

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları ve Karaciğer

Bülent BARAN, Sabahattin KAYMAKOĞLU

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) klinik olarak oldukça heterojen şekillerde karşımıza çıkan, değişken sistemik ve ekstraintestinal tutulumlarla seyredebilen kronik, tekrarlayıcı inflamasyon ile karakterize bir tablodur. Ekstraintestinal tutulumlar İBH’nda çeşitli serilerde farklı bildirilmiş olmakla birlikte genellikle %40’ a varan oranlarda görülebilmektedir (1, 2). Eklem, göz ve cilt tutulumları İBH’nda görülen en sık sistemik bulgulardır (Tablo 1). Bu tutulumlar genellikle hastalık aktivitesine eşlik edebilir ve İBH’nın kontrol altına alınması yanında diğer özel önlemler ile tedavi edilmeleri mümkündür. Karaciğer ve safra yollarının tutulumuyla karakterize ekstraintestinal tablolar ise özel yaklaşım gerektiren klinik durumlar olmaları nedeniyle eklem, cilt ve göz tutulumlarından ayrı bir yere sahiptir. İBH’nın tedavisinde kullanılan immünosüpresif ilaçlar, eşlik eden kronik viral hepatitlerin seyrini ve tedavi yaklaşımlarını değiştirebilir. Ayrıca remisyonun sağlanması ve idamesinde büyük önemi olan immünosüpresif ilaçların doz bağımlı veya idiyosinkratik karaciğer hasarına yol açması mümkündür. Bu derlemede, ülseratif kolit ve Crohn hastalığının seyrinde ortaya çıkabilen karaciğer ve safra yolu problemlerinin yanında, eşlik eden kronik viral hepatit ve kullanılan ilaçlara bağlı oluşan karaciğer hasarında önerilen tıbbi yaklaşımın literatür verileri ışığında gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

PRİMER SKLEROZAN KOLANJİT

Epidemiyoloji

Primer sklerozan kolanjit (PSK) safra yollarının ilerleyici hasakiyla karakterize olan, son dönem karaciğer yetersizliğine ilerleyebilen kronik kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. PSK’da intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarında ilerleyici inflamasyon, fibrozis ve buna bağlı striktürler ortaya çıkar. İBH’nda en sık görülen hepatobiliyler manifestasyon PSK’dir. Hastaların %70-80’inde İBH eşlik etmektedir. Bu nedenle PSK tanısı konulan her hastada gastrointestinal bir semptomu olup olmamasına bakmaksızın İBH eşlik edebileceği düşünülerek kolonoskopi yapılmalıdır. Hastaların önemli bir bölümünde ilk tanı anında ülseratif kolit veya Crohn hastalığı birlikteliği mevcuttur, ancak İBH’nn seyrinde tanıdan yıllar sonra da PSK tanısı konulabilir (3). Günümüzde İBH’nn takibinde yaygın olarak kullanılan biyokimyasal testler ve bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi kesitsel görüntüleme yöntemleriyle daha çok İBH’lı hastada PSK tanısı konulabilmektedir (4). Crohn hastalığında bildirilen PSK insidansı %1.4-3.4 arasında iken, ülseratif kolitli hastalarda bu oran %7.5’ a kadar çıkmaktadır (5-7). PSK prevalansı pankolit veya yaygın tutulmuş olan ülseratif kolit hastalarında distal koliti olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (%5.5 ve %0.5). Ayrıca erkek hastalarda daha sık görülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda PSK’lı hastaların yaklaşık

Tablo 1. İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ve hepatobiliyer manifestasyonlar

İBH ile ortak patogenez ve mekanizması olan durumlar	Primer sklerozan kolanjt (PSK) Küçük kanal PSK Kolanjiyokarsinom Otoimmün hepatit/PSK örtüşen sendrom
İBH ile dolaylı ilişkisi olan durumlar	Safra taşları Portal ven trombozu Hepatik abse
İBH ile olası ilişkisi olan durumlar	Hepatik amiloidoz IgG4 ilişkili sklerozan kolanjt Granülomatöz hepatit Primer biliyer siroz Yağlı karaciğer hastalığı
İBH tedavisi ile ilişkili durumlar	İlaca bağlı toksik hepatit (doz bağımlı) İdiyosinkratik ilaç reaksiyonları İlaca bağlı otoimmün hepatit Viral hepatit reaktivasyonu

%70'inin erkek ve ortalama tanı yaşıının 40 olduğu bildirilmiştir (6, 8). PSK ve İBH birlikteliğinin söz konusu olduğu vakalarda %85-90 ülseratif kolit, geri kalanında ise kolonik veya ileokolonik Crohn hastalığı mevcuttur (6).

Patogenez

Günümüzde PSK'in patogenezi ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır ve safra yollarında başlayan kronik inflamatuvar süreci tetikleyen faktör bilinmemektedir. Ancak birden fazla mekanizmanın rol oynadığını dair kanıtlar mevcuttur. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi otoimmün hastalıklarla olan yüksek sıklıkta birlikteliği, alta yatan immünolojik bir süreç olduğunu kuvvetle düşündürmektedir. İBH'ları ile olan bu paralelik patogenezde bazı olasılıkları düşündürmüştür (9). Portal venöz sistemin kronik bir zeminde bağırsak kökenli mikroorganizmalara maruz kalması karaciğer ve safra yollarında inflamatuvar bir reaksiyonun tetiklenmesine neden olabilir. Kolonik bakteriler tarafından üretilen toksik safra asitleri karaciğer hasarına katkıda bulunabilir. Ancak İBH olmadan da PSK gelişebilir veya PSK ile İBH farklı zamanlarda da ortaya çıkabilir. Ülseratif kolit nedeniyle total proktokolektomi uygulanan bir hastada yıllar sonra PSK gelişebileceği gibi, PSK nedeniyle karaciğer transplantasyonu uygulandıktan sonra da İBH tanısı konulabilir (10). Immunolojik olarak oluşan bir

safra kanal hasarının alta yatan asıl mekanizma olduğu konusunda tartışma yoktur, ancak hangi抗原 veya抗原ların anormal免疫 yanıt yol açtığı ve hangi otoantikorlar veya anormal olarak aktive olmuş T hücrelerinin PSK'e yol açtığı halen bilinmemektedir. Hastaların yaklaşık %50'sinde serum IgM düzeylerinde artış ve bazı hastalarda da IgG düzeylerinde yükseklik saptanabilir (11). Otoimmün hepatit ile ilişkilendirilen bazı otoantikorlar PSK'lı hastalarda da saptanabilir. Bunlardan özellikle anti-nükleer antikor (ANA) ve anti-dükkas antikor PSK'de sıklıkla pozitif bulunabilir (12). Nötrofilerdeki sitoplazmik ve nükleer抗原lere karşı oluşan ve karakteristik perinükleer boyanma paterni gösteren antikorlar (P-ANCA) PSK'lı hastaların yaklaşık %60-80'ninde pozitif bulunur (13, 14). Patogenezin temelinde immünolojik mekanizmaların yattığına dair en önemli kanıtlardan biri de kolonik ve biliyer epitel üzerinde paylaşılan bir epitopun çapraz reaksiyon gösterdiğini bildiren çalışmalardır (15, 16). Bütün bu bilgiler hastalığın immünolojik bir temeli olduğunu doğrulamaktadır. Ancak hastalığın herhangi bir otoantigen veya otoantikor varlığı ile spesifik ilişkisi gösterilememiştir ve tipik olarak immünosüpresif ilaçlara yanıt alınamaz. PSK-İBH arasındaki ilişkiyi açıklamak üzere yapılan mikrobiyolojik çalışmalar inflame kolon mukozasından bakterilerin ve bakteriyel endotoksinlerin portal sisteme geçişinin Kupffer hücre akti-

vasyonuna yol açarak PSK gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (17, 18). Bugüne kadar bakteriyel bir patojenin spesifik olarak PSK ile ilişkisi gösterilememiştir olsa da, mikroorganizmalar ve insan otoantijenleri arasındaki moleküler benzerliklerin anormal immün cevaba yol açarak PSK patogenezinde rol aldığı kuvvetle düşünülmektedir (19).

PSK'lı hastaların birinci derece yakınlarında PSK ve ülseratif kolit gelişme riski artmıştır. Bu da hastalarda genetik bir predispozisyonun varlığını düşündürmektedir (20). Ayrıca bazı çalışmalarında hastalığın çeşitli HLA haplotipleriyle ilişkisi de saptanmıştır. Özellikle HLA-B8, HLA-DRB1*0301 (DR3), HLA-DRB3*0101 (DRw52a) ve HLA-DRB1*0401 (DR4) haplotiplerinin PSK gelişimi için genetik duyarlılık oluşturduğu na dair kanıtlar mevcuttur (11, 21). Bugün için genetik olarak duyarlı bireylerde uygun çevresel şartlara maruziyet sonunda PSK'in geliştiği kabul edilmektedir.

