

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**VİTAMİN D EKSİKLİĞİ OLAN İNFLAMATUVAR
BARSAK HASTALIĞI HASTALARINDA VİTAMİN D
REPLASMANI KRONİK HASTALIK ANEMİSİNİ
DÜZELTEBİLİR Mİ?**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. YUNUS EMRE BÖRÜ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MURAT KEKİLLİ

ANKARA
TEMMUZ 2023

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI**

**VİTAMİN D EKSİKLİĞİ OLAN İNFLAMATUVAR
BARSAK HASTALIĞI HASTALARINDA VİTAMİN D
REPLASMANI KRONİK HASTALIK ANEMİSİNİ
DÜZELTEBİLİR Mİ?**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. YUNUS EMRE BÖRÜ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MURAT KEKİLLİ**

**ANKARA
TEMMUZ 2023**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanmasında bana yol gösteren, her aşamasında desteğini esirgemeyen, her zaman ulaşılabilir olan, eğitim sürecim boyunca bilgilerinden faydalandığım tez danışmanım sayın Prof. Dr. Murat Kekilli'ye.

Asistanlığım boyunca her türlü sıkıntıda bana yardımcı olan eski anabilim dalı başkanlarımız sayın Prof. Dr. Turgay Arınsoy'a, Prof. Dr. İlhan Yetkin'e ve şu anki anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Yasemin Erten'e.

Asistanlık sürecimde Erasmus+ yapmama destek olan Prof. Dr. İlhan Yetkin'e, Prof. Dr. Galip Güz'e, Prof. Dr. Yasemin Erten'e, Prof. Dr. Gülbin Aygencel'e, Prof. Dr. Murat Kekilli'ye, Prof. Dr. Abdullah Münci Yağcı'ya, Doç. Dr. Mehmet Muhittin Yalçın'a, Doç. Dr. Hamit Küçük'e, Öğr. Gör. Dr. Özant Helvacı'ya

Asistanlık eğitimim boyunca eğitimime ve bana olan olağanüstü katkıları sebebi ile de özellikle Prof. Dr. Yasemin Erten'e, Prof. Dr. Gülbin Aygencel'e, Prof. Dr. Murat Kekilli'ye, Prof. Dr. İbrahim Doğan'a, Prof. Dr. Abdullah Münci Yağcı'ya, Doç. Dr. Mehmet Muhittin Yalçın'a, Doç. Dr. Hamit Küçük'e, Öğr. Gör. Dr. Özant Helvacı başta olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine; tüm asistan arkadaşlarım ve sağlık çalışanlarına saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi tamamlayabilmem için hasta toplamamda özveri ile yardımcı olan İBH hemşiresi Hem. Şenay Uçan'a

Ve bu süreçte bana destek olan ailem, eşim ve biricik kızıma

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iv
TABLolar.....	vi
ŞEKİLLER	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	4
2.1.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Epidemiyoloji	4
2.1.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Etyoloji ve Patogenez	5
2.1.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Patoloji	8
2.1.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Klinik Bulgular	10
2.1.5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tedavi	21
2.1.6. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Kanser Taraması	33
2.2. Demir Eksikliği Anemisi	36
2.2.1. Demir Eksikliği Anemisinde Epidemiyoloji.....	36
2.2.2. Demir Metabolizması.....	36
2.2.3. Enflamasyonda Demir Metabolizması.....	38
2.2.4. Demir Eksikliğinin Evreleri	42
2.2.5. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi.....	43
2.3. D vitamini Eksikliği.....	45
2.3.1. D Vitamini Sentezi ve Metabolizması	45
2.3.2. Aktif D Vitaminin Etkileri	47
2.3.3. Vitamin D Eksikliği	48
2.3.4. İnflamasyonda Demir ve D vitamini İlişkisi.....	49
2.3.5. D Vitamini Eksikliği Tedavisi	50
3. GEREKÇE VE YÖNTEM	51
3.1. Araştırmanın Türü	51
3.2. Katılımcı Seçimi	51
3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri	52

3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	53
3.2.3. Çalışmadan Gönüllüleri Çıkarma Kriterleri.....	53
3.3. Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Evresi.....	54
3.4. İstatiksel Analiz Yöntemleri	55
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA.....	71
6. SONUÇ	82
7. KAYNAKÇA	84



KISALTMALAR

- 1,25(OH)₂ D: 1, 25 Dihidroksivitamin D
25(OH)D: 25-hidroksivitamin D
ADBG: Ayakta Direk Batın Grafi
ASCA: Anti Saccharomyces Cerevisiae Antikoru
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CDAI: Crohn Hastalığı Aktivite Endeksi
CH: Crohn Hastalığı
CPR: C Reaktif Protein
DMT-1: Divalent Metal Transporter Tip 1
EB: En Büyük
EK: En Küçük
ERFE: Eritroferon
ES: Eritrosit Süspansiyonu
ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ETZ: Elektron Transport Zinciri
FGF-23: Fibroblast Büyüme Faktörü 23
GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GİS: Gastrointestinal Sistem
İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
İEH: İntestinal Epitel Hücreleri
IL: İnterlökin
IV: İntravenöz
KBH: Kronik Böbrek Hasarı
KE: Kapsül Endoskopi
KİS: Kontrollü İleal Salımlı
MMX: Multi Matriks Sistem

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NFκB: Nuclear Factor κB

NK: Natural Killer

p-ANCA: Perinükleer Antinötrofilik Sitoplazmik Antikor

PTH: Parathormon

RANK: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa Beta

TGF: Doku Büyüme Faktörü

Th0: Naif T hücreler

Th1: T Helper 1

Th2: T Helper 2

TNF: Tümör Nekrozis Faktörü

TNFR1: Tumor necrosis factor receptor 1

TNFR2: Tumor necrosis factor receptor 2

TRP: Transient Reseptör Potential

TS: Transferrin Satürasyonu

ÜK: Ülseratif Kolit

VDR: Vitamin D Reseptörü

TABLÖLAR

Tablo 1. Crohn Hastalığında Montreal Sınıflaması.....	15
Tablo 2. Çalışmaya katılan tüm hastaların tanımlayıcı özellikleri.....	57
Tablo 3. Çalışmaya katılan tüm Crohn hastalarının Montreal skorları	58
Tablo 4. Çalışmaya katılan Ülseratif Kolit hastalarının Montreal skorları	59
Tablo 5. Tüm IBH hastalarında D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası hemogloblin, D vitamini, demir ve TS değerlerinin karşılaştırılması	59
Tablo 6. Tüm IBH hastalarının tanımlayıcı verilere göre D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası Ferritin değerlerinin karşılaştırılması.....	60
Tablo 7. Tüm IBH hastalarının tanımlayıcı verilere göre D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası demir değerlerinin karşılaştırılması	61
Tablo 8. Tüm IBH hastalarının tanımlayıcı verilere göre D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası TS değerlerinin karşılaştırılması	62
Tablo 9. Tüm Crohn hastalarında D vitamini replasmanı öncesi ve sonrasındaki ölçümlerinin karşılaştırması	63
Tablo 10. Tüm ÜK hastalarında D vitamini replasmanı öncesi ve sonrasındaki ölçümlerin karşılaştırması	64
Tablo 11. Çalışmadaki D vitamini ve demir değeri düşük olan Crohn hastalarının tanımlayıcı verilerine göre önceki ve sonraki ferritin değeri karşılaştırılması.....	65
Tablo 12. Çalışmadaki D vitamin ve demir değeri düşük olan Crohn hastalarının tanımlayıcı verilerine göre önceki ve sonraki demir değeri karşılaştırılması	66
Tablo 13. Çalışmadaki D vitamini ve demir değeri düşük olan Crohn hastalarının tanımlayıcı verilerine göre önceki ve sonraki TS değeri karşılaştırılması	67
Tablo 14. Çalışmadaki D vitamini ve demir değeri düşük olan ÜK hastalarının tanımlayıcı verilerine göre önceki ve sonraki ferritin değeri karşılaştırılması.....	68
Tablo 15. Çalışmadaki D vitamini ve demir değeri düşük olan ÜK hastalarının tanımlayıcı verilerine göre önceki ve sonraki demir değeri karşılaştırılması	69
Tablo 16. Çalışmadaki D vitamini ve demir değeri düşük olan ÜK hastalarının tanımlayıcı verilerine göre önceki ve sonraki TS değeri karşılaştırılması	70

ŞEKİLLER

Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen ve çalışmadan çıkarılan hastalar	56
--	----



ÖZET

Amaç: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları aktivasyon ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar hastalıklardır. İBH’de kronik inflamasyon, intestinal mukozadan kanama ve malabsorbsiyona bağlı demir ve vitamin eksiklikleri görülebilir. Hepsidin karaciğerde sentezlenen ve demir metabolizmasını düzenleyen bir proteindir. Hepsidin düzeyi D vitamini eksikliği ve kronik inflamasyon gibi birçok faktörden etkilenir. Yapılan çalışmalarda hepsidinin inflamasyonda arttığı ve D vitamininin immünmodülasyon etkisi ile hepsidin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Hepsidin düzeyinin azalmasının anemi ve demir parametreleri üzerine etkisi ise farklı popülasyonlarda farklı şekilde olmuştur. Biz bu çalışmamızda demir eksikliği ve D vitamini eksikliği aynı anda gözükten erişkin İBH hastalarında D vitamininin tedavisinin demir parametreleri üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Gerekçe ve Yöntem: : Çalışmamız Gazi Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı İBH polikliniğinde Ekim 2022-Mayıs 2023 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya remisyonda olup D vitamini ve demir eksikliği olan remisyonadaki erişkin İBH hastaları dahil edilmiştir. İBH hastalarında demir parametrelerinin değişimi prospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalara standart D vitamini eksikliğine yönelik tedavi verilmiştir. D vitamini tedavisi başlangıcı 0. Ay kabul edilmiş olup, hastaların 0. ve 3. aydaki D vitamini,

hemoglobin, ferritin, demir ve TS değerlerine bakılmış ve bu parametrelerdeki değişim değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 43 hasta davet edildi. 11 hasta IV demir ihtiyacı, ES ihtiyacı, hastalığın relapsı ve takibe gelmemeleri sebebiyle çalışmadan çıkarıldı. Kalan 32 hastanın 14'ü CH 18'i ÜK hastasıydı. 21 hasta biyolojik ajan kullanmaktayken 11 hasta biyolojik ajan kullanmamaktaydı. Toplam hastaların 19'u, CH hastalarının 8'i ÜK hastalarının 11'i erkekti. Bütün gruplarda erkek hasta sayısı çoğunlukta idi. Tüm İBH hastaların demir parametrelerinde, 3 aylık D vitamini tedavisi sonrası, anlamlı düzelme vardı (ferritin için $p:0,010$; demir için $P:0,013$; TS için $p:<0,001$). Tüm İBH hastaları cinsiyetlerine göre ayrıldıklarında hem erkek hem kadınlarda TS değeri anlamlı olarak artmıştı (sırasıyla erkekler ve kadınlar için $p:0,006$; $p:0,015$), ferritin ise sadece erkeklerde anlamlı olarak artmıştı ($p:0,040$). Crohn hastası erkeklerde demir ve TS değeri anlamlı olarak artmışken (sırasıyla $p:0,028$; $p:0,027$), kadınlardaki artış anlamsızdı (sırasıyla $p:0,612$; $p:0,398$). Erkek ÜK hastalarında ise sadece ferritin artışı anlamlı bulundu ($p:0,008$). Hastalar biyolojik alan ve almayan olarak değerlendirildiğinde biyolojik ajan alan gruptaki tüm demir parametrelerinin düzelmesi anlamlıydı (ferritin için $p:0,005$; demir için $p:0,006$; TS için $p:0,001$). Biyolojik ajan almayanlarda ise demir ve TS median değeri artmasına rağmen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (demir için D vitamini öncesi 49,0; sonrası 65,0; $p:0,824$; TS için D vitamini öncesi 13,0; sonrası 19,0; $p:0,123$). CH hastalarında ferritin ($p:0,035$) ve TS'de ($p:0,045$) anlamlı düzelme vardı. ÜK hastalarında ise TS anlamlı olarak artmıştı ($p:0,002$). Biyolojik ajan alan CH hastalarında demir

(p:0,047) ve transferrin satürasyonu (p:0,032) istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştı. Biyolojik ajan almayan CH hastalarında ise demir ve TS değerinde anlamlı değişim görülmedi (demir için p:0,785; TS için p:0,785). Biyolojik ajan alan ÜK hastalarında bütün demir parametreleri anlamlı olarak düzelmişti (ferritin için p:0,044; demir için p:0,044; TS için 0,014). Biyolojik ajan almayan ÜK hastalarında sadece transferrin satürasyonu değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştı (p:0,046).

Sonuç: İBH hastalarında vitamin eksiklikleri ve demir eksikliği sıklıkla bir arada bulunmaktadır. Gereksiz demir kullanımına bağlı vücutta demir birikimi iatrojenik hemokramatozise sebep olurken, intestinal mikrobiyotada patojen bakterileri arttırmaktadır. Artışı görülen bu patojen bakteriler, İBH hastalarının mikrobiyasında sağlıklı popülasyona göre daha fazla bulunmaktadır ve bu durum İBH’de alevlenme riskini arttırabilir. Çalışmamızda D vitamininin düzeltilmesi sonucu çoğu hastada demir parametrelerinin düzeldiğini gösterdik. Bu düzelmenin anemik popülasyonda anemiyi de düzeltebileceğini düşünüyoruz. Demir tedavisinin olası komplikasyonlarının önüne geçmek için D vitamini ve demir eksikliğinin beraber olduğu hastalara demir vermeden önce D vitamini eksikliğinin tedavi edilmesi ve tedaviden sonra hastaların demir parametrelerinin tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, Kronik Hastalık Anemisi, D vitamini eksikliği, Demir parametreleri.

ABSTRACT

Objective: Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic inflammatory conditions characterized by periods of activation and remission. In IBD chronic inflammation, intestinal mucosal bleeding and malabsorption can lead to iron and vitamin deficiencies. Hepcidin is a protein synthesized in the liver that regulates iron metabolism. Hepcidin levels are influenced by various factors such as vitamin D deficiency and chronic inflammation. Studies have shown that hepcidin levels increase during inflammation and decrease due to the immunomodulatory effects of vitamin D. The impact of decreased hepcidin levels on anemia and iron parameters has been observed differently in various populations. In this study, our aim was to investigate the effect of vitamin D treatment on iron parameters in adult IBD patients presenting with concurrent iron deficiency and vitamin D deficiency.

Rationale and Methods: Our study was conducted at the Department of Gastroenterology, Gazi University, IBD Clinic, between October 2022 and May 2023. The study included adult IBD patients in remission who had concurrent vitamin D and iron deficiencies. Changes in iron parameters in IBD patients were prospectively evaluated. Patients included in the study were provided with standard treatment for vitamin D deficiency. The initiation of vitamin D therapy was considered as Month 0, and the vitamin D, hemoglobin, ferritin, iron, and TS values of the patients at Month 0 and Month 3 were examined to assess the changes in these parameters.

Results: A total of 43 patients were invited to participate in the study. Eleven patients were excluded from the study due to the need for intravenous iron, need for erythrocyte transfusion, disease relapse, and failure to attend follow-up. The remaining 32 patients consisted of 14 with Crohn's disease (CD) and 18 with ulcerative colitis (UC). Among them, 21 patients were using biological agents, while 11 patients were not. Of the total patients, 19 were male, with 8 males in the CD group and 11 males in the UC group. The majority of patients in all groups were male. In all IBD patients, there was a significant improvement in iron parameters after a 3-month vitamin D treatment (p: 0.010 for ferritin, p: 0.013 for iron, p: <0.001 for TS). When IBD patients were separated according to gender, both male and female patients showed a significant increase in TS value (p: 0.006 for males and p: 0.015 for females), while ferritin only significantly increased in males (p: 0.040). In male CD patients, both iron and TS values showed a significant increase (p: 0.028 for iron and p: 0.027 for TS), whereas the increase in females was not significant (p: 0.612 for iron and p: 0.398 for TS). In male UC patients, only the increase in ferritin was found to be significant (p: 0.008). When patients were evaluated as those receiving and not receiving biological agents, all iron parameters in the group receiving biological agents showed significant improvement (p: 0.005 for ferritin, p: 0.006 for iron, p: 0.001 for TS). In patients not receiving biological agents, although there was a median increase in iron and TS values, the increase was not statistically significant (for iron, pre-vitamin D: 49.0, post-vitamin D: 65.0, p: 0.824; for TS, pre-vitamin D: 13.0, post-vitamin D: 19.0, p: 0.123). Significant improvements were observed in ferritin (p: 0.035) and

TS (p: 0.045) in CD patients. In UC patients, TS showed a significant increase (p: 0.002). In CD patients receiving biological agents, iron (p: 0.047) and transferrin saturation (p: 0.032) significantly increased. In CD patients not receiving biological agents, there were no significant changes in iron and TS values (p: 0.785 for iron, p: 0.785 for TS). In UC patients receiving biological agents, all iron parameters significantly improved (p: 0.044 for ferritin, p: 0.044 for iron, p: 0.014 for TS). In UC patients not receiving biological agents, only transferrin saturation showed a significant increase (p: 0.046).

Conclusion: Vitamin deficiencies and iron deficiency frequently coexist in IBD patients. Unnecessary iron administration can lead to iron accumulation in the body, causing iatrogenic hemochromatosis, while also promoting the growth of pathogenic bacteria in the intestinal microbiota. These increased pathogenic bacteria are more prevalent in the microbiota of IBD patients compared to healthy populations, which can increase the risk of flare-ups in IBD. In our study, we demonstrated that correcting vitamin D deficiency resulted in the improvement of iron parameters in most patients. We believe that this improvement may also help alleviate anemia in the anemic population. To prevent potential complications of iron therapy, it is necessary to treat vitamin D deficiency before administering iron to patients with concurrent vitamin D and iron deficiencies and reassess their iron parameters after treatment.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease, Chronic Disease Anemia, Vitamin D Deficiency, Iron Parameters.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) temel olarak Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki hastalıktan oluşur. Ülseratif Kolit'te inflamasyon kolonun mukozal tabakasıyla sınırlıdır. Neredeyse her zaman rektumu tutar ve kolonun daha proksimal kesimlerine ilerleyen sürekli bir tutulum yapar. Kolon tutulumu kanlı ishale ve kronik kan kaybına neden olur.

Crohn hastalığı en sık ileum ve proksimal kolonu tutar; ancak ağızdan perianal bölgeye kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabilir. Transmural inflamasyon ve tutulum alanlarının atlanması ile karakterize edilir. Crohn hastalığının transmural enflamatuvar doğası, Ülseratif Kolit hastalarında tipik olarak görülmeyen fibrozis ve strüktürlere obstrüktif klinik tablolara yol açabilir. Crohn hastalığında bağırsak tutulumuna sekonder malabsorbsiyon ve malnütrisyon gelişir(1).

Avrupa'daki İBH hastalarında anemi prevalansı %24 bulunmuştur. Bu oran Crohn hastalığında %27 Ülseratif Kolit'te %21 olup Crohn hastalarında daha yüksektir. Anemik hastalarının %57,32'sinde anemi sebebi demir eksikliğidir(2). Ülseratif Kolit'te mukozal yüzeyden kronik kan kaybı olurken, Crohn hastalığında üst gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu sebebiyle demir emilimi de bozulur ve

bu da Ülseratif Kolit ile Crohn hastalığı arasındaki anemi insidansı farkını açıklayabilir(3).

D vitamini eksikliği klinik pratikte sık karşılan bir durumdur. Bu sebeple D vitamininin, hastalıklar ve klinik durumlar ile ilişkisi halen yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. D vitamini, aktif formu hem bir hormon hem de immünmodülatör olan, çok yönlü bir vitamindir. Bu immünmodülatör etkisini vücut üzerinde farklı mekanizmalar ile gösterir. Bu mekanizmalardan bir tanesi de hepsidin seviyesini düşürmesidir(4). D vitamini düşük olan hastalarda, D vitamini tedavisi ile hepsidin düzeyinin düştüğü gösterilmiştir. Hepsidin demir emilimini inhibe eden bir proteindir ve demir metabolizmasını düzenleyen temel proteindir. Hepsidin düzeyinin düşmesi ile demir düzeyinin artabileceği ve bu sayede demir eksikliği anemisinin tedavi edilebileceği öne sürülmüştür (4). D vitamini tedavisi ile demir eksikliği anemisini değerlendiren çalışmaların sonucu ise çelişkili bulunmuş olup daha fazla çalışma yapılması gerektiği belirtilmiştir (5-8).

Gereksiz demir kullanımı ve vücutta aşırı demir birikimi kronik karaciğer hastalığı, diabetes mellitus ve nörolojik hasara sebep olur. D vitamini eksikliğini düzelmesi ile demir parametrelerinin düzeldiği çalışmalarda gösterilmiştir (4). Demir eksikliği ve D vitamini eksikliği ile polikliniğe başvuran İBH hastalarına D vitamini ve demir beraber reçete edilmektedir. Oral demir kullanımı tolerasyonu düşük bir tedavidir. Ayrıca D vitamininin immünmodülasyonu ile hepsidinin

düştüğünü ve demir emiliminin arttığını da düşünürsek, bu hastaların demir eksikliklerinin sadece D vitamini tedavisi ile düzelmesi mümkün olabilir. Yine bu hastalarda inflamasyonun yüksek olması sebebiyle ferritin seviyesi de yükselir ve kronik hastalık anemisi görülebilmektedir. Hem inflamasyonun yüksekliği hem mukozal kan kaybı hem de demir emiliminin bozulması sebebi bu hastalarda demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi iç içe geçmiştir.

İBH hastalarında inflamasyon odağı demir emiliminin gerçekleştiği bağırsakların kendisidir. Hem sistemik inflamasyon hem de bağırsaklardaki inflamasyon demir emilimini etkiler. Bu sebeple D vitamininin immunmodülatör etkisinin İBH hastalarında daha belirgin olacağını düşünmekteyiz.

