

T.C.

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI'NDA
SİTOMEGALOVİRUS (CMV) ENFEKSİYONU SIKLIĞI
RİSK FAKTÖRLERİ VE KLİNİK SEYİR**

UZMANLIK TEZİ

DR. BENGÜ DURSUN

ANKARA 2017

T.C.

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI'NDA
SİTOMEGALOVİRUS (CMV) ENFEKSİYONU SIKLIĞI
RİSK FAKTÖRLERİ VE KLİNİK SEYİR**

UZMANLIK TEZİ

DR. BENGÜ DURSUN

DANIŞMAN

PROF. DR. MURAT TÖRÜNER

ANKARA 2017

KABUL ve ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

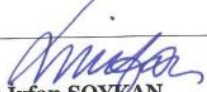
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

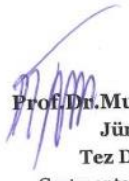
I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Bengü Dursun	Sınav tarihi: 15 /08 /2017
Anabilim/Bilim Dalı : İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Murat Törüner	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında CMV Enfeksiyonu sıklığı, CMV Enfeksiyonu Risk Faktörleri ve CMV Enfeksiyonu Olan Hastalarda Klinik Seyir	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği	☐ Oy çokluğu
ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	


Prof.Dr.İrfan SOYKAN
Jüri Başkanı
Gastroenteroloji Bilim Dalı


Prof.Dr.Murat TÖRÜNER
Jüri Üyesi
Tez Danışmanı
Gastroenteroloji Bilim Dalı


Doç.Dr.Mehmet ARHAN
Jüri Üyesi
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

TEŞEKKÜRLER

İç hastalıkları asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen, başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kenan Ateş ve tüm Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübesi ile bana yol gösteren ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim çok değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Murat Törüner'e çok teşekkür ederim.

Gastroenterolojiyi bana sevdiren Uzm. Dr. Onur Keskin'e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma, hayatımın her anında yanımda olduklarını bildiğim en kıymetlilerim annem Nurhayat Manti'ya, babam Ercan Manti'ya, kardeşim Ömer Manti'ya ve eşim Samet Dursun'a çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Etiyoloji ve Patogenez	5
2.1.3.1. Genetik Faktörler	5
2.1.3.2 İmmünolojik Faktörler	7
2.1.3.3 Mikrobiyal Faktörler	9
2.1.3.4 Çevresel Faktörler	10
2.1.4 Klinik Bulgular	11
2.1.4.1 Crohn Hastalığı'nın Klinik ve Laboratuvar Bulguları	11
2.1.4.2 Ülseratif Kolit'in Klinik ve Laboratuvar Bulguları	13
2.1.5 Ayırıcı Tanı.....	15
2.1.6 Tanı	16
2.1.6.1 Ülseratif Kolit Tanısı.....	16
2.1.6.2 Crohn Hastalığı Tanısı	18
2.1.6.3 Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı Ayırıcı Tanısı	19
2.1.7 Tedavi	21
2.1.7.1 5-Aminosalisilik asit	21
2.1.7.2 Glukokortikosteroidler	22
2.1.7.3 Pürin Analogları	22
2.1.7.4 Metotreksat.....	23
2.1.7.5 Siklosporin ve Takrolimus	23
2.1.7.6 Biyolojik Ajanlar.....	24
2.1.7.6.1 İnfliksimumab.....	24
2.1.7.6.2 Adalimumab	24
2.1.7.6.3 Certolizumab Pegol	25
2.1.7.6.4 Yeni Tedaviler	25

2.1.7.7 Deneyisel Tedaviler	25
2.2 SİTOMEGALOVİRUS (CMV)	26
2.2.1 Mikrobiyoloji ve Epidemiyoloji	26
2.2.2 Patofizyoloji.....	26
2.2.3 Tanı	28
2.2.3.1 Endoskopi ve Histopatoloji	28
2.2.3.2 Seroloji	28
2.2.3.3 Kültür	29
2.2.3.4 CMV pp65 antijeni.....	29
2.2.3.5 Moleküler Testler	29
2.2.4 Tedavi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR.....	51
7. ÖZET	53
8. SUMMARY.....	54
9. KAYNAKLAR	55
10. EKLER.....	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

İBH: İnflamatuvar Barsak Hastalığı

ÜK: Ülseratif Kolit

CH: Crohn Hastalığı

NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç

CMV: Sitomegalovirus

TNF- α : Tümör nekrozis faktör - alfa

IL: İnterlökin

INF- γ : İnterferon-gama

COX: Siklooksijenaz

AIDS: Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu

H&E: Hematoksilen-Eozin

İHC: İmmunhistokimya

IV: İntravenöz

MHC: Majör histokompatibilite kompleks

HLA: Human lökosit antijeni

NK: Doğal öldürücü

Ig: İmmunglobulin

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

CRP: C-reaktif protein

MRG: Manyetik Rezonans Görüntölme

BT: Bilgisayarlı Tomografi

5-ASA: 5-Aminosalisilik asit

MTX: Metotreksat

AZA: Azatiopürin

6-MP: 6 Merkaptopürin

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

ASCA: Anti-Saccharomyces Cerevisiae

p-ANCA: Perinükleer Antisitoplazmik Antikor

HBI: Harvey-Bradshaw İndeksi

CHAI: Crohn Hastalığı aktivite İndeksi

CDEIS: Crohn Hastalığı Endoskopik Şiddet İndeksi

SES-CD: Crohn Hastalığı Basit Endoskopik Skoru

İBS: İrritabl Barsak Sendromu

NYHA: New York Kalp Cemiyeti

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 Türkiye İnflamatuvar Barsak Hastalığı Epidemiyolojik Verileri	4
Tablo 2 İnflamatuvar Barsak Hastalığı Ayırıcı Tanısı	16
Tablo 3 Ülseratif Kolit e Crohn Hastalığı Ayırıcı Tanısı.....	20
Tablo 4 İBH’de CMV enfeksiyonu tanı yöntemleri [180].....	30
Tablo 5 İBH’de Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu ve koliti prevelansı	33
Tablo 6 CMV koliti olan hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	35
Tablo 7 CMV koliti olan ve olmayan grubun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırması	39
Tablo 8 CMV koliti olan ve olmayanların laboratuvar bulgularının karşılaştırması .	40
Tablo 9 CMV DNA PCR ile CMV pozitifliği göstermiş hastaların viral yüklerine göre sayısal dağılımı	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH) spesifik etiyolojisi olmayan Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı 'nı (CH) içeren kronik bir hastalık grubudur [1]. Bu hastalık grubu alevlenme ve remisyonla seyreder. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) ve antibiyotik kullanımı, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar hastalığı alevlendirebilir [2]. Sitomegalovirus (CMV) hastalık alevlenmesinde suçlanan nedenlerden biridir.

CMV, Herpesviridae ailesinden çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Genellikle asemptomatik viral enfeksiyona neden olur ve yetişkinlerin %40-100'ünü etkiler [3]. Primer CMV enfeksiyonu immunkompetent bireylerde kendini sınırlar ve grip-benzeri sendroma yol açar. Virus primer enfeksiyon sonrası myeloid progenitör hücreler, monosit ve endotelial hücrelerde latent kalır. Böylelikle CMV çeşitli organ ve dokularda, özellikle kolonda bulunabilir [4, 5]. İmmunkompromizasyon durumunda, örneğin; edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) , transplantasyon yapılmış hastalar, immunmodülatuar/immunsupresif tedavi alanlarda, latent CMV'nin reaktivasyonu klinik olarak aşikar CMV hastalığı görülebilir [6]

ÜK'li bir hastada intestinal CMV enfeksiyonu, ilk olarak 1961 'de, hastanın kolonik biyopsi örneğinde inklüzyon cisimciğinin gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır [7]. O zamandan beri CMV enfeksiyonunun İBH'deki klinik önemi, özellikle şiddetli steroid refrakter ÜK'te, tartışmalıdır [8-13]. CMV reaktivasyonu zaten alevli İBH'de klinik gidişatı mı etkilemektedir yoksa hastalığı alevlendiren primer etken midir bilinmemektedir.

Kolonik dokuda CMV varlığı, orta-şiddetli İBH'de : %21-34, steroid refrakter İBH 'de: %33-36 olarak bildirilmiştir [8, 14, 15]. Her ne kadar seroprevalansı benzer olsa da, intestinal CMV reaktivasyonu CH'de, ÜK'ye göre daha nadir olarak bildirilmiştir [16]. İBH'de, steroid ve diğer immunsupresan naif hastalarda CMV koliti nadirdir. Kadın cinsiyet, ileri yaş, pankolit olma durumu ve eşlik eden diğer komorbiditeler CMV koliti için bildirilmiş risk faktörlerindendir [17]. Bir metaanalizde; en az 3 ay 10 mg/gün steroid kullanımı, yüksek doz steroid maruziyetinin 10.günü sonrası ve steroid dışında siklosporin kullanımı CMV enfeksiyonu için risk faktörü olarak tanımlanırken, azatiopürin ya da anti-TNF kullanımı risk faktörü olarak gösterilmemiştir [18].

CMV enfeksiyonunu tespit etmek için çeşitli yöntemler bulunmaktadır. CMV serolojisi, kanda ve dokuda CMV DNA PCR, kanda CMV pp65 antijeni, intestinal biyopside H&E boyama ile CMV inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesi ya da CMV immunhistokimya (İHC) bu yöntemlerdendir [17]. CMV koliti tanısında öncelikle histopatoloji ya da İHC yapılması, klinik şüphe halinde konvansiyonel doku ya da gaita ya da kan PCR veya pp65 antijeni bakılması önerilmektedir [19]. Klinik klavuzlar refrakter İBH alevlenmelerinde, immunsupresif tedaviyi arttırmadan CMV enfeksiyonunun doku DNA PCR ya da İHC ile bakılarak dışlanması önermektedir [17].

CMV enfeksiyonunda standart tedavi intravenöz (IV) gansiklovir ya da oral valgansiklovirdir. İV foskarnet gansikloviri tolere edemeyen ya da yanıtı olmayan hastalarda kullanılabilir. Fakat, İBH’de CMV enfeksiyonunda antiviral tedavinin etkinliği tartışmalıdır. Uluslararası klavuzlar subklinik ya da hafif semptomatik CMV reaktivasyonunda immunmodülatuar tedavinin kesilmesini ya da anti-viral tedavi başlanmasını önermemektedir [17]. Çeşitli çalışmalarda antiviral tedavi sonrası, tedavi alan grupta almayanlara göre kolektomi ve remisyon oranları arasında fark bulunamamışken, bazı çalışmalarda yüksek dereceli CMV enfeksiyonunda tedavinin kolektomi oranını azalttığı gösterilmiştir [9, 20, 21].

Tüm bunlardan yola çıkarak biz de bu çalışmada CMV kolitinin İBH’deki prevalansını, kötü prognoz için öngörülebilir risk faktörlerini, CMV kolitinin inflamatuvar barsak hastalığı klinik sonuçları üzerine etkisi olup olmadığını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH); Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn hastalığını (CH) içeren, gastrointestinal kanalın nedeni bilinmeyen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, inflamasyon, ülserasyon, gastrointestinal ve sistemik komplikasyonlarla karakterize kronik seyirli bir hastalık grubudur. İBH tanısı klinik, endoskopik ve histopatolojik bulgulara dayandırılır. Bu hastalıkları anlamaya yönelik önemli gelişmeler olmasına rağmen etiyolojileri halen bilinmemektedir. Etiyopatogenezinde çevresel, genetik ve immunoregülatuar faktörlerin kombinasyonu hipotez olarak ileri sürülmektedir. Her iki hastalığın da genetik olarak duyarlı kişilerde çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı oluşan abartılı bir immun yanıt sonucu oluştuğu ileri sürülmektedir [22, 23].

2.1.2. Epidemiyoloji

Ülseratif Kolit ve Crohn hastalığının insidans ve prevalansı coğrafi bölgelere göre büyük oranda farklılık göstermektedir. Her iki hastalığa da batı toplumlarında ve endüstrileşmiş alanlarda daha sık rastlanmaktadır. İBH insidansı, kuzey batı Avrupa ve kuzey Amerika'da diğer dünya bölgelerine göre daha yüksek oranlardadır [24]. Afrika ve Asya'da ise daha nadir görülmektedir [25-27]. Yapılan son epidemiyolojik çalışmalarda kuzeybatı Avrupa ve kuzey Amerika'da yıllık insidansın son on yıl içinde fazla değişmediği, ancak doğu Avrupa, Asya ve Afrika gibi hastalığın daha az görüldüğü bölgelerde ise bu insidansın giderek arttığı bildirilmektedir [28]. Tüm dünyada ÜK insidansı 0.5-24.5/100000, CH insidansı 0.1-16/100000 hasta yılı arasında değişmektedir [29]. Kuzey Amerika'da ÜK insidansı , 2-19/100000 hasta yılı, CH insidansı,3-20/100000 hasta yılı olarak bildirilmiştir [30, 31]. Amerika'daki verilere benzer olarak Avrupa'da da güneyden kuzeye gidildikçe hastalık daha sık görülmektedir. Avrupa'da ÜK insidansı 2-20/100000 hasta yılı, CH insidansı 1-10/100000 hasta yılı olarak bildirilmiştir [32]. Kuzey Amerika ve Avrupa dışındaki bölgelerde İBH epidemiyolojisine ilişkin veri çok azdır. ÜK insidansı Orta

Doğu ve Asya’da 0.1-6.3/100000; CH insidansı 0.04-5/100000 olarak bildirilmiştir [33-36].

Prevalans oranları ise ÜK için Avrupa’da 100000 hastada 4.9-505 kişi, Kuzey Amerika’da 37.5-249 kişi, Orta Doğu ve Asya ‘da 4.9-168.3; CH için Avrupa’da 100000 hastada 0.6-322 kişi, Kuzey Amerika’da 16.7-318.5 kişi, Orta Doğu ve Asya’da ise 0.88-67.9 kişi olarak bildirilmiştir [29-36]. Gelişmemiş ülkelerde İBH prevelansının düşük olması tanısal işlemlerin yetersiz olması ve enfeksiyöz nedenlerin daha fazla düşünülmesi ile ilişkili olabilir[32].

Türkiye’de popülasyona dayalı çalışma bulunmamaktadır. İBH derneğinin 2007’deki verilerine göre İBH prevalansı 100 000 kişide 36 olarak bildirilmiştir. Çok merkezli hastane verilerine dayalı bir başka çalışmada ÜK ve CH insidansı sırasıyla 4.4/100 000 ve 2.2/100 000 olarak bildirilmiştir[37].

Tablo 1 Türkiye İnflamatuvar Barsak Hastalığı Epidemiyolojik Verileri

	İBH	ÜK	CH
Sayı	3954 (41 indermine kolit)	2938	975
İnsidans	4.1/ 100 000	2.6/ 100 000	1.4/ 100 000
Prevelans	36/ 100 000	25.5/ 100 000	7.7/ 100 000

*İBH derneği verileri, 2007.

İBH herhangi bir yaşta ortaya çıkabilirse de; sıklıkla pik insidansı 15-30 yaşta görülür. Daha az oranla da 55-65 yaşta ikinci pikini yapar. İleri yaşta ortaya çıkan pik için net açıklama yapılamasa da; erken çevresel maruziyet olup hastalığın ortaya çıkışının geç olması veya iskemik kolitin yanlılıkla İBH olarak tanı alması olabileceği düşünülmektedir. Yaklaşık %10 olgu tanı anında 18 yaşın altındadır [38]. Cinsiyetler arasında çok küçük farklar bulunmaktadır. CH için çoğu popülasyonda kadın predominansı mevcuttur; bu farkta geç adölesan ve genç erişkinlerde hormonal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. ÜK içinse, hafif erkek predominansı mevcuttur [39, 40].

2.1.3 Etiyoloji ve Patogenez

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın global çevresel değişiklikler, multiple genetik varyasyonlar, intestinal mikrofloradaki değişiklikler ve normal olmayan doğal ve edinsel immun yanıt sonucu oluşan kombine etkiler ile oluştuğu düşünülmektedir. Yine, ortak görüş bu etiyolojik faktörlerden hiçbirinin kendisinin intestinal inflamasyonun tek başına tetikleyicisi olmadığıdır ki, muhtemelen bu dört faktörün tamamı, CH ve ÜK oluşumunda gereklidir ve ayrıca kişisel farklılıklar devreye girmektedir [41-43].

2.1.3.1. Genetik Faktörler

İBH, genetik yatkınlığı olan bireylerde tam anlaşılamamış çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı kabul edilen bir hastalık grubudur. İBH olgularının birinci derece akrabalarında ÜK sıklığı %5.7-15.5, CH sıklığı %10.9, İBH sıklığı ise %5-20 olarak belirlenmiştir. Bu İkiz çalışmalarında %70 (İdentikal) vs %5-10 (non-identikal) konkordans saptanmıştır. ÜK için dizigot ikizlerde konkordans %3, monozigot ikizlerde ise %10 olarak bulunmuştur. Monozigot ikizlerde CH için bu oranlar yaklaşık 3 kat daha fazladır [44]. ÜK’de bu oran daha az görülmekle beraber, patogenezinde genetik faktörlerin rolü yadsınamaz.

Genetiğin İBH patogenezindeki önemini gösteren bulgulardan biri de diğer kalıtsal hastalıklarla olan ilişkisidir. Turner Sendromu, Hermansky-Pudlak sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu, Tip 1 Glukojen Depo Hastalığı, X’e bağlı immün disregülasyon poliendokrinopati enteropati sendromu (İPEX)’nda İBH riski normal popülasyona göre artmıştır [45-49].

Son yıllarda yapılan aday gen yaklaşımı, gen bağlantı çalışmaları ve genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (genom wide association studies-GWAS) sayesinde genetik yatkınlığa yol açan faktörleri anlamaktayız. Özellikle GWAS sayesinde çok sayıda tek nükleotid polimorfizmi tanımlanabilmiştir. Örneğin; otofaji ile bağlantılı genler olan ATG16L1 ve IRGM, NOD2 ve ITLN1 CH’ye özgü genetik risk faktörleri olarak görünmektedir. İmmun sistemin regülatuar yolları (IL-10 ve ARPC2), intestinal epitelyal hücre fonksiyonunu ilgilendiren genler (ECM1) daha çok ÜK ile ilişkilendirilmiştir.

Genetik faktörlerin etkisi ile ilgili bir diğer bulgu ise; majör histokompatibilite kompleksleri (MHC) ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Bu çalışmalarda HLA-DR2 ile ÜK arasında ilişki saptanırken; HLA-A2, HLA-DR1, HLA-DQw5 ile CH olgularındaki ekstraintestinal bulgularla anlamlı ilişki saptanmıştır [50-52]. Japon popülasyonunda yapılmış olan bir çalışmada, HLA-Cw*1202-B*5201 DRB1*1502 haplotipinin ÜK gelişmesinde artmış duyarlılığa neden olurken, CH riskini azalttığı ortaya konmuştur[53]

Genel olarak İBH yatkınlık genleri dört ana grupta toplanabilir. İntrasellüler doğal immune yollarla ilişkili genler (NOD2), otofaji ile ilişkili genler (NOD2, ATG16L1 ve IRGM), adaptif immüneyi düzenleyen genler (IL10, IL23R, IL12B, STAT3, JAK2, TYK2, IL27,TNFSF15), intestinal epitelyal fonksiyonu regüle eden genler (örn: SLC22A5, OCTN2, ECM1, CDH1, HNF4A, LAMB1 ve GNA12).

NOD2/CARD15/IBD1'in keşfi modern genetik yaklaşımların başlangıcı olarak kabul edilir [54]. Bu gen ile tanımlanmış yaklaşık altmış mutasyondan üçü CH ile ilişkili bulunmuştur. NOD2 mutasyonlarının CH'nın ileal tutulumlu olması, erken başlangıç yaşı ve fibrostenotik ince barsak hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [55]. NOD2 proteini intestinal epitel hücreleri, mononükleer hücreler ve Paneth hücrelerinde bulunmakta ve mukozal immün cevapta anahtar role sahip olduğu düşünülmektedir. NOD2; makrofajların üzerinde eksprese olup, apoptozisi arttırmakta; gastrointestinal geçirgenliği arttırmakta; bakteriyel lipopolisakkaritler için sitozolik taşıyıcı reseptör gibi davranmaktadır. Wild-tip NOD2 proteini makrofajlarda Nükleer Faktör kappaB (NF-κB)'nin aktivasyonuna ve inflamatuvar sitokinlerin sentezinde artışa neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda NOD2 varyantı için heterozigot olanlarda Crohn hastalığı riskinin 2.6 kat, homozigot olanlarda 20 kat arttığı gösterilmiştir; ancak normal popülasyonda da pozitiflik saptanabilmektedir [56, 57].

NOD2 geninin yanı sıra otofaji ile ilişkili ATG16L1 ve IRGM genleri ortaya konulmuştur. ATG16L1 otofajinin normal işleminde ve otofagozomların oluşmasında etkilidir. ATG16L1 genindeki T300A mutasyonları artmış CH riski ile ilişkilidir [58]. CH ile ilişkisi saptanan ikinci otofaji geni IRGM'dir [59].

İBH ve IL23R geni arasında patogenetik bir ilişki olduğu gösterilmiştir [60]. IL23R geni proinflamatuvar bir sitokin olan IL23'ün reseptörünün subünitini

kodlamaktadır. IL23, Th17 hücrelerinin oluşmasında önemli bir sitokindir. Th17 ve IL23 yolağını etkileyen hem ÜK hem de CH için bildirilmiş yatkınlık genleri mevcuttur. Bunlar arasında IL23R geni dışında, IL12B, JAK2 ve STAT3 genleri de önemlidir [61].

Organik katyon transport proteini 2'yi (OCTN2) kodlayan SLC22A5 geninde CH riski ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. OCTN2, enerji metabolizmasında kritik rol oynayan ve uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye beta oksidasyon için taşınmasında görev alan L-karnitin için yüksek affiniteli sodium bağımlı bir taşıyıcı proteindir [62]. Gastrointestinal karnitin içeriğinin SLC22A5 -/- farelerde normalin %5-10'una kadar düştüğü ve intestinal epitel hücrelerde artmış apoptozis, anormal villus yapısı ve inflamatuvar infiltrasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir [63].

