

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

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA
ANEMİ PREVALANSI, KLİNİK ÖZELLİKLERİ
VE
TEDAVİ YAKLAŞIMI

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
DR. HATİCE KEYVAN

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

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA
ANEMİ PREVALANSI, KLİNİK ÖZELLİKLERİ
VE
TEDAVİ YAKLAŞIMI

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. HATİCE KEYVAN

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. HALE AKPINAR
İZMİR- 2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
KISALTMALAR.....	VIII
TABLolar.....	IX
ŞEKİLLER	IX
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları.....	4
2.1.Tanım.....	4
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3.Etyoloji	5
2.4.Patofizyoloji.....	5
2.4.1.Genetik Faktörler.....	5
2.4.2.Çevresel Faktörler.....	6
2.4.3.Mikrobiyal Faktörler.....	8
2.4.4.İmmunolojik Faktörler.....	9

2.5.Klinik	10
2.5.1. Crohn Hastalığı	10
2.5.2. Ülseratif Kolit	15
2.6. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tanısı	18
2.6.1.Laboratuvar	18
2.6.2.Seroloji.....	19
2.6.3. Endoskopik Patoloji.....	20
2.6.4.Radyoloji.....	21
2.7.Hastalık Aktivitesi.....	22
2.8.Kanser Riski.....	24
2.9.Tedavi.....	25
2.9.1.Medikal Tedavi.....	25
2.9.2.Cerrahi.....	28
2.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Anemi Tipleri.....	27
2.2.1. Demir Eksikliği Anemisi	28
2.2.2. Kronik Hastalık Anemisi	28
2.2.3.Vitamin B ₁₂ ve Folat Eksikliği	29
2.2.4.Hemolitik Anemi.....	29
2.2.5. Kemik İliği Depresyonu	29
2.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Anemi Tedavisi	30

2.3.1.Demir Tedavisi.....	30
2.3.2. B ₁₂ ve Folat Tedavisi	32
2.3.3. Eritropoetin Tedavisi	32
2.3.4. Hemolitik Anemi Tedavisi	32
2.3.5. Myelosüpresyon tedavisi:	33
3.HASTALAR VE YÖNTEM	34
4.BULGULAR	36
5.TARTIŞMA	43
6.KAYNAKLAR	51

TEŞEKKÜR

Yıllardır Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Polikliniği'nin gelişimi için emek veren; değerli danışman hocam Prof. Dr. Hale Akpınar 'a;

Tezimin her aşamasında desteğini ve bilgisini esirgemeyen Yar. Doç. Dr. Göksel Bengi'ye;

İstatistik çalışmaları kısmında içtenlikle yardımcı olan Prof. Dr. Hülya Ellidokuz 'a;

Asistanlık eğitimim süresince her türlü bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Fatoş Önen'e;

Sabır ve emekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan anne ve babama; abim Muttalip Keyvan' a ve diğer kardeşlerime;

Hayatımıza birlikte devam etme kararı aldığımız kıymetli nişanlım Ökkeş Sönmez'e;

Tez çalışma sürecinde aynı telaş ve heyecanı paylaştığım arkadaşım Dr. M. Seda Bayrak Durmaz'a ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm arkadaşlarıma;

Teşekkür ederim

Dr. Hatice Keyvan

ÖZET

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA ANEMİ PREVALANSI KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Giriş ve amaç: İnflamatuar bağırsak hastalığında (İBH) anemi, en sık rastlanan ekstraintestinal bulgu olup prevalansı %6-74 arasında değişmektedir. Hastaların yaşam kalitesini düşürdüğü ve iş kaybına yol açtığı için aneminin belirlenmesi ve tedavi edilmesi, büyük önem taşır. İBH'da aneminin ana nedeni demir eksikliği anemisi (DEA) ve kronik hastalık anemisi (KHA) 'dır. Bu çalışmada, İBH'da aneminin tipi ve prevalansını ile birlikte anemiye yönelik tedavi yaklaşımlarını belirlemeyi amaçlıyoruz.

Method: Haziran 2015-Haziran 2016 yılları arasında (erkek:254, kadın:211, yaş ortalaması: 47 ± 14.4 , Crohn hastalığı (CH): 257, Ülseratif kolit (ÜK): 208) 465 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. WHO kriterlerine göre anemi; Hemoglobin değeri erkeklerde 13 g/dL'nin altında ve kadınlarda 12 g/dL'nin altında olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmamızda, toplam 465 hastanın %51.6'sında anemi görülürken kadınlarda anemi erkeklere göre daha sık görüldü (%64-%41.3, $p < 0.001$). Anemi sıklığı CH olgularında (% 57); ÜK olgularından (% 44.2) daha yüksekti ($p = 0.004$). CH tutulum dağılımı: ileal tutulum %48.2, kolonik tutulumda %19 ve ileokolonik tutulumda %32.8 di. Ayrıca, ÜK'lı hastaların %27.5'inde proktit (E1) tutulumu, %41'inde sol kolit (E2), %31.5'inde pankolit (E3) tutulumu vardı. Anemi sıklığı ile hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p = 0.216$). Anemi tiplerine bakıldığında ise DEA %29.9 (77), KHA %8 (13), DEA ve KHA birlikteliği %3.4 (16), B₁₂/folik asit eksikliğinden kaynaklanan anemi %14 (15), etiyojisi belli olmayan anemi % 15.3 (72) olarak saptandı. Anemi bulunan hastaların %50'sine tedavi verildiği; DEA olan hastaların ise %23'ünde oral demir tedavisi başlanırken %41'ine parenteral demir tedavisi verildiği, megaloblastik anemisi olan hastaların % 53'ünde de B₁₂ /folik asit tedavisi verildiği görüldü.

Sonuç: Takip ettiğimiz tüm İBH hastalarının neredeyse yarısında (%51.6) anemi vardı, bunun en sık nedeni DEA idi. Bu hastaların yaklaşık yarısına anemi tedavisi verilmiş olduğu görüldü. Anemi bulunan İBH hastalarımızdaki tedavi oranını arttırmamız gerekir.

Anahtar kelimeler: Anemi, inflamatuvar bağırsak hastalığı, demir eksikliği anemisi

ABSTRACT

PREVALENCE, CLINICAL CHARACTERISTICS AND TREATMENT OF ANEMIA IN TURKISH PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Introduction and Aim: For inflammatory bowel disease (IBD), anaemia is the most frequently observed extra intestinal finding, prevalence of which varies from 6% to 74%. It's of great importance to determine and treat anaemia as it lowers patients' life quality and leads to labour loss. The main causes of anaemia in IBD are iron deficiency anaemia (IDA) and anaemia of chronic disease (ACD). In this study, we aim to specify the type and prevalence of anaemia along with a treatment approach for IBD.

Method: We conducted a retrospective study on 465 patients, who were diagnosed with IBD and followed up at our hospital from June 2015 to June 2016 (male: 254, female: 211, average age: 47 ± 14.4 , Crohn disease (CD): 257, Ulcerative Colitis (UC): 208). According to WHO criteria, anaemia occurs when haemoglobin value is below 13 g/dL in men and 12 g/dL in women.

Findings: In our study, we determined that 51.6% of total 465 patients had anaemia, which was more frequent in women than men (64% vs. 41.3%, $p < 0.001$). Anaemia frequency was higher in CH cases (57%) than in UC cases (44.2%) ($p = 0.004$). CD involvement were as follows: 48.2% in ileal involvement, 19% in colonic involvement and 32.8% in ileocolonic involvement. Furthermore, 27.5% of UC patients had proctitis (E1) involvement while 41% of them had involvement in left colitis (E2) and 31.5% had pancolitis (E3) involvement. There was no significant relation between anaemia frequency and duration of disease ($p = 0.216$). We specified the following types of anaemia: IDA 29.9% (77), ACD only 8% (13), IDA and ACD combination 3.4% (16), anaemia stemming from B₁₂/folic acid deficiency 14% (15) and anaemia with no etiology 15.5% (72). 50% of patients with anaemia received treatment; 23% of IDA patients had oral iron intake and 41% of them had parenteral iron treatment while 53% of patients who were suffering from megaloblastic anaemia got B₁₂/ folic acid treatment.

Conclusion: We found out that almost half of all IBD patients (50.3%), whom we followed up, had anaemia, the most frequent reason of which was IDA. Almost half of these patients received anaemia treatment. We should increase the treatment rate in our IBD patients that have anaemia.

Key words: Anemia, inflammatory bowel disease, anemia of iron deficiency



KISALTMALAR DİZİNİ

KISALTMA	AÇIKLAMA
İBH	İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
CH	Crohn Hastalığı
ÜK	Ülseratif Kolit
DEA	Demir Eksikliği Anemisi
KHA	Kronik Hastalık Anemisi
WHO	World Health Organization
HCV	Hepatit C Virüsü
HLA	Human Leukocyte Antigen
MHC	Major Histocompatibility Complex
TGF	Transforming Growth Factor
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
NK	Natural Killer
Vit	Vitamin
IV	İntravenöz
İBS	İrritable Bağırsak Sendromu
ELISA	Enzyme linked Immuno Sorbent Assay
HIV	Human Immunodeficiency Virus
AIDS	Acquired Immune Deficiency
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
GWAS	Genome Wide Association Study
NOD	Nucleotide Binding Oligomerization Domain
TLR	Toll Like Receptor
CARD	Caspase Recruitment Domain

CRP	C Reactive Protein
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ANA	Anti Nuclear Antibody
ANCA	Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibody
ASCA	Anti Saccharomyces Cerevisiae Antibody
ACCA	Anti Chitobioside Carbohydrate Antibody
ALCA	Anti Laminaribioside Carbohydrate Antibody
AMCA	Anti Manobioside Antibody
Anti-OmpCs	Anti Outer Membrane Porin C
OCTN 1	Organic Cation Transporter 1
DLG5	Disks Large Homolog 5
ATG16L1	Autophagy-Related Prorein-1
IRGM	Immunity-Related Gtpase Family M
INF	İnfliximab
ADA	Adalimumab
USG	Ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
ASA	Asetil Salisilik Asit
PSK	Primer Sklerozan Kolanjit
OİHA	Otoimmün Hemolitik Anemi
NSAİİ	Nonsteroid Anti İnflamatuvar İlaç
FDA	Food and Drug Administration

TABLÖLAR

Tablo 1. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI)

Tablo 2. Ülseratif Kollitide Truelove-Witts Aktivite Skoru

Tablo 3. Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi

Tablo 4. Total Demir İhtiyacının Basitleştirilmiş Şeması

Tablo 5. Demir Parametrelerine Göre Anemi Tipleri

Tablo 6. İnflamatuvar Bağırsak Hastaları Demografik Verileri

Tablo 7. İBH Tanılı Hastalarda Anemi Prevalansı Ve Hematolojik Profilleri

Tablo 8. İBH’da Anemi Tiplerine Göre Hastalık Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Tablo 9. Crohn Ve Ülseratif Kollit Tanılı Hastaların Anemi İle İlişkili Faktörlerinin Lojistik Regresyonu

Tablo 10. ÜK Hastalarında Hastalık Tutulumuna Göre Anemi Karakteristikleri

Şekil 1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Görülen Anemi Tipleri

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH); relaps ve remisyon dönemleriyle seyreden nedeni tam belirlenememiş kronik bir hastalıktır. Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olmak üzere iki ana formu vardır. İntestinal inflamasyona bağlı olarak görülen semptomlar dışında İBH hastalarında çok çeşitli ekstra-intestinal bulgular da ortaya çıkabilir. Anemi; İBH’da ortaya çıkan en sık ekstra-intestinal komplikasyon olup hem hastaların yaşam kalitelerini düşürmekte hem de çalışma yetilerini azaltmaktadır. Özellikle de halsizlik ve yorgunluk yakınmaları İBH’da anemiye bağlı ana yakınmaları oluşturmaktadır. Ayrıca hastane yatışlarına, taburculuk sürelerinin uzamasına, sağlık harcamalarının artmasına, diğer hastalıklar için komorbiditeye (transfüzyon ilişkili HCV vs.) ve daha da önemlisi ölüm riskinde artışa sebep olmaktadır (1). Ancak İBH hastalarında aneminin saptanması ve özellikle tedavi edilmesi genellikle ihmal edilmektedir.

İBH’da anemi prevalansı genel popülasyona göre yüksek olmakla birlikte %6-74 oranlarında değişiklik göstermektedir (2,3) Gisbert ve Gomollon 22 çalışmanın verilerini derlediklerinde, İBH’nda ortalama anemi prevalansının %17 (%95 CI 16-18) olduğunu göstermişlerdir (2). Anemi tanımında standardizasyon eksikliği, cinsiyet, çalışmaya alınan hasta grubu, hastalığın hangi aşamada değerlendirildiği ve hastalık aktivitesi gibi birçok faktör çalışmalar arasındaki prevalans farklılığına sebep olmaktadır (4-6). Temelde WHO’nun yayınlamış olduğu anemi kriterleri kabul görmekle birlikte; anemi tanısının etnik gruplara, çevresel faktörlere ve beslenme durumuna göre değişkenlik gösterebileceği gerçeği de göz önünde tutulmalıdır. Anemi, CH’da ÜK’ya göre daha siktir. Ayrıca, hastanede yatan hastalarda da poliklinikte ayaktan takip edilen, klinik olarak remisyonundaki hastalara göre izlenme oranı daha yüksektir (7,8). Örneğin poliklinik hastalarında anemi oranı %16’lar civarında görülürken, hastanede yatan İBH hastalarında prevalans %65’lere çıkmaktadır (9,10). Ayrıca özellikle kadın cinsiyette, kortikosteroid kullanımı ve CRP yüksekliği gibi inflamasyonun yoğun olduğu durumlarda da anemi daha sık görülmektedir (11). Son dönemde yapılan çalışmalardan Koutroubakis ve ark. nın çalışmasında 1821 İBH hastasında (1077 CH, 744 ÜK) anemi prevalansı %50.1 (CH: %53.3, ÜK: %44.7) olarak belirtilmiştir. Hastaların sadece % 15.8’inde ferritin

değerleri bakılmış olup ferritin değeri <30 ng/mL olanlar demir eksikliği anemisi (DEA) olarak kabul edilmiştir ve bu oran anemilerin içerisinde %46.5'dur (6). Benzer şekilde Filmann ve ark. nın yaptığı metaanalizde ise 2192 İBH hastasında (1210 CH, 981 ÜK) anemi prevalansı % 24 olup alt grup dağılımında ise CH' da % 27, ÜK' de % 21 oranında anemi tespit edilmiştir. Anemi saptanan hastaların %57'sinde DEA bulunmuştur (7). Türkiye'de İBH hastalarındaki anemi insidansına yönelik ilk çalışmada ise 941 hastanın (375 CH, 566 ÜK) %58.2 'sinde 18 yıllık takip periyodunda en az bir kez anemi saptanmış olup CH 'da bu oran %62.1, ÜK 'de ise % 55.7 'dir. Aynı çalışmada İBH insidansı 103.45/1000 hasta yılı bulunmuştur (12).

İBH 'da görülen aneminin en sık sebepleri hipokromik mikrositer anemiye sebep olan DEA ve KHA olmakla birlikte sıklıkla ikisi bir arada görülmektedirler (9,13). Demirin ana emilim yeri ince bağırsak olup İBH'da DEA'nin nedenleri; akut/kronik kan kaybıyla olan artmış demir kaybı, yetersiz beslenme ve inflamasyon ya da cerrahi nedeniyle oluşan demir emiliminin azalmasıdır (14). KHA'da sebep ise inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonuna (IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α , INF- γ , artmış hepsidin aktivitesi...) bağlı olarak oluşan inefektif eritropoez, demirin plazmaya transportundaki bozulma ve azalmış eritrosit yarı ömrüdür. Diğer anemi nedenleri arasında vitamin B₁₂ eksikliği ve/veya folat eksikliği gibi makrositer anemiler, hemolitik anemi ve ilaç ilişkili kemik iliği supresyonu gibi faktörler gösterilebilir. Vitamin B₁₂ ve folik asit eksikliği; kronik karın ağrısı ve bulantıya bağlı oral alım eksikliği, özellikle terminal ileumda mukozal inflamasyona bağlı emilimde azalma, geniş bağırsak rezeksiyonları ve sulfasalazin tedavisi gibi durumlarda ortaya çıkabilir. Günümüzde gittikçe sulfasalazin tedavisinin yerini mesalamin'in alması sonucu folik asit eksikliği gittikçe az görülmeye başlanmıştır. Klinik bulgular halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi, taşikardi, kognitif fonksiyonlarda azalma ve çalışma yetisinde azalma şeklindedir (3).

DEA gelişen tüm inflamatuvar bağırsak hastalarına demir tedavisi önerilmektedir ve tedavinin amacı normal hemoglobin düzeyi ve yeterli demir deposu sağlamak olmalıdır (15). Ama yine de son çalışmalar İBH hastalarında aneminin yeterince tanı almadığı ve tedavi edilmediğini göstermektedir. Örneğin Blumenstein ve arkadaşları Almanya'daki İBH hastalarının %56.5'de anemi olduğunu ve bunların yeterli oranda tedavi almadıklarını ortaya çıkarmışlardır (16). Üstelik hastalara ilk

planda ciddi anemi olgularında bile oral demir tedavisinin başlandığı gözlenmiştir. Günümüzde kılavuzlar İBH'nda anemi durumunda IV demir kullanımını önermektedir (17). DEA olan hastalarda daha sıklıkla tedavide oral demir preparatları seçilmektedir. Fakat yaygın kullanılan bu oral ferröz (Fe^{+2}) ajanlar (ferröz sülfat, ferröz glukonat ve ferröz fumarat) düşük intestinal emilime uğradıklarından etkinlikleri az olmakla birlikte gastrointestinal yan etkilere de sebep olduklarından zor tölere edilmektedirler (18,19). Ayrıca bazı yayınlarda da hastalık aktivitesini arttırdıkları gösterilmiştir (20,21). IV demir tedavisi daha hızlı etki göstermekle birlikte; özellikle aktif hastalığı, daha önce almış olduğu oral demir tedavisine intöleransı, ciddi anemisi ($\text{Hb} < 10 \text{ g/dL}$) olan ve eritropoez stimulan ajanlara ihtiyaç gösterenlerde önerilmektedir (22).

Bu çalışmada; takibimizdeki inflamatuvar bağırsak hastalarındaki anemi prevalansını, anemi tipini tespit etmek, anemi ve hastalık özellikleri arasındaki ilişkiyi göstermek ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma; Türkiye'de yapılan İBH hastalığındaki anemi prevalansının yanı sıra, anemi alt tipleri ve anemiye etkileyen klinik faktörleri gösteren ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

2.1.Tanım

İBH, genetik olarak duyarlı kişilerde, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı abartılı bir immün yanıt ile meydana gelen, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, relaps ve remisyon dönemleri olan bir grup sistemik inflamatuvar hastalıktır. ÜK ve CH iki klinik formudur. ÜK rektumdan itibaren proksimale doğru değişik uzunluklarda arada sağlam alan bırakmaksızın kolon mukozasını tutar. CH ise ağızdan anüse kadar tüm sindirim sistem mukozasını transmural ve segmenter tarzda tutabilir (23). Her iki hastalık da akut alevlenmeler ve remisyonlar ile seyreder. CH’da en sık görülen klinik tablo karın ağrısı, ishal ve kilo kaybıdır. Sık görülen komplikasyonlar, cerrahi girişim gerektirebilen intestinal darlık ve çeşitli yerlerdeki fistül gelişimidir (23). ÜK hastalarında en sık görülen klinik bulgular rektal kanama, ishal ve karın ağrısı iken oluşabilecek komplikasyonlar, toksik megakolon, darlıklar, kolorektal displazi ve adenokanserdir (23). Her iki hastalıkta da birçok ekstraintestinal komplikasyon görülür. Bunlar; hematolojik (anemi, trombositoz), romatolojik (sakroileit), dermatolojik (eritema nodosum, pyoderma gangrenosum), oküler (üveit, sklerit), vasküler (tromboz) ve hepatobiliyer (primer sklerozan kolanjit) komplikasyonlar olup %25-40 sıklığında her iki hastalıkta da görülebilir (24) .