Literatürde D vitamininin demir parametreleri ve anemi üzerine etkisini inceleyen birçok çalışma, gerek sağlıklı popülasyonda gerek kronik hastalığı olan popülasyonlarda yapılmıştır(9–12). İBH hastaları üzerindeki etkisi ise pediatrik popülasyon üzerinde çalışılmıştır(6,7). D vitaminin demir parametresini düzeltici etkileri bu çalışmalarda gösterilmiştir ancak daha önce erişkin İBH popülasyonunda böyle bir çalışma yapılmamıştır. Biz bu etkiyi daha önce çalışılmamış olan İBH popülasyonunda incelemeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

İnflamatuvar bağırsak hastalığı GİS'nin idiopatik kronik inflamasyonu ile karakterize bir hastalık grubudur. Ülseratif Kolit ve Crohn hastalığı olmak üzere iki temel hastalığa ayrılır. Ülseratif Kolit rektumdan başlayarak kolonda sürekli bir tutulum yapar ve sadece mukoza tabakasını tutar. Crohn hastalığı GİS'de herhangi bir bölgede tutulum yapabilir ve atlamalı tutulum yapar. Yani tutulumlar arası sağlıklı bölgeler vardır. Crohn hastalığında tutulum transmural yani tam kattır. İBH tanısı konduğunda %15 hastada CH ve ÜK ayrımı yapılamaz ve bu olgulara indeterminate kolit denir(1).

2.1.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Epidemiyoloji

İBH Kuzey Amerika'da 2 milyondan fazla, Avrupa'da 3.2 milyon, Dünyada ise milyonlarca hastayı etkilemektedir. 1990ların sonundan itibaren Avrupa ve Amerika'da ÜK ve CH insidansı düşmekte ya da sabit seyretmektedir. Prevalansı ise >%0.3 civarında seyretmektedir. Kentleşmenin arttığı Afrika, Asya ve Güney Amerika'da İBH insidansı artmaktadır ve bu durum 20. yüzyılda batıda artan İBH insidansı ile benzerlik göstermektedir (13). Örneğin, CH ve ÜK insidansı, Brezilya'da 1988'den 2012'ye kadar %11,1'den %14.9'a (14), Tayvan'da ise 1998'den 2008 yılına kadar %4.0'den %4.8'e yükselmiştir (15).

Tozun, N. ve ark. Türkiye’deki ÜK ve CH insidansını sırasıyla 4.4/100000 ve 2.2/100000 bulmuşlardır (16). Türkiye’nin Batı Karadeniz bölgesinde ÜK ve CH insidansları 2004-2005 yıllarında sırasıyla 0.99/100000 ve 0.45/100000 iken 2011 ve 2013 yılları arasında 4.87/100000 ve 2.09/100000’e yükseldiği saptanmıştır. Kentsel bölgede CH prevalansı daha yüksekken kırsal alanda ÜK prevalansı daha yüksek bulunmuştur(17). İBH insidans ve prevalansındaki bölgesel değişiklikler kentleşme, diyet alışkanlıkları (intestinal mikrobiyotada azalma), sıcaklık farkları, hijyen, güneş ışığına maruziyet ve sosyoekonomik düzey farklılıkları ile açıklanabilir.

Pik İBH insidansı 20-40 yaş arasında görülür. Özellikle 20-30 yaş arasında insidans daha yüksektir. İkinci insidans piki ise 70-90 yaş arasında olur. Erkek ve kadın arasında anlamlı bir insidans farkı yoktur, her iki cinsi benzer oranda etkiler.

2.1.2. İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Etyoloji ve Patogenez

Fizyolojik olarak, bağırsaklardaki intestinal epitel hücreleri (İEH), bağışıklık hücreleri ve bağırsak mikrobiyası arasında bir homeostaz vardır. Kabul gören hipoteze göre, bu üç kompartman birlikte bir “üst organizma” olarak çalışır, belirli çevresel ve genetik faktörlerden etkilenir. Duyarlı kişilerde bu faktörler birikerek “üst organizma”yı etkiler ve homeostaz bozulur. Homeostazın bozulması İBH’de görülen kronik disregüle inflamasyon durumunu oluşturur. Kronik inflamasyon sıklıkla belirli bir antijene karşı olmasına rağmen İBH’de

henüz böyle bir antijen bulunamamıştır. İBH'de bağırsak mikrobiotasına karşı, otoimmün içeriği de bulunan, düzensiz bir inflamatuvar yanıt geliştiği düşünülmektedir(1).

Normal bağırsak dokusunda fazla miktarda bağışıklık hücresi bulunur. Bu bağışıklık hücrelerinin bağırsak mikrobiotasına ve gıdalardaki antijenlere karşı güçlü bir inflamatuvar yanıt vermesi çok güçlü düzenleyici mekanizmalar ile düzenlenir. Sağlıklı insanlarda enfeksiyon ya da çevresel uyarılar ile aktive olan bağışıklık sistemi zaman içerisinde hızlıca baskılanarak normal düzeye döner. İBH hastalarında bu süreç normal bir şekilde düzenlenemez.

Mikrobiota, yapısal komponentleri ve metabolik aktivitesi ile epitel ve bağışıklık hücrelerini önemli ölçüde etkiler. Hayatın ilk yıllarında mikrobiota oluşurken bu etkiler daha belirgindir ve ilerleyen yıllarda İBH gelişim riskini belirlemede önemli olabilir (18). Sağlıklı insanlar ile İBH hastalarının mikrobiotasını oluşturan mikroorganizmalar arasında fark vardır. Örneğin *Proteobakteri*, *E. Coli* hastalığa neden olan mikroorganizmalarken, *Faecalibacterium* inflamasyonu baskılar. Ayrıca bağırsak mikrobiotasının değişmesi (ör: antibiyoterapi, elementer diyetler, fekal diversiyon) CH'yi iyileştirebilir (19,20).

Normalde mukozal tolerans sebebi ile bağışıklık sistemi bağırsak lümenindeki antijenlere karşı inflamatuvar bir yanıt çıkarmaz. Mukozal toleransın

oluşumunda delesyon, antijen reaktif T hücrelerinin anejisi, CD4+T hücrelerinin bağırsaklarda inflamasyonu baskılaması ve anti inflamatuvar sitokinler salgılaması gibi faktörler rol oynar. İBH’de inflamasyon baskılanamaz ise kronik inflamatuvar durum oluşur. Sitokinlerin ya da sitokin reseptörlerinin silinmesi (21,22), İEH’lerin bariyer işlevlerinin bozulması (23), mikrobiyata yanıtın değişmesi (24) gibi durumlarda kolit ya da enterit geliştiği gösterilmiştir. Ancak çoğu hayvan çalışmasında inflamasyon oluşması için mikrobiyata gerekmektedir. Fakat bazı durumlarda intestinal bağışıklık sisteminin aktivasyonu bakterilerin yokluğu ile de şiddetlenebilir. Bu da mikrobiyatadaki inflamasyon baskılayıcı bakterilerin etkisi sebebiyledir.

İBH’de inflamasyon, yetersiz düzenleyici yanıt ve T hücre aktivasyonunun bir araya gelmesi ile sürdürülür. İnflamasyon kaskadı inflamatuvar yanıtı uzatır. İnflamatuvar bağırsak hastalığında düzenleyici ve efektör T hücrelerinin dengesi bozulur. Hastalık aktif olduğunda, naif T hücrelerinin (Th0) tercihen T helper 1’e (Th1) farklılaşmasının bir sonucu olarak, efektör T hücreleri (Th1 ve T helper 2 (Th2)) düzenleyici T hücrelerine üstün gelir (25). CH’de aktive edilmiş T hücreleri, interlökin (IL) 12, IL 18, Tümör nekrozis faktörü (TNF)- α ve interferon γ sitokinlerini salgılayarak, makrofajları interlökin 1, TNF α ve IL 6 salması için uyarır(26–28). Ayrıca, Ülseratif Kolit’te IL 13 ve IL 5 üreten aktive edilmiş Natural Killer (NK) T hücrelerinin sayısında artış bildirilmiştir (29), bu da enflamasyonu daha da artırıyor ve devam ettiriyor olabilir.

İnterlökin-17 üreten ve bağırsak da dahil olmak üzere çeşitli dokularda immün aracılı inflamatuvar yanıtları teşvik edebilen T yardımcı hücrelerinin tanımlanması, immün homoeostazı sürdürmenin karmaşıklığını ve önemini vurgulamaktadır. Son araştırmalar doku büyüme faktörü (TGF) β 'nın proinflamatuvar (Th17) ve antiinflamatuvar T-yardımcı hücre yanıtları arasındaki dengeyi belirlemede çok önemli olduğunu göstermektedir (30). İBH'de ise bu denge inflamasyon lehine bozulur. Bu sebeple sürekli bir inflamasyon olur (31).

2.1.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Patoloji

2.1.3.1. Ülseratif Kolit'te Patoloji

ÜK mukozal tutulumun olduğu bir hastalık olup genellikle rektumu tutar ve tutulum proksimale doğru genişleyerek kolonun tamamını tutabilir. %10-20 hastada tüm kolon tutulumu ile terminal ileumun 2-3 cm'lik kısmı da tutulur ve buna “backwash ileit” denir(1). ÜK devamlı tutulum yapar ve hastalıklı bölgeler arasında sağlıklı doku bulunmaz. Makroskopik olarak aradaki doku sağlıklı gözükse bile mikroskobik olarak inflamasyon gözükür. Bu sebeple ÜK'de makroskopik olarak tutulum gözükmeyen bölgelerden de biyopsi almak önemlidir. Ancak medikal tedavi sonrası tedaviye yanıt olarak tutulum olmadığı sağlıklı bölgelere rastlanabilir. Hafif inflamasyonda mukoza hiperemik gözükürken, inflamasyon arttıkça mukoza hemorajik ve ülser olmaya başlar. Uzun süreli hastalıkta epitel rejenerasyonuna bağlı olarak psödopolipler

görülebılır. Yıllar boyu inflamasyonun devam ettiği hastalarda mukoza atrofik görünümdeğer.

ÜK’de inflamasyon mukoza ve submukozayla sınırlıdır. Fulminan hastalık olmadıkça derin dokularda tutulum olmaz. ÜK’de infiltratlarda lenfositler, plazma hücreleri ve granüositler bulunur. Nötrofiller epitel dokusuna girerek kriptlerde kriptit ve kript apsesine yol açarlar. Şu dört mikroskobik değışikliğin ikisi veya üçü ile vakaların %75’ine ÜK tanısı konur (32,33): 1- Kript yoğunluğuunda ciddi azalma 2- Kript yapısında şiddetli bozulma 3- Düzensiz mukozal düzey 4-Gerçek granülomların yokluğuunda ağır diffüz transmukozal inflamasyon. Hastaların %20’sinde hastalığın ilk 2 haftasında kript distorsiyonu görülür. Kript distorsiyonu varlığı ÜK’yi akut inflamasyondan ayırmaya yardımcı olur (34).

2.1.3.2. Crohn Hastalığuında Patoloji

CH ağızdan anüse kadar GİS’nin herhangi bir bölümünü tutabilir. CH en sık ileum ve proksimal kolonu tutar; ancak ağızdan perianal bölgeye kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabilir. Transmural inflamasyon ve tutulum alanlarının atlanması ile karakterize edilir. ÜK’de tutulumlar arası sağlıklı doku gözükmezken CH’de tutulumlar arası tamamen sağlıklı bölgeler vardır. Hastaların %50’sinde terminal ileum ve kolon, %30’unda ince bağırsak tutulumu, olguların %20’sinde kolon tutulumu vardır. Ek olarak, hastaların %25’inde fissür ve fistül gibi perianal komplikasyonlar görülür. Çok daha az

sıklıkla (<%10), izole perianal şikayetler, üst gastrointestinal hastalık veya ekstraintestinal belirtiler görülür (35).

Hafif hastalıkta aftöz ve yüzeysel ülserler görülür. Daha aktif inflamasyonda ülserasyonlar uzunlamasına ve yatay olarak birleşerek sağlıklı mukoza etrafında sınır çizerler. Bu görünüme kaldırım taşı görünümü denir ve CH için karakteristiktir. ÜK'deki gibi psödopolipler CH'de de görülür. Aktif CH'de lokal inflamasyon ve fistül traktları görülür. Bu traktlar iyileşirken fibrozis, striktürler ve obstrüktif klinik tablolara yol açabilir. Transmural inflamasyon ayrıca sinüs traktlarına neden olarak mikroperforasyonlara ve fistül oluşumuna neden olabilir. Kronik dönemde bağırsak duvarı kalınlaşır ve fibrotikleşir. Bu durum tekrarlayan obstrüksiyona sebep olabilir.

Erken dönemde aftöz ülser ve fokal kript apseleri, makrofaj agregatları ve bütün doku katmanlarında nonkazeifiye granülomlar görülür. Bu granülomlar CH için karakteristiktir ancak mukozal biyopside nadiren görülürler. Submukozal ve subserozal lenfoid infiltrasyonlar da CH'nin bir diğer histolojik bulgusudur.

2.1.4. İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarında Klinik Bulgular

2.1.4.1. Ülseratif Kolit'te Klinik Bulgular

ÜK'de ana şikayetler ishal, rektal kanama, tenesmus, mukuslu gaita ve kramp şeklinde karın ağrısıdır. Hastalığın ilerlemesi ile şikayetlerin ağırlığı da

artar. ÜK akut semptomlarla da başvurabilir ancak genellikle semptomlar uzun süredir vardır.

Neredeyse her zaman rektumu tutar. Kolonun daha proksimal kesimlerine ilerleyen sürekli bir tutulum yapar. Kronik bir seyri vardır, alevlenme ve remisyonlar ile seyreder. Ülseratif Kolit'te tutulum derecesini tanımlamak için farklı terimler kullanılır (36,37).

- Ülseratif proktit, rektuma sınırlı hastalığı ifade eder (anal sınırın 18 cm içinde, rektosigmoid bileşke distalinde)
- Ülseratif proktosigmoidit, rektum ve sigmoid kolon ile sınırlı olan ve inen kolonu içermeyen hastalığı ifade eder.
- Sol taraflı kolit, rektumun ötesine, sigmoid kolondan ve proksimal olarak splenik köşeye kadar uzanan hastalık olarak tanımlanır.
- Pankolit, splenik fleksuranın proksimaline uzanan hastalığı ifade eder

Hastalık şiddetini belirlemek içinse aşağıdaki terimler kullanılır (37)

- Remisyon, asemptomatik hastalığı
- Hafif şiddetli ÜK Günde 4 ya da daha az dışkılama, sistemik hastalığın olmaması ve normal inflamatuvar belirteçleri (Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif Protein (CRP))
- Orta şiddetli ÜK günde dörtten fazla dışkılama ve minimal sistemik toksisite bulgularını

●Ağır şiddetli ÜK ise günde altıdan fazla dışkılama, nabzın 90 atım/dakikadan fazla, ateşin en az 37, 5°C, hemoglobinin 10.5 g/100 ml'den düşük, ESH'nin 30 mm/sa'dan yüksek olmasını ifade eder.

Proktitli hastalarda kanlı dışkılama, kanlı mukuslu dışkılama, kanla karışık gaita ya da gaita üzerinde kan sürüntüsü şeklinde dışkılama olabilir. Ayrıca tenesmus ve ani tuvalete gitme isteği olur. Nadiren karın ağrısı görülür. Proktit ve proktosigmoiditte proksimal transit yavaşlar ve bazı hastalarda kabızlığa sebep olabilir.

Tutulmuş rektumu aşarsa kanla karışık gaita ya da büyük miktarda kan dışkılama görülür. İnflamasyon bağırsakta transit süresi kısaldığından ishal görülür. İshal genelde nokturnal veya postprandialdır. Genelde şiddetli ağrı görülmez. Daha çok alt kadranda rahatsızlık hissi ya da hafif şiddette kramp tarzı ağrı görülür. Şiddetli hastalıkta feçes, kan ve irin ile karışık sıvı gaita çıkışı ve şiddetli karın ağrısı görülür. Diğer şikayetler ise bulantı, kusma, ateş ve kilo kaybıdır.

Proktit olan hastaların fizik muayenesinde anal kanal hassastır ve rektal muayenede kan görülür. ÜK tutulumu daha yaygın olduğunda, palpasyonda kolon hassasiyeti olur. Toksik kolitte şiddetli ağrı ve kanama, megakolonda ise karaciğer perküsyonunda timpan ses duyulur(1).

Laboratuvar değerlerine baktığımızda ise lökosit, trombosit sayısı ve akut faz reaktanları olan CRP, ESH artar. Hemogloblin düşüşü görülür. Şiddetli hastalıkta albümin seviyesi düşer. Proktit ve proktosigmoiditte CRP düzeyi nadiren yükselir. Fekal laktoferrin, aktive nötrofillerde görülen bir glikoprotein olup, intestinal inflamasyon için özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bir belirteçtir (38). Fekal kalprotektin ise nötrofil ve monositlerde bulunur ve inflamasyonu gösteren diğer bir belirteçtir. Fekal laktoferrin ve Fekal kalprotektin İBH’de giderek sık kullanılmaya başlamıştır. Sıklıkla şikayetlerin ve bulguların inflamasyon sebepli olup olmadığını ayırmada kullanılırlar.

Tanı anamnez, klinik, bakteriyel, paraziter ve viral etkenlerin dışlanması, kolonoskopik görüntü ve histoloji ile konur. Sigmoidoskopi tedavi başlanmadan önce hastalık aktivitesini belirlemek için yapılır. Hasta akut alevlenme döneminde değilse hastalık tutulumunun boyutunu ve aktivitesini değerlendirmek için total kolonoskopi yapılır. Kolonoskopide hastalık aktivitesini değerlendirmek için Mayo skoru kullanılır. Ülseratif Kolit için plasebo kontrollü klinik araştırmalarda en sık kullanılan aktivite indekslerinden birisidir (39). Her biri, 0-3 arasında derecelendirilen dört kategoriden (kanama, dışkı sıklığı, doktor değerlendirmesi ve endoskopik görünüm) oluşur. Toplam puan 0-12 arası değişir. Yüksek puan daha şiddetli hastalık aktivitesini gösterir ve tedavi sonrası puanın düşmesi beklenir.

Ülseratif Kolit hastalarının %15'inde ağır şiddetli hastalık görülür. Masif hemoraji %1'inde görülür ve genellikle tedaviye yanıt verir. Akut Şiddetli ÜK'de mortalite %1 civarındadır(40). Ağır şiddetli ÜK atağında, transvers ya da sağ kolon çapının ayakta direk batın grafisinde (ADBG) 6cm'den büyük olması ve haustrasyon kaybı olması durumuna "Toksik megakolon" denir. Nadiren oluşan bir komplikasyondur ve elektrolit anormallikleri ve narkotik ajanlar ile tetiklenebilir. Akut dilatasyonların %50'si konservatif yaklaşım ile geriler ancak gerilemezse acil kolektomi yapılması gerekir. Perforasyon en tehlikeli lokal komplikasyondur. Steroid kullanan hastalarda peritonit bulgusu belirgin olmayabilir. Mortalitesi %15 civarındadır.

Yüzde beş, on hastada striktürler görülür ve altta yatan bir malignite olabileceğini düşündürür. İnflamasyona sekonder benign striktürler oluşabilir, ancak kolonoskop ile geçilemeyen darlıklar aksi ispatlanana kadar malign kabul edilmelidir. Kolonoskop ile geçilemeyen darlık cerrahi endikasyonudur. Bazı ÜK hastalarında anal fissür, perianal apse, hemoroid görülebilir fakat yaygın perianal hastalık CH'yi düşündürmelidir.

2.1.4.2. Crohn Hastalığında Klinik Bulgular

CH'de inflamatuvar süreç iki hastalık şeklinden birine doğru ilerler: bunlar fibrostenotik darlık ya da, penetran fistülizan şekildir. Her bir formun tedavi şekli

ve seyri farklıdır. Hastalığın tutulum bölgesi klinik bulguları belirler. CH'yi sınıflamada hastalığın tutulum bölgesini, davranışını ve başlangıç yaşını kapsayan Montreal sınıflama sistemi kullanılır (36).

Tablo 1. Crohn Hastalığında Montreal Sınıflaması

Crohn Hastalığında Montreal Sınıflaması	
Tanı aldığı yaş	A1:<16 yaş A2: 17-40 yaş arası A3:>40 yaş
Tutulum Bölgesi	L1: İleal L2: Kolonik L3: İleokolonik L4: Sadece üst GIS tutulumu
Hastalığın Davranışı	B1: Striktürize ve penetran olmayan B2: Striktürize B3: Penetran p: Perianal tutulum

- 1- Hastada üst GIS tutulumu ve bağırsak tutulumu eş zamanlı varsa L4, L1-3'e eklenebilir.
- 2- Eşlik eden perianal hastalık varsa B1-3'e p eklenir.

Crohn hastalığı en sık ileum ve proksimal kolonu tutar; ancak ağızdan perianal bölgeye kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabilir. Transmural inflamasyon ve tutulum alanlarının atlanması ile karakterizedir. Crohn hastalığının transmural enflamatuvar doğası, Ülseratif Kolit hastalarında tipik olarak görülmeyen, fibrozis ve striktürlere yol açabilir. Transmural inflamasyon ayrıca sinüs traktlarına neden olarak mikroperforasyonlara ve fistül oluşumuna

neden olabilir. Hastaların %50'sinde terminal ileum ve kolon tutulumu vardır, %30'unda sadece ince bağırsak tutulumu vardır ve olguların %20'sinde kolonla sınırlıdır. Ek olarak, hastaların %25'inde fissür ve fistül gibi perianal komplikasyonlar görülür. Çok daha az sıklıkla (<%10), hastalar izole perianal şikayetler, üst gastrointestinal hastalık veya hastalığın ekstraintestinal belirtileri ile başvurabilir (37). Hastalar sıklıkla ishal, malnütrisyon, kilo kaybı, karın ağrısı, fistül, fissür, apse, perianal şikayetler ve oral aft gibi şikayetler ile başvurur.