Tek gen mutasyonlarının İBH'ye yol açabildiği gösterilse de, bu mutasyonları taşıyan her hastada inflamasyon gelişmemektedir. Bu yüzden İBH'nın genetik ve çevresel faktörlerin değişken etkileri sonucu ortaya çıkan bir sendrom olduğu kabul edilebilir [64].

2.1.3.2 İmmünolojik Faktörler

İmmün sistem organizmayı çevredeki zararlı etkenlere karşı koruyan ve bağışıklık geliştiren bir yapıdan oluşur. İçeriğini fiziksel bariyerlerle birlikte farklı hücrelerin fonksiyon gördüğü doğal ve edinsel bağışıklık sistemleri oluşturur. İntestinal lümendeki mikroorganizmaların sayısal çokluğuyla birlikte oluşan sürekli hasarlar, immün sistemin bileşenleri tarafından dengelenir ve immün homeostasis sağlanır. Bu sistemde meydana gelen bir hasar, kontrolsüz immün yanıtı yol açar.

Normalde koruyucu özelliği olan barsak epiteli ve mukus salgısındaki bozukluk patogeneze rol oynamaktadır. İBH' de epitelyal permeabilite artışı söz konusudur. Bu artışla mukozal immün sistem sürekli olarak bakteri ürünleri ile uyarıma maruz kalmaktadır. İBH'li hastalarda mukozadaki permeabilite artışının primer bozukluk olabileceği düşünülmektedir [54]. Böylece penetre olan antijenler uygunsuz immün yanıtın oluşmasını tetiklemektedir. CH' de flora bakterilerine karşı artmış IgG, mukozal bariyer bütünlüğünün bozulduğunu veya normalde zararsız olan bakterilere karşı immün cevabın olduğunu göstermektedir [65].

İntestinal epitelyumun fonksiyonel ve yapısal bariyer özelliklerinin yanında, makrofajlar ve dentritik hücreler intestinal mukozanın savunmasında rol alan doğal immünite hücreleridir. Bu makrofajlar CD14 negatif olmakla karakterizedirler ve IL-10 gibi inflamatuvar sitokinler aracılığı ile Treg hücrelerinin farklılaşmasına katkıda bulunup, dentritik hücrelerin indüklediği Th1 ve Th17 oluşmasını baskırlar [66, 67]. Böylece barsak patojenlerine karşı doğal immün yanıt oluşurken, aşırı adaptif immün yanıt gelişmesi engellenmiş olur. CH'de CD14+ olan makrofaj popülasyonunun varlığı gösterilmiştir. Bu makrofajlar IL-23, IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler salgırlar [68]. IL-6, TNF- α 'yı hedefleyen tedavilerin etkin olduğunun gösteren çalışmalar, bu hücrelerin İBH patogenezindeki rolünü göstermektedir [69, 70].

Adaptif immünite antijenik uyarıya karşı özgül yanıt geliştirilmesinden sorumlu olan T hücrelerine bağımlı bir sistemdir. Proinflamatuvar CD4+ T hücreleri salgıladıkları sitokinlere göre üç alt gruba ayrılırlar; T helper 1 (Th1), T helper 2 (Th2) ve T helper 17 (Th17). Artmış Th1 hücre yanıtı; interferon gamma (IFN- γ), TNF- α , interlökin-1 beta (IL-1 β), IL-2, IL-6 yapımı ile karakterizedir ve hücrel immün yanıtı oluşturur. Artmış Th2 yanıtı ise; IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 yapımının artışına neden olur ve hümorale immün yanıtı oluşturur [71]. Yapılan çalışmalarda CH' de artmış Th1, ÜK' de ise artmış Th2 yanıtı mevcuttur [72]. Th17 hücreleri, IL-6 ve TGF- β tarafından aktive edilip, IL-23 tarafından proliferasyonları arttırılır. IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 üretirler [72]. IL-17A'nın inflame CH ve ÜK mukozasında normal kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [73]. Randomize kontrollü bir çalışmada anti-IL17A monoklonal antikorunun (sekukinumab) CH'de etkinliği gösterilememiş olup, farklı bir hayvan modelinde Th17 hücrelerinin fonksiyonuna göre İBH için patojenik veya koruyucu özellikler gösterdiği ortaya konulmuştur [74, 75].

İBH' de barsak epitel hücrelerinde artmış T hücre aktivasyonu mevcut olup, bu da nötrofil gibi efektör hücrelerin çoğalmasını ve sitokin üretimi artışını, sonuç olarak da proteazlar ve reaktif oksijen metabolitleri gibi yıkıcı maddelerin artmasını sağlar ve barsak hasarı oluşur. Ancak T hücre aktivasyonu için tetikleyici faktör net olarak anlaşılamamıştır. Enterik bakteri ve onların metabolit ürünlerinden mukozal T hücreleri aktive edilir. İBH' de altta yatan mukozal immune fonksiyon defekti, daima

T hücre aktivasyonu ile sonuçlanır. İmmun regülasyon anormalliğinin potansiyel nedenleri; ekzojen antijenler arasındaki etkileşimler, antijen girişinde artış (artmış intestinal permabilite) ve mukozal immün disregülasyondaki genetik hassasiyettir [71].

2.1.3.3 Mikrobiyal Faktörler

İBH patogeneğinde patojen mikrobiyal ajanların rol aldığı düşünülmekteydi [76, 77]. İBH gelişiminden sorumlu tutulmuş mikroorganizmalar; *Mycobacterium paratuberculosis* [78], Adherent-Invasive *Escherichia Coli* (AIEC) [79, 80], *Pseudomonas* sp [81], *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma* sp, *Streptococci*, *Chlamydia* sp [82, 83], *Helicobacter pylori* [84], *Saccharomyces cerevisiae* [85] üzerine yapılmış çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiş olup, bu mikroorganizmaların İBH patogeneğindeki rolleri net olarak ortaya konulamamıştır. Üzerinde en çok çalışılan etkenlerden biri olan *Mycobacterium paratuberculosis*'in yaptığı enfeksiyon histopatolojik olarak CH ile benzerdir. Meta-analizler *Mycobacterium paratuberculosis* DNA varlığı ile CH arasında güçlü bir ilişki göstermişlerdir [78, 86]. Ancak başka bir çalışmada *Mycobacterium paratuberculosis* İBH'yi başlatıcı bir faktör olmaktan ziyade, hastalık durumuna sekonder ortaya çıktığı gösterilmiştir [87].

Son zamanlarda çalışmalar patojen mikroorganizmalardan çok gastrointestinal sistemde bulunan flora bakterilerine yönelmiştir. İnsan barsak mikroflorasında 10^{14} 'ün üzerinde, başta bakteriler olmak üzere çeşitli mikroorganizma türü mevcuttur [88]. Bireyler arasında barsak mikroflorası belirgin farklılıklar göstermektedir, çevresel özelliklerin (diyet, antibiyotik kullanımı, vs) yanı sıra genetik bazı faktörlerin (NOD2, vs.) de mikrobiyatayı belirlemede önemli olduğu anlaşılmıştır. Barsak mikroflorasının lokal ve sistemik immün özelliklerin gelişmesinde ve farklılaşmasındaki rolleri önemlidir. Flora bakterileri normalde inflamatuvar genleri azaltır ve NF- κ B yolağının aktivasyonunu önleyerek; barsağın sürekli maruz kaldığı mikroorganizma antijenlerine karşı inflamatuvar yanıt oluşumunu engellemektedir [89, 90]. İBH'de bozulan immün tolerans sonucu floral mikroorganizmalara maruziyetle inflamatuvar yanıt uyarılır ve kronik destrüktif immün yanıt ortaya çıkar [91].

2.1.3.4 Çevresel Faktörler

İBH etiyojijisinde çeşitli bireysel ve çevresel faktörlerin hastalık ile ilişkisi gösterilmiştir. Yaş, cinsiyet, etnik köken, diyet, sigara, obezite, enfeksiyonlar, anne sütü ve prenatal öykü, NSAİİ, antibiyotikler, hormon replasman tedavisi, appendektomi bu faktörlerdendir.

İBH vakalarının çoğu 15-40 yaş arasında tanı alırken, 60-80 yaşları arasında ikinci bir pik yapmaktadır [92]. Kadın ve erkek cinsiyet arasında hastalık insidansı açısından fark yoktur. İBH'lı vakaların birinci derece akrabalarında hastalığın ortaya çıkma insidansı, normal popülasyona göre 3-20 kat artmıştır. İBH'lı hastaların birinci derece akrabalarında %10-25 oranında İBH saptanmaktadır [93, 94].

Çevresel faktörler içinde özellikle sigara kullanımı, CH gelişim riski ile doğrudan ilişkilir. Sigara öyküsü olan kişilerde CH gelişme ihtimali, hiç sigara içmemiş olanlara göre fazladır ve tanıdan sonra sigara içmeye devam eden hastalarda CH'nin rekkürrensi daha sık görülmektedir [95, 96]. ÜK'nin ise sigara içmeyenlerde içenlere göre daha sık olduğu ortaya konmuştur [95]. Ayrıca sigara kullananlar ÜK nedeniyle hastaneye daha az sıklıkta yatmakta olup, kolektomi sonrası poşit gelişim oranları da bu hastalarda azalmıştır [97].

Çalışmalarda İBH riskini arttıran herhangi bir diyet faktörü tanımlanamamıştır. Rafine şeker içeriği yüksek ve yağda kızarmış besinleri içeren beslenme şeklinin CH gelişme riskini arttırdığı, ÜK'te ise atak sıklığını arttırdığına dair yayınlar bulunmaktadır [98, 99].

İBH ve ilaç kullanımı arasındaki ilişkiyi açıklamak için en sık kullanılan ilaç grupları oral kontraseptifler ve NSAİİ'dir. CH'nin rölatif riski oral kontraseptif kullanan kadınlarda kontrol grubuna göre iki kat arttığını gösteren bir çalışma olsa da, İBH ile OKS kullanımı arasında herhangi bir ilişki saptamayan çalışmalar da vardır [100, 101]. NSAİİ'lar intestinal permeabilityi artırır, mukus yapısını değiştirir ve arasıdonik asit metabolizmasında COX yolağını inhibe ederek prostaglandin yapımını azaltır. NSAİİ'lar İBH'de alevlenmeye yol açabilir [102].

Appendektominin ÜK gelişimine karşı koruyucu olduğuna dair bir çok çalışma bulunmaktadır [103, 104]. 20 yaş öncesinde appendektomi yapılmış hastalarda ÜK gelişme riskinde %55 düşüş bildirmiştir [104].

2.1.4 Klinik Bulgular

2.1.4.1 Crohn Hastalığı'nın Klinik ve Laboratuvar Bulguları

CH, orofarenksten anüse kadar tüm gastrointestinal traktı tam kat tutabilen, hasta segmentler arasında sağlam alanların varlığı ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. En sık tutulum yeri terminal ileum ve sağ kolonun beraber etkilendiği ileokolonik bölgedir. Hastaların 1/3'ünde ince barsak tutulumu görülürken, 1/4 'ünde sadece kolon tutulur. Rektum hastaların yarısında korunmuştur. Üst gastrointestinal tutulum nadirdir ve bu hastalarda ince barsak veya kolon tutulumu da izlenir [105]. Oral aftöz ülserler, dudaklarda ve yanaklarda olabilir. Özefagial tutulum genellikle disfaji ve odinofajiye neden olur. Klinik davranışı; inflamatuvar, fistülizan ya da fibrostenotik olabilir. Bu klinik formlar arasında dönem dönem farklı şiddette geçişler izlenebilir [106]. Tutulumun şiddetine göre klinik yansımaları da farklılık gösterir ve sıklıkla striktür, apse veya fistül gibi komplikasyonlar izlenir.

CH'da klinik olarak ishal, karın ağrısı, kanama, ateş, anemi ve kilo kaybı gibi gastrointestinal tutulum ile ilişkili semptomların yanı sıra artrit, ankilozan spondilit, sklerozan kolanjit, üveit, iritis, pyoderma gangrenozum ve eritema nodosum gibi ekstraintestinal belirtilerde izlenebilir.

CH'da karın ağrısı inflamasyon, obstruksiyon veya apse gelişimi ile ilişkili olabilir. Hastalar sıklıkla kramp tarzında karın ağrısından yakınır. Ağrının yeri ve şekli sıklıkla hastalık tutulum yeri ile uyumludur. Aktif inflamasyonun kendisi ya da fibroz ile iyileşmesi lümende daralmaya neden olur. Bu striktürler tekrarlayan ince barsak obstrüksiyonlarına, daha az sıklıkla kolon obstrüksiyonuna neden olur. Ağrı, obstrüksiyonun proksimalindeki dilate segmentin gerilmesiyle ve ince barsaktaki mekanik engeli aşmaya çalışan kontraksiyonlar nedeniyle oluşur. Distansiyon, bulantı, kusma ağrıya eşlik edebilir. Malabsorbsiyon ve ağrı nedeniyle oral alımın azalmasına bağlı kilo kaybı izlenebilir. Ateş sık izlenmez, ortaya çıktığında hastalık aktivasyonu veya perforasyon gibi bir komplikasyonu düşündürür [107].

İshal, rektum tutulumu varsa sık sık, küçük hacimli, tenezm ile birlikte olan kanlı mukuslu ishal şeklinde görülür. İnce barsak tutulumunda tenezmin eşlik etmediği bol hacimli sulu ishal şeklindedir. Genellikle inflamasyonlu ince ve kalın barsakta azalmış sıvı emilimi ve sıvı sekresyonuna bağlıdır. Terminal ileum inflamasyonunda safra tuzu malabsorbsiyonuna bağlı yağlı ishal de görülebilir [108].

Kanama sıklıkla mikroskopik düzeydedir, nadiren derin ülserlerin masif kanaması şeklinde izlenir. Makroskopik kanama daha çok distal kolon tutulumu olan hastalarda görülür.

Transmural barsak inflamasyonu sinüs traktına neden olur. Sinüs traktları seroza penetre olarak fistül oluşumuna zemin hazırlar. En sık barsak ile mesane (enterovezikal), cilt (enterokutanöz), barsak (enteroenterik) ve vajina (enterovajinal) arasında fistüller izlenir. Bir çalışmada Crohn hastalarında kümülatif fistül gelişme riski 10 yılda % 33, 20 yılda %50 olarak bulunmuştur [109]. Enteroenterik fistül asemptomatik ya da palpabl kitle ile karşımıza çıkar. Enterovezikal fistül ise sık tekrarlayan ve çoklu mikroorganizmaların neden olduğu idrar yolu enfeksiyonu ya da pnömotüri, enterovajinal fistül vajinal gaz ya da gaita çıkışı, enterokutanöz fistülde ciltten barsak içeriği drenajı izlenir. Tüm sinüs traktları fistül oluşumuna neden olmaz. Bazıları bakteriyel enfeksiyon olmaksızın, kapalı duvarlı kitle, flegmon şeklinde karşımıza çıkabilir. Sağ alt kadranda palpabl kitle ileal tutulumu düşündürür. Bazı sinüs traktlarında apse gelişebilir. Bu hastalarda ateş, karın ağrısı ve karında hassasiyet gibi lokalize peritonit bulguları görülebilir. Perianal hastalık, hastaların üçte birinde mevcuttur ve hastalığın klinik prezentasyonu bu şekilde olabilir. Perianal ağrı başta olmak üzere, anal fissür, perirektal apse ve anorektal fistül saptanabilir.

Hastalarda çeşitli mekanizmalarla anemi oluşabilir. Malabsorbsiyon, diyetteki kısıtlamalar veya intestinal kanama nedeniyle anemi gelişir. En sık demir eksikliği anemisi görülmekle beraber, kronik hastalık anemisi, B12 eksikliği ve folat eksikliği izlenir. Aktif hastalıkta çevresel kanda lökositoz, anemi ve trombositoz izlenebilir. Orta dereceli lökositoz aktif hastalıkta izlenir fakat belirgin lökositoz durumunda apse veya diğer süpüratif komplikasyonlar düşünülmelidir. CH'da eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) hastalık aktivitesini izlemek için kullanılır. ESR kolonik hastalıkta ileal hastalıktan daha fazla artar. Hastalığın aktivasyon derecesini

göstermede trombositoz, lökositoz, CRP, fibrinojen, ferritin önemli parametrelerdendir. İleal hastalık veya ileumun 100 cm'den fazlasının rezeke edilmiş olması vitamin D, kalsiyum ve vitamin B12 eksikliğine neden olur. Crohn hastalığında, Anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) %40-70, perinükleer anti-sitoplazmik antikor (p-ANCA) ise %2-20 oranında pozitif saptanmaktadır [110, 111].

Hastalığın klinik şiddetini belirlemek için “CH aktivite indeksi (CHAI)” (Ek-1) ve “Harvey-Bradshaw İndeksi (HBI)” (Ek-2) kullanılmaktadır. En sık uygulanan 1976'da tanımlanan CHAI'dir [112]. CDAI'nın her 100 puanı HBI'nın 3 puanına denk gelmektedir. CDAI < 150 remisyon olarak kabul edilirken, HBI<5 remisyon olarak kabul edilmektedir [113].

2.1.4.2 Ülseratif Kolit'in Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Ülseratif kolit, rektumun yanı sıra daha proksimaldeki kolon segmentlerini hatta tüm kolonu tutabilen, kesintisiz mukozal inflamasyonla karakterize, remisyon ve aktivasyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İnce barsak mukozası inflamasyona katılmaz fakat bazı olgularda kolon mukozasındakine benzer şekilde distal ileumda yüzeysel inflamasyon izlenebilir. Hastalık sınıflandırılırken, yalnızca rektum tutulumu proktit (%30), inflamasyonunun splenik fleksuraya kadar olması durumunda sol tip (%40), transvers kolon ve ötesinin tutulması pankolit/ekstensif kolit (%30) olarak isimlendirilir.

Hastalığın semptomları kolonun tutulum yerine ve inflamasyonun şiddetine göre değişkenlik gösterir. Kanlı ve mukuslu ishal, karın ağrısı ve tenesmus sık görülen semptomlardır. Daha şiddetli hastalarda ateş ve kilo kaybı da ön planda olabilir [114]. Hastalığın başlangıcı sıklıkla yavaş ve sinsidir. Semptomların başlamasıyla tanı konulması arasında geçen süre CH'ye oranla daha kısadır.

Hastalığın en karakteristik bulgularından biri rektal kanamadır. Hastalarda kanamayla karışık veya ayrı olarak mukus çıkışı da vardır. Rektal kanama sıklıkla ishal ile birlikte görülmekle birlikte, rektuma sınırlı hastalıkta konstipasyon ile birlikte görülebilir [115]. İshal sık görülen bir semptom olup, hastaların yaklaşık %77'sinde ilk semptom olarak görülür. Aktif hastalık durumunda sıvı formda ishal, sık tuvalete çıkma ve gece ishali vardır. Rektumda inflamasyonun şiddetli olduğu vakalarda ani tuvalete çıkma hissi ve fekal inkontinans görülebilir. Karın ağrısı

hastalık aktivitesinin şiddetli olduğu durumlarda izlenir. Ağrı, inflamasyonlu kolon duvarında oluşan musküler kontraksiyonlar sırasında lümen içi basıncın artmasına bağlıdır. Orta veya şiddetli ÜK'de iştahsızlık, bulantı, kusma, ateş, kilo kaybı görülebilir. Anemi ve hipoalbuminemiye bağlı olarak halsizlik, yorgunluk, dispne bulunabilir.

Ülseratif proktitli hastalarda hematokezya, ani dışkılama hissi ve konstipasyon görülür. Olguların %30-40'ı proksimale doğru ilerleme gösterir [116]. Sol kolon tutulumu olan hastalarda konstipasyon veya ishal ile birlikte rektal kanama, tenezm, ani dışkılama hissi, sol alt kadranda kolik tarzda ağrı görülür. Pankolitte ishal, kanama, tenezm, karın ağrısı gibi bulguların yanında kilo kaybı, anemi gibi sistemik bulgular daha sık görülür [116]. Sıklıkla proktit ve distal kolitte görülen hafif şiddetli hastalıkta dışkılama sayısı dördü geçmez, ciddi karın ağrısı, belirgin rektal kanama, ateş veya kilo kaybı beklenmez. Orta şiddette hastalıkta günde ona kadar varan ishal, transfüzyon gerektirmeyen anemi, hafif ateş ve karın ağrısı izlenebilir. Şiddetli hastalık genellikle splenik fleksurayı aşan tutulumlarda izlenir. Günde onun üzerinde kanlı ishal, kramp tarzında karın ağrısı, 39° C'ye ulaşan ateş, transfüzyon ihtiyacı gerektiren anemi görülebilir. Beslenme yetersiz olup, kilo kaybı da görülür. Ağır hastalıkta inflamasyonun mukoza altına ve kas dokusuna doğru ilerlemesi nedeniyle, kolon sirküler kaslarında paralizye ve kolon duvarının gerilip kağıt gibi görünmesine neden olur. Toksik megakolon adı verilen bu tablo ülseratif kolitin en ağır klinik formudur ve daha çok pankolit hastalarında görülür. Hastalarda ateş, halsizlik, ağır kramplar, karın ağrısı, karında hassasiyet olabilir [117].

Hastalık şiddetine göre lökositoz, trombositoz, eritrosit sedimentasyon hızında artış, hipoalbuminemi izlenir. Şiddetli ishal durumunda hipokalemi, hipomagnezemi, hiponatremi gibi elektrolit bozuklukları görülebilir. Gaita kültürü negatiftir, gaitada parazit yoktur, mikroskopide bol lökosit ve eritrosit görülmesi inflamasyonun göstergeleridir. p-ANCA pozitifliğinin ÜK tanısındaki sensitivitesi %55.3, spesifitesi % 85.5 olarak bulunmuştur [118]. ÜK'te ASCA %5-15, p-ANCA ise %40-80 oranında pozitifdir. Fekal belirteçler barsak mukozası ile doğrudan temas halinde olduklarından intestinal inflamasyonun değerlendirilmesinde değerlidirler. Bunlar arasında fekal kalprotektin ve laktoferrin önemlidir. Laktoferrin düzeyi İBH'de hastalık aktivitesi ile %93 oranında korelasyon göstermektedir [119].

