biologic therapy for inflammatory bowel diseases*. Gut, 2007. **56**(5): p. 725-32.
38. Dmowska-Chalaba, J. and E. Kontny, *Inflammatory bowel disease-related arthritis - clinical evaluation and possible role of cytokines*. Reumatologia, 2015. **53**(5): p. 236-42.
39. Veloso, F.T., *Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease*. Alimentary Pharmacol Ther, 2004. **20**(s4): p. 50-53.
40. Mintz, R., et al., *Ocular manifestations of inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis, 2004. **10**(2): p. 135-9.
41. Lichtenstein, D.R., *Hepatobiliary complications of inflammatory bowel disease*. Curr Gastroenterol Rep, 2011. **13**(5): p. 495-505.
42. Cury, D.B., A.C. Moss, and N. Schor, *Nephrolithiasis in patients with inflammatory bowel disease in the community*. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2013. **6**: p. 139-42.
43. Akın, H., *İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Üriner ve Renal Problemler*. Güncel Gastroenteroloji, 2013. **17**(4): p. 344-348.
44. Kemp, E., et al., *Newer immunomodulating drugs in rheumatoid arthritis may precipitate glomerulonephritis*. Clin Nephrol, 2001. **55**(1): p. 87-8.
45. Corica, D. and C. Romano, *Renal Involvement in Inflammatory Bowel Diseases*. J Crohns Colitis, 2016. **10**(2): p. 226-35.
46. Gaspar, S.R., et al., *Urolithiasis and crohn's disease*. Urol Ann, 2016. **8**(3): p. 297-304.
47. Kim, M.J., et al., *Incidence and Risk Factors for Urolithiasis in Patients with Crohn's Disease*. Urol Int, 2015. **95**(3): p. 314-9.

48. Boussorra, H., et al., *Evaluation of urolithiasis in Crohn's disease in Tunisian patients*. Tunis Med, 2013. **91**(7): p. 440-3.
49. Uyanikoglu, A., et al., *Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease*. Akademik gastroenteroloji, 2014. **13**(1): p. 18-21.
50. Manganiotis, A.N., M.P. Banner, and S.B. Malkowicz, *Urologic complications of Crohn's disease*. Surg Clin North Am, 2001. **81**(1): p. 197-215, x.
51. Mukewar, S., et al., *Risk factors for nephrolithiasis in patients with ileal pouches*. J Crohns Colitis, 2013. **7**(1): p. 70-8.
52. Greenstein, A.J., et al., *Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients*. Medicine (Baltimore), 1992. **71**(5): p. 261-70.
53. Tosca Cuquerella, J., et al., *Amyloidosis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of Epidemiology, Clinical Features, and Treatment*. J Crohns Colitis, 2016.
54. Sattianayagam, P.T., et al., *Inflammatory bowel disease and systemic AA amyloidosis*. Dig Dis Sci, 2013. **58**(6): p. 1689-97.
55. Onime, A., et al., *Immunoglobulin A nephropathy complicating ulcerative colitis*. Int Urol Nephrol, 2006. **38**(2): p. 349-53.
56. Ku, E., W. Ananthapanyasut, and V.M. Campese, *IgA nephropathy in a patient with ulcerative colitis, Graves' disease and positive myeloperoxidase ANCA*. Clin Nephrol, 2012. **77**(2): p. 146-50.
57. Shaer, A.J., et al., *IgA antiglomerular basement membrane nephritis associated with Crohn's disease: a case report and review of glomerulonephritis in inflammatory bowel disease*. Am J Kidney Dis, 2003. **41**(5): p. 1097-109.
58. Ambruzs, J.M., P.D. Walker, and C.P. Larsen, *The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2014. **9**(2): p. 265-70.
59. Arend, L.J. and J.E. Springate, *Interstitial nephritis from mesalazine: case report and literature review*. Pediatr Nephrol, 2004. **19**(5): p. 550-3.

60. Margetts, P.J., D.N. Churchill, and I. Alexopoulou, *Interstitial nephritis in patients with inflammatory bowel disease treated with mesalamine*. J Clin Gastroenterol, 2001. **32**(2): p. 176-8.
61. Corrigan, G. and P.E. Stevens, *Review article: interstitial nephritis associated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2000. **14**(1): p. 1-6.
62. Lewis, B., et al., *Frequency and risk factors of renal insufficiency in inflammatory bowel disease inpatients*. Inflamm Bowel Dis, 2013. **19**(9): p. 1846-51.