PSK Birlikteliğinde İBH'nın Seyri

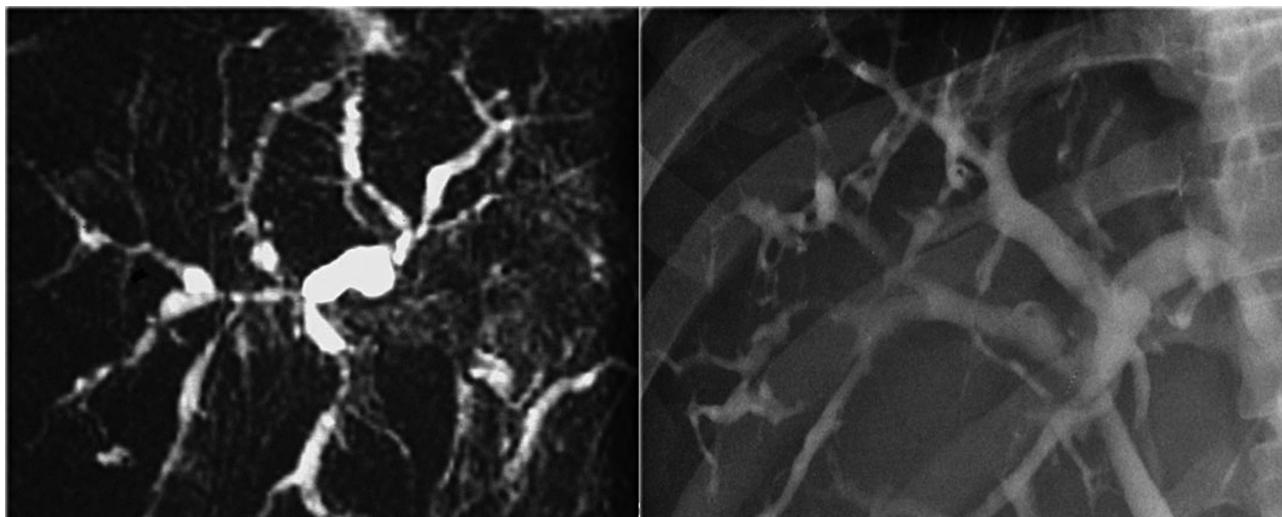
PSK varlığında İBH'nın seyri ve klinik özelliklerinin farklı olduğu bilinmektedir. İBH ile PSK eş zamanlı olarak ortaya çıkabilecegi gibi, tanılar arasında uzun yıllar olabilir. PSK-İBH birlikteliğinde rektumun korunduğu, "backwash," ileit veya yaygın tutulumlu kolit bulgularının daha sık görüldüğü bir klinik tablo mevcuttur (22-24). PSK birlikteliğinde özellikle İBH ile ilişkili neoplaziler daha sıktır ve genel sağkalım yalnız İBH olanlara göre daha kötü bulunmuştur (25). İlginç olarak PSK ve ülseratif kolit birlikteliğinde kalın bağırsaktaki inflamasyonun, yalnız ülseratif koliti olan hastalara göre histolojik olarak daha hafif ve klinik olarak daha sessiz olduğu dikkati çekmiştir (26). Bu hastalardaki subklinik İBH dönemi daha uzundur. Buna rağmen asemptomatik hastalarda dahi İBH ilişkili displazi saptanabilir (23, 27). Bu nedenle yeni kılavuzların önerilerine göre PSK-İBH birlikteliğinde tarama kolonoskopilerine tanı anında başlanmalı ve yıllık olarak devam edilmelidir (28). Bu yaklaşımın sağkalıma olumlu katkı yaptığı gösterilmiştir (29). PSK tanılı hastaya karaciğer transplantasyonu uygulandıktan sonra kolorektal kanser riski devam etmektedir ve tarama kolonoskopileri sürdürülmelidir (30). PSK tanısı konulan ve ilk kolonoskopisi normal bulunan hastada İBH varlığını değerlendirmek için tekrar kolonoskopi yapılmasını destekleyen veri bulunmamaktadır. Bu karar hasta bazında bireyselleşirilmelidir ve hastada İBH'yi destekleyebilecek semptomlar veya laboratuvar bulguları gelişmesi durumunda kolonoskopinin tekrarlanması kuvvetle düşünül-

melidir. PSK ve ülseratif kolit birlikteliğinde dikkat edilmesi gereken diğer bir klinik özellik, total proktokolektomi uygulanan hastalarda daha sık poş görürmesidir (31). Bununla beraber PSK'lı hastada poş mukozasında atrofi ve neoplastik transformasyon gelişme riski de artmıştır (32). Bu nedenle PSK'lı hastalarda poş kontollerine önem verilmelidir. Ancak poş varlığının PSK'in şiddeti veya prognozu ile ilişkisi saptanmamıştır.

PSK-İBH Birlikteliğinde Prognоз

PSK'in neden olduğu kronik kolestaz tipik olarak ilerleyici bir seyre sahiptir ve sonuçta son dönem karaciğer yetersizliğine sebep olur. Karaciğer transplantasyonu yapılmadan ortanca sağkalım tanıdan sonra 10-12 yıl olarak bildirilmektedir (33). Hatta tanı esnasında semptomatik olan hastalarda sağkalım daha kötü bulunmuştur (34). Eşlik eden İBH varlığı da prognozu olumsuz etkileyebilir. Yakın tarihli bir çalışmada PSK-İBH birlikteliği olan 60 hasta ile PSK tanılı 19 hastanın özellikleri ve gelişen komplikasyonlar karşılaştırılmıştır (35). Eşlik eden İBH durumunda hastaların prezantasyonunun daha genç yaşta olduğu (ortalama 47 ve 59 yaş, $p=0.003$), malignite gelişiminin daha sık olduğu (%23 ve %0, $p=0.017$) ve transplantasyonsuz sağkalımın daha kısa olduğu (sağkalım oranları: %57 ve %84, $p=0.03$) bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada PSK'lı 222 hasta değerlendirilmiş (167 hastada PSK+ülseratif kolit ve 55 hastada yalnız PSK) ve ülseratif kolitli hastalarda daha erken yaşta tanı konduğu ve kolonik neoplazm oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (%33 ve %1.8, $p<0.001$). Ancak aynı çalışmada cinsiyet, Mayo risk skoru ve tanı yaşı dikkate alındığından ülseratif kolit varlığının PSK seyrine etkisi olmadığı, ölüm oranları ve transplantasyon ihtiyacını değiştirmediği bildirilmiştir (36). Prognoz ile ilişkisi gösterilmiş değişkenler kullanılarak oluşturulmuş istatistiksel bir model olan Mayo risk skoru yaş, serum bilirubin, albümín, aspartat aminotransferaz (AST) ve varis kanaması öyküsü parametrelerini içerir (37). Bu modelin PSK'da prognozu öngörmek için etkinliği doğrulanmıştır. Elde edilen skorların gözlenen sağkalım ile uyumlu olması nedeniyle PSK'lı hastada karaciğer transplantasyonu için uygun zamanlama tespitinde kullanılmaktadır.

PSK'lı hastalarda yıllık kolanjiyokarsinom insidansı %0.6-1 arasında bildirilmiştir ve hastalığın herhangi bir evresinde karaciğerde kütle veya intraduktal tıkanıcı lezyon olarak karşımıza çıkabilir (38). Ne yazık ki hiçbir yöntem kolanjiyokarsin-

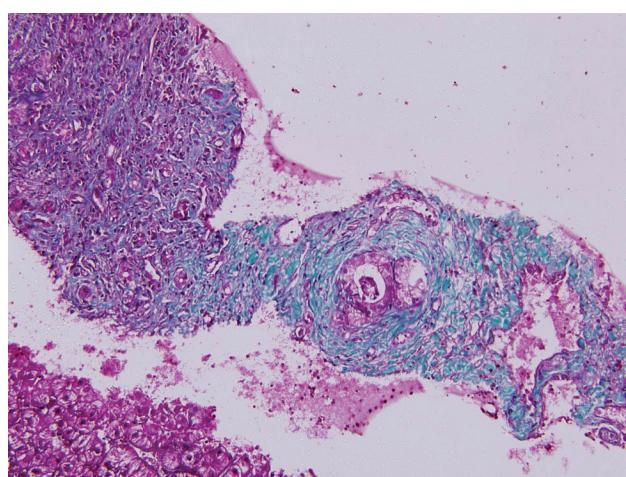


Resim 1. Primer sklerozan kolanjitte manyetik rezonans kolanjiyografi ve endoskopik retrograd kolanjiyografi.

nom tanısı için yeterince duyarlı değildir ve çoğu vakada malignite şüphesini doğrulamak veya ekarte etmek son derece zordur. Ancak PSK'lı hastada dominant bir striktür varlığında kanser riskinin arttığı ve sağkalımın olumsuz etkilendiği bilinmektedir. İBH varlığının dominant striktürü olan hastalarda kanser gelişim riskini arttırdığı ve transplantasyonsuz sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilmiştir (39). Buna rağmen İBH ile kolanjiyokarsinom arasında ilişki olduğunda dair kanıtlar yeterli değildir. Daha önceki toplum bazlı çalışmalarla genel popülasyona göre İBH hastalarında kolanjiyokarsinom riskinin arttığı gösterilmiştir (40). Ancak İBH ve kolanjiyokarsinom arasındaki ilişkinin temelinde PSK varlığı yatkınlıdır. Yakın tarihli çalışmalarda İBH varlığı, PSK'lı hastalarda kolanjiyokarsinom gelişimi için risk faktörü olarak gösterilememiştir (41).