ÜK hastalık aktivite değerlendirmesinde “Truelove-Witts” kriterleri (Ek-3) [119] ve “Mayo Skorlama Sistemi” (Ek-4) [120] kullanılmaktadır.

2.1.5 Ayırıcı Tanı

İBH'ye bağlı kolit kliniğinde sulu veya kanlı ishal, ateş, karın ağrısı gibi nonspesifik bulgular olduğundan bazı hastalıklar ile karışabilmektedir.

Kronik ishal ile ortaya çıkabilen İrritabl barsak sendromu (İBS) ayırıcı tanıda düşünülmelidir. İBS'de altta yatan organik bir sebep olmaksızın karın ağrısı ve barsak alışkanlıklarında değişiklik izlenir; rektal kanama, kilo kaybı beklenmez. Kanlı diyare tablosuna yol açabilen mikroorganizma enfeksiyonları ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ayrıca CH segmental tutulum yaptığından klinik ve radyolojik görüntüleme olarak apandisit, divertikülit, divertiküler kolit, iskemik kolit, lenfoma, endometriozis ve karsinoid tümör gibi tablolarla da karışabilmektedir

Tablo 2 İnflamatuvar Barsak Hastalığı Ayırıcı Tanısı

Enfeksiyonlar <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>E.coli 0157:H7</i> <i>Shigella spp</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Aeromonas hydrophilia</i> <i>Plesiomonas shigelloides</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Entamoeba histolitica</i> <i>Paracoccidiomycosis</i>	Fiziksel ajanlar Soliter Rektal Ülser Sendromu Radyasyon İlaç ilişkili <i>NSAİİ</i> <i>Ampisilin</i> <i>Allopurinol</i> <i>5-Fluorouracil</i> <i>Laksatifler</i> <i>Isoretinoin</i> <i>Altın</i> Endoskopik temizleme solüsyonları
İmmünolojik nedenler Graft versus host hastalığı Alerjik proktit Eozinofilik kolit İmmun yetmezlik sendromları	Sistemik Hastalıklarla ilişkili olanlar Vaskülitler Behçet Hastalığı Sarkoidoz
İskemi Mezenterik iskemi veya tromboz İlacın tetiklediği kolit (oral kontraseptif ajanlar, kokain) Mekanik tıkanıklığın proksimali	Diğer Diversiyon koliti Kollajenöz kolit Mikroskopik kolit Kolon kanseri Divertiküler Kolit , İBS

2.1.6 Tanı

İBH tanısı klinik bulgular, endoskopik ve histolojik veriler, laboratuvar ve diğer görüntüleme yöntemleri eşliğinde yapılmalıdır. Tanı için kolonun farklı segmentlerinden çoklu biyopsilerin alınması ve terminal ileum mukozasının değerlendirilmesi gereklidir [121].

2.1.6.1 Ülseratif Kolit Tanısı

ÜK tanısı klasik olarak klinik bulguları olan hastalarda yapılan kolonoskopi ve biyopsi sonuçları ile konulmaktadır. ÜK sadece kolonu tutan bir hastalık olup, endoskopik bulguları anal girimde başlar. Rektum her zaman hastalığa katılır ve hastalık proksimale uzanır. Tutulum kesintisiz ve çepeçevredir, hastalıklı alan içinde sağlam mukoza izlenmez.

Distalden proksimale doğru giderek azalan inflamasyon ÜK tanısını destekler [122]. Supozituar veya lavman kullananlarda rektal bölgenin korunması ve yamalı tarzda tutulum görülebilir [123]. Eritem, ödem, alışıldık damarsal yapının kaybı, mukozada granülarite, fragilite, ülserler, psödopolipler, haustrasyon kaybı ÜK'deki endoskopik bulgulardandır. Şiddetli hastalığı olanlarda tüm barsak kolonoskopisi perforasyon riskini arttırabileceğinden, bazen tanı için fleksibl sigmoidoskopi yeterli olacaktır. ÜK'de endoskopik skorum sistemi kullanılmaktadır [124]. Baron indeksi ÜK olgularını değerlendiren en eski indekslerdendir (Ek-5). Buna göre grade 0 normal mukoza, grade 1 ise remisyonda ÜK olarak kabul edilmektedir [125]. Rachmilewitz skorum sistemi daha yaygın olarak klinikte kullanılmaktadır (Ek-6). Ancak mukozal hasarın değerlendirilmesi parametresi zayıflık göstermektedir.

Patolojik alanlardan alınan biyopside kript abseleri, bezlerde atrofi, müsin salgılayan goblet hücrelerinde kayıp izlenir. Bu bulgular akut enfeksiyöz durumlarda da olabileceğinden tek başına tanı koydurucu değildir.

Direkt grafilerin İBH tanısına katkısı sınırlıdır. Haustralarda silinme, diffüz kolon dilatasyonu, toksik megakolon, mukozal polipoid lezyonlar, derin mukozal ülserler görülebilir. Toksik megakolon için, transvers kolon çapının 6 cm' den büyük olması tanı koydurucudur. Çift kontrastlı baryumlu kolon grafisi hafif hastalıkta normal olabilir, şiddetli hastalıkta ise toksik megakolona ilerlemeye neden olabileceğinden önerilmemektedir. Akut evrede spazma bağlı kolonda yer yer dolma defekti, konturlarda belirsizleşme, kolon kenarlarının bulanıklaşması, keskin çizgi halini kaybetmesine bağlı "tarak dişi" görünümü, derin ülserlere bağlı "yaka düğmesi" görünümü, uzunlamasına submukozal ülserasyona bağlı "çift ray" görünümü, kolon kıvrımlarının simetrik kalınlaşması ile "parmak basısı bulgusu" ve psödopolipler görülebilir. Kronik evrede ise haustral işaretlerin kaybı, kolon boyunda kısalma, lümende simetrik daralma ve rijiditeye bağlı "kurşun boru" görünümü, postinflamatuvar polipler ve ileumun hastalığa katıldığı durumlarda geniş ve rijit ileum görünümü "backwash ileit" izlenebilir.

ÜK'de, bilgisayarlı tomografi (BT)'de barsak duvarı kalınlaşması, ortalama 7.8 ± 1.9 mm [126], izlenir. BT, hastalık yaygınlığının değerlendirilmesi ve komplikasyonların araştırılması için kullanılır. ÜK'de erken evrede mukozal tutulum ön planda olduğu için magnetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyonları göstermede yetersiz kalmakta ve dolayısıyla rutin kullanımı söz konusu olmamaktadır.

2.1.6.2 Crohn Hastalığı Tanısı

CH tanısı klinik şüphe halinde yapılan endoskopik işlemler ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak konulur.

CH'da lezyonlar atlamalı olup, arada sağlam bölgeler bırakır. En sık ileoçekal bölge tutulur. İleal ve izole kolon tutulumu eşit sıklıktadır. En erken ve karakteristik bulgu aftöz ülserlerdir. Ülserler arasındaki mukoza normal, ödemli, eritemli, hiperplastik bazen de polipoid olabilir. Bu görünüme kaldırım taşı görüntüsü adı verilir. Luminal darlıklar, bu darlıkların proksimalinde fistül ağzı görülebilir. Fibrotik striktürler genellikle dar ve web şeklindeyken, inflamatuvar striktürler daha uzun olup, ülserli görünümündedir [125]. Kolon yerleşimli CH'de sıklıkla birlikte perianal CH izlenir. Bu nedenle perianal bölge de değerlendirilmelidir. Çekum ve ileoçekal valv eritemli, ülserli, deforme olabilir. İleoçekal valvdeki darlıklar endoskopun ileuma geçmesine engel olabilir. Luminal CH'nin şiddetini değerlendiren iki skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bunlar CH endoskopik şiddet indeksi (CDEIS) (Ek-7) ve CH basit endoskopik skorudur (SES-CD) (Ek-8).

CH'nda histopatolojik incelemede fokal veya yamalı tarzda inflamasyon, kriptlerin %10'undan fazlasında düzensizlik (distorsiyon, anormal dallanma ve kriptlerde kısalma şeklinde), kript sayısında azalma, kript apseleri, erozyon ve ülserler, Paneth hücre varlığı, villus düzensizliği, granülomlar, artmış intraepitelyal lenfosit sayısı (>15), pilorik gland metaplazisi gözlemlenebilir [127].

CH'de bir diğer tanı yöntemi kapsül endoskopisidir. Özellikle ince barsağın görüntülenmesinde yararlı olup, hastanın radyasyon almaması avantajıdır. Bunun yanı sıra pahalı bir teknik olduğundan ileokolonoskopi, BT enterografi ve ince barsak pasaj grafisinde bulgu saptanamayan ancak kuvvetle CH düşünülen hastalara kapsül endoskopisi yapılması önerilmektedir [128]. Radyolojik görüntüleme yöntemleri özellikle üst gastrointestinal sistemi değerlendirmede ve kolonoskopinin ulaşamadığı stenoz alanlarının gösterilmesinde önemlidir. Çift kontrastlı baryumlu kolon grafisi kolonoskopiye ek olarak yardımcıdır. Aftöz ülserler, post inflamatuvar polipler, kolonda granülamatöz kolite sekonder ülserler, kalınlaşmış mukozal alanlar arası boşluklara kontrast madde dolması ile oluşan “transvers çizgi” işareti, barsak lümenine paralel fistül traktları görülebilir. İnce barsak pasaj grafisi; ince barsak tutulumunu göstermede temel görüntüleme yöntemidir. İnce barsaktaki aftöz ülserler, mukozal kaldırım taşı manzarası, fistül ve apseler görülebilir. Stenoz olan hastalarda terminal ileumdan kontrastın geçişi sırasında “ip işareti”

görülebılır. Terminal ileumda ülser görünümü patognomoniktir. Tüm bu mukoza değışiklikleri manyetik rezonans enteroklizis yöntemi ile daha iyi görüntülenebilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) komplikasyonları göstermede ilk tercihtir, özellikle intraabdominal apse gösterilmesinde, barsak duvarı, çevre organlar, retroperiton ve mezenter görüntülemde yararlıdır.

CH’de inflamatuvar aktivitenin MRG ile değeriendirilmesi mümkündür. Pelvik MR, CH ve perianal tutulum şüphesi olan hastalarda standart görüntüleme olarak kullanılmaktadır. İBH’da aktif barsak inflamasyonunun MRG özellikleri; barsak duvarında kalınlaşma, barsak duvarı hiperintensitesi ve aşırı genişlemedir [129]. Lüminal darlıklar, mezenterik anormallikler ve fistülün tespitinde MRG enteroklizis, MRG enterografi kullanılabilir. MRG kolonografinin potansiyel ek faydası indetermine kolit (sınıflandırılmayan) olarak tanımlanan vakalarda ÜK ve CH arasındaki ayırıcı tanıda yardımcı olabilmektedir.

2.1.6.3 Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı Ayırıcı Tanısı

CH ve ÜK’ de kendi arasında tanı karmaşasına yol açabilmektedir (Tablo 3). Özellikle İBH tanılı %10-15 hastada kolon tutulumlu CH ile ÜK ayrımı net yapılamamaktadır. Endoskopi ve patolojik biyopsi sonuçları ile ayırım yapılmaya çalışılmaktadır [130].

Tablo 3 Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı Ayırıcı Tanısı

	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı
Gastrointestinal tutulum	Genellikle kolon	Tüm gastrointestinal sistem
Tutulum patterni	Diffüz	Segmental
İleum	Tutulum beklenmez (backwash ileitis hariç)	Çoğunlukla tutulur
Kolon	Sol kolon tutulumu daha sık	Sağ kolon tutulumu daha sık
Rektum	Daima tutulur	Tutulum beklenmez
Ülser	Yüzeyel	Aftöz,derin, lineer, konfluen
İnflamatuvar polip	Sık	Nadir
Devamlı olmayan, yama tarzında tutulum	Yok	Sık
Kaldırım taşı görünümü	Yok	Var
Derin Ülser	Yok (Fulminan kolit hariç)	Var
Fistül	Yok (Fulminan kolit hariç)	Var
Mukozal atrofi	Belirgin	Minimal
Makroskopik olarak kalınlaşmış bağırsak duvarı	Nadir	Karakteristik
Daralmış bağırsak duvarı	Nadir	Çok sık
Vasküler görünüm	Bulanıklaşmış veya kaybolmuş	Sıklıkla normal
Şiddetli kanama	Sık	Nadir
Mikroskopik transmural inflamasyon	Nadir	Karakteristik
Submukozal infiltrasyon	Nadir	Karakteristik
Submukozal kalınlaşma ve fibrozis	Yok	Sık
Fokal granüloma	Yok	Sık

2.1.7 Tedavi

İBH tedavisi genellikle ömür boyu sürer, bu nedenle kullanılan ilaçların olumlu etkilerinin yanında istenmeyen etkileri ve yan etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Kullanılacak ilaçlar hastalığın tutulum alanı ve şiddetine göre belirlenir.

2.1.7.1 5-Aminosalisilik asit

5-Aminosalisilat (5-ASA) grubu ilaçlar sulfasalazin, mesalazin, olsalazin ve balsalaziddir. Ülkemizde mesalazin ve sulfasalazin bulunmaktadır. Hafif ve orta aktiviteli ÜK ve CH medikal tedavisinde ve remisyonun devamının sağlanmasında uzun yıllardır kullanılan etkili tedavi ajanıdır [131, 132]. 5-ASA oral olarak alınınca jejunumdan emilmekte ve distal ince barsak ve kolon tutulumu olan hastalarda etkinliği sınırlı olmaktadır. Sulfasalazin; oral alımı sonrası kolona geçer, kolonda bakteriyel kökenli azoredüktaz enzimi ile sülfapiridin ve 5-ASA'ya parçalanır ve bu şekilde kolonda etkili olur. Meselamin, 5-ASA' nın akrilik reçineler ya da etilselüloz mikrogranülleri ile kaplanmasıyla oluşur ve distal ince barsağa ve kolona ulaşır. Mesalazinin fitil, lavman ve köpük şeklinde lokal formları mevcuttur. Fitil formu rektumda etkilidir, köpük ve lavman sol kolonun büyük bir kısmına etki eder.

5-ASA'nın anti-inflamatuvar ve immünsupresan etkisi bulunmaktadır. Lökotrien-B4 inhibisyonu ve kemotaksisin engellenmesi, fagositozun bozulması, IL-1 oluşumunun azaltılması, NF-κB ve TNF-α'nın azaltılması ve serbest oksijen radikallerinin temizlemesi lokal etkisidir. Ayrıca lenfosit DNA sentezini inhibe ettiği, T hücre proliferasyonunu, aktivasyonunu ve diferansiyasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.

Mesalazinin hafif şiddetli CH indüksiyon tedavisinde etkinliği tartışmalı olmasına rağmen 3-5 gr/gün 5-ASA hafif ve orta derecede ÜK ve CH kontrolünde kullanılmaktadır [133, 134]. Hafif-orta dereceli aktif, distal veya sol kolon tutulumlu ÜK için başlangıç tedavisi olarak topikal ve oral tedavi kombine olarak kullanılabilir.

Bulantı, kusma, artralji, baş ağrısı, ateş sık görülen yan etkileridir. Yan etkiler doz bağımlıdır. Kemik iliği supresyonu meydana gelebilir. Daha az görülen yan etkiler; anemi, hemoliz, epidermolizis, pankreatit, akciğer fibrozisi, perikardit, nefrotik sendrom, intersitisyel nefrit ve sperm hareketlerinde bozulmadır.

2.1.7.2 Glukokortikosteroidler

Orta ağır aktiviteli ÜK ve CH'de remisyonun sağlanması için kullanılan ana ilaçlardan biridir. Remisyon indüksiyonunda etkilidirler ancak idame tedavide yan etkilerinden dolayı sürekli kullanımı mümkün değildir.

Vasküler permeabilityi azaltırlar, nötrofil infiltrasyonunu ve vazodilatasyonu inhibe ederler. İnflamatuvar sitokinlerin ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin üretimini ve etkisini engellerler. Steroidler lökotrien B4 ve prostaglandin E2 gibi proinflamatuvar araziidonik asit metabolitlerinin oluşumunu baskılayıp ayrıca T hücre proliferasyonunu engellerler [135].

Konvansiyonel kortikosteroid kullanımına prednizolon 40-60 mg/gün, metilprednizolon 32-48 mg/gün dozunda başlanarak, 14 gün içinde remisyon sağlandıktan sonra haftada bir 4-5 mg/gün doz azaltılarak kesilir [136]. Budesonid sistemik yan etkileri az olan, topikal etkili kortikosteroiddir. Oral olarak alınır ve mukozal inflamasyonu baskılar. Günlük kullanım dozu ortalama 9 mg/ gündür. Karaciğerde büyük kısmı metabolize edildiği için sistemik yan etkileri diğer oral kortikosteroid preparatlarına göre belirgin azdır. Etkinliği konvansiyonel steroidden daha iyi değildir, tedavi süresinin 24 hafta ile sınırlandırılması ilk 12 hafta sonrasında dozun azaltılarak kesilmesi yan etki maruziyetini azaltacaktır [136].

Başlıca yan etkiler; Cushingoid görünüm (aydede yüzü, strialar vb.), akne, hipertansiyon, osteoporoz, enfeksiyonlara yatkınlık, diyabet, latent tüberküloz aktivasyonu, nöropati, miyopati, avasküler kemik nekrozu, davranış değişiklikleri ve psikozdur.

Herpes simplex keratiti, sistemik fungal enfeksiyonlar, varicella enfeksiyonu, kontrolsüz diyabetes mellitusta kullanılmamalıdır. Osteoporozu olan hastalarda ve daha önce osteoporotik fraktürü olanlarda kullanılmasına hastaya göre karar verilmelidir.

2.1.7.3 Pürin Analogları

Azatioprin (AZA) ve 6-merkaptopürin (6-MP) bu gruptadır. AZA ve 6-MP metabolizması sonucu 6-tiyoguanin ortaya çıkar. Bu molekül hücresel nükleik asitlere bağlanarak nükleotid ve protein sentezini inhibe eder ve lenfosit proliferasyonu baskılanır. T lenfosit apoptozunu da arttırırlar [137, 138].

Tiopürinlerin sitotoksik etki gösterebilmeleri için hipoksantin guanin fosforibozil transferaz (HGPRT) enzimi ile aktive olmaları gerekmektedir.

AZA steroid bağımlı ÜK tedavisinde ve CH remisyonun idamesinde kullanılabilir. Tedavi dozu AZA için 2-2.5 mg/kg/gün; 6-MP içinse, 0.25-0.5 mg/kg/gün dozundan yanıtı göre 1-1.5 mg/kg/gündür.

Bulantı, kusma, dispepsi, iştahsızlık, artralji, döküntü, ateş gibi yan etkiler görülebilir. Doza bağımlı yan etkilerinden en önemlisi kemik iliği supresyonudur, bunun yanında karaciğer toksisitesi, kolestatik hepatit de gelişebilir. AZA kullanımı lenfoma ve melanoma dışı cilt kanseri gelişim riskini arttırmaktadır [139, 140].

2.1.7.4 Metotreksat

Metotreksat (MTX) folik asidin yapısal analogudur. Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder ve redükte olamayan dihidrofolat hücre içinde birikir. Hücre için toksik olan dihidrofolat ve okside türevleri birikimi hücreye zarar verir. Bu ilaçla proinflatuar sitokinler inhibe edilir ve IL-2 reseptörüne bağlanması engellenir. Ayrıca IL6 ve IL8' in de güçlü bir inhibitörüdür.

MTX genellikle AZA'nın yan etki nedeniyle kullanılmadığı durumlarda kullanılır. Parenteral MTX (haftada bir 25 mg intramusküler) remisyon indüksiyonu açısından etkilidir [141]. Ancak oral formunun etkinliği yetersizdir.

Doza bağımlı olarak gastrointestinal sistemde mukozit gelişebilir. Ayrıca uzun süreli kullanımında karaciğerde fibroz ve siroza, akciğerde interstisyel fibrozis tablosuna ve yüksek dozlarda nefrotoksositeye neden olabilmektedir. Pansitopeni, fotosensitivite ve cilt döküntüleri diğer yan etkileridir. MTX kullanan hastalara rutin olarak 1 mg/gün folik asit verilmelidir.

2.1.7.5 Siklosporin ve Takrolimus

Siklosporin ve Takrolimus steroide refrakter ÜK vakalarında ve takrolimus perianal fistülizan CH'de kullanılabilir [142, 143].

IL-2 ve IFN- γ olmak üzere proinflatuar sitokinler üzerinde inhibitör etkisi vardır. Esas olarak T-hücre bağımlı hücresel immüniteyi baskılamaktadır.

Her iki ajan da nefrotoksiktir. Siklosporin kullanımı sonrası en sık görülen yan etkiler; parestezi, hipertansiyon, renal yetmezlik, enfeksiyon, gingival hiperplazi, hipertrikozis ve konvülzyonlardır.

2.1.7.6 Biyolojik Ajanlar

2.1.7.6.1 İnflksimab

İnflksimab %20 fare %80 insan kaynaklı kimerik bir immunglobulindir, yarı ömrü 7.7-9.5 gündür [144]. İnflksimab, TNF- α 'ya bağlanarak bunun hücre reseptörleriyle etkileşimini engellemektedir. Bu yolla IL-6 ve diğer proinflamatuvar sitokinleri sentezi ve lökosit göçü azalmaktadır.

İndüksiyon tedavisinde 0, 2, 6. haftalarda 5 mg/kg IV infüzyon, idame tedavisinde iki ayda bir 5 mg/kg IV olarak uygulanır. İnflksimab tam doz steroid ve immusupresif tedaviye yanıt alınamayan veya o tedavileri tolere edemeyen hastalarda kullanılmaktadır. Bu tedavi ile hastaların üçte ikisinde remisyon sağlanmaktadır. Refrakter fistülizan CH'de steroid ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır. Perianal fistülü olan hastalarda 5 mg/kg 0-2 ve 6. haftalarda kullanımı ile %55 oranında fistülde iyileşme sağlanmıştır [145, 146].