İleokolitte genellikle ishal ve sağ alt kadranda ağrısı şikâyeti olur. Bazen sağ alt kadranda ağrısı sebebiyle apandisit ile karışabilir. Ağrı kolik vasıfta olup defekasyon ile geçer. Düşük derece ateş olabilir, yüksek ateş intraabdominal apse olabileceğini düşündürür. Kilo kaybı sık görülür ve ishal, karın ağrısına yol açacağı için yemek yemekten korkmaya sebep olur. İnflamasyon bağırsak, endore mezenter veya intraabdominal lenf nodlarının büyümesi sebebiyle sağ alt kadranda kitle palpe edilebilir. Bağırsak obstrüksiyonu farklı şekillerde oluşabilir. Erken dönemde bağırsak duvarı ödemlidir ve aralıklı obstrüksiyon ve postprandiyal ağrıya sebep olur. Kronik dönemde ise sürekli inflamasyon dokuda fibrostenoz gelişir. İshal yerini kronik obstrüksiyona bırakır. Fibrostenoz oluşuktan sonra; akut inflamasyon, spazm, sindirilmemiş gıda ve ilaçlara bağlı tıkaç oluşması ile akut obstrüksiyon atakları gelişebilir. Bu ataklar genellikle intravenöz (IV) hidrasyon ve gastrik dekompanzasyon ile geriler. Şiddetli inflamasyon mikroporforasyon ve fistül oluşumuna sebep olabilir. Fistül bağırsaklar arası, enterovezikal, enterovajinal, enterokutanöz olabildiği gibi intraabdominal apseye de sebep

olabilir. Enterovezikal fistül dizüri, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE), pnömotüri veya fekalüri şikayetleri yapabilir. Enterovajinal fistül nadir bir komplikasyondur ve histerektomi öyküsü olmayan hastalarda hemen hemen hiç görülmez. Enterovajinal fistül disparoni, feçes içeren ağrılı kötü kokulu vajinal akıntı şikayetlerine sebep olur.

Jejunoleitte inflamasyon sindirimin ve emilimin olduğu bölgeyi etkileyerek malabsorbsiyon ve steatoreye sebep olur. Malabsorbsiyon anemi, hipoalbuminemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, koagülopati ve hiperoksalüri ile nefrolithiasise sebep olabilir. Oral demir kötü tolere edildiği ve sıklıkla etkisiz olduğu için birçok hastanın IV demir tedavisi ihtiyacı olur. D vitamini eksikliği, hipokalsemi ve steroid kullanımı sebepli vertebral kırıklar görülebilir. B12 ve folik asit eksikliğine bağlı anemi ve nörolojik semptomlar gelişebilir. Yaygın ince bağırsak tutulumu veya rezeksiyonu olan hastalarda yağda eriyen A, D, E, K vitaminleri ve çinko, selenyum, bakır ve magnezyum gibi minerallerin replase edilmesi gerekebilir. İshal aktif hastalığın karakteristik bir bulgusu olup; sebepleri (1) obstürksiyon veya fistülizasyon bölgesinde bakteriyel aşırı çoğalma, (2) terminal ileumun hastalıklı olması sebepli safra asidi malabsorbsiyonu, (3) intestinal inflamasyona bağlı azalmış su emilimi ve elektrolit sekresyonu, (4) enteroenterik fistül olabilir.

Kolonik ve perianal hastalıkta ise düşük ateş, halsizlik, ishal, kramp tarzında karın ağrısı ve bazen hametokezya görülür. Şiddetli kanama ÜK'deki

kadar sık olmayıp kolonik tutulumu olan hastaların sadece yarısında görülür. Masif kanama %1-2 civarındadır (41). Ağrı feçesin ince ve inflame bölgeden geçmesi sebepli oluşur. Striktür %4-16 hastada görülür ve obstrüktif şikayetlere sebep olur. Eğer kolonoskop ile darlık geçilemezse cerrahi müdahale düşünülmelidir. Kolonik tutulum mide veya duodenuma fistülize olarak fekaloid kusmaya yol açabilir. Proksimal ince bağırsağa fistülize olarak malabsorbsiyon ve bakteriyel aşırı çoğalma sendromuna sebep olabilir. Crohn koliti olan kadın hastaların %10'unda rektovajinal fistül gelişir. Perianal hastalık ise inkontinans, anal darlık, anorektal fistül ve perirektal apse ile seyreder. Perianal fistülü olan hastaların tamamında kolonik inflamasyon görülmeyebilir.

Gastroduodenal hastalıkta bulantı, kusma ve epigastrik ağrı görülür. Hastalarda genellikle *Helicobacter pylori*-negatif gastrit vardır. Duodenumun ikinci yarısı daha sık tutulur. Fistül mide ya da duodenum ile bağırsaklar arasında oluşabilir ancak önemli bir üst GIS şikayetine sebep olmaz. İleri gastroduodenal CH kronik gastrik obstrüksiyona sebep olabilir.

Laboratuvarda ESH, CRP yüksekliği görülür. Daha şiddetli hastalıkta anemi, lökositoz, hipoalbuminemi görülür. Fekal kalprotektin ve fekal laktoferrin İBH'yi İBS'den ayırmak, CH'nin aktif olup olmadığını anlamak ve postoperatif CH rekürrensini saptamak için kullanılır. Fekal kalprotektin izole ileal

inflamasyondansa ileokolonik veya kolonik inflamasyonda daha duyarlı bir belirteçtir (42).

Endoskopide aftöz ülserler, fistül, atlamalı tutulum görülür. Kolonoskopide kitlesel lezyonlardan, striktürlerden ve terminal ileumdan biyopsi alınabilir. Üst GIS endoskopisi gastroduodenal tutulumu saptamada kullanılır. İleal ve kolonik darlıklar balon dilatasyon ile açılabilir. Perforasyon riski %10'dur. Çoğu endoskopist sadece fibrotik darlıkları dilate eder, aktif inflamasyonun olduğu darlıklara müdahale etmez. Kapsül endoskopi (KE) ile ince bağırsaklar görüntülenebilir. KE'de aktif CH lezyonu saptama oranı bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) daha yüksektir. CH'den şüphelenilen hastalarda kapsül retansiyonu oranı %1'ken, CH tanılı hastalarda %13'dür (43). Bu riski en aza indirmek için hastalara baryum içeren ve içildikten 30 saat sonra eriyen baryum kapsülü verilmesi yardımcı olabilir. Kapsül verildikten 30 saat sonra karın grafi görülerek kapsülün ince bağırsak olup olmadığına bakılarak darlık olup olmadığı anlaşılabilir.

Erken dönemde aftöz ülser ve kalınlaşmış katlantılar görülür. Enine ve boyuna ülserler kaldırım taşı manzarasına sebep olurlar. Daha ileri hastalıkta fistül, darlık, apse, inflamatuvar kitle görülebilir. Makroskopik olarak ilk bulgusu aftöz ülserlerdir. Hastalık ilerledikçe ülserler büyür, derinleşir ve birbiriyle birleşerek lineer ülserler oluşturur.

BT enterografi ve MRG enterografi ince bağırsak inflamasyonunu görüntülemek için kullanılabilir. MRG’de radyasyon maruziyeti olmadığı için genç hastalarda ön planda düşünülebilir. Pelvik MRG perianal fistül ve iskiorektal apseyi görüntülemeye pelvik BT’ye göre üstündür.

ÜK ve CH farklı şekillerde prezente olup ve zaman içerisinde progrese olan hastalıklardır. Hafif şiddette tutulumu olup ilk basamak tedaviler ile kontrol altına alınan hastalar olduğu gibi, şiddetli tutulumu olup komplikasyonlar ile seyreden ve ileri basamak tedavi, cerrahi ihtiyacı olan hastalar da vardır.

İBH’de tanı koyma başarısını arttırmakta ve ÜK ile CH’yi ayırmada serolojik testler de yardımcı olmaktadır. Artmış anti-Saccharomyces cerevisiae antikor’u (ASCA) CH ile ilişkiliyken, artmış perinükleer antinötrofilik sitoplazmik antikor’u (p-ANCA) sıklıkla ÜK’de görülür. ASCA-pozitif/p-ANCA negatif patern sensitivite ve spesifitesi CH için sırasıyla %55 ve %93’tür (44). ASCA dışında Omp-C, I12 ve CBir1 gibi bakteriyel antikorlar da CH ile ilişkilendirilmiştir (45).

Tanı anındaki klinik etkenler tanıda ve hastalığın seyrini tahmin etmede serolojiden daha önemlidir. Seroloji daha çok CH ve ÜK arasında kalınan tam

kanı konulamayan durumları ayırt etmede kullanılırlar. Bu sebeple klinik kullanım alanları sınırlıdır.

2.1.5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tedavi

2.1.5.1. Ülseratif Kolit'te Tedavi

2.1.5.1.1. Hafif-Orta şiddetli Ülseratif Kolit'te Tedavi

ÜK'nin şiddeti genellikle hafif ila orta veya orta ila şiddetli olarak sınıflandırılır. Hafif-orta şiddetli ÜK Truelove Witts (46) ve Mayo Klinik (47) skorlarına göre, günde <4-6 kez dışkılama, hafif-orta rektal kanama, sistemik semptomların olmaması, düşük genel inflamatuvar aktivite olarak kabul edilir. Klinisyenler, daha agresif başlangıç tedavisinden fayda görebilecek veya semptomlar yeterince kontrol altına alınmazsa tedavinin daha hızlı yoğunlaştırılmasına ihtiyaç duyabilecek hastaları belirlemek için yüksek risk özelliklerin farkında olmalıdır. Ek olarak, klinisyenler hafif-orta şiddette hastalığı

olanlarda bile tekrarlayan kortikosteroid tedavisinden kaçınmalı ve hastalık kontrolü için sıklıkla kortikosteroidlere ihtiyaç duyan hastalarda tedaviyi yükseltmeyi düşünmelidir.

Hafif-orta şiddette pankolit ÜK'de, düşük doz (<2gr/gün) mesalamin tedavisindense, 2-3 gr/gün mesalamin ya da diazo-bağlı 5-ASA tedavisi önerilir. Daha yüksek intolerans oranına rağmen sülfasalazin altında remisyonda olan ya da eklem şikayetleri ön planda olan hastalarda 2-3 gr/gün sülfasalazin tedavisi seçilebilir (47). Sülfasalazin baş ağrısı, bulantı, ishal ve döküntü yan etkileri sebebi ile daha zor tolere edilebilir. Ayrıca folik asit metabolizması ile etkileşir. Bu sebeple hastalara folat replasmanı verilmesi önerilir. Sülfasalazinin alerji, hepatit ve hematolojik yan etkilerinin takip edilmesi gerekir.

Hafif-orta şiddette pankolit ya da sol taraflı kolitte oral 5-ASA'nın yanına rektal mesalazin eklenmesi önerilir (47). Kombine tedavi remisyon indüksiyonu (48) ve remisyon idamesinde (49) daha etkilidir. İnflame bölgeye daha fazla miktarda 5-ASA verilmesini sağlar. Steroid ve diğer immunsupresif tedavilere gereksinimi azaltır.

Standart doz (2-3gr/gün) mesalamin ya da diazo-bağlı 5-ASA ile yeterli yanıt alınamayan ve orta şiddette ÜK'si olan hastalara rektal mesalamin ile yüksek doz (>3gr/gün) oral mesalamin tedavisi önerilir (47). Hastalık şiddetti

progresif olarak artıyorsa hastalar oral mesalamine yanıt vermeyebilir. Bu hastalara steroid ya da immünsupresif tedavi verilmesi düşünülmelidir. Oral mesalamin ile tedavi edilen hastalarda, günde birkaç dozdaysa, tek doz tedavi tercih edilmelidir (47). Remisyon indüksiyonunda budesonid preparatları yerine standart doz mesalamin ya da diazo-bağlı 5-ASA kullanımı önerilmektedir (47). Budesonid karaciğer tarafından hızlıca metabolize edildiğinden sistemik etkisi çok dk olan yksek potensli bir kortikosteroiddir. Budesonidin iki oral formu vardır. İlki kolonda aktive olan budesonid multi-matriks sistem (MMX), diğeri kontrollü ileal salınımlı (KİS) budesoniddir. Budesonid idame tedavisinde 5-ASA'ya üstün değildir, ayrıca uzun dönem kullanımı ve güvenilirliği ile ilgili veriler sınırlıdır. Bundan dolayı idame tedavisi için uygun değildir. Hafif-orta ülseratif proktit, proktosigmoiditte oral mesalamin yerine lavman ya da fitil mesalamin önerilir (47). Hafif-orta şiddetli ülseratif proktosigmoidit olup rektal tedavi kullanan hastalara rektal kortikosteroiddense mesalamin lavman önerilir (47). Topikal 5-ASA tedavisi rektal steroidden daha etkin bulunmuştur (50).

Hafif-orta şiddetli ülseratif proktitte rektal tedaviyi tercih eden hastalara mesalamin fitil önerilir (47). Hafif-orta şiddetli ülseratif proktit veya proktosigmoiditi olup mesalamin lavmana dirençli ya da mesalamin lavmanı tolere edemeyen hastalarda rektal kortikosteroid kullanılabilir (47). Hastalığın yayılımından bağımsız olarak, optimize oral ve rektal 5-ASA tedavisine dirençli hafif-orta şiddetli K hastalarının tedavisine oral prednizolon ya da budesonid eklenmesi önerilir (47). Tekrarlayan steroid kullanımı gerekmesi ya da steroid

tedavisi kesilemediği durumlarda biyolojik tedavi ya da immunmodülatör tedavilere geçilmesi gerekmektedir. Probiyotik tedavinin remisyon indüksiyonunda etkisi plaseboya üstün değildir (51). Hafif-orta şiddetli ÜK’de probiyotik kullanımı ile ilgili öneride bulunulmamaktadır (47).

2.1.5.1.2. Orta-Ağır şiddetli Ülseratif Kolit’te Tedavi

Yaklaşık olarak ÜK hastalarının %15’inde agresif bir seyir görülür ve bu hastaların %20’sinin şiddetli hastalık aktivitesi sebebi ile hastaneye yatırılması gerekir (51,52). İlk 10 yıl içerisinde kümülatif kolektomi riski sırası ile %10 ve %15’tir. Akut şiddetli Ülseratif Kolit’te kısa süreli kolektomi riski %25-30’dur (52). Orta-ağır şiddetli ÜK Truelove Witts (46) ve Mayo Klinik (47) skorlarıyla tanımlanmıştır. İnfektif sebepler dışlandıktan sonra, steroid bağımlı ve refrakter olgular, şiddetli endoskopik aktivitesi olanlar ve kolektomi riski yüksek olanlar orta-yüksek risk grubundadır. Mayo klinik skoru 6-12 arası olan ve endoskopik değerlendirmede 2-3 puan alan hastalar da orta-ağır şiddetli ÜK olarak tanımlanırlar. Truelove Witts kriterlerine göre günde >5 kanlı gaita çıkışı olması ve en az 1 adet sistemik bulgu olması (nabız >90 atım/dakika, Vücut sıcaklığı>37,8°C, hemoglobin <10.5 g/dl veya ESH >30mm/sa) durumunda akut şiddetli Ülseratif

Kolit tanısı konur. Remisyon indüksiyonunda kullanılan ilaç başarılı olduğunda, aynı ilaca remisyonun idamesi için devam edilebilir.

Orta-ağır şiddette ÜK hastası erişkinlerde infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, tofasitinib veya ustekinumab tedavisi önerilir (48). Daha önce biyolojik ajan kullanmamış orta-ağır şiddette ÜK hastalarında adalimumab yerine infliximab ya da vedolizumab tedavisi önerilir, çok ağır tutulumu olmayan ve tedavisini kendisi uygulamak isteyen hastalarda subkutan enjeksiyonun kolaylığı sebebiyle adalimumab denenebilir (53). Remisyon indüksiyonu için, daha önce infliximab kullanmış orta-ağır şiddetli ÜK hastalarında, özellikle primer yanıtızlık durumunda, vedolizumab ve adalimumabdansa, ustekinumab veya tofasitinib kullanımı önerilmektedir (53). Aktif ağır-orta şiddetli ÜK’de tiopürin monoterapisi remisyon indüksiyonu için önerilmez, ancak remisyon idamesi için kullanılabilir. Metotreksat ise monoterapi olarak hem remisyon indüksiyonunda hem de remisyon idamesinde önerilmez.

Aktif ağır-orta şiddetli ÜK’de remisyon indüksiyonu için tiopürin yerine biyolojik ajan (TNF α antagonisti, vedolizumab, ustekinumab) monoterapisi kullanılması önerilir (48), remisyonundaki hastalarda ise remisyonun idamesi için tiopürin veya biyolojik ajanlardan herhangi biri seçilebilir. Biyolojik ajan ile monoterapidense, biyolojik ajan ile metotreksat ya da tiopürin kombinasyonunun

tercih edilmesi önerilir. Aynı şekilde tiopürin monoterapisindense tiopürin ya da metotreksatın biyolojik ajan ile kombinasyonu önermektedir(48).

Ağır-orta şiddetli ÜK’de 5-ASA tedavisi başarısız olursa sırasıyla basamak yükselterek tedavinin düzenlenmesindense zaman kaybetmeden biyolojik ajanlara geçilmesi tercih edilmelidir. Biyolojik ajan, immunmodülatör veya tofasitinib ile remisyon sağlandıktan sonra remisyon indüksiyonu için 5-ASA kullanımı önerilmemektedir.

Akut şiddetli ülseratif kolit atağı ile hastaneye yatırılan hastalar 40-60mg/gün metilprednizolon ya da eşdeğer dozda steroid ile tedavi edilmelidir. Hastalarda kanıtlanmış enfeksiyon yok ise rutin antibiyotik kullanımı önerilmemektedir (48). IV steroide yanıtızlık durumunda infliksimab ya da siklosporin kullanılmalıdır.

Ülseratif Kolit’te; dirençli hastalık, fulminan hastalık, toksik megakolon, masif kolon kanaması, kolon perforasyonu, obstrüksiyon, kolon kanseri profilaksisi, displazi ya da kanser saptanması cerrahi endikasyonlarıdır.

2.1.5.2. Crohn Hastalığında Tedavi

ÜK'de olduğu gibi CH'de de tedavi, hastalığın tutulumu ve şiddetine göre düzenlenmektedir. Erken yaşta tanı alma (54), yaygın tutulum, ileal/ileokolonik tutulum, perianal hastalık, penetran ya da stenotik hastalık (55) ilerleyici hastalık için risk faktörüdür. Hastalık şiddeti hafif olan hastalar genelde ayaktan başvurur ve oral alımları bozulmamıştır. Kilo kaybı $<10\%$ 'dur ve ateş, karında kitle, tıkanma, dehidratasyon gibi komplikasyonlar gelişmemiştir. Bu 150-220 arası bir Crohn Hastalığı Aktivite Endeksi (CDAI) skoruna denk gelir. Şiddetli hastalığı olanlarda ise anlamlı kilo kaybı vardır. Komplikasyonlardan bir ya da birkaçı gelişebilir ve agresif tedaviye rağmen şikayetleri devam edebilir. Bu >450 CDAI skoruna denk gelir.

Tedavi sonrası düzelme 2-4 hafta içerisinde başlar ve 12.-16. Haftada maksimum düzeye çıkar. Biyolojik ajan ile tedaviye rağmen şikayetleri devam eden hastalar, şikayetlerin aktif CH'den kaynaklanıp kaynaklanmadığını anlamak için, kesitsel görüntüleme (Bilgisayarlı Tomografi (BT), MRG) veya endoskopi ile değerlendirilmelidir. Fekal kalprotektin ve CRP gibi inflamatuvar belirteçler de tedavi yanıtını değerlendirmede yardımcı olabilir. Bazı hastalarda, biyolojik ajanlara yanıtızsızlık gelişmesi durumunda terapötik ilaç düzeyi ölçümü kullanılmaktadır. Serumdaki ilaç düzeyi ve ilaca karşı antikor düzeyi ölçülür. İlaç düzeyi yeterli ve ilaca karşı antikor yokken yanıtızsızlık varsa buna mekanistik başarısızlık denir ve tedavi değişimi düşünülür. İmmün aracılı olmayan tedavi başarısızlığı ise ilaç serum düzeyi terapötik aralıkta olmadığında görülür. İmmün aracılı tedaviye yanıtızsızlık ise ilaca karşı antikor geliştiğinde görülür. Bu ölçümler tedaviyi planlamada yol göstericidir.

Tedavide hedef önce remisyon indüksiyonu sonra da remisyonun idamesidir. İnflamasyonun 3 aydan kısa bir sürede kontrol altına alınması ve sonra da bu durumun devamı istenir. Hafif-orta şiddette kolonik CH'de sülfasalazin tedavisi etkilidir (34,56–58). Oral mesalamin ise ÜK'nin aksine CH'de etkili değildir. Metronidazol, siprofloksasin ve antimikobakteriyel tedaviler de plaseboya üstün olmadığından önerilmez. Hafif-orta şiddette ileoçekal CH'de 9mg/gün KİS budesnoid remisyon indüksiyon için önerilir (59). Remisyon idamesi için budesonidin 4 aydan uzun kullanılması önerilmez. Progresyon riski düşük olan hastalara semptomatik tedavi, hastalık aktivitesinin yakın takip edilmesi koşuluyla, verilebilir.

Orta-Ağır şiddette CH'de oral kortikosteroidler şikayetleri hafifletmek için kısa süreli kullanılabilir (60). Kortikosteroidler istikrarlı bir şekilde mukozal iyileşmeyi sağlamadıkları için sürekli olarak değil, gerektiğinde kullanılmalıdır. Prednizolon 40-60mg/gün dozunda başlanıp 1-2 hafta boyunca bu şekilde verildikten sonra, 20mg/gün' düşene kadar haftada 5mg doz azaltılması, devamında haftada 0,5-2,5mg doz azaltılarak kesilmesi gerekmektedir. Başlanmasından kesilmesine kadar geçen süre mümkünse 3 ayı aşmamalıdır.

Tiopürinler (6-merkaptopürin ve Azatiopürin) remisyon indüksiyonunda etkili değildir ancak remisyon idamesinde etkili olup önerilen tedavi

seçeneklerindendir. Tiopürinler başlanmadan önce tiopürin metiltransferaz (TPMT) aktivitesi ölçümü önerilir. Steroid bağımlı hastalarda 25mg/hf metotreksat hastanın şikayetlerini azaltmada ve remisyon idamesinde kullanılabilir (59). Siklosporin, takrolimus ve mikofenatmofetil tedavilerinin etkinliğı gösterilememiştir.