Tanı

PSK tanısı intra ve ekstrahepatik safra yollarındaki karakteristik multifokal striktürler ve dilatasyonların kolanjiyografide gösterilmesi ile konur (Resim 1). Ultrasonografinin genel olarak tanıda yeri bulunmamaktadır. MR kolanjiyografi özellikle non-invaziv olması ve giderek artan görüntü kalitesiyle endoskopik kolanjiyografinin yerini almıştır (42). Karaciğer biyopsisi PSK tanısını destekleyecek bulgular sunabilir ancak rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. PSK tanısında karaciğer biyopsisi, normal kolanjiyografi bulguları olan hasta da klinik olarak kuvvetli şüphe olduğunda küçük kanal PSK tanısını koymak için önerilmektedir (43). Karaciğer biyopsi nde PSK tanısı için en özgü histolojik bulgu küçük safra ka-



Resim 2. Küçük kanal PSK'da konsantrik fibrozis.

nallarının fibröz obliterasyonu ve klasik "soğan zarı" görünümüne neden olan konsantrik bağ dokusu oluşumudur (Resim 2). Diğer histolojik bulgular ise primer biliyer sirozda görülen benzer non-spesifik değişikliklerdir. Erken evrelerde histolojik değişiklikler portal alanları etkilerken, hastalık ilerledikçe hepatik lobüllere doğru genişler. Karaciğer biyopsisinin PSK'de kullanılabilecek diğer bir rolü de, hastalığın evrelendirilmesi olabilir (44).

PSK'te tedavi

İBH varlığından bağımsız olarak PSK'lı hastalardaki takip ve tedavi stratejileri benzerdir. Bugüne kadar herhangi bir ilaçın PSK'in progresyonunu veya hastalığın doğal seyrini değiştirebildiği gösterilememiştir. Ursodeoksikolik asit (UDKA) klinik

pratikte ve çalışmalarda sıkılıkla kullanılmıştır. Ancak randomize kontrollü, çok merkezli bir çalışmada yüksek doz UDKA (28-30 mg/kg) ile tedavi edilen hastalarda istenmeyen sonuçlarda anlamlı artış olduğunun gözlenmesi ile çalışma erken sonlandırılmıştır (45). Çalışmada UDKA ile tedavi edilen grupta karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı düzelleme saptanmasına rağmen klinik bir yarar gözlenmemiştir. Standart doz (13-15 mg/kg) UDKA tedavisinin PSK-ülseratif kolit birlilikleri söz konusu olduğunda kolonik neoplazi gelişiminin önlenmesinde yararı olabileceğine dair kanıtlar vardır (46), ancak Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği (AASLD)'nin 2010 yılında yayınladığı tanı ve tedavi kılavuzuna göre UDKA'in PSK tedavisi veya kolorektal kanser kemoprevensiyonunda kullanılması önerilmemektedir (43).

PSK'in progresyon gösterdiği, hiperbilirubinemisi artan, kolanjiti veya kolanjiyokarsinom şüphesi ile komplike olan vakalarda herhangi bir medikal tedavinin yeri yoktur ve endoskopik girişim gereklidir. Ana safra kanalı veya hepatik kanallarda gelişen dominant darlıklara vakaların yaklaşık %20'sinde hastalığın seyri sırasında rastlanır. Bu hastalarda endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi ile balon dilatasyon ve plastik stent uygulanması biliyer drenajı sağlamakta oldukça başarılıdır (47). Ancak son dönem karaciğer yetersizliği gelişen veya endoskopik olarak müdahale edilemeyen ileri evre PSK'li ve kolanjiyokarsinomlu vakalarda ortotopik karaciğer transplantasyonu yegâne tedavi yöntemidir. PSK'de karaciğer transplantasyonu için zamanlamaya karar vermek her hasta da çok kolay olmamaktadır. Hastalığın doğal seyri belirsiz ve hastadan hastaya çok değişkendir, ileri evre PSK'lı hastaların bir kısmı karaciğer yetersizliği bulguları gösterebilirler ve dominant darlığı olan bir hastada erken evredeki bir kolanjiyokarsinomu ekarte etmek oldukça zordur. Transplantasyonun zamanlamasının belirlenmesi için çeşitli prognostik modeller geliştirilmiştir. Bunlardan en bilineni Mayo Risk Skoru'dur ve yaş, bilirubin, AST, varis kanaması öyküsü ve albümin düzeyini içeren bir formülle hesaplanır (37). Ancak çoğu merkezde MELD skoru (Model for End Stage Liver Disease) PSK'lı hastaların listelenmesinde kullanılmaktadır. PSK'de karaciğer transplantasyonu endikasyonları diğer son dönem karaciğer yetersizliklerinden farklı değildir. Ancak bazı özel durumlar PSK'lı hastalar için endikasyon oluşturabilir. Hiperbilirubinemii tek başına transplantasyon için endikasyon olarak kabul edilmemektedir. Hastanın MELD skoru düşük olsa da tekrarlayan kolanjİtler, medikal tedaviye dirençli kaşıntı,

hayat kalitesinin ileri derecede bozulması ve kolanjiyokarsinom gelişimi karaciğer transplantasyonu için endikasyon oluşturur. Eğer karaciğer transplantasyonu zamanında yapılrısa sağkalım oranları oldukça iyidir. Karaciğer transplantasyonu sonrası 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %85 ve %70 olarak bildirilmiştir (48). Ancak transplantasyon sonrası ortaya çıkabilen en önemli sorunlardan biri PSK'in transplante karaciğerde nüks etmesidir ve %20-25'lere varan oranlarda görülebilir (49).

Küçük Kanal PSK

PSK'lı hastaların bir kısmında kolanjiyografi normal saptanabilir ve bu hastalarda daha küçük çaplı safra kanallarında sorun mevcuttur. Daha önceleri "perikolanjit" olarak tanımlanan bu tabloda hastaların laboratuvar ve histolojik özellikleri klasik PSK ile benzerdir. Klinik olarak PSK düşünülen kolesztatik enzim yüksekliği olan hastada kolanjiyogramın normal olması durumunda karaciğer biyopsisi yapılması küçük kanal PSK tanısının konulabilmesi için gereklidir. Küçük kanal PSK'da klasik hastalığa göre прогноз daha iyidir ancak hastaların %12-23'ünde ilerleyen dönemde ekstrahepatik safra yollarında striktürler gelişebilir (50, 51). Küçük kanal PSK'lı hastaların uzun dönem izlendiği çok merkezli bir çalışmada hastaların yaklaşık %80'inde karaciğer hastalığının tanısı conduğunda veya takipte İBH saptandığı bildirilmiştir (50). Aynı çalışmada, eşlik eden İBH'ı olan bireylerin %78'inde ülseratif kolit ve geri kalanında Crohn hastalığı tespit edilmiştir. Klasik PSK gelişmediği sürece küçük kanal PSK'da kolanjiyokarsinom geliştiği bugüne kadar bildirilmemiştir. Küçük kanal PSK'sı olan hastalarda İBH'nın eşlik etmesinin прогнозa olumsuz etkisi olmadığı düşünülmektedir. Yine de hastaların az bir kısmında son dönem karaciğer yetersizliği gelişebilir ve transplante karaciğerde küçük kanal PSK tekrar gelişebilir.

