

# İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Üriner ve Renal Problemler

Hakan AKIN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında (İBH), ektraintestinal tutulum olduğu kabul edilen renal ve üriner problemler çeşitli raporlarda hastaların %4 ila 23'ü oranında tespit edilmiştir. Renal ve üriner sistem bulguları bazen sinsi ve kronik olup, kalıcı hasar bırakabileceği gibi bazen de fistüllerdeki gibi ciddi üriner enfeksiyonlar nedeni ile hastayı akut bir klinikle hekimin önüne getirebilir. İBH hastası takip eden hekimlerin bu konuda kuşkucu olup erken tanıyı sağlayıp, hastada sekel oluşmasını önlemesi çok önemli gözükmektedir.

## İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARINDA ÜRİNER PROBLEMLER

### Enterovezikal Fistüller (EVF)

EVF hastaları sıklıkla, antibiyotiğe rağmen, idrar yapma ile ilgili rahatsızlık veren semptomlar ve tekrarlayan sistit kliniği ile başvururlar. E. coli en sık patojendir. Multibakteriyal enfeksiyonlar da nadir değildir. Disüri en sık EVF semptomudur (%73). Disüri, her zaman EVF için patognomonik olan fekalüri ve pnömotüriden (%65) önce oluşur. EVF hastaları incelendiğinde tanının sıklıkla geciktiği ve hastalarda ortalama olarak yaklaşık bir yıl öncesine kadar uzanan idrar yolu şikâyetleri olduğu tespit edilir. Fizik muayenede tipik olarak nadiren ek bulgu ve katkı bulunabilir (1,2). Crohn hastalığında (CH), EVF için en sık lokalizasyon mesanenin sağ üst kubbesidir. Bu anatomik lokalizasyon, CH'nın en sık tutulum yeri olan terminal

ileum ile en yakın mesane kısmını oluşturmaktadır. EVF sıklığı kadınlara göre erkeklerde 3 kat fazladır çünkü kadınlarda uterus ve vajina inflamasyonun mesaneye ulaşmasında mekanik engel oluşturmaktadır. Histerektomisi olan kadınlarda bu erkek/kadın oran farkı ortadan kalkmaktadır (3).

Fistül şüpheli hastalarda intravenöz pyelogramlar ve retrograd sistogramlar sıklıkla tanı koymakta yetersiz olabilirler (4). EVF hastalarında, eğer fistül sigmoid kolon kaynaklı ise, kolonoskopide hava verilmesi ile hastada idrara çıkma isteği oluşturabilir. Kolonoskopi ile fistül ağzını göstermek sıklıkla çok zordur çünkü fistül ağzı görülemeyecek kadar küçük olabilir ya da fistül sıklıkla, kolondan daha çok ince bağırsak kaynaklı olabilir. Eğer baryum lavman sonrası radyolojik olarak fistül gösterilemez ise, işlem sonrası hastadan alınan idrar örneği santrifüj edilerek baryum varlığı gösterilebilir (Bourne Testi). Bu durumda fistül ispatlanmış olur. Bütün olarak baktığında sistografi üriner fistülü olan olguların %32 ila 56'sında faydalı olabilir (5). Mesane içinde hava görülmesi, eğer mesane enstrümentasyonu, kateterizasyonu veya gaz oluşturan mikrop ile enfeksiyon varlığı yoksa büyük ihtimal ile enterovezikal fistül varlığını gösterir. Batın magnetik rezonans (MR) ve batın bilgisayarlı tomografi (BT) yöntemleri, abdomen içinde diğer organları da göstererek, fistülden sorumlu olan patolojileri ve fistül hattı ile mesane, üreter anatomik ilişkilerini gösterebilir. Aynı zamana bu iki yöntem ile

fokal mesane ve bağırsak duvar kalınlaşması tespit edilebilir ve fistül varlığını düşündürebilir. BT ile rektal veya oral olarak verilen kontrast maddenin mesanede görülmesi (İntravenöz kontrast madde verildiyse, henüz böbreklerden atılım aşamasına gelmeden, mesaneye kontrast ulaşması öncesi değerlendirme yapılmalıdır) yine tanı koydurucu olabilir. Sonuç olarak, oral ve rektal kontrast verilmesi ve yanısıra sistoskopi yapılması enterovezikal fistül tespitinde uygun bir değerlendirme yöntemi olarak görülmektedir.