Steroid dirençli ve tiopürin, metotreksat refakter CH'de anti-TNF tedaviler (infliximab, adalimumab, sertolizumab) kullanılmalıdır. Daha önce biyolojik ajan kullanmamış hastalarda infliksimab ile immünmodülatör tedavi kombinasyonu, infliksimab ya da immünmodülatör ile monoterapiye göre daha etkindir. Kombine tedavi anti-TNF ajanlara karşı antikor gelişim riskini azaltır. Anti TNF tedavisi başlanmadan önce, eğer risk mevcutsa, latent-aktif tüberküloz ve diğerk latent fırsatçı enfeksiyonlar taranmalıdır. Tüberküloz taraması için interferon γ salınım testi (IGST) ya da tüberkülin deri testi kullanılabilir. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşılı hastalarda IGST tercih edilmelidir. Latent tüberküloz saptanırsa, anti TNF tedavi başlanmadan birkaç hafta ya da ay önce anti tüberküloz tedavi başlanmalıdır. Aynı şekilde viral hepatitler de taranmalıdır. Aşısız olan hastalara aşı önerilmeli, hepatit B geçirmiş hastalara ise reaktivasyon olmaması için antiviral tedavi başlanmalıdır. Pnömonokok, grip aşıları hastalara önerilmelidir. İmmunmodülatör ya da biyolojik ajan tedavisi alan hastalara tedavi altındayken canlı aşı yapılmamalıdır. Biyobenzer infliximab ve adalimumab orijinal moleküllere göre non-inferior (61) olup remisyon indüksiyonu ve idamesinde kullanılabilirler. Aktif hastalık kanıtı olan orta-ağır şiddette CH'de

immünmodölatör ile veya tek başına anti-integrin tedavisi (vedolizumab) semptomatik remisyon için kullanılabilir (59). Natalizumab remisyon indüksiyonu ve idamesinde etkili olup kullanılabilecek diğerk bir ajandır. Natalizumab anti $\alpha 4$ integrin antikoru olup lökositlerin vasküler endotele adezyonunu engeller. Bu sayede lökositler bağırsak dokusuna girerek inflamasyona sebep olamazlar. Natalizumab tedavisi verilmeden önce serumda John Cunningham (JC) virüs antikor düzeyi bakılmalı, negatif olduğı görülmeli ve 6 ayda bir JC virüs antikor düzeyi takip edilmelidir. Eğer JC virüs antikoru pozitif gelirse natalizumab tedavisi kesilmelidir. JC virüs progresif multifokal lökoensefalopati (PML) yapabilen bir virüstür. Hastalarda JC virüs pozitifliğı %1 civarındadır. Vedolizumab, $\alpha 4\beta 7$ integrinin mukozal adezin hücre adezyon molekülü-1 ile etkileşimini selektif olarak inhibe eder ve bağırsak dokusuna spesifiktir. Bu sebeple natalizumabdaki gibi PML riski artmaz. Vedolizumab anti TNF, steroid ve immünmodölatör tedavilere yetersiz yanıt veren hastalarda başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Vedolizumabın etkisi anti TNF'lere göre daha geç ortaya çıkar. Anti TNF'lerin 6 haftadaki etkinliğine 10 haftada ulaşır. Diğerk biyolojik ajanlarda olduğı gibi eş zamanlı immünmodölatör kullanımı anti-vedolizumab antikoru oluşum riskini azaltır ancak vedolizumab monoterapisi ile kombine tedaviyi karşılaştırmak için henüz yeterli veri yoktur (59).

Kortikosteoid, tiopütinler, metotreksat ya da anti TNF tedavisine yanıtız veya daha önce anti TNF ile tedavi olmamış orta-şiddetli CH'de Ustekinumab verilmelidir. Ustekinumab anti-p40 antikoru olup IL-12 ve 23 sitokinlerini inhibe

eder. Ağır/fulminan CH'de IV kortikosteroid verilmeli ve anti TNF başlanması düşünülmelidir (59).

CH'de fistül hastaların 1/3'ünde görülür. İmmunsupresif tedaviye başlanamadan önce kesitsel görüntüleme yapılmalı ve apse olasılığı dışlanmalıdır. Aps e saptanırsa biyolojik tedavi öncesi drene edilmelidir. <5mm apselere cerrahi girişim gerekmez. Asemptomatik basit apselere tedavi verilmesi gerekmez. Perianal fistül tedavisinde infliksimab, adalimumab veya sertolizumab pegol kullanılabilir. Enterokutanöz fistül ve rektovajinal fistül tedavisinde infliksimab verilmesi önerilir. Tiopürinler fistülizan CH'de etkili olabilecek diğer tedavi seçenekleridir. Perianal ve kutanöz fistülün kısa dönem tedavisinde takrolimus da kullanılabilir. Basit perianal fistül tedavisinde antibiyoterapi etkin olmakla birlikte infliksimab ile kullanılması daha etkili olup beraber verilmesi önerilir. Aps e drenajı anti TNF tedavisi başlanmadan yapılmalıdır, fistüllerde ise seton yerleştirilmesi infliksimabın etkisini arttırdığından fistül tedavisinde mümkünse uygulanmalıdır (59).

Asemptomatik ya da hafif şiddette CH'de idame tedavisi gerekmebilir. Obstrüksiyon ya da lokalize kısa segment tutulumunda cerrahi tedavi önerilebilir. Kortikosteroidler ile remisyon sağlandığında, idame tedavisinin metotreksat ya da tiopürinler ile yapılması düşünülmelidir (59). Steroid bağımlı hastalara tiopürin ya da metotreksat tek başına ya da anti TNF ile başlanmalıdır. Anti TNF ile remisyon

sağlandıktan sonra remisyonun idamesi için anti TNF'ye devam edilmelidir. Antikor gelişimine bağlı yanıt kaybını engellemek için anti TNF'lerin metotreksat ya da tiopürinler ile kombinasyonu düşünülmelidir (59). Kombinasyon tedavisi lenfoma (62) ve hepatosplenik T hücreli lenfoma (63) riskini artırır ancak fırsatçı enfeksiyon riskini artmaz. Vedolizumab ile remisyon sağlanırsa vedolizumab ile remisyonun idamesi, natalizumab ile remisyon sağlanırsa da natalizumab ile remisyon idamesi tedavisinin devamı önerilir. Aynı şekilde ustekinumab ile remisyona giren hastalarda da remisyon idamesinde ustekinumabın devamı gerekmektedir.

Postoperatif CH'de rekürrens için en önemli üç risk faktörü (i) sigara kullanımı, (ii) fistülizan hastalık, (iii) iki ya da daha fazla cerrahi öyküsüdür. Tek değiştirilebilir risk faktörü sigara olduğundan, hastalara sigarayı bırakmaları önerilmelidir. Mesalaminin postoperatif CH'yi engellemedeki etkisi sınırlıdır. Ancak hiç tedavi verilmemesinden, hastalığın tekrarlaması için risk faktörü olmaması ve izole ileal hastalık olması durumunda, verilmesi düşünülebilir. Özellikle immünsupresif tedavi istemeyen veya kontrendike olan hastalarda düşünülebilir. İmidazol türevi antibiyotikler (Metronidazol, ornidazol) ince bağırsak rezeksiyonu sonrası rekürrensi önlemek için verilebilir. Postoperatif CH'de tiopürinler klinik ve endoskopik rekürrensi engellemek için kullanılabilir ve mesalamine üstündür. Ancak ağır endoskopik rekürrens üzerine etkisi yoktur (59). Yüksek riskli hastalarda cerrahi sonrası 4 hafta içerisinde anti TNF başlanmalı ve yanıt kaybını engellemek için immünmodülatör tedavi ile verilmelidir. Cerrahi'den 6 ay sonra kolonoskopi ile CH aktivitesi olup olmadığı

kontrol edilmeli ve aktivite görülürse tedaviye anti TNF eklenmelidir. Dirençli kanama, perforasyon, devam eden obstrüksiyon, apse, displazi, malignite ve medikal tedaviye yanıtızsızlık cerrahi endikasyonlarıdır. En sık cerrahi sebebi fibroelastik darlıktır (64).

Striktür, obstrüksiyon, masif hemoraji, medikal tedaviye yanıtızsızlık, apse, refrakter fistül, fulminan hastalık, medikal tedaviye yanıtızsız perianal hastalık, obstrüksiyon, kanser profilaksisi ve displazi ya da kanser saptanması Crohn hastalığında cerrahi endikasyonlarıdır.

2.1.6. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Kanser Taraması

Uzun süreli ÜK hastalarında kanser gelişim riski artar. Kanser gelişim riski ilk 10 yılda %2, 20 yılda %8 30 yılda %18'ken (65), son dönemlerde inflamasyonun daha iyi kontrolü ve kolonoskopik tarama sayesinde bu risk azalmaktadır. Yine de topluma göre kanser oranı 1,5-2 kat yüksektir(66). 8-10 yıldan uzun süre yaygın kolit ya da 12-15 yıldan uzun süredir proktosigmoidit olan hastalara yıllık ya da iki yılda bir kolonoskopi ile tarama önerilir.

Crohn hastalığında yaygın tutulum ve uzun süreli hastalık kanser için risk faktörleridir. Benzer tutulum ve benzer hastalık süresinde, CH ve ÜK'de kanser risklerinin muhtemelen birbiriyle aynı olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple CH'de de ÜK ile aynı tarama programı önerilmektedir.

2.1.7.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Anemi

Türkiye'deki İBH hastalarında anemi prevalansı ise yapılan çalışmalarda sırası ile %51,6 ve %58,2 bulunmuş olup bunların sırası ile %32 ve %59,7'si demir eksikliği anemisidir(67,68).

İBH'de hem demir eksikliği oluşması hem de kronik inflamasyon anemiye katkıda bulunur. B12, folik asit eksikliği ve hemolize bağlı anemi de görülse de demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisine göre oldukça seyrektr.

Anemi hastalarda yorgunluk, halsizlik, hayat kalitesinde azalma, baş ağrısı ve taşikardi gibi şikayetlere sebep olabilir. Ancak anemik hastaların çoğu asemptomatiktir. Asemptomatik olmasının sebebi hayat kalitesinde düşüş, fiziksel ve bilişsel fonksiyonlardaki azalmanın doktor ve hasta tarafından fark edilmemesi de olabilir(69).

İBH'de GİS'den kronik kan kaybı vücutta negatif bir demir dengesi oluşturur ve buna bağlı olarak DEA gelişir. Kronik hastalık anemisi ise sitokinler aracılığı ile oluşur. Sitokinler aracılığı ile makrofajların hücre içine demir alımı artarken, hücre dışına demir sekresyonları azalır(70,71). Hepsidin intestinal mukozadan demir emilimini azaltarak hem DEA'ya hem kronik hastalık anemisine katkıda bulunur. Sitokinler ayrıca kemik iliğindeki eritropoez üzerine

de etkilidir. TNF- α ve IFN- γ kemik iliğinde eritropoezi baskırlarlar(72,73). Yine inflamasyona bağlı olarak eritrositlerin retiküloendotelyal sistemde (RES) fagositoza uğraması da anemiye katkıda bulunur(74). Crohn hastalığındaki ileal tutulum B12 eksikliğine, malabsorbsiyon folik asit eksikliğine sebep olabilir. Tedavide kullanılan azatiopürinin sitopenik etkisi de aneminin bir diğer sebebidir.

2.1.7.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Demir Eksikliği Anemisi

İBH’de demir eksikliği anemisi, en sık görülen anemi etiyolojisidir (67,68). Sağlıklı insanlarda günde 1-2mg/gün demir kaybı olur ve bu kayıp oral beslenme ile yerine konur. Sağlıklı insanlarda demir kaybı epitel hücrelerinin dökülmesi ile olurken, âdet kanaması ve gastrointestinal sistemden kanama gibi durumlarda ekstradan demir kaybı olur. Bu demir kaybı toplamda bir negatif demir dengesine yol açar ve zaman içerisinde demir eksikliği anemisi oluşur(69). İBH hastalarında GİS’den kanamaya bağlı bu negatif demir dengesi oluşur.

İnsanlarda demir atılımını arttıran ya da azaltan bir mekanizma yoktur ve bu sebepten demir metabolizmasının kontrolü demir emilimi üzerinden gerçekleştirilir. Demir emilimi duodenumda gerçekleştirilir ve bu emilim hepsidin adı verilen bir protein tarafından kontrol edilir. Hepsidin hepatositlerde sentezlen demir emilimini inhibe eden bir proteindir. Vücutta demir miktarı yeterli ya da fazla olduğunda hepsidin üzerinden demir emilimi inhibe edilir. Ancak hepsidin aynı zamanda bir akut faz reaktanı olduğundan(75) demir

eksikliği olmasına rağmen inflamasyonun yüksek olduğu durumlarda sentezlenerek demir emilimini inhibe eder. İBH’de buna örnek bir durumdur. GİS mukozasından kronik kan kaybına bağlı demir eksikliğine rağmen hepsidin miktarının artması sebebiyle demir emilimi engellenir.

2.2. Demir Eksikliği Anemisi

2.2.1. Demir Eksikliği Anemisinde Epidemiyoloji

DEA malnütrisyonun en sık görülen formudur. Dünyada anemilerin %50’si demir eksikliği sebebiyledir(76). DSÖ 2004’te DEA sebepli 273000 kişinin öldüğünü tahmin etmektedir. Bu ölümlerin %45’inin Güney Amerika’da, %31’inin Afrika’da, %9’unun Doğu Akdeniz’de, %7’sinin Amerika’da, %4’ünün Batı Pasifik’te, %3’ünün Avrupa’da olduğu tahmin edilmektedir. Bu ölümlerin %97’sinin düşük-orta gelirli ülkelerde olduğu düşünülmektedir.

Türkiye’de yapılan çalışmalarda erişkinlerde anemi prevalansı %7,3 ile %30 arasında değişmektedir. Kadınlarda anemi prevalansı %30’ken erkeklerde 18,2 bulunmuştur(77). Anemik hastalardaki demir eksikliği anemisi oranı ise sırası ile %7,1 ve %26,7dir.(77,78).

2.2.2. Demir Metabolizması

Memelilerde demir elementinin asıl amacı hemoglobinin bir parçası olarak oksijen taşımaktır. Ayrıca mitokondrideki sitokromlar gibi bazı enzimlerin koenzimi olarak görev görür. Demir, oksijen taşınması ve elektron transport zincirinde (ETZ) görev alması sebebiyle son derece önemlidir. Demir emiliminin büyük bölümü duodenum ve proksimal jejunumda gerçekleşir. Oral olarak alınan demir, mide asidinin de yardımıyla, absorbtif hücrelerin yüzeyindeki ferroreduktaz aracılığı ile ferrik demirden ferröz demire dönüştürülerek emilir. Hücre membranında demir divalent metal transporter tip 1 (DMT-1) aracılığıyla taşınır. Hücre içinde alındıktan sonra ferritin olarak depolanır ya da ferroportin aracılığı ile bazolateral membrandan plazmaya verilir. Plazmaya salınım esnasında, demir, bir ferrooksidaz olan hephaestin tarafından okside edilerek tekrar ferrik forma dönüştürülür ve plazmada transferrin proteinine bağlanır. Transferrinin monoferrik (tek demir taşıyan) ve diferrik (iki demir taşıyan) olmak üzere 2 formu vardır. Transferrin plazmada transferrin reseptörleri ile etkileşene kadar dolaşır. Diferrik transferrinin reseptör afinitesi en yüksekken apotransferrinin (demir taşımayan transferrin) afinitesi en düşüktür. Transferrin reseptörü bütün hücrelerde vardır ancak en yüksek transferrin reseptör düzeyi kemik iliğindeki eritroblastlardadır. Transferrin, reseptörüne bağlandıktan sonra hücre içine alınır ve asidik endozoma gönderilir. Düşük pH'de demir serbest kalır ve hem sentezinde kullanılır. Fazla demir ise apoferritine bağlanır ve ferritin olarak depolanır.(1)

Normal şartlar altında yaşam süresi dolan eritrositler dalakta yıkılır ve açığa çıkan demir tekrar retikuloendotelyal hücrelere gönderilerek kullanılır. Ekstravasküler hemolizde demir etkili bir şekilde tekrar kullanılır ancak intravasküler hemoliz ve kan kaybına bağlı anemide demir tekrar kullanılmaz ve eritrosit sentezi kullanılabilen demir miktarı ile sınırlanır. Erişkin bir erkeğin günde 1mg elementer demiri, gebe bir kadının da günde 1,4mg elementer demiri beslenme yolu ile alması gerekmektedir.

Demirin atılımı ile ilgi fizyolojik bir yolak yoktur. Sadece kan kaybı ve epitelyal hücrelerin dökülmesi ile demir kaybedilir.

Ferroportin aktivitesi hepsidin hormonu ile baskılanır. Hepsidin demir metabolizmasını düzenleyen temel hormondur. Eritroid hiperplazi ve hepsidin düzeyi düşüklüğü demir emilimini artırır. Gelişen eritroblastların salgıladığı eritroferon (ERFE) hepsidin üretimini baskılar. İnflamasyon, aşırı demir birikimi gibi durumlarda ise hepsidin düzeyi artar ve demir emilimini azalır.

2.2.3. Enflamasyonda Demir Metabolizması

Konak savunmasında demir regülasyonunun kullanılması, demir metabolizması üzerine yapılan ilk çalışmalarda fark edilmiştir. Konağın indüklenebilir ve yapısal bazı mekanizmalar ile, istilacı patojenleri demirden mahrum bırakarak, bu patojenlerin konağa zarar verme kabiliyetini sınırladığı görülmüştür (79). Hepsidin karaciğer kökenli bir hormon olup demir emilimini ve

depolardan plazmaya demir salınımını baskılar. Hepsidin üretimi 3 ana mekanizma üzerinden düzenlenir. Demir miktarının artışı ve inflamasyonda hepsidin üretimi artar, ERFE salınımı ile hepsidin üretimi baskılanır. Enfeksiyon ve inflamasyonda hepsidin üretiminin artması plazma demir düzeyini düşürür ve demirin makrofajlar içine sekestre olmasını sağlar. Patojen mikroorganizmaların hayatta kalmak için demire ihtiyacı vardır ve bu yol ile konak kendini koruyabilir.

Makrofajlar fagositoz ile yüksek miktarda demir alırlar. Enfeksiyon durumunda, sitokinler aracılığıyla, makrofajlar demiri dokulardan ve dolaşımdaki hem ve hemoglobinden toplarlar. Bu sayede hem sağlıklı doku fazla demirin toksik etkisinden korunur hem de mikroorganizmalar demirden mahrum bırakılır. Hepsidin düzeyi arttığında makrofajların yüzeyindeki ferroportin yıkılmaya başlar ve demir makrofajların içinde birikir, ekstraselüler kısma salınmaz. Bu sayede dokudaki demir düzeyi düşük kalır.

İnterlökin-6 (IL-6) inflamasyon sırasında hepsidin sentezini inhibe eden temel sitokindir (80). İnflamasyonda hepsidin sentezini arttıran diğer faktörler ise Aktivin B (81), tip 1 interferon (IFN'ler) (82,83) ve kemik morfojenik protein 2'dir (KMP2). Hepsidin, bazı defensinler gibi, enfeksiyon ve inflamasyon esnasında yüksek miktarda artar. Hepsidinin in vitro ortamda defensinler gibi direkt antimikrobiyal etkisi vardır, ancak bu etkiyi gösterdiği konsantrasyon ve koşullar fizyolojik aralığın dışındadır (84). İnflamasyonun uzun sürmesi

durumunda ise kronik hastalık anemisine sebep olur. Ancak sebebi bilinmeyen bir şekilde hepatit B ve C enfeksiyonları aynı şekilde hepsidin üretimini arttırmaz (85).

Uzun zamandır hipoferreminin konağı mikroorganizmalardan koruduğu düşünülmüştür ancak bu fonksiyon kesin olarak gösterilememiştir. Özellikle birçok patojen çok düşük demir yoğunluğunda bile demiri elde edebilir. Enfeksiyon durumunda demir miktarı 10-30 μ M'den 1-3 μ M'ye kadar düşer ancak fizyolojik aralıktayken bile sıkı bir şekilde transferrine bağlıdır ve mikroorganizmaların ulaşımından uzaktır. Bu cevabın mikroorganizmaların demire kolay ulaşmasını önlemek ve hasarlı dokuya serbest demirin daha fazla hasar vermesini önlemek amacı ile olduğu önerilmektedir (84). Ayrıca bir çalışmada eksojen hepsidinin renal iskemiğe karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (86).

Hepsidin-eksik farelerde yapılan çalışmalarda hepsidinin siderofilik bakterilere karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. *Vibrio vulnificus* ile enfekte edilen hepsidin-eksik fare 16 saat içinde sepsisten ölürken normal farelerde enfeksiyon iyi tolere edilmiştir (87). Ayrıca siderofilik bakteri ile enfekte fareler hepsidin agonisti tedavisi ile kurtarılmıştır. Paradoksal olarak intraselüler mikroorganizmalar ile enfekte fare modellerinde ise hepsidin-eksik farelerde intraselüler mikroorganizmanın büyümesi inhibe olmuştur (88). Sıtma, ishal ve tüberkülozda gelişen güzel demir takviyesinin mortalite ve morbiditeyi arttırdığına

dair kanıtlar artmaktadır (89–91). Bakteriyel sideroforlardan ekstrasellüler demiri alan siderokalinin eksikliğinde gram negatif sepsise bağlı mortalitenin de arttığı gösterilmiştir (92).

Demirin gastrointestinal mikrobiyata olan etkisi yeni bir konu gibi dursa da uzun süredir araştırılmaktadır. Demir takviyeli sütün intestinal mikrobiyotada *Bacteriodes* ve *E. Coli* miktarını arttırdığı, ancak *Bifidobacterium* miktarını azalttığı gösterilmiştir(93). Demir takviyeli bisküvi kullanan çocuklarda ise *Laktobacillus* miktarı azalırken *Enterobacteriae*'lerin arttığı gösterilmiştir(94). Demir katkılı besin takviyesi kullanan infantlarda ise inflamatuvar bir belirteç olan kalprotektinin arttığı, intestinal mikrobiyotada ise özellikle patojen *E. Coli* olmak üzere *Enterobacteria* türlerinin arttığı ancak *Bifidobacterium* miktarının azaldığı gösterilmiştir(95). *Proteobacterium* ve *E. Coli* İBH'de inflamasyona sebep olan bakterilerdendir(19,20). Oral demir replasmanının *E. Coli* miktarını arttırdığını düşündüğümüzde oral demir replasmanının intestinal mikrobiyotayı negatif etkilediğini ve gereksiz demir tedavisinin İBH'nin alevlendirmesine sebep olabileceğini düşünebiliriz.