2.2.Epidemiyoloji

ÜK ve CH’ın insidans ve prevalansı dünya üzerindeki değişik coğrafi bölgelere göre büyük farklılıklar gösterdiği gibi, etnik grup ve ırka göre de değişkenlikler gösterir. Her iki hastalık da Kuzey Amerika ve Kuzey Afrika bölgelerinde daha sık görülürken, Güney Amerika, Avrupa ve Asya bölgelerinde daha nadir görülür (25). Kafkas ırkında, Musevilerde, sosyoekonomik durumu iyi olanlarda ve beyaz ırkta daha sık görülür. En sık 2. ve 3. dekatta görülürken, 55-65 yaşlarında görülme sıklığı ikinci kez pik yapar (26). Hastaların yaklaşık %10’nu 16 yaş altı hasta grubu oluşturur.

Kuzey Amerika’da ÜK için insidans 2.2-14.3/100.000, CH’da 3.1-14.6/100.000 arasındadır. Prevelans ise ÜK’de 37-246/100.000, CH’ da 26-201/100.000 arasında değişmektedir (26). Türkiye’de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda CH’nın insidansı 2/100.000 iken ÜK’in insidansı 4/100.000 civarındadır (27) .

2.3.Etyoloji

İBH, bağırsağın kronik tekrarlayan, inflamasyonla karakterize, multifaktoriyel immün bir hastalıdır (28). Halen kesin etiyoloji bilinmemektedir. Fakat genetik olarak yatkın bireylerde, bazı çevresel faktörlerin tetiği çekmesi ile immün sistemin bozulmasının ve/veya mikroplarla dengesiz ilişkilerin; kronik intestinal inflamasyon oluşumuna yol açtığına inanılmaktadır. Son çalışmalar göstermiştir ki; bireyin genetik yatkınlığı, dış çevre, intestinal mikrobiyal flora ve immün yanıtların hepsi, İBH patogeneziine katkıda bulunmuş ve fonksiyonel olarak iç içe geçmiş durumdadır.

2.4.Patofizyoloji

2.4.1.Genetik faktörler

İBH hastalarının yaklaşık %5-20’sinde pozitif aile hikayesi vardır. Birinci derece akrabalarda İBH için 10-15 kat artmış risk mevcuttur. Tek yumurta ikizleri, kardeşler ve birinci derece akrabalarda CH gelişimi için uyum oranı sırasıyla %50 , %0-3 ve %5-10’dur (29). ÜK’da benzer bir genetik patern izlenir. Fakat daha düşük risk oranları mevcuttur. CH ile genetik ilişkisi iyi gösterilen ilk genetik mutasyon Kromozom 16’ da yer alan (16q12), intestinal epitel Paneth hücreleri, makrofaj ve dentritik hücrede ekspresse edilen NOD2/ CARD15’tir. Bu gen, gram pozitif bakterilerin peptidoglikan komponenti olan muramyl dipeptidin intrasellüler reseptörünün ekspresyonu ile ilişkilidir. NOD2 aktivasyonu, birçok proinflamatuvar sitokin transkripsiyonunu yöneten NF- κ B’nin aktivasyonuna yol açar. NOD2 proteininde mutasyon, bakteriyel mukopolisakkaritler ile etkileşerek, NF- κ B’nin aktivasyonunun bozulmasına yol açar ve CH gelişimi ile ilişkilidir (30)

Toll-like reseptör-4 polimorfizmleri, CH ve ÜK’in her ikisi ile de bağlantılıdır. İnterlökin-23 (İL-23) reseptör gen polimorfizmleri ÜK ve değişen oranda CH riski ile ilişkilidir (30). İnsan lökosit antijeni (HLA) sınıf II polimorfizmleri, özellikle HLA-

DR molekülleri de, ÜK ve muhtemelen de CH için artmış risk oluşturur. Kromozom 5 ' teki OCTN1 ve kromozom 10'daki DLG5 genleri de CH ile ilgilidir. Birçok organdaki epitel bütünlüğünün devamı için önemli bir destek proteini kodlayan DLG5, NOD2/CARD15 geni ile etkileşime girerek CH için yatkınlığın artmasına neden olmaktadır. (31).

2.4.2.Çevresel Faktörler

Monozigot ikizler arasında farklı çevresel ortamlar ve göç eden popülasyonlar arasındaki İBH oranlarındaki farklılıklar, İBH gelişiminde çevresel faktörlerin rolünü desteklemektedir. Literatürde tanımlanan bazı çevresel faktörler aşağıda listelenmiştir:

Perinatal ve erken maruziyet - CH veya ÜK ile emzirme arasındaki ilişki konusunda literatür karışıktır. Emzirme bebeklerdeki gastrointestinal mukozanın gelişimini ve olgunlaşmasını uyarır ve onları bebeklik döneminde gastrointestinal enfeksiyonlardan koruyabilir (32). Birçok çalışma İBH hastalarının bebeklik dönemlerince anne sütü alımının daha az olduğunu ileri sürmektedir (33). Birkaç çalışmada, perinatal dönemde veya erken yaşta enfeksiyonlara maruz kalmanın İBH gelişimine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. Buna ek olarak, erken çocukluk döneminde anaerobik bakterileri hedef alan antibiyotiklere maruz kalma İBH riskini artırabilir (34). Kızamık virüsü enfeksiyonu ile CH arasında bir ilişki araştırılmış fakat doğrulanmamıştır (35).

Bazı çevresel faktörlerde İBH gelişimine karşı koruyucu olabilir. Gözlemler, yaşamın başlarında bulaşıcı patojenlere maruz kalmanın bazı immün aracılı hastalıklara karşı koruma sağladığını düşündürmüştür (**hijyen hipotezi**) (36).

Diyet - Bazı gıdalar ile İBH gelişimi arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Örneğin, rafine edilmiş şeker alımı İBH, özellikle CH ile ilişkilendirilmiştir (37,38). Lif açısından zengin beslenme (örneğin meyvelerde) veya D vitamini alımları genelde, tekli veya çoklu doymamış yağların İBH riski ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (39,40). Diyetteki trans-doymamış yağların yüksek miktarda alınması ÜK için artmış risk ile ilişkilidir ve uzun zincir n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin yüksek alımı ÜK için azalmış risk ile ilişkilidir (41).

Diğer - Yetişkinlerde yapılan çalışmalar, mevcut sigara içiminin CH için iki kat artan bir risk ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (43). Buna karşılık, şu andaki sigara içimi ÜK riskinde% 50 azalma ile ilişkilidir. Başka bir çalışma, gebelik sırasında maternal sigara içimi ile sonraki çocuklarında İBH gelişimi arasında hiçbir ilişki bulamamıştır (44). Oral kontraseptifler (OKS'ler) ile İBH arasında bir ilişki olduğuna dair kanıtlar sigara içmekten daha net değildir. Appendektomi geçirmiş bireylerin, ÜK geliştirme riski düşük gibi görünmektedir.

2.4.3. Mikrobiyal Faktörler

Tüm insan bağırsağı mikrobiyomu, yaklaşık 1150 bakteri türünden oluşur. Her bir konak kabaca 160 türe sahiptir. Bağırsak mikrobiyomu hayatın ilk iki haftasında oluşur ve bundan sonra genellikle büyük oranda stabil kalır. Bağırsak mikrobiyomunun %20-30'unun kültürü yapılabilmesine rağmen, mikrobiyomdaki değişiklikler ve İBH arasında bağlantı kurulmuştur (45). Birçok çalışmada, CH ve ÜK' daki inflame ve noninflame segmentlerdeki bağırsak florası incelenmiş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında; İBH hastalarının fekal mikrobiomunda önemli oranda azalmış biyo-çeşitlilik saptanmıştır. Diğer çalışmalarda; mikrobiyatanın, İBH'lılarda daha anstabil olduğu da bulunmuştur (46).

Sağlıklı bağırsakta; Firmicutes ve Bacteroidetes ailesi predominanttır ve epitelyal metabolik substratların yapımına katkıda bulunur. Diğer taraftan; CH' de mikrobiyata; Firmicutes ve Bacteroidetes' de azalma ve Enterobacteria artması ile karakterizedir. Aynı zamanda ÜK' da; Clostridium spp.'de bir azalma ve Escherichia coli'de bir artma bildirilmiştir (47).

Sağlıklı kolonda iki katmandan oluşan, devamlı bir mukus tabakası vardır. Dıştaki gevşek yapışkan tabaka bakteriyel gelişim için uygunken, içteki sıkı yapışkan tabaka normalde sterildir. İBH' da; özellikle CH'de, kolonik yapışkan tabakayla ilişkili bakteri artışı vardır. CH' de mukoza ilişkili E.coli' de artış ve Firmicutes' te azalma bildirilmiştir (48). CH' de; adheren ve invaziv bir E.coli (AİEC) fenotipinin bulunduğu, epitelyal hücrelere invazyon yaptığı ve makrofajlarda replikasyon yaptığı saptanmıştır.

2.4.4.İmmünolojik Faktörler

Doğal immün yanıt, patojenlere karşı ilk sıradaki savunmamız olup nonspesifiktir ve vücudun uyarana hızlıca (dakikalar-saatler içerisinde) yanıt vermesini sağlar. Doğal bağışık yanıt; epitelyal hücreler, dendritik hücreler, nötrofiller, monositler, makrofajlar ve NK hücreleri gibi farklı hücreler aracılığıyla gelişir (49). İmmünitenin bu formu, patojen tanıyan reseptörlerin (Örnek: hücre yüzeyindeki TLR veya sitoplazmadaki NOD like reseptörler), mikrobiyal antijenleri tanımasıyla başlar. Son çalışmalar; doğal immüniteyi yöneten hücrelerdeki hem TLR hem de NOD proteinlerinin ekspresyon ve fonksiyonunun, İBH'lılarda bozulduğunu göstermiştir. Bir İngiliz çalışmasına göre, travmaya yanıt olarak; mukozal nötrofil kümelenmesi ve IL-1B ve IL-8 üretimi özellikle CH hastalarında azalırken, ÜK de azalmamıştır (50). CH ilişkili NOD2 mutasyonlarının; bağırsağın LPS(lipopolisakkarit)'ye yanıtının bozulmasına neden olduğu ve bu defektin hastalığa yatkınlıkta katkıda bulunabileceği; GWAS' ta ortaya koyulmuştur (49). Her ne kadar, NOD2 mutasyonunun fonksiyonel rolü tartışmalı olsa da mevcut kanıtlara göre; NFkB (Nükleer Faktör kappa B)' nin azalmış aktivasyonuna neden olmaktadır (51). Bu yetersiz yanıt, azalmış anti bakteriyel yapımı ve patojenik mikrobiyal invazyonla sonuçlanıyor olabilir (52). Diğer çalışmaları göre NOD2'nin fonksiyon kaybı, inflamatuvar yolların aktifleşmesine ve aşırı Th1 yanıtlarına neden olan, Th2 stimülasyonu inhibisyonunun yokluğuyla sonuçlanabilir (53). Ayrıca, NOD2 immüntöleransda da rol oynar, ancak bu etki 3020insC mutasyonlu hastaların hücrelerinde bozulmuştur (54).

IL-23 hem adaptif hem de doğal immünitede anahtar bir sitokindir ve mikroplara erken yanıt verilmesinde merkezi bir role sahiptir. İL-23R polimorfizmlerinin, hem ÜK hem de CH ile ilişkili olması; IL-23 ün kronik intestinal inflamasyonda ortak bir inflamatuvar molekül olabileceğini düşündürmüştür. Son dönemdeki çalışmalar gösterdi ki, TH17 hücrelerindeki aktivitesinin yanında, IL-23 adaptif immün yanıtta da etki edebilir.

CH otofaji ile ilişkili olan ATG16L1 ve IRGM genleri ile de bağlantılıdır. ATG16L1, tüm otofaji formları için gereklidir. ATG16L1' deki T300A mutasyonu; artmış CH riski ile ilişkilidir. Otofaji; hücresel homeostazın sürdürülmesindeki

mekanizmalardan biridir, inflamatuvar mikroorganizmalara karşı konak savunmasında çok önemlidir. Normalde otofaji; bakterisidal etkilerle ve endojen antijenlerin sunumu ile başlatılır ve bu yolak; NOD veya ATG16L1 mutasyonlu hastalarda bozuktur. Otofaji ve doğal immüniteyle yakın ilişkili olan, katlanmamış protein yanıtındaki disregülasyon, İBH patogeneğinde rol oynayabilir. Bu yanıt endoplazmik retikulum stresi ile başlatılır ve apoptotik hücre ölümü ile sonuçlanır ve İBH gelişimine neden olur (55)

Defektif epitelyal bariyer ve artmış intestinal permeabilite, uzun süredir İBH' da gözlemlenmektedir (56). İntestinal bakteri ve besin antijenlerinin intestinal yüzde ilk karşılaştığı fiziksel bariyer; intestinal epiteli örten mukus tabakasıdır. Bakteriyel invazyona karşı savunmada ikinci tabaka; enterositler ve özelleşmiş epitelyal hücrelerden (Goblet hücresi, Paneth hücresi gibi) oluşan intestinal epitelidir. Bakterilere karşı fiziksel bariyer oluşturmalarının yanında epitel hücreleri çeşitli antimikrobiyal peptidleri salgılayabilir. Antimikrobiyal peptidlerin defektif salgılanması CH' de gözlemlenmiştir (57) Adaptif immün yanıt doğal immünitenin tersine çok spesifiktir. Sıklıkla birkaç günde başlar ve T hücre tip ve sayısına bağlıdır. IL-12 tarafından uyarılan Th1; yüksek miktarda İFN gama üretirken; Th2; IL-4, IL-5 ve IL-13 salgılar (58). Kontrol gurubu veya ÜK' lıya göre CH'li hastanın mukozal T hücrelerinin daha fazla IL-2 ve İFN gama salgıladığı gözlenmiştir, bu nedenle anormal bir Th₁ yanıtının CH' ye neden olduğu düşünülebilir. Aynı şekilde ÜK' da da, NK T hücrelerinden, kontrol gurubu ve CH' ye göre, yüksek miktarda IL-13 (Th₂ sitokini) salgılanır (59). Bu nedenle CH' de Th1 aracılıklı immün yanıt düşünülürken, ÜK' da Th2 aracılıklı immün yanıtla ilgili hastalık düşünülür. Son dönemde ki deneysel kolit çalışmaları IL-13' ün, bağırsakta antiinflamatuvar etkinlikte olduğunu öne sürmüştür (60). İnflame İBH mukozası kültüründe, in vitro olarak, kontrolden daha yüksek düzeyde IL17A üretildiği gözlemlenmiştir (61).

2.5. Klinik

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında klinik, tutulan gastrointestinal sistem segmentine göre değişiklik gösterir. İBH irritabl bağırsak sendromu (İBS) hastalarına benzer şekilde bağırsak alışkanlığında düzensizlik, kramplar ve karın ağrısı ile ortaya çıkabilir ki bu tablo tanıda yaşanabilen gecikmelerin esas sebebidir. İnflamatuvar

bağırsak hastalıklarının sistemik semptomları arasında ateş, kilo kaybı, terleme, iştahsızlık ve artraljiler sayılabilir. Emosyonel stres, enfeksiyon, gebelik, uygunsuz diyet programları, akut ya da kronik başka inflamatuvar hastalık dönemlerinde rekürrensler ve alevlenmeler görülebilir.

2.5.1.Crohn Hastalığı

CH, gastrointestinal sistemin transmural enflamasyonu ile karakterize, etyolojisi belirsiz bir hastalıktır. CH, gastrointestinal kanalın tamamını ağızdan perianal bölgeye kadar tutabilir. Hastaların yaklaşık %80'inde ince bağırsak tutulumu, genellikle distal ileumda bulunurken, hastaların üçte biri sadece ileitis gösterir. Hastaların yaklaşık %50'sinde hem ileum hem de kolon tutulumu söz konusudur. Yaklaşık %20'lik kısım kolonda sınırlıdır. ÜK'li hastalarda rektum tutulumunun aksine, kolitli CH'li hastaların yarısında rektum korunur. Hastaların yaklaşık üçte birinde perianal hastalık vardır. Ağız veya gastroduodenal alanı yaklaşık %5 ila 15 oranında tutulurken, az sayıda hasta özofagus ve proksimal ince bağırsağın tutulumuna sahiptir.

CH klinik belirtileri ÜK'dan daha değişkendir. Hastalar, teşhis öncesi uzun yıllar semptomlara sahip olabilir (62). Karın ağrısı, kilo kaybı ve ateş ile uzun süre devam eden ishal, masif kanama veya gizli kanama gibi CH'ın ayırtedici özellikleri vardır (63).

Karın ağrısı – Kolik tarzında karın ağrısı, hastalık yaygınlığı ne olursa olsun, CH'ın ortak bir bulgusudur. Enflamatuvar sürecin transmural tutulumu fibrotik darlıklara neden olur. Bu darlıklar genellikle tekrarlayan karın ağrısı ataklarına neden olur. Hastalığı distal ileumla sınırlı hastada sıklıkla sağ alt kadranda ağrısı görülür. Bazen CH hastaları lümenal daralma sonucunda karın ağrısı ve kabızlık gibi obstrüksiyon bulguları ortaya çıkana kadar hiçbir klinik bulgu göstermeyebilirler.

İshal - İshal ortak bir bulgudur, ancak sıklıkla uzun bir süre dalgalı bir seyir göstermektedir. Kanama olmadan, ancak İBH'a işaret eden diğer özellikler (örn, deri, göz veya eklem sorunları veya aile İBH öyküsü) ile uzamış diyare öyküsü, CH tanısına yönlendirir. CH ile ilişkili ishal, çok sayıda probleme neden olabilir: • Aşırı sıvı sekresyonu ve iltihaplı ince veya kalın bağırsak tarafından sıvı emiliminde bozulma • İltihaplı veya rezekte terminal ileumdan dolayı safra tuzu malabsorpsiyonu • Safra tuzları kaybı ile ilgili yağlı dışkılama • İnce barsak bakteri aşırı üremesi.

Kanama – dışkıda mikroskobik düzeyde kan varlığı immünokimyasal testlerle sık sık ortaya çıksa da gross kanama ÜK'dan daha az sıklıkta görülür. Bunun bir istisnası Crohn kolitli bazı hastalardır.