MR'in multiplanar değerlendirme avantajı ön plana çıkmaktadır. Aynen BT görüntülerindeki gibi lezyon etrafındaki komşu yapılarıdaki patolojiler de MR görüntülemesinde tespit edilip özellikle endoluminal (yani rektal ve vajinal) yüzel koil ve pelvik multiarray koiller ile tespit edilebilirler (6).

CH ile ilişkili EVF tespitinden sonra, öncelikle noninvaziv yöntemler öncelikle denenebilir. Bazı fistüllerin cerrahi olmaksızın kendiliğinden medikal tedavi ile kapanabildiği gösterilmiştir. Fakat hastaların yaklaşık %95'inde sonuçta cerrahi gerekli olacaktır (7). Çoğu hasta için en sıklıkla uygulanan cerrahi yöntem, etkilenen bağırsak segmentinin rezeksiyonu, mesane defektinin basit küretajı ve kısmi mesane eksizyonu olmaksızın mesane defektinin primer olarak kapatılmasıdır. Bu tip hastalarda multipl EVF'ler yaygın olsa da genel olarak tek basamaklı tamir yaklaşımları yeterli olmaktadır. Fakat eğer intra abdominal abse mevcut ise (%34-47), yapılan cerrahi daha kompleks hale gelir ve iki basamaklı operasyon riski artar (1).

Cerrahi sonrası komplikasyonlar hastaların %10 ile 30'unda olmaktadır. Komplikasyonlar; abse oluşumu, sepsis, yeni EVF oluşumu veya enterokütanöz fistül oluşumu, idrar ya da anastomoz kaçağı, bağırsak obstrüksiyonu yanı sıra rutin cerrahi komplikasyonları olarak görülen diğer kardiyak, renal ve pulmoner komplikasyonlardır. CH'da pelvik operasyonlar neticesinde özellikle de proktokolektomi sonrası, nörojenik mesane disfonksiyonu ve impotans gelişebilir. Aynı zamanda zayıf detrüsör kasılması da benzer şekilde gelişebilmektedir (8).

EVF'de medikal tedavi kontrollü olarak çalışılmamıştır. EVF'de tercih edilen tedavi seçeneği yukarıda belirtildiği gibi fistül ağzının rezeksiyonu ve mesane tamiridir. İmmünmodülatuar veya infliksimab tedavisinin uzun dönem fistül kapanması üzerine etkisi çalışmalarla açıkça gösterilmemiştir. Tacrolimusun fistül kapanmasını sağladığını gösteren tek bir olgu sunumu mevcuttur (9,10).

## Rektöüretal ve Üretrokütanöz Fistüller

Bu fistüller sıklıkla pelvik cerrahi (mesala prostatektomi), radyasyon tedavisi, travma ve malignasi durumlarında görülebilir de, CH'lığında da görülebilir. Bu fistüller diğer enteröüriner fistüllerle benzer semptomlarla görülürler yani; tekrarlayan üriner enfeksiyonlar, pnömatüri, fekalüri ve rektumdan idrar gelmesi (ürorhea). Tanı EVF ile benzer şekilde konur. Retrograd üretrogramın ek faydası olabilir ve barium enama ile birlikte hem fistül gösterilebilir hem de ilişkili granülomatöz proktit görülebilir, BT ve MR ile perirektal ve periüretal fistüller gösterilebilir. Tedavide seçilmiş hastalarda (makroskopik proktiti olmayan ve iyi kontrollü CH'da), transanal rektal ilerletme flapları ile fistül tamiri yapılabilir (11). Eğer cerrah operasyonunun sonunda iyileşme konusunda endişe içerisinde ise o zaman geçici fekal diversiyon düşünülebilir.