Karaciğer Transplantasyonu ve Total Proktokolektominin İBH ve PSK Seyri Üzerine Etkileri

PSK'e bağlı son dönem karaciğer yetersizliği veya PSK ilişkili kolanjiyokarsinomda karaciğer transplantasyonu ileri evre veya malinite ile komplike olmuş PSK'da tek küratif tedavi seçenekidir. Karaciğer transplantasyonu sonrası kullanılan immünosüpresif ilaçlar teorik olarak alatta yatan İBH'nın seyrine olumlu katkıda bulunabilir. Ancak klinik pratikte bazı hastalarda İBH'nın seyrinin transplantasyon sonrası daha kötü ola bildiği görülmektedir (52, 53). Yakın tarihli bir çalışmada im-

münösüpresyonun İBH seyrine olumsuz etkisi olabilecegi vurgulamıştır. Çok merkezli bu çalışmada karaciğer transplantasyon uygulanan 439 hasta izlenmiş ve transplantasyon öncesi ve sonrası İBH aktiviteleri değerlendirilmiştir (54). Takrolimus ve mikofenolik asit kombinasyonu kullanan hastalarda İBH seyrinde kötüleşme daha yüksek oranda görülmüştür (HR=3.9, p<0.001). Bu negatif etkinin takrolimus ve mikofenolik asit tedavisinden hangisinin sonucu olduğu veya kombinasyon halinde kullanımla ilişkili olup olmadığı ise bugün için bilinmemektedir. Takrolimusten intestinal permeabiliteyi artırdığı ve takrolimus kullanan hastalarda T hücrelerinin apoptoza daha dirençli oldukları bilinmektedir (55). Bu özellikler gastrointestinal mukozada inflamatuvar cevabın tetiklenmesine ve inflamasyonun kontrol edilme mekanizmalarının olumsuz etkilenmesine neden olabilir. Karaciğer transplantasyonunun total proktokolektomi uygulanan ileal poşlu hastalarda ise uzun vadede poş fonksiyonlarını olumsuz etkilemediği gösterilmiştir (56).

Total proktokolektomi + ileal poş anal anastomoz operasyonun PSK'te hastalığın seyrini etkilemediği ve PSK'nın kendi doğal seyrinde ilerlediği bilinmektedir (57). Yakın tarihli bir çalışmada da ülseratif kolit nedeniyle restoratif total proktokolektomi uygulanan hastalarda PSK nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapıldığında hasta ve graft sağkalımının olumsuz etkilenmediği ve post-operatif komplikasyonlarda artış olmadığı gösterilmiştir (58).

Karaciğer Transplantasyonu Sonrası de Novo İBH

Solid organ transplantasyon yapılan hastalarda de novo İBH gelişebildiği bilinmektedir (59). Bu durum nadir olsa da transplantasyonlu hastalarda genel topluma göre daha yüksek oranda de novo İBH bildirmektedir (206/100.000 ve 20/100.000) (53). De novo İBH gelişen hastalarda ülseratif kolit, Crohn hastalığına göre daha sık görülür (59). İnsidans karaciğer transplantasyon sonrası diğer solid organ transplantasyonlarına göre daha yüksektir ve sitomegalovirus seropozitif donörden negatif alıcıya transplantasyon tek risk faktörü olarak bildirilmiştir (53).

OTOİMMÜN HEPATİT - PSK ÖRTÜŞEN SENDROMU

Otoimmün hepatit ve PSK birlikte İBH'lı hastalarda ve özellikle de ülseratif kolit seyrinde bildirilmiştir (60). Literatürde İBH seyrinde otoimmün hepatit tanısı konulup PSK le-

hine bulgusu olmayan ve ilerleyen dönemde PSK gelişen vakalar mevcuttur (61, 62). Otoimmün hepatit-PSK birlikteğinde İBH seyri diğer vakalardan farklı olmamaktadır ve bu hastalarda PSK küçük kanal veya klasik PSK ile uyumlu olabilir.

İMMÜNOGLOBULİN G4 (IgG4) İLİŞKİLİ KOLANJİYOPATİ

IgG4 ilişkili hastalık ortak patolojik, serolojik ve klinik özellikleri paylaşan, değişken şekillerde karşımıza çıkabilen hastalıklar yelpazesinin genel başlığıdır. PSK'ten çeşitli özellikleri ile ayrılan bir sklerozan kolanjit formu olan IgG4 ilişkili kolanjiyopati bu sistemik tablonun önemli alt tiplerinden biridir. IgG4 ilişkili kolanjiyopati tip 1 otoimmün pankreatitin en sık görülen ekstrahepatik manifestasyonudur ve %70'e varan oranlarda görülür (63). IgG4 ilişkili kolanjiyopati nadiren İBH ile birlikte görülebilir. PSK'ten klinik olarak ayrılan en önemli özelliği kortikosteroid tedaviye yanıt vermesi ve diğer sistematik tutulumların eşlik etmesidir.

İLACA BAĞLI TOKSİK HEPATİT

İBH'nın tedavisinde kullanılan çok sayıda ilaçın karaciğer toksisitesi oluşturma riski mevcuttur ancak genel olarak toksik hepatite bağlı ciddi komplikasyon gelişme oranı oldukça düşüktür (64).

Sulfosalazin ve Mesalazin

5-amino salisilik asit (5-ASA) ile sulfapyridinin bir azo bağlı ile birleşmesinden oluşur. İBH'da ve özellikle ülseratif kolitte reaksiyonun indüksiyonunda ve idamesinde önemli yer olan ilaçlardır. Sulfosalazin kullanımı sıkılıkla hipersensitivite reaksiyonlarıyla ilişkili tablolara yol açabilir. Sulfosalazin ilişkili hepatotoksitesi, hipersensitivite reaksiyonunun bir parçası olarak ortaya çıkabileceği gibi idiyosinkratik hepatosellüler ve kolestatik tipte hasara yol açabilir (65, 66). Daha nadir olarak ateş, hepatomegalii, lenfadenopati ve granülomatöz karaciğer hastalığı tablosuna yol açıldığı de bildirilmiştir (67). Başlangıçta sulfapyridin molekülünün hepatotoksitesinden sorumlu olduğu düşünülmesine rağmen, güncel bilgiler 5-ASA'nın da potansiyel olarak hepatotoksik olduğunu göstermektedir (68, 69).

Azatiopürin ve 6-Merkaptopürin

Azatiopürin (AZA) geniş bir spektrumda karaciğer hasarına yol açabilir. Karaciğer hasarı asemptomatik aminotransferaz yüksekliklerinden kolestaza, veno-oklusif hastalığa ve pelio-

sis hepatise kadar uzanan geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir. AZA'in bir metaboliti olan 6-merkaptopürin (6-MP) de benzer klinik tablolara yol açabilir (67). Karaciğer fonksiyon testlerindeki bozuklukların prevelansı tiyopürin kullanan hastalarda yaklaşık %15 civarında bildirilmiştir (64). Hepatitik tipte olan karaciğer hasarı ilaç kesildikten sonra büyük ölçüde normale dönmektedir ancak kolestatik tipte hasarın ilaç kesildikten sonra bile düzelmeye uzun süreler alabilmektedir (70). Her iki tip tiyopürinin hepatotoksitesi, metabolitleri olan 6-metil merkaptopürin (6-MMP)'ye bağlıdır (71). Tiyopürinlerin metabolizmasında anahtar enzim olan tiyopürin S-metil transferaz 6-MP'in 6-MMP'ye dönüşümünü katalize eder ve bu enzimin aktivitesindeki genetik varyasyonlar ilaca bağlı karaciğer hasarının oluşmasında önemlidir (71). Ancak 6-MMP düzeylerinin rutin olarak monitörizasyonu önerilmemektedir (72). 6-MP/AZA ilişkili hepatotoksitese daha az sıklıkla idiyosinkratik mekanizma ile gelişebilir. Ayrıca hayvan çalışmalarında AZA'ya bağlı olarak glutatyonun tükenmesi sonucunda sinüzoidal hasar geliştiği gözlenmiştir (73). AZA'ya bağlı karaciğer hasarı özellikle sinüzoidal endotelyal hücreleri etkilemeye, santral ven tıkanmasına ve iskemik hepatosellüler bir hasara yol açılmaktadır (74). Farklı derecelerde oluşan bu endotelyal hasarın klinik olarak veno-oklusif hastalık, nodüler rejeneratif hiperplazi, peliosis hepatitis ve non-sirotik portal hypertansiyon şeklinde karşımıza çıkması mümkündür (75).