Anti-TNF- α kullanımıyla, latent tüberkulozun aktivasyonu, diğer bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyon riskinde artış beklenir [147]. Lenfoma ve non-melanom deri kanseri riski artmıştır [148]. Otoimmün hastalıkları tetikleyebilir; lupus benzeri sendrom, vaskülitik sendromlar ve psöriazis benzeri cilt lezyonları ortaya çıkabilir. Demiyelizasyon semptomları ortaya çıktığında kullanılması kontrendikedir [149]. Anti-TNF- α kullanımı kalp yetersizliğini kötüleştirir [150]. NYHA 3-4 olan kişilerde kullanılması kontrendikedir.

2.1.7.6.2 Adalimumab

TNF-a'ya karşı geliştirilmiş humanize rekombinant insan immunoglobulin G1 monoklonal antikorudur.

İnflksimab gibi, steroid dirençli veya steroid bağımlı CH ve ÜK hastalarında kullanılır. Bununla birlikte infliximab tedavisini tolere edemeyen hastalara kullanılmaktadır. Fistülizan tip Crohn hastalığında özellikle de perianal fistüllerin tedavisinde yararı kanıtlanmıştır [151]. Ülseratif kolitli hastalarda da inflksimab benzeri etkileri vardır.

Adalimumab subkutan olarak, başlangıçta 160 mg, iki hafta sonra 80 mg olarak uygulanır ve daha sonra iki haftada bir 40 mg olarak idame tedavisine geçilir.

2.1.7.6.3 Certolizumab Pegol

Certolizumab pegol, insan kaynaklı anti-TNF- α monoklonal antikorunun Fab kısmıdır. İn vitro çalışmalarda adalimumab ve infliksimaba göre daha yüksek afiniteye TNF'ye bağlanır. 0, 2, 4. haftalarda 400 mg indüksiyon sonrasında idame için ayda bir 200 mg subkutan olarak uygulanır.

CH'de hem remisyon indüksiyonunda hem de remisyon idamesinde başarılı bulunmuştur [152]. Ülkemizde CH tedavisinde endikasyonu yoktur.

2.1.7.6.4 Yeni Tedaviler

İBH tedavisinde umut verici yeni ajanlar denenmektedir. Golimumab, insan TNF- α blokörüdür. Solubl ve transmembran TNF- α 'ya bağlanır. ÜK'de etkin olduğu gösterilmiştir [153]. İntegrin reseptörlerinden alfa4 beta7'yi bloke ederek çalışan vedolizumab, aktif orta-ağır şiddetli fistülizan olmayan CH'de anti-TNF tedaviye alternatif olarak kullanılabilir [154, 155]. Alfa4 integrine karşı olan humanize monoklonal antikor natalizumab, JC virüsü ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati gelişme riskini arttırdığından günümüzde kısıtlanmış olarak kullanılabilen bir ajandır [156]. İnsan IgG1k monoklonal antikor Ustekinumab, IL-12 ve IL-23 biyolojik aktivitesini inhibe eder. Konvansiyonel tedaviye dirençli orta-ağır şiddetli CH'da kullanılması onaylanmıştır [157]. Tocilizumab, Tofacitinib, Alicoforsen üzerinde çalışılan diğer ajanlardandır [70, 158, 159].

2.1.7.7 Deneyisel Tedaviler

İBH tedavisinde mevcut tedaviler dışında etkinliği araştırılmış ilaçlardan biri probiyotik ajanlardır. Bu konuda çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte, bazı çalışmalarda özellikle ÜK hastalarında standart tedaviye eklenmesi ile hastalık şiddetini azalttığı belirtilirken [160], probiyotiklerin yararı olmadığına dair yayınlarda mevcuttur [161]; CH'de ise faydası gösterilememiştir [162].

Bir diğer denenen ajan imidazol grubu (metronidazol, ornidazol) antibiyotiklerdir. CH tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda metronidazol kullanımının hastalık aktivite indeksini ve CRP seviyelerini daha erken düşürdüğü ancak toplamda remisyona girme süresinde anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir [163]; ÜK hastalarında ise plasebo ile imidazol grubu antibiyotikler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır [164]. Nikotin bantları da tedavide denenmiş, özellikle ÜK hastalarında klinik iyileşmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir [165]. Bir diğer

denenen ajan nitrik oksit sentaz inhibitörüdür; bu ajanın toksik megakolon gelişen hastalarda başarılı bir şekilde kullanılabileceği belirtilmektedir [166].

2.2 SİTOMEGALOVİRUS (CMV)

CMV ilk olarak 1956 yılında ölen iki infantın tükürük bezi ve böbrek hücre kültüründe izole edilmiştir. Tükürük bezi virüsü terimi kullanıldıktan sonra ilk olarak Weller ve arkadaşları tarafından 1960 yılında sitomegalovirüs terimi benimsenmiştir [167]. İmmunkompetent kişilerde nadir hastalık gelişirse de, solid organ veya hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılmış, HIV ile enfekte veya immunomodülatuar tedavi alan immunkompromize bireylerde hastalık geliştiren major patojenlerden biridir.

2.2.1 Mikrobiyoloji ve Epidemiyoloji

CMV veya İnsan Herpesvirus 5 (HHV-5), Herpesviridae ailesi içerisinde yer alan bir DNA virüsüdür. Bu aile içerisinde ayrıca Herpes simplex virüs tip 1 ve 2, Varicella-zoster virüs, Epstein-Barr virüs, ve HHV-6, 7 ve 8 bulunur. Beta-herpesvirus subfamilyasının bir üyesidir. CMV, 200 nm'lik çapı ile en büyük insan viral patojenleri arasında yer almaktadır. CMV virionu 200 proteini kodlayan çift sarmallı, düz DNA'ya sahiptir. Bu DNA protein bir tegument ve lipid zarf ile çevrelenmiştir. Tegument düzenleyici role sahip anahtar proteinleri içerir. Protein pp65 bu proteinlerden biridir ve tüm virion proteinlerin %15'ini oluşturur [167, 168]. Lipid zarf, virüsü lipid çözücüler, düşük pH, ısı ve ultraviyole ışınlarına karşı duyarlı hale getirir. CMV'nin geniş bir selüler tropizm spektrumu vardır; dendritik, endotelial, epitelyal, fibroblast ve monosit/makrofajlar dahil pek çok hücre tipini infekte edebilir [167].

Gelişmekte olan ülkelerde erişkinlerde seroprevalansı yaklaşık %40-100 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde, Afyon bölgesinden yapılan bir çalışmada CMV IgG seropozitifliği %92.6 olarak bulunmuştur [169].

2.2.2 Patofizyoloji

İnsanların çoğu hayatın bir döneminde CMV ile enfekte olur. Primer infeksiyon yaşam boyu süren aralıklı reaktivasyonlarla giden latent bir infeksiyona neden olur. Viral latens myeloid progenitor hücrelerde, monositlerde, makrofajlarda ve dendritik hücrelerde gerçekleşir.

Hücresel immunité CMV enfeksiyonunu kontrol etmede en önemli faktördür. Bu nedenle, virüs reaktivasyonuna neden durumlar arasında sistemik immunsupresyon önemlidir. En iyi bilinen risk faktörleri AIDS, solid organ veya kemik iliğı transplantasyonudur.

CMV enfeksiyonu nükleer faktör kappa B (NFkB)'nin aktivasyonuna yol açar ve bunun nükleusa translokasyonunu, sitokinlerin, kemokinlerin ve hücre adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır. IFN gamma gibi farklı proinflamatuvar sitokinlerin aktive olduğı benzer mekanizmalar İBH'da da bulunur. Bu mekanizmalar nükleer transkripsiyon faktörleri, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivasyonu ile regüle edilir [170].

CMV in vitro ve in vivo sitopatik etki yaptığından litik bir virusdur. Patolojik olarak en önemli özelliğı inklüzyon cisimciğı içeren büyümüş hücrelerdir. Bu hücreler mikroskopik olarak baykuş gözü olarak tanımlanır. Bununla birlikte infekte organlarda histolojik bulgular minimal veya hiç olmayabilir [170, 171]. CMV enfeksiyonu; klinik semptomlardan bağımsız olarak, viral antijenlerin veya nükleik asidin herhangi bir vücut sıvısı ya da dokuda tespit edilmesi olarak tanımlanır. CMV hastalığı ise, CMV enfeksiyonu kanıtı ile birlikte CMV'ye atfedilebilir semptom ve bulguların varlığıdır. Yalnızca bir viral sendrom olarak görülebileceğı gibi (ateş, halsizlik, lökopeni, nötropeni, atipik lenfositoz, trombositopeni), dokuya invaze hastalık olarak da görülebilir. CMV'ye bağılı pnömoni, retinit, kolit, ensefalit, Gullian-Barre sendromu, nefrit gelişebilir.

İmmünkompetan bireylerde gastrointestinal tutulum nadirdir, immünsuprese bireylerde gastrointestinal kanalda en sık tutulum özofagus ve kolonda görülür. CMV koliti immünsuprese hastalarda hemen daima latent CMV enfeksiyonunun reaktivasyonu sonucunda oluşurken, immünkompetent kişilerde sıklıkla primer CMV enfeksiyonuna eşlik eder. Ateş, halsizlik, kilo kaybı, karın ağrısı, kanlı diyare şeklinde ortaya çıkabilir. Kolonoskopik değerlendirmede yamalı eritem, ödemli mukoza, mikroerozyonlar, derin ülserler ve psödotümör görünimleri bulunabilir [172]. Bulgular psödomembranöz enterokolit, iskemik kolit ve ülseratif koliti taklit eder. CMV koliti immünkompetan bireylerde çok nadir olarak gözlemlenen bir klinik tablodur ve genellikle vaka raporları düzeyinde bildirilmiştir [173]. İmmünsuprese hastalarda HIV enfeksiyonu, allojenik KİT ve solid organ transplantasyonunda,

kollajen doku hastalıklarında, inflamatuvar barsak hastalıklarında CMV koliti iyi tanımlanmış bir komplikasyondur.

CMV, inflame hasarlanmış dokuda proliferen olan endoteliyal hücrelerinde reenfeksiyonu için eğilim oluşturur. Kolonik mukozal hasar ve inflamasyonun varlığı CMV ile enfekte makrofajların hasarlı kolona göçünü uyarıyor olabilir. ÜK'li hastaların kolorektal mukozasında CMV varlığı, orta-şiddetli İBH'de: %21-34, steroid refrakter İBH'de: %33-36 olarak bildirilmiştir [14, 15, 171].

2.2.3 Tanı

2.2.3.1 Endoskopi ve Histopatoloji

CMV kolitinde yama tarzında eritem, eksuda, mikroerozyonlar, diffüz ödematöz mukoza, multipl mukozal erozyonlar, derin ülserler, psödopolipler izlenebilir. Olguların yaklaşık %30'unda yalnızca sağ kolon etkilenir. Bu durumda fleksibl sigmoidoskopik değerlendirme ve bu bölgeden alınan biyopsiler yetersiz olabilir [171].

Geleneksel hematoksilin-eozin (H&E) boyamada sitomegalik hücreler, büyük eozinofilik intranükleer inklüzyonlar ile bazen bunun etrafında halo ve küçük sitoplazmik inklüzyonlar bulunabilir. Bu inklüzyonlar, hücre preparatlarında, kolonik örneklerde veya viral kültürlerde tespit edilebilir ve varlıkları histolojik olarak tanı koydurucudur. CMV koliti tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Sensitivitesi % 23.2 iken spesifitesi %100'dür [19]. Patologların büyük zaman ve efor harcamaları gerekmektedir. İmmünohistokimya boyama ile histolojinin duyarlılığı artırılabilir.

2.2.3.2 Seroloji

Antikor düzey değişikliklerine bakılır. Kompleman fiksasyon, ELISA, lateks agglütinasyon, radioimmunoassay ve indirekt hemagglütinasyon ölçümleri ile antikor düzey tayini yapılabilir [174].

CMV-spesifik IgM antikorları semptomların gelişiminden sonra iki hafta içerisinde saptanabilir hale gelir ve sonrasında 4-6 ay arasında pozitif olarak kalabilir. Dolayısıyla akut enfeksiyon tanısında CMV-spesifik Ig M pozitifliğinin tek başına kullanılması yanıltıcı olabilir. CMV-spesifik IgG antikorları genellikle semptomların gelişiminden sonra 2-3 haftaya kadar serumda saptanamaz. Serolojik

tetikler CMV maruziyeti açısından fikir verir ve özellikle immünsupresif hastalarda reaktivasyon açısından dikkatli olunmasını sağlar. CMV koliti tanısında sensitivitesi %63.7, spesifitesi %99.5 olarak bildirilmiştir [19].

2.2.3.3 Kültür

CMV, kan, idrar, boğaz, serebrospinal sıvı, bronşial lavaj örnekleri ve biyopsi spesimenleri gibi pek çok örnekten izole edilerek insan fibroblast kültürlerinde üretilebilir. CMV'nin hücre kültürlerinde yavaş bir gelişim paterni göstermesi nedeniyle kültürler hızlı tanıda kullanışsızdır [174]. Ayrıca CMV'nin kültürde saptanması virüs varlığını doğrular; ama aktif hastalığı göstermez. CMV, akut CMV enfeksiyonundan sonra birkaç ay daha idrar ve boğaz sekresyonuyla atılabilir ve buralardan izole edilebilir. CMV koliti tanısında sensitivitesi %42.6, spesifitesi %99.8 olarak bildirilmiştir [19]. Bu nedenlerle kültür çok nadiren kullanılmaktadır.

“Shell Vial” Kültürü: CMV, “shell vial” kültüründe klasik kültürlerdeki sitopatik etkilerinin görülmesi beklenmeden saptanabilir. Klinik örnekler santrifüj edildikten sonra hücre katmanları üzerine eklenir ve bu katmanlardaki monoklonal antikorlar CMV varlığında hücrelere bağlanır. Klinik örneğin laboratuvara gelişinden 1-2 gün sonrasında sonuca ulaşılır. Örnek transportundaki gecikme duyarlılığını belirgin olarak düşürür. CMV koliti tanısında sensitivitesi %42.8, spesifitesi %98.4 olarak bildirilmiştir [19].

2.2.3.4 CMV pp65 antijeni

Bu teknikte polimorfonükleer lökositlerdeki CMV pp65 proteinlerine karşı monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Pozitif boyanan hücrelerin total hücre sayılarına oranına bakılarak sonuç verilir. Sonuçlar 24 saatte elde edilmektedir. Örneklerin transportu ve çalışılmasında sürenin özellikle 6 saati geçmesi durumunda duyarlılığı belirgin olarak düşer. Antijenemi seviyesi ile viremi arasında korelasyon bulunmaktadır [175]. CMV koliti tanısında sensitivitesi %83.7, spesifitesi %96.3 olarak bildirilmiştir [19].

2.2.3.5 Moleküler Testler

Moleküler amplifikasyon ölçümleri hızlı, duyarlılığı yüksek ve güvenilir yöntemlerdir. CMV DNA, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile serumda, kolonik dokuda ya da gaitada saptanabilir.

Serumda CMV DNA PCR pozitifliği, aktif hastalığı değil CMV enfeksiyonu varlığını işaret eder. CMV koliti tanısında kanda PCR sensitivitesi %65-100; spesifitesi %40-92, kolonda PCR sensitivitesi %92-96, spesifitesi %93-98.7 olarak bildirilmiştir [176]. Bir çok çalışma CMV viral yükü ile CMV hastalığı arasında korelasyon saptamıştır. Ancak bu yöntemdeki sorun standardizasyonun ve bir eşik değerin (cut-off değerinin) olmamasıdır. Transplantasyon yapılmış hastalarda CMV hastalığını öngören viral yükün 4000-10000 kopya/ml olarak bildirildiği çalışmalar bulunmaktadır [177, 178]. İBH’da CMV koliti için cut-off değeri belirsizdir. Klinik klavuzlar İBH’de CMV koliti taramasında kolonik dokuda PCR ya da immunhistokimya çalışılmasını önermektedir [179].

Tablo 4 İBH’de CMV enfeksiyonu tanı yöntemleri [180]

Test	Avantajları	Dezavantajları	Sensitivite	Spesifite
Seroloji	Hızlı, kantitatif	İntestinal hastalık kanıtı vermez	%98-100	%96-99
Antijenemi	Hızlı kantitatif	İntestinal hastalık kanıtı vermez	%60-100	%83-100
Serum PCR	Hızlı kantitatif	İntestinal hastalık kanıtı vermez	%65-100	%40-94
H&E histoloji (altın standart)	Spesifik intestinal hastalık kanıtı	Yavaş, düşük sensitiviteli	%10-87	%92-100
Histoloji ile IHC	Spesifik intestinal hastalık kanıtı	Yavaş	%93	%92-100
Doku PCR	Kantitatif	Cut-off noktası belirsiz, klinik önemi belirsiz	%65-100	%40-100
Gaita PCR	Kantitatif	Pahalı	%83	%93
Viral kültür	Çok spesifik	Çok yavaş	%45-78	%89-100
Hızlı Vial kültür	Çok spesifik	Pahalı	%68-100	%89-100

2.2.4 Tedavi

İmmünkompetent hastalarda CMV koliti antivirallerle tedavi edilmelidir. Tedavinin süresi değişik olmakla birlikte 2-3 haftalık indüksiyon tedavisinden sonra hastanın durumuna göre 2-4 hafta devam edilebilir. Tedavinin süresi genel olarak 21 gündür. Bu tedavinin süresi, sıklıkla antijen testine veya PCR’a göre ayarlanır. İlk seçilecek antiviral ilaç olan gansiklovirin indüksiyon dozu, 2-3 hafta süreyle, intravenöz olarak 5 mg/kg günde iki kezdir. Daha sonra günde bir kez ile tedaviye devam edilir. Kemik iliği supresyonu görülebilir. Gansiklovire direnç veya intolerans olduğunda alternatif olarak foskarnet kullanılabilir. Diğer etkili antiviraller ise valgansiklovir ile sidofoviridir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu; 2006-2016 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina ve Cebeci Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran; klinik, endoskopik, histolojik ve radyolojik verilerine göre Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı tanısı almış 1152 hastadan oluşmaktadır. Alevlenmiş İBH düşünülp kanda CMV DNA PCR bakılmış ÜK ve CH hastalarının Avicenna kayıtları incelenmiştir.

Kanda CMV DNA'nın gerçek zamanlı kantitatif PCR ile pozitif olarak yorumlandığı 42 kopya/ml ve üzeri CMV enfeksiyonu (CMV viremsi) olarak değerlendirilmiştir. CMV viremsi saptanmış hastalardan biyopsi örneklerinde H&E boyama ile inklüzyon cisimciği gösterilmiş ya da immünohistokimya ile CMV varlığı gösterilmiş hastalar CMV koliti olarak tanımlanmıştır. CMV koliti olan ve olmayan hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri karşılaştırmak ve CMV koliti için potansiyel risk faktörlerini tanımlamak adına, CMV koliti olan 26 hasta, CMV koliti olmayan 258 hasta ile karşılaştırılmıştır.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık tipi (ÜK veya CH), hastalık tutulumu (ÜK için: pankolit, ekstensif tip, sol tip, distal tip, proktit; CH için: ileokolit, ileit), ilk tanı yaşı, hastalık tanısıyla çalışmaya dahil edilen zaman arasındaki süre, İBH spesifik tedavileri (metilprednizolon, azatiopürin, Anti TNF- α infliksimab ve adalimumab), ek komorbid hastalık varlığı ve İBH alevlenmesi veya CMV enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatırılmışsa hospitalizasyon süresi değerlendirilmiştir. CMV koliti olan ve olmayan tüm hastaların C reaktif protein (CRP), hemoglobin düzeyi, lökosit ve lenfosit sayısı kaydedilmiştir.

Kanda CMV DNA PCR'a bakılarak, CMV koliti ve kolektomi-exitus klinik sonuçlarını öngörmek için cut-off değerleri belirlenmiş ve diğer çalışmalarda riskli bulunan 1000 ve 2000 kopya/ml ayrıca cut-off alınarak değerlendirilmiştir.

Klinik, kolektomi veya exitus ile sonuçlanmış İBH'lı hastaların bu sonuca katkıda bulunabilecek komorbiditeleri değerlendirilmiştir. Komorbidite faktörleri yaş, hastalık süresi, ek hastalık varlığı, sigara, tromboz öyküsü ve İBH spesifik tedaviler olarak belirlenmiştir.

3.1 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Tüm analizler SPSS 11.5 programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca(minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise sayı (yüzde) kullanılmıştır. Nicel bir değişken bakımından iki grup arasında istatistiksel fark olup olmadığına bakılmak istendiğinde normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student-t testi, sağlanmıyorsa Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki nitel değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup olmadığına bakılmak istendiğinde Ki-Kare testi kullanılmıştır. Nicel bir değişken için en uygun kesim noktasını bulmak için ise ROC analizi uygulanmıştır. Nitel bir değişken için bağımsız değişkenlerin risk faktörü olup olmadığı araştırılmak istendiğinde Lojistik Regresyon kullanılmıştır.

4. BULGULAR

2006-2016 yılları arasında AÜTF gastroenteroloji polikliniği ve kliniğine İBH alevlenmesi nedeniyle başvurmuş 1154 hasta saptanmıştır. Bu hastaların 141'inde başvuru anında CMV DNA PCR >42 kopya/ml'dir. 26 hastada ise histopatoloji ve/veya İHC ile dokuda CMV gösterilmiştir ve bu hastalar CMV koliti tanısı almıştır. Son 10 yılda AÜTF gastroenteroloji kliniğinde İBH alevlenmesi gösteren hastalar arasında CMV enfeksiyonu prevalansı %12,2; CMV koliti prevalansı ise %2,25'tir.

İBH alevlenmesi göstermiş 1154 hastanın ; 721 (%62.5)'i ÜK, 433 (%37.5)'ü CH'dir. ÜK'li hastaların 122 (%16.9) 'sinde CMV viremisi gösterilmiş olup, 23 (%3.19)'ü histopatoloji ± İHC ile CMV koliti tanısı almıştır. CH'li hastaların 19 (%4,38)'unda CMV viremisi olup, 3 (%0,69) 'ünde CMV koliti mevcuttur.

Tablo 5 İBH'de Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu ve koliti prevalansı

	CMV enfeksiyonu	CMV enfeksiyonu prevalansı (%)	CMV koliti	CMV koliti prevalansı (%)
İBH (n:1154)	141	% 12,2	26	%2,25
ÜK (n:721)	122	%16,9	23	% 3,19
CH (n:433)	19	%4,3	3	%0,69

CMV koliti olan 26 hastanın 23'ü ÜK, 3'ü CH'idi.