CH'da üreteral tutulum hastaların %4-5 kadarında gerçekleşmektedir. Bu tutulum genellikle proksimal terminal ileum komşuluğunda bulunan, pelvik girişin sağ yanındaki birleşim yerinde, obstrüksiyon şeklinde olmaktadır. Bu olgularda obstrüksiyon genellikle perienteral dokulardaki inflamasyonun periüreteral bölgeyi etkilemesine, ya da retroperitoneal alandaki abse oluşumu ve buna sekonder inflamatuvar üretrit ile ilişkilidir. Periüreteral fibroz da gelişebilir. Diğer taraftan büyük bir pelvik abse tek veya çift yönlü olarak üreterleri obstrükte edebilir. Üreteral tutulumu olan hastalarda ilişkili semptomlar silik olabilir ya da altta yatan bağırsak semptomlarından ayırt edilemeyebilirler. Üreteral tıkanıklık tanısı, intravenöz ürografi, BT ve MR ile konabilir. Üreteral tıkanıklık nedeni ile oluşan dilatasyon genellikle, operasyon ile ilgili tutulum gösteren bağırsak segment rezeksiyonu veya neden olan absenin drenajı ile geriler. Eğer cerrahiden sonra üreteral striktür devam ederse, balon kateter dilatasyonuna yanıt verebilirler (3).

## İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALARINDA RENAL PROBLEMLER

### Nefrolitiasis

Genel popülasyonda %5 oranında tahmin edilen nefrolitiazis insidansı, İBH hastalarında %12-28 olarak rapor edilmiştir (12). Çalışmalarda, nefrolitiazis riskinin Crohn hastalığında, ülseratif kolite göre daha yüksek oranlarda görüldüğü tespit edilmiştir. Renal taşları olan Crohn hastalarının çoğunluğu-

nun cerrahi geçirdikleri ve ağır cerrahi geçiren hastalarda daha sıklıkla nefrolitiasis tespit edildiği rapor edilmiştir. Nefrolitiasis en çok ileokolonik tutulumu olan hastalarda görülmektedir (13).

İBH hastalarında renal taşlar sıklıkla ürik asit ve kalsiyum oksalat içeriklidir. Gaitada alkali kaybı, ishal yüzünden idrar pH'sının azalması, kolon cerrahisi geçirenlerde idrar miktarının azalması ürik asit taşlarının oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Bu durumlarda sıvı tüketiminin artırılması yanı sıra idrarın alkali hale getirilmesi ( potasyum sitrat 10-20 meq, 2-3 kez/gün) de önemlidir. Bu sayede ürik asit idrar içinde çözümlü hale gelebilir ve taş reküransı önlenir. Eğer ürik asit ekskresyonu arttı ise, diyetle protein kısıtlaması ve allopürinol tedavisi önerilmektedir.

Kalsiyum oksalat taşlarının oluşumu ise artmış intestinal emilim nedeni ile oluşan artmış üriner oksalat atılımına bağlıdır. Bu duruma enterik hiperoksalüria (EHO) denmektedir. İBH hastalarında, renal taş oluşumu ile bağırsakta *Oxalobacter formigenes* kolonizasyonu arasında korelasyon tespit edilmiştir. EHO sıklıkla ileal rezeksiyon hastalarında ve jejo-kolonan anastomoz yapılarına hastalarda görülmektedir. Kalsiyum atılımı uzamış, yatak istirahati, kortikosteroid kullanımı nedeni ile arttırılabilir. Kalsiyum oksalat taşlarının oluşumunun engellenmesi için, İBH hastaları dehidratasyondan uzak durmalı ve diyetle oksalat miktarı azaltılmalıdır. Diğer taraftan diyetle yağ miktarının azaltılması ve orta zincirli trigliserit ile kalsiyum miktarının arttırılması ek önlemler olarak alınmalıdır. Ağızdan kolestramin ve piridoksin tedavisi de fayda edebilir (14).