Metotreksat

Metotreksat hücre siklusünde büyük önemi olan dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek etkisini göstermektedir (76). Klinik pratikte genel olarak iyi tolere edilen ve güvenilir olan metotreksatin başlıca istenmeyen etkileri arasında bulantı, karaciğer enzim yükseklikleri, enfeksiyonlar, kemik iliği süpresyonu ve interstisyel pnömoni gelir. Hepatotoksiste ciddi bir istenmeyen etkidir ve özellikle uzun süreli kullanımda dikkate alınmalıdır. Romatizmal hastalıklarda ilaçın uzun süreli kullanımının karaciğerde fibrozis gelişimi ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (77). Metotreksat karaciğerde metabolize olarak hepatotoksik depo şekli olan poliglutamat formunda birikir, karaciğer hasarına ve özellikle ilerleyici fibrozise neden olabilir (78). Fibrozis riski metotreksatin hangi hastalıkta kullanıldığına, dozuna, süresine ve eşlik eden kronik viral hepatit, obezite, diyabet ve alkolizm gibi hastalıklara bağlı olarak değişir. İBH'da ise hepatotoksisi-

te riskinin veriler kesin karar vermek için yeterli olmasa da düşük olduğu kabul edilmektedir (79). Bu konudaki bilgiler özellikle romatolojik hastalıklarda metotreksat kullanımından elde edilen verilere dayanmaktadır. Özellikle eşlik eden karaciğer hastalığı olan, hepatotoksitese için risk faktörlerini taşıyan ve transaminazlarda persistan yükseklik olan hastalar da fibrozis derecesini görmek için karaciğer biyopsisi yapılması düşünülebilir.

Siklosporin

Siklosporin doz bağımlı olarak karaciğer hasarına yol açabilir. İBH'da kullanılan diğer hepatotoksik ilaçlardan farklı olarak kolestatik patern siklosporin ile ilişkili karaciğer hasarında daha sık görülür. Bu durumun ilacın safra asit ekskresyonunu inhibe edici özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (80). Siklosporinle ilişkili karaciğer hasarı hemen her zaman geri dönüşümlüdür ve sıklıkla eşlik eden karaciğer hastalığı zemininde oluşur (81).

Biyolojik Ajanlar

İnfliximab, adalimumab ve sertolizumab gibi biyolojik ajanların az da olsa karaciğer toksitesi ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Sıklıkla hafif, normalin iki katını aşmayan asemptomatik transaminaz yükseklikleri ile karşılaşılır ve genellikle klinik önemi yoktur. Bunun dışında otoantikor pozitiflikleri ile birlikte seyreden otoimmün hepatit vakaları rapor edilmiştir (82). İnfliximab ile ilgili vaka bildirisi şeklinde hepatitik, kolestatik ve akut karaciğer yetmezliği şeklinde karaciğer hasarı olguları mevcuttur (83-85). Genellikle ilaç kesildikten sonra klinik bir sekil olmadan karaciğer hasarı normale döner. Benzer şekilde adalimumab kullanımıyla ilişkili olarak hafif karaciğer enzim yüksekliği görülebilir. Adalimumab tedavisi sonrası nadiren subakut karaciğer yetmezliği ve otoimmün hepatit vakaları da bildirilmiştir (86).

KOLELİTİAZİS

İleal inflamasyon ve rezeksiyon uygulanan hastalarda safra taşları %13-34 arasında görülmektedir. Buradan da anlaşılacağı gibi kolelitiazis insidansındaki artış yalnızca Crohn hastalarında görülmektedir (87). Safra taşlarının oluşumundaki en önemli sebeplerin başında kronik safra asit malabsorbsiyonu sonucu, safra asiti havuzunda azalmaya birlikte litojenik safra oluşumu gelmektedir. Crohn hastalığında safra kesesinin anomal boşaldığı veya kontraktilitesinin bozulduğuna dair çelişkili bilgiler mevcuttur (88, 89). Ayrıca ileal tutulumlu

Crohn hastalarının safrasında konjuge ve unkonjuge bilirubinin artmasına dair kanıtlar mevcuttur. İleal tutulumda safra aside malabsorbsyonunun bilirubinin enterohepatik dolaşımını arttırdığı düşünülmektedir (90). Geniş bir vaka-kontrol çalışmasında yaş, tutulum yeri, cerrahi öyküsü, klinik rekürrens sıklığı, ileal rezeksyonun uzunluğu, hastanede kalış süresi ve total parenteral nütrisyon kullanımı Crohn hastalığında safra taşı gelişimi için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (87).

YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

İBH'lı hastalarda çeşitli sebeplerle yapılan karaciğer biyopsilerinde steatoz sıklıkla saptanmaktadır (91). Çoğu hasta asemptomatiktir ve karaciğer fonksiyon testlerinde çeşitli anormallikler görülebilir. Steatozun altında yatan sebep muhtemelen multifaktöryeldir. Malnütrisyon ve yoğun kortikosteroïd tedavi en başta gelen sebepler olarak kabul edilmektedir (92). Yağlı karaciğer hastalığı varlığında İBH'nın remisyonunun sağlanması ve nütrisyonel durumun iyileştirilmesi önerilen tedavi yöntemidir.

PORTAL VEN TROMBOZU

Portal ven trombozu İBH'nın çok nadir bir komplikasyonudur. Ancak genel popülasyona göre sıklığı artmış görülmektedir (93). İBH'lı vakalarda özellikle abdominal cerrahi sonrasında daha sık görülür. Portal ven trombozunun da içinde olduğu tromboembolik komplikasyonlar genel olarak kronik inflamasyon ile ilişkili koagülasyon sistemindeki bozukluklarla bağlantılıdır (94). Aktif inflamasyonun devam ettiği ülseratif kolit ve Crohn hastalarında trombositoz, faktör V, faktör VIII ve fibrinojen düzeylerinde artış ve azalmış anti-trombin III aktivitesi bildirilmiştir. Sigara kullanımı, aktif bağırsak inflamasyonu ve perioperatif enfeksiyonlar İBH'da tromboembolizm için diğer önemli risk faktörleridir (4).

KARACİĞER ABSESİ

İBH'nda normal mukozal bariyerin yapısının bozulması portal ven yoluyla bakteriyel translokasyona yol açabilir. Nadiren de olsa tek veya multipl piyojenik karaciğer abseleri İBH'nın ilk bulgusu olabilir (95, 96). Klinik bulgular arasında ateş, karen ağrısı, sarılık, ishal, hepatomegalı bulunabilir. Laboratuvar tetkiklerinde lökositoz, akut faz reaktanlarında yükseklik ve alkalen fosfatazda artış sıklıkla saptanır. Portal ven trombozu bu tabloya eşlik edebilir ve tedavide intravenöz antibiyotikler, antikoagulan tedavi ve radyolojik drenaj uygulanır.

GRANÜLOMATÖZ HEPATİT

Granüomatöz hepatit Crohn hastalığının nadir görülen fakat iyi bilinen bir komplikasyonudur. Genellikle iyi seyirlidir ve asemptomatiktir. Karşımıza klinik olarak kolestatik enzim yüksekliği ile çıkar. Kolestatik enzim yüksekliği saptanan Crohn hastasında kolanjiyogramın normal olması nedeniyle yapılan karaciğer biyopsisinde nadiren granülomlar saptanabilir (4). Ayrıca sulfosalazin gibi çeşitli ilaçlara bağlı granüomatöz hepatit de bildirilmiştir (97). Çoğu vakada alitta yatan Crohn hastalığının immünosüpresif tedavisi yeterlidir.

PRİMER BİLİYER SİROZ

Primer biliyer siroz interlobüler ve septal safra kanallarının ilerleyici inflamatuvar hasarı ile karakterize bir otoimmün karaciğer hastalığıdır. Antimitokondrial antikor pozitifliği ile karakterize olup kronik kolestaz ve ilerleyici fibrozis sonucunda son dönem karaciğer yetersizliği gelişebilir. Özellikle ülseratif kolit ve primer biliyer siroz birlilikte ile ilgili çok sayıda vaka bildirileri mevcuttur (98, 99). Ülseratif kolit ile ilişkili primer biliyer sirozun, klasik olandan farklı olarak daha çok erkekleri etkilediği ve hastaların tipik olarak genç olduğu bildirilmiştir (99). Bu hastalarda primer biliyer siroz tedavi yaklaşımında değişiklik yoktur ve ursodeoksikolik asit tedavisi kullanılır.

HEPATİK AMİLOİDOZ

Hepatik amiloidoz İBH'nın çok nadir bir komplikasyonudur ve Crohn hastalarında ülseratif kolite göre daha fazla görülür (100). AA tipi bir amiloidoz mevcuttur ve hastalarda genellikle uzun süreli aktif hastalık söz konusudur. Kolon tutulumu olan erkek hastalarda daha siktir ve İBH'nın süpüratif komplikasyonları ve ekstraintestinal bulguları ile ilişki gösterilememiştir. Amiloid birikimi karaciğer dışında herhangi bir organ da tespit edilebilir. Tedavi İBH'nın kontrol altına alınması yoluyla amiloid fibrillerinin yapıtaşları olan akut faz reaktanı amiloid A'nın salınımının azaltılmasıdır. Kolsisin kullanımının birkaç vakada etkili olduğu gösterilmiştir ancak kanıtlar yeterli değildir (101).

VİRAL HEPATİT ve İBH

Viral hepatitler tüm dünyada oldukça yaygın görülen enfeksiyon hastalıklarıdır. Tüm dünyada yaklaşık olarak 350 milyondan fazla insan hepatitis B virüsü (HBV) ve 250 milyondan fazla insan da hepatitis C virüsü (HCV) ile enfektedir (102).