Fistüller - Transmural bağırsak iltihabı sonucu sinüs yollarının gelişimine sebep olur. Serozayı açan sinüs yolları fistüllere neden olabilir. Bağırsak duvarı penetrasyonu çoğunlukla akut batına sebep olmayan yavaş bir süreçtir. Fistüller, iki epitelyal organ duvarını birbirine bağlayan kanallardır. Fistüller, bağırsakları mesane (enterovesikal), deri (enterokütanöz), barsak (enteroenterik) ve vajinaya (enterovajinal) bağlar. CH hastalarının populasyon tabanlı bir çalışmasında sırasıyla 10 ve 20 yıl sonra bir fistül gelişme riski %33-%50'dir (64). Hastaların %45 kadarında CH tanısı konmadan önce fistül gelişir (65). Fistülün klinik bulgusu, hastalıklı bağırsak segmentine komşu bölgeye bağlıdır. Enteroenterik fistüller asemptomatik olabilir veya palpe edilebilir bir kitle olarak mevcut olabilir. Enterovesikal fistüller sıklıkla çoklu organizmalara bağlı yineleyen idrar yolu enfeksiyonlarına ve pnömatüriye yol açar. Retroperitone fistüller hidronefroz ile psoas apselerine veya üreteral tıkanıklığa neden olabilir. Enterovajinal fistüllerde vajinadan gaz veya dışkı gelebilir. Enterokütanöz fistüller bağırsak içeriğinin cildin yüzeyinden akmasına neden olabilir.

Flegmon/apse - Tüm sinüs yolları fistüllere yol açmaz. Sinüs yolları flegmon, bakteriyel enfeksiyon bulunmayan ve fizik muayenede palpe edilebilen duvarlı bir inflamatuvar kitle olarak ortaya çıkabilir. İleal tutulumda sağ alt kadrandaki bir kitle olarak ortaya çıkar. Bazı sinüs yolları apse oluşumuna ve ateş, karın ağrısı ve hassasiyet ile lokalize peritonitin akut bir görünümüne neden olur. Apse perforasyonuna bağlı yaygın peritonit, CH'ın nadir ancak bilinen bir komplikasyonudur.

Perianal hastalık - Perianal hastalıkla ilgili semptomlar ve bulgular CH'nın üçte birinden fazlasında görülür ve klinik tabloya hakim olabilir. Bunlara perianal ağrı ve skin tag, anal fissürler, perirektal apseler ve anorektal fistüller dahildir.

Malabsorbsiyon - Safra asitleri normal olarak distal ileumdaki spesifik reseptörler tarafından emilir. Safra tuzu malabsorpsiyonu, 50- 60 cm'den fazla terminal ileum hastalığında veya rezeke edildiğinde ortaya çıkar. Emilmeyen safra tuzları kolona girerek bir sekretuar veya "safra tuzu" ishaline sebep olurlar. Artan sentez ile safra tuzlarının kaybını kısmen dengelemeye çalışılır. Bununla birlikte, hastalığa bağlı olarak veya terminal ileumun 100 cm'den daha fazla rezeksiyonu ile yetersizlik meydana gelir, bu da safra tuzu havuzunun tükenmesine ve yağ malabsorbsiyonuna yol açar. Böylece, kolonik su ve elektrolit emiliminde safra asitlerinin etkileri ile ilgili olarak sulu bir diyare olabilir. Miçel yapısında olan safra asitlerinin konsantrasyonu bozulduğundan, yağ absorpsiyonunun bozulması ile olan steatore daha şiddetli safra asidi malabsorpsiyonu derecesi ile mümkündür. Steatore, ince barsak striktürlerinden, enterokolonik fistüllerden ve geniş jejunal hastalıktan kaynaklanan bakteri üremesinden de kaynaklanabilir. Steatore ciddi malnütrisyona, pıhtılaşma anormalliklerine, osteomalaziye, hipokalsemiye hatta tetaniye neden olabilir.

Diğer gastrointestinal tutulum - CH'daki diğer gastrointestinal tutulum yerlerinin klinik bulguları değişken ve seyrek. Örnekler şunlardır: Ağız ve diş etlerinde aftöz ülser veya ağrı ile şiddetli oral tutulum ortaya çıkabilir. Odinofaji ve disfaji ile özefageal tutulum ortaya çıkabilir. Hastaların %15'ine kadar görülen gastroduodenal CH, üst karın ağrısı ve gastrik çıkış obstrüksiyonu semptomları ile ortaya çıkabilir (66). Safra asidinin yapısında kolesterol oranı azalmasından dolayı safranin daha litojenik olması ve bilirubin metabolizmasındaki anormallikler pigment taşları yapısında safra taşlarına sebep olabilir (67).

Sistemik semptomlar - Yorulma, CH'nın ortak bir özelliğidir. Bağırsak tıkanıklığı olan hastalar yemek yemediğinde kendilerini daha iyi hissedecekleri için ağırlık kaybı oral alımın azalmasına bağlıdır. Kilo kaybı emilim yetersizliği ile ilişkili olabilir. Ateş daha az sıklıkta görülür ve inflamatuvar sürecin kendisinden kaynaklanıyor olabilir veya batın içi bir perforasyonun sonucu olabilir.

Ekstraintestinal bulgular - CH ve ÜK, hastalık aktivitesine bağlı olarak çeşitli ekstraintestinal bulguları içerir (64). Kolonik tutulumla daha sık görülen bu bulgular şunları içerir:

- **Artrit veya artropati** - Sinovyal destrüksiyon bulunmayan hastaların yaklaşık % 20'sinde öncelikle büyük eklemleri tutan artrit en sık görülen ekstra bağırsak belirtisidir. Sakroiliit veya ankilozan spondilit gibi aksiyal tutulumlu artrit de ortaya çıkabilir.

- **Göz tutulumu** - Hastaların yaklaşık %5'inde göz bulguları üveit, irit ve episklerit olabilir.

- **Deri hastalıkları** - Dermatolojik bulgular hastaların yaklaşık % 10'unda görülür ve eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum görülebilir.

- **Primer sklerozan kolanjit** - Bu tipik olarak, serum alkale fosfataz veya gamma-glutamil transpeptidaz konsantrasyonunda yükselme olan hastaların yaklaşık % 5'inde görülür.

- **İkincil amiloidoz** -Çok seyrek olmakla birlikte renal yetmezliğe ve diğer organ sistem tutulumlarına neden olabilir (68).

- Hiper-koagülabilite sonucu oluşan **venöz ve arteriyel tromboembolizm** görülebilir.

- **Renal taşlar** - Kalsiyum oksalat ve ürik asit böbrek taşları; steatore ve diyare kaynaklı olabilir. Ürik asit taşları dehidratasyon ve metabolik asidozdan kaynaklanabilir.

- Glukokortikoid kullanımı ve vitamin D ve kalsiyum emiliminde bozulma ile ilişkili kemik kaybı ve **osteoporoz** ortaya çıkabilir (69).

- **Vitamin B₁₂ eksikliği** – B₁₂ vitamini distal ileumun 50-60 cm arasında absorbe edildiğinden şiddetli ileal hastalığa bağlı pernisiyöz anemiye benzer klinik bir tablo ortaya çıkabilir (70) .

● **Pulmoner tutulum** - Bronşektazi, kronik bronşit, interstisyel akciğer hastalığı, organize pnömoni olan bronşiolitis obliterans, sarkoidoz, akciğer nodülleri, eozinofili sendromu ile pulmoner infiltratlar, serozit ve pulmoner emboli görülebilir.

Ayırıcı tanı - CH ile ilişkili geniş ayırıcı tanı, tutulum yerine ve klinik tablonun kronikleşmesine göre değişir. Birçok hastada, CH'ın erken semptomları hafif ve nonspesifiktir. Ayırıcı tanıda İBS, laktoz intöleransı, enfeksiyöz kolit ve ÜK düşünülebilir.

İrritabl bağırsak sendromu - İBS, organik bir neden bulunmaması halinde kronik karın ağrısı ve değişen bağırsak alışkanlıkları ile karakterizedir.

Laktoz intöleransı - Laktoz içeren gıdalara (öncelikli olarak süt ürünleri) karşı toleranssızlık yaygın bir sorundur ve tanı sıklıkla başlangıçta CH ile karıştırılmaktadır. Laktoz intöleransının klinik semptomları ishal, karın ağrısı ve süt veya sütü içeren ürünlerin yenmesi sonrasında ortaya çıkar.

Enfeksiyöz kolit - Diyare (özellikle akut semptomlar) ile başvuran hastalarda, Shigella, Salmonella, Campylobacter, Escherichia coli O157: H, Yersinia, parazitler ve amebiaz dahil enfeksiyonlar ekarte edilmelidir. Clostridium difficile enfeksiyonu özellikle son zamanlarda antibiyotik tedavisi gören hastalarda düşünülmelidir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu CH'nı taklit edebilir. Çoğu hastada bu ajanlar için bir dışkı örneği alınmalıdır; Ayrıca bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda CMV için dokudan alınan endoskopik biyopsi analiz edilmelidir.

Esas olarak ince bağırsak tutulumu olan CH hastalarında, Yersinia ileiti klinik olarak ayırt edilemeyen akut bir ileite neden olabilir. Tüberküloz ve amebiaz, ileum ve çekum tutulumlu CH'ı taklit edebilir. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (Neisseria gonorrhoeae ve Chlamydia trachomatis) rektal lezyonlara ve CH'a benzeyen perianal fistüllere neden olabilir.

2.5.2. Ülseratif Kolit

ÜK, kronik kolon mukozal tabakasında sınırlı inflamasyon ile karakterizedir. Genellikle rektum tutulur ve kolonun diğer kısımlarını da kapsayacak şekilde proksimale doğru devamlı bir şekilde uzayabilir.

Kolit – ÜK’lı hastalar genellikle kanlı diyare ile kendini gösterir. Dışkılama miktarı rektal inflamasyon sonucu sıklıkla hacimce azdır. İlişkili semptomlar kolik karın ağrısı, aciliyet, tenezzus ve dışkı inkontinans şeklindedir (71). Başta distal hastalığı olan hastalarda sıklıkla kan ve mukuslu dışkılama ile birlikte kabızlık eşlik edebilir. Belirtilerin başlangıcı genellikle kademelidir ve belirtiler birkaç haftada ilerleyici olur. Rektal kanama; semptomların öncesinde haftalar ya da aylar önce meydana geldiğinde kendini sınırlayan bir olay olabilir. Belirtilerin şiddeti; günde dört veya daha az kanlı veya kansız dışkılamanın olduğu hafif hastalıktan, şiddetli kramp ve sürekli kanama ile günde 10'dan fazla dışkılamanın olduğu ağır hastalığa kadar değişebilir (71).

Hastalar ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlara sahip olabilirler. Hastalar kan kaybı, kronik hastalık anemi, otoimmün hemolitik anemi veya demir eksikliğine bağlı anemi nedeniyle dispne ve çarpıntı şikayetlerine sahip olabilirler. Sistemik semptomların varlığı ve şiddeti, bağırsak hastalığının klinik şiddetine bağlıdır. Özellikle hafif hastalıkta fizik muayene sıklıkla normaldir. Orta-şiddetli ÜK’lı hastalarda palpasyonda abdominal hassasiyet, ateş, hipotansiyon, taşikardi ve solukluk olabilir. Rektal muayene kanama bulgularını ortaya koyabilir. Uzun süre diyare semptomu olan hastalarda, kas kaybı, subkutan yağ kaybı, kilo kaybı ve malnütrisyonu bağlı periferik ödem bulguları olabilir.

Hastalık Ciddiyeti – ÜK’lı hastalarda hastalığın ciddiyeti, klinik yönetimi açısından önemlidir. Hastalık aktivitesinin ciddiyeti, klinik hastalık aktivite indeksi kullanılarak objektif olarak ölçülebilir (Tablo 2). Montreal sınıflamasına göre ÜK şiddeti; diyarenin sıklığı, şiddeti, sistemik semptomların ve laboratuvar anormalliklerinin varlığına bağlı olarak hafif, orta ve şiddetli olarak belirlenir (72).

●**Hafif** - Hafif klinik hastalığı olan hastalarda, kanlı veya kan olmaksızın günde dört veya daha az dışkılama vardır, sistemik toksisite bulgusu yoktur ve normal

bir eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) vardır. Hafif ağrı, tenezzus ve kabızlık dönemleri de yaygındır, ancak şiddetli karın ağrısı, bol kanama, ateş ve kilo kaybı hafif hastalık spektrumunun bir parçası değildir.

- **Orta** - Orta derecede klinik hastalığı olan hastalarda cıvık, kanlı dışkılama (günde > 4), kan transfüzyonu gerektirmeyen hafif anemi ve şiddetli olmayan karın ağrısı bulunur. Hastalarda düşük dereceli ateş de dahil olmak üzere en az sistemik toksisite belirtileri görülür. Yeterli beslenme genellikle korunur ve kilo kaybı orta dereceli klinik hastalık ile ilişkili değildir.

- **Şiddetli**- Şiddetli klinik tablosu olan hastalarda tipik olarak ateş (sıcaklık ≥ 37.5 °C), taşikardi (Nb ≥ 90 /dk) ile kanıtlanan ağır kramplar ve sistemik toksisite bulguları ile kan kaybı (günde ≥ 6) anemi (hemoglobin < 10.5 g/dL) veya yüksek bir ESR (≥ 30 mm/h). Hastalar hızlı kilo kaybına sahip olabilirler.

ÜK'lı hastaların çoğunda, başlangıçta hafif derecede bir inflamasyon bulunur; hastaların yaklaşık % 27'sinde orta şiddette hastalık vardır ve % 1'inde hastalığın ortaya çıkmasında şiddetli hastalık vardır (73).

Akut komplikasyonlar;

- **Ağır kanama** - Hastaların %10'unda kanama ciddi olabilir. Masif kanamalar, hastalık seyrinde ÜK olan hastaların %3'ü kadarında ortaya çıkar ve acil kolektomi gerektirir.

- **Fulminan kolit ve toksik megakolon** – ÜK'lı hastalarda, günde 10'dan fazla dışkılama, sürekli kanama, karın ağrısı, ateş ve anoreksi de dahil olmak üzere akut şiddetli toksik semptomlar gelişebilir. Enflamatuar süreç mukozanın ötesine geçerek kolonun kas tabakalarını içine alması nedeniyle, fulminan koliti olan hastalarda toksik megakolon gelişme riski yüksektir. Toksik megakolon, kolon çapı ≥ 6 cm veya çekal çap > 9 cm. olması ve sistemik toksisite varlığı ile karakterizedir (74).

- **Perforasyon** - Kolonun perforasyonu en sık toksik megakolonun bir sonucu olarak ortaya çıkar. ÜK'lı hastalarda peritonit ile perforasyon, %50 mortalite ile ilişkilendirilmiştir (75).

Ekstraintestinal belirtiler – ÜK öncelikli olarak bağırsakları etkilemekle birlikte, diğer organ sistemlerinde görülen bulgularla da ilişkilidir. İBH olan hastaların %10'dan daha azında başlangıçta ekstraintestinal bir bulgu olmakla birlikte, hastaların %25'inde yaşam boyu görülmektedir (76). Primer sklerozan kolanjit (PSK) ve ankilozan spondilit dışındaki ekstraintestinal bulgular kolitin klinik seyrini takip etme eğilimindedir.

- **Kas-iskelet sistemi** - Artrit İBH'nın sık görülen ekstraintestinal bulgusudur. İBH hem öncelikle büyük eklemleri içeren eroziv olmayan periferik artrit, hem de ankilozan spondilit ile ilişkilidir. İBH'nın diğer kas-iskelet sistemi bulguları osteoporoz, osteopeni ve osteonekrozdur.

- **Göz** -İBH'nın en sık göz bulguları üveit ve episklerittir. Sklerit, irit ve konjunktivit, İBH ile ilişkili bulunmuştur.

- **Deri** - İBH ile ilişkili en sık görülen cilt lezyonları eritema nodozum ve piyoderma gangrenozumdur.

- **Hepatobiliyer** -PSK, yağlı karaciğer ve otoimmün karaciğer hastalığı İBH ile ilişkilendirilmiştir. PSK'sı olan hastalar genellikle asemptomatiktir ve sadece serum alkalin fosfataz konsantrasyonunda izole bir artış ile tanımlanır. Hastalar yorgunluk, pruritus, ateş, titreme, gece terlemesi ve sağ üst kadranda ağrısı ile başvurabilir.

- **Hematopoetik / pıhtılaşma** - İBH olan hastalar hem venöz hem de arteriyel tromboemboli için yüksek risk altındadır (77). Otoimmün hemolitik anemi, İBH ile ilişkilendirilmiştir. Anemi bulunan hastalar asemptomatik olabilir veya dispne, yorgunluk ve çarpıntı gibi nonspesifik semptomlara sahip olabilir.

- **Akciğer** – İBH'nın pulmoner komplikasyonları nadir de olsa havayolu inflamasyonu, parankimal akciğer hastalığı, serozit ve tromboembolik hastalıkları içerir.

2.6. İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tanısı

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

2.6.1.Laboratuvar

İBH'da laboratuvar bulguları, non-invaziv bir yolla hastalığın tanımlanması, hastalık aktivite derecesinin belirlenmesi, hastalığın seyrinin tahmin edilmesi ve tedaviye yanıtın takibinde yardımcı olmaktadır. İnflamatuvar barsak hastalığındaki laboratuvar belirteçleri, akut faz proteinleri, fekal ve serolojik belirteçlerdir.

- **C-Reaktif Protein (CRP):** İBH'lı hastalarda yüksek CRP seviyeleri gözlemlenmekte ve genellikle CH'da ÜK'dan daha yüksek saptanmaktadır. CRP seviyelerinin CH aktivitesi ile korele olduğu bildirilmiştir (80). Bazı çalışmalar artmış CRP düzeylerinin CH'lı hastalarda nüks riskini öngördüğünü ileri sürmektedir (81). Tedavi altında CRP takibi, başlangıçta yükseldiği hastalarda yararlıdır. Tedavide CRP'nin normal değere gelmesi, anti-inflamatuvar tedavinin etkinliğini gösterir (82) .

- **Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH):** İnflamatuvar barsak hastalığında akut faz cevabının plazma proteinlerinde oluşturduğu değişimin hızlı ve kabaca ölçümünü sağlar. İlk 24 saatten sonra tekrarlanan sedimentasyon ölçümleri akut faz cevabının güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

- **Lökosit ve Trombosit Sayısı:** Akut faz yanıtının bir parçası olarak lökositoz görülebilir. Lökositoz İBH için spesifik bir bulgu değildir; stres ve diğer inflamasyon durumlarında da saptanabilir. Aynı zamanda İBH'nın tedavisinde kullanılan

glukokortikoidler ve immünsüpresor ajanlar lökosit sayısını etkileyebilir. İnflamasyonda trombosit sayısında artış görülmektedir.

• **Albumin ve Diğer Akut Faz Reaktanları:** Albümin negatif akut faz reaktanıdır, inflamasyonda düşük seviyelerde saptanır. Malabsorpsiyon ve malnutrisyon da albumin düzeyinin düşmesine neden olmaktadır. Sialik asid, α 1 asid glikoprotein, fibrinojen, laktoferrin, β 2 mikroglobulin, serum amiloid A, α 2 globulin, α 1 antitripsin ile ilgili yapılmış çalışmalarda İBH'da kullanımlarının CRP'ye üstünlüğü gösterilememiştir (83).

2.6.2. Serolojik Belirteçler

ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies) klasik olarak vaskülitlerde, özellikle de Wegener granülomatozisde tanı, izlem ve prognostik amaçla kullanılan bir belirteçtir. İndirekt immüno Floresans ile 3 tip boyanma paterni gözlenir: 1) s-ANCA: Benekli patern 2) c-ANCA: Sitoplazmik granüler patern 3) p-ANCA: Perinükleer/atipik patern. İBH'da en sık görülen p-ANCA paternidir. ÜK hastalarında %20-85 pozitif saptanırken, CH'da bu oran %2-28'dir (84). ASCA (Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies) Saccharomyces cerevisiae'nin hücre duvarı komponentine karşı oluşan antikordur. Crohn hastalarının %39-69'unda, ÜK hastalarının ise % 5-15 inde bulunur (85). Anti-OMP C (Antibody to Outer Membrane Protein) E.Coli'nin dış membranporin C transport proteinine karşı gelişen antikordur. Crohn hastalarının %55'inde bulunur (86). ASCA negatif Crohn hastalarının tanısında yol göstericidir. Anti-I2 (Antibodies to P.flourences-associated sequence I-2) saptanması ince barsaktaki perforan hastalıkla uyumluluk gösterir. I2'ye karşı IgA seroreaktivitesi CH'da %30-50, ÜK'da %10, indetermine kolitte %36-42, diğer inflamatuvar gastrointestinal hastalıklarda %19 oranında bulunmuştur (87).