### Amiloidoz

Sekonder amiloidoz (AA tipi) nadir fakat önemli bir İBH komplikasyonudur. Renal amiloidoz (A), İBH ilişkili amiloidozun, en sık ölümcül manifestasyonudur. İBH hastalarında renal tutulum hızla son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemektedir. Sekonder A, CH'da %0,3 ila 10,9 ve ÜK hastalarında ise %0-0,7 oranında görülmektedir (15). Sekonder A bir seride en sık ileokolit hastalarında (%1,3-1,6), sonra kolit hastalarında (%0,6-1,3) ve ileit hastalarında (%0,3-0,5) görülmektedir. Amiloidoz gelişen hastaların yaklaşık üçte ikisi fistüli ve absesi olan hastalardan oluşmaktadır. İBH hastalığının ciddiyeti ve A gelişimi arasında ciddi bir korelasyon mevcuttur. Diğer taraftan İBH ilişkili A gelişiminde belirgin bir erkek cinsiyet fazlalığı göze çarpmaktadır (erkek kadın tutulum oranı;

2,6/1 ile 3,5/1 arasında) (16). Dokuda Kongo-kırmızısı boyası ile boyandığında karakteristik özellikler gösterir. Amiloid birikimlerinin patolojik dağılımına bağlı olarak, renal amiloidoz ya nefrotik sendrom veya böbrek yetmezliği olarak prezente olabilir. Glomerüler amiloid birikimi, sekonder amiloidozda, klinik prezentasyonunu proteinüri/nefrotik sendrom olarak verecektir. Diğer taraftan ağırlıklı olarak interstisyel amiloid birikimi ile giden hastalarda ise belirgin proteinüri olmaksızın böbrek yetmezliği ile prezentasyon olacaktır.

İBH hastalarında gelişen amiloidoz için etkin tedavi varlığı tartışmalı bir konudur. Bazı çalışmalarda cerrahi tedaviler sonrası amiloidozun gerilediği ifade edilirken başka raporlarda ise tam tersine cerrahi tedavi sonrası belirgin olarak artan morbidite ve hatta mortalite rapor edilmiştir. Kolşisin kullanımı sonrası amiloid birikim hızında belirgin azalma gösterilmiştir. İBH zemininde gelişen amiloidoz hastalarında kortikosteroidler, azatiopürin, metotreksate ve siklosporin değişik çalışmalarda kullanılmıştır ve sonuçlar tartışmalıdır. Son dönemde renal amiloidoz tedavisinde anti-TNF ajanların etkili olduğuna dair raporlar yayınlanmış ve infliximab tedavisi ile renal işlevlerde düzelme ve proteinüride azalma raporlanmıştır. İnfliximab oluşmuş renal hasarı tamir etmemekte ama hasarın ilerlemesini durdurmaktadır.

### Tübülointerstisyel Nefrit (TİN)

İBH'da tübüler hasar tartışmalı bir bulgudur. İBH hastalarında yapılan bazı çalışmalarda, TİN nedeni olarak 5-amino salisilik asit (5-ASA) kullanımı suçlandı ise de, son dönemde yapılan çalışmalarda İBH aktivitesinin tübüler proteinüri ile ilişkili olduğu ve gastrointestinal hastalık ile belirgin bir korelasyon gösterdiği, dolayısıyla, İBH hastalarında TİN'in bir ekstraintestinal manifestasyon olduğu teyid edilmiştir (17). Bazı çalışmalarda İBH hastalarında, proksimal tübüler işlev bozukluğunun yaygın bir özellik olduğu ve proteinüri olarak kendini gösterdiği tespit edilmiştir. Aslında altta yatan İBH hastalığının ciddiyeti ve ağırlığı ile TİN arasında pozitif korelasyonun belirgin olması nedeni ile, TİN nefrotoksik ilaç kullanımı ile ilişkilendirilmekten daha çok İBH'nin ekstraintestinal bir manifestasyonu olarak değerlendirilmektedir. Diğer taraftan CH hastalarında, granülatöz interstisyel nefrit rapor edilmiştir. İBH hastalarında sıklıkla karşılaşılan hiperoksalüria, renal amiloidoz ve hipokalemi (kronik diyare nedenli)'de aynı zamanda interstisyel nefrit nedenidir. Ek olarak İBH'nin kendisinin doğrudan proksimal renal tübüler hasar yapabileceğine dair raporlar mevcuttur (18).