CMV koliti olan 26 hastanın 18'i erkek (%69.2), 8'i kadın (%30.8) idi.

CMV koliti olan hastaların yaşı, ortalama $\pm$ ss ve ortanca (min-maks) değerleri sırasıyla 46.33 $\pm$ 15.87 ve 44.44(17.76–77.16) idi. ÜK'li hastaların ortalama yaşı 44.6 yıl, CH'li hastaların ortalama yaşı 59.4 yıldır.

CMV koliti olup ÜK olan 23 hastanın 13'ü pankolit (%56.5), 1'i ekstensif tip (%4.3), 5'i sol tip (%21.7) ve 4'ü distal tipti (%17.4). CMV koliti olan 3 CH'nin tamamı ileokolitti (%100).

İBH tanısı aldıktan CMV koliti saptanana kadar geçen süreye bakıldığında ortalama $\pm$ ss ve ortanca(min-maks) değerleri sırasıyla 3.47 $\pm$ 5.10 ve 0.76(0.00–19.73) yıl olarak bulundu. ÜK'li hastaların CMV koliti tanısı alana kadar geçen hastalık süresi ortalama 47.2 ay, CH'li hastalarda ise 4.8 aydır.

CMV koliti saptanan hastaların tamamı 5-ASA, 19'u metilprednizolon, 16'sı AZA, 4'ü anti-TNF, 2'si CSA almaktaydı.

CMV koliti olan hastaların tamamı hospitalize edilmiş ve hospitalizasyon süresi, ortalama $\pm$ ss, ortanca(min-maks) değerleri 31.6 $\pm$ 20.3, 25.5(5.0-92.0) olarak bulunmuştur.

CMV koliti olan hastaların 22'si anti-viral tedavi olarak gansiklovir IV tedavisi alırken, 4'ü tedavi almamıştır.

4 hasta CMV koliti nedeniyle kolektomiye gitmiş olup, 3 hasta ex olmuştur. Ex olan hastalardan 1'i CMV koliti nedeniyle kolektomi sonrası ex olmuştur.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6 CMV koliti olan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta	Yaş/Cinsiyet	Hastalık tipi (ÜK/CH)	Hastalık Yaşı (ay)	Hastalık Tutulumu	Medikal Tedavisi	CMV DNA PCR (kopya/ml)	H&E	İHC (biyopsi)	Hospitalizasyon Süresi (gün)	Antiviral Tedavi (Evet/Hayır)	Klinik Sonuç
1	30/E	ÜK	4,2	pankolit	5-ASA+S+AZA	3258	pozitif	Pozitif	34	Evet	Takipsiz
2	28/K	ÜK	1,7	sol tip	5-ASA+S+AZA	7356	pozitif	Pozitif	64	Evet	Kısmi Yanıt
3	30/E	ÜK	5	pankolit	5-ASA+S+CSA	18945480	pozitif	Pozitif	27	Evet	Kolektomi
4	56/E	ÜK	1,5	pankolit	5-ASA+AZA+IFX	4038	pozitif	Pozitif	92	Evet	Exitus
5	50/K	ÜK	47,2	pankolit	5-ASA	878	pozitif	Pozitif	30	Evet	Remisyon
6	- /E	ÜK	-	pankolit	5-ASA+S+AZA	-	pozitif	Pozitif	25	Evet	Remisyon
7	58/E	ÜK	240	pankolit	5-ASA+S+AZA	2727	-	Pozitif	26	Evet	Kolektomi
8	38/E	ÜK	1.3	pankolit	5-ASA+S+AZA+CSA	7071	-	Pozitif	54	Evet	Kısmi Yanıt
9	54/E	ÜK	16,5	ekstensif	5-ASA+S+AZA+IFX	2297	-	Pozitif	40	Evet	Remisyon
10	74/E	ÜK	120,8	sol tip	5-ASA	625	-	Pozitif	20	Evet	Remisyon
11	67/E	ÜK	116,4	sol tip	5-ASA+S+AZA	182	pozitif	negatif	29	Evet	Remisyon
12	44/E	ÜK	4,7	sol tip	5-ASA+S+AZA	420	pozitif	Pozitif	52	Evet	Remisyon
13	54/E	ÜK	34,9	pankolit	5-ASA+S+AZA	188	pozitif	negatif	18	Evet	Kısmi Yanıt
14	55/E	ÜK	17,9	distal tip	5-ASA+S+AZA	765	pozitif	Pozitif	18	Evet	Remisyon
15	66/E	CH	9,2	ileokolit	5-ASA+S+AZA	13348	pozitif	Pozitif	55	Evet	Exitus
16	37/K	CH	4,2	ileokolit	5-ASA	796	-	Pozitif	40	Evet	Exitus
17	64/K	ÜK	110,2	sol tip	5-ASA+S+AZA	78	pozitif	Pozitif	11	Hayır	Remisyon
18	46/K	ÜK	131,4	pankolit	5-ASA+S+AZA	87	pozitif	Pozitif	14	Evet	Kolektomi
19	34/E	ÜK	13,5	pankolit	5-ASA+S+ADA	187	-	Pozitif	14	Evet	Kolektomi
20	61/E	ÜK	37	distal tip	5-ASA+S+AZA+IFX	107	-	Pozitif	5	Hayır	Remisyon
21	29/E	ÜK	0,7	distal tip	5-ASA	1404	pozitif	Pozitif	20	Hayır	Remisyon
22	77/K	ÜK	2,6	distal tip	5-ASA	7681	pozitif	Pozitif	60	Evet	Remisyon
23	78/K	CH	1,1	ileokolit	5-ASA	211	pozitif	Pozitif	19	Hayır	Remisyon
24	70/K	ÜK	1	pankolit	5-ASA+S	1266	pozitif	Pozitif	21	Hayır	Remisyon
25	38/E	ÜK	5,7	pankolit	5-ASA+S+AZA	5900	-	Pozitif	14	Evet	Remisyon
26	48/E	ÜK	127	pankolit	5-ASA+S	204	pozitif	Pozitif	19	Evet	Remisyon

*CMV: sitomegalovirüs, H&E: hematosilen ve eosin boyama, İHC: immunhistokimya, 5-ASA: 5-aminosalisilik asit, S: steroid, AZA: azatiopürin, IFX: infliximab, ADA: adalimumab, CSA: siklosporin

*Anti-viral tedavi alan tüm hastalara gansiklovir verilmiştir.

CMV koliti için risk faktörleri değerlendirilirken 26 CMV koliti olan hastayla 258 CMV koliti olmayan hastanın özellikleri karşılaştırılmıştır.

CMV koliti olan grupta 23 (%88,5) ÜK, 3 (%11,5) CH; CMV koliti olmayan grupta 222 (%86) ÜK, 36 (%14) CH bulunmaktaydı ve aralarında istatistiksel olarak farklılık yoktu (p:1.000). Hastalık tipi CMV koliti için istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmamıştır (p:0.734).

CMV koliti olan grupta 8 kadın (%30.8) , 18 erkek (%69.2); kontrol grubunda ise 94 kadın (%36.4), erkek 164 (%63.6) vardı. CMV koliti olan ve olmayan grupta cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p:0.566). Cinsiyet CMV koliti için istatistiksel anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmamıştır (p=0.387).

CMV kolitli hastaların tanı alma yaş ortalaması±ss ve ortanca (min-maks) değerleri sırasıyla 46.33±15.87 ve 44.44(17.76–77.16) yıl, kontrol grubunun ise 36,9±14,5 ve 33,6 (13.2-80.3) yıl olarak izlendi. CMV koliti olan hastaların tanı alma yaşı daha büyüktü ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,004). Tanı alma yaşı CMV koliti için istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak izlenmiştir. Tanı alma yaşı bir birim arttıkça kolit riski 1,031 artmaktadır (p=0.034).

CMV koliti olan grubun hastalık süresi ortalama 3,4 yıl; kontrol grubunun ise 4,6 yıldır. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.041). Hastalık süresi CMV koliti için anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmamıştır (p:0.416).

Hastalık alt tipleri iki grupta karşılaştırıldığında; CMV koliti olan 23 ÜK'nin 13'ü pankolit, 1'i ekstensif tip, 5'i sol tip ve 4'ü distal tipti; 3 CH'nin tamamı ileokolitti. CMV koliti olmayan 222 ÜK'nin 93'ü pankolit, 23'ü ekstensif, 50'si sol tip, 36'sı distal tip, 5'i proktitti ve 36 CH'nin 28'i ileokolit, 8'i ileitti. Aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p:0.945) . Hastalık tiplerinin hiçbirisi CMV koliti için istatistiksel anlamlı bir risk faktörü olarak bulunamamıştır (p>0.05).

İBH spesifik tedaviler iki grupta karşılaştırıldığında; CMV koliti olan grupta hastaların %76.9 'u metilprednizolon alırken, kontrol grubunda hastaların %62'u metilprednizolon kullanmaktaydı. CMV koliti ile metilprednizolon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p:0.139), fakat metilprednizolon

tedavisi alanların CMV koliti olma riski almayanlara göre 2.857 kat artmış olarak saptandı (p:0.064).

CMV koliti olan grubun %65.4'i AZA kullanırken, CMV koliti izlenmeyen hastaların %57.6'sı AZA almaktaydı. CMV koliti ile AZA kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p:0.442)

CMV koliti olan hastalardan 4/26'ü (%15.4) bir anti-TNF tedavi alırken, kontrol grubunda 55/258 (%21.4) hasta anti-TNF tedavi almaktaydı. CMV koliti ile Anti-TNF arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p:0.472).

Kombinasyon tedavileri karşılaştırıldığında CMV koliti olan grupta metilprednizolon+AZA tedavisi alan 17 (%65.4) hasta varken, kontrol grubunda 116 (%45.1) hasta vardır. CMV koliti ile metilprednizolon+AZA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur(p=0.049).

CMV koliti olan grupta metilprednizolon+ anti-TNF tedavisi alan 4 (%15.4) hasta, diğer grupta 43 (%16.7) hasta vardır. CMV koliti ile metilprednizolon+anti-TNF arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p:1.000).

CMV koliti olan grupta AZA+anti-TNF tedavisi alan 4 (%15.4) hasta varken, kontrol grubunda 43 (%16.7) hasta vardır. CMV koliti ile AZA+anti-TNF arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p:1.000).

Metilprednizolon+ AZA+anti-TNF kombinasyonuna bakıldığında CMV koliti olan grupta 4 (%15.4) hasta, kontrol grubunda 38 (%14.8) hasta vardır. CMV koliti ile bu kombinasyon arasında anlamlı ilişki yoktur (p:1.000).

Hastaların diğer yandaş hastalıkları bir parametre olarak değerlendirildiğinde CMV koliti olan hastaların % 57.7'sinin ek hastalığı varken CMV koliti olmayan grubun % 33.3'ünde vardır. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir (p:0.013). CMV kolitli hastalarda özellikle kardiyovasküler hastalıklar ve bununla ilişkili komplikasyonlar izlenmiştir. Klinik sonlanımı exitus olan üç hastada sırasıyla pulmoner emboli, pulmoner ödem ve akut myokard infarktüsü izlenmiştir.

Laboratuvar parametrelerine bakıldığında, CMV koliti olan grupta hemoglobinin düzeyi ve lenfosit sayısı daha düşük izlenirken aralarındaki fark istatistiksel anlamlıydı (sırasıyla p: 0.011, p:0.027). CRP düzeyi CMV koliti arasında anlamlı

fark izlenmedi (p:0.067). Lökosit sayısında da her iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p:0.641). Başvuru anındaki CRP düzeyi CMV koliti için istatistiksel anlamlı bir risk faktörü olarak bulunamamıştır(p:0.994).

Hospitalizasyon süresi CMV koliti olan grupta; ortalama $\pm$ ss, ortanca (min-maks) değerleri sırasıya 31.6 $\pm$ 20.3, 25.5(5.0-92.0)'dir. Kontrol grubunda ise 18.5 $\pm$ 13.8, 15.0(2.0-120.0)'idi. Hospitalizasyon süresi CMV koliti olan grupta istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.001).

Klinik sonuçlardan kolektomi ve exitus durumlarına bakıldığında; CMV koliti olan grupta 4 (%15.4) hastada kolektomi, 3 (%11.5) hastada exitus izlenmiştir. CMV koliti olmayan grupta 33(%12,7) hastada kolektomi, 6 (%2.3) hastada exitus izlenmiştir. CMV koliti ile kolektomi arasında anlamlı ilişki saptanmazken (p=0.762), exitus arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0.040).

Tablo 7 CMV koliti olan ve olmayan grubun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırması

Demografik ve klinik özellikler		Hasta Grubu		p değeri
		CMV + (26)	CMV - (258)	
ÜK (n) / CH (n)		23/3	222/36	1.000
Yaş (ortalama±ss/yıl)		46.33±15,8	36,9±14,5	0,004
Hastalık süresi (ortalama±ss/yıl)		3,4±5,1	4,6±4,7	0,41
Cinsiyet, n(%)	Erkek	18 (69,2)	164 (63,6)	0,56
	Kadın	8 (30,8)	94 (36,4)	
Hastalık tipi, n(%)	ÜK	23 (88.5)	222 (86.0)	1.000
	CROHN	3 (11.5)	36 (14.0)	
Hastalık tutulumu, n(%)	Pankolit	13(50)	93(38,3)	0.281
	Ekstensif	1(3,8)	23(9,5)	0.482
	Sol Tip	5(19,2)	50(20,6)	0.806
	Distal Tip	4(15,4)	36(14,8)	1.000
	Proktit	0	5(2,1)	1.000
	İleit	0	8(3,3)	1.000
	İleokolit	3(11,5)	28(11,5)	1.000
İBH Spesifik Tedavi				
Steroid (n/%)	Evet	20 (%76.9)	160 (%62.3)	0.139
	Hayır	6 (%23.1)	97 (%37.7)	
AZA (n/%)	Evet	17 (%65.4)	148 (%57.6)	0.442
	Hayır	9 (%34.6)	109 (%42.4)	
Anti-TNF (n/%)	Evet	4 (%15.4)	55 (%21.4)	0.472
	Hayır	22 (%84.6)	202 (%78.6)	
Steroid± AZA (n/%)	Evet	17 (%65.4),	116 (%45.1)	0.049
	Hayır	9 (%34.6)	141 (%54.9),	
Steroid ±Anti-TNF (n/%)	Evet	4 (%15.4)	43 (%16.7)	1.000
	Hayır	22 (%84.6)	214 (%83.3)	
AZA± Anti-TNF (n/%)	Evet	4 (%15.4)	43 (%16.7)	1.000
	Hayır	22 (%84.6)	214 (%83.3)	
Steroid±AZA±Anti-TNF (n/%)	Evet	4 (%15.4)	38 (%14.8)	1.000
	Hayır	22 (%84.6)	219 (%85.2)	
Ek Hastalık varlığı	Evet	15 (%57,7)	86 (%33,3)	0.013
	Hayır	11(%42,3)	172 (66,7)	
Hospitalizasyon Süresi (ortalama/ gün)		31.6±20.3	18.5±13.8	0.001
Kolektomi		4 (%15.4)	33(%12,7)	0.762
Exitus		3 (%11.5)	6 (%2.3)	0.040

Tablo 8 CMV koliti olan ve olmayanların laboratuvar bulgularının karşılaştırması

Değişkenler	Grup				
	CMV+		CMV-		
	Mean ± SD	Median (Min-Max)	Mean ± SD	Median (Min-Max)	
Lökosit	8620,0 ± 3852,1	7150 (3500-17650)	8652,9 ± 3583,2	8000 (3000-25100)	0,641
Lenfosit	1476,5 ± 613,0	1350 (300-2800)	1820,2 ± 816,3	1705 (1260-5800)	0,027
CRP	44,31±45,4	26,10 (1.0-198.5)	46,5±117,1	14,70 (0.1-288)	0,067
Hemoglobin	10,7±2,0	10,6 (6.5-15.0)	11,9±2,4	12,0 (7.4-17.5)	0,011

Kanda CMV DNA PCR bakılarak CMV viremisi gösterilmiş 141 hastanın 24'ünde histopatolojik H&E boyama ile inklüzyon cisimciği gösterilmiş, 2'sinde İHC ile CMV koliti saptanmıştır, diğer 115 hastada yalnızca CMV viremisi gösterilmiştir. Hastaların viral yüklerine göre dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9 CMV DNA PCR ile CMV pozitifliği göstermiş hastaların viral yüklerine göre sayısal dağılımı

	CMV DNA PCR ile kopya sayısı					Toplam
	CMV DNA PCR ≥2000 kopya/ml	CMV DNA PCR <2000 kopya/ml	Toplam	CMV DNA PCR ≥1000 kopya/ml	CMV DNA PCR <1000 kopya/ml	
CMV koliti olan grup	10 (%38,5)	16 (%61,5)	n:26	12 (%46,2)	14 (%53,8)	n:26
CMV koliti olmayan grup	20 (%17,4)	95 (%82,6)	n:115	31 (%27)	84 (%73)	n:115
Toplam	n: 30	111	141	43	98	141

CMV kolitini öngördürmede, CMV DNA PCR değişkenine en uygun cut-off noktasını bulmak için ROC analizi uygulanmıştır ve sonuçta Youden indeksi baz alınarak en uygun kesim noktası 592.5 kopya/ml olarak bulunmuştur. CMV koliti olan grupta CMV DNA PCR <592.5 kopya/ml olan 10 (%38.5), ≥592.5 kopya/ml olan 16 (%61.5), CMV viremisi saptanmış fakat CMV koliti olmayan grupta ise CMV DNA PCR <592.5 kopya/ml olan 75 (%65.2), ≥592.5 kopya/ml olan 40 (%34.8) hasta vardır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

($p=0.018$).CMV DNA PCR bu cut-off değerine göre değerlendirildiğinde 592.5 kopya/ml CMV koliti için anlamlı bir risk faktörüdür ($p:0.014$).Kanda CMV DNA PCR'ın ≥ 592.5 kopya/ml olması CMV koliti için 3 kat risklidir.

Ayrıca CMV DNA PCR 1000 ve 2000 kopya/ml baz alınarak yapılan değerlendirmede; CMV DNA PCR ≥ 1000 kopya/ml ve <1000 kopya/ml değişkeni için iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yokken ($p:0.055$), CMV DNA PCR ≥ 2000 kopya/ml ve <2000 kopya/ml için istatistiksel anlamlı fark görülmüştür ($p:0.018$).CMV DNA PCR 1000 kopya/ml, CMV koliti için anlamlı bir risk faktörüdür ($p:0,049$) ve CMV koliti riskini 2,323 kat arttırmaktadır. CMV DNA PCR 2000 kopya/ml, CMV koliti için anlamlı bir risk faktörüdür ($p:0,021$) ve CMV koliti riskini 2,969 kat arttırmaktadır.

Kanda CMV DNA viral yükünün kolektomi sonucuyla ilişkisini değerlendirmek için en uygun cut-off noktası ROC analizi ile 2559.5 kopya/ml olarak bulunmuştur. CMV DNA PCR bu cut-off değerine göre değerlendirildiğinde kolektomi sonucu için risk faktörü olarak bulunamadı. ($p>0.05$).

İkinci yöntem olarak CMV DNA PCR cut-off değeri 1000 ve 2000 kopya/ml baz alınarak bakıldığında her iki cut-off değeri kolektomi açısından anlamlı risk faktörü olarak bulunmamıştır ($p>0.05$). Ayrıca CMV DNA PCR ≥ 2000 kopya/ml ile exitus olma durumu arasındaki ilişkiye bakılmış, anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.096$).

CMV koliti olan ve olmayan toplam 284 hastalık İBH grubunda kolektomiye gitmiş veya exitusla sonuçlanmış hastaların komorbiditeleri değerlendirilmiştir. Komorbidite olarak tanı yaşı, hastalık süresi, sigara içme, ek hastalık varlığı, tromboz geçirme öyküsü, İBH spesifik tedaviler değerlendirilmiştir.

Kolektomiye giden hastalarda tanı yaşı, hastalık süresi ve ek hastalık varlığı istatistiksel olarak anlamlı izlenmemişken (sırasıyla $p:0.120$, $p:0.243$, $p:0.581$); sigara kullanımı, tromboz öyküsü olması istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (sırasıyla $p:0.012$, $p:0.021$). İBH spesifik tedaviler karşılaştırıldığında anti-TNF kullanımı, steroid+AZA kullanımı ve steroid+anti-TNF+AZA kullanımı istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $p:0.029$, $p:0.001$, $p:0.032$)

Exitus olan hasta grubu olmayanlarla karşılaştırıldığında yaş, tromboz öyküsü ve ek hastalık varlığı istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $p:0.012$, $p:0.014$, $p<0.001$). Hastalık süresi, sigara kullanımı ve İBH spesifik tedaviler istatistiksel anlamlı izlenmemiştir.



5. TARTIŞMA

CMV oportunistik patojen bir mikroorganizmadır. İBH ve CMV arasındaki ilişki ilk olarak 1961 yılında tanımlanmıştır [181]. O zamandan bu yana CMV enfeksiyonunun patolojik ve klinik sonuçları araştırılmaktadır fakat henüz İBH'li hastalardaki rolü net olarak tanımlanmamıştır. CMV enfeksiyonu İBH aktivasyonunun sonucu mudur yoksa inflamasyonu şiddetlendiren etken midir, tartışılmaktadır [182].

İBH'de CMV enfeksiyonu, latent virüsün reaktivasyonu ile immünsüpresif tedavi, malnutrisyon ya da immunsistem disfonksiyonu gibi nedenlerle izlenebilir [183]. CMV reaktivasyonu TNF- β , katekolaminler ve proinflamatuvar prostaglandinler ile tetiklenebilir [184]. Aktif İBH'de, çeşitli sitokinlerin lokal ekspresyonu (TNF- α , IFN, IL-2 gibi) indüklenir ve kemokin ve adhezyon moleküllerinin üretimiyle dolaşımdaki monosit ve dentritik hücreler inflamasyon bölgesine gelir. Bu bölgede virüsün aktif replikasyonu gerçekleşir. Bunlar, CMV'nin inflamasyon yerleri için tropizm taşıdığını ve İBH'lilerin barsağının etkilenen bölgesinde CMV varlığını gösteren klinik araştırmaların sonuçlarını doğrulandığını göstermektedir. Bu ayrıca CMV replikasyonunun primer enfeksiyondan çok reaktivasyon sonucu olduğunu göstermektedir.