Gereğinden fazla demir ise dokularda birikerek hemokromatozise yol açar. Hastanın ihtiyacı olmamasına rağmen verilen demir tedavisi de iyatrojenik hemokromatozise sebep olur. Hemokromatoziste demir pankreasta birikerek diabetes mellitus, hipofizde birikerek hipofizer yetmezlik, beyin ve diğer nöronal dokularda birikerek nörolojik yan etkiler ve karaciğer yetmezliği gibi bulgulara neden olabilir. Özellikle IV demir tedavisinde verilen demirin kısa zamanda

yüksek doz olduğu düşünülürse İBH hastaları gibi IV demir kullanımının yüksek olduğu bir popülasyonda bu riskin daha fazla olduğunu söyleyebiliriz.

2.2.4. Demir Eksikliğinin Evreleri

Demir eksikliği üç evreye bölünebilir. İlk evre negatif demir dengesidir. Bu evrede vücudun demir ihtiyacı ya da kaybı vücudun demir emiliminden fazladır. Buna örnek olarak kanama, gebelik, ergenlik döneminde büyüme atağı, yetersiz demir alımı, inflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı kanama ve emilim bozukluğu gibi durumlar verilebilir. Günlük 10-20ml'den fazla kan kaybı vücudun emebileceği demirden fazladır. Bu durumlarda demir deposu kullanılmaya başlar. Depo olduğu sürece serum demir ve demir bağlama kapasitesi (SDBK) normaldir.

İkinci evre demir deposunun bitmesi ile başlar. SDBK artar. Ferritin 15 µg/L'nin altına indiğinde kemik iliğindeki demir depoları bitmiş demektir. Serum demir düzeyi normal kaldıkça hemoglobin sentezi etkilenmez. Transferrin saturasyonu %15-20'nin altına düştüğünde hemoglobin sentezi bozulmaya başlar. Bu döneme demir eksikliği eritropoezi denir. Hemoglobin düzeyinin düştüğü dönem ise üçüncü dönem olup demir eksikliği anemisi olarak adlandırılır. Transferrin saturasyonu %10-15'in altına düşmüştür.

Demir eksikliği anemisi olan erişkin erkek ya da postmenopozal kadın hastalarda aksi ispatlanana kadar GİS'den kanama olduğu düşünülür.

2.2.5. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi

Aneminin ciddiyeti tedaviye yaklaşımı belirler. Semptomatik, kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı hastalara eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu gerekirken genç ve kompanse anemisi olan hastalara demir replasmanı tedavisi verilir. Demir eksikliği vakalarının çoğunda oral demir tedavisi yeterli olur.

ES transfüzyonu semptomatik anemisi, kardiyovasküler instabilitesi ve masif kanaması olan hastalarda tercih edilir. Burada amaç ciddi aneminin tedavisidir. Transfüzyonlar anemiye düzelttiği gibi eritrositler ile demir de transfüze edilmiş olur.

Asemptomatik demir eksikliği anemisi hastalarının GİS'si sağlıklı ise oral demir tedavisi yeterli olur. Demir replasman tedavisi için günde 200mg'ye kadar elementer demir verilir. Bu her biri 50-65mg elementer demir içeren 3-4 tablete denk gelir. Gıdalar demir emilimini azalttığı için mümkünse demir aç karna alınmalıdır. Günlük 200mg elementer demirin 500mg'si emilir. Kemik iliği sağlıklı ve eritropoetin (EPO) üretimi yeterliyse, bu miktarda demir eritrosit

üretiminin iki üç kata kadar artmasını destekler. EPO üretimi azaldıkça demir emilimi de azalır. Tedavinin hedefi anemi düzeldikten sonra demir depolarını da doldurmaktır. Bunun için tedavinin 6-12 ay sürdürülmesi gerekir. Oral demir tedavisinin ek sık yan etkisi GİS yan etkileri olup hastaların %15-20'sinde görülür. Bunlar karın ağrısı, bulantı, kusma, kabızlık ve dispepsidir. Retikülosit sayısı artışı 4-7 gün içinde başlar ve 1-1,5 haftada tepe noktasına ulaşır. Tedaviye yanıtızsızlık emilim bozukluğu, hastanın ilaç uyumsuzluğu veya altta yatan başka bir hastalık sebepli olabilir. Oral demir tolarens testi demir emilimini değerlendirmek için yapılabilir. Sabah aç karna iki adet oral demir tableti verilir. Açlıkta ve oral demir alındıktan iki, üç saat sonra serum demir düzeyi ölçülür. Emilimi normal olan hastalarda serum demiri en az 100 µg/dl artmalıdır. Tedavi ile demir düzeyi yükseltilmiyorsa IV demir tedavisine geçilmesi gerekli olabilir.

IV demir oral demiri tolere edemeyen, akut demir ihtiyacı olan ve GIS veya âdet kanaması sebepli sürekli kan kaybı olan hastalara verilebilir. Özellikle de rekombinant EPO tedavisi ile artan demir ihtiyacı oral demir emilimi ile karşılanamadığından, son yıllarda IV demir tedavisinin kullanımı oldukça artmıştır. Parenteral demir tedavisinin güvenilirliği hakkındaki endişelerin asıl sebebi yüksek molekül ağırlıklı demir dekstrandır. Yeni demir preparatlarında yan etki ihtimali daha düşüktür. Parenteral demir tedavisi iki türlü verilir; ilki hemoglobin eksikliğini yerine koyma ve depoları doldurmak için tek seferde yüksek doz vermek, diğeri ise sık aralıklarla düşük doz demir vermektir. İkincisi daha çok diyaliz merkezlerine kullanılır.

Parenteral demir tedavisinin korkulan yan etkisi anafilaksidir. Anafilaksi riskini düşündüren faktörler çoklu alerji ve daha önce demir preparatına alerji öyküsüdür. Yüksek doz demir tedavisi sonrası birkaç gün içinde artralji, kaşıntı, döküntü ve düşük ateş olabilir. Bu yan etkiler doz bağımlı olabilir ve tedavi kesmeyi gerektirmez. Herhangi bir demir preparatına karşı duyarlılığı olan hastalarda başka demir preparatı kullanılabilir.

2.3. D vitamini Eksikliği

2.3.1. D Vitamini Sentezi ve Metabolizması

1, 25 Dihidroksivitamin D ($1,25(\text{OH})_2 \text{D}$) mineral homeostazını düzenleyen ana hormondur. Vitamin D ve metabolitleri, endojen olarak sentezlenebildikleri için, vitaminden ziyade hormon olarak değerlendirilmelidirler. D vitamini diyet ile alınır ve yağ ile emilir. Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, pankreas yetmezliği, kistik fibrozis, kısa bağırsak sendromu ve kolestatik karaciğer hastalığı gibi yağ malabsorbsiyonu yapan durumlarda D vitamini Emilimi bozulur ve D vitamini eksikliği ortaya çıkar. Diyet ile alınan D vitamini inaktif olup cilt, karaciğer ve böbrekte metabolize edilerek aktif forma dönüştürülür. Diyet ile alınan D vitamini şilomikronlar aracılığı ile karaciğere taşınır. Ciltte ultraviyole radyasyon aracılığıyla 7-dehidrokolesterol D

vitaminine ayrıştırılır. Melanin ve güneş kremleri D vitamini sentezinin engeller. Özellikle Kuzey Amerika ve Batı Avrupa’da güneş kremi sık kullanıldığından süt ürünleri ve kahvaltılık gevrekler D vitamini ile takviye edilmektedir. Vitamin D’nin çoğu plazmada vitamin D bağlayıcı proteine bağlı olarak taşınır. Karaciğerde mitokondri ve mikrozomların içindeki sitokrom P450 oksidaz ile Ergokalsiferol (Vitamin D2) ve kolekalsifrol (Vitamin D3) 25 hidroksillenir ve kalsidiol (25-hidroksivitaminD) dönüştürülür. 25-hidroksivitamin D dolaşımdaki ve depolardaki ana D vitamini formudur. Yarı ömrü 2-3 haftadır.

D vitamininin aktif formunun oluşabilmesi için ikinci bir hidroksilasyon gerekmektedir. Bu böbreklerde gerçekleşir. 25-hidroksivitamin-1 α -hidroksilaz sıkı kontrol edilen bir sitokrom p450 benzeri oksidazdır. Kıvrımlı proksimal tübül hücrelerinde bulunur. Parathormon (PTH) ve hipofosfatemi bu enzimin aktivitesini artırırken, fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23), Kalsiyum ve 1,25(OH)₂D enzim aktivitesini bakılar. 25-hidroksivitamin-1 α -hidroksilaz hormonal düzenlemeye tabi olmadığı birkaç dokuda daha bulunur. Bu dokular epiderman keratinositler, plasentanın trofoblastik yüzeyi ve granülom ve lenfomalardaki makrofajlardır. Diğerleri fizyolojikken makrofajlarda aktif D vitamini üretimi patolojiktir, TNF- α ve INF γ tarafından indüklenir(1).

D vitaminin inaktivasyonu vitamin D 24-hidroksilaz tarafından yapılır. 1,25(OH)₂D bu enzimin ana aktivatörüdür. FGF-23’te bu enzimi indükler. 1,25(OH)₂D metabolitleri safra asidi ile GİS’ye salınır ve terminal ileumdan

tekrar emilerek enterohepatik sirkülasyona girerler. Terminal ileumu etkileyen hastalıklarda bu sirkülasyon bozulur ve D vitamini kaybı artar.

2.3.2. Aktif D Vitaminin Etkileri

1, 25 Dihidroksivitamin D etkisini nükleustaki vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak gösterir. VDR'nin $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'e afinitesi diğer D vitamini metabolitlerine göre ortalama üç kat daha yüksektir. D vitamini zehirlenmesinde 25-hidroksivitaminD ($25(\text{OH})\text{D}$) direkt olarak VDR ile etkileşerek hiperkalsemiye sebep olur.

1, 25 Dihidroksivitamin D bağırsaklarda *calbindin 9K* (bağırsaklarda kalsiyum bağlayan bir protein) ve intestinal epiteldeki iki ana kalsiyum transporter *transient reseptör potential vanilloid 5* ve *6* (TRPV5 ve TRPV6) üzerinden kalsiyum emilimini artırır. Kemikte ise kemik matriks proteini olan osteokalsin ve osteopontin ile tip 1 kollajen üretimini artırır. PTH ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa Beta (RANK) ligand ekspresyonunu indükler ve RANK ligand osteoklast öncülleri ve matür osteoklastlardaki RANK'ye bağlanarak osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini artırır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ osteositlerdeki FGF-23 ekspresyonunu artırarak fosfat homeostazını da düzenler.

1, 25 Dihidroksivitamin D'nin parathormonun hücreleri üzerinde antiproliferatif etkisi vardır. Ayrıca PTH üremi de baskılar, keratinositler,

prostat kanser hücreleri ve meme kanseri hücreleri üzerinde de antiproliferatif etkisi vardır.

2.3.3. Vitamin D Eksikliği

D vitamini eksikliğine bağlı klinik bulgular ciltte yetersiz D vitamini üretimi, diyet ile yetersiz alım, D vitamini kaybının artması, D vitamini aktivasyonunun engellenmesi ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ye direnç gelişmesi sebepli oluşabilir. Terminal ileal hastalıkta D vitamini metabolitlerinin enterohepatik sirkülasyonunun bozulması ile D vitamini kaybı artar. Yağların intestinal malabsorbsiyonu ve kısa bağırsak sendromu D vitamini emilimini bozarak D vitamini eksikliğine sebep olur. FGF-23 düzeyinin artması 1α hidroksilasyonu bozarak $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ üretimini azaltır. Hipofosfatemik rikets ve böbrek fonksiyon bozukluğunda FGF-23 düzeyi artar. Böbrek fonksiyon bozukluğunda tedavi başlanması Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)30 ml/dk'nin altına düştüğünde düşünülmelidir.

Sebebinden bağımsız olarak D vitamini eksikliğine bağlı klinik bulgular genellikle intestinal kalsiyum emiliminin azalması sebebiyle oluşmaktadır. Hafif-orta D vitamini eksikliği asemptomatik olurken, uzun süreli D vitamini eksikliği hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidizm, kemik mineralizasyonunun bozulması ve proksimal miyopatiye sebep olur. Uzun süreli D vitamini eksikliğine bağlı hipokalsemi nadiren akut hipokalsemi semptomlarına sebep olur.

2.3.4. İnflamasyonda Demir ve D vitamini İlişkisi

Hepsidin, hücre sel demiri hücre dışına çıkaran bir zar proteini olan ferroportinin parçalanmasına sebep olarak plazmadaki demir miktarını azaltır (96,97). Bu düzenleyici etkisini demiri geri dönüştüren makrofajlar, demiri emen enterositler ve demiri depolayan hepatositler üzerinden gösterir. İnflamatuar durumda veya enfeksiyonda hepsidin ekspresyonu, başlıca IL-6 olmak üzere birçok proinflamatuar sitokin aracılığı ile artar (4,96,97). Hepsidin düzeyinin artması ile hücre dışı demir miktarı azalır ve eritropoez yavaşlar. Bu durum anemiye sebep olur.

Gösterildiği üzere D vitamininin hepsidin üzerinde etkin bir düzenleyici rolü vardır (98,99). Kültürlenmiş hepatosit veya monositlerin 1,25(OH)₂ D ya da 25(OH)D ile tedavi edilmesi sonrası hepsidinin mRNA ekspresyonu 0,5 kat azalmıştır (4). Ayrıca sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda tek seferde verilen yüksek doz D vitamini tedavisinin plazma hepsidin düzeyini azalttığı gösterilmiştir (99,100). Yine anemi ve D vitamini eksikliği ilişkisi birkaç gözlemsel çalışmada gösterilmiştir (9,101–103). Bu durum çocuk inflammatuar bağırsak hastalarında da gösterilmiştir (7). Alt grup analizlerinde ise D vitamini tedavisinin kritik hastalar ve kronik böbrek hastalarında hemoglobin düzeyi üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum D vitamini tedavisinin, inflammatuar hastalıklarda, anemi üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Bu konu üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.

2.3.5. D Vitamini Eksikliği Tedavisi

Günlük D vitamini ihtiyacı 1-70 yaş arası 600 UI, 70 yaş üstü 800 UI'dır (104). 50 yaş üzeri hastalarda daha yüksek dozda D vitamini tedavisinin kemik yoğunluğunu değiştirmez ve düşme riskini azaltmaz (105). D vitamini zehirlenmesi sadece günlük 40000 IU ve üzeri D vitamini alan hastalarda görülmektedir. D vitamini eksikliğine bağlı sorunlar genelde bozulmuş kemik mineralizasyonu ile ilişkili olduğundan, D vitamini tedavisi genelde kalsiyum ile verilmelidir. Kronik böbrek hasarı (KBH) hastaları gibi 1 α -hidraksilasyon'u bozuk olan hastalara 1,25(OH)₂ D verilmelidir. Ciddi D vitamini eksikliğinde replasman tedavisi başlanmalıdır. Replasman tedavisinde 3-12 hafta haftalık 50000 IU D vitamini yüklemesi, daha sonra 800 IU idame tedavisi verilmelidir. Kalsiyum replasmanı 1,5-2gr/gün olarak yapılmalıdır. Bu tedavi sonrası PTH ve alkalin fosfataz yüksekliği oluşabilir ve 3-6 ay kadar bu yükseklik devam edebilir. D vitamini tedavisini takip etme ve D vitamini eksikliğinin düzeldiğini göstermede kullanılan en etkili yöntem serum ve idrar kalsiyum ölçümüdür. D vitamini eksik olup yeterli miktarda D vitamini alan hastalarda idrar kalsiyumu 100-250mg/gün olmalıdır. Daha düşük düzeyler tedavi uyumsuzluğunu ya da D vitamini ve kalsiyum emiliminde sorun olduğunu düşündürür. 250mg/gün'ün üzeri idrar kalsiyumu ise nefrolithiasis riski olduğu ve D vitamini dozunun azaltılması gerektiğini gösterir.

3. GEREKÇE VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Kontrollü, tek merkezli, tanımlayıcı, prospektif, gözlemsel ilaç çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 16.05.2022 tarihli 372'nolu kararı ve 15.09.2022 tarihli ve E-66175679-514.05.03-865824 sayılı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) onayı ile başlanmıştır.

3.2. Katılımcı Seçimi

16.09.2022-20.03.2023 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalı, gastroenteroloji takip polikliniğine başvuran İBH tanısı almış, poliklinik kontrollerinde rutin yapılan testlerinde kronik hastalık anemisi ile ilgili laboratuvar bulguları olan, 18 yaş üstü remisyondaki hastalar çalışmaya davet edilmiştir. Hastalığın remisyonda olduğunu saptamak için CH için Harvey-Bradshaw ve ÜK için Mayo uluslararası kriterleri kullanılmıştır. Aydınlatılmış onamı okuyarak ve çalışma protokolü hakkında bilgi sahibi olduktan sonra onam vermeleri durumunda hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Katılmayı kabul eden hastalar D vitamini eksikliği olan grup ve D vitamini eksikliği olmayan grup olarak ikiye ayrılmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar takip polikliniğine yönlendirilerek klinik durumlarına göre takip ve tedavileri yapılmıştır.

3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 Yaş ve üzeri hastalar
2. Çalışmayı Kabul eden hastalar
3. Transferrin saturasyonu (TS) %10-20 arası olan hastalar
4. Ülseratif Kolit Tanılı hastalar
5. Crohn hastalığı tanılı hastalar
6. Anemisi olan hastalar, hemoglobin <12mg/dl
7. Ferritin >20 µg/l olan hastalar
8. D vitamini yükleme tedavisi alan hastalar
9. D vitamini idame tedavisi alan hastalar
10. Crohn hastası olup Harley Bradshaw İndeks'i 5'in altında olan hastalar
11. Ülseratif Kolit olup Mayo skorunda her parametreden 1 ya da daha düşük alan hastalar
12. Ülseratif Kolit olup Montreal S<0 hastaları

3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. 18 yaş altı hastalar
2. D vitamini alerjisi olanlar
3. Eritrosit süspansiyonu ve IV demir alma endikasyonu olan hastalar
4. Crohn hastası olup Harley Bradshaw İndeksi 5 veya daha yüksek olan hastalar.
5. Ülseratif Kolit olup herhangi Mayo skorunda bir parametresi 2 ya da daha yüksek olan hastalar
6. Ülseratif Kolit olup ateşi olan hastalar
7. Ülseratif Kolit olup Montreal S>0 olan hastalar

3.2.3. Çalışmadan Gönüllüleri Çıkarma Kriterleri

1. D vitamini yüklemesini almayan hastalar
2. Takibinde IV demir veya eritrosit süspansiyonu ihtiyacı gelişen hastalar
3. Çalışmadan ayrılmak isteyen hastalar

3.3. Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Evresi

Hastaların rutin poliklinik takiplerinde hastalık davranışlarını değerlendirmek için Montreal bilgileri not alınmıştır. Hastaların kullandığı tedaviler ve ek hastalıkları not edilmiştir. İstenen rutin tetkikler ile değerlendirilmiş çalışmaya uygun hastalar çalışmaya davet edilmişlerdir. Her başvurularında fizik muayeneleri yapılmıştır. CH için Harley-Bradshaw ÜK için Mayo skorları hesaplanmıştır. D vitamini eksikliği olan gruba (D vitamini <20 ng/ml) kılavuzların önerdiği şekilde; D vitamini <10 ng/ml olan hastalara 8 hafta, D vitamini <20 ng/ml olan hastalara 4 hafta haftada 50000IU, sonra günde 2000IU olacak şekilde D vitamini yikleme ve idame tedavisi başlanmıştır. D vitamini değeri eksik olmayan gruba (D vitamini >20 ng/ml) ise günde 2000IU D vitamini idamesi başlanmıştır. Rutin tedavilerinden 3 ay sonraki kontrol vizitlerindeki kan değerleri değerlendirilmiştir. Kan değerleri not alınmıştır. İlk poliklinik kontrolü, 3. ay poliklinik kontrolü değerleri karşılaştırılıp D vitamininin kronik hastalık anemisi üzerindeki etkisi incelenmiştir.

GÜTF gastroenteroloji bölümüne başvuracak İBH ile takipli ve D vitamini ve demir eksikliği olan, 80% test gücü ile 95% güven aralığı ile hesaplandığında, minimum 40 hasta (D vitamini düşük) 40 sağlıklı (D vitamini normal) hastadan çalışma kriterlerine uygun olanların dahil edilmesi planlanmıştır.

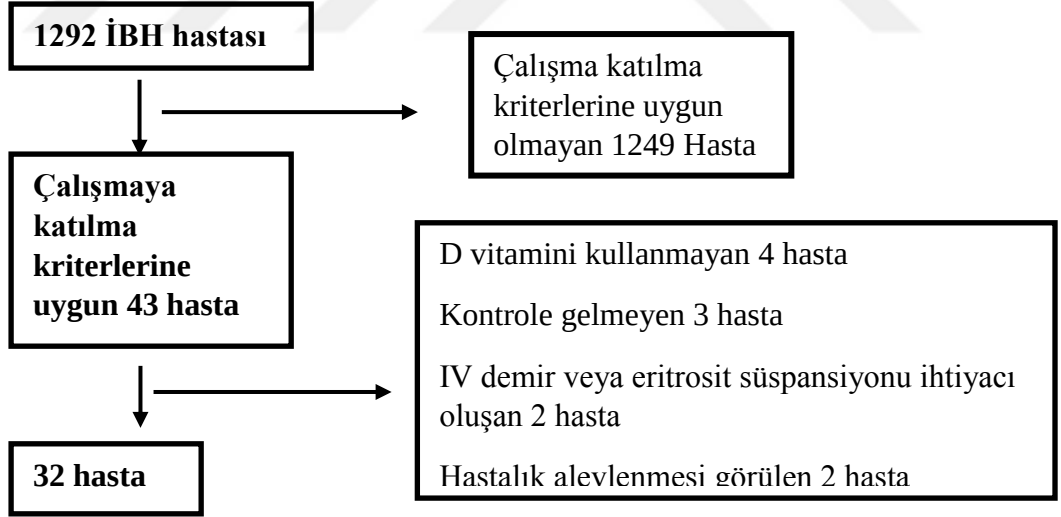
3.4. İstatiksel Analiz Yöntemleri

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı 25.0 versiyonu kullanılmıştır. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak, dağılım istatistikleri ise ortalama, standart sapma, ortanca, çeyrekler, en küçük ve en büyük değer olarak belirtilmiştir.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow-Smirnow ve Shapiro-Wilk testleri ile kontrol edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen bağımlı değişkenler, Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde kabul edilerek değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

15.09.2022-20.03.2023 tarihleri arasında gastroenteroloji takip polikliniğine başvuran 1892 hastadan çalışmaya uygun 43 hasta çalışmaya alınmıştır. 4 hasta D vitamini kullanmaması sebebiyle çalışmadan çıkarılmıştır. 3 hasta kontrole gelmemesi sebebiyle çalışmadan çıkarılmıştır. 2 hasta IV demir veya eritrosit süspansiyonu infüzyonu gerekmesi sebebiyle çalışmadan çıkarılmıştır. 2 hasta da hastalık alevlenmesi sebebiyle çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmayı 32 hasta tamamlayabilmiştir.



Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen ve çalışmadan çıkarılan hastalar

Tablo 2. Çalışmaya katılan tüm hastaların tanımlayıcı özellikleri

Özellik		Crohn Hastalığı (n=14)	Ülseratif Kolit (n=18)	Tüm İBH hastaları (n=32)
Cinsiyet	Erkek	8 (%57,1)	11 (%61,1)	19 (%59,4)
	Kadın	6 (%42,9)	7 (%38,9)	13 (%40,6)
Yaş median (Min-Max)		33,5 (21-58)	33,0 (23-79)	33,50(21-79)
Tedavi	Biyolojik Ajan Alan	11 (%78,6)	10 (%55,6)	21 (%65,6)
	Biyolojik Ajan Almayan	3 (%21,4)	8 (%38,9)	11 (%34,4)
Çalışma başlangıcındaki median değerler (Min-Max)	Hemoglobin (g/dl)	13,75 (12,0-15,9)	13,80 (12,4-16,0)	13,80 (12,0-16,0)
	D vitamini (ng/ml)	14,50 (5-20)	14,5 (5-20)	14,5 (5-20)
	Ferritin (µg/l)	14,50 (4-22)	11,5 (4-23)	12,0 (4-23)
	Demir (µg/dl)	40 (24-101)	49,0 (29-268)	45,0 (24-268)
	Transferrin Saturasyonu (%)	10,5 (3-33)	12,0 (8,0-30,0)	11,0 (3-33)

Çalışmaya katılan hastalarda erkek hastalar hem tüm İBH hastalarında hem de CH ve ÜK hastalarında çoğunlukta idi. Biyolojik ajan kullanan hasta sayısı her üç grupta çoğunlukta idi. Hastaların hemoglobin değerleri kadınlarda 12 g/dl ve üstü erkeklerde 13 g/dl ve üstüydü, anemik değeri olan hasta yoktu. D vitamini değeri 19,5 ng/ml üzeri olan hastaların değeri yuvarlanınca 20,0 ng/ml olması sebebiyle en büyük D vitamini değeri 20 ng/ml gösterildi. Hastalardan bazılarının transferrin saturasyonu değeri %20'nin üzerindeydi ancak demir depoları düşük yani ferritin değerleri düşük olması sebebiyle çalışmaya dahil edilmişlerdi.

Tablo 3. Çalışmaya katılan tüm Crohn hastalarının Montreal skorları

Özellik (n=14)		Sayı	Yüzde
Başlangıç yaşı	A1	-	-
	A2	10	71,4
	A3	4	28,6
Tutulum yeri	L1	5	35,7
	L2	3	21,4
	L3	6	42,9
Davranış	B1	9	64,3
	B2	4	28,6
	B3	1	7,1
Üst GIS tutulum	Yok	14	100,0
	Var	-	-
Perianal Tutulum	Yok	9	64,3
	Var	5	35,7
Toplam		14	100,0

Erişkin İBH hastaları çalışmaya dahil edildiğinden A1 olan (hastalık başlangıç yaşı 17'nin altında) hasta çalışmada yoktu. Hastaların tutulum yerleri dağılımı birbirine yakındı. Üst GIS tutulumu olan hasta yoktu.

Tablo 4. Çalışmaya katılan Ülseratif Kolit hastalarının Montreal skorları

Özellik (n=18)		Sayı	Yüzde
Extend	E1	7	38,9
	E2	8	44,4
	E3	3	16,7
Toplam		18	100,0

Tüm ÜK hastalarının Montreal'i S0'dı. S1, S2 ve S3 hasta çalışmada yoktu bu sebeple Montreal S skorları tabloya eklenmedi.

Tablo 5. Tüm IBH hastalarında D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası hemoglobin, D vitamini, demir ve TS değerlerinin karşılaştırılması

D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası değerler (n=32)		Median (Min-Max)	p
D vitamini (ng/ml)	Önce	14,50 (5-20)	<0,001*
	Sonra	25,00 (5-43)	
Hemoglobin (g/dl)	Önce	13,80 (12,0-16,0)	0,312*
	Sonra	14,25 (9,20-17,40)	
Ferritin (µg/l)	Önce	12,00 (4-23)	0,010*
	Sonra	15,50 (4-137)	
Demir (µg/dl)	Önce	45,00 (24-268)	0,013*
	Sonra	64,00 (16-264)	
TS (%)	Önce	11,00 (3-33)	<0,001*
	Sonra	19,50 (5-61)	

Tüm IBH hastalarının ortanca hemoglobin değerinde artış vardı ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,312*). Diğer bütün demir parametrelerinde anlamlı artış vardı.

Tablo 6. Tüm IBH hastalarının tanımlayıcı verilere göre D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası Ferritin değerlerinin karşılaştırılması

Ferritin (µg/l) değerleri (n=32)			Median (Min-Max)	p*
Cinsiyet	Erkek (n=19)	Önce	15,00 (7-23)	0,040*
		Sonra	18,00 (4-90)	
	Kadın (n=13)	Önce	9,00 (4-22)	0,158*
		Sonra	9,00 (4-137)	
Tedavi	Biyolojik ajan alan (n=21)	Önce	12,00 (4-22)	0,005*
		Sonra	18,00 (4-137)	
	Biyolojik ajan almayan (n=11)	Önce	12,00 (6-23)	0,449
		Sonra	10,00 (4-90)	

İstatistiksel anlamlı artış erkeklerde (p:0,04*) ve biyolojik ajan alanlarda (p:0,005*) görülürken, kadınlarda ve biyolojik ajan almayanlarda ortalama ferritin değerinde artış yoktu.

Tablo 7. Tüm IBH hastalarının tanımlayıcı verilere göre D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası demir değerlerinin karşılaştırılması

Demir (µg/dl) değerleri (n=32)			Median (Min-Max)	p*
Cinsiyet	Erkek (n=19)	Önce	53,00 (29-116)	0,085
		Sonra	70,00 (21-208)	
	Kadın (n=13)	Önce	35,00 (24-268)	0,059
		Sonra	58,00 (16-264)	
Tedavi	Biyolojik ajan alan (n=21)	Önce	43,00 (24-101)	0,006*
		Sonra	61,00 (16-208)	
	Biyolojik ajan almayan (n=11)	Önce	49,00 (25-268)	0,824*
		Sonra	65,00 (21-264)	

Demir değerinde ise istatistiksel anlamlı artış biyolojik ajanlar alanlarda (p:0,006*) görülmekle beraber her iki cinsiyet ve her iki tedavi modalitesinde ortalanca değerlerde artış mevcuttu.

Tablo 8. Tüm IBH hastalarının tanımlayıcı verilere göre D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası TS değerlerinin karşılaştırılması

Transferrin satürasyonu % olarak (n=32)			Median (Min-Max)	p*
Cinsiyet	Erkek (n=19)	Önce	14,00 (8,00-33,00)	0,006*
		Sonra	24,00 (5,00-61,00)	
	Kadın (n=13)	Önce	9,00 (3,00-7,00)	0,015
		Sonra	16,00 (7,00-30,00)	
Tedavi	Biyolojik ajan alan (n=21)	Önce	11,00 (3,00-33,00)	0,001
		Sonra	20,00 (8,00-61,00)	
	Biyolojik ajan almayan (n=11)	Önce	13,00 (6,00-22,00)	0,123
		Sonra	19,00 (5,00-30,00)	

Transferrin satürasyonu artışı biyolojik ajan almayan grup dışında tüm gruplarda anlamlı artmasına rağmen, biyolojik ajan almayan grupta transferrin satürasyonu ortalanca değeri artmıştı.

Tablo 9. Tüm Crohn hastalarında D vitamini replasmanı öncesi ve sonrasındaki ölçümlerinin karşılaştırması

D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası değerler (n=14)		Median (Min-Max)	p
D vitamini (ng/ml)	Önce	14,50 (5,00-20,00)	0,004*
	Sonra	23,00 (10,00-28,00)	
Hemoglobin (g/dl)	Önce	13,75 (12,00-15,90)	0,109*
	Sonra	14,40 (11,40-17,40)	
Ferritin (mg/nl)	Önce	14,50 (4,00-22,00)	0,035*
	Sonra	23,50 (4,00-137,00)	
Demir (µg/dl)	Önce	40,00 (24,00-101,00)	0,064*
	Sonra	61,00 (21,00-114,00)	
TS (%)	Önce	10,50 (3,00-33,00)	0,047*
	Sonra	18,00 (5,00-30,00)	

CH hastalarında demir dışında tüm demir parametrelerinde anlamlı artış vardı. Ortanca demir değeri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber (p:0,064*) artmıştı. D vitamini artan gruptaki bazı hastaların D vitamini artmasına rağmen referans aralığa gelmemiştir (>20 ng/ml).

Tablo 10. Tüm ÜK hastalarında D vitamini replasmanı öncesi ve sonrasındaki ölçümlerin karşılaştırması

D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası değerler (n=18)		Median (Min-Max)	p
D vitamini (ng/ml)	Önce Sonra	14,50 (5,00-20,00) 27,50 (5,00-43,00)	<0,001*
Hemoglobin (g/dl)	Önce Sonra	13,80 (12,40-16,00) 14,15 (9,20-16,40)	0,924*
Ferritin (mg/nl)	Önce Sonra	11,50 (4,00-23,00) 12,50 (4,00-90,00)	0,136*
Demir (µg/dl)	Önce Sonra	49,00 (29,00-268,00) 69,00 (16,00-264,00)	0,067*
TS (%)	Önce Sonra	12,00 (8,00-30,00) 22,50 (8,00-61,00)	0,002*

ÜK hastalarında D vitamini tedavisi sonrası TS ve D vitamini değerinin anlamlı olarak (sırası ile p:<0,001* ve p:0,002*) arttığı görüldü. Tüm demir parametrelerinin ortanca değerleri istatistiksel anlamlı olmamakla beraber artmıştı.

Tablo 11. Çalışmadaki D vitamini ve demir değeri düşük olan Crohn hastalarının tanımlayıcı verilerine göre önceki ve sonraki ferritin değeri karşılaştırılması

Ferritin (µg/l) değerleri (n=14)			Median (Min-Max)	p*
Cinsiyet	Erkek (n=8)	Önce	15,50 (7,00-22,00)	0,057*
		Sonra	19,00 (4,00-32,00)	
	Kadın (n=6)	Önce	9,50 (4,00-22,00)	0,327*
		Sonra	43,50 (4,00-137,00)	
Tedavi	Biyolojik ajan alan (n=11)	Önce	14,00 (4,00-22,00)	0,050*
		Sonra	22,00 (4,00-137,00)	
	Biyolojik ajan almayan (n=3)	Önce	18,00 (12,00-22,00)	0,285*
		Sonra	37,00 (4,00-50,00)	
Tutulum	L1 (n=5)	Önce	12,00 (7,00-20,00)	0,893*
		Sonra	9,50 (4,00-25,00)	
	L2 (n=3)	Önce	16,00 (12,00-22,00)	0,285*
		Sonra	32,00 (10,00-137,00)	
	L3 (n=6)	Önce	14,50 (4,00-22,00)	0,028*
		Sonra	33,00 (6,00-90,00)	
Karakter	B1 (n=9)	Önce	12,00 (5,00-22,00)	0,086*
		Sonra	22,00 (4,00-137,00)	
	B2 ve B3 (n=5)	Önce	16,00 (4,00-20,00)	0,225*
		Sonra	25,00 (10,00-90,00)	

Sadece L3 tutulumu (ileokolonik tutulum) olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı (p:0,028*) ferritin değeri artışı görüldü. Ayrıca L1 tutulumu olan gruptaki ortalama ferritin değeri düşmüştü. Hasta sayımız az olduğundan dolayı hastalar alt gruba dağıldığında bazı alt gruplarda hasta sayısı azdı. Örneği L2 olan 3 hasta, biyolojik ajan almayan 3 hasta vardı. Alt gruplarda az hasta sayısı olması istatistiksel olarak güvenilirliği azalmıştır. Toplam hasta sayısı az olduğundan istatistiksel güvenilirliği arttırmak için hastalık karakterleri nonpenetran ve nonstriktüran (B1) ve penetran ve striktüran (B2 ve B3) olarak gruplandırılarak analiz yapıldı.

Tablo 12. Çalışmadaki D vitamin ve demir değeri düşük olan Crohn hastalarının tanımlayıcı verilerine göre önceki ve sonraki demir değeri karşılaştırılması

D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası demir (µg/dl) değerleri (n=14)			Median (Min-Max)	p*
Cinsiyet	Erkek (n=8)	Önce	53,50 (35,00-101,00)	0,028*
		Sonra	67,00 (21,00-114,00)	
	Kadın (n=6)	Önce	30,00 (24,00-37,00)	0,6120
		Sonra	53,00 (27,00-79,00)	
Tedavi	Biyolojik ajan alan (n=11)	Önce	43,00 (24,00-101,00)	0,047*
		Sonra	64,00 (27,00-114,00)	
	Biyolojik ajan almayan (n=3)	Önce	37,00 (25,00-49,00)	0,785*
		Sonra	27,00 (21,00-65,00)	
Tutulum	L1 (n=5)	Önce	49,00 (31,00-75,00)	0,225*
		Sonra	70,00 (21,00-114,00)	
	L2 (n=3)	Önce	50,00 (29,00-101,00)	0,655*
		Sonra	79,00 (50,00-99,00)	
	L3 (n=6)	Önce	34,50 (24,00-89,00)	0,345*
		Sonra	53,00 (27,00-65,00)	
Karakter	B1 (n=9)	Önce	37,00 (29,00-101,00)	0,097*
		Sonra	65,00 (21,00-114,00)	
	B2 ve B3 (n=5)	Önce	43,00 (24,00-89,00)	0,273*
		Sonra	58,00 (27,00-70,00)	

Erkek CH hastaları (p:0,028*) ve biyolojik ajan alan CH hastalarında (p:0,047*) D vitamini tedavisi sonrası demir değeri anlamlı artmıştır. Biyolojik ajan almayan CH hastalarında ise ortalama demir değeri düşmüştü ancak ortalama demir değerleri benzerdi (Önce:37,00±12,00 Sonra:37,67±23,86).

Tablo 13. Çalışmadaki D vitamini ve demir değeri düşük olan Crohn hastalarının tanımlayıcı verilerine göre önceki ve sonraki TS değeri karşılaştırılması

D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası transferrin saturasyonu %'leri (n=14)			Median (Min-Max)	p*
Cinsiyet	Erkek (n=8)	Önce	16,00 (10,00-33,00)	0,027*
		Sonra	19,50 (5,00-30,00)	
	Kadın (n=6)	Önce	7,50 (3,00-10,00)	0,398
		Sonra	14,50 (7,00-24,00)	
Tedavi	Biyolojik ajan alan (n=11)	Önce	11,00 (3,00-33,00)	0,032*
		Sonra	18,00 (10,00-30,00)	
	Biyolojik ajan almayan (n=3)	Önce	10,00 (6,00-15,00)	0,785*
		Sonra	7,00 (5,00-20,00)	
Tutululum	L1 (n=5)	Önce	14,00 (7,00-17,00)	0,279*
		Sonra	18,00 (5,00-28,00)	
	L2 (n=3)	Önce	17,00 (9,00-33,00)	1,00*
		Sonra	24,00 (16,00-30,00)	
	L3 (n=6)	Önce	9,00 (3,00-22,00)	0,115*
		Sonra	18,00 (7,00-21,00)	
Karakter	B1 (n=9)	Önce	11,00 (7,00-33,00)	0,072*
		Sonra	21,00 (5,00-30,00)	
	B2 ve B3 (n=5)	Önce	10,00 (3,00-22,00)	0,416
		Sonra	18,00 (7,00-18,00)	

Transferrin saturasyonu erkek CH hastalarında (p:0,027*) ve Biyolojik ajan alan CH hastalarında (p:0,032*) transferrin saturasyonu istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştı. Biyolojik ajan almayan hastaların ortanca transferrin saturasyonu düşmüştü ancak ortalama değerlerinde düşüş görülmedi (Önce:10,33±4,51 Sonra: 10,67±8,15). D vitamini tedavisine rağmen bazı CH hastalarının TS'si düşmüştü.

Tablo 14. Çalışmadaki D vitamini ve demir değeri düşük olan ÜK hastalarının tanımlayıcı verilerine göre önceki ve sonraki ferritin değeri karşılaştırılması

ÜK hastalarının D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası ferritin (µg/l) değerleri (n=18)			Median (Min-Max)	p*
Cinsiyet	Erkek (n=11)	Önce	14,00 (8,00-23,00)	0,075*
		Sonra	18,00 (9,00-90,00)	
	Kadın (n=7)	Önce	9,00 (4,00-18,00)	0,833*
		Sonra	9,00 (4,00-20,00)	
Tedavi	Biyolojik ajan alan (n=10)	Önce	11,50 (6,00-23,00)	0,044*
		Sonra	9,50 (7,00-90,00)	
	Biyolojik ajan almayan (n=8)	Önce	10,50 (4,00-16,00)	0,944*
		Sonra	16,50 (4,00-57,00)	
Tutulum	E1 (n=7)	Önce	11,00 (4,00-23,00)	0,345*
		Sonra	13,00 (4,00-90,00)	
	E2 (n=8)	Önce	11,50 (8,00-18,00)	0,141*
		Sonra	13,50 (8,00-29,00)	
	E3 (n=3)	Önce	12,00 (8,00-18,00)	1,000*
		Sonra	10,00 (9,00-27,00)	

Biyolojik ajan alan ÜK hastalarının D vitamini tedavisi sonrası ortalanca ferritin değerleri düşmesine rağmen ortalamalarında anlamlı artış ($13,38 \pm 5,76$ 'dan $20,75 \pm 28,26$ p:0,044) görüldü. E3 (ileokolonik) tutulumu olan hastaların ortalanca ferritin değeri düşmüş ancak ortalama ferritin değerleri artmıştı (Önce: $12,67 \pm 5,03$ Sonra: $15,33 \pm 10,12$), Kadınlarda ortalanca ferritin değeri aynıydı. Diğer gruplarda ise ortalanca ferritin değeri artmıştı.

Tablo 15. Çalışmadaki D vitamini ve demir değeri düşük olan ÜK hastalarının tanımlayıcı verilerine göre önceki ve sonraki demir değeri karşılaştırılması

ÜK hastalarının D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası demir (µg/dl) değerleri (n=18)			Median (Min-Max)	p*
Cinsiyet	Erkek (n=11)	Önce	53,00 (29,00-116,00)	0,075*
		Sonra	77,00 (36,00-208,00)	
	Kadın (n=7)	Önce	45,00 (32,00-268,00)	0,833*
		Sonra	64,00 (16,00-264,00)	
Tedavi	Biyolojik ajan alan (n=10)	Önce	44,00 (29,00-78,00)	0,044*
		Sonra	57,00 (16,00-208,00)	
	Biyolojik Ajan Almayan (n=8)	Önce	77,50 (35,00-268,00)	0,944*
		Sonra	75,50 (28,00-264,00)	
Tutulum	E1 (n=7)	Önce	45,00 (32,00-116,00)	0,345*
		Sonra	74,00 (16,00-132,00)	
	E2 (n=8)	Önce	71,50 (29,00-268,00)	0,141*
		Sonra	88,50 (43,00-264,00)	
	E3 (n=3)	Önce	53,00 (35,00-108,00)	1,000*
		Sonra	52,00 (36,00-95,00)	

Biyolojik ajan alan ÜK hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü (p:0,044). Biyolojik ajan almayan grupta ve E3 grubunda ortalama demir değeri düşmüştü. Biyolojik ajan almayan grupta ortalama demir değeri D vitamini tedavisi öncesi 44,00 sonrası 57,00 iken biyolojik ajan almayan grupta D vitamini tedavisi öncesi 77,50 sonrası 75,50'ydi. Biyolojik ajan almayan grubun demir değerlerinin başlangıçta yüksek ve referans değerdeydi.

Tablo 16. Çalışmadaki D vitamini ve demir değeri düşük olan ÜK hastalarının tanımlayıcı verilerine göre önceki ve sonraki TS değeri karşılaştırılması

TS % olarak (n=18)			Median (Min-Max)	p*
Cinsiyet	Erkek (n=11)	Önce	11,00 (8,00-30,00)	0,008*
		Sonra	27,00 (8,00-61,00)	
	Kadın (n=7)	Önce	13,00 (8,00-25,00)	0,242*
		Sonra	16,00 (8,00-29,00)	
Tedavi	Biyolojik ajan alan (n=10)	Önce	10,50 (8,00-21,00)	0,014*
		Sonra	22,50 (8,00-61,00)	
	Biyolojik ajan almayan (n=8)	Önce	14,00 (8,00-30,00)	0,046*
		Sonra	23,00 (8,00-30,00)	
Tutulum	E1 (n=7)	Önce	10,00 (8,00-30,00)	0,058*
		Sonra	19,00 (8,00-30,00)	
	E2 (n=8)	Önce	14,50 (9,00-25,00)	0,050*
		Sonra	27,00 (8,00-61,00)	
	E3 (n=3)	Önce	11,00 (8,00-15,00)	0,180*
		Sonra	20,00 (8,00-28,00)	

Erkek ÜK hastalarında (p:0,008), Biyolojik ajan alan (p:0,014) ve almayan (p:0,046) ÜK hastalarında transferrin satürasyonu değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştı. Tüm gruplarda ortanca transferrin satürasyonu değerinde artış görüldü.