## Glomerulonefrit (GN)

Glomerulonefrit yakın zamanda İBH ile muhtemelen ilişkili bir ekstraintestinal manifestasyon olarak değerlendirilmektedir. Fakat GN'in nadiren gelişmesi, hastalığın patogenezi ve GN ilişkisi hakkında kuşuklara neden olmaktadır. Çok sayıda yayın, CH ve ÜK'de, GN gelişmesinin tanınabilmesi için yüksek derecede uyanıklık ve ilgi gerektiğini belirtmiştir. Literatür incelendiğinde İBH hastalarında en az 40 olgu raporu tespit edilebilir. Bu hastalardan 25 tanesi ÜK ve 13 tanesi ise CH, 2 tanesi indeterminate kolit hastasıdır. Bu olgu raporlarının çoğunluğunda GN gelişimi hastalığın başlangıcında veya relaps esnasında saptanmıştır. Bu olgular değişik GN'ler şeklindedir; Ig A nefropatisi, IgM nefropatisi, minimal değişiklik GN, membranöz GN, membranoproliferatif GN, mesangiocapillary GN, fokal segmental glomerulosklerosis ve kresentrik GN (19).

Genel olarak İBH hastalarında remisyon dönemlerinde renal işlevlerde düzelme rapor edilmiştir. Bu düzelme konusunda açıklamalar tartışmalıdır. İntestinal inflamasyonun azalması ile birlikte kronik antijen stimülasyonun da azaldığı ve GN düzelmesi sağlandığı önerilmiştir (20). Bunun yanı sıra övolemiminin sağlanması, hipoalbuminürinin düzelmesi ve toksik sitokinlerin azalması da ek olarak renal işlevlerin düzelmesini açıklamakta önerilmiştir.

## İBH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN RENAL YAN ETKİLERİ

### Aminosalisilatlar

5- Aminosalisilatlar İBH hastalarında temel tedavilerdendir. 5-ASA preparatları proksimal ince bağırsakta emilmeye başlanırlar. Hem sulfasalazin kombine formülasyonu hem de kaplı formları (mesalazin, oksalazin) renal toksisite ile ilişkilendirilmiştir. 5-ASA kullanmakta olan her yüz hastadan birisinde renal bozukluk saptanabilirken, klinik olarak önemli hasar 500 hastadan birisinde görülür. 5-ASA'ya bağlı renal hasar farklı kliniklerde görülebilir; glomerulonefrit, nefrotik sendromla birlikte minimal değişiklik nefropatisi ve nefrojenik diyabetes insipidus ilişkili interstisyel nefrit. Fakat çoğu olguda oluşan bu netice ekstraintestinal bir manifestasyon mu yoksa bir ilaç yan etkisi mi diye ayırmak mümkün olmayabilir. İBH hastalarında, 5-ASA ilişkili interstisyel nefrit gelişebilir ve ilacın kesilmesi ile kısmen de olsa geri dönüş olabilir (21).

