



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SİTOMEGALOVİRÜS KOLİTİ TANISI VE TEDAVİSİNDE ÜLKEMİZ
GASTROENTEROLOJİ HEKİMLERİNİN ESAS ALDIĞI KLİNİK VE
LABORATUVAR PARAMETRELER**

DR. CİHAN İVEDİ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ
KOCAELİ, 2024**

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ALİ ERKAN DUMAN

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SİTOMEGALOVİRÜS KOLİTİ TANISI VE TEDAVİSİNDE ÜLKEMİZ
GASTROENTEROLOJİ HEKİMLERİNİN ESAS ALDIĞI KLİNİK VE
LABORATUVAR PARAMETRELER**

DR. CİHAN İVEDİ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ
KOCAELİ, 2024**

**TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ALİ ERKAN DUMAN
ANABİLİM DALI BAŞKANI: PROF. DR. BERRİN ARSLAN**

KOU GOKAEK-2023/20.02

2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	3
TEŞEKKÜR	5
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	6
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	8
TABLolar DİZİNİ	9
1. GİRİŞ VE AMAÇ	11
2. GENEL BİLGİLER	12
2.1. Ülseratif Kolit Tanımı.....	12
2.2. Ülseratif Kolit Epidemiyolojisi.....	12
2.3. Ülseratif Kolit Etyolojisi.....	12
2.4. Ülseratif Kolit Patogenezi.....	13
2.5. Ülseratif Kolit Patolojisi.....	15
2.6. Ülseratif Kolit Kliniği.....	16
2.7. Ülseratif Kolit Tanısı.....	19
2.8. Ülseratif Kolit Tedavisi.....	22
2.9. Ülseratif Kolit Komplikasyonları.....	25
2.10. Sitomegalovirüs ve Ülseratif Kolit ilişkisi.....	26
2.11. Sitomegalovirüs Koliti Patofizyolojisi.....	27
2.12. Sitomegalovirüs Koliti Tanısı.....	29
2.13. Sitomegalovirüs Koliti Kliniği.....	30
2.14. Sitomegalovirüs Koliti Tedavisi.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Çalışmanın Şekli.....	32
3.2. İstatistiksel Yöntem.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
7. ÖZET.....	48
8. ABSTRACT.....	51
9. EKLER.....	54

9.1. Aydınlatılmış Onam Formu.....	54
9.2. Anket Formu.....	55
10. KAYNAKÇA.....	58



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bana her zaman yardımcı olan, ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim, değerli görüş ve önerileriyle bana ışık tutan, tecrübe ve bilgi birikimiyle destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Ali Erkan DUMAN'a,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitim sürecimde, bizlere eğitim ve çalışma koşullarımız anlamında en iyiyi sağlamak için çalışan, bilgi ve tecrübesiyle bize yol gösteren değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Berrin ARSLAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma,

Bilgi ve tecrübeleriyle her türlü yardım ve ilgilerini eksik etmeyen yandal uzmanlık asistanlığı yapan abi ve ablalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve tüm mesai arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyip hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, her zaman yanımda olduklarını ve olacaklarını bildiğim, bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan sevgili annem, babam ve ablama,

Her zaman yanımda olan, tez yazım sürecimde de desteğini esirgemeyen, bana inanan, varlığıyla cesaret veren sevgili eşim Dr. Hatice İVEDİ'ye

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi iletiyorum.

Dr. Cihan İVEDİ
Kocaeli, 2024

SİMGELER VE KISALTMALAR

ÜK: Ülseratif Kolit

Örn: Örneğin

CMV: Sitomegalovirüs

TLR: Toll like reseptör

NF- κ B: Nükleer Faktör Kappa Beta

TNF α : Tümör Nekroz Faktörü Alfa

IL: Interlökin

JAK: Janus Kinaz

Treg: Düzenleyici T hücre

Th: Yardımcı T hücre

NK: Natural Killer

MadCAM-1: Mukozal addressin sellüler adhezyon molekülü-1

ESR: Eritrosit sedimentasyon düzeyi

CRP: C-reaktif protein

FK: Fekal Kalprotektin

p-ANCA: Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor

BT: Bilgisayarlı Tomografi

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

5-ASA: 5-aminosalisilik asit

α : Alfa

β : Beta

DNA: Deoksiribonükleik asit

HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü

GR: Glukokortikoid reseptörü

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

H&E boyama: Hematoksilen ve Eozin Boyama

İHK: İmmünohistokimya

IV: İntravenöz

mg: miligram

kg: kilogram

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

IgM: İmmünglobulin M

IU/ml: İnternasyonel ünite/mililitre

µg: Mikrogram

İBH: İnflamatuar bağırsak hastalığı

IgG: İmmünglobülin G



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Ülseratif Kolit Patogenezi.....	15
Şekil 2 Ülseratif Kolit Hastalığında Endoskopik Bulgular.....	20
Şekil 3 Kolon mukozal biyopsisinin hematoksilen ve eozin boyaması.....	30
Şekil 4 Kolon biyopsisinin immünhistokimya analizi.....	30



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 Truelove Witts Sınıflaması.....	17
Tablo 2 Mayo Klinik Skoru ve Hastalık Aktivite İndeksi.....	18
Tablo 3 Montreal Sınıflaması.....	19
Tablo 4 CMV Koliti Patogenezi.....	28
Tablo 5 Gönüllülerin klinik tecrübe sürelerine göre dağılımı.....	33
Tablo 6 Gönüllülerin takip ettiği yıllık hasta sayılarına göre dağılımı.....	33
Tablo 7 Gönüllülerin CMV koliti tanısında sahip oldukları tetkik imkanlarına göre dağılımı.....	34
Tablo 8 Gönüllülerin CMV koliti tanısında sahip oldukları dokusal testlerin imkanlarına göre dağılımı.....	34
Tablo 9 Gönüllülerin tetkiklerin pozitifliğinde CMV koliti tanısı düşünmelerine göre dağılımı.....	35
Tablo 10 Gönüllülerin dokusal testlerin pozitifliğinde CMV koliti tanısı düşünmelerine göre dağılımı.....	36
Tablo 11 Gönüllülerin CMV kolitinde antiviral tedavi başlangıcı için kullandıkları kan CMV DNA kesim değerlerine göre dağılımı.....	36
Tablo 12 Gönüllülerin CMV kolitinde antiviral tedavi başlangıcı için kullandıkları doku CMV DNA kesim değerlerine göre dağılımı.....	37
Tablo 13 Gönüllülerin kolonoskopide longitudinal ülser varlığında CMV immünohistokimya tetkiki isteme oranlarına göre dağılımı.....	38
Tablo 14 Gönüllülerin kolonoskopide zımba deliği şeklinde ülser varlığında CMV immünohistokimya tetkiki isteme oranlarına göre dağılımı.....	38
Tablo 15 Gönüllülerin kolonoskopide mukozal defekt görülmesi durumunda CMV immünohistokimya tetkiki isteme oranlarına göre dağılımı.....	38
Tablo 16 Gönüllülerin kolonoskopide kaldırım taşı benzeri görünüm varlığında CMV immünohistokimya tetkiki isteme oranlarına göre dağılımı.....	38
Tablo 17 Gönüllülerin ülseratif kolit tedavisi altında iken alevlenme ile gelen her hastadan CMV immünohistokimya isteme oranlarına göre dağılımı.....	39
Tablo 18 Gönüllülerin CMV koliti tanısında antiviral tedavi başlangıcı için kabul ettikleri immünohistokimya pozitif hücre sayısına göre dağılımı.....	39

Tablo 19 Gönüllülerin CMV kolit tanısında tercih ettikleri ilk sıra ajanlara göre dağılımı.....	39
Tablo 20 Gönüllülerin CMV koliti tedavisi alan hastalarda mevcut Ülseratif Kolit tedavilerini durdurmalarına göre dağılımı.....	40
Tablo 21 Gönüllülerin CMV koliti tanılı hastalarda elde ettikleri klinik ve laboratuvar yanıtlara göre dağılımı.....	40
Tablo 22 Gönüllülerin CMV koliti tanılı hastalarında tedavi yanıtınlığı nedeniyle kolektomi ihtiyacı gelişme oranlarına göre dağılımı.....	41



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülseratif Kolit(ÜK) tanımlı hastalarda sitomegalovirüs(CMV) enfeksiyonu oldukça sık görülmektedir ve inflamasyonun şiddetini arttırmada sorumlu gösterilmiştir. Fakat çok sayıda çalışmaya rağmen, CMV enfeksiyonunun inflamatuvar barsak hastalıklarında inflamasyonun şiddetini arttırmadaki rolü tartışmalıdır. Ülseratif Kolit nüksetmesi durumunda CMV enfeksiyonu için optimal tanı testleri ve antiviral tedavi başlangıcının zamanlaması ise belirsizliğini hala korumaktadır. Klinik uygulamada akut ülseratif kolit alevlenmesi ve CMV kolitinin ayrımını yapmak klinisyenlerin sıklıkla karşılaştığı bir zorluktur.

Yapmış olduğumuz anket çalışmamız ülkemizde gastroenteroloji hekimlerinin CMV koliti tanısında esas aldıkları tanısal parametreleri ve antiviral tedavi başlangıcının zamanlamasını değerlendirmektedir.

Ülkemizdeki Gastroenteroloji hekimlerine günlük pratiklerinde CMV koliti tanısında kullandıkları tanısal yöntemler ve antiviral tedaviye başlamak için referans aldıkları eşik değerler anket yoluyla sorularak bir istatistik oluşturulması ve sonucunda klinisyenlere bu aşamalarda yardımcı olabilecek bir yaklaşım sunulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımı

Ülseratif Kolit (ÜK), rektumdan başlayarak kolonun proksimal segmentlerine uzanıp tüm kolonu etkileme eğilimi gösterebilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır.¹ İnflamasyon hastalığının karakteristik özelliği olarak mukozal yüzey ile sınırlıdır, kolonun tutulum derecesine bağlı olarak ÜK hastalığı proktit, sol kolit ve ekstansif (pankolit) olarak sınıflandırılır.²

Hastalık 19. yüzyılda İngiltere’de Sir Samuel Wilks tarafından tanımlanarak literatüre girmiştir.³

Hastalık atak ve remisyon dönemleri ile seyretmektedir. ÜK’nin ayırt edici semptomları arasında kanlı ishal, tenesmus ve karın ağrısı bulunmaktadır. Ayrıca artrit, sakroileit, piyoderma gangrenozum, eritema nodozum ve primer sklerozan kolanjit gibi ekstraintestinal bulgular da hastalığa eşlik edebilir.⁴

2.2. Epidemiyoloji

ÜK hastalığının insidansı ve prevalansı her geçen yıl artmaktadır. Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa, ÜK’de en yüksek insidans ve prevalans oranlarına sahiptir; insidans 9-20/100000 olarak, prevalans oranları ise 156-291/100000 olarak tespit edilmiştir. Oranlar güney yarımkürede ve doğu ülkelerinde en düşüktür. Sanayileşmiş ülkelerde görülme sıklığının artması, çevresel faktörlerin hastalık başlangıcını tetiklemede önemli olabileceğini düşündürmektedir. ÜK görülme sıklığı iki yaş aralığında artış göstermektedir.⁵ Hastalık en çok 15 ila 30 yaşları arasında başlangıç gösterme eğiliminde iken, ikincil olarak ise 50 ila 70 yaşları arasında başlar.⁶ Araştırmalar cinsiyet açısından görülme sıklığında belirgin bir değişiklik olmadığını göstermiştir.⁷

2.3. Etyoloji

ÜK hastalığının görülmesinde ailede inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü en önemli bağımsız risk faktörüdür.⁸ Özellikle birinci derece akrabalarda ÜK varlığında risk belirgin yükselmektedir.^{9,10} Hastaların %5,7–15,5’inin birinci derece akrabasında da aynı hastalık vardır. Hastalığın monozigotik ikizlerde birlikte görülme oranları %6-13’tür.^{11,12}

ÜK görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksektir ve kentsel kesimde kırsal kesime göre daha yüksektir. Ayrıca, sanayileşmiş ülkelerdeki daha iyi hijyen koşulları, çocukluk döneminde barsak enfeksiyonlarına maruz kalmayı azaltabilir, böylece mukozal bağışıklık sisteminin gelişimini kısıtlayabilir. Bunun sonucunda yaşamın ilerleyen dönemlerinde bulaşıcı mikroorganizmalara maruz kalma durumunda uygunsuz bir bağışıklık tepkisi gelişebilir.^{6,13}

Sigara içiminin hastalık gelişimini azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁴ Sigara içen ÜK hastaları, sigara içmeyenlere göre daha hafif bir hastalık seyrine sahip olma eğilimindedir ve sigarayı bırakanlarda hastalık aktivitesi çoğunlukla artar.¹⁵ Geçirilmiş gastrointestinal enfeksiyonlar (örn: Salmonella, Shigella ve Campylobacter spp) ise daha sonra ÜK gelişme riskini iki katına çıkarır. Bu da akut bağırsak enfeksiyonunun bağırsak florasında değişikliklere yol açabileceğini, dolayısıyla genetik olarak yatkın bireylerde kronik bir inflamatuvar sürecin başlamasını tetikleyebileceğini düşündürür.^{16,17} Hastalık başlangıcı veya relapsı ile nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımı arasında ilişki kurmak için yeterli kanıt gösterilememiştir.¹⁸ Apendektominin eğer 20 yaşından önce olunmuş ise ÜK'ye karşı koruyucu olabileceği düşünülmüştür.^{19,20} ÜK başlangıcı veya relapsı ile psikolojik stres arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.²¹ Oral kontraseptif kullanımı hastalığın başlangıcıyla orta derecede ilişkilidir.²² 3 aydan uzun süreli emzirme ÜK'nin daha sonraki gelişimine karşı koruyucudur.²³

2.4. Patogenez

Kolon mukozası gıdalar, mikroorganizmalar gibi çok sayıda antijene maruz kalmaktadır. Müsinöz tabaka ile kaplı olan epitel, mukozal bağışıklık sisteminin ilk savunma elemanıdır. Bağışıklık hücreleri ile lümendeki mikroorganizmalar arasında fiziki bariyer görevi görür ve antimikrobiyal peptitleri sentezler. Ülseratif kolitte, bazı kolonik müsin alt tiplerinin (müsin 2) sentezi bozulmuştur.²⁴ Epiteldeki bu bozukluk bağırsak permeabilitesinde artışa neden olur.²⁵

Antijenler, doğal bağışıklık hücreleri olan makrofajlar ve dendritik hücreler aracılığıyla T hücrelere sunulur ve kazanılmış immün sistem aktifleşir.²⁶ ÜK hastalarında aktif ve olgun dendritik hücre sayısı ve bu hücrelerin uyarım kapasitesi artmıştır. Sonuç olarak dendritik hücreler inflamasyonun başlangıcı ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır.²⁷ Dendritik hücreler çok sayıda Toll Like Reseptörlere (TLR) sahiptir.²⁸ TLR'ler patojen

tanıma paternleri ile inflamatuvar kaskadları tetikleyen transkripsiyon faktörü Nükleer Faktör-kB (NF-kB) gibi çoklu transkripsiyon faktörlerini aktive ederler. İnflamatuvar süreçte proinflamatuvar sitokinler Tümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF α), Interlökin 12 (IL-12) ve Interlökin 23 (IL-23) üretilir. Bu sitokinlerin önemli görevlerinden biri lenfosit aktivasyonu ve çoğalmasını sağlayan Janus kinaz (JAK) gibi intrasellüler proteinlere mesaj iletimini sağlamaktır.²⁹ Bu proinflamatuvar sitokinleri ve intrasellüler proteinleri hedefleyen monoklonal antikorlar ÜK için tedavi seçenekleri arasındadır. Şekil 1 ÜK'nin patofizyolojisini göstermektedir.