Son çalışmalar CMV'nin yalnızca inflame dokuda görüldüğünü, sağlıklı dokuda izlenmediğini desteklemektedir [184]. CMV'nin, aktif İBH'de kolonik mukozada sessiz olarak bulunması mümkündür. Bu nedenle remisyon döneminde rutin CMV araştırılması önerilmez. Çeşitli çalışmalarda kolektomiyle sonuçlanan ÜK'li hastaların cerrahi örneklerinde CMV pozitifliği saptanmış, toksik megakolon gelişimi ve steroid refrakterliği ile güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiştir [185]. Bu nedenle steroid rezistan kolitte ya da steroid tedavisi altında akut alevlenme gösteren İBH'da, PCR ya da immunhistokimyasal yöntemle CMV enfeksiyonu olup olmadığı araştırılmalıdır [179].

CMV enfeksiyonu, herhangi bir vücut sıvısında veya dokuda virüs, viral protein ya da nükleik asit izolasyonu olarak tanımlanmıştır. CMV'nin gastrointestinal hastalığı ise; klinik semptomların olması, endoskopide makroskopik mukozal lezyon varlığı ile birlikte dokuda CMV enfeksiyonun gösterilmiş olmasıdır [172].

Aktif İBH'li hastalarda CMV enfeksiyonu prevalansı %15.8 ile %27.1 arasında bildirilmiştir [17, 186]. Başka çalışmalarda ise kolonik dokuda CMV varlığı, orta-şiddetli İBH'de : %21-34, steroid refrakter İBH 'de : %33-36 olarak bildirilmiştir [8, 14, 15]. Her ne kadar seroprevalansı benzer olsa da, intestinal CMV reaktivasyonu CH'de, ÜK'ye göre daha nadir olarak bildirilmiştir [16]. Bir çalışmada CH'de CMV enfeksiyonu prevalansı dokuda CMV DNA PCR yöntemiyle %3.6 olarak saptanmıştır [187].

İBH'li hastalarda CMV koliti prevalansı ise dokuda H&E boyama ve İHC yöntemleri kullanılarak %2-29 arasında bildirilmiştir [188-191].

Bizim çalışmamızda kanda CMV DNA PCR, kolonik dokuda H&E boyama ve İHC yöntemleriyle, CMV enfeksiyonu prevalansı İBH'li hastalarda % 12.2, ÜK'li hastalarda %16.9, CH'li hastalarda ise %4.9'dur. CMV koliti prevalansına bakıldığında ise İBH'de %2.25, ÜK'de %3.19 ve CH'de %0.69 olarak saptanmıştır.

Prevalanstaki bu farklılık, farklı diagnostik yöntemlerin kullanılması ve hasta popülasyonlarının farklılığı ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızda CMV enfeksiyonu tanımlanırken kolonik dokuda PCR ve serolojik yöntem dahil edilmemiştir. Hasta popülasyona tüm alevli İBH'lar dahil edilmiş olup, steroid refrakter ya da rezistan olma durumuna ve hastalık şiddetine bakılmamıştır. Bazı çalışmalar yalnızca steroid rezistan şiddetli hasta grubunda prevalans bildirmiştir [14]. Ayrıca kanda CMV DNA pozitifliği saptadığımız 115 hastanın birçoğunda histopatolojik değerlendirme yapılmadığından CMV koliti olup olmadığı saptanamıştır. Çalışmamız 10 yıllık verilere dayanılarak yapılmıştır ve İBH'de CMV enfeksiyonu farkındalığı son yıllarda artmıştır. Bu nedenlerle CMV enfeksiyonu ve kolit prevalansı bizim çalışmamızda literatüre göre daha düşük saptanmıştır.

Çalışmalarda CMV enfeksiyonu tanımlanırken seroloji (CMV IgM), kolonik biyoside ve serumda CMV DNA PCR ve kolonik biyopside H&E boyama ve İHC yöntemleri kullanılmıştır [180]. Son ECCO kılavuzuna göre histopatoloji ile İHC kombinasyonunun dokuda CMV enfeksiyonunu saptamada yüksek sensitivitesi ve spesifitesi vardır. Ayrıca dokuda ve kanda kantitatif PCR sık kullanılan ve CMV enfeksiyonu tanısı için avantajlı bir yöntemdir fakat CMV koliti tanısında düşük sensitivitesi vardır. Bu nedenle histopatolojik tanının yerine kullanılamaz [189].

CMV kolitinin İBH’de yüksek prevalansta olması ve şiddetli İBH’de komplikasyon oluşturmaları nedeniyle, CMV koliti için klinik risk faktörlerini tanımlamak önemlidir. Yüksek riskli hastalarda erken tanı, tedavi şeklini değiştirebilir.

Literatürde CMV enfeksiyonunun hastalık şiddeti ve yüksek doz immüsupresif tedavi ile ilişkili olduğunun altı çizilmiştir [192]. Steroid, siklosporin, anti-TNF kullanımı ve lökoferezin CMV enfeksiyonu riskini arttırdığı bildirilmiştir [191, 193-195]. İmmüsupresif tedavi dışında İBH’de CMV reaktivasyonunu arttıran risk faktörleri kadın cinsiyet, ileri yaş, hastalık süresi, pankolit ve komorbiditeyi arttıran ek hastalık varlığı olarak gösterilmiştir [17]. Ayrıca CMV kolitinin klinik gidişatı etkileyerek kolektomi oranını yükselttiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır [196].

Çalışmamızın amacı CMV pozitif olan grupla negatif olan grubu karşılaştırarak CMV enfeksiyonu risk faktörlerini tanımlamaktır. CMV koliti olan 26 hastanın 23’ü (%88,5) ÜK, 3’ü (%11,5) CH’dir. Her ne kadar seroprevelansı benzer olsa da, CMV koliti CH’de nadir izlenmektedir. Bazı çalışmalar ÜK ve CH arasında CMV koliti prevelansındaki farklılığı şöyle açıklamaktadır: İBH’li hastalarda TNF, CMV reaktivasyonu ve enfeksiyonu ile ilişkilidir. Fakat bunun aksine IFN γ (CD4+T hücrelerden salınır) CMV enfeksiyonunu suprese edebilir. CH, IFN γ ‘nın hakimiyetindeki tipl inflamasyonla ilişkilidir [197]. İnflamatuvar mekanizmadaki farklılıklar CMV ‘nin iki hastalık arasındaki prevelans farklılığını açıklayabilir. Bu bulgular, bir prospektif çalışmadaki CH’de infliximab tedavisinin CMV reaktivasyonunu etkilememesini açıklar [198]. Çalışmamızda CH’li hasta sayısı daha az olsa da, literatürle uyumlu olarak CMV koliti ÜK’li hastalarda daha sık izlenmiştir [186]. Çalışmamızda ÜK’te CMV koliti olan hastaların %50’si pankolit olarak saptanmış, CH’de ise tüm hastaların ileokolit olduğu görülmüştür. Prospektif çalışmalarda hastalık tutulumunun CMV koliti için risk faktörü olabileceği konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır [196]. CMV koliti ÜK’te daha sık görülmesine rağmen bizim çalışmamızda, hastalık tipi bir risk faktörü olarak gösterilmemiştir. Literatüre göre özellikle steroid refrakter/rezistan hastalık grubunda yaygın hastalık tutulumu CMV koliti riskini arttırmaktadır [17, 199]. Bu çalışmalarda CMV koliti olan hastaların tamamı pankolit olmakla birlikte hasta

sayısı sınırlıdır. Bizim çalışmamızda ise karşılaştırılan her iki grup diğer çalışmalara göre daha geniştir ve hastalık tipi açısından farklılık göstermemektedir.

Çalışmamızda CMV koliti olan hastaların tanı alma yaşı daha büyük saptanmış ve ileri yaş CMV koliti olma riskini arttırmıştır. Bir çok çalışma CMV koliti için ileri yaşı risk faktörü olarak göstermiştir [199]. Bir çalışmada ise İBH alevlenmesi nedeniyle hospitalize edilmiş hastalarda 30 yaşından büyük olmanın CMV enfeksiyonu için artmış risk olduğu gösterilmiştir [200].

Kadın cinsiyetin CMV koliti riskini arttırdığını bildiren iki çalışmanın aksine, biz CMV koliti ve cinsiyet arasında ilişki saptamadık [17, 199]. Vaka serilerinde kadın/erkek oranı %45/%55 olarak verilmiş olup, cinsiyetin CMV enfeksiyonu ile anlamlı ilişkisi gösterilmemiştir [201].

CMV koliti olan grubun hastalık süresi ortalama 3.4 yıl olup, CMV koliti olmayan gruba göre daha kısaydı. Fakat aralarında anlamlı fark izlenmedi. CMV koliti yaygın ve şiddetli hastalıkta daha sık izlenmektedir. Bu hastalar hastaneye daha erken başvurup daha erken tanı aldıklarından daha kısa hastalık süresine sahip olabilirler. Bir çalışmada hastalık süresinin 60 aydan kısa olmasının CMV koliti riskini arttırdığı bildirilmiştir [200].

CMV ilişkili hospitalizasyonun incelendiği tek metaanalizde; İBH’de CMV ilişkili hospitalizasyon süresinin uzadığı, maliyetin arttığı, hastane mortalitesinin arttığı ve üst basamak sağlık hizmeti gerektirdiği bildirilmiştir [202]. Bizim çalışmamızda da CMV koliti olan hastaların ortalama yatış süresi, CMV koliti olmayanlara göre ortalama 13.1 gün daha uzundur. CMV enfeksiyonu olan hastaların ek komorbid hastalıklarının olması, hastalık şiddet skorlarının daha yüksek olması ve ayrıca CMV koliti tanısı alan hastalara IV anti-viral tedavi verilmiş olması yatış süresinin uzamasına neden olabilir. Anti-viral tedavi verilmeyen CMV DNA kanda ve dokuda pozitif olan hastalarla CMV DNA negatif olan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada bu iki grup arasında hastanede kalış süresi ve kolektomi oranları arasında fark izlenmemiştir [20].

Çalışmamızda CMV koliti olan hastaların komorbiditer hastalıkları, diğer İBH’lilere göre daha fazladır ve aralarındaki fark anlamlı izlenmiştir. CMV kolitli hastaların ileri yaşlı olması ve kullanılan immunsupresif tedavilerin yan etkileri hastalarda özellikle kardiyovasküler hastalık riskini arttırıyor olabilir. Bu durum

hastaların hospitalizasyon ihtiyacının artmasına, yatış süresinin uzamasına neden olarak klinik sonucu olumsuz etkiliyor olabilir. Bu sonucun birebir karşılaştırıldığı bir literatür bulunmamaktadır.

İmmüsupresif tedaviler fırsatçı enfeksiyon sıklığını arttırmaktadır. CMV enfeksiyonu ile immüsupresif tedaviler arasındaki ilişkiyi araştırdık. Bizim çalışmamızda steroid kullanımı açısından CMV koliti olan ve olmayan grup arasında bir fark saptanmamıştır. Çünkü çalışmaya dahil edilen hastalar İBH alevlenmesi gösteren hastalardır ve hastaların %63.6'sı steroid kullanmaktadır. Çok değişkenli analizde steroid kullanımının CMV koliti riskini yaklaşık 3 kat arttırdığı saptanmıştır. Diğer immüsupresif tedavilerin (AZA, anti-TNF) tek başına ya da kombinasyonları ile birlikte kullanılması arasında anlamlı ilişki saptanmazken yalnızca steroid ve azatiopürin kombinasyonunun istatistiksel olarak anlamlılığı vardır. Retrospektif analizler İBH tedavisinde CMV enfeksiyonu riskini arttıran en önemli etkenin steroid olduğunu göstermiştir [201]. Steroid, anti-CMV T hücre fonksiyonunu suprese eder ve viral replikasyonu direkt aktive eder. En az 3 ay 10 mg/gün steroid kullanımının ve yüksek doz steroid tedavisinin 7-14. gününde CMV reaktivasyonu riskini arttırdığı bildirilmiştir [14, 203].

Steroide yanıtı olan ve steroid refrakter olan hastaların histopatolojik özellikleri karşılaştırıldığında CMV kolitinin steroid-refrakter hastalarda daha sık görüldüğü izlenmiştir [185]. Bu nedenlerle güncel klavuzlar şiddetli, steroid refrakter İBH'de CMV koliti taraması yapılmasını önermektedir [179].

Literatürde en az bir immüsupresan kullanımının CMV enfeksiyonunu arttırdığını bildiren yayınlar olsa da [200], tek başına tiopürin ve anti-TNF kullanımını risk faktörü olarak göstermeyen çalışmalarda mevcuttur [192, 204]. Bir çalışmada anti-TNF+AZA kombinasyonunun aktif CMV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür [205].

Anti-TNF α kullanımının CMV enfeksiyonu ile ilişkisini bildiren yeterince veri bulunmamaktadır. İnfliksımabın yeni başladığı 29 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada takip süresince yalnızca bir hastada CMV koliti saptanmış olup, tek başına ya da diğer immüsupresiflerle birlikte infliksımab kullanımının CMV enfeksiyonu ile ilişkisi gösterilememiştir. Ayrıca CMV koliti saptanan bu hastanın infliksımab tedavisi kesilmemiş, anti-viral tedavi altında remisyona girdiği ve kontrol

kolonoskopisinde CMV'nin kaybolduğu izlenmiştir [206]. Ayrıca bazı yazarlar TNF- α 'nın CMV replikasyonunu arttırdığını, bu nedenle anti-TNF ajanların CMV reaktivasyon riskini azaltabileceğini bildirmiştir [10]. Steroid dışındaki diğer immunsupresif ajanların CMV enfeksiyonundaki rolünü değerlendirmek için daha geniş hasta popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

CMV enfeksiyonu lökopeni ve/veya trombositopeni ile birlikte görülebilir [207]. Lökopeni ve lenfopeni sistemik CMV enfeksiyonu işareti olabileceği gibi, AZA ve MTX gibi immunmodülatuar ilaçların yan etkisi olarak da izlenebilir. Lökosit sayısının <11000/ml olması bir retrospektif çalışmada CMV koliti için bir risk faktörü olarak gösterilmiş olsa da [200] vaka serilerinde lökopeninin klinik sonlanıma etkisi olmadığı gösterilmiştir [201]. Bizim çalışmamızda da lökopeni ile CMV koliti arasında ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızda CMV koliti olan hastalar belirgin lenfopenisi olan ve daha düşük hemoglobin düzeyi olan hastalardı. Bu hastalar diğerlerine göre muhtemel daha yüksek hastalık şiddet skoruna sahipti. CRP düzeyi de literatürle uyumlu olarak CMV koliti için bir risk faktörü olarak gösterilemedi [200].

Önceki çalışmalar CMV'nin İBH'li hasta popülasyonunda medikal tedavi başarısızlığı, toksik megakolon gelişimi ve acil kolektomi riskini arttırdığını bildirmişlerdir [17, 191]. CMV koliti olmayan hastalarda kolektomisiz geçen hastalık süresinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir [208]. Kolektomiye giden ve gitmeyen ÜK'li hastaların karşılaştırıldığı bir retrospektif çalışmada ise kolektomiye giden grupta CMV enfeksiyonunun anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır [209]. Fakat anti-viral ajanların kullanılmasına rağmen, CMV kolitinin klinik gidişatı cerrahi gerekliliği açısından değiştirmediyi bildiren yayınlar da vardır [201]. Bir çalışmada . CMV reaktivasyonu ile komplike olmuş hafif-orta ÜK'li hastaların anti-viral tedavi olmaksızın yalnızca immunsupresif tedavi altında CMV negatif olanlarla karşılaştırıldığında 8.hafta remisyon ve kolektomi oranları arasında fark bulunamamıştır[9]. Bizim çalışmamızda da CMV koliti gelişen hastaların gelişmeyenlere göre kolektomi riskinin artmadığı izlenmiştir. Kolektomiye giden hastaların CMV koliti olup olmaması dışında İBH hastalık aktivasyonu değerlendirilmemiştir. Hastaların yaş, hastalık süresi, ek hastalık varlığı ve immunsupresif tedavi açısından aralarında bir ilişki olmadığı izlenmiştir. Anti-viral

tedavi etkinliği ise değerlendirilmemiştir. CMV kolitinin mortalitesi istatistiksel olarak anlamlı saptansa da ex olan hastaların komorbiditelerinin anlamlı yüksek olması nedeniyle, CMV koliti exitus için bir risk faktörü olarak değerlendirilemez. Yaş, ek hastalık ve hastalık aktivitelerinin benzer olduğu daha homojen bir grupta karşılaştırılması gerekmektedir.

Literatürde CMV enfeksiyonu tanımlanmasında belirgin bir heterojenite vardır. Tüm diagnostik methodlar içinde en geçerli olanı kolonik biyopside H&E boyama ile inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesi ve/veya İHC yapılmasıdır. Histopatolojik değerlendirmenin effektivitesini arttırmak için ülser tabanı ve/veya ülser kenarından biyopsi alınması önerilmektedir [19].

PCR ile CMV enfeksiyonu tanısı için kesinleşmiş CMV DNA (serum/doku) cut-off değerı bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada CMV koliti nedeniyle kolektomi yapılmış hastaların rezeksiyon metaryelinde İHC ve kantitatif PCR yöntemleri karşılaştırılmış ve aralarında yüksek korelasyon saptanmıştır (örneklerde PCR ile viral yük 35-1049 kopya/ml'dir) [210]. Ayrıca CMV koliti tanısında PCR yöntemi kullanılmış olsa bile olumsuz klinik gidişatı engellemek için, anti-viral tedavi hangi değerın üzerine başlanmalıdır, bilinmemektedir. Türkiye'de yapılmış bir çalışmada serum CMV DNA cut-off değerı 1000 kopya/ml olarak belirlenmiş ve bu değerın üzerine IV gansiklovir tedavisi verilmiştir. Anti-viral tedavi alan 13 hastadan yalnızca birinin kolektomiye gittiği, diğerlerinin remisyona girdiği bildirilmiştir. Tedavi sınırı için neden 1000 kopya/ml seçildiği açıklanmamıştır [1].

Bu alışmada PCR ile kan CMV DNA yükü, histoptalojik olarak CMV koliti ortaya konulmuş hastalarla karşılaştırılmıştır. Kan CMV DNA ≥ 592.5 kopya/ml olması, hastaların CMV koliti için 3 kat daha riskli olduğunu göstermiştir. Viral yükün hastalık prognozu ile ilişkisini değerlendirdiğimizde ROC analizi yaparak aldığımız 2559.5 kopya/ml, kolektomi için bir risk faktörü olarak izlenmemiştir. Viral yük ile kolektomi arasında ilişki izlenmemiştir. Kanda PCR ile CMV DNA bakılması hızlı ve pratik bir yöntemdir. Hastaların genel durumu göz önüne alındığında her zaman kolonoskopik girişim yapmak ve biyopsi almak mümkün olmayabilir. Ayrıca AÜTF'de dokuda ve gaitada CMV DNA PCR alışılamamaktadır. Bu cut-off değerının üzerine CMV koliti denilerek, tedavi

yönetiminin değıştirilmesi uygun bir yaklaşım olabilir. Bu sonucun desteklenmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, CMV kolitinin İBH'deki prevalansını göstermek, CMV koliti risk faktörlerini belirlemek ve CMV kolitinin İBH'nin klinik sonuçlarını etkileyip etkilemediğini değerlendirmek amaçlandı. Ayrıca CMV enfeksiyonu tanısında kullanılan PCR yönteminin CMV kolitini öngördürmedeki etkisi değerlendirildi. Bu çalışma, İBH'de CMV koliti prevalansını bildiren çalışmalar arasında en yüksek hasta sayısı ile yapılmış çalışmadır.

Bu doğrultuda; 2006-2016 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina ve Cebeci Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, klinik, endoskopik, histolojik ve radyolojik verilerine göre Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı tanısı almış ve İBH alevlenmesi düşünülüp kanda CMV DNA PCR bakılmış 1152 değerlendirildi. Risk faktörlerini tanımlamak için H&E ve/veya İHC ile CMV koliti tanısı almış 26 hasta, CMV koliti olmayan 258 hasta ile karşılaştırıldı. Kan CMV DNA yükü, CMV koliti olan ve olmayan hastalarda karşılaştırılarak, kolit ve kolektomi riskini öngördürmede bir cut-off değeri belirlenmeye çalışıldı.

Sonuç olarak çalışmamızda:

- 1- AÜTF Gastroenteroloji kliniğinin son 10 yılda, İBH'deki CMV enfeksiyonu prevalansı %12.2 ; CMV koliti prevalansı ise %2,25'tir.
- 2- AÜTF Gastroenteroloji kliniğinin son 10 yılda, ÜK'deki CMV enfeksiyonu prevalansı %16.9; CMV koliti prevalansı ise %3.19'dur.
- 3- AÜTF Gastroenteroloji kliniğinin son 10 yılda, CH'deki CMV enfeksiyonu prevalansı %4.3; CMV koliti prevalansı ise %0.69'dur.
- 4- İBH'de hastalık tipi, hastalık tutulumu, cinsiyet ve hastalık süresi CMV koliti ile ilişkili değildir.
- 5- Tanı yaşının artması CMV koliti için risk faktörüdür.
- 6- CMV kolitinde İBH ile beraber başka ek hastalık varlığı daha sık bulunmuştur.
- 7- Metilprednizolon kullanımı İBH'de CMV koliti riskini 3 kat arttırmaktadır.

- 8- AZA ve anti-TNF tek başına veya kombinasyon tedavilerinde CMV koliti için risk faktörü olarak gösterilememiştir.
- 9- Kombinasyon tedavilerinden Metilprednizolon+ AZA kullanımı CMV koliti ile ilişkilidir.
- 10- CMV koliti olan hastalarda hemoglobin düşüklüğü ve lenfopeni belirgindir.
- 11- CMV koliti, CMV koliti olmayanlara göre hospitalizasyon süresini uzatmıştır.
- 12- CMV koliti, CMV koliti olmayanlara göre kolektomi oranını arttırmamaktadır.
- 13- CMV koliti olan hastalarda olmayanlara göre exitus oranı artmıştır.
- 14- Kanda CMV DNA PCR ≥ 592.5 kopya/ml olmasının CMV koliti ile anlamlı ilişkisi vardır.
- 15- Kandaki viral yük kolektomi, exitus gibi klinik sonuçları öngördürmez.