Sulfasalazin ile ideosenkratik ilaç etkisi şeklinde doz ilişkisiz, generalize hipersensitivite reaksiyonu şeklinde az sayıda olgu rapor edilmiştir. Diğer taraftan mesalazin ile ilişkili çok sayıda olgu nefrit gelişimi ile ilgili olarak rapor edilmiştir. Mesalazin akut ya da kronik interstisyel nefrit gelişimini tetikleyebilir. Mesalazin ile nefrotoksite geliştiren hastaların çoğunluğu erkek cinsiyet ağırlığı göstermektedir. Birkaç çalışmada İBH hastalarında mesalazin kullanımı ile gelişmekte olan TİN'in kullanılan doz ve süre ilişkisiz olduğu dolayısıyla da kümülatif dozun bir önemi olmadığı belirtilmiştir. 5-ASA kullanımına bağlı TİN gelişimi bir semptom olmaksızın olabileceği gibi halsizlik, yorgunluk, ateş ve eozinofili ile birlikte de olabilir. Eğer mesalazin kullanımı esnasında TİN gelişirse, idiosinkratik ya da nefrotoksik etkisi fark etmeksizin hemen ilaç kesilmelidir. Hasar genel olarak geri dönüşümlü olmakla beraber eğer geç kalırsa kalıcı da olabilmektedir. Bu noktada kortikosterooid veya immünsüpresif tedavi faydalı olup renal işlev bozukluğunu düzeltebilir (22).

Hali hazırda mesalazinin renal hasarının takibi için ne aralıkta kontrol gerektiği tam olarak bilinmese de, önerilen ilaç tedavisinin başladığı ilk üç ayda her 4 haftada bir böbrek fonksiyonlarının takip edilmesi, sonrasında ise ilk bir yıl için her üç ayda bir ve sonrasında da yıllık olarak takip edilmesi gerekliliğidir. Kortikosteroid tedavisi altta olabilecek renal hasarı kamufle edebileceğinden, bu hastalarda daha sıklıkla renal fonksiyon takibi yapmak akıllıca olacaktır.

### Siklosporin

Siklosporin A (Cylosporine CsA) İBH tedavisinde hızlı etki eden bir ajan olarak azatiopürin veya merkaptopürin tedavisine ek olarak kullanılabilir. Çok sayıda çalışma sonrasında CsA özellikle refrakter fulminan ÜK ve ciddi aktif CH'da etkili bulunmuştur. Düşük doz olarak (oral <5 mg/kg/gün) CsA kullanımında belirgin bir nefrotoksisite saptanmamıştır. Yüksek doz CsA (oral >5 mg/kg/gün) kullanımında ise hastaların yaklaşık %6 kadarında renal işlevlerde bozukluk tespit edilmiştir. İBH hastalarında dâhil, CsA kullanan tüm otoimmün hastalıklarda, hastaların glomerül filtrasyon hızında (GFR) %20 kadar azalma olmaktadır. CsA, afferent arteriol vazokonstriksiyon nedeni ile akut renal işlev bozukluğuna neden olabilir. Sonuçta renal kan akımını ve GFR'de azalma ve serum kreatinin değerinde artma olacaktır. Bu durumda CsA kesilmesi genellikle 5-7 gün içerisinde renal fonksiyonların düzelmesini sağlayabilir. Diğer taraftan CsA kullanımı kronik renal yetmez-

lik ile de sonuçlanabilir. Çalışmalarda otoimmün hastalıklar nedeni ile oral CsA kullanan hastaların %21'inde histolojik olarak nefropati bulguları saptanmıştır. İBH hastalarında, CsA kullanımı mümkünse düşük dozda yani (oral <5 mg/kg/gün) kullanılmalı ve eğer bazal serum kreatinin düzeyinde %30 artış olursa, daha düşük dozlara düşülmelidir. CsA kullanılan hastalarda aynı anda diğer potansiyel nefrotoksik ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır (23).

### Tümör nekrozis faktör- $\alpha$ İnhibitörleri

Tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) bir proinflamatuvar sitokindir. Özellikle CH'da intestinal ve sistemik inflamasyonda merkezi rol oynamaktadır. TNF- $\alpha$  inhibitörleri başka otoimmün hastalıklarda da giderek artan sayıda kullanılmakta ve tecrübe giderek artmaktadır. Daha önceleri özellikle GN