5. TARTIŞMA

D vitamini metabolizması ile demir metabolizması arasındaki ilişki hepsidin üzerinden gösterilmiş olmasına rağmen bunun klinikteki etkileri halen araştırılmaktadır. D vitamini ve demiri eksik popülasyonlarda D vitamininin hepsidini inhibe ederek demir metabolizmasını düzelteceği düşünülse de farklı popülasyonlarda farklı demir metabolizması yanıtı alınması kafa karışıklığına sebep olmaktadır. Biz de çalışmamızda bu etkiyi daha önce çalışılmamış olan erişkin İBH popülasyonunun da çalıştık.

Smith E. M. Ce ark sağlıklı popülasyonlarda yaptıkları çift kör randomize kontrollü çalışmada D vitamini replasmanı sonrası proinflamatuvar sitokin ve ferritin değerlerinde değişme olmazken hepsidin seviyesinde anlamlı düşme olduğunu göstermiştir(98). Sağlıklı popülasyonda yapılan bir başka çalışmada ise D vitamini replasmanı ile demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu değerlerinde anlamlı değişim olmadığı ancak ferritin değerinin yükseldiği gösterilmiştir(10). Ferritin yüksekliği ise çalışmadaki 2 hastanın ferritin değerinin normalin üst sınırının üzerinde olması ilişkili düşünülmüştür. Sağlıklı popülasyonda yapılan diğer bir çalışmada da D vitamini replasmanı ile demir parametrelerinin değişmediği gösterilmiştir(106). Bizim popülasyonumuz hepsidin düzeyi yüksek ve emilimin primer olarak gerçekleştiği yer olan bağırsaklarda hastalığı olan İBH hastalarıdır. Bizim

popölasyonumuzda demir eksikliğinin ana sebebi plazma hepsidin düzeyi yüksekliği olabilir ve durum çalışmamızdaki bütöl demir parametrelerinin anlamlı artışını açıklayabilir. Çalışmamızda biyolojik alan hastalarda demir parametrelerinin artışı istatistiksel olarak anlamlıyken biyolojik ajan almayanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmaması da bu düşöncemizi desteklemektedir.

Başka bir kronik hastalık popölasyonu olan KBH hastalarında yapılan bir çalışmada ise evre 3-4 kronik böbrek hastalarına 6 hafta boyunca 0,5mcg kalsitriol verilmiş, ancak çalışma sonucunda hemoglobin, serum demir parametreleri ve hepsidin düzeyinde anlamlı bir değişim saptanmamıştır(11). Çalışmacılar KBH’de hepsidin yüksekliğinin GFR düşöklüğü, sistemik inflamasyon ve daha önce demir kullanımına bağlı olarak multifaktöriyel sebeplerden yüksek olabileceği ve bu sebeple sadece D vitamini tedavisinin yetersiz olabileceğini öne sürmüşler. Ayrıca 25(OH)D’nin 1,25(OH)₂ D sentezi sonrasında aktif D vitamini otokrin/parakrin bir yol üzerinden hepsidin sentezini baskıladığı için aktif D vitamini tedavisinin hepsidin düzeyi üzerinde etkisiz olabileceğini belirtmişlerdir(11). Bizim çalışmamız diğer bir kronik hastalık grubu olan İBH hastalarında yapılmıştır. Bizim hastalarımızda bütöl demir parametreleri anlamlı olarak artmıştır. Ayrıca alışmamızda biyolojik ajan kullanan hastalardaki demir parametrelerinin yükselişi, biyolojik ajan kullanmayanların aksine, istatistik olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızdaki bu farklı sonuç KBH hastalarında sistemik inflamasyonun daha fazla olması ya da İBH hastalarının sistemik anti-inflamatuvar tedavi kullanmasından dolayı olmuş olabilir. KBH hastalarında yapılan çalışmadan farklı olarak çalışmamızda hastalarımıza inaktif D vitamini verilmiştir, aktif D vitamininin inaktif D vitamini ile aynı otokrin/parakrin yolu uyarmaması demir parametrelerinin çalışmamızda artarken, KBH hastalarında artmamasına sebep olmuş olabilir.

Pediyatrik İBH hastalarında yapılan kesitsel çalışmada D vitamini eksikliği olan popülasyonda hepsidin ve hemoglobin değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir(7). Bizim çalışmamızda D vitamini replasmanı ile demir parametrelerinin düzelmesi de bu bulguyu desteklemektedir. Pediyatrik İBH popülasyonunda yapılan bir prospektif çalışmada sağlıklı ve İBH tanılı iki popülasyona D vitamini replasmanı verilip 2 haftalık D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası inflamatuvar belirteçler, demir parametreleri ve hemoglobin değerleri karşılaştırılmıştır. İki grup arasında ferritin değerleri açısından fark bulunmamıştır, İBH hastalarında CRP, hepsidin ve ferritin değerlerinde anlamlı azalma olduğu saptanmıştır(6). Pediyatrik İBH popülasyonunda yapılan bu çalışmalarda gösterilen hepsidin düşüşü çalışmamızda demir parametrelerinin düzelmesini açıklayabilir. Ferritinin azalması ise D vitamini tedavisi sonrası kontrol tetkiklerinin 2 hafta gibi kısa bir sürede yapılması ya da

akut faz reaktanı olarak artmış olan ferritin değerinin düşüşü ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda hastaların ferritin değeri düşük olması sebebiyle D vitamini tedavisi sonrası ferritin değerleri normale yaklaşmış yani artmıştır.

Çalışmamızda D vitamini tedavisi sonrası biyolojik ajan alan hastalarda demir parametreleri hastalık türünden bağımsız olarak düzeldi ve bu etkiyi 3. ayda gördük. Ancak mesalazin ve immunsupresif ajan hastaların demir parametrelerinde anlamlı bir artış saptayamadık. D vitamini TNF- α sentezini inhibe eder(107) ve TNF- α inhibitörü ile sinerjistik etki gösterir(108). Ayrıca D vitamini eksikliği olan hastalara TNF- α inhibitörü tedavisi başlandığında yanıt kaybının daha sık görüldüğü gösterilmiştir(109). D vitamini ve TNF- α inhibitörü tedavisinin bu sinerjistik etkisi biyolojik ajan kullanan hastalardaki demir parametrelerinin anlamlı yükselişini açıklayabilir.

Lucendo A. ve ark. anti TNF tedavisi alan 362 İBH hastasında TNF- α inhibitörü tedavisinin hemoglobin düzeyi ve demir metabolizmasına olan etkisini inceledikleri çalışmalarında serum demir, transferrin seviyelerinin hem demir replasmanı alan hem de almayan popülasyonda arttığını ve ferritin seviyelerinin ise her iki popülasyonda

düştüğünü göstermişlerdir(110). Çalışmanın başlangıcında hastalarının %29,3'ünde anemi varken 6. ve 12. Aylarda sırası ile %14,4 ve %7,8 hastada anemi saptanmış ve CRP'lerinin düştüğü gösterilmiştir. CH hastalarının tutulum bölgeleri ve davranış karakteri ile anemi prevalansı arasında da bir fark bulunamamıştır. Aynı şekilde ÜK hastalarında da hastalığın yayılımı ile anemi prevalansı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bu çalışmada TNF- α inhibitörü tedavisinin İBH hastalarında hastalık tipinden ve demir tedavisinden bağımsız olarak hemoglobin düzeyini arttırdığı, anemiyi ve demir parametrelerini düzelttiği ve anemiyi tedavi edebileceği, bu etkinin hastalığın inflamatuvar aktivitesinin düşüşü ile paralellik gösterdiği saptanmıştır. İntestinal inflamasyona bağlı kanama, epitel kaybı ve emilim bozukluğunun İBH'de DEA'ya yol açtığı düşünülse de(111) biyolojik ajan kullanımının anemiyi düzeltmesi çoğu hastada sistemik inflamasyonun aneminin önde gelen sebebi olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca sistemik inflamasyondaki sitokinler kemik iliğindeki eritropoezi baskımlarken TNF- α inhibitörü tedavisi in vitro eritropoezi artırır(112). Çalışmamızda tüm İBH hastalarında ve alt grup analizlerinde ÜK hastalarında tüm demir parametreleri, CH hastalarında demir ve TS istatistiksel olarak anlamlı olarak artmıştır. Biyolojik ajan almayanlarda ise sadece ÜK hastalarında TS istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır. Bu bulgular literatürdeki TNF- α inhibitörü tedavisinin başlı başına demir parametrelerini düzelter etkisini destekler. Sonuçlarımız başlı başına TNF- α inhibitörü tedavisi ile

ilişkili olabileceği gibi D vitamini ile TNF- α inhibitörlerinin sinerjistik etkisinden de kaynaklanmış olabilir. Bu bulgular öne sürdüğümüz tez olan D vitamininin immünmodülatör etkisini ve bu etkinin demir parametresi üzerine pozitif etkisini destekler.

Çalışmamızın alt grup analizlerinde CH hastalarında TS ve ferritin değerinde anlamlı artış saptanmışken, ÜK hastalarında sadece TS artışı anlamlı bulundu. Demir ise her iki grupta da anlamlı olarak artmadı. Serum demir düzeyi dolaşımdaki transferrine bağlı demir miktarını gösterir(1). Transferrin satürasyonu dolaşımdaki ferritin düzeyini indirekt bir göstergesidir(1). Demir eksikliği anemisi değerlendirilirken demir parametresi tek başına kullanılmaz, transferrin satürasyonu değerine göre yorumlanır. Ayrıca demir eksikliği düzelirken önce transferrin satürasyonu en son ise ferritin düzeyi yükselir(1). Bu sebeple demirin artmaması tek başına anlamlı olmayabilir. Her iki grupta transferrin satürasyonunun artışı demir parametrelerinin düzeldiğini göstermektedir. CH’de ise ferritin seviyesinin de artmış olması CH hastalarında ÜK hastalarında göre demir parametrelerinin daha başarılı bir şekilde düzeldiğini gösteriyor olabilir. Çalışmamızda CH hastalarının %78,57’si, ÜK hastalarının %55,56’sı biyolojik ajan kullanıyordu. D vitamininin TNF- α sentezini inhibe etmesi(107) ve D vitamini ile TNF- α inhibitörü tedavilerinin sinerjistik etkisi (108) sebebiyle CH hastalarında biyolojik ajan kullanımının daha fazla olması sebebi tüm CH hastalarında hem ferritin ve TS artışı anlamlı

bulunmuşken tüm ÜK hastalarında sadece TS artışı anlamlı bulunmuş olabilir.

CH'de anemi prevalansı Ülseratif Kolit'e oranla daha yüksek bulunmuştur(113–116). CH hastaları ile ÜK hastalarının serum sitokin seviyeleri sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında ÜK ve CH hastalarında TNF- α seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğu, ancak ÜK ile CH hastalarının TNF- α seviyeleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür(117). Aynı çalışmada ÜK ve CH hastalarının serum *soluble TNF receptor 1 ve 2* (TNFR1 ve 2) seviyelerinin de benzer olduğu gösterilmiştir. İBH hastalarının mukozal biyopsilerinden yapıdan doku kültürlerinde, ÜK ve CH hastalıkları TNF- α düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür(118). Ancak CH hastalarının serum CRP ve fibrinojen düzeyleri daha yüksek bulunmuştur(117). IL-6 CRP geninin asıl indükleyicisidir(119) ve CH hastalarında ÜK hastalarına göre IL-6 düzeyi daha yüksektir(120). Sistemik inflamasyonun daha fazla olması CH hastalarındaki anemi prevalansı yüksekliğini açıklayabilir. ÜK ve CH hastalarında TNF- α düzeyi benzer olsa da CH hastalarında CRP, yani sistemik enflamasyon, daha fazla olması sebebiyle CH hastalarında D vitamininin immünmodülatör etkisi daha iyi görülmüş ve demir parametreleri daha anlamlı düzelmiş olabilir.

Tüm İBH hastalarında TS değerinin D vitamini uygulaması öncesi ve sonrası ölçümlerinde anlamlı arttığı ve bu anlamlı artışın her iki cinsiyette de olduğu görülmüştür. Ferritin değerinde ise erkeklerdeki artış istatistiksek olarak anlamlı iken kadınlardaki artışın istatistiksel olarak anlamsız olduğu görülmüştür. Hastalar CH hastası ve ÜK hastası olarak gruplandırıldığında ise yine her iki cinsiyette TS ve demir değerlerinin arttığı ancak erkeklerde TS değerinin artışının her iki grupta istatistiksel anlamlılığını varken kadınlarda aynı istatistiksel anlamlılığın olmadığı görüldü. CH hastası erkeklerdeki demir değerinin artışı da istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Daha önce de tartışıldığı üzere tek başına demir parametresi demir eksikliği anemisinin değerlendirilmesinde kullanılmaz, demir eksikliği anemisinde ise önce TS sonra ferritin düzeyi artar(1). Kadın seks steroidlerinin gastrik kontraktileteye, transite ve ağrıya hassasiyete etkisi olduğu bilinmektedir(121,122). Ayrıca yapılan çalışmalarda oral kontraseptifin, genetik yatkınlığı olan hastalarda İBH gelişim ve klinik kötüleşme riskini arttırdığı gösterilmiştir(123–125). Kadın İBH hastalarında, hastaların semptomları ile plazma östrojen seviyesi arasında bilinen bir ilişki vardır. İBH'ye bağlı şikayetler özellikle adet dönemlerinde artmaktadır, ayrıca İBH tanısından önce de sıklıkla adet düzensizliği görülmektedir(126). Östrojenin İBH şikayetlerini ve şiddetini arttıran bu etkileri her iki cinsiyet arasındaki istatistiksel anlamlılık farkını açıklayabilir. Genel popülasyonda olduğu gibi İBH hastalarında da anemi insidansı daha fazladır(127). Bunu sebebi androjenin eritropoezi

arttırması(128) ve kadınların adet görmesi sebebiyle fazla kan ve demir kaybetmesidir. Toplu analizde erkeklerde ferritin artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunurken kadınlarda istatistiksel olarak anlamsız olması, yine alt grup analizlerinde ise ferritin artışının erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı iken kadınlarda istatistiksel olarak anlamsız oluşu her iki cinsiyet arasındaki bu farklardan dolayı olmuş olabilir.

Çalışmamızda L1 ve L2 tutulumu olan CH hastalarında demir, ferritin, TS saturasyonu artışında anlamlı bir artış yoktu. L3 tutulumu olan CH hastalarında ise demir ve transferrin saturasyonu artışı anlamlı değilken ferritin artışı anlamlı bulundu. Daha önce yapılan çalışmalarda Crohn hastalığının tutulum bölgesi ile anemi insidansı arasında fark bulunmamıştır(129,130). Ancak Crohn hastalığını patogenezinde önemli bir rol oynayan *nuclear factor κ B* (NF κ B)'nin yüksek saptandığı hastalarda ileokolonik Crohn hastalığının daha sık görüldüğü bildirilmiştir(131). Ayrıca NF κ B miktarı yüksek hastalarda histolojik aktivite skoru daha yüksek bulunmuştur(131). NF κ B aktivitesinin yüksekliği, sistemik inflamasyon yükünün yüksek olduğunu ve bu sebeple CH tutulumunun daha yaygın (ileokolonik) olduğunu gösteriyor olabilir. CH'de farklı tutulum bölgeleri arasında anemi insidansı farklı olmamasına rağmen D vitamini tedavisi ile ileokolonik tutulumda anlamlı demir parametresi artışı görmemizin sebebi, ileokolonik tutulumda NF κ B üzerinden daha yüksek sistemik inflamasyon olması ve D vitamininin

immünmodölatör etkisini bu yüksek inflamatuvar aktivitede daha iyi göstermesi sebepli olabilir.

Fazla demir dokularda birikerek hemokromatozise sebep olur ve biriktiği dokularda toksisiteye yol açar. Karaciğerde birikimi kronik karaciğer yetmezliğine, sinir sisteminde birikimi santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemi yan etkilerine, pankreasta birikimi diabetes mellitusa, kalpte birikimi kalp yetmezliğine sebep olur. İnflamasyona bağlı hepsidin düzeyinin artımı demir emilimini azaltır ancak İBH hastaları gibi IV demir kullanımının yüksek oranda görüldüğü hastalarda demir sistemik olarak verildiği için bu yan etkilerin görülme riski daha fazladır. Ancak oral yolla alınan demirin de emilmese bile intestinal mikrobiyatayı değiştirici etkisi vardır. *Proteobacterium* ve *E. Coli* İBH’de inflamasyona sebep olan bakterilerdendir(19,20). Demir takviyeli gıdalar intestinal mikrobiyatada *Bacteriodes* ve *E. Coli* miktarını arttırırken, *Bifidobacterium*, *Laktobacillus* miktarını azalttığı gösterilmiştir(93–95). Besin takviyesi olarak bile verilen demirin *E. Coli* miktarını arttırdığını düşündüğümüzde çok daha yüksek miktardaki oral demir replasmanının intestinal mikrobiyatayı daha da negatif etkileyebileceğini ve gereksiz demir tedavisinin İBH’nin alevlendirmesine sebep olabileceğini düşünebiliriz.

Çalışmamız erişkin İBH hastalarında D vitamini tedavisinin demir parametreleri üzerine ilişkisini inceleyen ilk prospektif çalışma olmasına

rağmen birçok kısıtlılığı bulunmaktadır. Öncelikle anemisi olmayan ancak demir ve D vitamini eksikliği bulunan İBH hastaları gibi oldukça spesifik bir popülasyonda çalıştık. Bu sebeple çalışmamızın popülasyonu küçüktü. Bu durum alt grup analizi yapmak istediğimizde alt grupların çok küçük olması anlamlı sonuçlar elde etmemizi engelledi. ÜK ve Crohn hastalığının tutulum bölgeleri ve Crohn hastalığının davranışı ile D vitamini replasmanı öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı fark bulamadık. 3. ay kontrollerine zamanında gelemeyen hastalarımız sebebi ile bazı hastaların sonuçlarını 4., 5. ve 6. ayda kontrol edebildik bu da verilerimizin sonuçlarını etkiledi. D vitamini replasmanı sonrası kontrole kadar idame D vitamini kullanımına devam etmesi önerilen hastalardan bir kısmı sadece replasman tedavisini alıp idame tedaviyi kullanmadı. Çalışmamız anemik popülasyonda yapılmaması sebebiyle bu demir parametrelerinin düzelmesinin anemiye olan etkisini inceleyemedik.

6. SONUÇ

Sonuç olarak D vitamini replasmanı ile demir parametrelerinin düzeldiği literatürde olduğu gibi çalışmamızda da gösterildi. Ancak biz bu çalışmayı daha önce hiç yapılmamış olan erişkin İBH popülasyonunda prospektif olarak yaptık. Demir her ne kadar metabolizmamız için önemli bir mineral olsa da fazla demir dokularda birikir. Karaciğerde birikerek kronik karaciğer hastalığı, pankreasta birikerek diabetes mellitus, nöronal dokularda birikerek santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemi bulgularına sebep olur. Ayrıca fazla demir mikroorganizmaların patojenitesini arttırarak enfeksiyonların daha yüksek mortal seyretmesine sebep olmaktadır. İBH hastalarında hepsidin seviyesi artımı ve demir kaybı sebepli kronik hastalık anemisi ile demir eksikliği anemisi iç içe geçmiştir. Demir eksiliği tanısı ile bu hastalara sıklıkla IV demir reçete edilmektedir. Ancak kronik hastalığı anemisi ve DEA'nın iç içe geçmesi bu hastalarda gereksiz demir kullanımını ve iatrojenik hemokramatozis riskini arttırmaktadır. Demir ve D vitamini eksik İBH hastalarına D vitamini ve demiri reçete etmeden önce D vitamini replasmanını yapmak

ve daha sonra gerekiyorsa demir replasmanı yapmak bu yan etkilerin önüne geçmek için daha doğru olabilir. Hatta takibinde demir eksikliği anemisi olan hastaların demir tedavisi ihtiyacı kalmayabilir. Özellikle de D vitamininin immünmodölatör etkisini ve TNF- α inhibitörleri ile sinerjistik çalıştığını göz önüne aldığımızda biyolojik ajan kullanan hastalarda D vitamini eksikliği araştırıldıktan ve varsa tedavi edildikten sonra demir tedavisi verilmesini öneriyoruz.