Hastalığın patogenezinde, düzenleyici T hücreleri (Treg) ve yardımcı T hücreleri (Th) arasındaki dengesizlikten kaynaklanan kazanılmış immün sistem regülasyon bozukluğu da önemli bir faktördür. Th2 yanıtı, kolon mukozasındaki IL-13 başta olmak üzere birçok sitokin salgılayan doğal öldürücü (NK) T hücreleri aktive ederek epitelyal hücrelerin apoptozunu uyarır. Dolaşım sistemindeki lökositler de inflame mukozaya göç eder ve inflamatuvar yanıt şiddetlenir. Bu etki vasküler endotelin adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttıran sitokinler sayesinde gerçekleşir.³⁰ Önemli örneklerinden biri α 4 β ve mukozal addressin sellüler adhezyon molekülü-1 (MadCAM-1) arasındaki etkileşimdir ve vedolizumab tedavisi bu etkileşimi hedefler.³¹

ÜK 'deki inflamasyon, mukoza ile sınırlıdır. İnflamasyon sonucunda epitel hücrelerinde ülserleşme meydana gelir. Ülserleşme daha derin dokulara yayılırsa submukozada damarsal oklüzyon görülebilir.³² ÜK'nin iyileşme döneminde, inflamasyon azalır ve epitel hücreleri yenilenir. Yenilenen epitel hücrelerindeki büyük çekirdek ve çekirdekçik görünümü displazideki histolojiye benzer ve bununla karışabilir. Bu nedenle ÜK hastalığında kolonoskopinin remisyon döneminde yapılması önerilir.³³ Kronik stabil seyreden ÜK'nin spesifik özelliklerinden biri Paneth hücreleri metaplazisidir. Ülseratif kolitte histolojik progresyon ile klinik progresyon arasında ilişki olmak zorunda değildir. Yani önemli kript apsesi, kript atrofisi, milimetrede 6 kriptten daha az kriptal boşluk, düzensiz mukozal yüzey gibi histolojik bulgulara rağmen hastada semptom gözlenmeyebilir.²⁸

2.6. Klinik

ÜK hastaları, hastalık aktivitesi ve şiddeti açısından farklı evrelerde başvurabilir.³⁴ Hastalığın klasik kliniğinde kanlı ishal, karın ağrısı, tenesmus gibi semptomlar gözlenir. Klinik bulgular aralıklı ataklar halinde gelişmeye eğilim gösterir, bu atakların sıklığı ve şiddeti gittikçe artarak ileri dönemde hastaların hastaneye yatış ihtiyacı dahi gelişebilir.³⁵ Hastalığın klinik aktivitesinin şiddetinin doğru belirlenmesi remisyon ve relapslarla seyreden hastalığın uygun tedavisinin seçimi ve prognozun belirlenmesinde oldukça önemlidir.³⁴

Klinisyenler hasta takibinde klinik aktivitenin değerlendirilmesi için çeşitli sınıflama ve skorlama sistemlerine başvururlar. Bunlardan en yaygın kullanılanları Truelove-Witts Sınıflaması, Mayo Skoru ve Montreal Sınıflandırmasıdır.³⁴

Truelove-Witts Sınıflaması 1950'li yıllardan bu yana hastalığın klinik aktivitesinin öngörülmesinde kullanılan bir sınıflama sistemidir. Bu sınıflamada hastalık hafif, orta ve ağır şiddetli olarak 3 grupta sınıflandırılır. Sınıflandırmada gün içerisindeki kanlı dışkılama sıklığının sayısı, hemoglobin düzeyi, yüksek ateş varlığı, nabız sayısı ve eritrosit sedimentasyon düzeyi (ESR) kullanılır. Temel olarak günde altıdan fazla kanlı dışkılamaya ek olarak en az bir şiddetli hastalık bulgusunun varlığı şiddetli hastalık aktivitesini gösterir.³⁶

	HAFİF	ORTA	AĞIR
Dışkılama Sayısı	<4	4-6	≥6
Kanlı Dışkılama	Az	Orta	Şiddetli
Kalp Atım Hızı(>90/dk)	-	-	+
Ateş (>37.8 °C)	-	-	+
Hemoglobin(<10,5 gr/dl)	-	-	+
ESR(mm/s)	<30	<30	>30

Tablo 1 Truelove Witts Sınıflaması ³⁶

Mayo Skoru'nda hastalık; dışkılama sıklığı, rektal kanamanın varlığı, endoskopide mukozal görünüm ve hastalık aktivitesinin hekim tarafından değerlendirilmesi ile puanlanır.³⁴ 0-12 puan arası bir puanlama yapılarak; 0-2 puan remisyon, 3-5 puan hafif hastalık, 6-10 puan orta şiddetli hastalık ve 11-12 puan ağır şiddetli hastalık olarak değerlendirilir.³⁷

Dışkılama Sıklığı	0: Normal 1: Normalden 1-2 dışkılama/gün fazla 2: Normalden 3-4 dışkılama/gün fazla 3: Normalden ≥ 5 dışkılama/gün fazla
Rektal Kanama	0: Kanama yok 1: Dışkılama sayısının yarısından azında çizgisel tarzda kanama 2: Dışkılama sayısının yarısından fazlasında gözle görülür kanama 3: Sadece kanama
Endoskopide Mukozal Görünüm	0: İnaktif hastalık 1: Hafif şiddette hastalık (eritem, vasküler paternde azalma, hafif mukozal fragilite)

	2: Orta şiddette hastalık (belirgin eritem, vasküler paternin kaybı, fragilite, erozyon) 3: Ağır şiddette hastalık (spontan kanama, ülserasyon)
Hekimin Değerlendirmesi	0: Normal 1: Hafif hastalık 2: Orta şiddetli hastalık 3: Ağır Hastalık

Tablo 2 Mayo Klinik Skoru ve Hastalık Aktivite İndeksi

Montreal sınıflandırmasında ise hastalık tutulum yerine göre 3 ve hastalık şiddetine göre 4 farklı grupta değerlendirilmektedir.³⁸

	Tutulum Yeri/ Şiddeti	Tanımlama
E1	Proktit	Rektumla sınırlı tutulum
E2	Sol Kolit	Splenik fleksura distaline kadar ilerlemiş tutulum
E3	Ekstansif Kolit	Splenik fleksuranın proksimaline uzanım gösteren hastalık tutulumu
S0	Klinik remisyon	Asemptomatik
S1	Hafif ÜK	4 ya da daha az dışkılama Sistemik hastalık bulgusunun yokluğu Normal inflamatuvar belirteç (ESR) düzeyleri
S2	Orta ÜK	Günde dörtten fazla kanlı dışkılama Hafif hastalık bulguları

S3	Ağır ÜK	Günde altıdan fazla kanlı dışkılama Nabız \geq 90/dk Ateş \geq 37.5 °C ESR \geq 30 Hemoglobin <10.5 gr/dl
-----------	----------------	---

Tablo 3 Montreal Sınıflaması³⁸

2.7. Tanı

2.7.1. Laboratuvar Bulguları

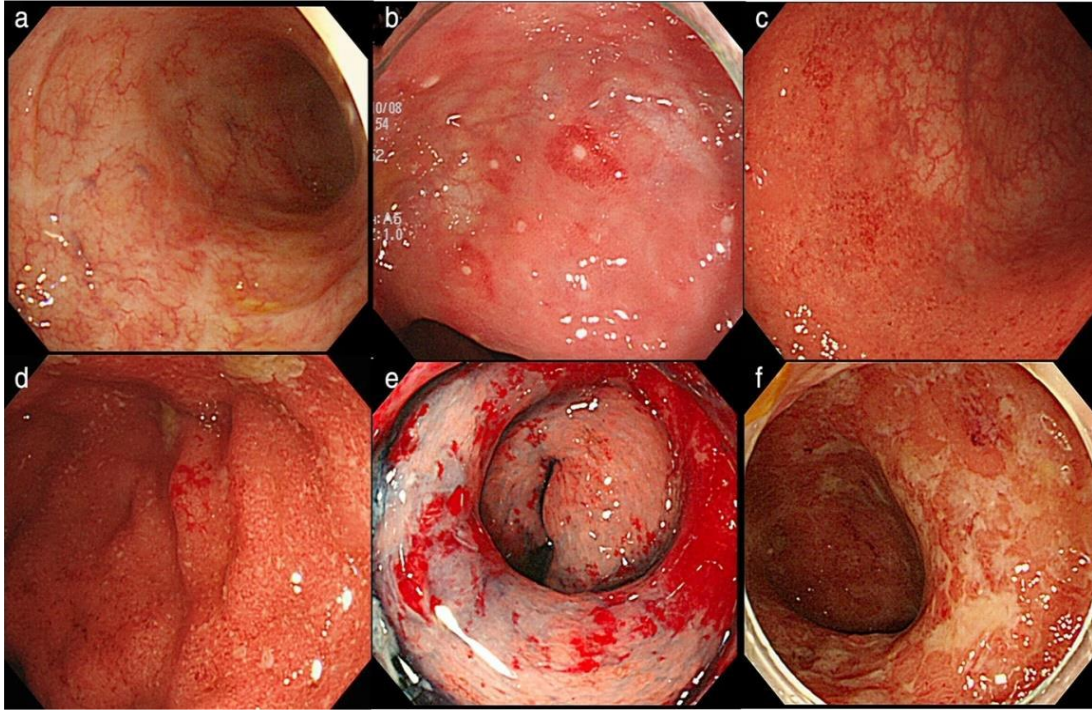
ÜK tanılı hastaların laboratuvar incelemelerinde hemogramlarında anemi, lökositoz ve trombositoz gibi bulgular ve demir eksiliği gözlemlenebilir.¹ Hafif-orta şiddetli hastalıkta eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri normal görülebilirken, ağır hastalıkta bu belirteçlerin kandaki düzeylerinde genellikle artış gözlenir.^{1,39} CRP kolonik mukoza hasarının gösterilmesinde yüksek sensitivite ve doğruluk oranına sahiptir. Bu nedenle pankolitinin öngörülmesinde önemli bir biyobelirteç olarak gösterilmiştir.⁴⁰ ESR başlıca yaş, ırk, anemi, gebelik ve eritrosit morfoloji bozuklukları gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. İBH aktivitesi biyobelirteci olarak yaygın olarak kullanılmasına rağmen hastalık aktivitesindeki değişikliklerle daha az paralellik göstermektedir.⁴¹ Özellikle şiddetli hastalıkta karşılaşılabilen hipoalbuminemi hastalarda biyolojik ajanlara yanıtızlık ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde kolektomi ihtiyacının öngörülmesi açısından oldukça değerli bir biyobelirteçtir.^{1,42}

Dışkıda saptanabilen bir protein olan fekal kalprotektin (FK) ÜK hastalığının ekartasyonunda önemli bir yere sahiptir. FK düzeyi düşük saptanan hastalarda ÜK gelişiminin çok seyrek olduğu gösterilmiştir.^{1,43} Ayrıca FK'nin endoskopik olarak remisyondaki hastalarda histolojik aktivasyonun gösterilmesinde de önemli bir yeri vardır.⁴³ Fakat FK intestinal enflamasyona yol açabilecek birçok farklı patolojide de yükseklebildiğinden spesifitesi düşüktür. Bu nedenle hastalık tanısını kesin olarak koyan bir biyobelirteç olarak kullanımı mümkün değildir.^{1,44} Yüksek maliyeti de molekölün rutin kullanımı güçleştiren diğer bir dezavantajdır.

ÜK hastalığında perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA) düzeylerinde de artış gösterilmiştir, ancak molekül düşük sensitivite ve spesifiteye sahiptir. ÜK hastalığında tanısal amaçlı kullanılmamaktadır.^{1,44,45}

2.7.2. Endoskopi

ÜK hastalığında endoskopik bulgu olarak eritem, ödem, vasküler erozyon, mukozada granülasyon, noktasal tarzda kanama, psödopolip, ülserler görülebilir. Rektumdan başlayan hastalık proksimale doğru yayılım gösterebilir.⁴⁶ ÜK’de terminal ileum bölgesinde tutulum olduğunda bu durum ‘*backwash ileitis*’ olarak isimlendirilir ve biyopsi sonucunda Crohn hastalığı ile ayrımı yapılabilir.⁴⁷ ‘*Backwash*’ terimi ileum mukozasının çekuma doğru infiltrasyonu olması sonucunda gelişen inflamasyona verilen addır. Bazı çalışmalar biyopsilerde “backwash ileitis” tanısı çıkan hastalarda ileride kolon kanserine yakalanma şansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir.⁴⁸ ÜK’de enflamasyonun ciddiyetine göre temsili endoskopik bulgular Resim 1’de gösterilmiştir.⁴⁹



Şekil 2 Ülseratif Kolit Hastalığında Endoskopik Bulgular

- Ülser iyileşmesinden sonra skar oluşumu ile remisyonda iltihaplanmamış mukoza.
- İltihaplı olmayan mukozada küçük kırmızı işaret, küçük kırmızı işarette küçük bir erozyon görülebilir.
- Resmin distal kısmında (yakın taraf), görünür vasküler paternler kaybolmuş, proksimal kısmında (uzak taraf) iltihaplanmamış mukozayı düşündüren görünür vasküler paternler

- d. Ödemli, granüler, pürüzlü bir mukoza. Resmin ortasında endoskop ucuyla temas ettiğinde kanayan kırılğan mukozaya işaret eden mikro kanama
- e. Diffüz eksüdatif spontan kanama.
- f. Yaygın olarak iltihaplanmış mukozada harita benzeri çoklu ülserler

2.7.3. Radyolojik Bulgular

Radyolojik görüntüleme yöntemleri rutin olarak kullanılmamaktadır, fakat endoskopi kontrendike olduğunda ya da kolonda etkin değerlendirmeye izin vermeyen darlık varlığında kullanılabilir.^{50,51}

a. Direkt Grafi:

ÜK'de akut klinik ile gelen hastalarda önemli bilgiler sağlayabilir. Perforasyon ve toksik megakolon değerlendirilmesinde endikasyonu bulunmaktadır. Kontrast kullanımı gerekmemesi önemli bir avantajdır.^{52,53} Kolon dilatasyonunun saptanması (toplam veya segmental kolonik distansiyonun >6 cm olması olarak tanımlanır.) sistemik toksisite varlığında toksik megakolonun teşhisine yardımcı olur.⁵³

b. Çift Kontrastlı Baryum Grafi:

Aktif inflamasyonu değerlendirmek ve hastalığın boyutunu belirlemek için kullanılabilir, ancak endoskopinin yaygınlaşmasıyla baryum grafinin rolü azalmıştır. Baryum grafi ayrıca endoskopun geçişini engelleyen kolon darlıklarını da saptayabilir. İnflamasyonla ilişkili gelişen darlığın uzunluğu, çapı ve darlığın proksimalindeki kolonun durumu ile ilgili bilgiler verebilir.⁵⁴

c. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı Tomografi kolonoskopinin gerçekleştirilemediği, tamamlanamadığı durumlarda ya da kolonu tıkayan darlık varlığında alternatif bir yöntem olarak değerlendirilebilir. ÜK'nin ekstraintestinal komplikasyonlarının tespit edilmesinde, kolondaki yaygınlığının saptanmasında ve perforasyon gibi komplikasyonların tanısında kullanımı bulunmaktadır. Ayrıca hastalığın ekstraintestinal ve intramural bulgularının tespitinde, selülit, abdominal apse ve fistül gibi komplikasyonların tespit edilmesinde BT enterografi önemlidir.^{54,55} Fakat hastalığın erken döneminde mukozal patolojilerin gösterilmesinde yetersizdir.^{35,56}

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında nükleer görüntüleme yöntemleri (PET-CT ve sintigrafi) tanısal açıdan kullanım için araştırılma aşamasındadır. Ayrıca MR-Kolonoskopi

ve BT-Kolonoskopi gibi bazı merkezlerce kullanımda olan fakat halen gelişim aşamasında olan tanısal tetkikler de bulunmaktadır.⁵⁴

2.8. Tedavi

Aktif ÜK'li hastalar için tedavi hedefi, tam mukozal iyileşme ile remisyon (endoskopik ve klinik remisyon) sağlamaktır. ÜK için tedavi hedefi semptomatik iyileşme (yani ishal ve kanamanın düzelmesi) ve endoskopik iyileşmenin yanında aynı zamanda histolojik iyileşmedir. Histolojik iyileşme hastalık remisyonunun önemli bir bileşeni olarak görülmektedir.⁵⁷ Tedaviye yanıt; semptomların değerlendirilmesi, laboratuvar testleri ve gerektiğinde biyopsilerle birlikte endoskopik değerlendirme yapılarak belirlenir.