tedavisinde faydalı olabilecekleri düşünülürken, TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin yaygınlaşan kullanımı sonucu artan tecrübe, bu etkinliğin sorgulanmasına hatta GN'de suçlanan ajanlar arasına girmesini sağlamıştır. Şu döneme kadar olan literatür taramasında en az 19 olgu sunumu anti-TNF- $\alpha$  kullanımı ile GN (çoğu lupus nefriti) gelişmiştir (24). Son dönemde, anti-TNF- $\alpha$  kullanımı ile renal işlev bozukluğunun önemli bir yan etki olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Bu konuda anti-TNF ile buna karşı oluşan antikorların glomerüller membran üzerinde birikerek hasar oluşturmasının önemli olduğu belirtilmektedir. Diğer taraftan, yatkın kişilerde, anti-TNF ilaç kullanımında, ANA, anti-ds DNA ve ANCA indüksiyonuna bağlı olarak gelişen lupus benzeri immün kompleks GN veya ANCA ilişkili nekrotizan ve kresentrik GN oluşabilir (25).

### KAYNAKLAR

1. McNamara MJ, Fazio VW, Lavery IC, et al. Surgical treatment of enterovesical fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1990;33:271-6.
2. Shield DE, Lytton B, Weiss RM, et al. Urologic complications of inflammatory bowel disease. *J Urol* 1976;115:701-6.
3. Banner MP. Genitourinary complications of inflammatory bowel disease. *Radiol Clin North Am* 1987;25:199-209.
4. Moss RL, Ryan JA. Management of enterovesical fistulas. *Am J Surg* 1990;159:514-7.
5. Pontari MA, McMillen MA, Garvey RH, et al. Diagnosis and treatment of enterovesical fistulae. *Am Surg* 1992;58:258-63.
6. Outwater E, Schiebler ML. Pelvic fistulas: Findings on MR images. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160:327-30.
7. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: A study of 700 patients. *Medicine* 1976;55:401-12.
8. Yalla SV, Andriole GL. Vesicourethral dysfunction following pelvic visceral ablative surgery. *J Urol* 1984;132:503-9.
9. Sou S, Yao T, Matsui T, et al. Preoperative detection of occult enterovesical fistulas in patients with Crohn's disease: Efficacy of oral or rectal administration of indocyanine green solution. *Dis Colon Rectum* 1999;42:266-70.
10. Kirsh GM, Hampel N, Shuck JM, et al. Diagnosis and management of vesicoenteric fistulas. *Surg Gynecol Obstet* 1991;173:91-7.
11. Fazio VW, Jones IT, Jagelman DG, et al. Rectourethral fistulas in Crohn's disease. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164:148-50.
12. McConnell N, Campbell S, Gillanders I, et al. Risk factors for developing renal stones in inflammatory bowel disease. *BJU Int* 2002;89:835-41.
13. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, et al. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:504-14.
14. Worcester EM, Coe FL. Nephrolithiasis. *Prim Care* 2008;35:369-91.
15. Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:295-300.
16. Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71:261-70.
17. Fraser JS, Muller AF, Smith DJ, et al. Renal tubular injury is present in acute inflammatory bowel disease prior to the introduction of drug therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1131-7.
18. Poulou AC, Goumas KE, Dandakis DC, et al. Microproteinuria in patients with inflammatory bowel disease: is it associated with the disease activity or the treatment with 5-aminosalicylic acid? *World J Gastroenterol* 2006;12:739-46.
19. Takemura T, Okada M, Yagi K, et al. An adolescent with IgA nephropathy and Crohn disease: pathogenetic implications. *Pediatr Nephrol* 2002;17:863-6.
20. Forshaw MJ, Guirguis O, Hennigan TW. IgA nephropathy in association with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2005;20:463-5.
21. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:629-38.
22. World MJ, Stevens PE, Ashton MA, et al. Mesalazine-associated interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:614-21.
23. Bennett WM, DeMattos A, Meyer MM, et al. Chronic cyclosporine nephropathy: the Achilles' heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int* 1996;50:1089-100.
24. Chin G, Luxton G, Harvey J. Infliximab and nephritic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2824-6.
25. Kemp E, Nielsen H, Petersen LJ, et al. Newer immunomodulating drugs in rheumatoid arthritis may precipitate glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2001;55:87-8.