7. KAYNAKÇA

1. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 21st ed. Vol. 1. McGraw Hill; 2022.
2. Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, Bergamaschi G, et al. Prevalence of Anemia in Inflammatory Bowel Diseases in European Countries. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 May;20(5):936–45.
3. KULNIGG S, GASCHÉ C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Dec;24(11–12):1507–23.
4. Bacchetta J, Zaritsky JJ, Sea JL, Chun RF, Lisse TS, Zavala K, et al. Suppression of Iron-Regulatory Heparin by Vitamin D. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014 Mar;25(3):564–72.
5. Arabi SM, Ranjbar G, Bahrami LS, Vafa M, Norouzy A. The effect of vitamin D supplementation on hemoglobin concentration: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 2020 Dec 3;19(1):11.
6. Moran-Lev H, Galai T, Yerushalmy-Feler A, Weisman Y, Anafy A, Deutsch V, et al. Vitamin D Decreases Heparin and Inflammatory Markers in Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Paediatric Patients: A Prospective Study. *J Crohns Colitis*. 2019 Sep 27;13(10):1287–91.
7. Syed S, Michalski ES, Tangpricha V, Chesdachai S, Kumar A, Prince J, et al. Vitamin D Status Is Associated with Heparin and Hemoglobin Concentrations in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Sep;23(9):1650–8.
8. Basutkar RS, Tsundue T, Siva H, Rose A, Ponnusankar S. Vitamin D Supplementation in Patients with Iron Deficiency Anaemia: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2018 Dec 14;10(1):01–10.
9. Smith EM, Alvarez JA, Martin GS, Zughaier SM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D deficiency is associated with anaemia among African Americans in a US cohort. *British Journal of Nutrition*. 2015 Jun 14;113(11):1732–40.
10. Trautvetter U, Neef N, Leiterer M, Kiehnopf M, Kratzsch J, Jahreis G. Effect of calcium phosphate and vitamin D3 supplementation on bone remodelling and

metabolism of calcium, phosphorus, magnesium and iron. *Nutr J* [Internet]. 2014 Jan 17 [cited 2023 May 27];13(1):6. Available from: [/pmc/articles/PMC3898568/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2488568/)

11. Panwar B, McCann D, Olbina G, Westerman M, Gutiérrez OM. Effect of calcitriol on serum hepcidin in individuals with chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *BMC Nephrol* [Internet]. 2018 Feb 9 [cited 2023 May 27];19(1). Available from: [/pmc/articles/PMC5807766/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2987766/)
12. Pandey U, Divakar H. Role of vitamin D in iron metabolism, a pilot study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2015;1494–8.
13. Ananthakrishnan AN, Kaplan GG, Ng SC. Changing Global Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases: Sustaining Health Care Delivery Into the 21st Century. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020 May;18(6):1252–60.
14. Parente JML. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1197.
15. Wei SC, Lin MH, Tung CC, Weng MT, Kuo JS, Shieh MJ, et al. A nationwide population-based study of the inflammatory bowel diseases between 1998 and 2008 in Taiwan. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2013;13(1):166. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-166>
16. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical Characteristics of Inflammatory Bowel Disease in Turkey. *J Clin Gastroenterol*. 2009 Jan;43(1):51–7.
17. Can G, Poşul E, Yılmaz B, Can H, Korkmaz U, Ermiş F, et al. Epidemiologic features of inflammatory bowel disease in Western Blacksea region of Turkey for the last 10 years: retrospective cohort study. *Korean J Intern Med*. 2019 May 1;34(3):519–29.
18. Bernstein CN, Burchill C, Targownik LE, Singh H, Roos LL. Events Within the First Year of Life, but Not the Neonatal Period, Affect Risk for Later Development of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2019 Jun;156(8):2190-2197.e10.
19. Levine A, Sigall Boneh R, Wine E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1726–38.
20. Levine A, Wine E, Assa A, Sigall Boneh R, Shaoul R, Kori M, et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019 Aug;157(2):440-450.e8.
21. Welte T, Zhang SSM, Wang T, Zhang Z, Hesslein DGT, Yin Z, et al. STAT3 deletion during hematopoiesis causes Crohn's disease-like pathogenesis and lethality: A critical role of STAT3 in innate immunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003 Feb 18;100(4):1879–84.

22. Vijay-Kumar M, Sanders CJ, Taylor RT, Kumar A, Aitken JD, Sitaraman S V, et al. Deletion of TLR5 results in spontaneous colitis in mice. *J Clin Invest*. 2007 Dec;117(12):3909–21.
23. Atreya R, Neurath MF. Molecular pathways controlling barrier function in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb 2;12(2):67–8.
24. Salzman NH, Bevins CL. Negative Interactions with the Microbiota: IBD. In: *GI Microbiota and Regulation of the Immune System*. New York, NY: Springer New York; p. 67–78.
25. Martin B, Banz A, Bienvenu B, Cordier C, Dautigny N, Bécourt C, et al. Suppression of CD4⁺ T Lymphocyte Effector Functions by CD4⁺ CD25⁺ Cells In Vivo. *The Journal of Immunology*. 2004 Mar 15;172(6):3391–8.
26. Baumgart DC MDWBDAU. Activated dendritic cells are significantly increased in inflamed intestinal mucosa of inflammatory bowel disease patients. *InGastroenterology*. 2004 Apr 1;126(4):159–159.
27. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *Journal of Experimental Medicine*. 2005 Jan 17;201(2):233–40.
28. Fuss IJ, Becker C, Yang Z, Groden C, Hornung RL, Heller F, et al. Both IL-12p70 and IL-23 are synthesized during active Crohn's disease and are down-regulated by treatment with anti-IL-12 p40 monoclonal antibody. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Jan;12(1):9–15.
29. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *Journal of Clinical Investigation*. 2004 May 15;113(10):1490–7.
30. Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, et al. Transforming growth factor- β induces development of the TH17 lineage. *Nature*. 2006 May 30;441(7090):231–4.
31. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *The Lancet*. 2007 May;369(9573):1627–40.
32. Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SG, Schipper NW, Lindeman J, Meijer CJ. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut*. 1991 Dec 1;32(12):1514–20.
33. Bentley E. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol*. 2002 Dec 1;55(12):955–60.

34. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis,. *Disease-a-Month*. 2019 Dec;65(12):100851.
35. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017 Jul;92(7):1088–103.
36. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2005;19(suppl a):5A-36A.
37. Satsangi J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006 Jun 1;55(6):749–53.
38. Kane S V, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lysterly D, et al. Fecal Lactoferrin Is A Sensitive and Specific Marker in Identifying Intestinal Inflammation. *American Journal of Gastroenterology*. 2003 Jun;98(6):1309–14.
39. Su C, Lewis JD, Goldberg B, Brensinger C, Lichtenstein GR. A Meta-Analysis of the Placebo Rates of Remission and Response in Clinical Trials of Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2007 Feb;132(2):516–26.
40. Dong C, Metzger M, Holsbø E, Perduca V, Carbonnel F. Systematic review with meta-analysis: mortality in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jan;51(1):8–33.
41. ROBERT JR, SACHAR DB, GREENSTEIN AJ. Severe Gastrointestinal Hemorrhage in Crohn's Disease. *Ann Surg*. 1991 Mar;213(3):207–11.
42. Gecse KB, Brandse JF, van Wilpe S, Löwenberg M, Ponsioen C, van den Brink G, et al. Impact of disease location on fecal calprotectin levels in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Jul 3;50(7):841–7.
43. Cheifetz AS, Kornbluth AA, Legnani P, Schmelkin I, Brown A, Lichtiger S, et al. The Risk of Retention of the Capsule Endoscope in Patients with Known or Suspected Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. 2006 Oct;101(10):2218–22.
44. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW, et al. Diagnostic Precision of Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies and Perinuclear Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2006 Oct;101(10):2410–22.
45. Xiong Y, Wang GZ, Zhou JQ, Xia BQ, Wang XY, Jiang B. Serum antibodies to microbial antigens for Crohn's disease progression. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jul;26(7):733–42.

46. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in Ulcerative Colitis. *BMJ*. 1955 Oct 29;2(4947):1041–8.
47. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 1987 Dec 24;317(26):1625–9.
48. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020 Apr;158(5):1450–61.
49. Frühmorgen P, Demling L. On the efficacy of ready-made-up commercially available salicylazosulphapyridine enemas in the treatment of proctitis, proctosigmoiditis and ulcerative colitis involving rectum, sigmoid and descending colon. *Hepatogastroenterology*. 1980 Dec;27(6):473–6.
50. Topical 5-aminosalicylic acid versus prednisolone in ulcerative proctosigmoiditis. A randomized, double-blind multicenter trial. Danish 5-ASA Group. *Dig Dis Sci*. 1987 Jun;32(6):598–602.
51. Matthes H, Krummenerl T, Giensch M, Wolff C, Schulze J. Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN). *BMC Complement Altern Med*. 2010 Dec 15;10(1):13.
52. Narula N, Marshall JK, Colombel JF, Leontiadis GI, Williams JG, Muqtadir Z, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Infliximab or Cyclosporine as Rescue Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroids. *American Journal of Gastroenterology*. 2016 Apr;111(4):477–91.
53. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, Falck-Ytter C, Falck-Ytter Y, Cross RK, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019 Feb;156(3):748–64.
54. Duricova D, Fumery M, Annese V, Lakatos PL, Peyrin-Biroulet L, Gower-Rousseau C. The natural history of Crohn's disease in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;29(2):125–34.
55. Torres J, Caprioli F, Katsanos KH, Lobatón T, Micic D, Zerôncio M, et al. Predicting Outcomes to Optimize Disease Management in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis*. 2016 Dec;10(12):1385–94.
56. Rijk MCM. Sulphasalazine and Prednisone Compared with Sulphasalazine for Treating Active Crohn Disease. *Ann Intern Med*. 1991 Mar 15;114(6):445.
57. Singleton JW, Summers RW, Kern F, Becketl JM, Best WR, Hansen RN, et al. A trial of sulfasalazine as adjunctive therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1979 Oct;77(4 Pt 2):887–97.

58. Steinhart AH, Hemphill D, Greenberg GR. Sulfasalazine and mesalazine for the maintenance therapy of Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 1994 Dec;89(12):2116–24.
59. Lichtenstein GR, Loftus E V, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2018 Apr;113(4):481–517.
60. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008 Apr 23;
61. Centers for Disease Control and Prevention. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention, 2013.
62. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Oct 30;2016(5).
63. Mackey AC, Green L, Liang L ching, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T Cell Lymphoma Associated With Infliximab Use in Young Patients Treated for Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Feb;44(2):265–7.
64. Gardiner KR, Dasari BVM. Operative Management of Small Bowel Crohn's Disease. *Surgical Clinics of North America*. 2007 Jun;87(3):587–610.
65. Eaden JA. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001 Apr 1;48(4):526–35.
66. Kekilli M, Dagli U, Kalkan IH, Tunc B, Disibeyaz S, Ulker A, et al. Low incidence of colorectal dysplasia and cancer among patients with ulcerative colitis: A Turkish referral centre study. <https://doi.org/10.3109/00365520903540830> [Internet]. 2010 Apr 14 [cited 2023 Jun 4];45(4):434–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365520903540830>
67. Bengi G, Keyvan H, Durmaz SB, Akpınar H. Frequency, types, and treatment of anemia in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Sep 9 [cited 2023 May 27];24(36):4186. Available from: [/pmc/articles/PMC6158484/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158484/)
68. Atıf Ö, Kani HT, Banzragch M, Imeryüz N, Akin H. Incidence rate of anemia in inflammatory bowel diseases. *Turk J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 May 27];27(2):143–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27015619/>

69. Gasche C, Lomer MCE, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2023 Jun 4];53(8):1190–7. Available from: <https://gut.bmj.com/content/53/8/1190>
70. Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood* [Internet]. 2003 May 15 [cited 2023 Jun 4];101(10):4148–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12522003/>
71. Yang F, Liu XB, Quinones M, Melby PC, Ghio A, Haile DJ. Regulation of reticuloendothelial iron transporter MTP1 (Slc11a3) by inflammation. *J Biol Chem* [Internet]. 2002 Oct 18 [cited 2023 Jun 4];277(42):39786–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12161425/>
72. Wang CQ, Udupa KB, Lipschitz DA. Interferon-gamma exerts its negative regulatory effect primarily on the earliest stages of murine erythroid progenitor cell development. *J Cell Physiol*. 1995 Jan;162(1):134–8.
73. Means RT, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood*. 1992 Oct 1;80(7):1639–47.
74. Fillet G, Beguin Y, Baldelli L. Model of reticuloendothelial iron metabolism in humans: abnormal behavior in idiopathic hemochromatosis and in inflammation. *Blood*. 1989 Aug 1;74(2):844–51.
75. Ganz T. Molecular Control of Iron Transport. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007 Feb;18(2):394–400.
76. World Health Organization /UNICEF/UNU, Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Programme Managers, 2001 Geneva, Switzerland World Health Organization. 2001;
77. MEMİŞOĞULLARI R, YILDIRIM HA, UÇGUN T, ERKAN ME, GÜNEŞ C, ERBAŞ M, et al. Prevalence and etiology of anemias in the adult Turkish population. *Turk J Med Sci*. 2012 Jan 1;
78. Yildirim T, Yalcin A, Atmis V, Cengiz OK, Aras S, Varli M, et al. The prevalence of anemia, iron, vitamin B12, and folic acid deficiencies in community dwelling elderly in Ankara, Turkey. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015 Mar 1;60(2):344–8.
79. Weinberg ED. Nutritional immunity. Host's attempt to withhold iron from microbial invaders. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1975 Jan 6;231(1):39–41.
80. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *Journal of Clinical Investigation*. 2004 May 1;113(9):1271–6.

81. Kanamori Y, Sugiyama M, Hashimoto O, Murakami M, Matsui T, Funaba M, et al. Regulation of hepcidin expression by inflammation-induced activin B. *NatSR* [Internet]. 2016 Dec 6 [cited 2023 Jun 5];6:38702. Available from: <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2016NatSR...638702K/abstract>
82. Ryan JD, Altamura S, Devitt E, Mullins S, Lawless MW, Muckenthaler MU, et al. Pegylated interferon- α induced hypoferremia is associated with the immediate response to treatment in hepatitis C. *Hepatology*. 2012 Aug;56(2):492–500.
83. Ichiki K, Ikuta K, Addo L, Tanaka H, Sasaki Y, Shimonaka Y, et al. Upregulation of iron regulatory hormone hepcidin by interferon α . *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Feb;29(2):387–94.
84. Andrews NC. Iron homeostasis: insights from genetics and animal models. *Nat Rev Genet*. 2000 Dec;1(3):208–17.
85. Armitage AE, Stacey AR, Giannoulatou E, Marshall E, Sturges P, Chatha K, et al. Distinct patterns of hepcidin and iron regulation during HIV-1, HBV, and HCV infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014 Aug 19;111(33):12187–92.
86. Scindia Y, Dey P, Thirunagari A, Liping H, Rosin DL, Floris M, et al. Hepcidin Mitigates Renal Ischemia-Reperfusion Injury by Modulating Systemic Iron Homeostasis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015 Nov;26(11):2800–14.
87. Arezes J, Jung G, Gabayan V, Valore E, Ruchala P, Gulig PA, et al. Hepcidin-Induced Hypoferremia Is a Critical Host Defense Mechanism against the Siderophilic Bacterium *Vibrio vulnificus*. *Cell Host Microbe*. 2015 Jan;17(1):47–57.
88. Olakanmi O, Schlesinger LS, Britigan BE. Hereditary hemochromatosis results in decreased iron acquisition and growth by *Mycobacterium tuberculosis* within human macrophages. *J Leukoc Biol*. 2007 Jan;81(1):195–204.
89. Murray MJ, Murray AB, Murray MB, Murray CJ. The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections. *BMJ*. 1978 Oct 21;2(6145):1113–5.
90. Oppenheimer SJ. Iron and Its Relation to Immunity and Infectious Disease. *J Nutr*. 2001 Feb 1;131(2):616S-635S.
91. Sazawal S, Black RE, Ramsan M, Chwaya HM, Stoltzfus RJ, Dutta A, et al. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2006 Jan;367(9505):133–43.
92. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*. 2004 Dec 7;432(7019):917–21.

93. Mevissen-Verhage EAE, Marcelis JH, Harmsen-Van Amerongen WCM, de Vos NM, Verhoef J. Effect of iron on neonatal gut flora during the first three months of life. *Eur J Clin Microbiol*. 1985 Jun;4(3):273–8.
94. Zimmermann MB, Chassard C, Rohner F, N’Goran EK, Nindjin C, Dostal A, et al. The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: a randomized controlled trial in Côte d’Ivoire. *Am J Clin Nutr*. 2010 Dec;92(6):1406–15.
95. Jaeggi T, Kortman GAM, Moretti D, Chassard C, Holding P, Dostal A, et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut*. 2015 May;64(5):731–42.
96. Schmidt PJ. Regulation of Iron Metabolism by Hepcidin under Conditions of Inflammation. *Journal of Biological Chemistry*. 2015 Jul;290(31):18975–83.
97. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization. *Science* (1979). 2004 Dec 17;306(5704):2090–3.
98. Smith EM, Alvarez JA, Kearns MD, Hao L, Sloan JH, Konrad RJ, et al. High-dose vitamin D 3 reduces circulating hepcidin concentrations: A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy adults. *Clinical Nutrition*. 2017 Aug;36(4):980–5.
99. Sim JJ, Lac PT, Liu ILA, Meguerditchian SO, Kumar VA, Kujubu DA, et al. Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. *Ann Hematol*. 2010 May 20;89(5):447–52.
100. Zughaier SM, Alvarez JA, Sloan JH, Konrad RJ, Tangpricha V. The role of vitamin D in regulating the iron-hepcidin-ferroportin axis in monocytes. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014 Mar;1(1):e19–25.
101. Lee JA, Hwang JS, Hwang IT, Kim DH, Seo JH, Lim JS. Low Vitamin D Levels Are Associated with Both Iron Deficiency and Anemia in Children and Adolescents. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015 Feb 17;32(2):99–108.
102. Atkinson MA, Melamed ML, Kumar J, Roy CN, Miller ER, Furth SL, et al. Vitamin D, Race, and Risk for Anemia in Children. *J Pediatr*. 2014 Jan;164(1):153-158.e1.
103. Abshire TC, Reeves JD. Anemia of acute inflammation in children. *J Pediatr*. 1983 Dec;103(6):868–71.
104. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011.
105. Pradhan AD, Manson JE. Update on the Vitamin D and Omega-3 trial (VITAL). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016 Jan;155:252–6.

106. Madar AA, Stene LC, Meyer HE, Brekke M, Lagerl v P, Knutsen K V. Effect of vitamin D3 supplementation on iron status: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial among ethnic minorities living in Norway. *Nutr J*. 2015 Dec 9;15(1):74.
107. Zhu Y, Mahon BD, Froicu M, Cantorna MT. Calcium and 1 ,25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF-  pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2023 May 28];35(1):217–24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/eji.200425491>
108. Stio M, Martinesi M, Bruni S, Treves C, d’Albasio G, Bagnoli S, et al. Interaction among vitamin D3 analogue KH 1060, TNF- , and vitamin D receptor protein in peripheral blood mononuclear cells of inflammatory bowel disease patients. *Int Immunopharmacol*. 2006 Jul 1;6(7):1083–92.
109. Fletcher J, Cooper SC, Ghosh S, Hewison M. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. *Nutrients* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 May 28];11(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31067701/>
110. Lucendo AJ, Roncero  , Serrano-Duenas MT, Herv as D, Alc zar LM, Miriam-Ruiz-Ponce, et al. Effects of anti-TNF-alpha therapy on hemoglobin levels and anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease*. 2020 Apr;52(4):400–7.
111. Semrin G, Fishman DS, Bousvaros A, Zholudev A, Saunders AC, Correia CE, et al. Impaired intestinal iron absorption in Crohn’s disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2023 May 28];12(12):1101–6. Available from: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/12/12/1101/4682847>
112. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, Ardizzone S, Biancheri P, Bonetti E, et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-  treatment. *Haematologica* [Internet]. 2010 Feb [cited 2023 May 28];95(2):199. Available from: </pmc/articles/PMC2817021/>
113. Akhuemonkhan E, Parian A, Miller K, Hanauer S, Hutfless S. Prevalence and screening for anaemia in mild to moderate Crohn’s disease and ulcerative colitis in the United States, 2010–2014. *BMJ Open Gastroenterol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 May 29];4(1):e000155. Available from: <https://bmjopengastro.bmj.com/content/4/1/e000155>
114. Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Regueiro M, Koutroumpakis E, Click B, Schwartz M, et al. Five-year period prevalence and characteristics of anemia in a large U.S. inflammatory bowel disease cohort. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2016 [cited 2023 May 29];50(8):638. Available from: </pmc/articles/PMC4834277/>

115. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2006 Dec [cited 2023 May 29];24(11–12):1507–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17206940/>
116. Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, Bergamaschi G, et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2014 [cited 2023 May 29];20(5):936–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24572205/>
117. Owczarek D, Cibor D, Głowacki MK, Cieśla A, Mach P. TNF- α and soluble forms of TNF receptors 1 and 2 in the serum of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Pol Arch Intern Med*. 2012 Nov 18;122(12):616–23.
118. Reimund JM, Wittersheim C, Dumont S, Muller CD, Baumann R, Poindron P, et al. Mucosal inflammatory cytokine production by intestinal biopsies in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Clin Immunol*. 1996 May;16(3):144–50.
119. Vatay A, Bene L, Kovács A, Prohászka Z, Szalai C, Romics L, et al. Relationship between the tumor necrosis factor alpha polymorphism and the serum C-reactive protein levels in inflammatory bowel disease. *Immunogenetics*. 2003 Jul 1;55(4):247–52.
120. Gross V, Andus T, Caesar I, Roth M, Schölmerich J. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1992 Feb;102(2):514–9.
121. Matos JF, Americo MF, Sinzato YK, Volpato GT, Corá LA, Calabresi MFF, et al. Role of sex hormones in gastrointestinal motility in pregnant and non-pregnant rats. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Jul 7 [cited 2023 May 29];22(25):5761–8. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i25/5761.htm>
122. Mulak A, Taché Y, Larauche M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Mar 14 [cited 2023 May 29];20(10):2433–48. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i10/2433.htm>
123. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CS, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2023 May 29];62(8):1153–9. Available from: <https://gut.bmj.com/content/62/8/1153>
124. Ortizo R, Lee SY, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold MM, Nguyen DL. Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: A meta-analysis of case-controlled and cohort studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 [cited 2023 May 29];29(9):1064–70. Available from:

https://journals.lww.com/eurojgh/Fulltext/2017/09000/Exposure_to_oral_contraceptives_increases_the_risk.14.aspx

125. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The Risk of Oral Contraceptives in the Etiology of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008 Sep;103(9):2394–400.
126. Saha S, Zhao YQ, Shah SA, Degli Esposti S, Lidofsky S, Salih S, et al. Menstrual Cycle Changes in Women with Inflammatory Bowel Disease: A Study from the Ocean State Crohn's and Colitis Area Registry. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2023 May 29];20(3):534–40. Available from: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/20/3/534/4579013>
127. Dotson JL, Bricker JB, Kappelman MD, Chisolm D, Crandall W V. Assessment of Sex Differences for Treatment, Procedures, Complications, and Associated Conditions Among Adolescents Hospitalized with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Nov;21(11):2619–24.
128. Shahidi NT. Androgens and Erythropoiesis. *New England Journal of Medicine*. 1973 Jul 12;289(2):72–80.
129. Alves RA, Miszputen SJ, Figueiredo MS. Anemia in inflammatory bowel disease: prevalence, differential diagnosis and association with clinical and laboratory variables. *Sao Paulo Medical Journal*. 2014;132(3):140–6.
130. Dyer NH, Child JA, Mollin DL, Dawson AM. Anaemia in Crohn's Disease. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1972 Oct;
131. Han YM, Koh J, Kim JW, Lee C, Koh SJ, Kim B, et al. NF-kappa B activation correlates with disease phenotype in Crohn's disease. *PLoS One*. 2017 Jul 28;12(7):e0182071.