ÜK'nin başlangıç tedavisi hastalığın şiddetine ve yaygınlığına bağlıdır. ÜK'nin ciddiyeti genellikle hafif, orta veya şiddetli hastalık olarak sınıflandırılır. Hastalık aktivitesinin düzeyi, kullanılan spesifik indeks veya skora bağlı olarak tespit edilmektedir. (Truelove Witts şiddet indeksi, Mayo Klinik Skoru, Montreal sınıflandırması)

Hastalık yaygınlığını belirlemek için ise kolonoskopi gereklidir.^{58,59} Yaygınlığa göre sınıflama ise şu şekilde yapılmaktadır:⁵⁷

Ülseratif proktit - Ülseratif proktit, rektosigmoid bileşkenin distalinde, anal sınırdan 18 cm uzaktaki hastalığı ifade eder.

Ülseratif proktosigmoidit - Ülseratif proktosigmoidit, rektum ve sigmoid kolonla sınırlı olan ve inen kolonu içermeyen hastalığı ifade eder.

Sol taraflı kolit - Sol taraflı kolit, sigmoid kolonun ötesine ve proksimal olarak dalak fleksurasına kadar uzanan hastalığı ifade eder.

Yaygın kolit - Yaygın kolit, dalak fleksurasının proksimaline uzanan hastalığı ifade eder.

2.8.1. Medikal Tedavi

2.8.1.1. Hafif-orta dereceli tutulumlu ülseratif kolit tedavisi

2.8.1.1.1. İlk tedavi

Hafif ile orta dereceli ülseratif proktiti veya proktosigmoiditi olan düşük riskli hastalarda remisyon sağlamak için birinci aşama tedavide topikal mesalamin tercih edilmektedir.^{57,60}

Ülseratif proktit: Günde bir kez 1 gram mesalamin başlanması önerilmektedir, iki haftalık mesalamin tedavisinden sonra semptomatik rahatlama olmayan hastalar için, dozun sabah akşam 1 grama çıkarılması dört hafta boyunca bu dozda devam edilmesi önerilmektedir.^{61,62}

Ülseratif proktosigmoidit: Anal sınırın 18 cm'nin proksimaline uzanan hafif ila orta şiddette tutulumu olan hastalarda tedaviye mesalamin lavman ile başlanmaktadır. İki hafta boyunca günlük mesalamin lavmanından sonra semptomatik gerileme olmayan hastalar için mesalamin lavmanının günde iki kez olarak uygulanması veya hastanın tercihine bağlı olarak günde bir kez lavmana ek olarak günde bir kez 1 gram mesalamin fitili önerilmektedir. Dört hafta boyunca günde iki kez topikal mesalamin dozu verilir, ardından günde bir kez mesalamin lavmanına devam edilir.^{63,64}

Sol taraflı kolit ya da yaygın kolit: Sol taraflı veya yaygın hastalığı olan ÜK'li hastalar için oral 5-ASA ajanı ve rektal mesalamin birlikte kullanılır. Semptomatik iyileşme genellikle iki ila dört hafta içinde görülür. Sol taraflı kolit veya yaygın kolit hastalarında başlangıç oral tedavi olarak yüksek doz (>3 gr/gün) mesalamin tercih edilir. Günde 4 gram sülfasalazin alternatif bir seçenektir.^{65,66} Hem oral 5-aminosalisilik asit (5-ASA) hem de topikal tedavi verilen hastaların, oral 5-ASA monoterapisi alan hastalara kıyasla remisyona ulaşmada başarısız olma olasılıkları daha düşüktür.⁶⁷⁻⁷⁰

2.8.1.1.2. Alternatif Tedavi

Topikal mesalamini tolere edemeyen ya da genel olarak topikal tedavileri kullanamayanlar için alternatif ajanlar mevcuttur.

Ülseratif proktit: Topikal mesalamini tolere edemeyen ancak rektal tedaviye uygun olan hastalarda hastalık rektumla sınırlıysa (anal sınırdan ≤ 18 cm), remisyon indüksiyonu için iki hafta boyunca günde bir kez bir glukokortikoid fitil (hidrokortizon) ile başlanması önerilmektedir. İki hafta sonra semptomatik düzelme olmayan hastalar için, dozlama sıklığını ≤ 4 hafta süreyle günde iki defaya çıkarılması, ardından sıklığın ≤ 2 hafta süreyle günde bir defaya düşürülmesi ve sonrasında bırakılması önerilmektedir.

Ülseratif proktosigmoidit: Anal sınırın 18 cm proksimalini aşan tutulumda alternatif olarak glukokortikoid lavman preparatları önerilmektedir.^{60,71} Adrenal süpresyon yan etki riskinden ötürü 8 haftayı aşan kullanım önerilmemektedir.⁷² Topikal ilaçları tolere edemeyen hastalar, oral 5-ASA ilacı ile tedavi edilebilir. Yüksek doz mesalamin (yani günde >3 gram) başlanması önerilir. İnflamatuar bağırsak hastalığı ilişkili artriti olan

hastalarda avantaj sağlar.^{65,66} Oral mesalamin, hafif ila orta derecede ÜK'si olan hastalarda remisyon indüklemeye etkilidir.⁶⁴

Topikal mesalamini tolere eden ancak dört haftalık tedaviden sonra semptomlarda iyileşme görülmeyen hastalar için sonraki seçenekler arasında; topikal mesalamin tedavisine topikal glukokortikoid tedavisi eklemek, oral 5-ASA ajanı eklemek ya da oral glukokortikoid tedavisine (budesonid multimatrix veya prednizon) başlamak bulunmaktadır.^{70,73}

Sol taraflı kolit ya da yaygın kolit: Oral 5-ASA ajanı ve rektal mesalaminden oluşan iki ila dört haftalık tedaviye yanıt vermeyen (yani ishal, rektal kanama gibi semptomlarda minimal iyileşme veya hiç iyileşme olmayan) hastalar için oral 5-ASA ajanı ile birlikte topikal glukokortikoid, budesonid ve prednizon tedavileri düşünülmektedir.⁷⁴⁻⁷⁶

2.8.1.2. Orta ile şiddetli kolit tedavisi

Orta ile şiddetli koliti olan hastalar, remisyon sağlamak için oral kortikosteroidler (günde 40 mg prednizon) veya intravenöz steroidler (300 mg hidrokortizon veya 60 mg metilprednizolon) ile tedavi edilmelidir.

Yanıt alınmadığında, bir sonraki seçenek biyolojik ilaçlar (anti-TNF- α veya anti-integrin) ile indüksiyondur. İnfliksımab, golimumab ve adalimumab gibi anti-TNF- α ilaçları orta ile şiddetli ÜK'li hastaların remisyon indüklemesinde etkilidir.⁷⁷ Şiddetli kolit ile hastaneye kabul edilen ÜK hastalarında remisyon sağlamak için en yaygın kullanılan biyolojik ajan infliksımabtır. Vedolizumab bir anti-adezyon molekül inhibitörüdür ve bağırsakta $\alpha 4\beta 7$ integrini bloke ederek etki eder. Orta ile şiddetli ÜK tedavisi için onaylanmıştır.⁷⁸

Remisyon indüklendikten sonra, orta ile şiddetli ÜK'si olan hastalarda idame tedavisine devam edilmelidir. Steroid ile indüklenen hastalarda Tiopürine ve/veya biyolojik tedaviye geçilebilir.³⁵ Tiopürinler (Azatioprin veya 6-merkaptopurin), ÜK'li hastalarda remisyonun sürdürülmesinde etkilidir. Remisyonu indüklemek için biyolojik tedavi alan hastalar, remisyonu sürdürmek için bir anti-TNF- α ajanı veya Vedolizumab tedavisine devam etmelidir, çünkü ikisi de remisyonu sürdürmede etkilidir.

Medikal tedavideki ilerlemeler, ÜK'nin daha etkili bir şekilde tedavi edilmesini sağlamıştır ve böylece cerrahi oranlarında azalma gözlenmektedir. Bununla birlikte, ÜK

hastalarının %10'u tanının ilk yılında, %30'u ise yaşamları boyunca cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyacaktır.⁷⁹

2.8.2. Cerrahi Tedavi

Hastalık başlangıcında kolektomiye gidiş ihtimalini arttıran ve azaltan bazı etmenler mevcuttur. Pankolit olma durumu, sedim yüksekliği, sklerozan kolanjit varlığı kolektomiye gidişi hızlandırır. 50 yaş ve üzeri başlangıçlı hastalık ve sigara tüketimi ise kolektomi riskini düşüren faktörlerdir.⁸⁰. Tedaviye dirençli toksik megakolon bulunması, perforasyon ya da abondan rektal kanama olması durumunda kolektomi ile kombine şekilde ileostomi açılması gerekir.⁸¹ Ayrıca immün baskılayıcı ilaçlara direnç durumu, displazi veya kanser varlığı, total veya parsiyal striktür varlığı da cerrahi gerektiren durumlardandır.

2.9. Komplikasyonlar

ÜK hastalığının uzun vadeli komplikasyonları arasında darlıklar, displazi ve kolorektal kanser bulunur.

Striktür: ÜK hastalarının yaklaşık yüzde 10'unda tekrarlayan inflamatuvar ataklar ve kas hipertrofinesine bağlı iyi huylu darlıklar oluşabilir. Darlıkların en çok görüldüğü bölge rektosigmoid alandır ve bu darlıklar tıkanıklık semptomlarına sebep olabilir. ÜK seyrinde gelişen darlıklar aksi patolojik değerlendirme ile ispat edilene kadar malign olarak kabul edilmelidir. Cerrahi, devam eden tıkaçıcı semptomları olanlarda ve cerrahinin maligniteyi dışlamak için gerektiği durumlarda tedavide düşünülür.⁸²

Kolon kanseri: Kolorektal kanser riski, hastalığın tanısından 8 yıl sonra artmaya başlar ve takip eden yıllar içinde artmaya devam eder. Yaygın ÜK'li hastalarda belirgin derecede, sol kolon hastalığında ise orta derecede kolon kanseri riski vardır. Uzun süreli ÜK'li hastaların, semptomları görece hafif olsa veya hastalığı 10-15 sene sessiz seyretse bile kanser riski vardır. ÜK'de kolon kanseri sıklıkla submukozaldır ve kolonoskopide atlanabilir. ÜK'de kolon kanseri, genellikle kolonun birçok yerinde mukozada displazik değişiklikler ile birliktelik gösterir. Displazi inspeksiyon ile her zaman ayırt edilemez. Bu nedenle biyopsi örneklerinin mikroskopik incelenmesi gereklidir.⁸³

Toksik megakolon: Ülseratif kolitin en ağır komplikasyonu toksik megakolondur. Toksik megakolonda kolon dilatedir ve çapı 6 cm'den daha geniş olur, beraberinde hastanın klinik durumu kötüleşir. Taşikardi, ateş ve lökositoz gelişir. Fizik muayenede

postural hipotansiyon, karında hassasiyet, barsak seslerinde azalma veya kaybolma saptanabilir. Antispazmotikler ve antidiyareal ilaçlar gibi gastrointestinal motiliteyi azaltan ajanlar, toksik megakolonun başlamasına veya kötüleşmesine neden olabilirler.⁸³

2.10. Sitomegalovirüs (CMV) ve Ülseratif Kolit İlişkisi

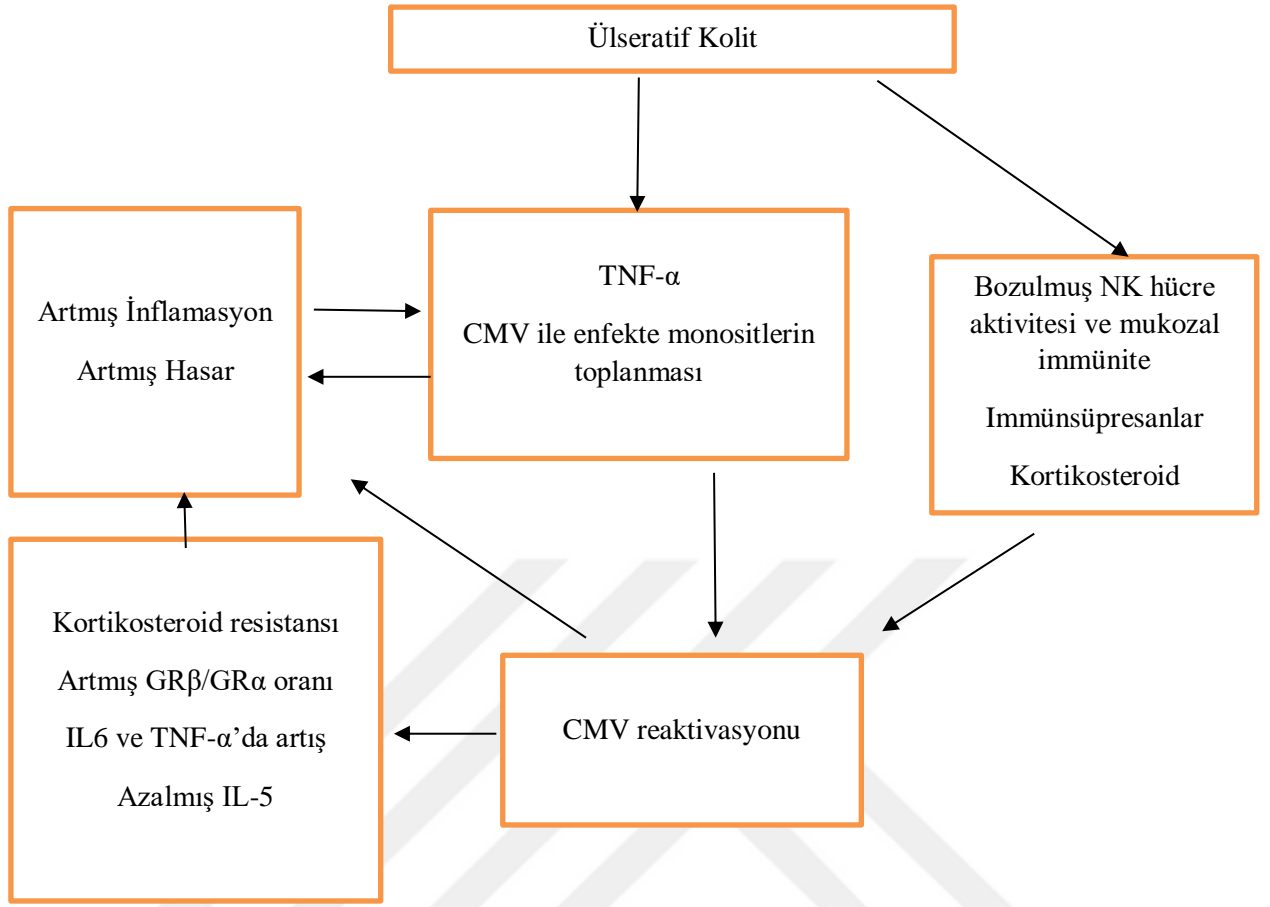
Sitomegalovirüs çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Herpes virüs ailesinden beta-herpesvirüs alt grubunun bir üyesidir.⁸⁴ CMV enfeksiyonu yaygın olarak görülmektedir ve latent enfeksiyon olarak yaşam boyu mevcut kalır. Bağışıklık sistemi baskılandığında virüs yeniden aktiveleşebilir ve CMV hastalığı ortaya çıkar.⁸⁵ Primer CMV enfeksiyonu erişkinlerde genelde ya şikayet olmadan geçirilir ya da hafif mononükleoz benzeri semptomlar yapar.⁸⁴

CMV'nin yayılımı kişiden kişiye yakın temas yoluyla olur. Plasenta, kan transfüzyonu, organ transplantasyonu, emzirme ve seksüel yol ile de yayılabilir. İmmun yetmezlik, travma, kemoterapötik ilaçlar, gebelik, radyasyon öyküsü, organ nakli olanlarda, HIV gibi enfeksiyonlarda vücutta latent olarak bulunan CMV tekrar reaktif olabilir. Gelişmekte olan ülkelerde CMV enfeksiyon görülme oranı %40 ila %100 arasında seyrederken, gelişmiş ülkelerde bu oran %50'dir.⁸⁶