Viral hepatitlerin prevalansı coğrafyalar arasında ciddi değişiklik göstermektedir. İBH'nın tedavisinde kullanılan immünosüpresif ilaçlar viral hepatitlerin seyrini olumsuz olarak etkileyebilir. Bu nedenle İBH tanısı konulan hastada viral hepatitlerin taraması, uygun profilaksi ve tedavi yöntemlerinin uygulanması çok önemlidir.

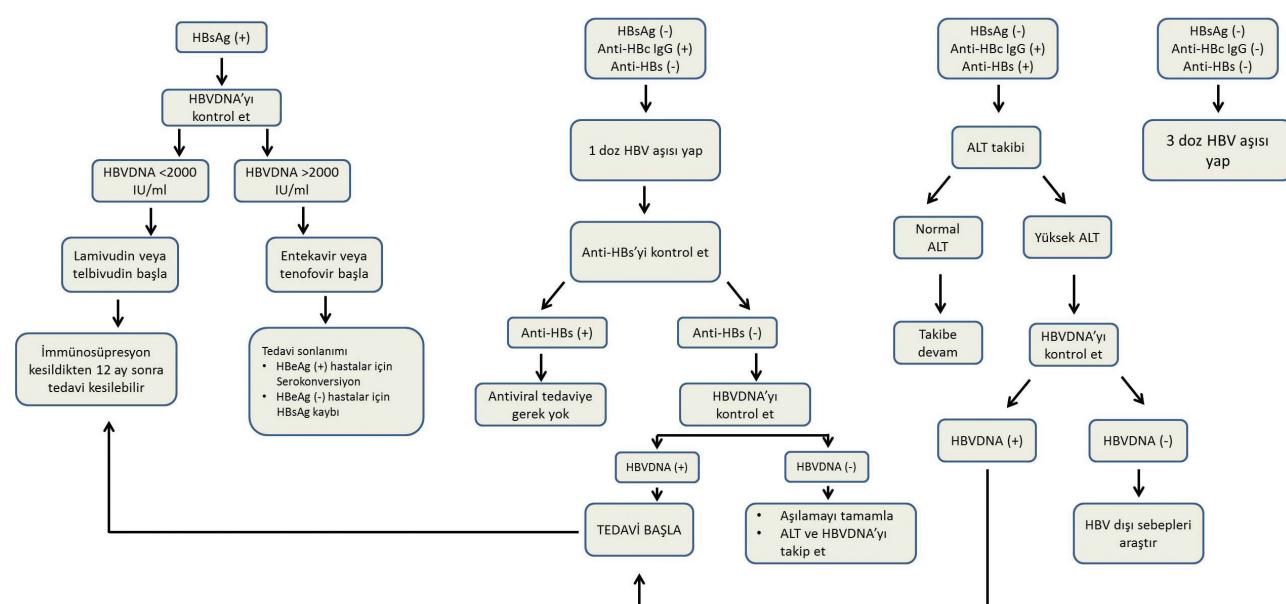
HBV Enfeksiyonu

HBV'nin reaktivasyonu immünosüpresyonun iyi bilinen bir komplikasyonudur. Özellikle kanser kemoterapisi, otoimmün hastalıkların tedavisi ve organ transplantasyonu nedeniyle kullanılan ajanlara bağlı olarak HBV ile enfekte hastaların büyük bölümünde reaktivasyon görülür. Özellikle immünosüpresyonun azaltılmaya başlandığı veya kesildiği dönemde akut hepatit şeklinde reaktivasyon olabileceği gibi, uzun süreli immünosüpresyon alan hastalarda HBV replikasyonunda artış ve karaciğerdeki histolojik hasarın hızlanması söz konusu olabilir (103, 104). Kortikosteroidler ve immünomodülatuvlar ilaçlar ile tedavi altında HBV reaktivasyonu iyi bilinen bir klinik durumdur. Tümör nekrotizan faktör-alfa (anti-TNF) antagonistleri'nin kullanımı ile ilişkili HBV reaktivasyonları da bildirilmiştir (105, 106). Bu nedenle immünosüpresif tedavi başlanacak olan tüm İBH tanılı hastalarda tarama önerilmektedir. Taramada kullanılması önerilen serolojik belirteçler HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG'dir. HBsAg ve anti-HBs negatif hastalarda HBV'ye yönelik aşılama başlatılmalıdır. Yalnız anti-HBc IgG pozitif bulunan vakalarda profilaksi-

nin yararı konusundaki veriler yetersizdir. Bu hastalarda HBVDNA düzeylerinin 3 ayda bir takibi ve pozitif bulunması durumunda tedavi başlanması mantıklı bir uygulama olarak kabul görmektedir. HBsAg pozitif saptanan hastalarda HBeAg/anti-HBe durumu ve HBVDNA düzeyi kontrol edilmelidir. HBsAg pozitif bulunan tüm hastalarda immünosüpresif tedavi öncesinde profilaktik antiviral tedavi başlanmalıdır. Immünosüpresif tedavinin belli bir süre için planlandığı ve basal HBVDNA'nın <2000 IU/ml olduğu hastalarda antiviral ilaç olarak lamivudin veya telbivudin tercih edilebilir. Bu hastalarda immünosüpresif tedavi kesildikten sonra 6-12 ay süreyle daha tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Hasta 1 yıldan daha uzun süre veya süresiz olarak immünosüpresif tedavi alacak ise, veya başlangıç HBVDNA düzeyi >2000 IU/ml ise direnç gelişimi riski nedeniyle entekavir veya tenofovir tercih edilmesi önerilmektedir. Bu özelliklere sahip hastalarda antiviral tedavinin de süresiz olarak devam etmesi gerekmektedir. Immünosüpresif hastada önerilen HBV enfeksiyonu profilaksi ile ilgili temel kurallar Şekil 1'de özetlenmiştir (107, 108). Ancak ülkemizde antiviral tedavi seçiminde belirlenmiş Sağlık Uygulama Tebliği kuralları geçerli olduğundan uluslararası kılavuzlarda önerilen antiviral tercihler her hastada kullanılmamaktadır.

HCV Enfeksiyonu

İBH'na eşlik eden kronik HCV enfeksiyonunda, HCV'ye yönelik tedavinin etkili olduğu ve İBH'ı olmayanlarla benzer ka-



Şekil 1. Immünosüpresif hastada hepatitis B virüsü enfeksiyonu profilaksi algoritması.

lıcı viral yanıt oranları elde edildiği kabul edilmektedir (102). Tedavi sırasında İBH'nın seyri konusundaki veriler de oldukça yetersizdir. Kontrollü çalışmalarla interferon bazlı tedavilerin İBH seyrini etkilemediği gösterilmiştir (109, 110). Ancak bu sonuçların alındığı çalışmalar az sayıda hasta içeren küçük çalışmalar ve büyük klinik araştırmalarda bu hastalar dâhil edilmediğinden sonuçların doğrulanması mümkün değildir. Ayrıca interferon tedavisi altında yeni başlayan ülseratif kolit veya varolan İBH'nın aktivasyonu ile ilgili vaka bildirileri bu konuda son sözün söylenmediğini düşündürmektedir (102). Mevcut bilgilerle İBH'ı tedavi altında stabil seyreden hastalarda HCV'ye yönelik tedavi başlanması ve hastanın yakın takibi önerilebilir. Ancak yeni kullanıma giren proteaz inhibitörleri ile tedavide ilaç etkileşimlerinin yönetimi büyük önem taşımaktadır ve HCV ile enfekte İBH'lı bireylerde yeni tedavi rejimlerinin etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili veri bulunmamaktadır. İmmünosüpresif ilaç tedavisi altındaki hastalarda üçlü tedavi rejimlerinin kullanımını hastanın tedaviye uyumu, olası ilaç etkileşimleri ve gelişebilecek enfeksiyonlar açısından son derece dikkat edilmesi gereken bir süreç olabilir. Bu konudaki veriler son derece yetersiz olduğundan İBH'lı bireylerde proteaz inhibitörleri ile tedavi konusunda kararlar bireyselleştirilmelidir.