7. ÖZET

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞINDA SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONU SIKLIĞI, RİSK FAKTÖRLERİ VE KLİNİK SEYİR

Giriş: CMV (Sitomegalovirus) reaktivasyonu, steroid refrakter inflamatuvar barsak hastalığı (İBH)'nda sık görülür. Bu çalışmanın amacı İBH'li hastalarda CMV reaktivasyonunun prevelansı, risk faktörleri ve klinik sonuçlarını belirlemektir.

Gereç ve yöntem: Bu retrospektif çalışmaya 1152 İBH'li hasta dahil edilmiştir. Tüm hastaların kanında, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile CMV araştırılmıştır. Mukozal biyopsiler histopatoloji ve CMV immunhistokimya (İHC) ile değerlendirilmiştir. Risk faktörleri ve klinik sonuçları belirlemek için CMV koliti saptanan 26 hasta, CMV koliti olmayan 258 hasta ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: İBH alevlenmesi göstermiş 1152 hastanın 26'sı İHC±histopatolojik yöntemle CMV koliti tanısı alırken, 141'i PCR yöntemiyle kanda CMV DNA pozitifliği göstermiştir. İBH'li hastalarda CMV enfeksiyonunun ve kolitinin prevelansı sırasıyla; %12.2 ve %2.25'tir. İleri yaş (p:0.004), ek komorbid hastalık varlığı (p:0.013) ve metilprednizolon+azatiopürin kombinasyon tedavisi (p:0.049) CMV koliti ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analizde, metilprednizolon kullanımının CMV koliti riskini üç kat arttırdığı saptanmıştır. CMV koliti olan hastaların hospitalizasyon süresi olmayanlara göre daha uzundur (ortalama $\pm$ ss 31.6 $\pm$ 20.3 gün, p<0.001). İki grup arasında kolektomi oranları açısından fark izlenmemiştir (p:0.762). Kanda CMV DNA yükü 592.5 kopya/ml üzerinde olması CMV kolitini öngördürür (p:0.014). Kolektomi ve virüs yükü arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Özellikle steroid tedavisi altında akut alevlenme gösteren İBH'de ileri yaşlı ve ek komorbiditesi olan hastalarda kan CMV DNA yükü 592.5 kopya/ml'nin üzerindeyse CMV koliti düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: İBH, CMV, CMV enfeksiyonu

8. SUMMARY

THE PREVALANCE, RISK FACTORS AND CLINICAL OUTCOMES OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN IFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Introduction: Cytomegalovirus (CMV) reactivations are frequently observed in patients with steroid refractory inflammatory bowel diseases (IBD). This study aimed to determine the prevalence, risk factors and clinical outcomes of CMV reactivation in patients with IBD.

Materials and Methods: In this retrospective study, 1152 patients with IBD were included. In all patients CMV was analysed with real-time polymerase chain reaction (PCR) in blood. Mucosal biopsies were further analyzed with histopathology and CMV immunohistochemistry (IHC). To identify risk factors and clinical outcomes, 26 patients with CMV colitis were compared with excluded CMV colitis in 258 patients.

Results: Among 1152 patients with exacerbated IBD, 26 had confirmed CMV colitis with IHC $\pm$ histopathology. 141 patients had a positive detection of CMV DNA by PCR in the blood. The prevalence of CMV infection and colitis in IBD patients were %12.2 and %2.25, respectively. The occurrence of CMV colitis was associated with: advanced age ($p:0.004$), presence of comorbid diseases ($p:0.013$) and combination treatment of methylprednisolone+azathioprine ($p:0.049$). By multivariate analysis, the risk of CMV colitis increased threefold when using methylprednisolone. CMV positive patients remained in the hospital longer than noninfected patients (mean $\pm$ sd 31.6 $\pm$ 20.3 day, $p<0.001$). No differences were observed between the two groups regarding with colectomy rate ($p:0.762$). CMV DNA load above 592.5 copies/ml in the blood was predictive of CMV colitis ($p:0.014$). No relationship was observed between colectomy and any viral load level.

Conclusion: In exacerbated IBD, particularly in patients who have been treated steroids, CMV colitis should be suspected with serum CMV DNA levels above 592.5 copies/ml in those with advanced age and comorbid diseases.

Key words: IBD, CMV, CMV infection

9. KAYNAKLAR

1. Ormeci, A., et al., *Steroid-refractory inflammatory bowel disease is a risk factor for CMV infection*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016. **20**: p. 858-65.
2. Lidar, M., P. Langevitz, and Y. Shoenfeld, *The role of infection in inflammatory bowel disease: initiation, exacerbation and protection*. Isr Med Assoc J, 2009. **11**(9): p. 558-63.
3. Staras, S.A., et al., *Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994*. Clin Infect Dis, 2006. **43**(9): p. 1143-51.
4. You, D.M. and M.D. Johnson, *Cytomegalovirus infection and the gastrointestinal tract*. Curr Gastroenterol Rep, 2012. **14**(4): p. 334-42.
5. Goodman, A.L., et al., *CMV in the gut: a critical review of CMV detection in the immunocompetent host with colitis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015. **34**(1): p. 13-18.
6. Pillet, S., et al., *Quantification of cytomegalovirus viral load*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014. **12**(2): p. 193-210.
7. Powell, R.D., et al., *Cytomegalic inclusion disease and ulcerative colitis; report of a case in a young adult*. Am J Med, 1961. **30**: p. 334-40.
8. Kandiel, A. and B. Lashner, *Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(12): p. 2857-65.
9. Matsuoka, K., et al., *Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients*. The American journal of gastroenterology, 2007. **102**(2): p. 331.
10. Pillet, S., et al., *Management of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel diseases*. Digestive and Liver Disease, 2012. **44**(7): p. 541-548.
11. Vega, R., et al., *Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease*. The American journal of gastroenterology, 1999. **94**(4): p. 1053-1056.
12. Roblin, X., et al., *Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis*. The American journal of gastroenterology, 2011. **106**(11): p. 2001.
13. Hamlin, P., et al., *Systemic cytomegalovirus infection complicating ulcerative colitis: a case report and review of the literature*. Postgraduate medical journal, 2004. **80**(942): p. 233-235.
14. Cottone, M., et al., *Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis*. The American journal of gastroenterology, 2001. **96**(3): p. 773.
15. Kopylov, U., et al., *Antiviral therapy in cytomegalovirus-positive ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2014. **20**(10): p. 2695.
16. Takahashi, Y. and T. Tange, *Prevalence of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients*. Diseases of the colon & rectum, 2004. **47**(5): p. 722-726.
17. Kishore, J., et al., *Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome*. Journal of Medical Microbiology, 2004. **53**(11): p. 1155-1160.
18. Pillet, S., B. Pozzetto, and X. Roblin, *Cytomegalovirus and ulcerative colitis: Place of antiviral therapy*. World journal of gastroenterology, 2016. **22**(6): p. 2030.
19. Kalkan, I.H. and U. Dağlı, *What is the most accurate method for the diagnosis of cytomegalovirus (CMV) enteritis or colitis?* The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology, 2010. **21**(1): p. 83-86.

20. Delvincourt, M., et al., *The impact of cytomegalovirus reactivation and its treatment on the course of inflammatory bowel disease*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2014. **39**(7): p. 712-720.
21. Nguyen, M., et al., *Cytomegalovirus reactivation in ulcerative colitis patients*. Ulcers, 2011. **2011**.
22. Helzer, J.E., et al., *A controlled study of the association between ulcerative colitis and psychiatric diagnoses*. Digestive diseases and sciences, 1982. **27**(6): p. 513-518.
23. Andrews, H., P. Barczak, and R. Allan, *Psychiatric illness in patients with inflammatory bowel disease*. Gut, 1987. **28**(12): p. 1600-1604.
24. Xia, B., et al., *Inflammatory bowel disease in the Hubei Province of China*. World journal of gastroenterology, 1997. **3**(2): p. 119.
25. Shivananda, S., et al., *Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD)*. Gut, 1996. **39**(5): p. 690-697.
26. Lakatos, L. and P.L. Lakatos, *Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe?* Postgraduate medical journal, 2006. **82**(967): p. 332-337.
27. Ouyang, Q., et al., *The emergence of inflammatory bowel disease in the Asian Pacific region*. Current opinion in gastroenterology, 2005. **21**(4): p. 408-413.
28. Molinie, F., et al., *Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988–1999)*. Gut, 2004. **53**(6): p. 843-848.
29. Lakatos, P.L., *Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down?* World journal of gastroenterology: WJG, 2006. **12**(38): p. 6102.
30. Molodecky, N.A., et al., *Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review*. Gastroenterology, 2012. **142**(1): p. 46-54. e42.
31. Cosnes, J., et al., *Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology, 2011. **140**(6): p. 1785-1794. e4.
32. Loftus, E.V., *Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences*. Gastroenterology, 2004. **126**(6): p. 1504-1517.
33. Odes, H.S., et al., *Epidemiology of Crohn's disease in southern Israel*. American Journal of Gastroenterology, 1994. **89**(10).
34. Sood, A., et al., *Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India*. Gut, 2003. **52**(11): p. 1587-1590.
35. Yang, S.K., et al., *Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the Songpa-Kangdong District, Seoul, Korea, 1986–1997*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2000. **15**(9): p. 1037-1042.
36. Morita, N., et al., *Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan: nationwide epidemiological survey during the year 1991*. Journal of gastroenterology, 1995. **30**: p. 1-4.
37. Tozun, N., et al., *Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey*. Journal of clinical gastroenterology, 2009. **43**(1): p. 51-57.
38. Ekblom, A., et al., *The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden*. Gastroenterology, 1991. **100**(2): p. 350-358.
39. Munkholm, P., et al., *Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence*. Scandinavian journal of gastroenterology, 1992. **27**(7): p. 609-614.

40. Loftus, E., et al., *Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: incidence, prevalence, and survival*. Gut, 2000. **46**(3): p. 336-343.
41. Baumgart, D.C. and W.J. Sandborn, *Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies*. The Lancet, 2007. **369**(9573): p. 1641-1657.
42. Scaldaferri, F. and C. Fiocchi, *Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis*. Journal of digestive diseases, 2007. **8**(4): p. 171-178.
43. Stefanelli, T., et al., *New insights into inflammatory bowel disease pathophysiology: paving the way for novel therapeutic targets*. Current drug targets, 2008. **9**(5): p. 413-418.
44. Halme, L., et al., *Family and twin studies in inflammatory bowel disease*. World journal of gastroenterology: WJG, 2006. **12**(23): p. 3668.
45. Price, W., *A high incidence of chronic inflammatory bowel disease in patients with Turner's syndrome*. Journal of medical genetics, 1979. **16**(4): p. 263-266.
46. Gahl, W.A., et al., *Genetic defects and clinical characteristics of patients with a form of oculocutaneous albinism (Hermansky–Pudlak syndrome)*. New England Journal of Medicine, 1998. **338**(18): p. 1258-1265.
47. Visser, G., et al., *Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I*. The Journal of pediatrics, 2000. **137**(2): p. 187-191.
48. Bennett, C.L., et al., *The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3*. Nature genetics, 2001. **27**(1): p. 20.
49. Maillard, M.H., et al., *The Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for the function of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells*. Journal of Experimental Medicine, 2007. **204**(2): p. 381-391.
50. Danze, P., et al., *Association of HLA class II genes with susceptibility to Crohn's disease*. Gut, 1996. **39**(1): p. 69-72.
51. Mathew, C.G., D.F. Easton, and J.E. Lennard-Jones, *HLA and inflammatory bowel disease*. The Lancet, 1996. **348**(9019): p. 68.
52. Hesresbach, D., et al., *Investigation of the association of major histocompatibility complex genes, including HLA class I, class II and TAP genes, with clinical forms of Crohn's disease*. International Journal of Immunogenetics, 1996. **23**(2): p. 141-151.
53. Okada, Y., et al., *HLA-Cw* 1202-B* 5201-DRB1* 1502 haplotype increases risk for ulcerative colitis but reduces risk for Crohn's disease*. Gastroenterology, 2011. **141**(3): p. 864-871. e5.
54. Bouma, G. and W. Strober, *The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease*. Nature reviews. Immunology, 2003. **3**(7): p. 521.
55. Hampe, J., et al., *Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study*. The Lancet, 2002. **359**(9318): p. 1661-1665.
56. Hugat, J., M. Chamaillard, and H. Zouali, *Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease*. Nature, 2001. **411**: p. 599-603.
57. Ogura, Y., et al., *A frameshift mutation in NOD2 associated with NOD2 wild type CEACAM6 receptor ileal colonization by AIEC NOD2 mutant susceptibility to Crohn's disease*. Nature, 2001. **411**: p. 603-606.
58. Fisher, S.A., et al., *Genetic determinants of ulcerative colitis include the ECM1 locus and five loci implicated in Crohn's disease*. Nature genetics, 2008. **40**(6): p. 710-712.
59. McCarroll, S.A., et al., *Deletion polymorphism upstream of IRGM associated with altered IRGM expression and Crohn's disease*. Nature genetics, 2008. **40**(9): p. 1107-1112.

60. Duerr, R.H., et al., *A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene*. science, 2006. **314**(5804): p. 1461-1463.
61. Brand, S., *Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease*. Gut, 2009. **58**(8): p. 1152-1167.
62. Peltekova, V.D., et al., *Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease*. Nature genetics, 2004. **36**(5): p. 471.
63. Shekhawat, P.S., et al., *Spontaneous development of intestinal and colonic atrophy and inflammation in the carnitine-deficient jvs (OCTN2^{-/-}) mice*. Molecular genetics and metabolism, 2007. **92**(4): p. 315-324.
64. Kaser, A., S. Zeissig, and R.S. Blumberg, *Genes and environment: how will our concepts on the pathophysiology of IBD develop in the future?* Digestive diseases, 2010. **28**(3): p. 395-405.
65. Macpherson, A., et al., *Mucosal antibodies in inflammatory bowel disease are directed against intestinal bacteria*. Gut, 1996. **38**(3): p. 365-375.
66. Smythies, L.E., et al., *Human intestinal macrophages display profound inflammatory anergy despite avid phagocytic and bacteriocidal activity*. Journal of Clinical Investigation, 2005. **115**(1): p. 66.
67. Denning, T.L., et al., *Lamina propria macrophages and dendritic cells differentially induce regulatory and interleukin 17-producing T cell responses*. Nature immunology, 2007. **8**(10): p. 1086.
68. Kamada, N., et al., *Unique CD14⁺ intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN- γ axis*. The Journal of clinical investigation, 2008. **118**(6): p. 2269.
69. Rutgeerts, P., S. Vermeire, and G. Van Assche, *Biological therapies for inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology, 2009. **136**(4): p. 1182-1197.
70. Ito, H., et al., *A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease*. Gastroenterology, 2004. **126**(4): p. 989-996.
71. Hendrickson, B.A., R. Gokhale, and J.H. Cho, *Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease*. Clinical microbiology reviews, 2002. **15**(1): p. 79-94.
72. Wallace, K.L., et al., *Immunopathology of inflammatory bowel disease*. World journal of gastroenterology: WJG, 2014. **20**(1): p. 6.
73. Van Driel, I.R. and D.K. Ang, *Role of regulatory T cells in gastrointestinal inflammatory disease*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2008. **23**(2): p. 171-177.
74. Sun, X., et al., *A critical role of CD30 ligand/CD30 in controlling inflammatory bowel diseases in mice*. Gastroenterology, 2008. **134**(2): p. 447-458. e3.
75. Hueber, W., et al., *Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial*. Gut, 2012. **61**(12): p. 1693-1700.
76. Mahida, Y.R. and V.E. Rolfe, *Host-bacterial interactions in inflammatory bowel disease*. Clinical Science, 2004. **107**(4): p. 331-341.
77. Farrell, R.J. and J.T. LaMont, *Microbial factors in inflammatory bowel disease*. Gastroenterology clinics of North America, 2002. **31**(1): p. 41-62.
78. Feller, M., et al., *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet infectious diseases, 2007. **7**(9): p. 607-613.
79. Barnich, N. and A. Darfeuille-Michaud, *Adherent-invasive Escherichia coli and Crohn's disease*. Current opinion in gastroenterology, 2007. **23**(1): p. 16-20.

80. Darfeuille-Michaud, A., et al., *High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease*. Gastroenterology, 2004. **127**(2): p. 412-421.
81. Graham, D.Y., H.H. Yoshimura, and M.K. Estes, *DNA hybridization studies of the association of Pseudomonas maltophilia with inflammatory bowel diseases*. The Journal of laboratory and clinical medicine, 1983. **101**(6): p. 940-954.
82. Liu, Y., et al., *Immunocytochemical evidence of Listeria, Escherichia coli, and Streptococcus antigens in Crohn's disease*. Gastroenterology, 1995. **108**(5): p. 1396-1404.
83. Kangro, H., et al., *A prospective study of viral and mycoplasma infections in chronic inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 1990. **98**(3): p. 549-553.
84. Luther, J., et al., *Association between Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: A meta-analysis and systematic review of the literature*. Inflammatory bowel diseases, 2010. **16**(6): p. 1077-1084.
85. Main, J., et al., *Antibody to Saccharomyces cerevisiae (bakers' yeast) in Crohn's disease*. BMJ: British Medical Journal, 1988. **297**(6656): p. 1105.
86. Abubakar, I., et al., *Detection of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis from patients with Crohn's disease using nucleic acid-based techniques: a systematic review and meta-analysis*. Inflammatory bowel diseases, 2008. **14**(3): p. 401-410.
87. Ricanek, P., et al., *Paucity of mycobacteria in mucosal bowel biopsies from adults and children with early inflammatory bowel disease*. Journal of Crohn's and Colitis, 2010. **4**(5): p. 561-566.
88. Qin, J., et al., *A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing*. nature, 2010. **464**(7285): p. 59.
89. Sonnenberg, M.S., *Pathogenic strategies of enteric bacteria*. Nature, 2000. **406**(6797): p. 768.
90. Neish, A.S., et al., *Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of I κ B- α ubiquitination*. Science, 2000. **289**(5484): p. 1560-1563.
91. Colletti, T., *IBD--recognition, diagnosis, and therapeutics: an accurate diagnosis is crucial in managing ulcerative colitis and Crohn's disease; the clinical presentation and the use of endoscopy are essential to the evaluation of inflammatory bowel disease*. JAAPA-Journal of the American Academy of Physician Assistants, 2004. **17**(5): p. 16-23.
92. Everhart, J.E. and C.E. Ruhl, *Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas*. Gastroenterology, 2009. **136**(4): p. 1134-1144.
93. Monsen, U., et al., *Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis*. Scandinavian journal of gastroenterology, 1987. **22**(2): p. 214-218.
94. Lashner, B.A., et al., *Prevalence and incidence of inflammatory bowel disease in family members*. Gastroenterology, 1986. **91**(6): p. 1396-1400.
95. Higuchi, L.M., et al., *A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women*. The American journal of gastroenterology, 2012. **107**(9): p. 1399.
96. Sutherland, L.R., et al., *Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease*. Gastroenterology, 1990. **98**(5): p. 1123-1128.
97. Merrett, M., et al., *Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis*. Gut, 1996. **38**(3): p. 362-364.

98. Sakamoto, N., et al., *Dietary risk factors for inflammatory bowel disease A Multicenter Case-Control Study in Japan*. Inflammatory bowel diseases, 2005. **11**(2): p. 154-163.
99. Tragnone, A., et al., *Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease*. European journal of gastroenterology & hepatology, 1995. **7**(1): p. 47-51.
100. Vessey, M., et al., *Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age*. Br Med J (Clin Res Ed), 1986. **292**(6528): p. 1101-1103.
101. Godet, P., G. May, and L. Sutherland, *Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease*. Gut, 1995. **37**(5): p. 668-673.
102. Klein, A. and R. Eliakim, *Non steroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease*. Pharmaceuticals, 2010. **3**(4): p. 1084-1092.
103. Sandler, R.S., *Appendectomy and ulcerative colitis*. The Lancet, 1998. **352**(9143): p. 1797-1798.
104. Andersson, R.E., et al., *Appendectomy and protection against ulcerative colitis*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**(11): p. 808-814.
105. Munkholm, P., *Crohn's disease--occurrence, course and prognosis. An epidemiologic cohort-study*. Danish medical bulletin, 1997. **44**(3): p. 287-302.
106. Lichtenstein, G.R., S.B. Hanauer, and W.J. Sandborn, *Management of Crohn's disease in adults*. The American journal of gastroenterology, 2009. **104**(2): p. 465.
107. Mekhjian, H.S., et al., *Clinical features and natural history of Crohn's disease*. Gastroenterology, 1979. **77**(4): p. 898-906.
108. Feldman, M., L.S. Friedman, and L.J. Brandt, *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease E-Book: Pathophysiology, Diagnosis, Management, Expert Consult Premium Edition-Enhanced Online Features*. Vol. 1. 2010: Elsevier Health Sciences.
109. Schwartz, D.A., et al., *The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota*. Gastroenterology, 2002. **122**(4): p. 875-880.
110. Zholudev, A., et al., *Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype*. The American journal of gastroenterology, 2004. **99**(11): p. 2235.
111. Quinton, J., et al., *Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role*. Gut, 1998. **42**(6): p. 788-791.
112. Sostegni, R., et al., *Crohn's disease: monitoring disease activity*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2003. **17**(s2): p. 11-17.
113. Vermeire, S., et al., *Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2010. **8**(4): p. 357-363.
114. Zheng, J.J., *Clinical aspects of ulcerative colitis in mainland China*. Journal of Digestive Diseases, 2006. **7**(2): p. 71-75.
115. Rao, S., C. Holdsworth, and N. Read, *Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis*. Gut, 1988. **29**(3): p. 342-345.
116. Farmer, R.G., K.A. Easley, and G.B. Rankin, *Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis*. Digestive diseases and sciences, 1993. **38**(6): p. 1137-1146.
117. Gan, S.I. and P. Beck, *A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management*. The American journal of gastroenterology, 2003. **98**(11): p. 2363.