CMV enfeksiyonlarının ÜK hastalığı ile ilişkisi uzun yıllardır araştırılmaktadır. Ancak latent enfeksiyonun prevalansı ÜK hastaları ile sağlıklı kontroller arasında farklı olmadığından, CMV ile ÜK gelişimi arasında herhangi bir nedensel ilişki gösterilememiştir. Bununla birlikte, CMV'nin ÜK'nin alevlenmesine veya kötüleşmesine neden olmadaki rolü hakkındaki tartışma devam etmektedir. CMV'nin ÜK'nin tedaviye direncini değiştirip değiştirmediği ve bunun sonucunda hastanede kalış süresi, kolektomi ihtiyacı ve hatta ölüm oranları gibi hastalık sonuçlarını etkileyip etkilemediği belirsizliğini korumaktadır. CMV'nin ÜK'deki bağırsak inflamasyonunun ciddiyetinden sorumlu olup olmadığı, altta yatan hastalığın şiddetini göstermede kullanılabilecek bir belirteç olup olmadığı tartışmalıdır. Ciddi ÜK'li bir hastayla karşılaşıldığında gastroenterologlar tarafından birçok soru ortaya atılır ve şüpheli CMV enfeksiyonu için uygun tanı testi, antiviral tedaviye başlamak için en uygun zaman, antiviral tedavinin süresi ve immünsüpresan ilaçların nasıl değiştirileceği gibi soruların yanıtları tartışmalıdır.⁸⁵

2.11. CMV Koliti Patofizyolojisi

Çoğunlukla subklinik bir primer enfeksiyonun ardından CMV; fibroblastlarda, endotel hücrelerinde, monositlerde veya granülosit kök hücrelerinde latent bir faza girer. Virüs, özellikle natural killer(NK) hücreler tarafından bağışıklık sisteminin sürekli gözetimi altında kolon mukozasında yaşam boyu latent kalabilir. ÜK'li hastalar birçok nedenden dolayı CMV reaktivasyonuna daha duyarlıdır. ÜK hastalarının bozulmuş NK aktivitesine ve mukozal bağışıklığa sahip olmaları CMV reaktivasyonunda önemli bir etkidir. Ayrıca ÜK hastalığı tedavisinde uygulanan immünsüpresan ajanlar, T lenfosit fonksiyonunu bozarak virüsün yeniden aktivasyonuna neden olabilmektedir. ÜK'de sıklıkla kullanılan kortikosteroidlerin ise in vitro viral replikasyonu indüklediği bulunmuştur. Son olarak, sitokinlerin, özellikle de TNF- α 'nın artan üretiminin, enfekte monositlerin makrofajlara farklılaşmasını sağlaması nedeniyle CMV reaktivasyonunu desteklediği gösterilmiştir. Farklılaşma ve stimülasyon süreci sırasında CMV yeniden etkinleşebilir ve epitelyal, vasküler endotelyal ve interstisyel hücreleri enfekte edebilir. Bu da IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerde artışa neden olabilir, sonucunda da kolitin şiddetini daha da arttırabilir. Özetle, ÜK'den kaynaklanan inflamasyonda kortikosteroidlerin kullanımı ve immünosüpresif tedavi, virüsü yeniden aktive edebilir, CMV ile enfekte monositlerin ve makrofajların iltihaplı dokuya göçünün artmasıyla inflamasyon şiddetlenir, TNF- α varlığında daha fazla virüs replikasyonu gelişir ve böylece bağırsak iltihabının kötüleşmesiyle birlikte bir kısır döngü yaratılır. CMV Koliti patogenezi Tablo-4'te özetlenmiştir. Tersine, Crohn hastalığında CD4+ T hücreleri tarafından CMV reaktivasyonunu inhibe eden Interferon- α üretilir; bu, ÜK ve Crohn Hastalığı seyrinde CMV enfeksiyonu oranlarındaki farklılığı açıklayabilir.⁸⁵



Tablo 4 CMV Koliti Patogenezi⁸⁵

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, CMV enfeksiyonu olan hastalarda steroid direncinin patofizyolojisini ortaya çıkarmaya çalıştı. Genel olarak glukokortikoidler, glukokortikoid reseptörleri α ($GR\alpha$)'ya bağlandıktan sonra güçlü immünsüpresif ve antiinflamatuvar etkiler gösterir. Bununla birlikte, glukokortikoid reseptörleri β ($GR\beta$)'ya bağlanan glukokortikoidler hiçbir etki göstermez. Aktif ÜK'de monositler ve makrofajlar bağırsak lezyonlarına sızar. Yapılan bir çalışma CMV reaktivasyonunun litik fazı sırasında glukokortikoid reseptörlerinde [GR'ler] bir değişiklik olduğunu gösterdi⁸⁷. Spesifik olarak, CMV litik enfeksiyon grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmış $GR\beta/\alpha$ oranı mevcuttu. Bu değişiklikler steroid tedavisine dirençli yanıtı açıklayabilir. Ek olarak, CMV litik enfeksiyon grubunda pro-inflamatuvar sitokinler IL-6 ve TNF-a'da artış ve anti-inflamatuvar sitokin IL-5'te azalma görüldü; bu durum, ÜK'de inflamasyonun alevlenmesini açıklayabilir.⁸⁵

2.12. CMV Koliti Tanısı

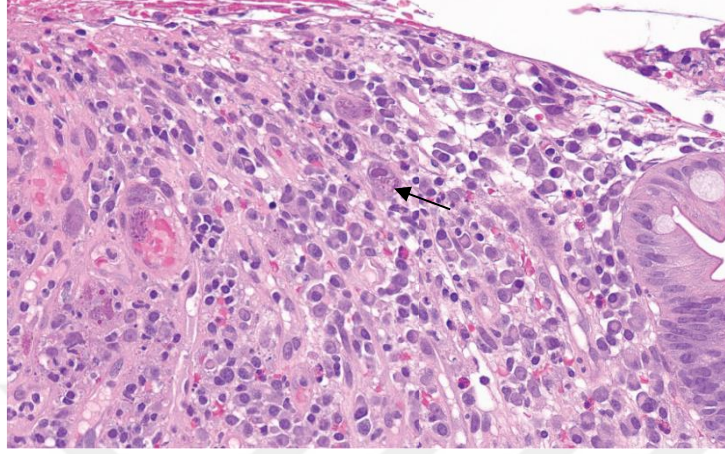
Bağırsak CMV enfeksiyonunu teşhis etmek için mevcut yöntemler arasında histoloji, seroloji, kandaki veya bağırsak dokusundaki CMV DNA için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve CMV pp65 antijeni bakılması yer alır. Gastroenterologların karşılaştığı ana güçlük, akut ÜK alevlenmesi ile CMV koliti arasında ayırım yapmaktır. Her iki klinik tabloda da ateş, halsizlik, ishal, hematokezya, karın ağrısı ve kilo kaybı gibi benzer klinik özellikler bulunmaktadır. Her ne kadar CMV kolitli hastalarda zimba deliği şeklinde delinmiş ülserler gibi bazı endoskopik bulgular daha yaygın olsa da, endoskopide bu iki durumu ayırt edebilecek güvenilir patognomonik özellikler yoktur.⁸⁵

Ayrıca diğer bir önemli nokta CMV enfeksiyonu ile CMV hastalığı arasında ayırım yapmaktır. Pozitif CMV serolojisi (CMV IgM), serum antijenemisi (CMV pp65 antijeni) ve kanda pozitif CMV PCR ile tespit edilen CMV enfeksiyonu her zaman CMV hastalığına neden olmamaktadır. Bu testlerin aktif CMV hastalığıyla zayıf korelasyon gösterdiği saptanmıştır.⁸⁵

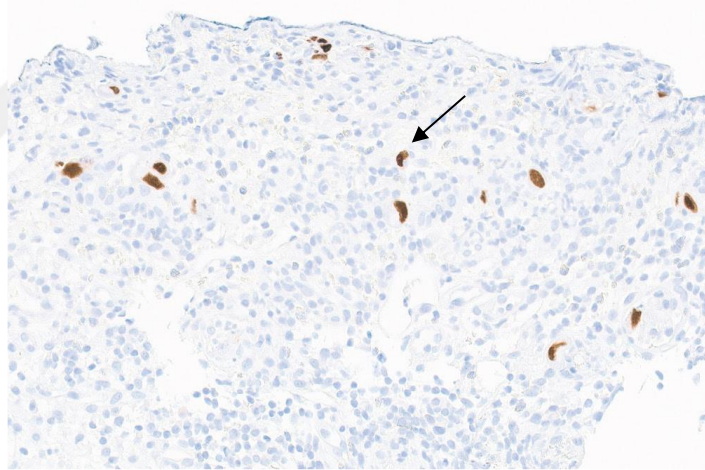
Bu nedenle ÜK'de hematoksilen-eozin boyama(H&E), immünohistokimya(İHK) ve doku PCR (kolonik CMV replikasyonu) yöntemleri kolondaki CMV varlığını tespit etmekteki üstünlükleri nedeniyle CMV koliti tanısında öncelikle tercih edilmektedir. H&E boyama ile gösterilen kalınlaşmış nükleer membrana ve büyük intranükleer inklüzyon cisimlerine sahip genişlemiş hücreler (baykuş gözleri) CMV kolitine işaret eden aktif CMV replikasyonunu temsil etmektedir.(Şekil 2) H&E boyamanın özgüllüğü yüksektir (%92-100), ancak duyarlılığı çeşitli çalışmalarda değişen oranlarda (%10-87) bulunmuştur. Gözlemci bağımlı bir yöntem olması olumsuz özelliğidir. Spesifik İHK boyaması (Şekil 3), kolonik CMV için histolojik incelemenin tanısal duyarlılığını ve özgüllüğünü artırır.⁸⁵

Histoloji (H&E, İHK) ile doku viral DNA'sı arasında korelasyon yapılan çalışmalarda bulunmamıştır. Enfeksiyonun diğer histolojik belirtileri olmadan kolon dokusunda pozitif PCR'nin klinik önemi belirsizliğini korumaktadır. Viral enfeksiyonun histolojik özellikleri olmaksızın doku viral DNA'sının varlığı muhtemelen düşük seviyeli reaktivasyonu veya latent CMV enfeksiyonunu temsil eder. Viral yükün CMV koliti ve antiviral tedaviye yanıtla ilişkilendirilmesi nedeniyle doku CMV PCR'nin niteliksel yerine niceliksel belirlenmesinin yapılması önerilmiştir. Tanıda histolojik incelemenin duyarlılığını arttırmak amacıyla ÜK'li hastaların sigmoid kolonundan alınacak biyopsi sayısının 11 olması gerektiği düşünülmektedir. Virüsün daha iyi tespit edilebildiği ülser tabanından

hedefe odaklı biyopsiler ile daha az sayıda biyopsinin yeterli olup olmayacağı konusu daha fazla araştırmaya muhtaçtır.⁸⁵



Şekil 3 Kolon mukozal biyopsisinin hematoksilin ve eozin (H&E) boyaması, kalınlaşmış nükleer membran ve intranükleer inklüzyonlar içeren genişlemiş, aktif CMV enfeksiyonunu gösteren hücreler (ok)⁸⁵



Şekil 4 İHK'de CMV spesifik boyama ile pozitif boyanan hücreler (ok)⁸⁵

2.13. CMV Koliti Kliniği

CMV kolitinin semptomları, ÜK alevlenmesinin semptomlarına benzerdir. Ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, yutma güçlüğü, ishal, gaitada gizli kan pozitifliği her iki durumda da görülebilmektedir. Ayrıca dışkı yapmada zorlanma, kabızlık, kilo kaybı daha az görülen

diğer semptomlardandır. Muayenede ise karında diffüz hassasiyet, defans, rebound bulguları görülebilir.⁸⁸ CMV kolitinde abondan kanama, toksik megakolon, perforasyon görülebilir. Fulminan kolite sebebiyet verebilir.⁸⁹

2.14. CMV Koliti Tedavisi

Akut şiddetli ÜK aktivasyonunun tedavisinde steroid başlanılır. 5 gün içinde steroide yanıtızsızlık olması durumunda kolonoskopi ile doku örnekleme yapıılır. İnceleme sonunda CMV koliti düşünülürse antiviral tedavi başlanılır.⁸⁶ Tedavinin süresi kliniğe göre değişmekle birlikte ortalama 2 ila 3 haftadır. Klinik duruma göre bir aya kadar uzayabilir. İlk seçilen antiviral ajan gansiklovirdir ve intravenöz olarak 5 mg/kg günde iki kez uygulanır. Daha sonra günde bir kez ile tedaviye devam edilir. Kemik iliği baskılanması gelişebilir. Gansiklovire direnç veya intolerans olursa ikinci sıra ajan olarak foskarnet (40-60 mg/kg IV 3x1, 2hafta; daha sonra 90 mg/kg/gün) verilebilir. Farklı antiviral ajan olarak valgansiklovir ile sidofovir de tercih edilebilir.⁸⁶

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Çalışmamız ülkemizdeki gastroenteroloji hekimlerine sunulmuş prospektif bir anket çalışmasıdır. CMV koliti tanısında ve tedavisinde uyguladıkları yaklaşımları değerlendirebilecek çoktan seçmeli sorular soruldu. Anket Google Forms web sitesi üzerinden hazırlanmış olup çalışmaya katılmaya gönüllü olanların yanıtları dijital olarak alındı. Alınan cevaplar doğrultusunda istatistiksel analiz yapıldı.

3.2. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 82 gastroenteroloji hekiminin klinik tecrübe sürelerine göre dağılımı incelendiğinde %22'sinin (n=18) 0-2 yıldan, %20.7'sinin (n=17) 3-5 yıldan, %18.3'ünün (n=15) 6-10 yıldan, %30.5'inin (n=25) 11-20 yıldan beri ve %8.5'inin (n=7) 20 yıldan uzun süredir gastroenteroloji alanında çalıştıkları belirlenmiştir. Çalışmaya katılan gastroenteroloji hekimlerinin klinik tecrübe sürelerine göre dağılımı Tablo 5'te verilmiştir.

n=82	
0-2 yıl	18 (%22)
3-5 yıl	17 (%20,7)
6-10 yıl	15 (%18.3)
11-20 yıl	25 (%30.5)
>20 yıl	7 (%8,5)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 5 Çalışmaya dahil olan gönüllülerin klinik tecrübe süreleri

Tablo 6'da ise çalışmaya katılan gastroenteroloji hekimlerinin takip ettiği inflamatuvar bağırsak hastalığı tanımlı hastaların yıllık sayılarına göre dağılımı bulunmaktadır. Çalışmaya katılan hekimlerin yıllık takip ettikleri inflamatuvar bağırsak hastalığı tanımlı hastaların sayısına göre dağılımları incelendiğinde, %7.3'ü (n=6) 0-20 hasta/yıl, %30.5'i (n=25) 21-50 hasta/yıl, %19.5'i (n=16) 51-100 hasta/yıl, %19.5'i (n=16) 101-200 hasta/yıl ve %23.2'si (n=19) >200 hasta/yıl takip etmektedir.

n=82	
0-20	6 (%7.3)
21-50	25 (30.5)
51-100	16 (19.5)
101-200	16 (19.5)
>200	19 (23.2)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 6 Çalışmaya dahil olan gönüllülerin takip ettiği inflamatuvar barsak hastalığı tanımlı hastaların yıllık ortalama sayısı

Çalışmaya dahil olan gastroenteroloji hekimlerinin CMV koliti tanısında sahip oldukları tetkik imkanlarına göre dağılımı Tablo 7 ve Tablo 8’de verilmiştir. Çalıştıkları kurumlarda hekimlerin %79.3’ünün (n=65) kanda CMV IgM tetkikine, %81.7’sinin (n=67) kanda CMV DNA tetkikine, %4.9’unun (n=4) kanda CMV pp65 tetkikine ve %6.1’inin (n=5) gaytada CMV DNA tetkikine bakma imkanı olduğu görülmüştür.