Dışkı tetkikleri - Dışkıda kalprotektin veya laktoferrin testleri bağırsak inflamasyonlu hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir, ancak klinik uygulamada rutin olarak kullanılmaz (88). 670 erişkin hasta ile yapılan altı çalışmayı içeren bir meta-analizde, dışkıda kalprotektinin varlığı, İBH'lı hastaların saptanmasında sensitivitesi %93 ve spesifitesi olarak %96'dır (89).

Genetik test- NOD2 / CARD15 proteinini kodlayan IBD 1 geni için klinik genetik test henüz önerilmemektedir. NOD2/CARD15 mutasyonları CH'lı hastaların az bir kısmında mevcuttur ve sıkı Mendel tarzında kalıtsal değildir (90). Tanı için NOD2 mutasyonlarının varlığı gerekli değildir ve yokluğu CH'ı ekarte etmez.

2.6.3. Endoskopik Patoloji

İBH' da endoskopik incelemeler; tanı, ayırıcı tanı, hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi, displazi ve kanser gelişiminin saptanmasında en değerli araçtır. Ayrıca biyopsi alınmasında ve polipektomi ile striktürlerin dilatasyonu gibi tedavi amacıyla da kullanılmaktadır. ÜK'nın en erken endoskopik bulguları normalde rektal mukozada görülen ince vasküler paternin kaybı ve diffüz eritem gelişmesidir. Eriteme sıklıkla mukozal ödem de eşlik eder. Mukoza granüler olabilir ve kolonoskop dokunduğunda kolaylıkla kanar. Hastalık şiddeti arttığında, mukozaya herhangi bir müdahaleye gerek olmadan kendiliğinden kanar, yüzeysel küçük ülserasyonlar görülür ve kolonda haustrasyon kaybı ve pseudopolipler görülür. İnflamasyon rektumda başlar, aralıksız olarak proksimale uzanır, arada tutulmamış sağlam barsak alanları içermez. Boylu boyunca tüm mukozada inflamasyon görülür (91).

CH'da ise endoskopik olarak birden çok, birkaç milimetre çapında, etrafı ödemli dokunun ince kırmızı bir halesi ile çevrili küçük aftöz ülserler görülür. Barsak eksenine paralel ve dik yerleşen ülserler, normal mukozaya adacıklarını sararak kaldırımı taşı görünümünü oluştururlar. Derin, geniş ve penetran ülserler normal görünümlü mukozaya ile çevrili olabilirler.

CH'da tutulan alanlar arasında skip area (atlama segmentleri) denilen inflamasyon görülmeyen tamamen normal barsak segmentleri vardır. Rektum tutulumu CH'da şart değildir. CH tutulum yerlerine göre, terminal ileumun tutulduğu ileit, terminal ileum ve kolon segmentleri tutulduğunda ileokolit ve sadece kolon tutulduğunda kolit olarak adlandırılır. CH'da tüm gastrointestinal sistem tutulabileceği için üst gastrointestinal sistem endoskopik muayenesi de yapılmalıdır (92).

2.6.4.Radyografik yöntemler

CH'da ince bağırsaktaki erken radyolojik bulgular kalınlaşmış pililer ve aftöz ülserlerdir. Boyuna ve enine oluşan ülserler nedeniyle oluşan 'kaldırım taşı' görünümü en sık ince bağırsak tutulumunda görülür. Daha ileri hastalıkta; striktürler, fistüller, inflamatuvar kitleler ve abseler ortaya çıkabilir. Kolonik CH'nın en erken makroskopik bulgusu aftöz ülserlerdir. Bu küçük ülserler sıklıkla multipldir ve arada kalan mukoza ile birbirinden ayrılmışlardır. Hastalık ilerledikçe aftöz ülserler genişler, derinleşir ve bazen bir diğeri ile birleşerek longitudinal yıldız şeklinde, yaygın ve lineer ülserleri oluştururlar.

CH'ın transmural inflamasyonu lümen çapını daraltır ve genişleme yeteneğini sınırlar. Ülserler derine doğru ilerledikçe fistül oluşumuna yol açarlar. Radyografide görülen 'ip işareti' çepeçevre uzun inflamasyon ve fibrozis alanlarını gösterir ve lümenal daralmaya neden olur.

BT enterografi, ince bağırsağın ve lümenin görüntülenmesini sağlamak için multidedektör BT'nin düzeltilmiş uzaysal ve mekânsal rezolüsyonu ile büyük volümlerde alınan nötral enterik kontrast maddenin bir kombinasyonudur. CH'ın fistül ve abse gibi ekstraintestinal komplikasyonlarının ortaya çıkarılmasında kullanılan rutin BT'den farklı olarak BT enterografi mural aşırı genişleme, tabakalaşma ve kalınlaşma, vasa rektaların dolgunluğu ve perienterik inflamatuvar değişiklikleri göstererek CH ile ilişkili ince bağırsak inflamasyonunu açıkça tanımlar. BT enterografi, kuşku CH ve onun komplikasyonlarının değerlendirilmesinde birinci basamak test olmaktadır. MRG, perirektal abseler gibi pelvik lezyonların gösterilmesinde üstünlük sağlayabilir.

ÜK'nın en erken radyolojik bulgusu tek kontrast baryumlu grafilerde görülen ince mukozal granüleritedir. Şiddetin artışı ile birlikte mukoza kalınlaşır ve yüzeysel ülserler görülür. Derin ülserler 'yaka düğmesi' ülserleri şeklinde belirebilir ki bu ülserlerin mukozaya penetre olduğunu gösterir. Hafif hastalıkta haustral pililer normal olabilir fakat aktivite ilerledikçe ödemli ve kalın hale gelirler. Haustrasyon kaybı özellikle uzun süren hastalıkta oluşabilir. Ek olarak kolon kısalır ve daralır. Kolondaki polipler postinflamatuvar polipler veya psödopolipler, adenomatöz polip yada karsinom olabilir.

ÜK tanısında BT taraması endoskopi ve baryumlu grafi kadar yardımcı değildir ancak hafif duvar kalınlığı (<1.5 cm), homojen olmayan duvar dansitesi, ince bağırsakta kalınlaşma olmaması, perirektal ve presakral yağ artışı, rektumda hedef görünümü ve lenfadenopati tipik bulgularıdır.

2.7.Hastalık Aktivitesi

CH'da tedavide etkinliği değerlendirebilmek, tedavi öncesi hastalık ciddiyetini ve tedavi sonrası düzelme oranlarının standart şekilde değerlendirilip yorumlanabilmesi için Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CAI) oluşturulmuştur (Tablo 1). Elde edilen rakam 150 ve altında ise remisyondan, 150-220 arasındaysa hafif şiddetteki hastalıktan, 220-450 arasındaysa orta şiddette hastalıktan, 450'den büyükse ağır hastalık varlığından bahsedilir (78) .

Tablo 1. Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CAI)

Klinik veya laboratuvar değişkenleri	Faktör ağırlık katsayısı
Yedi gün boyunca her bir gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	x2
Yedi gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arası)	x5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0: iyi; 4: çok kötü)	x7
Komplikasyon varlığı Artralji veya artrit, Üveit, irititis Eritema nodosum, piyoderma gangrenosum, ülser Anal fissür, fistül ya da abse Diğer intestinal fistüller Ateş	x20
İshal nedeni ile loperamid veya opiat alımı	x30
Abdominal kitle varlığı (0:yok; 2:şüpheli; 5:kesin)	x10
Hematokrit (erkek için <%47 kadın için <%42)	x6
Hasta kilosundaki standart sapma	x1

ÜK'da hastalık aktivitesinin belirlenmesinde klinik ve endoskopik aktivite kriterleri kullanılır. Truelove-Witts ülseratif kolit için kullanılabilen klinik aktivite skorlarından biridir (Tablo 2). Endoskopik aktivite skoru olan Rachmilewitz

indeksinin değerlendirilmesinde toplam skor <4 ise remisyon, ≥ 4 ise aktif hastalık kabul edilir (79) (Tablo 3).

Tablo 2. Ülseratif kolitte Truelove-Witts aktivite skoru

Aktivite	Hafif	Orta	Ağır
Günlük kanlı dışkılama sayısı	<4	4-6	>6
Vücut sıcaklığı (°C)	<37.5	≤ 37.8	>37.8
Nabız (dk)	<90	90	>90
Hb (gr/dL)	>11.5	11.5	<10.5
ESH (mm/s)	20	20-30	30

Tablo 3. Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi

Endoskopik bulgular	skor
Granülasyon	Yok 0 Var 2
Vaskülarite	Normal 0 Azalmış 1 Kaybolmuş 2
Frajilite	Yok 0 Dokunmakla 2 Spontan 4
Mukozal hasar (mukus, fibrin, eksuda, erezyon, ülser)	Yok 0 Hafif 2 Belirgin 4

2.8.Kanser riski

CH anüs ve deri skuamöz hücreli karsinom, duodenal neoplazi, testiküler kanser, lösemi ve çeşitli diğer kanserlerde insidansındaki artış bildirilmiştir ancak bu çalışmaların gücü bilinmemektedir (93). İBH için tiopürin grubu ilaç alan hastalarda lenfoproliferatif hastalık gelişme riski artar (94). Tümör nekroz faktörü alfaya (TNF - α) karşı biyolojik ajan alan hastalarda lenfoma riskinin analizleri, bu hastaların

çoğunda immüno-supressif ajanlar birlikte kullanıldığında karışıklığa neden olur. Hem immüno-modülatör hem de bir anti-TNF ajanın birlikte alınmasının, tek başına immünomodülatörlerle tedavi edilenlere göre Hodgkin dışı lenfoma riskini arttırıp arttırmadığı açık değildir (95,96). Bununla birlikte, hepatosplenik T hücre lenfoması, çoğunlukla anti-TNF ve azatioprin kombinasyonu alan genç erkek hastalarda görülmektedir (96).

2.9. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tedavisi

2.9.1. Medikal tedavi

•Aminosalisilatlar

Bağırsak lümeninde topikal anti-inflamatuvar gibi etki eden 5-aminosalisilatlar (5-ASA), hafif-orta derecedeki ÜK’da kullanılır. CH tedavisinde ise küçük bir rolü vardır. Sulfasalazine, sulfapiridin ve 5-ASA bileşenidir. İlacın anti-inflamatuvar etkinliğinden sorumlu olan 5-ASA’dır. Sulfapiridin ise 5-ASA’nın kolona ulaşmasını sağlayan bir taşıyıcıdır. 5-ASA’nın diğer oral preparatlarında, bağırsağa ulaşmak için farklı mekanizmalar kullanılmaktadır. Mesalamin bağırsakta pH bağımlı olarak salınırken, sulfalazine, olsalazine ve balsalazine, 5-ASA ve öncü ilaç arasındaki kovalan bağın bakteriler tarafından parçalanması sonucu salınır. Rektum ve sigmoid kolonun hastalığı için, 5-ASA supozituar ve lavman formları da mevcuttur. 5-ASA’ya bağlı yan etkiler nadirdir. Bunlar bulantı, dispepsi, saç dökülmesi, baş ağrısı, ishalde artış ve hipersensitivite reaksiyonlarıdır (97).

•Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin başlıca kullanım alanı ÜK ve CH’nın akut ataklarıdır. Oral kortikosteroidler hafif ve orta şiddette hastalıkta kullanılabilir olup, parenteral tedavi orta ve ağır şiddette hastalık için saklanmalıdır. İleumda Ph bağımlı salınımı olan enterik kaplı budenosid, yüksek topikal etkinlik ve düşük sistemik biyoyararlanım (%10) olan oral bir kortikosteroiddir. Enterik kaplı budenosid hafif ve orta şiddetteki aktif CH’nın tedavisinde endikedir (98). Prednison ve metilprednisolon gibi oral

kortikosteroidler, orta ve ağır şiddetteki CH'da 40-60 mg /gün başlangıç dozlarında kullanılırlar. İntravenöz metilprednisolon şiddetli hastalıkta 40-60 mg/gün dozunda kullanılır. Birçok yan etkisi olduğundan, sistemik kortikosteroidler ile idame tedavisi önerilmemektedir.

●İmmünmodülatörler

Orta ve ağır şiddetteki CH veya ÜK'da veya 5-ASA tedavisine rağmen semptomatik kalan hastalarda Azatiopürin (AZA) ve 6-Merkaptopürin (6-MP) kullanılabilen ilaçlardır (99). Lenfositlerin proliferasyonunu engelleyip, T hücre fonksiyonlarını süprese ettikleri için direkt anti-inflamatuvar etkiye sahiptirler. Ancak klinik etkileri 2-3 aylık kullanımı takiben ortaya çıkmaktadır. Kullanım şekli 6-MP için 1.0-1.5 mg/kg/gün ve AZA için 2.0-2.5 mg/kg/gün olarak kabul edilmektedir (77). Metotreksat (MTX) immünmodülatör tedaviyi tolere edemeyen veya artropati bulgularının eşlik ettiği hastalarda kullanılabilecek tedavi seçeneğidir. Tedaviye 25 mg/hafta İM olarak başlanır. Tedaviye cevap ortalama 3. ayda ortaya çıkmaktadır. İlaç etkisi ortaya çıktıktan sonra beraberinde kullanılan kortikosteroidin dozu azaltılarak kesilir ve MTX 15-25 mg/hafta idame tedaviye geçilir (100).

●Antibiyotikler

İBH tedavisinin antibiyotik tedavisi septik komplikasyonlarda, bakteriyel aşırı çoğalma durumlarında ve perianal hastalık varlığında uygulanması önerilmektedir (101). Bu amaçla İBH'da tercih edilen antibiyotikler metronidazol ve siprofloksasindir. Metronidazol (10-20 mg/kg/gün, 4-8 hafta), ciprofloksasin (500 mg, günde 2 kez, 4-8 hafta) veya ikisi beraber, perianal fissür ve fistül için primer başlangıç tedavileridir. Ayrıca metronidazol kolonik CH'da ilave tedavi olabilir.

●Biyolojik ajanlar

●Anti- tümör nekrozis faktör- α ajanları

İnfliksimab(İNF), TNF- α antagonisti olan şimerik (fare/insan) bir monoklonal antikordur. Orta-aktif CH, fistülizan CH ve konvansiyonel tedaviye refrakter olan orta-ağır şiddetteki ÜK'lı hastaların tedavisinde etkilidir (102). İNF 5 mg/kg olarak infüzyonla verilir. 0, 2 ve 6. haftalarda yapılan indüksiyon periyodundan sonra her 8 haftada bir tekrarlanan idame tedavisine geçilir. Adalimumab(ADA) ve Sertolizumab pegol konvansiyonel tedaviye refrakter olan orta-ağır şiddetteki CH'ın tedavisinde kabul görmüştür. ADA başlangıç dozu 160 mg SC, iki hafta sonra 80 mg SC ve iki hafta sonra 40 mg SC kullanılır. İdame tedavide 2 haftada bir 40 mg SC uygulanır. Certalizumab pegol de indüksiyon dozu olarak 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg SC, idame tedavide 4 haftada bir 400 mg'dır.

●Antiadezyon Molekülleri

Alfa-4 integrine karşı oluşan insan monoklonal antikorlarıdır. Uygulama amacı lökosit adezyonunu inhibe etmek ve lökositlerin inflame dokuya migrasyonunu engellemektir. Natalizumab konvansiyonel tedaviye refrakter olan orta-ağır şiddetteki CH tedavisinde kullanılabilir, fakat progresif multifokal lökoensefalopati riski olduğundan kullanımı konusunda çok katı kurallar mevcuttur.

●Vedolizumab

Humanize bir anti-alfa-4-beta-7 integrin monoklonal antikordur. Anti-TNF tedavisine bir alternatif olarak, orta derecede şiddetli, fistül olmayan CH hastalarında sahip hastalara vedolizumab kullanılabilir (103).

●Anti-IL-12/23 antikoru

Ustekinumab; T hücreleri, NK hücreler ve antijen sunan hücreler üzerindeki bu sitokinlerin reseptörlerini inhibe ederek IL-12 ve IL-23'ün biyolojik aktivitesini bloke eden bir insan IgG monoklonal antikorudur. Ustekinumab konvansiyonel tedavinin başarısız olduğu (glukokortikoidler, immünosüpresif ajanlar ya da TNF-alfa antagonistleri) orta-şiddetli aktif CH'da kullanılmak üzere Eylül 2016'da Birleşik Devletler FDA tarafından onaylanmıştır (104).

2.9.2.Cerrahi tedavi

CH'da cerrahi tedavi, hastalığı tedavi etmez, komplikasyonların giderilmesi amacıyla başvurulur. Obstrüksiyon, abse, fistül ve perforasyon durumunda başvurulur. Tıbbi tedaviye yanıtız ve sürekli kortikosteroid kullanması gereken hastalarda da semptomları kontrol etmek amacıyla başvurulur (105). ÜK'da acil olarak toksik megakolon ve perforasyon durumlarında uygulanır. Elektif olarak da tıbbi tedaviye yanıt vermeyen veya yüksek doz kortikosteroid tedavi gerektiren hastalarda uygulanır (106).

2.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Anemi

İBH'da anemi sık görülen ekstraintestinal bir komplikasyondur (107). Anemi, genel olarak hemoglobin düzeyinin azalması şeklinde tanımlanır. Anemi ile ilgili birçok referans aralığı kullanılmakla birlikte, Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre anemi; hemoglobin düzeyinin, 15 yaşın üstünde erkekte 13 g/dL'nin altında, 15 yaşın üstünde ve gebe olmayan kadında 12 g/dL'nin altında, gebelerde ise 11 g/dL'nin altında olmasıdır (108). Hemoglobin konsantrasyonun normal değerleri erkeklerde 13-17 g/dL, kadınlarda ise 12-16 g/dL olarak kabul edilir (108). İBH tanılı hastalarda anemi sıklığı literatüre bakıldığında %6-74 arasında değişmektedir (2,3). İBH'da anemi etyolojisinde vitamin B₁₂ ve folik asit eksikliği, ilaca bağılı kemik iliğı süpresyonu, MDS, hemolitik anemi gibi sebepler yer alsa da en sık olarak DEA ve KHA görülmektedir (109).

2.2.1.Demir Eksikliği Anemisi

İBH'da DEA temel olarak kronik intestinal kan kaybına, alım yetersizliğine ve emilim bozukluğuna bağlı olarak gelişir. Kronik intestinal kanamaya cevap olarak bağırsaktan demir absorpsiyonu arttırılsa da günlük kaybedilen demir miktarı emilen demir miktarından fazla olur ve negatif demir dengesi oluşur (17). İBH'da genel olarak demir emilimi normaldir, sadece duodenum ve üst jejunum tutulumu olan CH'nda demir emilimi azalır (110). Demir eksikliğinin sonucu olarak eritroblast gelişimi için gereken demir sağlanamaz, kırmızı hücre hemoglobinizasyonu bozulur. Kemik iliğinden mikrositik ve hipokromik kırmızı hücreler salınır. Hemoglobin düzeyindeki düşüş eritropoezi uyarır ve eritropoezin artması ile daha da artan demir ihtiyacı karşılanamaz. Sonuç olarak ineffectif eritropoez oluşur (17). DEA'nin klinik belirtileri halsizlik, yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı, baş ağrısı, baş dönmesi, klinik bulguları ise glossit, kaşık tırnak ve ağız köşesinde yaralardır.