HCV enfeksiyonunda kortikosteroidlerin akut alevlenmeye ve hastalık progresyonun hızlanmasına yol açabileceği bilinmektedir (102). Bu nedenle İBH'lı vakalarda immünomodülatuvlar ilaçlara hızla geçilmesi en mantıklı yaklaşım olarak görülmektedir. İmmünomodulatuvlar ilaçların ve anti-TNF ajanlarının HCV ile enfekte hastalarda kullanımının güvenilirliği ile ilgili veriler yetersizdir. İmmünomodülatuvlar ilaçlar HCV ile enfekte hastalarda post-transplant olarak kullanılmıştır ve potansiyel olarak anti-HCV etkileri olduğu gösterilmiştir (111). Bu nedenle İBH'lı hastalarda da kullanımlarının düşük riskli olduğu kabul edilmektedir ancak uzun dönem güvenilirlikleri ile ilgili verilere ihtiyaç vardır. Ayrıca anti-TNF ilaçların HCV ile enfekte hastalarda kullanımı ile ilgili veriler çoğunlukla vaka bildirilerinden gelmektedir (112, 113). Etanerceptin kronik HCV enfeksiyonunda interferon + ribavirin tedavisine adjuvan olarak eklendiği bir faz II çalışmada etanercept kolunda istenmeyen etkilerde artış gözlenmemiştir (114). Etanercept İBH'de kullanılmasa da zararının olmadığı gösterilmesi, diğer anti-TNF ajanlar için de düşük risk olduğunu düşündürmektedir. Genel olarak bakıldıgında biyolojik ajanların HCV enfeksiyonunda olumsuz etkisi olduğunu gösteren kanıt bulunmamaktadır ancak uzun dönemi çalışmalarla ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *The American journal of gastroenterology* 2001;96:1116-1122.
- Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:207-214.
- Broome U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006;26:31-41.
- Venkatesh PG, Navaneethan U, Shen B. Hepatobiliary disorders and complications of inflammatory bowel disease. *Journal of digestive diseases* 2011;12:245-256.
- Rasmussen HH, Fallingborg JF, Mortensen PB, Vyberg M, Tage-Jensen U, Rasmussen SN. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1997;32:604-610.
- Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G, Lindstrom E, Loof L, Rolny P, et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991;100:1319-1323.
- Schrumpf E, Fausa O, Kolmannskog F, Elgjo K, Ritland S, Gjone E. Sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. A follow-up study. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1982;17:33-39.
- Rabinovitz M, Gavaler JS, Schade RR, Dindzans VJ, Chien MC, Van Thiel DH. Does primary sclerosing cholangitis occurring in association with inflammatory bowel disease differ from that occurring in the absence of inflammatory bowel disease? A study of sixty-six subjects. *Hepatology* 1990;11:7-11.
- Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *The New England journal of medicine* 1995;332:924-933.
- Fausa O, Schrumpf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991;11:31-39.
- van Milligen de Wit AW, van Deventer SJ, Tytgat GN. Immunogenetic aspects of primary sclerosing cholangitis: implications for therapeutic strategies. *The American journal of gastroenterology* 1995;90:893-900.
- Terjung B, Spengler U. Role of auto-antibodies for the diagnosis of chronic cholestatic liver diseases. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2005;28:115-133.
- Bansi DS, Fleming KA, Chapman RW. Importance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: prevalence, titre, and IgG subclass. *Gut* 1996;38:384-389.
- Mulder AH, Horst G, Haagsma EB, Limburg PC, Kleibeuker JH, Kallenberg CG. Prevalence and characterization of neutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune liver diseases. *Hepatology* 1993;17:411-417.
- Mandal A, Dasgupta A, Jeffers L, Squillante L, Hyder S, Reddy R, et al. Autoantibodies in sclerosing cholangitis against a shared peptide in biliary and colon epithelium. *Gastroenterology* 1994;106:185-192.

16. Das KM, Vecchi M, Sakamaki S. A shared and unique epitope(s) on human colon, skin, and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology* 1990;98:464-469.
17. Terjung B, Muennich M, Gottwein J, Soehne J, Worman HJ, Sauerbruch T, et al. Identification of myeloid-specific tubulin-beta isotype 5 as target antigen of antineutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune liver disorders. *Hepatology* 2005;42:288A-288A.
18. Aoki CA, Bowlus CL, Gershwin ME. The immunobiology of primary sclerosing cholangitis. *Autoimmunity reviews* 2005;4:137-143.
19. Terjung B, Spengler U. Atypical p-ANCA in PSC and AIH: a hint toward a "leaky gut"? *Clinical reviews in allergy & immunology* 2009;36:40-51.
20. Bergquist A, Montgomery SM, Bahmanyar S, Olsson R, Danielsson A, Lindgren S, et al. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2008;6:939-943.
21. Zetterquist H, Broome U, Einarsson K, Olerup O. HLA class II genes in primary sclerosing cholangitis and chronic inflammatory bowel disease: no HLA-DRw52a association in Swedish patients with sclerosing cholangitis. *Gut* 1992;33:942-946.
22. Loftus EV, Jr., Sandborn WJ, Lindor KD, Larusso NF. Interactions between chronic liver disease and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1997;3:288-302.
23. Loftus EV, Jr., Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005;54:91-96.
24. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Stern J, Lucas M, Autschbach F, et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:841-847.
25. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:48-54.
26. Lundqvist K, Broome U. Differences in colonic disease activity in patients with ulcerative colitis with and without primary sclerosing cholangitis: a case control study. *Diseases of the colon and rectum* 1997;40:451-456.
27. Broome U, Lofberg R, Lundqvist K, Veress B. Subclinical time span of inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Diseases of the colon and rectum* 1995;38:1301-1305.
28. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *Journal of Crohn's & colitis* 2013;7:1-33.
29. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004;53:1813-1816.
30. Bleday R, Lee E, Jessurun J, Heine J, Wong WD. Increased risk of early colorectal neoplasms after hepatic transplant in patients with inflammatory bowel disease. *Diseases of the colon and rectum* 1993;36:908-912.
31. Penna C, Dozois R, Tremaine W, Sandborn W, LaRusso N, Schleck C, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38:234-239.
32. Stahlberg D, Veress B, Tribukait B, Broome U. Atrophy and neoplastic transformation of the ileal pouch mucosa in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis: a case control study. *Diseases of the colon and rectum* 2003;46:770-778.
33. Tischendorf JJ, Hecker H, Kruger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *The American journal of gastroenterology* 2007;102:107-114.
34. Broome U, Olsson R, Loof L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996;38:610-615.
35. Ngu JH, Gearry RB, Wright AJ, Stedman CA. Inflammatory bowel disease is associated with poor outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2011;9:1092-1097; quiz e1135.
36. Navaneethan U, Venkatesh PG, Lashner BA, Shen B, Kiran RP. The Impact of ulcerative colitis on the long-term outcome of patients with primary sclerosing cholangitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2012.
37. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, Poterucha JJ, Benson JT, Malinchoc M, et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic* 2000;75:688-694.
38. Bergquist A, Ekbom A, Olsson R, Kornfeldt D, Loof L, Danielsson A, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology* 2002;36:321-327.
39. Rudolph G, Gotthardt D, Kloeters-Plachky P, Rost D, Kulaksiz H, Stiehl A. In PSC with dominant bile duct stenosis, IBD is associated with an increase of carcinomas and reduced survival. *Journal of hepatology* 2010;53:313-317.
40. Erichsen R, Jepsen P, Vilstrup H, Ekbom A, Sorensen HT. Incidence and prognosis of cholangiocarcinoma in Danish patients with and without inflammatory bowel disease: a national cohort study, 1978-2003. *European journal of epidemiology* 2009;24:513-520.
41. Chalasani N, Baluyut A, Ismail A, Zaman A, Sood G, Ghalib R, et al. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. *Hepatology* 2000;31:7-11.
42. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PD. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology* 2010;256:387-396.
43. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-678.
44. Ludwig J, Barham SS, LaRusso NF, Elveback LR, Wiesner RH, McCall JT. Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hepatology* 1981;1:632-640.
45. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808-814.
46. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001;134:89-95.
47. Baluyut AR, Sherman S, Lehman GA, Hoen H, Chalasani N. Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001;53:308-312.

48. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay JE, Charlton MR, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999;30:1121-1127.
49. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, Marotta PJ, LaRusso NF, Porayko MK, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology* 1999;29:1050-1056.
50. Bjornsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2008;134:975-980.
51. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2002;35:1494-1500.
52. Papatheodoridis GV, Hamilton M, Mistry PK, Davidson B, Rolles K, Burroughs AK. Ulcerative colitis has an aggressive course after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1998;43:639-644.
53. Verdonk RC, Dijkstra G, Haagsma EB, Shostrom VK, Van den Berg AP, Kleibeuker JH, et al. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: risk factors for recurrence and de novo disease. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2006;6:1422-1429.
54. Jorgensen KK, Lindstrom L, Cvancarova M, Karlsen TH, Castedal M, Friedman S, et al. Immunosuppression after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis influences activity of inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013;11:517-523.
55. Navaneethan U, Lashner BA. Effects of immunosuppression and liver transplantation on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013;11:524-525.
56. Mathis KL, Dozois EJ, Larson DW, Cima RR, Sarmiento JM, Wolff BG, et al. Ileal pouch-anal anastomosis and liver transplantation for ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis. *Br J Surg* 2008;95:882-886.
57. Lepisto A, Kivistö S, Kivilahti L, Arola J, Jarvinen HJ. Primary sclerosing cholangitis: outcome of patients undergoing restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *International journal of colorectal disease* 2009;24:1169-1174.
58. Obusez EC, Lian L, Shao Z, Navaneethan U, O'Shea R, Kiran RP, et al. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on the surgical outcome of orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Journal of Crohn's & colitis* 2013;7:230-238.
59. Hampton DD, Poleski MH, Onken JE. Inflammatory bowel disease following solid organ transplantation. *Clin Immunol* 2008;128:287-293.
60. Woodward J, Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology* 2001;33:994-1002.
61. Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, Carderi I, Caroli D, Blasone L, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *The American journal of gastroenterology* 2005;100:1516-1522.
62. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544-553.
63. Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Current opinion in rheumatology* 2011;23:57-66.
64. Gisbert JP, Luna M, Gonzalez-Lama Y, Pousa ID, Velasco M, Moreno-Otero R, et al. Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1106-1114.
65. Teo L, Tan E. Sulphasalazine-induced DRESS. *Singapore medical journal* 2006;47:237-239.
66. Taffet SL, Das KM. Sulfasalazine. Adverse effects and desensitization. *Dig Dis Sci* 1983;28:833-842.
67. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1598-1619.
68. Hautekeete ML, Bourgeois N, Potvin P, Duville L, Reynaert H, Devis G, et al. Hypersensitivity with hepatotoxicity to mesalazine after hypersensitivity to sulfasalazine. *Gastroenterology* 1992;103:1925-1927.
69. Deltenre P, Berson A, Marcellin P, Degott C, Biour M, Pessaire D. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) induced chronic hepatitis. *Gut* 1999;44:886-888.
70. Romagnuolo J, Sadowski DC, Lalor E, Jewell L, Thomson AB. Cholestatic hepatocellular injury with azathioprine: a case report and review of the mechanisms of hepatotoxicity. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 1998;12:479-483.
71. Cuffari C, Theoret Y, Latour S, Seidman G. 6-Mercaptopurine metabolism in Crohn's disease: correlation with efficacy and toxicity. *Gut* 1996;39:401-406.
72. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:940-987.
73. DeLeve LD, Wang X, Kuhlenkamp JF, Kaplowitz N. Toxicity of azathioprine and monocrotaline in murine sinusoidal endothelial cells and hepatocytes: the role of glutathione and relevance to hepatic venoocclusive disease. *Hepatology* 1996;23:589-599.
74. Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:904-915.
75. Russmann S, Zimmermann A, Krahenbuhl S, Kern B, Reichen J. Venous occlusive disease, nodular regenerative hyperplasia and hepatocellular carcinoma after azathioprine treatment in a patient with ulcerative colitis. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2001;13:287-290.
76. Bertino JR. The Mechanism of Action of the Folate Antagonists in Man. *Cancer research* 1963;23:1286-1306.
77. Goodman TA, Polisson RP. Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. *Rheumatic diseases clinics of North America* 1994;20:513-528.
78. Kremer JM, Galivan J, Streckfuss A, Kamen B. Methotrexate metabolism analysis in blood and liver of rheumatoid arthritis patients. Association with hepatic folate deficiency and formation of polyglutamates. *Arthritis and rheumatism* 1986;29:832-835.
79. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology* 2000;95:3150-3156.
80. Stacey NH, Kotecka B. Inhibition of taurocholate and ouabain transport in isolated rat hepatocytes by cyclosporin A. *Gastroenterology* 1988;95:780-786.

81. Arts J, D'Haens G, Zeegers M, Van Assche G, Hiele M, D'Hoore A, et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:73-78.
82. Schiemann U, Kellner H. [Gastrointestinal side effects in the therapy of rheumatologic diseases]. *Z Gastroenterol* 2002;40:937-943.
83. Tobon GJ, Canas C, Jaller JJ, Restrepo JC, Anaya JM. Serious liver disease induced by infliximab. *Clinical rheumatology* 2007;26:578-581.
84. Menghini VV, Arora AS. Infliximab-associated reversible cholestatic liver disease. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic* 2001;76:84-86.
85. Ierardi E, Della Valle N, Nacchiero MC, De Francesco V, Stoppino G, Pannella C. Infliximab single administration followed by acute liver injury. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1089-1091.
86. Adar T, Mizrahi M, Pappo O, Scheiman-Elazary A, Shibolet O. Adalimumab-induced autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:e20-22.
87. Parente F, Pastore L, Bargiggia S, Cucino C, Greco S, Molteni M, et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology* 2007;45:1267-1274.
88. Maurer P, Haag K, Roth M, Kuder C, Scholmerich J. No evidence for abnormal gallbladder emptying in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 1996;43:807-812.
89. Damiao AO, Sipahi AM, Vezozzo DP, Goncalves PI, Fukui P, Laudanna AA. Gallbladder hypokinesia in Crohn's disease. *Digestion* 1997;58:458-463.
90. Brink MA, Slors JF, Keulemans YC, Mok KS, De Waart DR, Carey MC, et al. Enterohepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;116:1420-1427.
91. Whorwell PJ, Hawkins R, Dewbury K, Wright R. Ultrasound survey of gallstones and other hepatobiliary disorders in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984;29:930-933.
92. Riegler G, D'Inca R, Sturniolo GC, Corrao G, Del Vecchio Blanco C, Di Leo V, et al. Hepatobiliary alterations in patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. *Caprilli & Gruppo Italiano Studio Colon-Retto. Scandinavian journal of gastroenterology* 1998;33:93-98.
93. Jackson LM, O'Gorman PJ, O'Connell J, Cronin CC, Cotter KP, Shanahan F. Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, pro-coagulant profile and factor V Leiden. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 1997;90:183-188.
94. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542-548.
95. McGreal S, Sayers R, Wurm P, West K. Crohn's disease presenting with pyogenic liver abscess: a case report. *Case reports in gastrointestinal medicine* 2012;2012:762480.
96. Bernabeu JL, Leo E, Trigo C, Herrera JM, Sousa JM, Marquez JL. Crohn's disease and liver abscess due to *Pediococcus* sp. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2207-2208.
97. Callen JP, Soderstrom RM. Granulomatous hepatitis associated with salicylazosulfapyridine therapy. *Southern medical journal* 1978;71:1159-1160.
98. Arai O, Ikeda H, Mouri H, Notohara K, Matsueda K. Two cases of inflammatory bowel disease diagnosed in the course of primary biliary cirrhosis. *Nihon Shokakibyo Gakkai zasshi = The Japanese journal of gastro-enterology* 2010;107:900-908.
99. Koulentaki M, Kourtoubakis IE, Petinaki E, Tzardi M, Oekonomaki H, Mouzas I, et al. Ulcerative colitis associated with primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1999;44:1953-1956.
100. Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, Dikman SH, Meyers S, Heimann T, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine* 1992;71:261-270.
101. Meyers S, Janowitz HD, Gumaste VV, Abramson RG, Berman LJ, Venkataseshan VS, et al. Colchicine therapy of the renal amyloidosis of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988;94:1503-1507.
102. Hou JK, Velayos F, Terrault N, Mahadevan U. Viral hepatitis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:925-932.
103. Hui CK, Cheung WW, Au WY, Lie AK, Zhang HY, Yueng YH, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005;54:1597-1603.
104. Alfurayh OI, Sobh MA, Chaudry TS, Qunibi WY, Al Meshari K, Ellis M, et al. Impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant outcome. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia* 1995;6:183-189.
105. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clinical and experimental rheumatology* 2013;31:118-121.
106. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-1365.
107. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-662.
108. Lazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *British journal of haematology* 2007;136:699-712.
109. Bargiggia S, Thorburn D, Anderloni A, Ardizzone S, Giorgi A, Bianchi Porro G, et al. Is interferon-alpha therapy safe and effective for patients with chronic hepatitis C and inflammatory bowel disease? A case-control study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;22:209-215.
110. Scherzer TM, Staufer K, Novacek G, Steindl-Munda P, Schumacher S, Hofer H, et al. Efficacy and safety of antiviral therapy in patients with Crohn's disease and chronic hepatitis C. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008;28:742-748.
111. Zekry A, Gleeson M, Guney S, McCaughey GW. A prospective cross-over study comparing the effect of mycophenolate versus azathioprine on allograft function and viral load in liver transplant recipients with recurrent chronic HCV infection. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2004;10:52-57.
112. Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, Mallat A, Chevalier X, Pawlotsky JM, et al. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *The Journal of rheumatology* 2004;31:107-109.
113. Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis and rheumatism* 2004;51:800-804.
114. Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of hepatology* 2005;42:315-322.