Dokusal testlerden ise dokuda CMV insitu hibridizasyon tetkikine %6.1’inin (n=5), dokuda CMV DNA tetkikine %67.1’inin (n=55), dokuda CMV immünohistokimya tetkikine %54.9’unun (n=45), dokuda hematozilen&eozi boyama tetkikine ise %56.1’inin (n=46) bakma imkanının olduğu görüldü.

Kanda CMV IgM	Kanda CMV DNA	Kanda CMV pp65	Gaytada CMV DNA	
Var	65 (%79.3)	67 (%81.7)	4 (%4.9)	5 (%6.1)
Yok	17 (%20.7)	15 (%18.3)	78(%95.1)	77 (%93.9)
Toplam	n= 82	n= 82	n= 82	n= 82

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 7 Çalışmaya dahil olan gönüllülerin çalıştığı kurumda kanda CMV IgM, kanda CMV DNA, kanda CMV pp65 ve Gaytada CMV DNA tetkiklerine bakma imkanları

	Dokuda CMV in situ hibridizasyon	Dokuda CMV DNA	Dokuda CMV İHK	Dokuda H&E boyama
Var	5 (%6.1)	55 (%67.1)	45 (%54.9)	46 (56.1)
Yok	77 (%93.9)	27(%32.9)	37 (%45.1)	36 (%43.9)
Toplam	n= 82	n= 82	n= 82	n= 82

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 8 Çalışmaya dahil olan gönüllülerin çalıştığı kurumda dokuda CMV insitu hibridizasyon, dokuda CMV DNA, dokuda CMV immünohistokimya, dokuda H&E boyama tetkiklerine bakma imkanları

Çalışmaya katılan gastroenteroloji hekimlerinin İBH tanılı bir hasta akut alevlenme ile geldiğinde tanısal testlerin pozitifliğinde CMV koliti düşünmelerine göre dağılımı incelenmiştir. Kanda CMV IgM pozitifliğinde %22’sinin (n=18), kanda CMV DNA

pozitifliğinde %35.4'ünün (n=29), kanda CMV pp65 pozitifliğinde %4.9'unun (n=4), gaytada CMV DNA pozitifliğinde %6.1'inin (n=5) CMV koliti tanısı düşündüğü görülmüştür.

Ayrıca dokuda CMV in situ hibridizasyon pozitifliğinde CMV koliti tanısı düşünen hekimlerin oranının %23.2 (n=19) olduğu belirlenmiştir. Hekimler arasında aynı oranın dokuda CMV DNA pozitifliğinde %79.3 (n=65), dokuda CMV immunhistokimya pozitifliğinde %58.5 (n=48), dokuda H&E boyamada inklüzyon cisimcikleri görülmesi durumunda %62.2 (n=51) olduğu görülmüştür.

Çalışmaya dahil olan gastroenteroloji hekimlerinin tanısal testlerin pozitifliğinde CMV koliti düşünme oranlarına göre dağılımı Tablo 9 ve Tablo 10'da verilmiştir.

	Kanda CMV IgM pozitifliğinde	Kanda CMV DNA pozitifliğinde	Kanda CMV pp65 pozitifliğinde	Gaytada CMV DNA pozitifliğinde
Evet	18 (%22)	29 (%35.4)	4 (%4.9)	5 (%6.1)
Hayır	64 (%78)	53 (%64.6)	78(%95.1)	77 (%93.9)
Toplam	n= 82	n= 82	n= 82	n= 82

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 9 Çalışmaya dahil olan gönüllülerin kanda CMV IgM, kanda CMV DNA, kanda CMV pp65 ve Gaytada CMV DNA tetkiklerinde pozitiflik görülmesi durumunda CMV koliti tanısı düşünme oranları

	Dokuda CMV in situ hibridizasyon testi pozitifliğinde	Dokuda CMV DNA pozitifliğinde	Dokuda CMV İHK pozitifliğinde	Dokuda H&E boyamada inklüzyon cisimcikleri görülmesi durumunda
Evet	19 (%23.2)	65 (%79.3)	48 (%58.5)	51 (%62.2)
Hayır	63 (%76.8)	17 (%20.7)	34 (%41.5)	31 (%37.8)
Toplam	n= 82	n= 82	n= 82	n= 82

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 10 Çalışmaya dahil olan gönüllülerin çalıştığı kurumda dokuda CMV insitu hibridizasyon, dokuda CMV DNA, dokuda CMV immunhistokimya pozitifliğinde ve dokuda H&E boyama ile intrasellüler/intranükleer inklüzyon cisimciği görüldüğü durumda CMV koliti tanısı düşünme oranları

Tetkike erişim kısıtlılığı olmadığı durumda; çalışmaya katılan gastroenteroloji hekimlerinin %52.4'ü (n=43) inflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle takipli olan hastalarda, CMV koliti için antiviral tedavi başlarken kanda CMV DNA düzeyini dikkate almamaktadır. %12.2'sinin (n=10) kanda 500 IU/ml'nin, %20.7'sinin (n=17) 1000 IU/ml'nin ve %14.6'sının (n=12) 2000 IU/ml'nin üzerindeki CMV DNA değerlerini antiviral tedavi başlangıcı için dikkate aldığı belirlenmiştir. Dağılım Tablo 11'de verilmiştir.

n= 82	
Yok	43 (%52.4)
500 IU/ml	10 (%12.2)
1000 IU/ml	17 (%20.7)
2000 IU/ml	12 (%14.6)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 11 İnflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle takip edilen hastalarda CMV koliti düşünüldüğünde antiviral tedavi başlangıcı için kanda CMV DNA pozitifliğinin gönüllüler arasında kriter olarak kabul edilip edilmediği, edildiğinde kanda CMV DNA eşik değerlerinin çalışmaya katılan gönüllüler arasındaki oranları

Tetkike erişim kısıtlılığı olmadığı durumda; çalışmaya katılan gastroenteroloji hekimlerinin %18.3'ü (n=15) inflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle takipli olan hastalarda CMV koliti düşünüldüğünde antiviral tedavi başlarken dokuda CMV DNA düzeyini parametre olarak kabul etmemektedir. %43.9'unun (n=36) inflame dokuda mg başına 250 kopyanın üzerini, %18.3'ünün (n=15) mg başına 1000 kopyanın üzerini, %15.9'unun (n=13) mg başına 2000 kopyanın üzerini ve %3.7'sinin (n=3) µg başına 5500 kopya üzerindeki doku CMV DNA değerlerini antiviral tedavi başlarken dikkate aldığı belirlenmiştir. Dağılım Tablo 12'de verilmiştir.

n=82	
Yok	15 (%18.3)
Mg başına 250 kopya üzeri	36 (%43.9)
Mg başına 1000 kopya üzeri	15 (%18.3)
Mg başına 2000 kopya üzeri	13 (%15.9)
µg başına 5500 kopya üzeri	3 (%3.7)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 12 İnflamatuar bağırsak hastalığı nedeniyle takip edilen hastalarda CMV koliti düşünüldüğünde antiviral tedavi başlangıcı için dokuda CMV DNA pozitifliğinin gönüllüler arasında kriter olarak kabul edilip edilmediği, edildiğinde dokuda CMV DNA eşik değerlerinin çalışmaya katılan gönüllüler arasındaki oranları

Tetkike erişim kısıtlılığı olmadığı durumda; akut alevlenmeyle gelen inflamatuvar bağırsak hastalığı tanımlı hastaların kolonoskopisinde longitudinal ülser tespit edildiğinde çalışmaya katılan gastroenteroloji hekimlerinin %14.6'sı (n=12), kolonoskopide zımba deliği şeklinde ülser görülmesi durumunda hekimlerin %52.4'ü (n=43), mukozal defekt görülmesi durumunda %6.1'i (n=5), kaldırım taşı benzeri görünüm saptadığında %14.6'sı (n=12) CMV kolitinden şüphelenerek CMV immünhistokimya tetkiki istemektedir. Hekimlerin %84.1'i (n=69) ise immünsüpresif ya da immünmodülatör tedavi altında alevlenme ile gelen her hastadan CMV immünhistokimya tetkiki çalışılmasını istemektedir. Çalışmaya katılan hekimlerin kolonoskopi bulgularına göre dokuda CMV immünhistokimya tetkiki isteme oranları Tablo 13-17 de verilmiştir.

n= 82	
Evet	12 (%14.6)
Hayır	70 (%85.4)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 13 Çalışmaya katılan gönüllüler arasında kolonoskopide longitudinal ülser varlığında CMV immunhistokimya tetkiki isteme oranı

n= 82	
Evet	43 (%52.4)
Hayır	39 (%47.6)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 14 Çalışmaya katılan gönüllüler arasında kolonoskopide zimba deliği şeklinde ülser görülmesi durumunda CMV immunhistokimya tetkiki isteme oranı

n= 82	
Evet	5 (%6.1)
Hayır	77 (%93.9)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 15 Çalışmaya katılan gönüllüler arasında kolonoskopide mukozal defekt görülmesi durumunda CMV immunhistokimya tetkiki isteme oranı

n= 82	
Evet	12 (%14.6)
Hayır	70 (%85.4)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 16 Çalışmaya katılan gönüllüler arasında kolonoskopide kaldırım taşı benzeri görünüm tespit edildiğinde CMV immunhistokimya tetkiki isteme oranı

n= 82	
Evet	69 (%84.1)
Hayır	13 (%15.9)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 17 Çalışmaya katılan gönüllüler arasında immünsüpresif ya da immünmodülatör tedavi altında iken alevlenme ile gelen her hastadan CMV immünhistokimya istenme oranı

Tetkike erişim kısıtlılığı olmadığı durumda; çalışmaya katılan hekimlerin, CMV koliti için antiviral tedavi başlangıcında referans aldıkları immünhistokimya pozitif hücre

sayısının eşik değerlerine göre dağılımı Tablo 18’de verilmiştir. Hekimlerin %32.9’u (n=27) CMV kolitinde antiviral tedavi başlangıcı için immünohistokimya pozitif hücre sayısını dikkate almamaktadır. %17.1’i (n=14) her kesitte en az 1 İHK pozitif hücreyi, %17.1’i (n=14) her kesitte en az 2 İHK pozitif hücreyi, %30.5’i (n=25) her kesitte en az 5 İHK pozitif hücreyi ve %2.4’ü (n=2) ise her kesitte en az 10 İHK pozitif hücreyi antiviral tedaviye başlamadan önce görmeyi beklemektedir.

n =82	
Yok	27 (%32.9)
Her kesitte 1 ve üzeri	14 (%17.1)
Her kesitte 2 ve üzeri	14 (%17.1)
Her kesitte 5 ve üzeri	25 (%30.5)
Her kesitte 10 ve üzeri	2 (%2.4)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 18 İnflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle takip edilen hastalarda CMV koliti tanısı düşünüldüğünde antiviral tedavi başlangıcı için gönüllüler arasında kabul edilen İHK pozitif hücre sayısı

Çalışmaya katılan hekimlerin tamamının (n=82) CMV kolitinin tedavisinde ilk sırada tercih ettikleri ajan Gansiklovir’dir. (Tablo 19)

n=82	
Gansiklovir	82 (%100)
Foskarnet	0 (%0)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 19 Gönüllüler arasında CMV Koliti tedavisinde ilk sırada tercih edilen ajan

Gastroenteroloji hekimlerinin; CMV koliti tanısı konulan ve antiviral tedavi başlanan hastalarda, hastanın varsa almakta olduğu mevcut İBH tedavilerini durdurma oranlarına göre dağılımı tablo 20’de verilmiştir. Hekimlerin %36.6’sı (n=52) hastanın almakta olduğu kortikosteroid tedavisini durdurmaktadır. Hekimler arasında Tiopürin bazlı tedavinin CMV koliti tanısı konulduktan sonra durdurulma oranı %31.7 (n=26) olarak görülmüştür. CMV kolitinde Anti-TNF tedaviyi hekimlerin %32.9’u (n=27)

durdurmaktadır. CMV kolitinde Vedolizumab tedavisini hekimlerin %19.5'i (n=16), Ustekinumab tedavisini ise %20.7'si (n=17) durdurmaktadır.

	Kortikosteroid	Tiopürin	Anti-TNF	Vedolizumab	Ustekinumab
Evet	52 (%63.4)	26 (%31.7)	27 (%32.9)	16 (%19.5)	17 (%20.7)
Hayır	30 (%36.6)	56 (%68.3)	55 (%67.1)	66 (%80.5)	65 (%79.3)
Total	82	82	82	82	82

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 20 CMV koliti tanısı alıp antiviral tedavi başlanan hastalarda hastanın inflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisi için almakta olduğu mevcut tedavilerinin durdurulmasının çalışmaya katılan gönüllüler arasındaki oranları

CMV koliti tanısıyla antiviral tedavi uygulanan hastaların tedavi sonrası elde edilen klinik ve laboratuvar yanıt oranlarının çalışmaya katılan gastroenteroloji hekimleri arasındaki dağılımı Tablo 21'de verilmiştir. Hekimlerin %3.7'si (n=3) CMV koliti tanısıyla antiviral tedavi uyguladığı hastalarda %10'un altında klinik ve laboratuvar yanıt elde etmiştir. %20.7'si (n=17) hastaların %10-40'ında, %35.4'ü (n=29) %40-70'inde klinik ve laboratuvar yanıt elde etmiştir. Hekimlerin %40.2'si ise (n=33) CMV kolitinde antiviral tedavi ile hastaların %70'inden fazlasında klinik ve laboratuvar yanıt elde etmiştir.

n =82	
<%10	3 (%3.7)
%10-40	17 (%20.7)
%40-70	29 (%35.4)
>%70	33 (%40.2)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 21 CMV koliti tanısıyla antiviral tedavi uygulanan hastaların tedavi sonrası elde edilen klinik ve laboratuvar yanıtların katılımcılar arasındaki oranları

n= 82	
<%5	71 (%86.6)
%5-10	8 (%9.8)
%10-20	1 (%1.2)
>%20	2 (%2.4)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo 22 Gönüllülerin CMV koliti tanısıyla antiviral tedavi uyguladıkları hastalarda tedavi yanıtı zılgı nedenli kolektomi ihtiyacı gelişme oranları

Çalışmaya dahil olan gastroenteroloji hekimlerinin %86.6'sı (n=71) CMV kolitinde antiviral tedavi uygulaması sonrası hastalarda <%5 oranda kolektomi ihtiyacı geliştiğini görmüştür. Hekimlerin %9.8'i (n=8) antiviral tedavi uygulanan CMV kolitli hastaların %5-10'unda kolektomi ihtiyacı geliştiğini görmüştür. Hekimlerin %1.2'sinin (n=1) hastalarının %10-20'sinde kolektomi ihtiyacı gelişmiş olup, %2.4'ünün (n=2) takip ettiği hastalarda ise aynı oran >%20 olarak görülmüştür.

5. TARTIŞMA

Çok sayıda çalışmaya rağmen, CMV enfeksiyonunun ÜK'de inflamasyonun şiddetini arttırmadaki rolü ve tedaviye yanıtı tartışmalıdır. Ek olarak, ÜK nüksetmesi durumunda CMV enfeksiyonu için en uygun tanısal testler ve antiviral tedaviye başlama zamanlaması belirsizliğini korumaktadır.⁸⁵

Çalışmamızda ülkemizdeki gastroenteroloji hekimlerine CMV koliti tanısında tercih ettikleri tanısal yöntemleri, bu yöntemlerde tercih ettikleri parametreleri, antiviral tedavi başlama kriterlerini ve antiviral tedaviye başladıkları hastalarda izledikleri yöntemleri değerlendirebileceğimiz sorular yönelttik.

Çalışmamıza katılan 82 gastroenteroloji hekiminden 77'si (%93.9) dokuda CMV in situ hibridizasyon, 27'si (%32.9) dokuda CMV DNA, 37'si (%45.1) dokuda CMV İHK, 36'sı (%43.9) dokuda H&E boyama tetkiklerine çalıştıkları kliniklerde bakma imkanı olmadığını belirtmiştir.