118. Reese, G.E., et al., *Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease*. The American journal of gastroenterology, 2006. **101**(10): p. 2410.
119. Truelove, S.C. and L. Witts, *Cortisone in ulcerative colitis*. British medical journal, 1955. **2**(4947): p. 1041.
120. Schroeder, K.W., W.J. Tremaine, and D.M. Ilstrup, *Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis*. New England Journal of Medicine, 1987. **317**(26): p. 1625-1629.
121. Seldenrijk, C., et al., *Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications*. Gut, 1991. **32**(12): p. 1514-1520.
122. Waye, J.D., *Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications and differential diagnosis*. Medical Clinics of North America, 1990. **74**(1): p. 51-65.
123. Bernstein, C.N., et al., *Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis: a prospective study*. Gastrointestinal endoscopy, 1995. **42**(3): p. 232-237.
124. Gomes, P., et al., *Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease*. Gut, 1986. **27**(1): p. 92-95.
125. Annese, V., et al., *European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease*. Journal of Crohn's and Colitis, 2013. **7**(12): p. 982-1018.
126. Philpotts, L.E., et al., *Colitis: use of CT findings in differential diagnosis*. Radiology, 1994. **190**(2): p. 445-449.
127. Magro, F., et al., *European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease* ☆. Journal of Crohn's and Colitis, 2013. **7**(10): p. 827-851.
128. Levesque, B.G., et al., *Cost effectiveness of alternative imaging strategies for the diagnosis of small-bowel Crohn's disease*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2010. **8**(3): p. 261-267. e4.
129. Maccioni, F., et al., *Evaluation of Crohn disease activity with magnetic resonance imaging*. Abdominal imaging, 2000. **25**(3): p. 219-228.
130. Melmed, G.Y., et al., *Predicting a change in diagnosis from ulcerative colitis to Crohn's disease: a nested, case-control study*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2007. **5**(5): p. 602-608.
131. Miner, P., R. Daly, and T. Nester. *THE EFFECT OF VARYING DOSE INTERVALS OF MESALAMINE ENEMAS FOR THE PREVENTION OF RELAPSE IN DISTAL ULCERATIVE-COLITIS*. in *Gastroenterology*. 1994. WB SAUNDERS CO INDEPENDENCE SQUARE WEST CURTIS CENTER, STE 300, PHILADELPHIA, PA 19106-3399.
132. Habal, F., A. Kirkpatrick, and G. Greenberg, *Long term safety of 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease: a seven year follow-up*. Am J Gastroenterol, 1994. **89**: p. A 1691.
133. Bresci, G., G. Parisi, and S. Banti, *Long-term therapy with 5-aminosalicylic acid in Crohn's disease: is it useful? Our four years experience*. International journal of clinical pharmacology research, 1994. **14**(4): p. 133-138.
134. Hanauer, S.B. and U. Strömberg, *Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2004. **2**(5): p. 379-388.
135. Hawthorne, A. and C. Hawkey, *Immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease*. Drugs, 1989. **38**(2): p. 267-288.

136. Ford, A.C., et al., *Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis*. The American journal of gastroenterology, 2011. **106**(4): p. 590.
137. Lennard, L., *The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine*. European journal of clinical pharmacology, 1992. **43**(4): p. 329-339.
138. Thomas, C.W., et al., *Selective inhibition of inflammatory gene expression in activated T lymphocytes: a mechanism of immune suppression by thiopurines*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2005. **312**(2): p. 537-545.
139. Kandiel, A., et al., *Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine*. Gut, 2005. **54**(8): p. 1121-1125.
140. Singh, H., et al., *Increased risk of nonmelanoma skin cancers among individuals with inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 2011. **141**(5): p. 1612-1620.
141. Feagan, B.G., et al., *A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease*. New England Journal of Medicine, 2000. **342**(22): p. 1627-1632.
142. Inoue, T., et al., *The efficacy of oral tacrolimus in patients with moderate/severe ulcerative colitis not receiving concomitant corticosteroid therapy*. Internal Medicine, 2013. **52**(1): p. 15-20.
143. Sandborn, W.J., et al., *Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial*. Gastroenterology, 2003. **125**(2): p. 380-388.
144. Lee, T.W. and R.N. Fedorak, *Tumor necrosis factor- α monoclonal antibodies in the treatment of inflammatory bowel disease: clinical practice pharmacology*. Gastroenterology clinics of North America, 2010. **39**(3): p. 543-557.
145. Hanauer, S.B., et al., *Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial*. The Lancet, 2002. **359**(9317): p. 1541-1549.
146. Sands, B.E., et al., *Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(9): p. 876-885.
147. Keane, J., et al., *Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(15): p. 1098-1104.
148. Geborek, P., et al., *Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2005. **64**(5): p. 699-703.
149. Mohan, N., et al., *Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor α therapy for inflammatory arthritides*. Arthritis & Rheumatology, 2001. **44**(12): p. 2862-2869.
150. Gabriel, S.E., *Tumor necrosis factor inhibition: a part of the solution or a part of the problem of heart failure in rheumatoid arthritis?* Arthritis & Rheumatology, 2008. **58**(3): p. 637-640.
151. Colombel, J.-F., et al., *Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease*. Gut, 2009.
152. Sandborn, W.J., et al., *Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease*. New England Journal of Medicine, 2007. **357**(3): p. 228-238.
153. Lippert, E., M. Müller, and C. Ott, *Golimumab in unresponsive ulcerative colitis*. Biologics: targets & therapy, 2014. **8**: p. 207.
154. Feagan, B.G., et al., *Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the $\alpha 4\beta 7$ integrin*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2008. **6**(12): p. 1370-1377.

155. Sandborn, W.J., et al., *Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(8): p. 711-721.
156. Van Assche, G., et al., *Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease*. New England Journal of Medicine, 2005. **353**(4): p. 362-368.
157. Sandborn, W.J., et al., *Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease*. New England Journal of Medicine, 2012. **367**(16): p. 1519-1528.
158. Sandborn, W.J., et al., *A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2014. **12**(9): p. 1485-1493. e2.
159. Yacyshyn, B., et al., *A randomized, double-masked, placebo-controlled study of alicaforsen, an antisense inhibitor of intercellular adhesion molecule 1, for the treatment of subjects with active Crohn's disease*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2007. **5**(2): p. 215-220.
160. Kruis, W., et al., *Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine*. Gut, 2004. **53**(11): p. 1617-1623.
161. Furrie, E., et al., *Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial*. Gut, 2005. **54**(2): p. 242-249.
162. Doherty, G., et al., *Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for post-operative Crohn's disease*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2010. **31**(8): p. 802-809.
163. Sutherland, L., et al., *Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease*. Gut, 1991. **32**(9): p. 1071-1075.
164. Sato, K., T. Chiba, and T. Ohkusa, *Serial changes of cytokines in active ulcerative colitis: effects of antibiotic combination therapy*. Hepatogastroenterology, 2009. **56**(93): p. 1016-21.
165. Sandborn, W.J., et al., *Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Annals of internal medicine, 1997. **126**(5): p. 364-371.
166. Schwörer, H., et al., *Successful treatment of megacolon associated with colitis with a nitric oxide synthase inhibitor*. The American journal of gastroenterology, 2001. **96**(7): p. 2273-2274.
167. Stinski, M.F. and T.E. Shenk, *Human Cytomegalovirus. Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2008: Springer.
168. Richman, D.D., R.J. Whitley, and F.G. Hayden, *Clinical virology*. 2009: American Society for Microbiology Press.
169. Yilmazer, M., et al., *Afyon Bölgesinde yaşayan gebe kadınlarda toksoplazma, sitomegalovirus, rubella, hepatit B, hepatit C seropozitiflik oranları*. 2004.
170. Criscuoli, V., M.R. Rizzuto, and M. Cottone, *Cytomegalovirus and inflammatory bowel disease: is there a link?* World journal of gastroenterology: WJG, 2006. **12**(30): p. 4813.
171. Kandiel, A. and B. Lashner, *Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease*. The American journal of gastroenterology, 2006. **101**(12): p. 2857.
172. Ljungman, P., P. Griffiths, and C. Paya, *Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients*. Clinical infectious diseases, 2002. **34**(8): p. 1094-1097.

173. Siegal, D.S., N. Hamid, and B.A. Cunha, *Cytomegalovirus colitis mimicking ischemic colitis in an immunocompetent host*. Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care, 2005. **34**(4): p. 291-294.
174. Chou, S., *Newer methods for diagnosis of cytomegalovirus infection*. Reviews of infectious diseases, 1990. **12**(Supplement_7): p. S727-S736.
175. Van der Bij, W., et al., *Comparison between viremia and antigenemia for detection of cytomegalovirus in blood*. Journal of clinical microbiology, 1988. **26**(12): p. 2531-2535.
176. Beswick, L., B. Ye, and D.R. van Langenberg, *Toward an Algorithm for the Diagnosis and Management of CMV in Patients with Colitis*. Inflammatory bowel diseases, 2016. **22**(12): p. 2966-2976.
177. Kotton, C.N., et al., *Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation*. Transplantation, 2013. **96**(4): p. 333-360.
178. Emery, V., et al., *Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation*. British journal of haematology, 2013. **162**(1): p. 25-39.
179. Rahier, J., et al., *Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease*. Journal of Crohn's and Colitis, 2014. **8**(6): p. 443-468.
180. Römken, T.E., et al., *Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: A systematic review*. World journal of gastroenterology, 2016. **22**(3): p. 1321.
181. Powell, R.D., et al., *Cytomegalic inclusion disease and ulcerative colitis: report of a case in a young adult*. The American journal of medicine, 1961. **30**(2): p. 334-340.
182. Lawlor, G. and A.C. Moss, *Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander?* Inflammatory bowel diseases, 2010. **16**(9): p. 1620-1627.
183. Papadakis, K.A., et al., *Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease*. The American journal of gastroenterology, 2001. **96**(7): p. 2137-2142.
184. Hommes, D.W., et al., *The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease. A systematic review and evidence-based recommendations for future research*. Inflammatory bowel diseases, 2004. **10**(3): p. 245-250.
185. Kambham, N., et al., *Cytomegalovirus infection in steroid-refractory ulcerative colitis: a case-control study*. The American journal of surgical pathology, 2004. **28**(3): p. 365-373.
186. Dimitroulia, E., et al., *Frequent detection of cytomegalovirus in the intestine of patients with inflammatory bowel disease*. Inflammatory bowel diseases, 2006. **12**(9): p. 879-884.
187. Knösel, T., et al., *Prevalence of infectious pathogens in Crohn's disease*. Pathology-Research and Practice, 2009. **205**(4): p. 223-230.
188. Kim, Y.S., et al., *Cytomegalovirus infection in patients with new onset ulcerative colitis: a prospective study*. Hepato-gastroenterology, 2012. **59**(116): p. 1098-1101.
189. Kim, J.W., et al., *Clinical utility of cytomegalovirus antigenemia assay and blood cytomegalovirus DNA PCR for cytomegaloviral colitis patients with moderate to severe ulcerative colitis*. Journal of Crohn's and Colitis, 2014. **8**(7): p. 693-701.
190. Kim, Y.S., et al., *The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study*. Journal of clinical gastroenterology, 2012. **46**(1): p. 51-56.

191. Domènech, E., et al., *Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy*. Inflammatory bowel diseases, 2008. **14**(10): p. 1373-1379.
192. Lee, H.-S., et al., *Risk factors and clinical outcomes associated with cytomegalovirus colitis in patients with acute severe ulcerative colitis*. Inflammatory bowel diseases, 2016. **22**(4): p. 912-918.
193. Minami, M., et al., *Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan*. World journal of gastroenterology: WJG, 2007. **13**(5): p. 754.
194. D'Ovidio, V., et al., *Cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients undergoing anti-TNF α therapy*. Journal of Clinical Virology, 2008. **43**(2): p. 180-183.
195. Osaki, R., et al., *Acute cytomegalovirus infection superimposed on corticosteroid-naïve ulcerative colitis*. Internal Medicine, 2008. **47**(14): p. 1341-1344.
196. Zhang, W.X., et al., *Effects of cytomegalovirus infection on the prognosis of inflammatory bowel disease patients*. Experimental and therapeutic medicine, 2016. **12**(5): p. 3287-3293.
197. Garrido, E., et al., *Clinical significance of cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2013. **19**(1): p. 17.
198. Lavagna, A., et al., *Infliximab and the risk of latent viruses reactivation in active Crohn's disease*. Inflammatory bowel diseases, 2007. **13**(7): p. 896-902.
199. Wada, Y., et al., *Intractable ulcerative colitis caused by cytomegalovirus infection: a prospective study on prevalence, diagnosis, and treatment*. Diseases of the colon and rectum, 2003. **46**(10 Suppl): p. S59-65.
200. Gauss, A., et al., *Intestinal cytomegalovirus infection in patients hospitalized for exacerbation of inflammatory bowel disease: a 10-year tertiary referral center experience*. European journal of gastroenterology & hepatology, 2015. **27**(6): p. 712-720.
201. Köroğlu, E. and A.F. Celik, *Prevalence, predictive factors and ideal treatment of cytomegalovirus infection in IBD patients*. The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology, 2011. **23**: p. 35-40.
202. Zhang, C., et al., *Cytomegalovirus-related hospitalization is associated with adverse outcomes and increased health-care Resource utilization in inflammatory bowel disease*. Clinical and translational gastroenterology, 2016. **7**(3): p. e150.
203. Kim, J.J., et al., *Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease*. Digestive diseases and sciences, 2010. **55**(4): p. 1059-1065.
204. Pillet, S., et al., *Infliximab does not worsen outcomes during flare-ups associated with cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis*. Inflammatory bowel diseases, 2015. **21**(7): p. 1580-1586.
205. do Carmo, A.M., et al., *Cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease is not associated with worsening of intestinal inflammatory activity*. PLoS One, 2014. **9**(11): p. e111574.
206. Campos, S.T., F.A. Portela, and L. Tomé, *Cytomegalovirus, inflammatory bowel disease, and anti-TNF α* . International journal of colorectal disease, 2017. **32**(5): p. 645-650.
207. Lavagna, A., et al., *The hazardous burden of Herpesviridae in inflammatory bowel disease: the case of refractory severe ulcerative colitis*. Digestive and liver disease, 2006. **38**(12): p. 887-893.

208. Yoshino, T., H. Nakase, and M. Matsuura, *mucosal PCR for cytomegalovirus in refractory ulcerative colitis*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2012. **36**(8): p. 811-812.
209. Matsumoto, S. and Y. Yoshida, *What are the factors that affect hospitalization and surgery for aggravation of ulcerative colitis?* *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2014. **26**(3): p. 282-287.
210. Zidar, N., et al., *Diagnosing cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease—by immunohistochemistry or polymerase chain reaction?* *Virchows Archiv*, 2015. **466**(5): p. 533-539.



10. EKLER

Ek-1: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CHAI)

Klinik ve Laboratuvar Değişkenleri	Faktör Ağırlık Katsayısı
Yedi gün boyunca her bir gün sıvı veya yumuşak dışkılama sayısı	X2
Yedi gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arasında değerlendirilerek)	X5
Yedi gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0: iyi; 4: çok kötü)	x7
Komplikasyon varlığı	x20
İshal nedeni ile loperamid veya opiat alımı	x30
Abdominal kitle varlığı (0: yok; 2: şüpheli; 5: kesin)	x10
Hematokrit (erkek için <%47 ; kadın için <%42)	x6
Hasta kilosundaki standart sapma	x1

TOPLAM SKOR: 150 < remisyon
150 - 450 orta şiddette hastalık
450 > ağır hastalık

Ek-2: Harvey-Bradshaw İndeksi

Genel iyilik hali	0 çok iyi 1 ortalamanın biraz altında 2 kötü 3 çok kötü 4 berbat
Karın ağrısı	0 yok 1 hafif 2 ortalama 3 ciddi
Günlük sıvı dışkılama sayısı	Herbiri için 1 puan
Abdominal kitle	0 yok 1 şüpheli 2 kesin 3 kesin ve gergin
Komplikasyonlar	Herbiri için 1 puan; Artralji Üveit Eritema nodosum Aftöz ülser Pyoderma gangrenosum Anal fissür Yeni fistül Apse

Toplam Skor: 5< Remisyon

5-7 Hafif şiddette hastalık

8-16 Orta şiddette hastalık

16> Şiddetli hastalık

Ek-3: ÜK aktivitesine göre sınıflama (Truelove- Witts kriterleri)*

	Hafif	Şiddetli
Kanlı gaita/gün	≤ 4	≥ 6
Dışkıda kan	çok az miktarda	sıklıkla
Nabız/ dk	normal	>90
Vücut sıcaklığı	normal	$>37,5^{\circ} \text{C}$
Hemoglobin g/dl	normal	transfüzyon ihtiyacı
Sedimentasyon mm/sa	≤ 30	>30

*Hafif ve şiddetli arasındaki aktivite orta şiddetli olarak değerlendirilmektedir.

Ek-4: Mayo Skarlama Sistemi*

Dışkılama Sayısı	0-Normal Sayıda 1-Normalden 1-2 fazla 2-Normalden 3-4 fazla 3-Normalden 5 veya daha fazla
Rektal Kanama	0-Kan yok 1-Yarısından az seferde kan izleri 2-Çoğu kez olan kanama 3-Yalnızca kan görülmesi
Endoskopi bulguları	0- Normal veya inaktif kolit 1-Eritem vasküler yapıda bozulma, hafif frajil 2-Belirgin eritem, vasküler yapıda kayıp, frajilite erozyonlar 3-Spontane kanama, ülserler
Klinisyenin global değerlendirmesi	0-Normal 1-Hafif Kolit 2-Orta Kolit 3-Şiddetli Kolit

***Puanlama 0-12 arasında değişmektedir.**

≤ 2: inaktif hastalık

3-5 : hafif şiddetli hastalık

6-10 : orta şiddetli hastalık

≥ 10 : ciddi şiddetli hastalık

Ek-5: Baron indeksi

Grade 0	Kolon mukozasında solukluk, vasküler yapılar belirgin, ince submukozal nodülerite, terminal arteriollerde neovaskülarizasyon
Grade 1	Normal mukozayı maskeleyen eritemli, ödemli, yumuşak, parlak mukoza
Grade 2	Eritemli, ödemli mukoza, ince granülerite, spontan mukozal hemoraji, mukozaya dokunmakla hafifçe kanama
Grade 3	Eritemli, ödemli, granüler, spontan kanama lümende mukopürülan materyel, bazen mukozal ülserler

Ek-6: Rachmilewitz indeksi*

Endoskopik Bulgu	Skor
Granülasyon	
Yok	0
Var	2
Vasküler Pattern	
Normal	0
Azalmış	1
Yok (izlenmiyor)	2
Frajilite	
Yok	0
Dokunma ile kanama	2
Spontan kanama	4
Mukozal Hasar (mukus, fibrin, eksuda, erozyon, ülser)	
Yok	0
Hafif	2
Şiddetli	4

* 0-4 remisyon, >4 aktif hastalık

Ek-7: Crohn Hastalığı Endoskopik Şiddet İndeksi (CDEIS)

Değişken	Rektum	Sigmoid ve Dessendan kolon	Transvers Kolon	Assendan Kolon	İleum	Toplam
Derin Ülser (0:ülser yok, 12:var)	0-12	0-12	0-12	0-12	0-12	T1
Yüzeyel Ülser (0:ülser yok, 6:var)	0-6	0-6	0-6	0-6	0-6	T2
Ülser Yüzeyi (0-10 cm)	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10	T3
Lezyon Yüzeyi (0-10 cm)	0-10	0-10	0-10	0-10	0-10	T4
T1+T2+T3+T4						TA
Tutulan Segment Sayısı (1-5)						n
TA/n						TB
Herhangi bir segmentte ülsere stenoz (3 puan eklenecek)						TC
Herhangi bir segmentte ülsersiz stenoz (3 puan ekle)						TD
TB+TC+TD						CDEIS

Toplam Skor: 0-44

Endoskopik yanıt > 5 puan azalma

Endoskopik remisyon CDEIS < 6 puan

Komple endoskopik remisyon < 3puan

Mukozal iyileşme hiç ülser izlenmemesidir

Ek-8: Crohn Hastalığı Basit Endoskopik Skoru (SES-CD)

Değişken	0	1	2	3
Ülser çapı (cm)	yok	aftöz 0.1-0.5cm	Büyük 0.5-2 cm	çok büyük > 2 cm
Ülsere yüzey	yok	<%10	%10-20	>%20
Etkilenen yüzey	yok	<%50	%50-75	>%75
Darlık varlığı	yok	Tek geçilebilir	Multipl, geçilebilir	Geçilemez

5 barsak segmenti için (ileum, sağ kolon, transvers kolon, sol kolon, rektum) değişkenlerin toplamı (0-3).



Ek-9 Etik Kurul

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İnflamatuvar Barsak Hastalığı'nda Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu sıklığı, risk faktörleri ve klinik seyir
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Murat TÖRÜNER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Gastroenteroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
	Diğer ise belirtiniz: Vaka Raporu/Serisi				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

M. Mellî



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İnflamatuvar Barsak Hastalığı'nda Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu sıklığı, risk faktörleri ve klinik seyir
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLÂN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:19-960-16	Tarih: 12 Aralık 2016		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>M. Melli</i>
Prof.Dr.Irfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>M. Soykan</i>
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>S. Öztürk</i>
Prof.Dr.Seher DEMİRER	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	<i>A. Demirer</i>
Prof.Dr.Şule ŞENGÜL	Nefroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>S. Şengül</i>
Prof.Dr.İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>I. İlhan</i>
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>S. Sivri</i>
Prof.Dr.Zarife ŞENOC AK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	<i>Z. Şenocak</i>
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>B. Çakır</i>
Doç.Dr.Süha YAĞCIOĞLU	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>S. Yağcıoğlu</i>
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	<i>D. Öztuna</i>
Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>S. Koçak</i>
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	<i>N. Kutlay</i>
Yrd.Doç.Dr.Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	H.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>O. İlgili</i>
İffet BERKTAŞ	Matematik Mühendisliği	Türkiye Kömür İşletmeleri Genel Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>I. Berktaş</i>

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.