Laboratuvar bulguları demir depoları tükendiğinde ve demir eksikliği hipokromi ve mikrositozla sonuçlandığı zaman gelişir. Ortalama eritrosit hacmi (MCV) (<80 fl, mikrositoz), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) (<28 pg, hipokromi) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) azalır. DEA'nin serum göstergeleri düşük ferritin, düşük demir, artmış total demir bağlama kapasitesi (TDBK), artmış eritrosit protoporfirini ve artmış transferrin bağlayan reseptörlerdir. Serum ferritini demir eksikliğini gösteren en güçlü testtir. Tanı için sınır değeri 12-15 ng/mL olarak belirlenmiştir (111). İBH'da anemi varlığında aktif inflamasyon sırasında ferritin akut faz reaktanı gibi davranıp yanlış yüksek bulunabilir. Transferin satürasyonu (serum demiri/serum demir bağlama kapasitesi x100) ise azalmıştır (<%16). Periferik yaymada ise hipokromi ve mikrositoz görülür.

2.2.2.Kronik Hastalık Anemisi

İBH'da anemi nedenleri arasında ikinci sırada KHA yer alır (27,30). KHA'de asıl sorun demirin retiküloendotelyal sistemde tutulması, biriktirilmesi ve eritroid öncüllerine sunulmamasıdır. Anemi derinliği, bağırsak inflamasyon durumu ve hastalık aktivitesi ile paralellik gösterir. Patogeneizde; inflamatuvar sitokinlerin direk etkisi, eritroid öncül hücrelere demir sunumunun azalması, eritropoetine yanıt

azalması, azalmış kemik iliği yanıtı ve eritrositlerin ömrünün azalması sorumlu tutulur. Özellikle son dekadda keşfedilen hepsidin peptidinin KHA' da çok önemli rolü olduğu görülmüştür. Hepsidin demirin bağırsaklardan emiliminde ve retiküloendotelyel sistemden salınımında ana rolü oynar (17,112). Hepsidin doğrudan ferroportine bağlanır. Ferroportin içeri alınır ve yıkılır böylece demirin hücre dışına çıkışı engellenmiş olur. İBH'da patogeneze sorumlu olan sitokin salınımının özellikle de IL-6'nın etkisi ile hepsidin sentezi artar. Artmış olan hepsidin sentezi ile demirin emilimi ve retiküloendotelyal sistemden salınımı bozulur (112,113). Özet olarak tüm bu mekanizmalarla KHA gelişir. Anemi genellikle orta ya da hafif derecedir. Genellikle eritrosit morfolojisi normokrom normositiktir. İleri olmayan hipokromi ve mikrositoz da görülebilir. Serum demir düzeyi düşük, TDBK normal veya azalmıştır. TS düzeyi genelde normal veya hafif azalmıştır. Serum ferritin düzeyi kronik inflamasyona bağlı artmıştır (17).

2.2.3.Vitamin B₁₂ ve Folat Eksikliği

İBH'da vitamin B₁₂ eksikliği özellikle CH'da kronik ileal inflamasyon veya ileum rezeksiyonu nedeniyle olur (114,115). Anemi yavaş geliştiğinden, hasta belirtileri tolere edebilir. Glossit, hazımsızlık, ishal ve zayıflama gözlenebilir. Nörolojik belirtiler hastaların ortalama %10'unda ve spinal kordun subakut kombine dejenerasyonu sonucu gelişir. Laboratuvar bulgularından, serum vitamin B₁₂ düzeyi <125 pg/ml'dir (116). Periferik yaymada makrositoz ve hipersegmente nötrofiller saptanır. Kemik iliğinde eritroblastlar megaloblastik karakterdedir.

Folat eksikliği, yetersiz alım, yetersiz emilim veya her ikisinin birlikteliği nedeniyle olur. İBH'da özellikle CH'da üst gastrointestinal sistem tutulumu durumunda emiliminde azalma olur. Ayrıca tedavide kullanılan sülfasalazin ve metotreksat da folat eksikliğine neden olabilir. Klinik belirtilerden anemi ve gastrointesinal sisteme ait belirtiler vitamin B₁₂ eksikliğine benzer ama daha belirgindir (114). Sinir sistemine ait belirti görülmez. Laboratuvar bulgularından, serum folik asit düzeyi 2,5 ng/mL'nin altındadır. Periferik yaymada makrositoz ve hipersegmente nötrofiller saptanır. Kemik iliğinde eritroblastlar megaloblastik karakterdedir.

2.2.4.Hemolitik Anemi

Hemolitik anemi, periferik kandaki eritrositlerin yaşam sürelerinin kısalması sonucu oluşur. İBH'da otoimmün hemolitik anemi (OİHA) veya 5-ASA tedavisine bağlı hemolitik anemi gelişir. Klinik belirtiler hemoglobin düzeyinde hızlı azalma sonucu hastanın anemiyi tolere edememesine bağlıdır. Sarılık ve ciddi vakalarda ateş, karın ağrısı, sırt ağrısı veya siyah-kırmızı idrar görülür. Laboratuvar bulgularından retikülositoz, indirekt bilirubinde artış, laktat dehidrogenaz düzeyinde artma ve haptoglobulinde azalma görülür. Periferik yaymada hemolize bağlı sferositler, polikromazi, parçalanmış hücreler görülür (117).

2.2.5.Kemik İliği Depresyonu

İBH'da kullanılan ilaçlar olan 6-merkaptopürin (6-MP), AZA, metotreksat ve nadiren 5-ASA'nın toksik kemik iliği depresyonu yaptığı gösterilmiştir. İBH'da kullanılan dozlar düşük olduğundan lökopeni, trombositopeni sıkça rastlansa da, ilaca bağlı anemi daha seyrek görülür (117). İBH'da MDS insidansı normal popülasyona göre artmış olarak görülmüştür (İBH:170/100.000 vs genel popülasyon: 20-30/100.000) (118). İBH'da bu sıklığın sebebi uzun dönem kullanılan immünsüpresif ajanlar sonucu kemik iliği hücrelerinde meydana gelen kromozomal kırılmalardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür (118). Laboratuvar bulgularından pansitopeni her üç serinin de etkilendiğini gösterir. Tanı kemik iliği biyopsisi ile konur.

2.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Anemi Tedavisi

2.3.1.Demir Tedavisi

İBH'da demir tedavisi anemi olup olmaksızın demir eksikliği olan tüm hastalara verilmelidir (119). DEA'de demir desteğinin amacı, hemoglobin düzeylerini yükseltmek (Hb>2 g/dL), 4 hafta içinde normal Hb düzeylerine erişmek, ferritin düzeylerini arttırmak (TS>%30), aneminin belirtilerini hafifletmek ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Demirin iki uygulama yolu vardır: oral ve intravenöz (IV). Oral demir takviyesi DEA'sinin yönetiminde geleneksel yöntemdir; bununla birlikte, Gİ yan

etkileri, emilim sorunları ve yetersiz etkinlik söz konusudur. Bazı durumlarda, potansiyel olarak reaktif oksijen türlerinin oluşumu yoluyla hastalığın şiddetlenmesine neden olabilir. Ancak, yeni nesil IV demir preparatları geliştirilmiş güvenlik profillerine sahip olup tavsiye edilmektedir.

Parenteral tedavi, intramusküler ya da IV (demir sükroz, demir glukonat, demir dekstran) yolla yapılabilir. IV demir tedavisinin; daha efektif olması, daha hızlı yanıt alınması ve hastanın tedaviye uyumu açısından oral tedaviye göre üstünlüğü vardır (119). En büyük dezavantajı bazen ölümcül bile olabilen alerjik reaksiyonlardır. Bu yüzden öncesinde test dozu yapılmalıdır. Parenteral demir preparatlarıyla ilgili güvenlik endişeleri, ağırlıklı olarak yüksek molekül ağırlıklı demir dekstran kullanımı ile bildirilen ciddi anafilaksi, şok ve ölüm ile ilişkilidir. Demir sükroz ve ferrik karboksimaltozun (FKM) en son çalışmalarda güvenlik profilleri daha iyidir (120).

Demir karboksimaltoz, eşit derecede güvenli ve demir sükrozdan daha etkili olduğu bildirilen yeni IV demir preparattır. FKM oldukça kararlı bir bileşiktir ve düşük toksisite gösterdiğinden, demir salınımı veya karaciğer nekrozu gibi kullanımı ile ilgili durumlar gözlenmez. Aynı zamanda dekstran olmadığından anafilaksi veya anafilaktik reaksiyon riski çok düşüktür. FKM, kısa sürede daha yüksek dozda demir verilmesine izin verir. Bu nedenle hasta uyumu daha iyidir. FKM uygulaması ile ilgili deneyimler giderek artmaktadır (120,121). FKM ile tedavi edilen hastalarda en sık rastlanan laboratuvar anormalliği, klinik etyolojisi bilinmeyen geçici ve asemptomatik hipofosfatemidir (122). Eklem ağrısı, kızarıklık ve miyalji gibi yan etkileri olabilir (123).

İBH olan hastalar DEA açısından 6 ila 12 ayda bir tekrar tekrar izlenmeli ve aktif hastalığı olan hastalar en az 3 ayda bir izlenmelidir. IV demir replasman tedavisinin hedef değerleri 400 µg/L'ye kadar olmalıdır. DEA'nın IV demir takviyesi ile başarılı bir şekilde tedaviden sonra serum ferritin düzeyi <100 ng/mL düştükçe IV demir tedavisi yeniden başlatılmalıdır (13).

Tablo 4.Total demir ihtiyacının basitleştirilmiş şeması

Hemoglobin (g/dL)	Vücut ağırlığı<70kg	Vücut ağırlığı>70 kg
10-12 (kadın)	1000mg	1500mg
10-13 (erkek)		
7-10	1500mg	2000mg

2.3.2.B₁₂ ve Folik Asit Tedavisi

B₁₂ vitamini siyanokobalamin formunda 1000 mikrogram'lık ampül veya hidrosikobalamin içeren B kompleks ampülü şeklinde bulunmaktadır. Bu ilaç hem parenteral hem de oral tedavide kullanılır. Çok farklı tedavi rejimleri vardır. Önemli olan tedaviye cevabın takibiyle, uygun dozda B₁₂ vitamini verildiğinden emin olunmasıdır. Genel olarak 1 hafta süreyle her gün, takiben haftada 2 gün 2 hafta süreyle, sonra haftada 1 defa 2 hafta süreyle, en son aylık tedavi verilir (116).

Folat eksikliğinin tedavisi günlük 5-10 mg folik asit replasmanı ile olur. Folat eksikliğine yol açan neden ortadan kaldırılırsa tedavi 4 ayda tamamlanır. Uzun süreli metotreksat kullanan hastalarda folat antagonizmasının yan etkilerinden korumak için tedaviye folik asit eklenir (114).

2.3.3.Eritropoetin Tedavisi

İBH'da KHA'ın tedavisi mevcut hastalık aktivasyonun remisyona sokulması ile mümkün olur. Bunun dışında son dönemde yapılan çalışmalarda eritropoetin tedavisi ile ilgili olumlu sonuçlar alınmıştır. Demir tedavisine dirençli anemide de yararlı olduğu gösterilmiştir (124).

2.3.4.Hemolitik Anemi Tedavisi

İlaça bağlı (5-ASA) görülen hemolitik anemide mevcut ilacın kesilmesi tedavi edicidir. Nadiren de olsa İBH ile birlikte görülebilen OİHA tedavisinde ise steroid tedavisi verilir (117).

2.3.5.Myelosüpresyon tedavisi:

İBH tedavisinde kullanılan metotreksat ve AZA gibi ilaçlara bağlı myelosüpresyonun etkisi ile anemi görülebilmektedir. Tedavisinde kullanılan mevcut ilacın kesilmesi gerekmektedir. Yanıt alınamayan vakalarda eritropoetin tedavisi denenebilir (124).



3. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmada; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji / İBH polikliniğinde ya da servisinde Haziran 2015-Haziran 2016 tarihleri arasında İBH tanısıyla takip edilen ya da yeni tanı alan 18 yaş üstü 465 hasta (254 E, 211 K, ort. yaş: 47 ± 14.4 , 257 Crohn hastalığı (CH), 208 Ülseratif Kolit (ÜK)) verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

İBH tanısı; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) kılavuzunda belirtildiği gibi standart klinik, endoskopik, histolojik ve radyolojik tanı kriterlerine göre konulmuştur (125,126). Epidemiyolojik ve klinik verileri elde etmek için her hasta için cinsiyet, yaş, tanı yaşı, İBH tipi, hastalık tutulumu, hastalık davranışı ve süresi, İBH ve anemi için almış oldukları tedaviler, cerrahi öyküsü ve oral / parenteral nütrisyon desteği alıp almadığı kayıt edilmiştir. 18 yaş altındaki hastalar, indetermine koliti olanlar, gebe kadınlar, bir yıldan az süreyle takip edilen hastalar, kronik böbrek yetmezliği-gastrektomi-hematolojik hastalık gibi anemiye sebep olacak hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır. Demografik bilgiler, klinik bilgiler ve hastaların endoskopik aktiviteleri hastane kayıtlarından sağlanmıştır. İBH hastalarımızda anemiyi belirlemede; Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre hemoglobin değerinin erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda ise 12 g/dL'nin altında olması kabul edilmiştir (108). Ciddi anemi her iki cinsiyet için de Hb değerinin 10 g/dL'nin altı olması olarak tanımlanmıştır. Son 1 yıl içerisinde merkezimize başvuran hastaların takiplerindeki en düşük hemoglobin düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu hemogram değeriyle birlikte en geç bir hafta içerisinde istenen demir testleri ve diğer anemi parametreleri değerlendirmeye alınmıştır. Özellikle hastaların laboratuvar kayıtlarından hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi (mean corpuscular volume-MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (mean corpuscular hemoglobin-MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (mean corpuscular hemoglobin concentration-MCHC), serum ferritin, serum demir düzeyi, transferrin satürasyonu, serum demir bağlama kapasitesi, folik asid, B₁₂ vitamini, CRP, albümin, D vitamini ve transtiretin değerleri çıkarılmıştır.

Anemi tipini belirlerken Avrupa'da yayınlanan İBH hastalarındaki anemi konsensusu baz alınarak demir parametrelerine göre başlıca 3 tip belirlenmiştir: DEA,

KHA ve mikst anemi (22). DEA; serum ferritin <30 ng/mL, transferrin saturasyonu (TS) <%20, MCH< 27 pg veya MCHC <31 g/dL olduğu tabloyu tanımlamaktadır. Aktif inflamasyonu olan (CRP>5 mg/L) kişilerde ise ferritin için eşik değer <100 ng/mL olarak alınmıştır. KHA’de ise, CRP >5 mg/L olmakla birlikte, serum ferritin >100 ng/mL ve TS ise <%20 dir. Mikst anemi tipinde ise TS<%20 olup serum ferritin seviyeleri 30-100 ng/mL olarak kabul edilmiştir (127). (Tablo. 5) Bunlar dışında makrositik anemi saptanması durumunda B₁₂ vitamini ve folik asit düzeyleriyle birlikte periferik yaymalara bakılarak aneminin diğer nedenleri saptanmıştır. Ek olarak hastanın almış olduğu ve anemiye sebep olabilecek tiyopürinler ve sülfasalazin gibi medikasyonlar da araştırılmıştır. Hemolitik anemi açısından ise retikülosit oranı ve haptoglobulin düzeyine bakılmıştır.

Tablo 5. Demir parametreleri ve CRP değerine göre anemi tipleri

	Ferritin (ng/mL)	TS (%)	CRP(5 mg/L)
DEA	<30	<20	-
KHA	>100	<20	>5
Mixt anemi	>30 ve <100	<20	
(DEA + KHA)			

İstatistiksel analizler: Çalışmamızda sayımla belirtilen değişkenler yüzde dağılım ile, ölçümle belirtilen değişkenler ortalama ve standart sapma ile özetlenmiştir. Tek değişkenli analizlerde; sayımla belirtilen değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare ve Fisher Kesin Test kullanılmıştır. Ölçümle belirtilen değişkenlerin karşılaştırılması t Testi ile yapılmıştır. Çok değişkenli analizde Logistik Regresyon Modeli oluşturulmuştur. Anlamlılık düzeyi p<0.05 kabul edilmiştir. Analizler Statistical package for the Social Sciences (SPSS) istatistik programı (version 22.0; SPSS Inc. Chicago, IL, USA kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi invaziv olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan onay alınmıştır (15.06.2017 3387-GOA protokol numaralı 2017/16-17 karar numarası). Hasta bilgileri saklı tutulmakla birlikte çalışma Helsinki deklarasyonuna göre yürütülmüştür.

4.BULGULAR

Haziran 2015 ve Haziran 2016 tarihleri arasında İBH tanısıyla takip edilen ya da yeni tanı almış 465 hastanın verilerine ulaşılmış olup bunlardan 257 si (%55.2) CH, 208 tanesi ise (%44.8) ÜK tanısıyla takip edilmekteydi. Hastaların 211 tanesi (%45.3) kadın olup 254 tanesi (% 54.7)'si erkekti. İBH tanı alma yaşı ortalama 40.21 ± 13.9 olup CH olanlarda (39.78 ± 13.7) ÜK olanlara göre (40.74 ± 14.6) daha genç yaşta İBH tanısı konulmuştur ($p=0.46$) (Tablo 6). Ortalama hastalık süreleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (CH için 6.45 yıl, ÜK için 7.36 yıl ($p = 0.07$)).

CH tanısı olanların 122'sinde (%48,2) ileal tutulum (L1), 48 'inde (%19) kolonik tutulum (L2), 83'ünde (%32,8) ileokolonik tutulum (L3) vardı. İzole üst GIS tutulumu (L4) hiçbir hastada izlenmedi (Tablo 6). CH davranış paternine göre; 148 hasta (%60,9) inflamatuvar tipte (B1), 40 hasta (%16,5) striktüran tipte (B2), geriye kalan 55 hastada (%22,6) ise penetran (B3) tipte CH vardı.