Dokuda CMV DNA pozitifliğinde 82 Gastroenteroloji hekiminden 65'i (%79.3), CMV İHK pozitifliğinde 48'i (%58.5), H&E boyamada intrasellüler/intranükleer inklüzyon cisimcikleri görülmesi durumunda 51'i (%62.2) CMV koliti tanısı düşünmektedir. ÜK tanılı hastalarda pozitifliği şiddetli kolit ile ilişkilendirilen testler dokusal testlerdir. Özellikle de H&E boyamasında intranükleer veya intrasellüler inklüzyon cisimciklerinin varlığı ve histolojide pozitif İHK ile tanımlanan kolit, ÜK'de şiddetli kolit ile ilişkilendirilmiştir.⁹⁰⁻⁹² Çalışmalarda dokuda H&E boyama ve İHK ile tanımlanmış CMV koliti olan hastaların daha ciddi endoskopik bulgulara sahip olduğu görülmüştür ve Mayo skorları da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.^{91,92}

Çalışmamızda 82 gastroenteroloji hekiminden 18'i (%22) kanda CMV IgM pozitifliğinde, 4'ü (%4.9) kanda CMV pp65 pozitifliğinde, 29'u (%35.4) kanda CMV DNA pozitifliğinde hastalarında CMV koliti tanısı düşündüğünü belirtmiştir. Kishore J. ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada IgM serolojisinin CMV hastalığını saptamadaki duyarlılığı %15-60 olarak görülmüştür.⁹³ Boivin G. ve ark.'nın yaptığı çalışmada dolaşımdaki lökositlerde CMV pp65 antijenini saptayan CMV antijenemi testleri, CMV enfeksiyonu için %60-100 duyarlılık ve %83-100 özgüllük göstermiştir.⁹⁴ Antijeneminin varlığı, kolon dokusunda CMV saptanması ile korele olmasa da,^{95,96} Kore'de yakın zamanda yapılan bir çalışmada CMV antijenemisi ile kolonik mukozada inklüzyon

cisimciklerinin ve/veya pozitif İHK'nin varlığı olarak tanımlanan CMV koliti arasında iyi bir korelasyon bulunmuştur.⁹⁷ Kan CMV PCR, CMV viremisini iyi bir duyarlılık ve özgüllükle (sırasıyla %65-100 ve %40-92) güvenilir bir şekilde saptayabilir ve ölçülebilir.^{94,98} Dokudan CMV koliti tanısı alan hastalarda CMV viremisinin (viral yük >137 IU/ml olarak alındığında) prevalansı yalnızca %30 bulunmuştur.⁹⁹ Çalışmamıza katılan 82 hekimden 43'ü (%52.4) CMV koliti için antiviral tedavi başlangıcında kanda CMV PCR düzeyini referans almadığını belirtmiştir. 10'u (%12.2) 500 IU/ml, 17'si (%20.7) 1000 IU/ml düzeyindeki, 12'si (%14.6) 2000 IU/ml düzeyindeki kan CMV PCR düzeylerini antiviral tedavi başlangıcı için referans kabul ettiğini belirtmiştir. Yang ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 1150 kopya/ml gibi yüksek bir kesim değerinin CMV kolitini öngörmeye kan CMV PCR'nin özgüllüğünü %78.9'a yükselttiği bulunmuştur.⁹⁰

Roblin ve ark.'nın¹⁰⁰ orta/şiddetli ÜK alevlenmesi ve eşlik eden CMV enfeksiyonu olan 16 hasta üzerinde yaptığı prospektif bir gözlemsel çalışma doku CMV DNA'sının 250 kopya/mg'dan fazla olması, steroidlere ve immünsüpresif ilaçlara karşı direnci %100 duyarlılık, %66.6 özgüllük ile saptamıştır. Okahura ve ark.¹⁰¹ doku CMV viral yükü düşük olan hastaların (<5500 kopya/µg DNA) yoğunlaştırılmış ÜK tedavisinden fayda görebileceğini bulmuşlardır, bu da CMV viral yükünün düşük olduğu durumda klinikten baskın olarak ÜK hastalığının sorumlu olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamıza katılan 82 gastroenteroloji hekiminden 15'i (%18.3) CMV kolitinde antiviral tedavi başlangıcı için doku CMV DNA düzeyini referans almadığını belirtmiştir. Bununla birlikte 36'sı (%43.9) inflame dokuda 250 kopya/mg düzeyinin, 15'i (%18.3) 1000 kopya/mg düzeyinin, 13'ü (%15.9'u) 2000 kopya/mg düzeyinin, 3'ü (%3.7) 5500 kopya/µg düzeyinin üzerinde doku CMV DNA tespit edilmesi durumunda hastalarına antiviral tedavi başladığını bildirmiştir.

H&E boyamasında intranükleer veya intrasellüler inklüzyon cisimciklerinin varlığı ve/veya histolojide pozitif İHK analizi ile tanımlanan CMV kolitinin varlığı zımba deliği şeklinde ülser, irregüler ülser ve kaldırım taşı benzeri görünümü içeren daha şiddetli endoskopik kolit ile ilişkili gibi görünmektedir.^{90,91} Akut ÜK alevlenmesi ile gelen hastalarda kolonoskopide zımba deliği şeklinde ülser varlığında çalışmaya katılan 82 hekimin 43'ü (%52.4), mukozal defekt görülmesi durumunda 5'i (%6.1), kaldırım taşı benzeri görünüm varlığında 12'si (%14.6) CMV immünhistokimya analizi istemektedir. Ayrıca hekimlerin 69'u (%84.1'i) immünsüpresif ya da immünmodülatör tedavi altında iken alevlenme ile gelen her hastadan CMV İHK analizi istediğini bildirmiştir.

Jung ve ark.¹⁰² İHK pozitif hastalar arasında, kesit başına >5 İHK pozitif hücrenin varlığını zayıf steroid yanıt verenlerde güçlü yanıt verenlere göre anlamlı derecede fazla bulmuştur. Ayrıca Kuwahara ve ark.¹⁰³, yüksek CMV İHK pozitif hücreli (kesitte>10 hücre) hastaların, düşük CMV İHK pozitif (bir ila dokuz hücreli) hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek dozda steroid gerektirdiğini ve daha yüksek kolektomi oranlarına sahip olduğunu gösterdi. Zagorowicz ve ark.'nın¹⁰⁴ yaptığı çalışma ise biyopsi kesiti başına 5'ten fazla İHK pozitif hücreye sahip olan ÜK hastalarında daha az İHK pozitif hücreye sahip olanlara göre kolektomi riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (p=0.014). Diğer bir çalışmada ise kolektomi riskinin kesit başına 2'den fazla pozitif hücre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (p = 0,048).¹⁰⁵ Çalışmamıza katılan 82 gastroenteroloji hekiminin 27'si (%32.9) antiviral tedavi başlangıcında, İHK pozitif hücre sayısına dikkat etmediğini belirtmiştir. 14'ü (%17.1) her kesitte 1 ve üzeri, 14'ü (%17.1) her kesitte 2 ve üzeri, 25'i (%30.5) her kesitte 5 ve üzeri, 2'si (%2.4) her kesitte 10 ve üzeri hücreyi CMV koliti için antiviral tedavi başlangıcında eşik değer olarak kabul etmektedir.

Steroidlerin ve immünmodülatörlerin CMV reaktivasyonu riskinin artmasıyla ilişkili olup olmadığı daha önce bazı çalışmalarda araştırılmıştır. 61 ÜK hastası üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, steroidlere ek olarak azatiyopürin tedavisinin; kanda CMV IgM pozitifliği, kolonik biyopside CMV DNA pozitifliği ve dokuda H&E boyamada pozitif bulguların bulunması olarak tanımlanan CMV enfeksiyonu ile ilişkili önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur.⁹³ Shukla ve ark.¹⁰⁶ tarafından yakın zamanda yapılan bir meta-analiz kortikosteroidlere ve tiyopürinlere maruz kalmanın CMV reaktivasyonu riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamıza katılan 82 hekimden 52'si (%36.6) CMV koliti tanısıyla antiviral tedavi başladığı hastalarda kortikosteroid tedavisini durdurduğunu belirtmiştir. Tiopürin tedavisini ise 26'sı (%31.7) durdurmaktadır.

Anti-TNF ajanların CMV kolitli hastaların sonuçları üzerindeki etkisi de incelenmiştir. Shukla ve ark.'nın yaptığı ve 7 çalışmadan 818 hastanın dahil edildiği metaanalizde anti-TNF ajanlara maruz kalmak ÜK tanılı hastalarda CMV reaktivasyonu riskinde artışla ilişkili bulunmamıştır. Pillet ve ark.¹⁰⁷ ise çalışmalarında, anti-TNF tedavisinin CMV reaktivasyonu olan hastaların klinik sonuçlarını olumsuz yönde etkilemediğini göstermiştir. Çalışmamıza katılan 82 hekimden 27'si (%32.9) CMV koliti tanısı koyup antiviral tedavi başladığı hastalarda Anti-TNF tedavisini durdurduğunu bildirmiştir.

Vedolizumab tedavisini ise CMV kolitinde hekimlerin 16'sı (%19.5'i) durdurduğunu bildirmiştir. Vedolizumab, bağırsağı lenfositlerden fakirleştirerek bağışıklık yanıtını azaltması nedeniyle CMV reaktivasyonunu riskini teorik olarak arttırabilir.⁸⁵ Ancak yapılmış olan bir incelemede vedolizumab kullanımıyla CMV enfeksiyonunda artış riski olmadığı gösterilmiştir ve hatta ÜK'li bir hastada vedolizumab tedavisini takiben kolondaki CMV enfeksiyonunun düzeldiği bildirilmiştir.¹⁰⁸ Ancak Hommel ve ark.'nın¹⁰⁹ yaptığı yeni bir çalışma, tedaviye başlamadan önce CMV IgG serolojisi pozitif olan hastalarda infliximab ile karşılaştırıldığında vedolizumab ile CMV reaktivasyonu riskinin arttığını göstermiştir. Bu çalışmada CMV reaktivasyonu sırasında klinik, endoskopik ve biyolojik şiddetin vedolizumab grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür.

UNIFI çalışmasında Ustekinumab tedavisi alan ÜK hastaları arasında bildirilen iki CMV koliti vakası mevcuttur.¹¹⁰ Ustekinumab alan Crohn hastalığı tanılı bir hastada bildirilen tek bir ciddi CMV koliti vakası olmuştur ve gansiklovir tedavisi ile yanıt alınmıştır.¹¹¹ Ustekinumab'ın ÜK tanılı hastalarda CMV kolitini kolaylaştırıp kolaylaştırmadığı ve CMV kolitinde kullanımının kötü sonuçlarla ilişkili olup olmadığı konusu daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır. Ustekinumab tedavisini çalışmamıza katılan 82 gastroenteroloji hekiminden 17'si (%20.7) antiviral tedavi uyguladığı CMV kolit hastalarında durdurduğunu bildirmiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

CMV enfeksiyonu ÜK tanılı hastalarda sık olarak görülmektedir ve inflamasyonun şiddetini arttırmada sorumlu gösterilmektedir. CMV enfeksiyonu, ÜK hastalığında kötü klinik sonuçlar (steroid direnci, şiddetli kolit, kolektomi ihtiyacı) ile ilişkilendirilmiştir, bu yüzden ÜK tanılı hastalarda CMV kolitinin yönetimi önem arz etmektedir.

Yapılan çalışmalarda klinik önem arz eden CMV kolitinin tespitinin dokusal testler (dokuda CMV DNA, H&E boyamada inklüzyon cisimcikleri gösterilmesi, İHK) ile yapılabileceği gösterilmiştir.^{100,103,104,112} Literatürde⁹⁰⁻⁹² şiddetli kolitle direkt olarak ilişkilendirilen H&E boyama inceleme ve İHK analizinin CMV koliti tanısında dokuda CMV DNA ölçümüne göre ülkemiz gastroenteroloji hekimlerince daha az oranda esas alınması çalışılan kliniklerde söz konusu tetkiklere erişim imkanının daha az oranda olması ile ilişkilendirildi. Dokuda İHK ve H&E boyama tetkiklerine erişimin sınırlı olmasının, dolayısıyla bu tetkiklerle olan tecrübenin görece azlığının ülkemizde tanıda kullanımlarını kısıtladığı düşünüldü.

Dokudan tanı alan hastalarda vireminin düşük prevalansı dikkat çekmektedir. Bu durum göz önüne alındığında kanda CMV DNA düzeyinin antiviral tedavi için referans alınmamasını önerebiliriz.

Düşük doku CMV DNA düzeylerinde klinikten ÜK hastalığı sorumlu tutulması nedeniyle antiviral tedavi başlangıcında kabul edilecek doku CMV DNA değeri daha önce araştırılmıştır. Literatürde doku CMV DNA düzeyi 250 kopya/mg'dan yüksek olduğunda steroid ve immünsüpresan tedaviye direnç gelişimi saptanmıştır.¹⁰⁰ Yüksek kesim değerlerinde CMV'nin sorumlu olduğu kolitin atlanması riski dikkate alındığında inflamasyon dokuda 250 kopya/mg'nin üzerindeki düzeylerin referans alınmasını önerebiliriz.

Literatürde CMV kolitinde antiviral tedavi için dokunun İHK analizinde kaç pozitif hücrenin anlamlı olduğu ile ilgili farklı veriler bulunmaktadır. Fakat yapılan çalışmaların ortak noktası immünohistokimya pozitifliğinin antiviral tedavi başlangıcı için klinisyeni yönlendirebilecek güçlü bir belirteç olduğunu doğrulamaları olmuştur.

Ülseratif Kolit tedavisinde uygulanan tedavilerin CMV koliti reaktivasyonu ile ilişkili olup olmadığı daha önce çokça tartışılmıştır. Verilen tedavilerden yalnızca kortikosteroid ve tiyopürin maruziyetinin CMV reaktivasyonu riskini arttırabileceğine dair çalışmalar mevcuttur.^{93,106} Anti-TNF tedavi, Ustekinumab ve Vedolizumab tedavilerinin CMV

reaktivasyonu ile ilişkisi gösterilememiştir. Kortikosteroid ve tiyopürin dahil çalışmamızda bahsi geçen tedavilerden hiçbirinin CMV koliti için antiviral tedavi uygulanan hastalarda olumsuz klinik sonuçla ilişkisi gösterilememiştir. Çalışmamıza katılan 82 gastroenteroloji hekiminden 52'sinin (%63.4) CMV koliti tanılı hastalarda kortikosteroid tedaviyi, 26'sının ise (%31.7) tiopürin bazlı tedaviyi durdurduğunu belirtmesi dikkat çekicidir. Antiviral tedavi başlanan hastanın almakta olduğu immünsüpresan ve immünmodülatör tedavilerinin durdurulmamasını önerebiliriz.



7. ÖZET

Amaç: Ülseratif Kolit hastalığında CMV enfeksiyonu hastalığın şiddetini arttırmada sorumlu gösterilmiştir. Ülseratif Kolit alevlenmesi ile gelen hastalarda CMV koliti tanısı ve antiviral tedavi başlangıcında esas alınacak tanısal parametreler tartışmalıdır. Yapmış olduğumuz anket çalışmamız ülkemizde gastroenteroloji hekimlerinin CMV koliti tanısında esas aldıkları tanısal parametreleri ve antiviral tedavi başlangıcının zamanlamasını değerlendirmektedir. Ülkemizdeki gastroenteroloji hekimlerine günlük pratiklerinde CMV koliti tanısında kullandıkları tanısal yöntemler ve antiviral tedavi başlangıcında referans aldıkları eşik değerler anket yoluyla soruldu. Klinisyenlerin esas aldığı parametrelerin tanımlanması ve klinisyenlere bu aşamalarda yardımcı olabilecek bir yaklaşım sunulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız ülkemizdeki gastroenteroloji hekimlerine sunulmuş prospektif bir anket çalışmasıdır. Anket hekimlere Google Forms web sitesi üzerinden sunuldu. CMV koliti tanısında ve antiviral tedavi başlangıcında esas aldıkları tanısal parametrelere, ayrıca antiviral tedavi alan hastalarda uygulanan yöntemlere ilişkin sorular soruldu. Alınan sonuçların istatistiksel değerlendirmesi IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi.

Bulgular: Çalışmamıza katılan 82 gastroenteroloji hekiminin çalıştıkları kurumlarda; dokusal testlerden dokuda CMV DNA tetkikine %67.1'inin (n=55), dokuda CMV immünohistokimya tetkikine %54.9'unun (n=45), dokuda hematoksilen&eozi boyama tetkikine ise %56.1'inin (n=46) bakma imkanının olduğu görüldü. İnflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle takipli olan hastalar akut alevlenme ile geldiğinde kanda CMV IgM pozitifliğinde hekimlerin %22'sinin (n=18), kanda CMV DNA pozitifliğinde %35.4'ünün (n=29) CMV koliti tanısı düşündüğü saptandı. Dokusal testlerden dokuda CMV DNA pozitifliğinde CMV koliti düşünen hekimlerin oranının %79.3 (n=65), dokuda CMV immünohistokimya pozitifliğinde %58.5 (n=48), dokuda H&E boyamada inklüzyon cisimcikleri görülmesi durumunda %67.2 (n=51), CMV in situ hibridizasyon pozitifliğinde ise %23.2 (n=19) olduğu görüldü. Hekimlerin %52.4'ünün (n=43) hastalarda CMV koliti düşündüğünde antiviral tedavi başlangıcında kanda CMV DNA düzeyini parametre olarak

kabul etmediği, %12.2'sinin (n=10) kanda 500 IU/ml'nin, %20.7'sinin (n=17) 1000 IU/ml'nin ve %14.6'sının (n=12) 2000 IU/ml'nin üzerindeki CMV DNA değerlerini antiviral tedavi başlangıcında esas aldığı belirlendi. Hekimlerin %18.3'ü (n=15) CMV koliti için antiviral tedavi başlangıcında dokuda CMV DNA düzeyini parametre olarak kabul etmemektedir. %43.9'unun (n=36) inflame dokuda mg başına 250 kopyanın üzerini, %18.3'ünün (n=15) mg başına 1000 kopyanın üzerini, %15.9'unun (n=13) mg başına 2000 kopyanın üzerini ve %3.7'sinin (n=3) µg başına 5500 kopya üzerindeki doku CMV DNA değerlerini antiviral tedavi başlangıcında esas aldığı belirlenmiştir. CMV immünohistokimya pozitifliğini hekimlerin %32.9'unun (n=27) antiviral tedavi başlangıcında dikkate almadığı belirlendi. Hekimlerin tamamının (n=82) CMV kolitinin tedavisinde ilk sırada tercih ettikleri ajan Gansiklovir olarak belirlendi. Hekimlerin %36.6'sı (n=52) CMV koliti nedeniyle antiviral tedavi uygulanan hastalarda inflamatuvar bağırsak hastalığı için verilmekte olan kortikosteroid tedavisini durdurmaktadır. Çalışmamıza katılan hekimler arasında, diğer kortikosteroid tedavisi dışındaki tedavilerin CMV koliti için antiviral tedavi uygulanan hastalarda daha düşük oranda durdurulduğu saptandı. Tiopürin bazlı tedaviyi %31.7'si (n=26), anti-TNF tedaviyi %32.9'u (n=27), Vedolizumab'ı %19.5'i (n=16), Ustekinumab'ı ise %20.7'si (n=17) durdurmaktadır.

Sonuç: Ülseratif kolit hastalığında sitomegalovirüs inflamasyonun şiddetini arttırmada sorumlu gösterilmiştir. Klinik olarak önem arz eden sitomegalovirüs enfeksiyonunun saptanması ve bu hastalara antiviral tedavinin uygulanması ülseratif kolit ile takipli hastalarda alınan sonuçları olumlu etkileyecektir. İmmünohistokimya ve dokuda hematoksilen&eoziin boyama gibi dokusal testler antiviral tedavi başlangıcında önemli yol göstericilerdir. Çalışmamızda ülkemizdeki gastroenteroloji hekimlerinden, dokuda immünohistokimya ve hematoksilen&eoziin boyama tetkiklerini sitomegalovirüs koliti tanısında ve antiviral tedavi başlangıcında esas alanların oranının beklenenin altında olduğu görülmüştür. Bu durumdan öncelikle, gastroenteroloji hekimlerinin bu tetkiklere erişim oranlarının sınırlı olmasının ve dolayısıyla bu tetkiklerle olan tecrübenin görece az olması sorumlu gösterildi. Sitomegalovirüs koliti tanısıyla antiviral tedavi uygulanan hastalarda hastanın almakta olduğu immünoşüpresif tedavinin devam edilmesi kötü klinik sonuçla ilişkilendirilmemektedir. Bu hastalarda inflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisinin durdurulmamasını önerebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Sitomegalovirüs Koliti, Sitomegalovirüs Enfeksiyonu, Ülseratif Kolit



8. ABSTRACT

Objective: CMV infection has been shown to be responsible for increasing the severity of ulcerative colitis. The diagnostic parameters to be used for the diagnosis of CMV infection and the initiation of antiviral treatment in patients presenting with an exacerbation of ulcerative colitis are controversial. Our survey study evaluates the diagnostic parameters used by gastroenterology physicians in our country in the diagnosis of CMV colitis and the timing of the start of antiviral treatment. Gastroenterology physicians in our country were asked with a survey about the diagnostic methods they use in the diagnosis of CMV colitis in their daily practices and the threshold values they use at the beginning of antiviral treatment. It was aimed to define the parameters that clinicians use and to present an approach that can help clinicians at these stages.

Materials and Methods: Our study is a prospective survey study presented to gastroenterology physicians in our country. The survey was presented to physicians via the Google Forms website. Questions were asked about the diagnostic parameters used in the diagnosis of CMV colitis and the initiation of antiviral treatment, as well as the methods used in patients receiving antiviral treatment. Statistical evaluation of the results was made with IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Categorical variables are given as frequency (percentage).

Results: In the institutions where 82 gastroenterology physicians participating in our study worked; among the tissue tests, it was seen that 67.1% (n=55) had the opportunity to examine CMV DNA in tissue, 54.9% (n=45), CMV immunohistochemistry and 56.1% (n=46) hematoxylin & eosin staining. It was determined that when patients who were followed up for inflammatory bowel disease came with an acute exacerbation, 22% (n=18) of the physicians considered diagnosing CMV colitis if there was CMV IgM positivity in the blood, and 35.4% (n=29) if there was CMV DNA positivity in the blood. The rate of physicians considering diagnosing CMV colitis when CMV DNA is positive in the tissue is 79.3% (n=65), 58.5% (n=48) when CMV immunohistochemistry is positive in the tissue, 67.2% (n=51) if inclusion bodies are seen in H&E staining in the tissue, When in situ hybridization was positive, it was 23.2% (n=19). It was determined that 52.4% (n=43) of

physicians did not accept the CMV DNA level in the blood as a parameter at the beginning of antiviral treatment when CMV colitis was considered in patients. It was observed that 12.2% (n=10) of the physicians considered starting antiviral treatment when there was a CMV DNA positivity level in the blood above 500 IU/ml, 20.7% (n=17) above 1000 IU/ml, and 14.6% (n=12) above 2000 IU/ml. 18.3% (n=15) of physicians do not accept the CMV DNA level in tissue as a parameter at the beginning of antiviral treatment for CMV colitis. At the beginning of antiviral treatment, 43.9% (n=36) of the physicians base CMV DNA values above 250 copies per mg in inflamed tissue, 18.3% (n=15) above 1000 copies per mg, 15.9% (n=13) above 2000 copies/mg, and 3.7% (n=3) above 5500 copies/ μ g. It was determined that 32.9% (n=27) of physicians did not consider CMV immunohistochemistry positivity as a basis for starting antiviral treatment. Ganciclovir was determined to be the first agent preferred by all physicians (n=82) in the treatment of CMV colitis. 36.6% (n=52) of physicians stop corticosteroid treatment for inflammatory bowel disease in patients receiving antiviral treatment for CMV colitis. Among the physicians participating in our study, other ulcerative colitis treatments were discontinued at a lower rate than corticosteroids in patients receiving antiviral therapy for CMV colitis. The rate of physicians participating in the study who stopped thiopurine-based treatment was 31.7% (n=26), the rate of those who stopped anti-TNF treatment was 32.9% (n=27), the rate of those who stopped Vedolizumab was 19.5% (n=16), and the rate of those who stopped Ustekinumab was 31.7% (n=26). It is 20.7 (n=17).

Conclusion: Cytomegalovirus has been shown to be responsible for increasing the severity of inflammation in ulcerative colitis. Detection of clinically important cytomegalovirus infection and application of antiviral treatment to these patients will positively affect the results in patients with ulcerative colitis. Tissue tests such as immunohistochemistry and tissue hematoxylin&eosin staining are important guides at the beginning of antiviral treatment. In our study, it was observed that the rate of gastroenterology physicians in our country who used tissue immunohistochemistry and hematoxylin & eosin staining examinations as a parameter for the diagnosis of cytomegalovirus colitis and the initiation of antiviral treatment was below expectations. This situation was primarily blamed on the limited access rate of gastroenterology physicians to these tests and therefore the relatively low experience with these tests. In patients receiving antiviral treatment with the diagnosis

of cytomegalovirus colitis, continuing the immunosuppressive treatment is not associated with poor clinical outcome. Continuation of inflammatory bowel disease treatment is recommended in these patients.

Key Words: Cytomegalovirus Colitis, Cytomegalovirus Infection, Ulcerative Colitis



9. EKLER

9.1. BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

SİTOMEGALOVİRÜS KOLİTİ TANISI VE TEDAVİSİNDE ÜLKEMİZ GASTROENTEROLOJİ HEKİMLERİNİN ESAS ALDIĞI KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELER (2023)

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ GASTROENTEROLOJİ KLİNİĞİ ARŞ. GÖR. DR. CİHAN İVEDİ

Sizi Kocaeli Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. CİHAN İVEDİ tarafından tez çalışması için yürütülen “SİTOMEGALOVİRÜS KOLİTİ TANISI VE TEDAVİSİNDE ÜLKEMİZ GASTROENTEROLOJİ HEKİMLERİNİN ESAS ALDIĞI KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELER” başlıklı anket çalışmasına davet ediyoruz. Katılımınız için çok teşekkür ederiz. Bu çalışmanın amacı ülkemizde CMV koliti tanısında klinisyenlerin kullandığı tanısal parametreleri araştırmaktır. Soruları tamamlamak yaklaşık 5 dakika sürecektir. Kimlik bilgilerinizin kullanılmayacağı bu çalışmadan elde edilen veriler yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Bireysel anket sonuçlarına yalnızca araştırmacılar ulaşacaktır. Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmayı reddedebileceğiniz gibi herhangi bir sebep göstermeksizin istediğiniz anda çalışmadan ayrılabilirsiniz. Soruları yanıtlayıp araştırmacıya teslim etmek çalışmaya katılmaya onam verdiğiniz anlamına gelmektedir. Soruları doğru yanıtlamanızın önemini hatırlatır tekrar teşekkür ederiz.

Çalışmaya katılmayı onaylıyor musunuz?

EVET, Onaylıyorum HAYIR, Onaylamıyorum

9.2. ANKET FORMU

Adınız-Soyadınız (İsteğe Bağlı)

1) Kaç yıldır gastroenteroloji hekimi olarak çalışmaktasınız?

- 0-2 yıl
- 2-5 yıl
- 5-10 yıl
- 10-20 yıl
- >20 yıl

2) İnflamatuvar bağırsak hastalığıyla takip ettiğiniz hastaların sayısı yıllık ortalama kaçtır?

- 0-20
- 20-50
- 50-100
- 100-200
- >200

3) Çalıştığınız kurumda CMV koliti tanısı için hangi testleri yaptırma imkanınız var?

(Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz.)

- Kanda CMV IgM
- Kanda CMV DNA
- Kanda CMV pp65
- Gaytada CMV DNA
- Dokuda in situ CMV hidridizasyonu
- Dokuda CMV DNA
- Dokuda CMV immunhistokimyasal boyama
- Dokuda H&E ile boyama

4) Aşağıdaki durumların hangisinde CMV koliti tanısı düşünürsünüz? (Birden fazla

seçeneği işaretleyebilirsiniz.)

- Kanda CMV IgM pozitifliği
- Kanda CMV pp65 pozitifliği
- Kanda CMV DNA pozitifliği
- Dokuda CMV immunhistokimya pozitifliği
- Dokuda in situ CMV hibridizasyon pozitifliği
- Dokuda CMV DNA pozitifliği
- Gaytada CMV DNA pozitifliği
- Dokuda H&E boyamada intranükleer/intrasellüler inklüzyon cisimleri görülmesi

5) İnflamatuar bağırsak hastalığı nedeniyle takip edilen hastalarda CMV koliti düşündüğünüzde antiviral tedavi başlangıcında dokuda CMV DNA pozitifliği için bir eşik değeriniz var mı?

- İnflame dokuda mg başına 250 kopyanın üzeri
- İnflame dokuda mg başına 1000 kopyanın üzeri
- İnflame dokuda mg başına 2000 kopyanın üzeri
- İnflame dokuda µg başına 5500 kopyanın üzeri
- Yok, CMV koliti tedavisine başlangıçta dokuda CMV DNA pozitifliğini dikkate almıyorum.

6) İnflamatuar bağırsak hastalığı nedeniyle takip edilen hastalarda CMV koliti düşündüğünüzde antiviral tedavi başlangıcında kanda CMV DNA pozitifliği için bir eşik değeriniz var mı?

- 500 IU/ml
- 1000 IU/ml
- 2000 IU/ml
- 3000 IU/ml
- Yok, CMV koliti tedavisine başlangıçta kanda CMV DNA pozitifliğini dikkate almıyorum.

7) Ülseratif kolit hastalarında hangi durumlarda CMV için immünohistokimya çalışılmasını istersiniz? (Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz.)

- Longitudinal ülser varlığında
- Zimba deliği şeklinde ülser varlığında
- Mukozal defekt varlığında
- Kaldırım taşı benzeri görünüm olduğunda
- İmmünoşüpresif ya da immüno-modülatör tedavi altında iken hastalık alevlenmesi ile gelen her hastadan

8) İnflamatuar barsak hastalığı nedeniyle takip edilen hastalarda CMV koliti düşündüğünüzde antiviral tedavi başlangıcında dokuda IHC inklüzyon cismi sayısı in bir eşik değeriniz var mı?

- Her kesitte 1 ve üzeri
- Her kesitte 2 ve üzeri
- Her kesitte 5 ve üzeri
- Her kesitte 10 ve üzeri
- Yok, CMV koliti tedavisine başlangıçta dokuda IHC inklüzyon cismi sayısını dikkate almıyorum.

9) CMV koliti tanısı koyduğunuz hastalarda tedavide ilk tercih ettiğiniz ajan nedir?

- Gansiklovir
- Foscarnet

10) CMV koliti tanısı koyup antiviral tedavi başladığınız hastalarda varsa hastanın almakta olduğu kortikosteroid tedavisini durduruyor musunuz?

- Evet, Durduruyorum
- Hayır, Durdurmuyorum

11) CMV koliti tanısı koyup antiviral tedavi başladığınız hastalarda varsa hastanın almakta olduğu tiopürin bazlı tedavisini durduruyor musunuz?

- Evet, Durduruyorum
- Hayır, Durdurmuyorum

12) CMV koliti tanısı koyup antiviral tedavi başladığınız hastalarda varsa hastanın almakta olduğu aşağıdaki biyolojik tedavilerinden hangilerini durduruyorsunuz? (Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz.)

- Anti TNF (infliximab, adalimumab)
- Vedolizumab
- Ustekinumab
- Hiçbiri

13) CMV koliti tanısıyla antiviral tedavi başladığınız hastaların tedavi sonrası yüzde kaçında klinik ve laboratuvar yanıt elde ettiniz?

- <%10
- %10-40
- %40-70
- >%70

14) CMV koliti tanısıyla antiviral tedavisi alan hastalarımızın tedavi yanıtı nedeniyle ne kadarında kolektomi ihtiyacı gelişmiştir?