ÜK' li hastaların ise 49 (%27,5)'inde proktit (E1), 73 (%41)'inde sol kolit (E2) ve 56 (%31,5) 'unda ise pankolit tutulumu izlenmektedir (Tablo 6).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalarında Anemi Prevalansı ve Tipi

Çalışmamızda toplam 465 hastanın %51.6'sinde ($n=240$) anemi saptandı. Anemi sıklığı CH'da (%57.6) ÜK'den (%44.2) ($p=0.004$) daha sıkı. İBH'lı hastalarda ortalama hemoglobin konsantrasyonu 12.30 g/dL olup, CH 'da (12.12 g/dL) ÜK' e (12.54 g/dL) göre daha düşük düzeydeydi ($p = 0.03$). (Tablo 7)

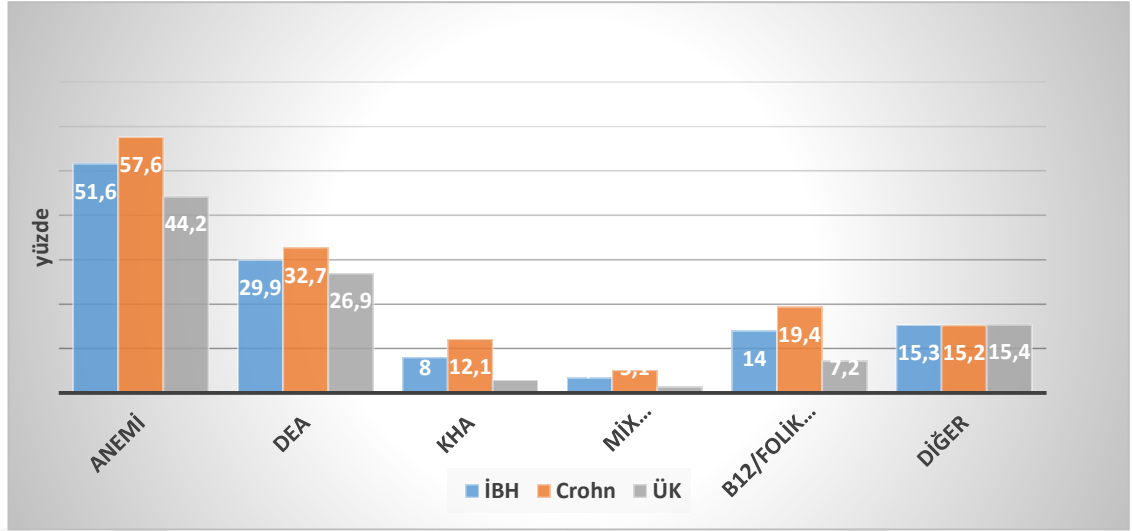
İBH'lı hastalarda anemi kadınlarda erkeklere göre daha sıkı (%64 vs %41.3, $p<0.001$) (Tablo 8). Ciddi anemi ($Hb<10$ g/dL) ise Crohn hastalarının %21.6 ve ÜK hastalarının %9.8'de mevcuttu. ($p=0.002$). Anemi varlığı ile hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.55$) .

DEA en sık izlenen anemi tipi (%29.9) idi. KHA hastaların %8'inde, DEA ve KHA birlikteliği %3.4'ünde olup, B₁₂/folik asit eksikliği anemisi ise hastaların %14'de izlenmiştir. Ayrıca hastaların %15.3 gibi büyük bir kısmında da hastanın takipleri sırasında anemi parametrelerine bakılmadığı için aneminin etyolojisi aydınlatılamamıştır (Şekil 1).

Tablo 6. İnflamatuvar Bağırsak Hastaları Demografik Veriler

	n (%)			P
	İBH	Crohn	Ülseratif kolit	
Demografik veriler				
N	465	257 (55.3)	208 (44.7)	
Yaş[ort(SD)(min-max)]	47.09(14.3;18-83)	46.2(13.42;17-78)	48(15.3; 12-83)	0.18
Cinsiyet(erkek/kadın)	254(54.6)/211(45.4)	153(59.5)/104(40.5)	101(48.6)/107(51.4)	0.019
Tanı yaşı	40.21	39.7	40.7	0.46
Hastalık tutulumu(CH)	L1	122 (48.2)		
	L2	48 (19)		
	L3	83 (32.8)		
	L4	-		
Hastalık davranışı (CH)	B1	148 (60.9)		
	B2	40(16.5)		
	B3	55 (22.6)		
Hastalık yayılımı (ÜK)	E1		49 (27.5)	
	E2		73 (41)	
	E3		56 (31.5)	
Tedavi				
SZP/ 5-ASA	360 (77.4)	171 (90.9)	189 (66.5)	<0.001
Kortikosteroid	55 (11.8)	30 (11.7)	25 (12)	0.90
Budenosid	17 (3.7)	15 (5.8)	2 (1)	0.005
AZA / MTX	200 (43)	155 (60.3)	45 (21.6)	<0.001
Biyolojik ajan(IFX/ADA)	81 (17.4)	72 (28)	9 (4.3)	<0.001
Antibiyotik	92 (19.8)	68 (26.5)	24 (11.5)	<0.001
Cerrahi	70 (15.1)	60 (23.3)	10 (4.8)	<0.001

Şekil 1. İBH ‘da görülen anemi tipleri



İBH hastalarında anemi ile ilişkili faktörler

Yapılan analizler hastalık tipi ve yaştan bağımsız olarak İBH hastalarında aneminin kadınlarda erkeklerden daha sık olduğunu göstermiştir. CRP seviyesinin yüksek olması (>5 mg/L'den) aktif hastalık olarak kabul edildiğinde, CRP seviyesi 5 mg/L'den büyük olanlarda ($p<0.001$), CRP düzeyi yüksek Crohn hastalarında düşük olanlara göre (%70.4 vs %45.8) ($p<0.001$) anemi anlamlı olarak yüksek saptandı. Aynı şekilde CRP düzeyi yüksek ÜK hastalarında düşük olanlara göre (%54.7 vs %36.8) ($p=0.006$) anemi anlamlı olarak yüksek saptandı. İBH'da anemi üzerine etki eden faktörler Tablo 8'de özetlenmiştir. CH'da hastalık tipi ve tutulum yerinin anemi görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık yaratmadığı görülmüştür. Hastaların sigara içme durumlarına kayıtlardan ulaşılamadığından bu faktör analize dahil edilememiştir.

Kortikosteroid tedavi alanlarda almayanlara göre anemi daha sıklıkla saptandı (%80 vs %47.8, $p<0.001$). AZA ve MTX gibi immünsupresif tedavi alanlarda almayanlara göre anemi anlamlı olarak daha sık izlenmekle birlikte (%64.5 vs %41.9, $p<0.001$), özellikle bu hasta grubunda B₁₂/folik asit eksikliğine bağlı anemi en sık görülen anemi tipiydi (Tablo 8). Anti-TNF kullanımında anemi oranına bakıldığında, kullanan grupta kullanmayanlara göre anemi sıklığı daha yüksekti (%69.1 vs %30.9, $p=0.001$). Ayrıca cerrahi olan hastalarda da anemi daha yüksek oranda saptandı (%62.9 vs %37.1, $p=0.04$).

Tablo 7: İBH tanılı hastalarda anemi prevalansı ve hematolojik profilleri

	n (%)			p
	İBH	Crohn	Ülseratif kolit	
Anemi	240 (51.6)	148 (57.6)	92 (44.2)	0.005
Ciddi anemi (Hb<10g/dL)	64(16.4)	47(21.6)	17 (9.8)	0.002
Hemoglobin (g/dL) [ort (SD;min-max)]	12.30 (2.1; 5.3-17.9)	12.10 (2.2; 5.3-16.8)	12.54 (1.9; 7.1-17.9)	0.03
Hematokrit (%) [ort (SD;min- max)]	37.41 (6.1;10-53)	36.80 (6.6;10-52)	38.16 (5.3;22-53)	0.02
MCV (fl) [ort (SD; min-max)]	84.54 (7.7;57-112)	84.75 (8.3;58-112)	84.28 (7;57-100)	0.46
Serum demir (µg/dl) [ort (SD; min-max)]	43.76 (30.3;4-160)	43.26 (30.4;4-126)	44.50 (30;4-160)	0.73
Serum ferritin (ng/dL)[ort (SD;min-max)]	40.30 (74;2-754)	48.96 (91;2-754)	27.26 (37;2-167)	0.01
TS (%) [ort (SD; min-max)]	15.35 (13;2-2-100)	15.14 (12.7;2-100)	15.67 (12;2-92)	0.9
CRP (mg/L)	12.99 (29;1-289)	17.12 (32.8;0-289)	7.93 (7.93;1-242)	0.001
Albümin	4.21 (0.4;1.88-5.0)	4.11 (0.4;1.88-4.90)	4.07 (0.4;2.00-5.0)	0.17

Tablo 8: İBH’da anemi tiplerine göre hastalık özelliklerinin değerlendirilmesi

		ANEMİ (n / %)	DEA (n / %)	KHA (n / %)	MİX ANEMİ (n / %)	B ₁₂ /FOLİK ASİT A. (n / %)	DİĞER ANEMİ (n / %)
Cinsiyet	Erkek	105(41.3)	48(18.9)	18(7.1)	8(3.8)	34(13.4)	35(13.8)
	Kadın	135(64)	91(43.1)	19(9)	8(3.1)	31(14.6)	66(17.1)
	p	<0.001	<0.001	0.44	0.70	0.60	0.32
Hastalık süresi (yıl)	Anemi var	6.60	6.74	6.08	0.88	5.92	0.76
	Anemi Yok	7.10	6.89	6.91	0.88	6.98	0.86
	p	0.55	0.45	0.31		0.14	0.36
Hastalık tipi	Crohn	148(57.6)	84(32.7)	31(12.1)	3(5.1)	50(19.4)	39(15.2)
	ÜK	92(44.2)	55(26.4)	6(2.9)	3(1.4)	15(7.2)	32(15.4)
	p	0.004	0.14	<0.001	0.03	0.001	0.95
Hastalık tutulumu	L1	66(54.1)	34(27.9)	13(10.7)	5(4.1)	25(20.5)	19(15.6)
	L2	29(60.4)	17(35.4)	8(16.7)	1(2.1)	3(6.3)	9(18.8)
	L3	50(60.2)	31(37.3))	9(13.8)	6(7.2)	22(26.5)	10(12)
	p	0.6	0.32	0.51		0.02	0.56
Hastalık davranışı	B1	90(60.8)	53(35.8)	18(12.2)	8(5.4)	23(15.6)	25(16.9)
	B2	27(67.5)	12(30)	5(12.5)	1(2.5)	14(35)	6(15)
	B3	26(47.3)	16(29.1)	8(14.5)	4(7.3)	12(21.8)	6(10.9)
	p	0.10	0.59	0.90		0.02	0.57
Hastalık yayılımı	E1	16(32.7)	6(12.2)	1(2)	0	2(4.1)	9(18.4)
	E2	32(48.8)	19(26)	2(2.7)	1(2.7)	6(8.2)	12(16.4)
	E3	35(62.5)	26(46.4)	3(5.4)	2(1.8)	6(10.7)	6(10.7)
	p	0.008	<0.001				0.51
Kortikoste. kullanımı	var	44(80)	28(50.9)	10(18.2)	4(7.3)	15(27.3)	10(18.2)
	yok	196(47.8)	111(27.1)	27(6.6)	2(2.9)	50(12.2)	61(14.9)
	p	<0.001	<0.001	0.003	0.097	0.003	0.52
AZA/MTX kullanımı	var	129(64.5)	73(36.5)	25(12.5)	1(5.5)	45(22.5)	36(18)
	yok	111(41.9)	66(24.5)	12(4.5)	5(1.9)	20(7.5)	55(13.2)
	p	<0.001	0.007	0.002	0.03	<0.001	0.15

Biyolojik ajan kullanım	var	56(69.1)	38(46.9)	13(16)	7(8.6)	21(26)	11(13.6)
	yok	184(47.9)	101(26.3)	24(6.3)	9(2.3)	44(11.5)	60(15.6)
	p	0.001	<0.001	0.003	0.01	0.002	0.64
Cerrahi	var	44(62.9)	23(32.9)	11(15.7)	7.19	15(21.4)	14(20)
	yok	196(49.6)	116(29.4)	26(6.6)	11(2.8)	50(12.6)	57(14.4)
	p	0.041	0.55	0.009	0.07	0.55	0.23
CRP (mg/L)	<5	109(41.3)	70(26.5)	7(2.7)	3(1.1)	31(11.8)	29(11)
	>5	120(65.6)	63(34.4)	29(15.8)	12(6.6)	30(16.4)	39(21.3)
	p	P<0.001	P=0.07	P<0.001	p=0.002	P=0.37	p=0.003

Tablo 9: Crohn ve ülseratif kolit tanılı hastaların anemi ile ilişkili faktörlerin lojistik regresyonu

		Odds ratio	%95 güven aralığı	p
<i>IBH</i>				
Kadın cinsiyet		3.19	2.07-4.91	<0.001
Kortikosteroid		3.21	1.52-6.80	0.002
AZA/MTX		2.28	1.48-3.49	<0.001
Biyolojik ajan (INF/ADA)		2.32	1.30—4.11	0.004
CRP yüksekliği		2.75	1.78-4.24	<0.001
<i>Crohn hastalığı</i>				
Kadın cinsiyet		4.10	2.19-7.68	<0.001
Kortikosteroid		4.06	1.27-12.96	0.018
AZA/MTX		2.30	1.26-4.20	0.006
Biyol ajan (INF/ADA)		2.34	1.20-4.53	0.012
CRP yüksekliği		3.05	1.67-5.58	<0.001

<i>Ülseratif kolit</i>			
Kadın cinsiyet	3.12	1.58-6.18	0.001
Kortikosteroid	3.62	1.22-10.67	0.02
CRP yüksekliği	2.03	0.96-4.26	0.062
Hastalık yayılımı	3.79	1.51-9.55	0.005

ÜK de sol kolon ve pankolit tutulumunda proktite göre daha yüksek oranda anemi görüldü. Hastalık tutulum yeri genişledikçe anemi görülme sıklığında ciddi oranda artış izlendi (p=0.008) (Tablo 10). Pankolit tutulumlu ÜK’de DEA diğer tutulum yerlerine göre daha sık olarak saptandı (p<0.001).

Tablo 10. ÜK hastalarında hastalık tutulumuna göre anemi karakteristikleri

		ANEMİ	DEA	KHA	MİX ANEMİ (DEA+KHA)	B ₁₂ /FOLİK ASİT ANEMİSİ	DİĞER ANEMİ
Hastalık tutulumu	E1	16(19.3)	6(11.8)	1(16.7)	0	2(14.3)	9(22.2)
	E2	32(38.6)	19(37.3)	2(33.3)	1(66.7)	6(42.9)	12(33.3)
	E3	35(42.2)	26(51)	3(50)	2(33.3)	6(42.9)	6(44.4)
	P	0.008	<0.001				0.51

İBH’lı hastalarda anemi yönetimi

İBH’ da tüm anemi saptanan hastaların yaklaşık %50.4 ‘ünde hastalar anemiye yönelik herhangi bir tedavi almış olup; DEA’si olanların % 23’ü oral demir tedavisi, % 40,3’ü parenteral demir preparatı kullanmıştır. B₁₂/ folik asit anemisi olanların ise %53,3’nde B₁₂/folik asit tedavisi verildiği gözlenmiştir. Hiçbir hastamız kan transfüzyonu almayıp eritropoez stimülan ajan kullanmamıştır.

5.TARTIŞMA

İBH'da anemi en sık görülen ekstraintestinal komplikasyon olup hastaların yaşam kalitelerini ciddi anlamda bozmakta, ancak hastaların çoğu ortaya çıkan bazı yakınma ve bulgularının bu duruma bağlı olabileceğinin farkında değildirler. Bu çalışmada; takibimizdeki İBH hastalarının %52'sinde anemi tespit edilmiş olup, bu oran CH da (% 57) ÜK'e göre (%44) daha yüksek bulunmuştur. İnflamatuvar bağırsak hastalarında anemi oranı ve CH'nda aneminin daha sık izlenmesi daha önceki yayınlara benzerdir (6,7) (127,128) . Hastalarımızın takipte ve tedavi alan hastalar olduğu göz önünde tutulursa, bu hastalarda ilk tanı anında anemi sıklığının daha yüksek olabileceği düşünülebilir. Hoivik ve arkadaşları (127) popülasyon bazlı çalışmalarında inceledikleri 756 hastada (237 CH, 519 ÜK) CH'ı olanların %48,8 'inde, ÜK'i olanların ise % 20,2'sinde tanı anında anemi tespit etmişlerdir. Yine popülasyon bazlı başka bir çalışmada (12) 749 İBH hastasında anemi oranı %30 olup CH'nda (%42) ÜK' e (%24) göre daha yüksek bulunmuştur. Ülkemizde ise Törüner ve arkadaşlarının çalışmasında 398 İBH hastasında (186 CH, 212 ÜK) ÜK'lilerde anemi oranı %22 iken, CH'da % 24 bulunmuştur (129). Fakat bazı çalışmalarda ise İBH'da hastalık tipleri arasında anemi sıklığı açısından farklılık gözlenmemiştir (130). CH'da aneminin daha sık görülmesi; sadece kan kaybıyla değil CH'da daha yoğun olan sistemik inflamasyon ve proksimal gastrointestinal sistemin tutulumuna bağlı demir emilimindeki azalma gibi ek mekanizmalarla açıklanabilir. Lucendo ve arkadaşlarının İspanya'da yaptıkları çalışmada ise İBH'da anemi sıklığı yine benzer olarak %41.2 olarak bulunmuş, Crohn hastalarının yarısında ÜK hastalarının ise üçte birinde anemi saptanmıştır. Bizim hasta popülasyonumuzda ciddi anemi (Hb<10 gr/dl) ise %16,4 oranında olup Crohn hastalığında (%21,6) ÜK'e göre (%9,8) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.002). Fakat Lucendo'nun yayınında ciddi anemi oranı %5.5 iken CH ve ÜK arasında ciddi anemi oranı farklılık göstermemektedir (128). Yine bir diğer çalışmada da CH ve ÜK hastalarında anemi sıklığı açısından farklılık gözlenmemiştir (131). Batı ülkelerine benzer olarak Kore'de yapılan bir çalışmada da ÜK'de anemi %36.3 olarak saptanırken CH'da anemi % 41.6 olarak saptanmıştır (131).

İBH hastalarında aneminin sebebi multifaktöryel olabilmekle birlikte en sık DEA ve ardından da KHA görülür. Güncel kılavuzlar İBH hastalarında aneminin taranıp gerekirse tedavi edilmesini önermesine rağmen günlük pratikte hastalar hala yeterli tanı ve tedavi almamaktadırlar (132).

Multivaryant analizler göstermiştir ki kadın cinsiyet ve hastalık aktivitesi hem ÜK hem de CH için anemi görülme sıklığını arttıran belirleyici faktörlerdir. Daha önceki çalışmalarda bizim sonuçlarımızda da olduğu gibi kadın cinsiyet (6,133,134) ve hastalık aktivitesi (127,134) anemi gelişiminde bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Özellikle genç kadınlarda aneminin daha çok olması menstruel siklusta kaybedilen kanın etkisiyle de olabilir. Biz de hastalık aktivitesini CRP düzeyinin 5 mg/L'den yüksek olması olarak kabul ettiğimizde; hastalığı aktif olanlarda olmayanlara göre anemi daha yüksek oranda saptanmıştır ($p<0.001$). Ayrıca CRP düzeyleri oral demir tedavisine yanıtızlığın prediktör faktörü olarak öne sürülmüş, aktif hastalıkta ilk sıra tedavide IV demir tedavi kararı alınması önerilmiştir (135). İBH'da klinik aktivite arttıkça anemi sıklığının artmasını; bizim çalışmamızda olduğu gibi aktif hastalığı nedeniyle kortikosteroid ya da immünmodulator tedavi alanlarda anemi sıklığının yüksek olması desteklemektedir. Hastalık aktivitesiyle anemi sıklığı arasındaki ilişkiye; aktive olmuş immün sistem ve gastrointestinal kanalda ki hastalık ilişkili lezyonların katkısı vardır. Unutulmamalıdır ki remisyonda olan İBH'nın %18'inde de anemi görülebildiğinden, bu hastalarda da mutlaka anemi açısından tarama yapılmalıdır (134).

CH'da hastalık davranışına göre anemi sıklığı açısından farklılık gözlenmemiştir. ÜK'de ise anemi prevalansı hastalık yayılımıyla doğru orantılı olarak ciddi oranda artış göstermektedir. Daha yaygın hastalıkta anemi oranının artmış olması hem daha fazla olan kan kaybına hem de artmış inflamasyon yüküne bağlıdır. Tüm bu bulgular İBH'nda anemi sebebinin hem demir malabsorbsiyonu hem de intestinal kayıptan kaynaklandığını bir kez daha ortaya koymaktadır.