- <%5
- %5-10
- %10-20
- >%20

10. KAYNAKÇA

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-1770. doi:10.1016/S0140-6736(16)32126-2
2. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5A-36A. doi:10.1155/2005/269076
3. Kirsner JB. Historical origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterol*. 2001;7(2):175. doi:10.3748/wjg.v7.i2.175
4. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(7):1357-1373. doi:10.1016/j.mayocp.2019.01.018
5. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606-1619. doi:10.1016/S0140-6736(12)60150-0
6. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(5):993-1002. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00381.x
7. Loftus E V, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31(1):1-20. doi:10.1016/s0889-8553(01)00002-4
8. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 1991;324(2):84-88. doi:10.1056/NEJM199101103240203
9. Monsén U, Broström O, Nordenvall B, Sörstad J, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22(2):214-218. doi:10.3109/00365528708991882
10. Farmer RG, Michener WM, Mortimer EA. Studies of family history among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol*. 1980;9(2):271-277.
11. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut*. 1988;29(7):990-996. doi:10.1136/gut.29.7.990
12. Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(10):1075-1081. doi:10.1080/003655200451207
13. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, Fernández-Font JM, Boixeda de Miguel D, Fernández-Rodríguez CM. Environmental risk factors in

- inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(12):1464-1471. doi:10.3109/00365521.2010.510575
14. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(11):1462-1471. doi:10.4065/81.11.1462
 15. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(7):2113-2116. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03944.x
 16. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1588-1594. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.004
 17. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008;135(3):781-786. doi:10.1053/j.gastro.2008.05.081
 18. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(2):196-202. doi:10.1016/s1542-3565(05)00980-8
 19. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2001;344(11):808-814. doi:10.1056/NEJM200103153441104
 20. Bolin TD, Wong S, Crouch R, Engelman JL, Riordan SM. Appendicectomy as a therapy for ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(10):2476-2482. doi:10.1038/ajg.2009.388
 21. Vidal A, Gómez-Gil E, Sans M, et al. Life events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(4):775-781. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00476.x
 22. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(9):2394-2400. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02064.x
 23. Klement E, Cohen R V, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(5):1342-1352. doi:10.1093/ajcn/80.5.1342
 24. Van Klinken BJ, Van der Wal JW, Einerhand AW, Büller HA, Dekker J. Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. *Gut.* 1999;44(3):387-393. doi:10.1136/gut.44.3.387

25. Heller F, Florian P, Bojarski C, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology*. 2005;129(2):550-564. doi:10.1016/j.gastro.2005.05.002
26. Niess JH, Brand S, Gu X, et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. *Science*. 2005;307(5707):254-258. doi:10.1126/science.1102901
27. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, et al. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2005;129(1):50-65. doi:10.1053/j.gastro.2005.05.013
28. Christensen B, Hanauer SB, Erlich J, et al. Histologic Normalization Occurs in Ulcerative Colitis and Is Associated With Improved Clinical Outcomes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(10):1557-1564.e1. doi:10.1016/j.cgh.2017.02.016
29. Du L, Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49(4):643-654. doi:10.1016/j.gtc.2020.07.005
30. Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol*. 1997;151(1):97-110.
31. Rosario M, Dirks NL, Milch C, et al. A Review of the Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Vedolizumab. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(11):1287-1301. doi:10.1007/s40262-017-0546-0
32. Warren BF. Classic Pathology of Ulcerative and Crohn's Colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(Supplement 1):S33-S35. doi:10.1097/01.mcg.0000123992.13937.a5
33. Rodriguez SA, Collins JM, Knigge KL, Eisen GM. Surveillance and management of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc*. 2007;65(3):432.e1-432.e10. doi:10.1016/j.gie.2006.07.034
34. Pabla BS, Schwartz DA. Assessing Severity of Disease in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49(4):671-688. doi:10.1016/j.gtc.2020.08.003
35. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Disease-a-Month*. 2019;65(12):100851. doi:10.1016/j.disamonth.2019.02.004
36. Jain S, Kedia S, Bopanna S, et al. Are Truelove and Witts criteria for diagnosing acute severe colitis relevant for the Indian population? A prospective study. *Intest Res*. 2018;16(1):69-74. doi:10.5217/ir.2018.16.1.69

37. DeRoche TC, Xiao SY, Liu X. Histological evaluation in ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014;2(3):178-192. doi:10.1093/gastro/gou031
38. Monstad I, Hovde O, Solberg IC, A Moum B. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis: results from population-based and observational studies. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(2):95-104.
39. Cui J, Li X, Zhang Z, Gao H, Li J. Common laboratory blood test immune panel markers are useful for grading ulcerative colitis endoscopic severity. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):540. doi:10.1186/s12876-022-02634-x
40. Ishida N, Higuchi T, Miyazu T, et al. C-reactive protein is superior to fecal biomarkers for evaluating colon-wide active inflammation in ulcerative colitis. *Sci Rep*. 2021;11(1):12431. doi:10.1038/s41598-021-90558-z
41. Iskandar HN, Ciorba MA. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Transl Res*. 2012;159(4):313-325. doi:10.1016/j.trsl.2012.01.001
42. Ho GT, Mowat C, Goddard CJR, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(10):1079-1087. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.01945.x
43. Sands BE. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(5):1275-1285.e2. doi:10.1053/j.gastro.2015.07.003
44. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):965-990. doi:10.1016/j.crohns.2012.09.003
45. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2410-2422. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00840.x
46. Leighton JA, Shen B, Baron TH, et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(4):558-565. doi:10.1016/j.gie.2006.02.005
47. Chutkan RK, Scherl E, Waye JD. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002;12(3):463-483, viii. doi:10.1016/s1052-5157(02)00007-7
48. Haskell H, Andrews CW, Reddy SI, et al. Pathologic features and clinical significance of “backwash” ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(11):1472-1481. doi:10.1097/01.pas.0000176435.19197.88
49. Mitsuishi T. Correlation between histological findings and endoscopic findings in patients with ulcerative colitis: Basal plasmacytosis is an important finding

- suggesting active inflammation. *JGH Open*. 2019;3(2):100-104.
doi:10.1002/jgh3.12111
50. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018;53(3):305-353.
doi:10.1007/s00535-018-1439-1
 51. Langan RC, Gotsch PB, Krafczyk MA, Skillinge DD. Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2007;76(9):1323-1330.
 52. TRUELOVE SC, WITTS LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2(4947):1041-1048. doi:10.1136/bmj.2.4947.1041
 53. Autenrieth DM, Baumgart DC. Toxic megacolon. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(3):584-591. doi:10.1002/ibd.21847
 54. Deepak P, Bruining DH. Radiographical evaluation of ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014;2(3):169-177. doi:10.1093/gastro/gou026
 55. Jia Y, Li C, Yang X, et al. CT Enterography score: a potential predictor for severity assessment of active ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):173.
doi:10.1186/s12876-018-0890-z
 56. Kaenkumchorn T, Wahbeh G. Ulcerative Colitis: Making the Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49(4):655-669. doi:10.1016/j.gtc.2020.07.001
 57. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413.
doi:10.14309/ajg.0000000000000152
 58. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(3):260-266. doi:10.3109/00365529609004876
 59. Gower-Rousseau C, Dauchet L, Vernier-Massouille G, et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(8):2080-2088. doi:10.1038/ajg.2009.177
 60. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019;156(3):748-764. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.009
 61. Lamet M, Ptak T, Dallaire C, et al. Efficacy and safety of mesalamine 1 g HS versus 500 mg BID suppositories in mild to moderate ulcerative proctitis: a multicenter randomized study. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(7):625-630.
doi:10.1097/01.mib.0000171277.70404.40
 62. Andus T, Kocjan A, Müser M, et al. Clinical trial: a novel high-dose 1 g mesalamine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(11):1947-1956.
doi:10.1002/ibd.21258

63. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD004115. doi:10.1002/14651858.CD004115.pub2
64. Singh S, Feuerstein JD, Binion DG, Tremaine WJ. AGA Technical Review on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2019;156(3):769-808.e29. doi:10.1053/j.gastro.2018.12.008
65. Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800 mg tablets) compared to 2.4 g/day (400 mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: The ASCEND I trial. *Can J Gastroenterol.* 2007;21(12):827-834. doi:10.1155/2007/862917
66. Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800-mg tablet) is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2009;137(6):1934-43.e1-3. doi:10.1053/j.gastro.2009.08.069
67. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut.* 2005;54(7):960-965. doi:10.1136/gut.2004.060103
68. Frühmorgen P, Demling L. On the efficacy of ready-made-up commercially available salicylazosulphapyridine enemas in the treatment of proctitis, proctosigmoiditis and ulcerative colitis involving rectum, sigmoid and descending colon. *Hepato-gastroenterology.* 1980;27(6):473-476.
69. Vecchi M, Meucci G, Gionchetti P, et al. Oral versus combination mesalazine therapy in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(2):251-256. doi:10.1046/j.1365-2036.2001.00913.x
70. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(10):1867-1871.
71. Sandborn WJ, Bosworth B, Zakko S, et al. Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis. *Gastroenterology.* 2015;148(4):740-750.e2. doi:10.1053/j.gastro.2015.01.037
72. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(1):1-15; quiz 16-18. doi:10.1016/j.jaad.2005.01.010
73. d'Albasio G, Pacini F, Camarri E, et al. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(7):1143-1147.

74. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2008(2):CD006792. doi:10.1002/14651858.CD006792.pub2
75. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL, IBD Section BS of G. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2004;53 Suppl 5(Suppl 5):V1-16. doi:10.1136/gut.2004.043372
76. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Once-daily budesonide MMX® extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1218-1226.e2. doi:10.1053/j.gastro.2012.08.003
77. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1805-1811. doi:10.1053/j.gastro.2005.03.003
78. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710. doi:10.1056/NEJMoa1215734
79. Andersson P, Söderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing. *Dig Dis*. 2009;27(3):335-340. doi:10.1159/000228570
80. Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2011;17(27):3204-3212. doi:10.3748/wjg.v17.i27.3204
81. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg*. 2002;184(1):45-51. doi:10.1016/s0002-9610(02)00879-6
82. de Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, Goligher JC. Local complications of ulcerative colitis. Stricture, pseudopolyps and cancer of the colon and rectum. *Am J Proctol*. 1967;18(3):198-201.
83. Goldman L, Schafer AI. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. In: *Goldman's Cecil Medicine, Güneş Tıp Kitabevleri*. ; 2015:920.
84. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med*. 1993;119(9):924-935. doi:10.7326/0003-4819-119-9-199311010-00010
85. Mourad FH, Hashash JG, Kariyawasam VC, Leong RW. Ulcerative Colitis and Cytomegalovirus Infection: From A to Z. *J Crohns Colitis*. 2020;14(8):1162-1171. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa036
86. Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(12):2857-2865. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00869.x
87. Wang S, Dou Y, Yang H, Ni A, Zhang R, Qian J. Alteration of glucocorticoid receptors and exacerbation of inflammation during lytic cytomegalovirus infection

- in THP-1 cells. *FEBS Open Bio*. 2017;7(12):1924-1931. doi:10.1002/2211-5463.12334
88. Hussein K, Hayek T, Yassin K, et al. Acute cytomegalovirus infection associated with the onset of inflammatory bowel disease. *Am J Med Sci*. 2006;331(1):40-43. doi:10.1097/00000441-200601000-00012
 89. Loftus E V, Alexander GL, Carpenter HA. Cytomegalovirus as an exacerbating factor in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1994;19(4):306-309. doi:10.1097/00004836-199412000-00010
 90. Yang H, Zhou W, Lv H, et al. The Association Between CMV Viremia or Endoscopic Features and Histopathological Characteristics of CMV Colitis in Patients with Underlying Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(5):814-821. doi:10.1097/MIB.0000000000001095
 91. Lee HS, Park SH, Kim SH, et al. Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with Cytomegalovirus Colitis in Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(4):912-918. doi:10.1097/MIB.0000000000000675
 92. Oh SJ, Lee CK, Kim YW, et al. True cytomegalovirus colitis is a poor prognostic indicator in patients with ulcerative colitis flares: the 10-year experience of an academic referral inflammatory bowel disease center. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(8):976-983. doi:10.1080/00365521.2019.1646798
 93. Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol*. 2004;53(Pt 11):1155-1160. doi:10.1099/jmm.0.45629-0
 94. Boivin G, Handfield J, Toma E, et al. Evaluation of the AMPLICOR cytomegalovirus test with specimens from human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Clin Microbiol*. 1998;36(9):2509-2513. doi:10.1128/JCM.36.9.2509-2513.1998
 95. Domènech E, Vega R, Ojanguren I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(10):1373-1379. doi:10.1002/ibd.20498
 96. Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, et al. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(2):331-337. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00989.x
 97. Chun J, Lee C, Kwon JE, et al. Usefulness of the cytomegalovirus antigenemia assay in patients with ulcerative colitis. *Intest Res*. 2015;13(1):50-59. doi:10.5217/ir.2015.13.1.50
 98. Michaelides A, Liolios L, Glare EM, et al. Increased human cytomegalovirus (HCMV) DNA load in peripheral blood leukocytes after lung transplantation correlates with HCMV pneumonitis. *Transplantation*. 2001;72(1):141-147. doi:10.1097/00007890-200107150-00027

99. McCurdy JD, Enders FT, Jones A, et al. Detection of Cytomegalovirus in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Where to Biopsy and How Many Biopsies? *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(12):2833-2838. doi:10.1097/MIB.0000000000000556
100. Roblin X, Pillet S, Oussalah A, et al. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):2001-2008. doi:10.1038/ajg.2011.202
101. Okahara K, Nagata N, Shimada T, et al. Colonic cytomegalovirus detection by mucosal PCR and antiviral therapy in ulcerative colitis. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183951. doi:10.1371/journal.pone.0183951
102. Jung KH, Kim J, Lee HS, et al. Clinical Implications of the CMV-Specific T-Cell Response and Local or Systemic CMV Viral Replication in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(12):ofz526. doi:10.1093/ofid/ofz526
103. Kuwabara A, Okamoto H, Suda T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Clinicopathologic characteristics of clinically relevant cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2007;42(10):823-829. doi:10.1007/s00535-007-2103-3
104. Zagórowicz E, Bugajski M, Wieszczy P, Pietrzak A, Magdziak A, Mróz A. Cytomegalovirus Infection in Ulcerative Colitis is Related to Severe Inflammation and a High Count of Cytomegalovirus-positive Cells in Biopsy Is a Risk Factor for Colectomy. *J Crohns Colitis*. 2016;10(10):1205-1211. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw071
105. Clos-Parals A, Rodríguez-Martínez P, Cañete F, et al. Prognostic Value of the Burden of Cytomegalovirus Colonic Reactivation Evaluated by Immunohistochemical Staining in Patients with Active Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2019;13(3):385-388. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy173
106. Shukla T, Singh S, Tandon P, McCurdy JD. Corticosteroids and Thiopurines, But Not Tumor Necrosis Factor Antagonists, are Associated With Cytomegalovirus Reactivation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(5):394-401. doi:10.1097/MCG.0000000000000758
107. Pillet S, Jarlot C, Courault M, et al. Infliximab Does Not Worsen Outcomes During Flare-ups Associated with Cytomegalovirus Infection in Patients with Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(7):1580-1586. doi:10.1097/MIB.0000000000000412
108. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):839-851. doi:10.1136/gutjnl-2015-311079
109. Hommel C, Roblin X, Bricchet L, Bihin B, Pillet S, Rahier JF. Mo1870 - Risk of CMV Reactivation in UC Patients with Previous History of CMV Infection

Following Infliximab or Vedolizumab Treatments. *Gastroenterology*. 2018;154(6):S-832-S-833. doi:10.1016/S0016-5085(18)32834-8

110. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-1214. doi:10.1056/NEJMoa1900750
111. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(1):65-77. doi:10.1111/apt.14794
112. Cohen S, Martinez-Vinson C, Aloï M, et al. Cytomegalovirus Infection in Pediatric Severe Ulcerative Colitis-A Multicenter Study from the Pediatric Inflammatory Bowel Disease Porto Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(3):197-201. doi:10.1097/INF.0000000000001724