Sigara kullanımının İBH hastalarında anemi açısından düşük risk taşıdığı gösterilmiş, nedeni ise sigara içenlerde oluşan karbon monoksit bağılı gelişen kompensatuvar polisitemiyle açıklanmıştır (127,134). Daha önceki çalışmalarda sigaranın CH'da anemi görülmesi için risk faktörü, ÜK'de ise koruyucu faktör olduğu

gösterilmiştir (128). Bizim çalışmamızda hastaların sigara kullanım durumları bilinmediğinden sigaranın anemi gelişimindeki rolü betimlenememiştir.

Hastanede yatan hastalarda ayaktan takip edilen hastalara göre anemi sıklığının daha fazla olduğu bilinmekle birlikte bizim çalışmamızda hastanede yatan hasta sayısı az olduğundan sağlıklı bir istatistiksel karşılaştırma yapılamayacağından bu faktörün analizi yapılmamıştır. Ayrıca olgularımızda cerrahi ve anemi prevalansı arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır. İBH tanısı konulduktan sonra hastalık süresi ilerledikçe anemi görülme sıklığının azaldığı raporlanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda hastalık süresi ve anemi sıklığı arasında Koutroubakis ve arkadaşlarının çalışmasında (16) da olduğu gibi bir ilişki saptanmamıştır.

Takibimizde olan İBH hastalarında anemi; hastaların yaklaşık yarısında (%52) izlenmekte olup, aneminin en sık nedeni DEA'dir. Daha önce yayınlanan bir derlemede belirtildiği gibi, bizim çalışmamızda da CH 'da (%32) ÜK'e (%26) göre DEA daha sık izlenmiştir (p:0.005). DEA; intestinal kanama, diyet kısıtlamaları ya da malabsorbsiyona bağlı gelişir (136). Aktif İBH'da dolaşımda artmış olan IL-6 ve "bone morphogenetic protein" gibi proinflamatuvar sitokinler, demirin absorpsiyonundan sorumlu olan ve karaciğerden üretilen hepsidinin sekresyonunun artmasına sebep olurlar. Hepsidin seviyelerindeki bu artış, demirin enterosit bazolateral membrandan transferini sağlayan ferroportin denilen kanalların degradasyonuna böylece demir emiliminin bozulmasına sebep olurlar. Ayrıca makrofaj ve monositlerde ise demir birikimi olur. Örneğin Basseri ve arkadaşları, CH'da artmış IL-6 düzeyleri ile bağlantılı olarak hepsidin ekspresyonunda da artış olduğuna dair veriler tespit etmişlerdir (137). Bununla paralel olarak Semrin ve arkadaşları da özellikle aktif CH'da remisyondakilere göre intestinal demir absorpsiyonunun azaldığını göstermişlerdir (138).

DEA tanısında rutinde serum ferritin seviyesinde düşüklük (<30 ng/ml), transferrin saturasyon düzeylerinde düşüş ve MCV indeksinde düşüşle tanı konulurken İBH hastalarında ferritin bir akut faz reaktanı olduğu için bu kriterler geçerli olmayabilir. Bu hasta grubunda bu değerlendirmeyi yaparken mutlaka hastanın ferritin seviyesiyle birlikte TS ve hastalık aktivasyon durumu da göz önünde bulundurulmalıdır (139). Çalışmamızda serum demir, TS arasında CH ve ÜK için

farklılık izlenmezken, anemi, Hct, serum ferritini CH da anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 7).

KHA, İBH'lı hastalarda görülen ikinci en sık anemi tipi olup bizim hastalarımızda da hem % 8 oranında tek başına hem de %3.4 oranında DEA ile birlikte görülmüştür. Özellikle İBH'lı hastalarda artmış olan TNF- α , IL-1 ve interferon (IFN- β) gibi sitokinler ve hepsidin'in artışına bağlı olarak eritropoietin konsantrasyonunda azalma ile anemi meydana gelir (140,141). Ek olarak hem IFN- β 'nın eritroid öncü hücrelerin gelişimini inhibe etmesi ve dalakta eritrosit yıkımını arttırması sonucu (142), hem de TNF- α aracılığıyla eritroid progenitör hücrelerde apoptozisin artışıyla anemi ortaya çıkmaktadır (143).

Özellikle CH'da B₁₂ vitamini ve folik asit eksikliğinin; bozulmuş absorbsiyona bağlı olarak %29-33 civarında olduğu belirtilse de bizim çalışmamızda bu oran %19 oranındadır (144). Diyet kısıtlamaları, ileal inflamasyona bağlı absorbsiyonda bozulma, bakteriyel aşırı çoğalma, fistül gelişimi ve/veya cerrahi rezeksiyon bu grup hastada anemiye sebep olur. ÜK'de ise B₁₂ vitamini eksikliği daha az olmakla birlikte, %16 olarak bildirilmektedir (144). Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise vitamin B₁₂ eksikliği CH'da ÜK'e göre daha sık (%22 vs %7,5, $p=0.014$) izlenmiştir (145). Bizim çalışmamızda da ÜK hastalarında vitamin B₁₂ ya da folik asit eksikliğine bağlı anemi oranı % 7 olarak saptanmıştır. Burada sorumlu mekanizma proktokolektomi ve ileal poş-anal anastomoz sonrası ileal disfonksiyon, bakteriyel aşırı çoğalma ve azalmış intestinal geçiş zamanıdır (146).

Bazen İBH tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkisi olarak da anemi ortaya çıkabilir. Tiopürinlerin kemik iliği üzerindeki toksik etkilerine bağlı olarak yılda %3 oranında anemi gelişimi bildirilirken (147), sulfazalazin ilişkili olarak nadir de olsa folat emilimini azaltıp aplazi veya hemolize sebep olarak anemi yaptığı bildirilmiştir (148). Bizdeki sonuçlarda özellikle AZA kullananlarda %54 oranında anemi görüldüğünü ve en sık B₁₂ vitamin ve folat eksikliğine bağlı olduğunu göstermiştir. DEA ve tiyopürinlere bağlı megaloblastik anemi kombinasyonu karşımıza normositik normokromik anemi olarak gelebilir. Testa ve arkadaşlarının çalışmasında sadece iki ÜK hastasında AZA ve INF kullanımına bağlı eritrositlere karşı çapraz reaksiyonla antikor gelişimi sonucu otoimmün hemolitik anemi gözlenmiştir (133). Bizim

yaptığımız ileri incelemelerde de ilaç ilişkili hemolitik anemi bulgusuna hastalarımızda rastlanmamıştır.

İBH tanısıyla takip edilen aktif inflamasyonu olanlarda (yüksek inflamatuvar biyogöstergeler ya da hastalık aktivitesine bağlı ciddi endoskopik kanıtlar) en kötü ihtimalle üç ayda bir, remisyonda olanlarda ise 6 ay ya da yılda bir anemi açısından kontrol yapılması önerilmektedir. Anemi tespit edilenlerde ise etyolojiye yönelik olarak ileri tetkiklerin yapılması önerilir. İnce bağırsak hastalığı olan ya da rezeksiyon öyküsü olanlarda B₁₂ ya da folik asit eksikliği riski olduğundan düzenli takip önerilmektedir (17). Bizim çalışmamızda ise takiplerde hastaların %15.3'ünde anemi etyolojisine yönelik ileri tetkikler istenmediğinden anemi etyolojisi saptanamamıştır. Hemoliz bulguları olan ya da ciddi komorbiditesi olanlarda da mutlaka hemolitik anemi tanısına yönelik ileri değerlendirmeler yapılmalıdır. Bizim çalışmamızda hemolitik anemisi olan hasta saptanamamıştır. Stein ve arkadaşları 2013 yılında dokuz Avrupa ülkesinden gastroenterologlara yönelik yaptıkları çalışmada İBH'lı hastaların anemi açısından yeterince takip edilip, tedavi edilmediklerini bulmuşlardır. Bu çalışmada anemi tanısı; hastaların (n=1404) %88'inde Hb değerlerine, %75'inde serum ferritin değerlerine bakılarak konulmuş olup ancak %25'inde TS 'nun ölçüldüğü gözlenmiştir. Demir eksikliği (ferritin <30 ng/ml) hastaların %76'sında tespit edilmiş olup bunların ise ancak % 28'ine IV demir tedavisi reçete edilmiştir (1,17). Görülüyor ki klinisyenler arasında İBH'daki anemi farkındalığını arttırmak ve bu hastalara yönelik takip ve özellikle de demir tedavisi konusunda kılavuzların uygulanmasına ihtiyaç vardır.

İBH hastalarında anemi; hastaların hem yaşam kalitesini ciddi anlamda etkilediğinden hem de hastalık ciddiyetini ve ölüm oranlarını arttırdığı için bu hastaların Hb seviyelerini normalize etmek bu hastalığın klinik takibinde anahtar rol oynamaktadır. Klinisyenler İBH hastalarında anemi varlığından haberdar olup altta yatan anemi nedenini tedavi etmelidirler (139). Klinisyenler hala genel olarak İBH'da aneminin yavaş geliştiği ve buna bağlı olarak da hastaların düşük Hb seviyelerine adapte oldukları asemptomatik bir anemi kavramına inanmaktadırlar. Dolayısıyla da ciddi anemi gelişene kadar hastaları tedavi etmemektedirler. Bizim takibimizdeki hastaların ancak yarısı anemi yönünden tedavi almaktadır ki bu literatürle karşılaştırıldığında diğer merkezlerden daha iyi bir durumda olduğumuzu

göstermektedir. Danese ve arkadaşlarının İBH hastalarındaki anemi farkındalığı üzerindeki çalışmalarında, hastaların anemi tanılarının olmasına rağmen ancak %33'ünün tedavi aldığı gösterilmiştir (1). 55 Alman gastroenteroloji merkezindeki yakın zamandaki bir çalışmada anemisi olan İBH 'lı hastaların ancak %43,5 'unun tedavi aldığı ve bunların da %56'sının oral demir tedavisi aldıkları gösterilmiştir (16). Dokuz Avrupa ülkesinin katıldığı bir başka çalışmada ise anemisi olan İBH hastalarının %67 oral demir tedavisi, % 28'inin ise IV demir tedavisiyle tedavi oldukları belirtilmiştir (6,132). Yine bizim hastalarımızda bu yayının aksine IV demir tedavisi oral demir tedavisine göre daha sık reçete edilmiştir (%40,3 vs %23). Tüm bunlar uluslararası kılavuzlarda (17,22) belirtilmesine rağmen İBH hastalarının hala yeterince ve etkin olarak tedavi edilmediklerini ve birinci basamak tedavide IV demir tedavisinin kullanılmadığını göstermektedir.

DEA tedavisinde yeterli sonuç alındığını söyleyebilmek için 4 haftalık tedaviyle Hb seviyesinde 2gr/dL ya da TS'da >%30 'dan fazla yüksek saptanması gerekir (149). IV demir tedavisinde hedef ferritin değeri 400 ng/mL olmalıdır. Yalnız oral demir replasman tedavisi hafif hastalık aktivitesi ve hafif derecede anemisi olanlarda etkili olur (150). Ucuz olması ve güvenli olması nedeniyle genellikle klinisyenler tarafından birinci basamak tedavide kullanılmaktadır. Bunun yanında oral demir tedavisi alan hastalarda bazı yan etki ve mukozal hasar olayları da görülmüş olup bu tedavinin etkinliği ve hasta tolerabilitesi mutlaka tedavi sırasında gözden geçirilmelidir (150). Hayvan çalışmalarında ise oral ya da rektal yoldan demir alımının IL-1, IL-6, TNF- α ve IFN- α gibi proinflatuvar sitokinleri arttırarak hastalık aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (151). Bu sebeplerle IV demir tedavisi hala İBH'lı hastalarda özellikle de ciddi anemisi olan (Hb<10 g/dL) , oral demir tedavisine yeterli yanıt alınamayan ya da oral demir tedavisini tolere edemeyen hastalarda daha ön plana çıkmaktadır (152). IV demir tedavisi demir eksikliğini daha kısa sürede düzeltmekte, hastaların yakınmaları daha çabuk sürede geçmekte olup, hastanın tedavi memnuniyeti de daha yüksektir. Ayrıca IV uygulanan demirin hastalık aktivitesi üzerine etkisi olmadığı da gösterilmiştir (153). İBH'da DEA tekrarlama riski gösterdiğinden verilen idame tedavinin en az üç ay boyunca devam ettirilmesi önerilmektedir (154). Rekürrens riski açısından serum demir ve ferritin düzeyleri düzenli olarak kontrol

edilmelidir. Eğer tđm tedavilere rağmen hastanın anemisine yanıt alınamıyorsa hasta bir hematoloğa yđnlendirilmelidir (149).

Anemi tedavisinde en ۆnemli husus altta yatan hastalığı tedavi etmek ve inflamasyonu kontrol altına almaktır. İBH hastalarında anemiye etyolojisine uygun olarak tedavi ederken bir yandan da eę zamanlı olabilecek enfeksiyon, inflamasyon ya da malignite gibi durumları da gۆzden geğirmek gerekir. KHA tedavisinde eğer Hb seviyesi <10 g/dL ise ve IV demir tedavisine 4 haftada yanıt alınamıyorsa ilave olarak eritropoietin stimüle eden ajanlar kullanılabilir (155). Pürin analoğu ilağları kullanırken bunların eritropoez ۆzerine olan yan etkileri de gۆz ۆnünde bulundurulmalıdır. İBH’da meydana gelen inflamasyon atakları zamanla demir emiliminde azalmaya sebep olmaktadır. Hastalarımızda ek olarak TNF- α ’nın kemik iliği supresyonunu arttırdığını da bilmekteyiz. Bizim hasta grubumuzda da gۆn geętikęe kullanım sıklığı artan anti-TNF tedavi alan hasta grubundaki anemi oranının anti-TNF kullanmayanlara gۆre yۆksek olması bu tedaviyle kemik iliği ۆzerindeki olumsuz etkiye ağıklayabilir. Yapılan bazı ęalıřmalarda Anti-TNF’ile tedavi edilenlerde diğer ilaç (immünsüpresif, kortikosteroid, aminosalisilat) kullananlara gۆre anemi prevalansı daha yüksek bulunmuştur (%25 vs %5.4) (156). Bu yükseklik hastalık şiddetinin artışında bu ilaçların kullanımına bağlanmıştır. Ancak bazı ęalıřmalarda Anti-TNF tedavinin eritropoezi değişik seviyelerde dۆzenledięi ۆne sۆrۆlmektedir. Bir ęalıřmada anti-TNF tedavinin İBH’da tedaviye yanıt veren hastalarda inflamasyon ve hastalık aktivitesini kontrol ederek anemiye dۆzelttięi gۆsterilmiřtir (8).

Ęalıřmamızın zayıf yۆnlerinden biri; hasta kayıtları retrospektif olarak değerlendirildiği ięin hastaların hastalık aktiviteleri ve sigara kullanımları hakkında bilgi elde edilememiştir. Ancak hastaların klinik aktivite indekslerine ulaşılamadığı ya da doğruluklarından emin olunamadığı ięin CRP değerleri baz alınarak hastalık aktivitesi hakkında yorum yapılmıştır. Ayrıca hastaların %15,3’ ۆ oranında takipler sırasında anemi parametrelerine bakılmadığı ięin aneminin etyolojisi aydınlatılamamıştır. Hastalarımızda pediatrik başlangığlı İBH ile erişkin başlangığlı İBH hastalarının anemi sıklıkları ayrı ayrı ęıkarılmadıęı ięin bu iki grubun prevalans karşılaştırmaları da yapılamamıştır. Ayrıca anemiye bağlı ortaya ęıkan semptomların sıklığı ve hastaların yaşam kaliteleri de değerlendirilememiştir. Ayrıca ęalıřma ۆęۆncű

basamak bir üniversite merkezinde takip edilen hastalığı daha şiddetli ve problemli İBH hastalarını kapsadığı için genel Türk hasta popülasyonunu temsil etmeyebilir.

Sonuçta tüm dünyayla benzer olarak anemi; İBH hastalarının neredeyse yarısında görüldüğünden ve hastalar üzerinde negatif etkilere sebep olduğundan, bu hastalarda varlığı özellikle hastalık aktivitesi göz önünde bulundurularak mutlaka tetkik edilmeli ve gerekirse de tedavi edilmelidir. En sık anemi nedeninin DEA olduğu unutulmamalıdır. Kadın cinsiyet ve hastalık aktivitesi anemi gelişiminde önemli risk faktörleri olup ÜK'de hastalık yaygınlığı da ek faktörlerdir. Özellikle bu hasta gruplarında anemi varlığı ve sebebine yönelik tarama testleri akılda tutulmalıdır. Son yıllardaki İBH tanısı ve yönetimindeki gelişmelere rağmen halen İBH'na bağlı ortaya çıkan anemi prevalansı ve tedavi oranı üzerinde ciddi bir değişiklik olmamıştır. Halen İBH'da anemi göz ardı edilmekte, anemi saptandığında etyolojiye yönelik olarak ileri tetkikler yapılmamakta ve tatmin edici oranlarda tedavi verilmemektedir. Anemi saptanan İBH hastalarımızda tedavi oranını mutlaka arttırmamız gerekmektedir. Kısacası İBH hastalarında anemi tanınmalı, araştırılmalı ve tedavi edilmelidir.

6.KAYNAKLAR

1. Danese S, Hoffman C, Vel S, Greco M, Szabo H, Wilson B, vd. Anaemia from a patient perspective in inflammatory bowel disease: results from the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Association's online survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014;26(12):1385–9.
2. Gisbert JP, Gomollón F. Common Misconceptions in the Diagnosis and Management of Anemia in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2008;103(5):1299–307.
3. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: Managing anaemia in Crohn's disease. *C. 24, Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2006. s. 1507–23.
4. 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 [Internet]. *C. 21, Inflammatory bowel diseases*. 2015. s. 2619–24.
5. Gerasimidis K, Barclay A, Papangelou A, Missiou D, Buchanan E, Tracey C, vd. The epidemiology of anemia in pediatric inflammatory bowel disease: prevalence and associated factors at diagnosis and follow-up and the impact of exclusive enteral nutrition. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2013;19(11):2411–22.
6. Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Regueiro M, Koutroumpakis E, Click B, Schwartz M, vd. Five-Year Period Prevalence and Characteristics of Anemia in a Large US Inflammatory Bowel Disease Cohort. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2016;50(8):638–43.
7. Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, Bergamaschi G, vd. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2014;20(5):936–45.
8. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, Ardizzone S, Biancheri P, Bonetti E, vd. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *Haematologica* [Internet]. 2010;95(2):199–205.

9. Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2009;15(37):4659–65.
10. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010;
11. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013;10(10):585–95.
12. Atug O, Kani HT, Banzragch M, Imeryuz N, Akin H. Incidence rate of anemia in inflammatory bowel diseases. *Turk J Gastroenterol*. 2016;27(2):143–8.
13. Reinisch W, Staun M, Bhandari S, Muñoz M. State of the iron: How to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. C. 7, *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013. s. 429–40.
14. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, vd. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. C. 4, *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010. s. 63–101.
15. de Silva AD, Mylonaki M, Rampton DS. Oral iron therapy in inflammatory bowel disease: usage, tolerance, and efficacy. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9(5):316–20.
16. Blumenstein I, Dignass A, Vollmer S, Klemm W, Weber-Mangal S, Stein J. Current practice in the diagnosis and management of IBD-associated anaemia and iron deficiency in Germany: The German AnaemIBD Study. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(10):1308–14.
17. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, vd. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. C. 13, *Inflammatory Bowel Diseases*. 2007. s. 1545–53.
18. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DIA, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: A systematic review and meta-analysis. C. 10, *PLoS ONE*. 2015.
19. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, vd. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management

- of ulcerative colitis Part 2: Current management. C. 6, Journal of Crohn's and Colitis. 2012. s. 991–1030.
20. Kawai M, Sumimoto S, Kasajima Y, Hamamoto T. A Case of Ulcerative Colitis Induced by Oral Ferrous Sulfate. *Pediatr Int.* 1992;34(4):476–8.
 21. Erichsen K, Hausken T, Ulvik RJ, Svardal a, Berstad a, Berge RK. Ferrous fumarate deteriorated plasma antioxidant status in patients with Crohn disease. *Scand J Gastroenterol [Internet]*. 2003;38(5):543–8.
 22. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, vd. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):211–22.
 23. Peppercorn Mark A, Kane Sunanda V. Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults [Internet]. *UptoDate.* 2015. Available at: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-disease-in-adults?source=search_result&search=crohn&selectedTitle=2~150
 24. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2011;7(4):235–41.
 25. Sonnenberg a, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology [Internet]*. 1991;100(1):143–9.
 26. Kirsner JB. The historical basis of the idiopathic inflammatory bowel diseases. C. 1, *Inflammatory Bowel Diseases.* 1995. s. 2–26.
 27. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, vd. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol [Internet]*. 2009;43(1):51–7.
 28. Podolsky D. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med [Internet]*. 1991;28:573–621
 29. Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM, Quaskey SA, Mellits ED, Harris ML. Crohn's disease: Concordance for site and clinical type in affected family members - Potential hereditary influences. *Gastroenterology.* 1996;111(3):573–9.
 30. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutierrez O, Pons F, Crespo J, vd. Host

- recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2: Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem*. 2003;278(8):5509–12.
31. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJP, vd. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122(4):867–74.
 32. Davis MK. Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48(1):125–41, ix.
 33. Corrao G, Tragnone A, Caprilli R, Trallori G, Papi C, Andreoli A, vd. Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: A nationwide case-control study. *Int J Epidemiol*. 1998;27(3):397–404.
 34. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics [Internet]*. 2012;130(4):e794-803.
 35. Haga Y, Funakoshi O, Kuroe K, Kanazawa K, Nakajima H, Saito H, vd. Absence of measles viral genomic sequence in intestinal tissues from Crohn's disease by nested polymerase chain reaction. *Gut*. 1996;38(2):211–5.
 36. Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet*. 1994;343(8900):766–7.
 37. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, vd. Dietary Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis [Internet]*. 2005;11(2):154–63.
 38. Tragnone a, Valpiani D, Miglio F, Elmi G, Bazzocchi G, Pipitone E, vd. Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 1995;7(1):47–51.
 39. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, De Silva P, Korzenik JR, vd. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;145(5):970–7.
 40. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary Intake and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Literature. *Am J*

- Gastroenterol [Internet]. 2011;106(4):563–73.
41. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, vd. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* [Internet]. 2014;63(5):776–84.
 42. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. Effect of an Enteric-Coated Fish-Oil Preparation on Relapses in Crohn's Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1996;334(24):1557–60.
 43. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2006;81(11):1462–71.
 44. Hutfless S, Li D-K, Heyman MB, Bayless TM, Abramson O, Herrinton LJ. Prenatal and perinatal characteristics associated with pediatric-onset inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2012;57(8):2149–56.
 45. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, vd. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* [Internet]. 2005;308(5728):1635–8.
 46. Andoh A, Imaeda H, Aomatsu T, Inatomi O, Bamba S, Sasaki M, vd. Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *J Gastroenterol*. 2011;46(4):479–86.
 47. Sanz Y, Palma G De, Laparra M. Unraveling the Ties between Celiac Disease and Intestinal Microbiota. *Int Rev Immunol* [Internet]. 2011;30(4):207–18.
 48. Martinez-Medina M, Aldegue X, Gonzalez-Huix F, Acero D, Garcia-Gil JL. Abnormal microbiota composition in the ileocolonic mucosa of Crohn's disease patients as revealed by polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2006;12(12):1136–45.
 49. Bonen DK, Ogura Y, Nicolae DL, Inohara N, Saab L, Tanabe T, vd. Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. *Gastroenterology*. 2003;124(1):140–6.
 50. Marks DJB, Harbord MWN, MacAllister R, Rahman FZ, Young J, Al-Lazikani B, vd. Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2006;367(9511):668–78.

51. Wehkamp J. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal α -defensin expression. *Gut* [Internet]. 2004;53(11):1658–64.
52. Abraham C, Cho JH. Functional consequences of NOD2 (CARD15) mutations. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2006;12(7):641–50.
53. Watanabe T, Kitani A, Murray PJ, Strober W. NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor 2-mediated T helper type 1 responses. *Nat Immunol* [Internet]. 2004;5(8):800–8.
54. Noguchi E, Homma Y, Kang X, Netea MG, Ma X. A Crohn's disease-associated NOD2 mutation suppresses transcription of human IL10 by inhibiting activity of the nuclear ribonucleoprotein hnRNP-A1. *Nat Immunol* [Internet]. 2009;10(5):471–9.
55. Kaser A, Blumberg RS. Autophagy, microbial sensing, endoplasmic reticulum stress, and epithelial function in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1738–47.
56. Salim SY, Söderholm JD. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. C. 17, *Inflammatory Bowel Diseases*. 2011. s. 362–81.
57. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Mueller O, Herrlinger KR, Fellermann K, vd. Inducible and constitutive beta-defensins are differentially expressed in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2003;9(4):215–23.
58. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2009;27(1):485–517.
59. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, vd. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest*. 2004;113(10):1490–7.
60. Vainer B, Nielsen OH, Hendel J, Horn T, Kirman I. Colonic expression and synthesis of interleukin 13 and interleukin 15 in inflammatory bowel disease. *Cytokine* [Internet]. 2000;12(10):1531–6.
61. Sugihara T, Kobori A, Imaeda H, Tsujikawa T, Amagase K, Takeuchi K, vd. The increased mucosal mRNA expressions of complement C3 and interleukin-

- 17 in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*. 2010;160(3):386–93.
62. Burgmann T, Clara I, Graff L, Walker J, Lix L, Rawsthorne P, vd. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2006;4(5):614–20.
 63. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, Rankin GB, Brooks RK. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1979;77(4 Pt 2):898–906.
 64. Schwartz DA, Loftus E V., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, vd. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4):875–80.
 65. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2009;104(2):465–83.
 66. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's Disease: A prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci*. 2012;57(6):1618–23.
 67. Hutchinson R, Tyrrell PN, Kumar D, Dunn J a, Li JK, Allan RN. Pathogenesis of gall stones in Crohn's disease: an alternative explanation. *Gut* [Internet]. 1994;35(1):94–7.
 68. Levesque BG, Cipriano LE, Chang SL, Lee KK, Owens DK, Garber AM. Cost Effectiveness of Alternative Imaging Strategies for the Diagnosis of Small-Bowel Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(3).
 69. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemela SE, Manelius JJ, Lehtola JK, Pathology L, vd. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* [Internet]. 1995;37:71–6.
 70. Headstrom PD, Rulyak SJ, Lee SD. Prevalence of and risk factors for vitamin B12 deficiency in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(2):217–23.
 71. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, vd. Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* [Internet].

2005;19(suppl a):5A–36A.

72. Satsangi J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* [Internet]. 2006;55(6):749–53.
73. Langholzab E, Munkholmab P, Haagen Nielsenab O KS& B V. Incidence and Prevalence of Ulcerative Colitis in Copenhagen County from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol*. 1991;26(12):1247–56.
74. Greenstein AJ, Sachar DB, Gibas A, Schrag D, Heimann T, Janowitz HD, vd. Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1985;7(2):137–43.
75. Autenrieth DM, Baumgart DC. Toxic megacolon. C. 18, Inflammatory Bowel Diseases. 2012. s. 584–91.
76. Monsen U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. Extracolonic Diagnoses in Ulcerative Colitis: An Epidemiological Study. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(6):711–6.
77. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, vd. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology*. 2010;139(3):787.e1-787.
78. Ünal HÜ. Crohn Hastalığında Tedaviye Güncel Bakış. *Güncel Gastroenteroloji*. 2012;16(1):11–25.
79. Freeman HJ. Use of the Crohn's disease activity index in clinical trials of biological agents. *World J Gastroenterol*. 2008;14(26):4127–30.
80. Chamouard P, Richert Z, Meyer N, Rahmi G, Baumann R. Diagnostic Value of C-Reactive Protein for Predicting Activity Level of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(7):882–7.
81. Consigny Y, Modigliani R, Colombel J-F, Dupas J-L, Lémann M, Mary J-Y. A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2006;12(7):551–7.
82. Jürgens M, Mahachie John JM, Cleynen I, Schnitzler F, Fidder H, van Moerkercke W, vd. Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011;9(5):421–7.e1.
83. Vermeire S. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys?

- Gut [Internet]. 2006;55(3):426–31.
84. Peyrin-Biroulet L, Standaert-Vitse A, Branche J, Chamaillard M. IBD serological panels: Facts and perspectives. C. 13, Inflammatory Bowel Diseases. 2007. s. 1561–6.
 85. Reumaux D, Sendid B, Poulain D, Duthilleul P, Dewit O, Colombel JF. Serological markers in inflammatory bowel diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet]. 2003;17(1):19–35.
 86. Landers CJ, Cohavy O, Misra R, Yang H, Lin YC, Braun J, vd. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. Gastroenterology. 2002;123(3):689–99.
 87. Nakamura RM, Matsutani M, Barry M. Advances in clinical laboratory tests for inflammatory bowel disease. C. 335, Clinica Chimica Acta. 2003. s. 9–20.
 88. Sipponen T. Diagnostics and Prognostics of Inflammatory Bowel Disease with Fecal Neutrophil-Derived Biomarkers Calprotectin and Lactoferrin. İçinde: Digestive Diseases. 2013. s. 336–44.
 89. van Rheeën PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. BMJ [Internet]. 2010;341(May 2016):c3369. 90. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2011;140(6):1704–12.
 91. Shanahan F. Crohn's disease. İçinde: Lancet. 2002. s. 62–9.
 92. Farrell RJ, Peppercorn MA. Ulcerative colitis. Lancet. 2002;359(0140–6736 SB–AIM SB–IM):331–40.
 93. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Cancer risks in Crohn disease patients. Ann Oncol [Internet]. 2009;20(3):574–80.
 94. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, vd. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Lancet. 2009;374(9701):1617–25.
 95. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, vd. A Systematic Review of Factors That Contribute to Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Clin Gastroenterol

- Hepatol. 2011;9(1):36–41.
96. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* [Internet]. 2005;54(8):1121–5.
 97. Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2004;2(5):379–88.
 98. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2008;(3):CD000296.
 99. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009;(1):CD000067.
 100. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JWD, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2014;8(8):CD006884.
 101. Nitzan O, Elias M, Peretz A, Saliba W. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. C. 22, *World Journal of Gastroenterology*. 2016. s. 1078–87.
 102. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2008;(1):CD006893.
 103. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Pare P, McDonald JW, vd. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2008;6(12):1370–7.
 104. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank M a., Johanss J, Guzzo C, vd. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;367(16):1519–28.
 105. Michelassi F, Sultan S. Surgical Treatment of Complex Small Bowel Crohn Disease. *Ann Surg* [Internet]. 2014;260(2):230–5.
 106. Cima RR, Pemberton JH. Medical and surgical management of chronic

- ulcerative colitis. *Acta Gastroenterol Belgica* [Internet]. 2005;63:783–9.
107. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med* [Internet]. 2004;116 Suppl:44S–49S.
 108. WHO. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers. World Heal Organ. 2001;114.
 109. Giannini S, Martes C. Anemia in inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2006;52(3):275–91.
 110. Theurl I, Aigner E, Theurl M, Nairz M, Seifert M, Schroll A, vd. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: Diagnostic and therapeutic implications. *Blood*. 2009;113(21):5277–86.
 111. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem*. 2002;48(7):1066–76.
 112. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011–23.
 113. Guagnozzi D, Lucendo AJ. Anemia in inflammatory bowel disease: A neglected issue with relevant effects. *World J Gastroenterol*. 2014;20(13):3542–51.
 114. Bermejo F, Algaba A, Guerra I, Chaparro M, De-La-Poza G, Valer P, vd. Should we monitor vitamin B12 and folate levels in Crohn's disease patients? *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2013;48(August):1272–7.
 115. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood*. 2008;112(6):2214–21.
 116. Hvas A-M, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency--an update. *Haematologica*. 2006;91(11):1506–12.
 117. Schreiber S, Wedel S. Diagnosis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 1997;3(3):204–16.
 118. Wang Z, Zhou Y, Liu Y. Concurrent inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndrome: Report of nine new cases and a review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2008;53(7):1929–32.
 119. Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, Tillinger W, Reinisch W, Fueger GF, vd. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease.

- A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 1997;126(10):782–7.
120. Api O, Breyman C, Çetiner M, Demir C, Ecdar T. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period: Iron deficiency anemia working group consensus report. *J Turkish Soc Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;12(3):173–81.
 121. Barish CF, Koch T, Butcher A, Morris D, Bregman DB. Safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose (750 mg) in the treatment of iron deficiency anemia: Two randomized, controlled trials. *Anemia*. 2012;2012.
 122. Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency. *C. 75, Drugs*. 2015. s. 101–27.
 123. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, vd. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: Guidance for risk minimization and management. *Haematologica*. 2014;99(11):1671–6.
 124. Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. Stimulating erythropoiesis in inflammatory bowel disease associated anemia. *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13(36):4798–806.
 125. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, vd. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2010;4(1):7–27.
 126. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, vd. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *C. 6, Journal of Crohn’s and Colitis*. 2012. s. 965–90.
 127. Høivik ML, Reinisch W, Cvancarova M, Moum B. Anaemia in inflammatory bowel disease: a population-based 10-year follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2014;39(1):69–76.
 128. Lucendo AJ, Arias Á, Roncero Ó, Hervías D, Verdejo C, Naveas-Polo C, vd. Anemia at the time of diagnosis of inflammatory bowel disease: Prevalence and associated factors in adolescent and adult patients. *Dig Liver Dis*. 2017;49(4):405–11.

129. Toruner M, Kalkan C, Keskin O, Cetinkaya H, Soykan I. P599. Prevalence of iron deficiency anemia and iron deficiency in a single center Turkish IBD cohort. *J Crohns Colitis* 2014; 8: S318-9
130. Portela F, Lago P, Cotter J, Goncalves R, Vasconcelos H, Ministro P, vd. Anaemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease - A Nationwide Cross-Sectional Study. *Digestion*. 2016;93(3):214–20.
131. Lee DS, Bang KB, Kim JY, Jung YS, Park JH, Kim HJ, vd. The prevalence and clinical characteristics of anemia in Korean patients with inflammatory bowel disease. *Intest Res* [Internet]. 2016;14(1):43.
132. Mücke V, Mücke MM, Raine T, Bettenworth D. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol Ann Gastroenterol* [Internet]. 2017;30(301):15–22.
133. Testa A, Rispo A, Romano M, Riegler G, Selvaggi F, Bottiglieri E, vd. The burden of anaemia in patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis*. 2016;48(3):267–70.
134. Antunes CVDA, Hallack Neto AE, Nascimento CRDA, Chebli LA, Moutinho ILD, Pinheiro BDV, vd. Anemia in inflammatory bowel disease outpatients: Prevalence, risk factors, and etiology. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
135. Herrera-deGuisse C, Casellas F, Robles V, Navarro E, Borruel N. Iron Deficiency in the Absence of Anemia Impairs the Perception of Health-Related Quality of Life of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2016;22(6):1450–5.
136. Murawska N, Fabisiak A, Fichna J. Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1198–208.
137. Basseri RJ, Nemeth E, Vassilaki ME, Basseri B, Enayati P, Shaye O, vd. Hepcidin is a key mediator of anemia of inflammation in Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2013;7(8).
138. Semrin G, Fishman DS, Bousvaros A, Zholudev A, Saunders AC, Correia CE, vd. Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2006;12(12):1101–6.

139. Gasche C. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* [Internet]. 2004;53(8):1190–7.
140. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res* [Internet]. 1998;18(8):555–9.
141. Dallalio G, Law E, Means RT. Hepcidin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations. *Blood*. 2006;107(7):2702–4.
142. Libregts SF, Gutiérrez L, De Bruin AM, Wensveen FM, Papadopoulos P, Van Ijcken W, vd. Chronic IFN- γ production in mice induces anemia by reducing erythrocyte life span and inhibiting erythropoiesis through an IRF-1/PU.1 axis. *Blood*. 2011;118(9):2578–88.
143. Felli N, Pedini F, Zeuner A, Petrucci E, Testa U, Conticello C, vd. Multiple members of the TNF superfamily contribute to IFN-gamma-mediated inhibition of erythropoiesis. *J Immunol*. 2005;175(3):1464–72.
144. Ward MG, Kariyawasam VC, Mogan SB, Patel K V, Pantelidou M, Sobczyńska-Malefora A, vd. Prevalence and Risk Factors for Functional Vitamin B12 Deficiency in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2015;21(12):2839–47.
145. Yakut M, Üstün Y, Kabaçam G, Soykan I. Serum vitamin B12 and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med*. 2010;21(4):320–3.
146. M'Koma AE, Marino AWM. Follow-up results of hematology data before and after restorative proctocolectomy - Clinical outcome. *Dis Colon Rectum*. 1994;37(9):932–7.
147. Gisbert JP, Gomollón F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2008;103(7):1783–800.
148. Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*. 2002;51(4):536–9.
149. Akpınar H, Cetiner M, Keshav S, Ormeci N, Toruner M. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel

- disease and gastrointestinal bleeding: iron deficiency anemia working group consensus report. *Turkish J Gastroenterol* [Internet]. 2017;28(2):81–7.
150. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova V, Dudar L V., Karnafel W, Garcia LC, vd. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: The ferric carboxymaltose (FERINJECT??) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1182–92.
 151. Oldenburg B, Van Berge Henegouwen GP, Rennick D, Van Asbeck BS, Koningsberger JC. Iron supplementation affects the production of pro-inflammatory cytokines in IL-10 deficient mice. *Eur J Clin Invest*. 2000;30(6):505–10.
 152. Lee TW, Kolber MR, Fedorak RN, Van Zanten SV. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: A systematic review and meta-analysis. C. 6, *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012. s. 267–75.
 153. Schröder O, Mickisch O, Seidler U, de Weerth A, Dignass AU, Herfarth H, vd. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease--a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2005;100(11):2503–9.
 154. Schmidt C, Ahmad T, Tulassay Z, Baumgart DC, Bokemeyer B, Howaldt S, vd. Ferric maltol therapy for iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: long-term extension data from a Phase 3 study. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2016;44(3):259–70.
 155. López RM, Aladrén BS, García FG. Use of agents stimulating erythropoiesis in digestive diseases. C. 15, *World Journal of Gastroenterology*. 2009. s. 4675–85.
 156. Magro F, Ramos J, Correia L, Lago P, Peixe P, Gonçalves AR, vd. Portuguese Consensus on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Anaemia in Inflammatory Bowel Disease. *Acta Med Port* [Internet]. 2016;29(2):144.